サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 45

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　背景及び概観 6

1.1　製剤開発過程の概要 7

1.2　生物薬剤学試験の概要 9

1.2.1　確定的試験（definitive studies） 10

1.2.2　予備的（補助）試験 11

1.3　生物分析法 11

1.3.1　インスリン グラルギン及びリキシセナチド分析法に関する生物分析試験 11

1.3.1.1　遊離型インスリン グラルギン 11

1.3.1.2　総リキシセナチド 12

1.3.2　抗インスリン抗体、抗リキシセナチド抗体及び抗リキシセナチド中和抗体の生物学的分析法に関する試験 13

1.3.2.1　抗インスリン抗体 14

1.3.2.2　抗リキシセナチド抗体 14

1.3.2.3　抗リキシセナチド中和抗体 15

2　個々の試験結果の要約 17

2.1　生物薬剤学試験 17

2.1.1　1 型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン及びリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR10880 試験） 17

2.1.2　健康被験者を対象としたインスリン グラルギン及びリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR12547 試験） 21

2.1.3　1 型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン及びリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティ及び活性に関する正常血糖クランプ試験（BDR11578 試験） 23

2.1.4　健康被験者を対象とした HOE901/AVE0010 の相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11540 試験） 25

3 全試験を通しての結果の比較と解析 26

参 考 文 献 27

4 付録 28

表　目　次

表 1 - 生物薬剤学試験の概要 7

表 2 - ランタス（100 単位/mL）、リキスミア及び HOE901/AVE0010 中のインスリン グラルギン 及びリキシセナチドの組成 8

表 3 -臨床試験で使用した抗インスリン抗体、抗リキシセナチド抗体及び抗リキシセナチド中和抗体分析法 13

表 4 - リキシセナチド（0.264 µg/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T1/R1 の点推定値 及びその 90% 信頼区間（CI）（BDR10880 試験） 18

表 5 - リキシセナチド（0.100 µg/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T2/R2 の点推定値 及びその 90% CI（BDR10880 試験） 18

表 6 - インスリン グラルギン（0.4 単位/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T1/R1 の点推定値 及びその 90% CI（BDR10880 試験） 19

表 7 - インスリン グラルギン（0.4 単位/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T2/R2 の点推定値 及びその 90% CI（BDR10880 試験） 19

表 8 - GIR パラメータ：投与間の比（T1/R1）の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験） 20

表 9 - GIR パラメータ：投与間の比（T2/R2）の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験） 20

表 10 - リキシセナチド曝露量の投与間の比の点推定値及びその 90% CI（BDR12547 試験） 22

表 11 - GIR-AUC 及び GIR_{max}：T/R の点推定値及びその 90% CI（BDR11578 試験） 24

表 12 - インスリン グラルギン及びリキシセナチドを用いて実施した生物薬剤学試験の概要 29

表 13 - 生物薬剤学試験におけるインスリン グラルギンの PK パラメータ 32

表 14 - 生物薬剤学試験におけるリキシセナチドの PK パラメータ 34

表 15 - 臨床試験で使用した HOE901/AVE0010 の組成 38

表 16 - 臨床試験で使用したインスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の組成 39

表 17 - 第 I 相試験で使用したインスリングラルギン及びリキシセナチドの濃度及び用量、配合比の概要 40

表 18 - 第 II 相試験及び第 III 相試験における HOE901/AVE0010（固定比率）群で使用したインスリングラルギン及び リキシセナチドの濃度、用量、配合比の概要 41

表 19 - 臨床試験で使用したインスリングラルギン及びリキシセナチド分析法の主な記述的パラメータの概要 42

表 20 - 臨床試験で使用した抗インスリン抗体及び抗リキシセナチド抗体分析法の主な記述的パラメータの概要 44

略号と用語の定義

AUC:	area under the concentration versus time curve (extrapolated to infinity)／濃度－時間曲線下面積（無限大時間まで外挿）
AUC_{0-24}:	area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours post dosing／投与後 0～24 時間の濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}:	area under the concentration versus time curve from time zero to time to last measurable concentration above the lower limit of quantification／時間 0 から定量下限を上回る濃度が測定された最終時点までの濃度－時間曲線下面積
cAMP:	cyclic adenosine monophosphate／サイクリックアデノシンーリン酸
CI:	confidence interval／信頼区間
C_{max}:	maximum concentration／最高濃度
EDTA:	ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸
ELISA:	enzyme linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
FPG:	fasting plasma glucose／空腹時血漿グルコース
GIR:	glucose infusion rate／グルコース注入率
$GIR\text{-}AUC_{0-24}$:	area under the glucose infusion rate versus time curve from time 0 to 24 hours post dosing／投与後 0～24 時間のグルコース注入率－時間曲線下面積
GIR_{max}:	maximum glucose infusion rate／最大グルコース注入率
GLP-1:	glucagon-like peptide-1／グルカゴン様ペプチド 1
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PPG:	postprandial plasma glucose／食後血漿グルコース
QC:	quality control／品質管理
RIA:	radioimmuno assay／ラジオイムノアッセイ
SAR:	surface plasmon resonance／表面プラズモン共鳴
$T_{50\%}\text{-}AUC_{0-24}$:	time to 50% of AUC_{0-24}／AUC_{0-24} の 50%到達時間
t_{max}:	time to maximum concentration／最高濃度到達時間

1　背景及び概観

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 単位/1 μg 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。

インスリン グラルギンは、ヒトインスリンの A 鎖 21 位のアスパラギンをグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニン残基を付加し、その結果、等電点がヒトインスリンの約 pH5.5 から約 pH6.7 に移行した。これによりインスリン グラルギンは、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されるため、インスリン グラルギンは 1 日 1 回皮下投与によりほぼ 1 日にわたり明らかなピークがなく、安定した血糖降下作用を示す。インスリン グラルギンは、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善に有効な基礎インスリンである。インスリン グラルギン（100 単位/mL 製剤）は、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。

リキシセナチドはジペプチジルペプチダーゼ 4 に抵抗性を示す選択的グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬である。リキシセナチドはグルコース依存的に膵島からのインスリン分泌を促進させるとともに、グルカゴンの分泌を抑制し、また、胃内容排出を遅延させることにより、食事由来グルコースの吸収を遅延させる。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。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、主に空腹時血漿グルコース（FPG）に対して作用するインスリン グラルギンと、主に食後血漿グルコース（PPG）に対して作用するリキシセナチドとを組み合わせることにより、相補的な治療効果が得られるように固定比率の配合剤として処方されるため、高血糖の両要素（FPG 及び PPG）に対して有効であると考えられる。また、配合剤にすることによりこれら 2 剤併用療法の各有効成分を別々に注射する必要性を回避することができる。さらに、固定比率であるが個々の患者のインスリン グラルギン成分の必要量に応じて用量調整が可能である。

HOE901/AVE0010 は、日本では 1 つの配合比（1 単位/1 μg）、インスリン グラルギンの用量 5～20 単位で臨床試験を実施した。外国では 2 つの配合比（2 単位/1 μg 及び 3 単位/1 μg）で臨床試験を実施し、欧州 では Suliqua、米国では Soliqua 100/33 として販売されている。これら 2 つの配合比（2 単位/1 μg 及び 3 単位/1 μg）での HOE901/AVE0010 のインスリン グラルギンの用量は、それぞれ 10～40 単位及び 30～60 単位である。

1.1 製剤開発過程の概要

本 Module では、製剤開発過程で実施された HOE901/AVE0010 の生物薬剤学試験 4 試験（表 1）の成績を要約した。

表 1 - 生物薬剤学試験の概要

Study	Study type	Population (Number of subjects[a])	Ratios of HOE901/AVE0010	Formulation (HOE901/AVE0010)
Definitive studies (in support of fixed ratio of HOE901/AVE0010)				
BDR10880 5.3.1.2-1	PK (and PD)	Non-Japanese, Patients with T1DM (N=42)	1.5 U/1 µg 4.0 U/1 µg	Pre-mixed, fixed ratio
BDR12547 5.3.1.2-3	PK	Non-Japanese, Healthy subjects (N=16)	0.5 U/1 µg 1.0 U/1 µg 2.0 U/1 µg	Pre-mixed, fixed ratio
Preliminary studies (in support of titrated HOE901/AVE0010 dose)				
BDR11578 5.3.1.2-4	PK (and PD)	Non-Japanese, Patients with T1DM (N=23)	1.7 U/1 µg 2.8 U/1 µg	On-site mix
BDR11540 5.3.1.2-2	PK	Non-Japanese, Healthy subjects (N=24)	0.25 U/1 µg 0.5 U/1 µg	On-site mix, fixed ratio

a Number of subjects randomized and treated
PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); T1DM = type 1 diabetes mellitus

2 種類の配合剤、すなわち、固定比率の HOE901/AVE0010 及び体重調整用量のインスリン グラルギンと固定用量のリキシセナチドの配合剤について検討した。これらの配合剤で使用されたインスリン グラルギンの濃度は 100 単位/mL であり、市販されているインスリン グラルギン製剤（ランタス［100 単位/mL］）及び市販予定の HOE901/AVE0010 と同じ濃度である。

臨床試験で検討したインスリン グラルギン及びリキシセナチドの濃度及び用量、並びにその配合比を表 17及び表 18に示す。

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、第 II 相試験以降の臨床開発では固定比率の HOE901/AVE0010 を選択し、体重調整用量のインスリン グラルギンと固定用量のリキシセナチドの配合剤の検討は行わなかった。本 Module では、固定比率の HOE901/AVE0010（pre-mixed）を用いた BDR10880 試験[Module 5.3.1.2-1]及び BDR12547 試験[Module 5.3.1.2-3]の成績を中心にまとめた。治験実施施設で調製した（以下、on-site mix）HOE901/AVE0010 を使用した BDR11578 試験[Module 5.3.1.2-4]及び BDR11540 試験[Module 5.3.1.2-2]は上記の 2 試験の補助的なものとみなした予備的試験である（1.2.2項）。

上記以外の生物薬剤学試験（BDR11038 試験及び PKD12406 試験）では、市販予定の 100 単位/mL 以外の濃度（約 60、90 及び 300 単位/mL）のインスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤を投与

した。HOE901/AVE0010 の臨床開発プログラムでは、これらの濃度（約 60、90 及び 300 単位/mL）について更なる評価は行わなかったため、BDR11038 試験及び PKD12406 試験の詳細は本 Module 及び Module 2.7.6 には含めなかった。

国内ではインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 µg/mL（配合比 1 単位/1 µg）を含む HOE901/AVE0010 を臨床試験で使用した。この市販予定配合剤の組成は、日本で上市されているインスリン グラルギン製剤（ランタス注）及びリキシセナチド製剤（リキスミア皮下注）の組成と同様である（表 2）。全ての臨床試験で使用した製剤組成の詳細を表 15及び表 16に示す。

国内で実施した第 I 相試験（PDY14115 試験）及び第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験）では、配合比 1 単位/1 µg の HOE901/AVE0010 を用いて評価した。一方、欧州及び米国では、2 つの配合比（2 単位/1 µg 及び 3 単位/1 µg）の製剤を使用した。

表 2 - ランタス（100 単位/mL）、リキスミア及び HOE901/AVE0010 中のインスリン グラルギン及びリキシセナチドの組成

	Composition (mg/mL)					
	Marketed monotherapy products			**HOE901/AVE0010**		
	Insulin glargine	**Lixisenatide**				
	100 U/mL	**50 µg/mL**	**100 µg/mL**	**100 U/mL/ 100 µg/mL**[a]	**100 U/mL/ 50 µg/mL**[b]	**100 U/mL/ 33 µg/mL**[c]
Insulin glargine [equivalent to U of insulin glargine]	3.638 [100]	-	-	3.638 [100]	3.638 [100]	3.638 [100]
Lixisenatide	-	0.05	0.1	0.1	0.05	0.033
Glycerol 85%	20.0	18.0	18.0	20.0	20.0	20.0
Methionine	-	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Metacresol	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
Zinc chloride	0.063	-	-	0.063	0.063	0.063
Sodium acetate trihydrate	-	3.5	3.5	-	-	-
Sodium hydroxide	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5
Hydrochloric acid, concentrated	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5
Water for injection	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL

q.s. = Quantum satis, the amount that is needed.
a 1 U/1 µg: planned commercial formulation in Japan
b 2 U/1 µg: commercial formulation outside Japan
c 3 U/1 µg: commercial formulation outside Japan

最終製剤の組成は、製剤の物理的、化学的及び微生物学的安定性、並びに投与時の生理学的適合性に基づいて選択した。本製剤は以下の添加物を含有する。

- 等張化剤としてのグリセリン
- 製剤の化学的安定性を向上させるためのリキシセナチドの安定剤としての L-メチオニン
- 抗菌防腐効果を意図した欧州薬局方及び米国薬局方の要件に一致する濃度の抗菌防腐剤としての *m*-クレゾール
- インスリン グラルギンの六量体形成を促進する安定剤としての塩化亜鉛
- pH を 4.5 に維持するための pH 調節剤としての塩酸及び水酸化ナトリウム

製造手順は、通常の溶解、pH 調整、滅菌濾過、無菌充填、及び包装技術に基づいている。製造工程のスケールアップ及び製造工場への移管中に大きな製造工程の変更はなかった。詳細については、[Module 3.2.P.2]に記載する。

なお、特に断らない限り本文中では、最高濃度到達時間（t_{max}）については中央値を示し、それ以外のパラメータについては平均値を示す。

1.2　生物薬剤学試験の概要

欧州の固定用量配合剤の臨床開発に関するガイドラインでは、各成分を配合剤として投与したときと別々に同時投与したときの生物学的同等性の立証が要求される(1)。しかし、HOE901/AVE0010 は個々の成分を単に補充した製剤を意図したものではなく、体重増加や胃腸障害のような個々の有効成分の副作用を最小限に抑制しながら、個々の有効成分を上回る相加的血糖コントロール効果を得るための用量調整可能な製剤として設計された。治療は、個々の有効成分で推奨される開始用量を考慮した低用量で開始し、患者の FPG に従って用量調整を行う。HOE901/AVE0010 中のインスリングラルギン用量は患者の FPG によって決定され、一方、リキシセナチドの用量はインスリン グラルギン用量と HOE901/AVE0010 の配合比によって決定される。そのため、HOE901/AVE0010 の生物薬剤学試験の目的は、個々の有効成分の生物学的同等性を立証することではなく、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薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を別々に同時投与したときと比較評価することとした。

HOE901/AVE0010 の臨床試験は、各有効成分の単剤療法での臨床試験で得られた情報（及びデータ）を参照して実施した。インスリン グラルギン及びリキシセナチドの配合剤に関する生物薬剤学試験 4 試験は、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 PK に対する用量、配合比及び注射量の影響について検討するとともに、個々の有効成分の PK 及びインスリン グラルギンの PD に対する HOE901/AVE0010 投与の影響について評価することに焦点を当てて実施した。

血清中インスリン グラルギン濃度測定に使用したラジオイムノアッセイ（RIA）法はヒトインスリンと交差反応性を示す（1.3.1.1項）。内因性インスリンもRIA法により検出されるため、健康被験者を対象としたHOE901/AVE0010の生物薬剤学試験では、血清中インスリン グラルギン濃度が見かけ上高値を示す可能性があった。そのため、健康被験者を対象とした試験では、インスリン グラルギンのPKプロファイルは評価しなかった。内因性インスリン分泌を欠く1型糖尿病患者を対象とした試験においてHOE901/AVE0010投与時のインスリン グラルギンのPKプロファイルを評価した。

1.2.1 確定的試験（definitive studies）

BDR10880試験及びBDR12547試験は、固定比率のHOE901/AVE0010投与を評価するために実施した試験であり、HOE901/AVE0010投与時のPKデータを評価した。これらの試験では、第II/III相試験で用いた配合比をカバーする固定比率のHOE901/AVE0010について検討した。

- BDR10880試験では、外国人1型糖尿病患者を対象として配合比の異なる2種類（固定比率：1.5単位/1 μg及び4単位/1 μg）のHOE901/AVE0010とインスリン グラルギン及びリキシセナチドを別々に同時投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価し、正常血糖クランプ法によるPD（活性）の比較も行った。
- 外国人健康被験者を対象として実施したBDR12547試験では、リキシセナチド20 μgを含む様々な配合比のHOE901/AVE0010（固定比率：0.5単位/1 μg、1単位/1 μg及び2単位/1 μg）を投与したときのリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

BDR10880試験及びBDR12547試験では、市販予定のHOE901/AVE0010の配合比及び濃度を網羅する固定比率のHOE901/AVE0010を投与したときのリキシセナチドのPKを検討した。BDR10880試験で検討した配合比（1.5単位/1 μg及び4単位/1 μg）では、この配合比の下限（1.5単位/1 μg）から上限（4単位/1 μg）の範囲内の任意の比率において生じる相互作用を十分評価できると仮定して、広範囲の配合比が網羅されるように選択した。したがって、BDR10880試験の配合比の下限及び上限で認められるPK及びPD（活性）の評価は、この用量範囲全体を反映していると考えられる。この方法の妥当性は、1.7単位/1 μg～2.8単位/1 μgの範囲の配合比を検討したBDR11578試験の結果によって確認された。BDR11578試験で認められたPK相互作用の程度及びPDに対する影響は、確定的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、固定比率の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と、別々に同時投与したときのそれぞれのPKを比較した。外国人1型糖尿病患者を対象とした本試験では、正常血糖クランプ法によるグルコース注入率（GIR）の結果から血糖降下作用を比較した。

1.2.2 予備的（補助）試験

BDR11578 試験及び BDR11540 試験は、個別の用量調整が可能な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を裏付けるために実施したことから、これらの試験は PK データを得るための予備的試験とみなす。これらの試験では、高用量及び低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について検討した。

- 外国人 1 型糖尿病患者を対象として実施した正常血糖クランプ試験である BDR11578 試験では、高用量のインスリングラルギン 0.6 単位/kg とリキシセナチド 20 µg の on-site mix を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び活性をインスリングラルギン及びリキシセナチドを別々に同時投与したときと比較評価した。
- 外国人健康被験者を対象として実施した BDR11540 試験では、低用量のインスリン グラルギン 5 単位又は 10 単位とリキシセナチド 20 µg の on-site mix を投与したときの相対的バイオアベイラビリティをリキシセナチド単剤投与と比較評価した。

両試験では、インスリン グラルギンとリキシセナチドの on-site mix を投与したときのリキシセナチドの PK を検討した。BDR11540 試験では、リキシセナチドを on-site mix 又は単剤で投与したときのリキシセナチドの PK を比較した。また、BDR11578 試験では、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの PK を on-site mix 又は同時投与で比較した。1 型糖尿病患者を対象としたこの試験では、正常血糖クランプ法による GIR のデータから治験薬の血糖降下作用も比較した。

1.3 生物分析法

1.3.1 インスリン グラルギン及びリキシセナチド分析法に関する生物分析試験

臨床試験で使用したインスリングラルギン及びリキシセナチドの濃度分析のための生物学的分析法を本項で概説する。これらの分析法の主なパラメータは、表 19に要約した。

1.3.1.1 遊離型インスリン グラルギン

ヒト血清中の遊離型インスリン グラルギンの濃度分析のため、[redacted]で RIA 法をバリデートした（VAL030/01 [Module 5.3.1.4-1]）。なお、本分析法はランタス XR 注ソロスターの医薬品製造販売承認申請時に使用したものと同一の分析法である（[Module 1.13.1-5 ランタス XR 注ソロスターCTD 第 2 部、添付資料一覧]）。本分析法では免疫反応性インスリンを選択的に測定できる Linco Research 社のヒトインスリン RIA キット（HI-14K）を使用した。本分析法は、試料中に存在するインスリン グラルギンとトレーサーとして添加した ^{125}I-ヒトインスリンが、モルモット抗ヒトインスリン抗体の結合部位に対して競合的に結合することに基づいている。検量線にはインスリン グラルギンを用いた。本分析法ではヒトインスリンと完全な交差反応性が認められ、またインスリン グラルギン代謝物に対しても高い交差反応性を示した（代謝物 M1 及び M2 に対してそれぞれ 112%及び 90%）。様々な保存

条件下におけるヒト血清中インスリン グラルギンの長期安定性については、SPH0296 において確認した（[Module 5.3.1.4-2]）。

1.3.1.2 総リキシセナチド

エチレンジアミン四酢酸（EDTA）処理したヒト血漿試料中の総リキシセナチドの濃度分析のため、二重抗体サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を開発した（DOH0498［AA43648］[Module 5.3.1.4-3]、DOH0498-Bridging [EN_02] [Module 5.3.1.4-4]、DOH0498-bridging-am01 [EN_A01] [Module 5.3.1.4-5]及び DOH0498-bridging-am02 [EN_A02] [Module 5.3.1.4-6]）。本分析法では、測定時における抗リキシセナチド抗体の影響を除くため、前処理として試料を酸性化することで、リキシセナチドと抗薬物抗体との免疫複合体を解離させた。捕捉抗体にリキシセナチドの最終 C 末端アミノ酸配列に対するモノクローナル抗体を用い、検出抗体にリキシセナチド配列全体に対するビオチン化ヤギポリクローナル抗リキシセナチド抗体を用いた。分析法バリデーションでは国際的なガイダンス(2)を遵守し、臨床試験試料と類似したマトリックスを使用した。本分析法は、凍結乾燥品を EDTA 処理したヒト血漿で調製した検量線用試料及び品質管理（QC）試料を用いて、[redacted]でバリデートした。なお、この分析法は、リキスミア皮下注の医薬品製造販売承認申請時に使用したものと同一の分析法である（[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]）。

その後、この二重抗体サンドイッチ ELISA の定量範囲は、12～250 pg/mL から 5.5～220 pg/mL へ改良した（DOH1154 [Module 5.3.1.4-7]、DOH1154-am04 [Module 5.3.1.4-8]及び DOH1154-am05 [Module 5.3.1.4-9]）。本分析法では、実試料のみならず検量線及び QC 試料についても 2 本分析し、また、欧州医薬品庁（EMA）による生物学的分析法に関するガイダンス(3)により準拠するため、3 濃度 2 セット、計 6 本の QC 試料を各分析バッチに含めた。様々なヒト血漿（健常男性及び女性、並びに糖尿病患者）をマトリックスとして用いた場合でもリキシセナチドの定量に影響がないことを確認し（DOH1154-am04）、またヒト血漿試料中のリキシセナチドは−80°C で 32 か月間安定であることを確認した（DOH1154-am05）。

この DOH1154 試験でバリデートした分析法は、その後、[redacted]に移管された（DOH1317 [Module 5.3.1.4-10]及び DOH1317-am [Module 5.3.1.4-11]）。分析法の移管では、糖尿病患者血漿中での選択性、特異性及び施設間精度を評価し、全ての評価パラメータが許容範囲内であることを確認した。

その後、EFC14112 試験の試料分析の直前に測定法の確認を行った結果、本分析法の真度及び精度に関するパラメータが許容範囲から逸脱することが判明した。正確な原因は不明であるが、捕捉及び検出抗体の一方、あるいは両方の長期保存による劣化の可能性が考えられた。そこで、これらの捕捉及び検出抗体をそのまま使用し、以下に示す 2 つの二重抗体サンドイッチ ELISA を新たにバリデートした（DOH1569 [Module 5.3.1.4-12]及び DOH1570 [Module 5.3.1.4-13]）。

DOH1569 では、上述した酸性化の前処理を含む二重抗体サンドイッチ ELISA を再度、バリデートした。本試験でバリデートした分析法の定量下限（LLOQ）（100 pg/mL）は以前の分析法（5.5 pg/mL）より高かった（表 19）。

DOH1570 では、DOH1569 でバリデートした分析法から酸性化の前処理を除いた二重抗体サンドイッチ ELISA をバリデートした。本分析法における LLOQ は DOH1154 でバリデートした分析法のものと同等であった（5.5 pg/mL）（表 19）。なお、本分析法は酸性化の前処理を含まないため、測定時に抗リキシセナチド抗体の影響を受ける可能性がある。そのため、本分析法では、抗リキシセナチド抗体が陰性と判定された試料のみを分析対象とした。

EFC14112 試験のリキシセナチド試料分析では、第 1 段階として DOH1569 でバリデートした分析法を用いて全ての試料を測定した。第 1 段階の測定で LLOQ 未満であった試料のうち、抗リキシセナチド抗体が陰性と判定した試料については、第 2 段階として DOH1570 でバリデートした分析法を用いて再度測定した。なお、第 1 段階で LLOQ 未満であり、かつ、抗リキシセナチド抗体が陽性と判定された試料については、第 2 段階での測定は実施せず、第 1 段階で用いた分析法の LLOQ 値未満とした。

1.3.2 抗インスリン抗体、抗リキシセナチド抗体及び抗リキシセナチド中和抗体の生物学的分析法に関する試験

臨床試験で使用した抗インスリン抗体及び抗リキシセナチド抗体分析法、並びに抗リキシセナチド中和抗体分析法の概要を表 3に示すとともに、これらの分析法を以下に概説した。また、これらの分析法の主なパラメータを表 20に要約した。

表 3 -臨床試験で使用した抗インスリン抗体、抗リキシセナチド抗体及び抗リキシセナチド中和抗体分析法

	Anti-insulin antibody assay	**Anti-lixisenatide antibody assays**		**Neutralizing anti-lixisenatide antibody assay**
	Radioimmunoprecipitation method	**Biacore method (T100)**	**Biacore method (T200)**	**Cell-based assay**
Single dose studies in Non-Japanese healthy subjects	-	BDR11540 BDR12547	-	-
Single dose studies in Non-Japanese patients with T1DM	-	BDR10880 BDR11578	-	-
Single dose study in Japanese patients with T2DM	PDY14115	-	PDY14115	-
Multiple dose studies in Non-Japanese patients with T2DM	ACT12374 EFC12404 EFC12405	-	ACT12374 EFC12404 EFC12405	-
Multiple dose studies in Japanese patients with T2DM	EFC14112 EFC14113 EFC14114	-	EFC14112 EFC14113 EFC14114	EFC14112

T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus

Method validated under DOH0754 and a cross comparison performed for use of the Biacore T200 system (BDR12547-BA2-ADA-AM01)

1.3.2.1 抗インスリン抗体

本分析法はランタス XR 注の医薬品製造販売承認申請時に使用したものと同一の分析法である（[Module 1.13.1-5 ランタス XR 注ソロスターCTD 第 2 部、添付資料一覧]）。

試料をトレーサーである ^{125}I-インスリン グラルギンとともにインキュベートした。試料中に存在する抗インスリン抗体はトレーサーと複合体を形成し、抗体結合型トレーサー量は抗体濃度に依存する。ポリエチレングリコールの添加により、抗体結合型トレーサーを沈降させ、沈降しない遊離型トレーサーと分離した。沈降物中の放射能量を測定し、添加したトレーサーの総放射能に対する結合型放射能の比率を算出した。

本分析法を用いた抗インスリン抗体の評価には、スクリーニング試験及びスクリーニング試験にて陽性と判定された試料については陽性を検証する確認試験を実施した。また、陽性が確認された試料について抗体価測定及び交差反応性評価を実施した。

本分析法の主なパラメータを表 20に要約した。また、本分析法の詳細及びバリデーション試験の結果については DOH1298（[Module 5.3.1.4-14]）及び DOH1035（[Module 5.3.1.4-15]）及び DOH1035-add05（[Module 5.3.1.4-16]）のバリデーション報告書に記載した。

1.3.2.2 抗リキシセナチド抗体

1.3.2.2.1 Biacore T100 を用いた表面プラズモン共鳴（SAR）法（Biacore T100 法）

ヒト血漿中の抗リキシセナチド抗体の半定量のため、Biacore T100 を用いた表面プラズモン共鳴（SPR）法をバリデートした（DOH0754 [EN-E01] [Module 5.3.1.4-17] 、DOH0754-am01 [Module 5.3.1.4-18]、DOH0754-am02 [Module 5.3.1.4-19]、DOH0754-am03 [Module 5.3.1.4-20]、DOH0754-am04 [Module 5.3.1.4-21]、DOH0754-am05 [Module 5.3.1.4-22]、DOH0754-am06 [Module 5.3.1.4-23]、DOH0754-sd01 [Module 5.3.1.4-24]及び DOH0754-sd02 [Module 5.3.1.4-25]）。なお、本分析法はリキスミア皮下注の医薬品製造販売承認申請時に使用したものと同一の分析法である（[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]）。

試験試料は EMA(4)及び米国食品医薬品局(5)が推奨する方法に従って分析した。なお、個々の生物学的製剤に対する「最適な」分析法を確立するために適切な変更をすることが認められているため(6)、DOH0754-sd02 にその根拠を記載した。

まず、スクリーニング試験にて抗リキシセナチド抗体の存在を検討した。臨床試験で得られた投与前試料の反応値から決定したカットオフ値を用い、試料の反応値がカットオフ値を上回る場合、陽性と判定した。

次に、抗リキシセナチド抗体の偽陽性を除くため、確認試験を実施した。確認試験では、試料を分析機に注入後に一般的なヒト抗体構造に対する増強試薬を添加し、反応値の変化をみることで、抗リキシセナチド抗体に由来する反応を判定した。あらかじめ設定した確認試験用のカットオフ値を用いて陽性と偽陽性を判定した。

陽性と確認された試料については、Biacore T100 機器のキャリブレーション不要の濃度分析法を用いて濃度分析を実施した。この方法では、マストランスポート特性測定値、拡散係数及び抗体の推定分子量（156 kDa）から抗リキシセナチド抗体濃度を算出した。なお、本方法ではセンサーチップ表面に結合する単位容積当たりの抗リキシセナチド抗体量を測定した。

上述した分析法の主なパラメータを表 20に要約し、分析法の詳細及びバリデーション試験の結果については、DOH0754 のバリデーション報告書に記載した。分析対象物質の特異的な性質（被験者固有の免疫反応、つまり被験者固有のポリクローナル抗血清）を考慮し、分析法のバリデーションは継続的に実施し、また、各試料分析時に分析法を適宜調整した。実施した調整は、DOH0754-am01～03 及び分析法の標準業務手順書に記載した。また、実施した試験内バリデーションについては、DOH0754-am04～06 に記載した。

その後、インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤の臨床開発中に Biacore 機器を T100 から T200 へアップグレードした（1.3.2.2.2項参照）。ACT12374 試験試料、BDR12547 試験の追跡調査試料及び探索的目的で実施した PKD12374 試験試料の測定時には、このアップグレードに伴うバリデーション試験が未完了であった。そこで、T200 を用いた分析法の性能を確認するため、アップグレード前に測定した BDR12547 試験の 6 試料を再分析し、アップグレード前後で同等の分析結果が得られたことを確認した。なお、陰性対照及び陽性対照試料についてもアップグレード前後で同等の結果が得られた（BDR12547 試験 [Module 5.3.1.2-3 の Appendix 16.2.5.2.1.3]）。

1.3.2.2.2 Biacore T200 を用いた SAR 法（Biacore T200 法）

Biacore 機器を T100 からより高感度な T200 へアップグレードし、関連するソフトフェアもアップグレードした（DOH1215 [Module 5.3.1.4-26]）。DOH0754 でバリデートした SAR 法から T200 及び新たなソフトフェアを用いる以外は変更せず、分析法バリデーションに関する推奨に従い、再度バリデートした。本分析法の主なパラメータを表 20に要約し、分析法の詳細及びバリデーション試験の結果については、DOH1215 のバリデーション報告書に記載した。

1.3.2.3 抗リキシセナチド中和抗体

Biacore T200 を用いた SAR 法にて陽性と確認された試料中の抗リキシセナチド抗体の中和能力を評価するため、細胞を用いた抗リキシセナチド中和抗体分析法を開発し、バリデートした（DOH0985 [Module 5.3.1.4-27]）。

この分析には、GLP-1 受容体が過剰発現した PSCGa16GLP-1R 細胞を使用した。GLP-1 受容体は、GLP-1 の他、リキシセナチドなどの GLP-1 の類似体によって活性化され、サイクリックアデノシン一リン酸（cAMP）の産生が誘導される。抗リキシセナチド抗体陽性試料に一定濃度のリキシセナチドを添加してインキュベーションし、試料中の抗リキシセナチド抗体をリキシセナチドと結合させた。インキュベーションした試料は、PSCGa16GLP-1R 細胞に添加した。抗リキシセナチド中和抗体が存在した場合、中和抗体と結合したリキシセナチドは cAMP の産生を誘発できない。そのため、cAMP

の産生がない、若しくはわずかである場合、抗リキシセナチド中和抗体の存在を示唆する。cAMP は市販の競合的 cAMP ELISA キットを用いて測定した。

抗リキシセナチド中和抗体の分析では､以下のスクリーニング試験及び確認試験を実施した｡なお、いずれの試験もカットポイントを用いた定性的試験法であり、カットポイントはそれぞれの試験にて統計的に設定した。スクリーニング試験では、cAMP の産生量を測定し、中和活性が陽性か否かを検討した。スクリーニング試験にて陽性と判定された試料については、確認試験を実施した。確認試験では、プロテイン A／G ビーズを用いた試料中の抗体枯渇処理を加えて上述の分析法を実施し、抗体枯渇処理の有無による cAMP の測定値の変化から中和抗体特異性を評価した。

本分析法の主なパラメータを表 20に要約し、分析法の詳細及びバリデーション試験の結果については、DOH0985 のバリデーション報告書に記載した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　生物薬剤学試験

2.1.1　1型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン及びリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR10880 試験）

[Module 5.3.1.2-1]

目的：

固定比率の HOE901/AVE0010（pre-mixed）単回皮下投与時とインスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与（単回皮下投与）時の相対的バイオアベイラビリティ及び活性を評価する。

方法：

本試験は、外国人 1 型糖尿病患者を対象として正常血糖クランプ法を用いた単施設、非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 並行群、2 期クロスオーバー試験であった。

含量 1（被験薬 1［T1］及び対照薬 1［R1］）の患者には、第 1 期又は第 2 期にインスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.264 µg/kg を HOE901/AVE0010 として投与、又は別々に同時投与した。含量 2（被験薬 2［T2］及び対照薬 2［R2］）の患者には、第 1 期又は第 2 期にインスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.100 µg/kg を HOE901/AVE0010 として投与又は別々に同時投与した。第 1 期と第 2 期の間に 5～18 日間（可能な限り 7 日間）の休薬期間を設けた。

結果：

本試験には、患者 43 名が組み入れられ、ランダム化され、42 名（男性 38 名及び女性 4 名）に治験薬が投与された。41 名の被験者が 2 投与期を完了した。2 名の患者が試験を中止した。1 名は治験薬投与前に発現した有害事象により、もう 1 名は第 1 期終了後、治験実施計画書不遵守により中止した。

薬物動態：

各投与法によるインスリン グラルギン及びリキシセナチドの主要な PK パラメータを要約してそれぞれ表 13及び表 14に示す。

本試験において米国及び欧州で予定されていた上市後の固定比率をカバーする 2 つの配合比（1.5 単位/1 µg 及び 4 単位/1 µg）で HOE901/AVE0010 を投与したときのインスリン グラルギンの曝露量（投与後 0～24 時間の濃度－時間曲線下面積［AUC_{0-24}］）及びリキシセナチドの曝露量（時間 0 から定量下限を上回る濃度が測定された最終時点までの濃度－時間曲線下面積［AUC_{last}］及び無限大時間ま

での濃度－時間曲線下面積[AUC]）は、いずれも別々に同時投与したときとほぼ同程度であった（表 4、表 5、表 6及び表 7）。

HOE901/AVE0010 投与後のリキシセナチドの最高濃度（C_{max}）は、インスリン グラルギンとリキシセナチドを同時投与したときと比較して 22～34%低下した。リキシセナチドの t_{max} は、配合剤投与時で 2.5～3.0 時間であったのに対し、同時投与時では約 2.0 時間であった。

インスリン グラルギンの AUC_{0-24} の 50%到達時間（$T_{50\%}$-AUC_{0-24}）は、リキシセナチドの用量には依存しなかった。含量 1 及び含量 2 ともにインスリン グラルギンの t_{max} は 10 時間であり、両投与間でインスリン グラルギンの吸収速度に差がないことが示された。

表 4 - リキシセナチド（0.264 µg/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T1/R1 の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.66	(0.57 to 0.77)
AUC_{last} (pg.h/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.82	(0.68 to 0.99)
AUC (pg.h/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.92	(0.78 to 1.08)

0.4 U/kg insulin glargine and 0.264 µg/kg lixisenatide
R1 = separate simultaneous injections; T1 = injection of premixed formulation
PK parameters are for lixisenatide (AVE0010).
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_AVE_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_AVE_S1_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:49)

表 5 - リキシセナチド（0.100 µg/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T2/R2 の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.78	(0.68 to 0.88)
AUC_{last} (pg.h/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.93	(0.77 to 1.11)
AUC (pg.h/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.97	(0.83 to 1.13)

0.4 U/kg insulin glargine and 0.100 µg/kg lixisenatide
R2 = separate simultaneous injections; T2 = injection of premixed formulation
PK parameters are for lixisenatide (AVE0010).
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_AVE_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_AVE_S2_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:50)

表 6 - インスリン グラルギン（0.4 単位/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T1/R1 の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
AUC_{0-24} (µU.h/ml)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.86	(0.77 to 0.96)

0.4 U/kg insulin glargine and 0.264 µg/kg lixisenatide
R1 = separate simultaneous injections; T1 = injection of premixed formulation
PK parameters are for insulin glargine.
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_INS_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_INS_S1_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:50)

表 7 - インスリン グラルギン（0.4 単位/kg）の相対的バイオアベイラビリティ：T2/R2 の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
AUC_{0-24} (µU.h/ml)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.88	(0.79 to 0.98)

0.4 U/kg insulin glargine and 0.100 µg/kg lixisenatide.
R2 = separate simultaneous injections; T2 = injection of premixed formulation
PK parameters are for insulin glargine.
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_INS_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_INS_S2_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:51)

薬力学：

投与後 0～24 時間のグルコース注入率－時間曲線下面積（GIR-AUC_{0-24}）の結果により評価したとき、HOE901/AVE0010（T1）投与時の PD（活性）は、同時投与（R1）と同程度であった（表 8）。また、T2 と R2 の比較においても同程度であり、投与間の比の 90% CI 下限は 0.61（T2/R2 の点推定値：0.83、90% CI：0.61, 1.12）であった（表 9）。

一方、最大グルコース注入率（GIR_{max}）の T1/R1 及び T2/R2 の点推定値は、それぞれ 0.99（90% CI：0.86, 1.14）及び 0.85（90% CI：0.76, 0.95）であった。

表 8 - GIR パラメータ：投与間の比（T1/R1）の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
GIR-AUC_{0-24} (mg/kg)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.95	(0.76 to 1.18)
GIR_{max} (mg/kg/min)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.99	(0.86 to 1.14)

0.4 U/kg insulin glargine and 0.264 µg/kg lixisenatide.
R1 = separate simultaneous injections; T1 = injection of premixed formulation
GIR_{max}: based on smoothed GIR profiles.
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PD_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pd_GIR_S1_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 10:55)

表 9 - GIR パラメータ：投与間の比（T2/R2）の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
GIR-AUC_{0-24} (mg/kg)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.83	(0.61 to 1.12)
GIR_{max} (mg/kg/min)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.85	(0.76 to 0.95)

0.4 U/kg insulin glargine and 0.100 µg/kg lixisenatide.
R2 = separate simultaneous injections; T2 = injection of premixed formulation
GIR_{max}: based on smoothed GIR profiles.
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PD_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pd_GIR_S2_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 10:56)

2.1.2 健康被験者を対象としたインスリン グラルギン及びリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR12547 試験）

[Module 5.3.1.2-3]

目的：

様々な配合比のHOE901/AVE0010投与時のリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

方法：

本試験は、外国人健康被験者を対象として様々な配合比の HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドのバイオアベイラビリティに対する注射量及びインスリン グラルギン用量の影響を検討するための単施設、非盲検、ランダム化、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー試験であった。被験者には、4 投与期においてそれぞれの第 1 日に以下のいずれかの HOE901/AVE0010 を単回皮下投与した。

- Treatment A＝HOE901/AVE0010（10 単位/20 µg）：インスリン グラルギン 100 単位/mL＋リキシセナチド 200 µg/mL 製剤（pre-mixed、0.5 単位/1 µg）を 100 µL×1 投与
- Treatment B＝HOE901/AVE0010（20 単位/20 µg）：インスリン グラルギン 100 単位/mL＋リキシセナチド 100 µg/mL 製剤（pre-mixed、1 単位/1 µg）を 200 µL×1 投与
- Treatment C＝HOE901/AVE0010（40 単位/20 µg）：インスリン グラルギン 100 単位/mL＋リキシセナチド 50 µg/mL 製剤（pre-mixed、2 単位/1 µg）を 400 µL×1 投与
- Treatment D＝HOE901/AVE0010（40 単位/20 µg）：インスリン グラルギン 100 単位/mL＋リキシセナチド 50 µg/mL 製剤（pre-mixed、2 単位/1 µg）を 100 µL×4 同時投与

結果：

各投与期のリキシセナチドの PK パラメータを要約して表 14に示す。

本試験には、被験者 16 名（男性 12 名及び女性 4 名）が組み入れられ、ランダム化され、治験薬が投与された。13 名の被験者が 4 投与期を完了した。被験者 2 名が treatment-emergent adverse event により試験を中止した。1 名は第 1 期（投与順序 A/B/D/C）の第 2 日に、もう 1 名は第 2 期（投与順序 D/A/C/B）の第 2 日以降に投与を中止した。また、被験者 1 名が第 3 期（投与順序 B/C/A/D）の第 2 日以降に同意を撤回した。

インスリン グラルギン 100 単位/mL（10 単位、20 単位又は 40 単位）とリキシセナチド 20 µg を配合した HOE901/AVE0010 を投与したときのリキシセナチドの曝露量は、投与方法（注射量）及び配合比に関わらず同様であった。AUC 及び AUC_{last} について、全ての点推定値及びその 90% CI が生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）内であった。C_{max} については A/C 及び A/D の 90% CI の下限が同等性の範囲をわずかに下回ったが、他の比較の点推定値及びその 90% CI は同等性の範囲内であった（表 10）。

リキシセナチドのバイオアベイラビリティは、検討した範囲の注射量及びインスリン グラルギンの用量のいずれにも依存しなかった。

表 10 - リキシセナチド曝露量の投与間の比の点推定値及びその 90% CI（BDR12547 試験）

PK parameters	Comparison	Estimates	90% CI
C_{max}	A versus D	0.91	(0.78 to 1.05)
	C versus D	1.00	(0.93 to 1.08)
	A versus B	1.00	(0.85 to 1.16)
	A versus C	0.90	(0.78 to 1.05)
	B versus C	0.91	(0.85 to 0.97)
AUC_{last}	A versus D	1.02	(0.87 to 1.21)
	C versus D	1.01	(0.93 to 1.08)
	A versus B	1.03	(0.88 to 1.21)
	A versus C	1.02	(0.89 to 1.17)
	B versus C	0.99	(0.90 to 1.09)
AUC	A versus D	1.03	(0.88 to 1.20)
	C versus D	1.00	(0.93 to 1.07)
	A versus B	1.04	(0.89 to 1.21)
	A versus C	1.03	(0.90 to 1.17)
	B versus C	0.99	(0.90 to 1.09)

Treatments :
A=Lixisenatide 20 µg + Lantus 10 U-1x100 µL
B=Lixisenatide 20 µg + Lantus 20 U-1x200 µL
C=Lixisenatide 20 µg + Lantus 40 U-1x400 µL
D=Lixisenatide 20 µg + Lantus 40 U-4x100 µL
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR12547/CSR/REPORT/PGM/pk_bdr12547.sas.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_te_ada_k_t_2_i.rtf (25JUN2012 - 14:17)

2.1.3 1型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン及びリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティ及び活性に関する正常血糖クランプ試験（BDR11578 試験）

[Module 5.3.1.2-4]

目的：

インスリン グラルギン及びリキシセナチドの on-site mix 単回皮下投与時の同時投与（単回皮下投与）に対する相対的バイオアベイラビリティ及び活性を評価する。

方法：

本試験は、外国人 1 型糖尿病（男性及び女性）患者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 剤 2 期クロスオーバー試験であり、2 投与期においてインスリン グラルギン 0.6 単位/kg 及びリキシセナチド 20 µg を on-site mix 製剤として投与又は別々に同時投与した。投与期の間に 5～18 日間の休薬期間を設けた。

- 被験薬（T）：固定用量の HOE901/AVE0010（pre-mixed 製剤、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 800 µg/mL）の一定量（25 µL）と体重換算用量のインスリン グラルギン（ランタス 100 単位/mL 製剤）の on-site mix を臍周囲部 1 か所に単回皮下投与した。
- 対照薬（R）：ランタス 100 単位/mL 製剤及びリキシセナチド 100 µg/mL 製剤を臍周囲部の向かい合った部位に、別々に同時皮下投与した。

本試験は、1 年以上前に 1 型糖尿病と診断され、総インスリン投与量が 1.2 単位/kg/日未満の 18～65 歳の男性又は女性患者を対象として実施した。18 名の PK 評価可能例が得られるように患者 22 名を組み入れることとした。

結果：

本試験には、患者 23 名（男性 15 名及び女性 8 名）が組み入れられ、ランダム化され、治験薬が投与された。女性患者 1 名が有害事象により第 2 期開始前に早期に試験を中止した。患者 22 名が試験を完了した。

薬物動態：

各投与法によるリキシセナチド及びインスリン グラルギンの PK パラメータを要約して表 13及び表 14 に示す。

リキシセナチドの AUC 及び AUC_{last} の投与間の比（被験薬 T［on-site mix］／対照薬 R［同時投与］）は、それぞれ 0.96 及び 0.92 であり、その 90% CI は生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）内であった。リキシセナチドの C_{max} の T/R の点推定値は 0.84（90% CI：0.74, 0.96）であり、被験薬（on-site mix）ではわずかに低下し、t_{max} は被験薬でわずかに遅延することが示唆された。

インスリン グラルギンの AUC_{0-24} の投与間の比（T/R）は 1.01 であり、90% CI（0.90, 1.14）は生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）内であった。$T_{50\%}$-AUC_{0-24} 値は投与間で同様であった。

薬力学：

GIR-AUC_{0-24} の投与間の比（T/R）の点推定値は 0.91 であった。R と T 間で値に統計的な差は認められなかった。GIR-AUC_{0-24} の投与間の比の 90% CI の下限は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）を下回った（表 11）。

表 11 - GIR-AUC 及び GIR_{max}：T/R の点推定値及びその 90% CI（BDR11578 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
GIR-AUC_{0-24} [mg/kg]	T (on-site mix) / R (separate)	0.91	(0.71 to 1.17)
GIR_{max} [mg/kg/min]	T (on-site mix) / R (separate)	0.93	(0.82 to 1.06)

Insulin glargine 0.6 U/kg and Lixisenatide 20 µg.
R (reference treatment) denotes separate simultaneous injections of lixisenatide and Lantus.
T (test treatment) denotes injection of on-site mix of lixisenatide and insulin glargine (Lantus).
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/PD_BDR11578.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_GIR_BA_k_t_2_i.rtf (31MAR2011 - 16:51)

2.1.4 健康被験者を対象としたHOE901/AVE0010の相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11540試験）

[Module 5.3.1.2-2]

目的（主要目的）：

外国人健康被験者を対象として、インスリン グラルギン（100単位/mL）とリキシセナチド（400 µg/mL及び200 µg/mL）のon-site mix投与時のリキシセナチド20 µg（100 µg/mL）単剤投与に対するリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティを検討する。

方法：

本試験は、以下のHOE901/AVE0010のon-site mix（2用量）のリキシセナチド単剤に対する相対バイオアベイラビリティを検討する単施設、単回投与、非盲検、ランダム化、6投与順序、3剤3期クロスオーバー試験であった。

- 被験薬1（T1）＝インスリン グラルギン（ランタス）100単位/mL及びリキシセナチド400 µg/mL*のon-site mix（U100/400）50 µL（インスリン グラルギン5単位＋リキシセナチド20 µg）
- 被験薬2（T2）＝インスリン グラルギン（ランタス）100単位/mL及びリキシセナチド200 µg/mL*のon-site mix（U100/200）100 µL（インスリン グラルギン10単位＋リキシセナチド20 µg）
- 対照薬（R）＝リキシセナチド100 µg/mL溶液200 µL（20 µg）

*ランタス（100単位/mL）とリキシセナチド800 µg/mLのpre-mixed製剤をランタス（100単位/mL）でリキシセナチド400 µg/mL又は200 µg/mLに希釈して調製

結果：

本試験には、被験者24名（男性17名及び女性7名）が組み入れられ、ランダム化され、治験薬を投与された。全被験者が試験を完了した。

薬物動態：

各製剤を単回皮下投与したときのリキシセナチドのPKパラメータを表14に示す。

HOE901/AVE0010のon-site mix（5単位/20 µg及び10単位/20 µg）投与時のリキシセナチドの曝露量は、リキシセナチド20 µg投与時と比較して有意に低値を示した。リキシセナチドのC_{max}及びAUC_{last}のT1/Rの点推定値はそれぞれ0.52及び0.62であり、T2/Rの点推定値はそれぞれ0.54及び0.60であった。HOE901/AVE0010のon-site mix（2用量）とリキシセナチド（単剤）の生物学的同等性を立証することはできなかった。HOE901/AVE0010のon-site mixを2用量（T1/T2）で比較したとき、リキシセナチドのC_{max}、AUC_{last}及びAUCはいずれも生物学的に同等であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

インスリン グラルギン及びリキシセナチドを配合剤（HOE901/AVE0010）として投与したとき、インスリン グラルギンの PK に対する配合比の影響は見られず、異なる配合比間で臨床的に問題となるような差はないと判断された。

HOE901/AVE0010 を投与したとき、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、リキシセナチドの C_{max} はやや低下したものの、AUC に対して大きな影響は見られなかった。

HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの PK についても様々な配合比で同様であった。リキシセナチドの PK は同時投与と単剤投与で同程度であり、HOE901/AVE0010 投与とリキシセナチド（単剤）投与で臨床的に問題となるような差はないと考えられる。

参 考 文 献

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/281825/2015, 2015 Apr 23.
2. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for industry: bioanalytical method validation. 2001 May.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.
4. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
5. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins, draft guidance. EDA-2009-D-0539, 2009.
6. Jahn EM, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins – regulatory considerations. N Biotechnol. 2009;25:280-6.

4 付録

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 45

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 4

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　背景及び概観 8

1.1　背景 8

1.2　概観及び評価方法 10

2　個々の試験結果の要約 12

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12

2.2　臨床薬理試験 12

2.2.1　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理（薬力学）試験（PDY14115 試験） 12

2.2.2　外国人健康被験者を対象とした臨床薬理（薬力学）試験（PDY12545 試験） 21

2.3　ポピュレーション PK 解析 27

2.3.1　インスリン グラルギンのポピュレーション PK 解析 27

2.3.2　リキシセナチドのポピュレーション PK 解析 27

2.3.3　ベイズ推定による EFC14112 試験におけるリキシセナチドの薬物動態評価 28

3　全試験を通しての結果の比較と解析 31

3.1　インスリン グラルギンの薬物動態 31

3.2　リキシセナチドの薬物動態 31

3.3　インスリン グラルギンの吸収、分布、代謝及び排泄 33

3.4　リキシセナチドの吸収、分布、代謝及び排泄 33

3.5　薬物動態の変動要因 34

3.5.1 内因性要因 34
3.5.2 外因性要因 35
3.5.2.1 注射部位 35
3.5.2.2 インスリン グラルギン及びリキシセナチドの薬物動態に及ぼす他剤の影響 36
3.5.2.3 他剤の薬物動態に及ぼすリキシセナチドの影響及びインスリン グラルギンとの配合剤への影響 36
3.6 薬力学 36
3.6.1 インスリン グラルギン単剤投与 36
3.6.2 リキシセナチド単剤投与 37
3.6.3 HOE901/AVE0010 37
3.7 抗リキシセナチド抗体の発現頻度 38
3.8 リキシセナチドの薬物動態に及ぼす抗リキシセナチド抗体の影響 39
参 考 文 献 43
4 付録 44

表　目　次

表 1 - 統計解析の要約－PPG- AUC_{0-2}（mmol.h/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験） 14

表 2 - 統計解析の要約－PPG- C_{max}（mmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験） 15

表 3 - 日本人 2 型糖尿病患者におけるリキシセナチドの PK パラメータ（PDY14115 試験） 20

表 4 - リキシセナチド及びプラセボ単回投与後のグルコース AUC_{0-1h}（PDY12545 試験） 22

表 5 - リキシセナチド単剤及びプラセボ単回投与後のグルコース C_{max}（PDY12545 試験） 23

表 6 - リキシセナチドの投与量別の PK データ（PDY12545 試験） 27

表 7 - HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの用量比例性：用量比の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験） 32

表 8 - HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの用量比例性－用量比の点推定値及びその 95% CI（PDY14115 試験） 32

表 9 - 第 I 相試験及び第 II 相試験における抗リキシセナチド抗体の発現頻度 39

表 10 - 来院別及び抗リキシセナチド抗体別の血漿中リキシセナチド濃度（pg/mL）－ACT12374 試験 ... 40

表 11 - 投与後 52 週時までの時点別及び抗リキシセナチド抗体別の血漿中リキシセナチド濃度（pg/mL）－EFC14112 試験 41

表 12 - HOE901/AVE0010 又はリキシセナチド単剤を使用した臨床薬理試験の概略 45

図　目　次

図 1 - 平均（± SEM）血漿グルコース濃度（mmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験） 13
図 2 - 平均（± SEM）血清インスリン濃度（pmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験） 16
図 3 - 平均（± SEM）血清 C-ペプチド濃度（nmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験） 17
図 4 - 平均（± SEM）血漿中グルカゴン濃度（ng/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験） 18
図 5 - HOE901/AVE0010 単回皮下投与後の平均（+ SD）血漿中リキシセナチド濃度推移－linear scale（PDY14115 試験） 19
図 6 - 平均（± SEM）血漿グルコース濃度（mmol/L）（PDY12545 試験） 22
図 7 - 平均（± SEM）血清インスリン濃度（pmol/L）（PDY12545 試験） 23
図 8 - 平均（± SEM）血清 C-ペプチド濃度（pmol/L）（PDY12545 試験） 24
図 9 - 投与群別の平均（+ SD）血漿中アセトアミノフェン濃度 – linear scale（PDY12545 試験） 25
図 10 - 投与群別の平均（+ SD）血漿中リキシセナチド濃度推移 - linear scale（PDY12545 試験） 26
図 11 - リキシセナチド用量 10、15 及び 20 µg における投与群別のリキシセナチドのポストホック推定 PK パラメータ（中央値及び 5～95 パーセンタイル） 29
図 12 - 投与群別のリキシセナチドの AUC (a)及び C_{max} (b)の推定値 30

略号と用語の定義

AFE:	Average Fold Error
AUC:	area under the concentration versus time curve (extrapolated to infinity)／濃度－時間曲線下面積（無限大時間まで外挿）
AUC_{0-24}:	area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours post dosing／投与後 0～24 時間の濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}:	area under the concentration versus time curve from time zero to time to last measurable concentration above the lower limit of quantification／時間 0 から定量下限を上回る濃度が測定された最終時点までの濃度－時間曲線下面積
CI:	confidence interval／信頼区間
CL/F:	apparent total body clearance／見かけの全身クリアランス
C_{max}:	maximum concentration／最高濃度
CYP:	cytochrome 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
FPG:	fasting plasma glucose／空腹時血漿グルコース
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
k_a	absorption rate constant／吸収速度定数
MAP	Maximum A Posteriori
MPE	mean prediction error／平均予測誤差
NPDE	normalized prediction distribution errors
PD:	pharmacodynamics(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PPG:	postprandial plasma glucose／食後血漿グルコース
PPG-AUC_{0-2}:	area under the plasma glucose concentration versus time curve from 0 to 2 hours after breakfast／朝食後 0～2 時間の血漿グルコース濃度－時間曲線下面積
RMSE	root mean squared error／平均平方二乗誤差
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error of the mean／標準誤差
$t_{1/2z}$:	apparent terminal elimination half-life／終末相の見かけの消失半減期
t_{max}:	time to maximum concentration／最高濃度到達時間

V/F	apparent volume of distribution／見かけの分布容積
VPC	visual predictive check
V_{ss}/F:	apparent volume of distribution at steady state measure after single dose／単回投与後の定常状態における見かけの分布容積
V_z/F:	apparent volume of distribution during the terminal phase／終末相の見かけの分布容積

1　背景及び概観

1.1　背景

インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（以下、HOE901/AVE0010、図表中では Lixilan 又は LixiLan）は、持効型溶解ヒトインスリンアナログ（インスリン グラルギン［HOE901］）とグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬（リキシセナチド［AVE0010］）の配合比を固定した製剤であり、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。インスリン グラルギンとリキシセナチドはいずれも 1 日 1 回投与で有効であるため、配合比を固定した 1 つの製剤として、両成分の相補的な治療上のベネフィットを組み合わせ、1 回で注射することが可能である。

インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチドに関連する情報は、それぞれ[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]及び[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]に記載されている。

本 Module では、HOE901/AVE0010 の生物製剤学試験を含む第 I 相試験の成績を要約する。

リキシセナチド単剤を用いた PDY12545 試験[Module 5.3.4.1-1]の成績は、HOE901/AVE0010 を支持する追加データとして示した。

なお、特に断らない限り本文中では、最高濃度到達時間（t_{max}）については中央値を示し、それ以外のパラメータについては平均値を示す。また、血漿中リキシセナチド濃度は、抗リキシセナチド抗体との結合型及び非結合型の和である総リキシセナチド濃度を示す。

<u>インスリン グラルギン</u>

インスリン グラルギンは、1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善に有効な基礎インスリンである。インスリン グラルギンの糖力学的作用は注射部位からの遅延した吸収を特徴としており、平坦でピークのない作用プロファイルを示す。

ランタス注（インスリン グラルギン 100 単位/mL）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。

<u>リキシセナチド</u>

GLP-1 は以下の作用によって栄養代謝を調節する消化管ホルモンである：

- 膵島からのインスリン放出の促進（インスリン分泌促進作用）

- グルカゴン放出の抑制（インスリン／グルカゴン比の上昇によって肝臓でのグルコース産生を抑制）
- 胃内容排出の遅延
- 満腹感の増加

上記の薬力学（PD）的作用はいずれも外因性 GLP-1 を投与した臨床試験で示されている。インスリン分泌促進作用は完全にグルコース依存性である。約 4.5 mmol/L 未満のグルコース濃度では、インスリン分泌は促進されないため、関連する低血糖事象のリスクは最小限に抑えられる(1)。また、低い血中グルコース濃度でのグルカゴン放出の抑制により、低血糖症状発現時の肝臓における救済メカニズム（グルコース産生増加）の維持が停止する(2)。GLP-1 関連の満腹感増加（中枢神経系を介する）はインスリン分泌促進効果に関わらず体重を減少させる可能性がある。

ヒトにおける GLP-1 の循環血液中の活性型は GLP-1（7-36）アミドである。GLP-1 は主に一般的な内因性プロテアーゼであるジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）による N 末端の速やかな切断によって循環血中では非常に短い半減期（90～120 秒）を示す。そのため、天然に存在するホルモンよりも分解されにくい GLP-1 受容体作動薬の開発が開始された。このような新規の DPP-4 抵抗性化合物の 1 つが exendin アナログであるリキシセナチドである。

リキシセナチドは、終末相の見かけの消失半減期（$t_{1/2z}$）が 1.4～4.5 時間の選択的な DPP-4 抵抗性 GLP-1 受容体作動薬である。食前のリキシセナチド投与は、食後の胃内容排出遅延をもたらし、この作用は長期間投与で維持される。胃内容排出遅延により食事由来のグルコースの吸収時間が延長することから、食後の血中グルコース変動の鈍化も維持される。これは、おそらくタキフィラキシーにより反復投与時の胃内容排出遅延作用が低下する長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬（例：リラグルチド）とは対照的である。長時間作用型の薬剤は、インスリン濃度の持続的増加により空腹時血漿グルコース（FPG）に対する主な治療効果を発揮する可能性が最も高い(3)。

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。日本では、リキスミア皮下注 300 µg として発売されている。

HOE901/AVE0010

リキシセナチドの食後血漿グルコース（PPG）低下作用は、部分的には胃内容排出を遅延させる持続した作用によりもたらされ、ヘモグロビン A1c（HbA1c）の低下、低血糖に対するリスク軽減及び体重減少作用と関連する。これらのリキシセナチドの作用は、基礎インスリンとの併用療法において主に FPG を標的とし、それ自体が低血糖及び体重増加のリスクを増大させる可能性がある基礎インスリンの血糖降下作用とは相補的である。

インスリン グラルギンとリキシセナチドの両方を含有する HOE901/AVE0010 は 2 型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するために開発され、1 日 1 回皮下投与を予定している。FPG に対するインスリン グラルギン及び PPG に対するリキシセナチドの治療的有用性を相補的に組み合わせることにより、HOE901/AVE0010 は HbA1c を決定づける両成分の血漿グルコースプロファイルをコント

ロールする。それにより、それぞれの単剤投与時よりも優れた全体的な血糖コントロールをもたらし、インスリン グラルギン（単剤）投与時と比較して体重抑制効果が得られ、低血糖のリスクはないか、あっても限定的なものとなる。HOE901/AVE0010は各有効成分を1つに配合した製剤であることから、各成分を別々に注射する必要がなく、この2剤の血糖降下療法の利便性が高まる。

日本では、ランタス注を投与している患者の大多数は、1日投与量として20単位以下のインスリン グラルギンを投与していると考えられる（[Module 2.7.3 の 4 項]）。リスクベネフィット比に基づくリキシセナチドの1日投与量の上限は、維持用量20 µgに制限される。本申請における HOE901/AVE0010はインスリン グラルギン100単位/mLとリキシセナチド100 µg/mLを1単位/1 µgの比で配合した製剤であり、インスリン グラルギンの用量範囲は5～20単位を予定している。

HOE901/AVE0010の2単位/1 µg及び3単位/1 µgを含むその他の配合比は、米国又は欧州で実施された第I相試験（生物薬剤学試験）で評価された。

1.2 概観及び評価方法

HOE901/AVE0010の生物製剤学試験の概略については[Module 2.7.1]に要約した。本 Module では、日本人患者を対象とした HOE901/AVE0010 の PDY14115 試験[Module 5.3.4.2-1]及び外国人健康被験者を対象としたリキシセナチド単剤の PDY12545 試験[Module 5.3.4.1-1]で得られた薬物動態（PK）/PD データに加えて、外国人被験者を対象とした生物薬剤学試験の PK/PD データについても記載する。

PDY14115 試験は日本人2型糖尿病患者を対象として HOE901/AVE0010（2用量）投与時の PPG に対する作用をプラセボと比較することを主目的として実施した。本試験では、HOE901/AVE0010 投与後のリキシセナチドの PK を評価し、PPG に対する HOE901/AVE0010 とインスリン グラルギンの作用の比較も行った（2.2.1項）。PDY12545 試験では、リキシセナチドの維持用量20 µgよりも低い用量におけるリキシセナチドの PD 作用を特徴づけるデータが得られた（2.2.2項）。この試験では、健康被験者に対しリキシセナチドを2.5～20 µgの用量で投与し、単回投与後のグルコースプロファイル及び胃内容排出に対する異なる用量のリキシセナチドの用量反応関係を評価した。これらの国内外の臨床薬理試験の概略については表 12に要約した。

内因性要因（年齢、性別、人種、体重、遺伝子型、腎機能障害又は肝機能障害など）、又は薬物相互作用を評価するための臨床試験は HOE901/AVE0010 では実施していない。HOE901/ AVE0010 投与時のリキシセナチドの PK に対するこれらの変動要因による影響については、リキシセナチド単剤にて評価した情報（[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]）に基づいて考察した（3.5項）。

- 内因性要因：両有効成分の配合剤投与時と単剤投与時で内因性要因による影響に差はないと考えられることから、内因性要因の影響は単剤を使用した試験の成績を参照する。
- 薬物相互作用：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、両成分ともチトクローム 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。薬物相互作用試験では、既知であるリキシセナチドの胃内容排出遅延作用による、併用薬の吸収速度および曝露量に与える影響について評価した。

- 特殊集団における試験：インスリン グラルギン単剤投与又は HOE901/AVE0010 投与時のインスリン グラルギン用量は、患者の FPG によって個別に決定する。そのため、インスリン グラルギンのポピュレーション PK モデルは構築しなかった。リキシセナチドのポピュレーション PK は、リキシセナチド単剤投与時のデータに基づき構築した混合効果モデルを用いて既に解析しており、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]を参照とする。HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの PK は、単剤投与時又は同時投与時と比較して明らかな差がなく、また、時期間変動が大きかった。そのため、HOE901/AVE0010 投与時のデータを用いたリキシセナチドのポピュレーション PK 解析から更なる有用な知見は得られないと考える。したがって、HOE901/AVE0010 投与時のデータを用いたリキシセナチドのポピュレーション PK モデルは構築しなかった。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 試験では、Maximum A Posteriori（MAP）に基づくベイズ推定（以下、MAP ベイズ推定）を用いて、リキシセナチド単剤投与時又は HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの曝露量を推定した。なお、本解析には、抗リキシセナチド抗体陰性患者のデータのみを使用し、モデルには POH0347 にてリキシセナチド単剤投与時のデータに基づき構築したポピュレーション PK 最終モデルを用いた（2.3.3項）。

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

インスリン グラルギン又はリキシセナチドに関する追加情報はない。

2.2　臨床薬理試験

2.2.1　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理（薬力学）試験（PDY14115 試験）

[Module 5.3.4.2-1]

目的（主要目的）：

日本人 2 型糖尿病患者を対象として HOE901/AVE0010（2 用量）の食後血糖値に対する作用をプラセボと比較し、評価する。

方法：

本治験のデザインは、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、プラセボ対照、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー、単回投与試験であった。日本人患者を 4 投与順序のいずれかにランダムに割り付け、4 投与期において 2 用量の HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）、プラセボ及びインスリン グラルギン 100 単位/mL（ランタス）5 単位をそれぞれ単回皮下投与した。投与期間中、治験薬は午前 8 時頃に絶食条件下で皮下投与し、各投与期の間に 7 日間以上（7～14 日）の休薬期間を設けた。血漿中リキシセナチド濃度測定用の血液検体は各投与期の治験薬投与後 0～10 時間に採取した。また、PPG、血清インスリン、血清 C-ペプチド及び血漿グルカゴン濃度測定用の血液検体を各投与期の朝食開始後（以下、食後）0～5 時間に採取した。各投与期ともに治験薬投与後 1 時間に朝食を開始した。

結果：

日本人 2 型糖尿病患者 20 名（男性 17 名、女性 3 名）がランダム化され、治験薬が投与された。全ての患者が 4 投与期を完了した。メトホルミンの前投薬又は併用投与を受けた患者はいなかった。

薬力学：

PPG：

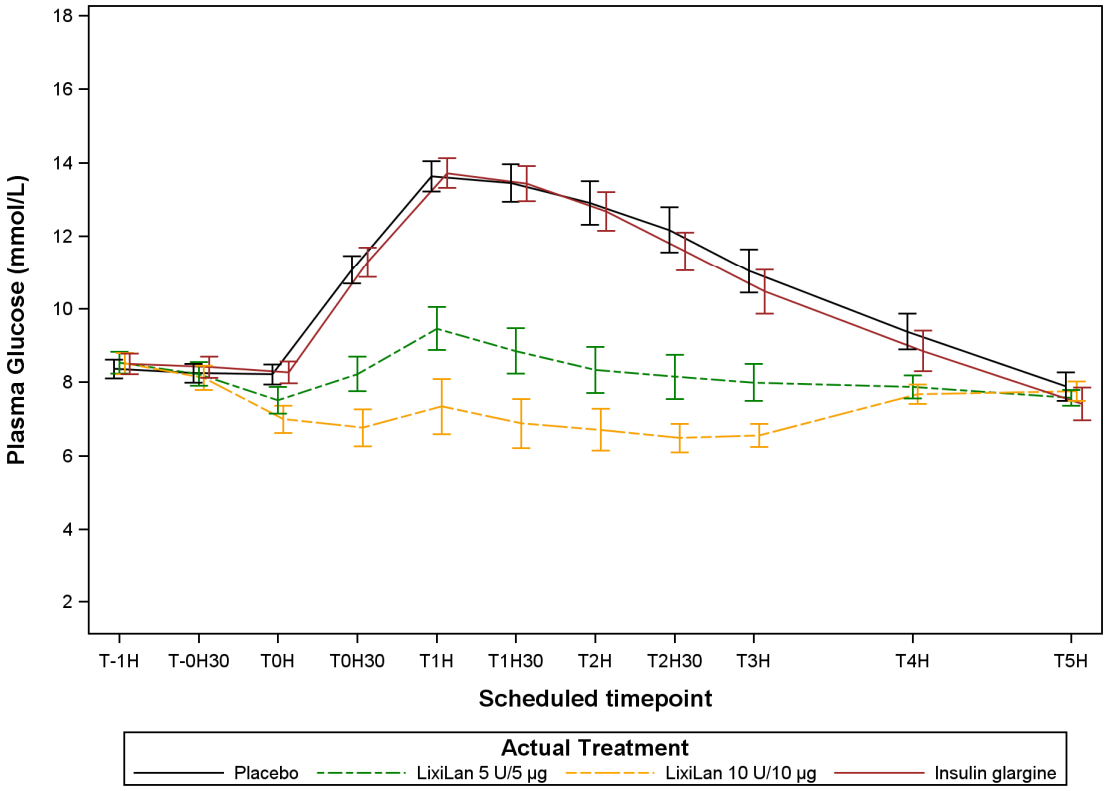
日本人 2 型糖尿病患者に対し HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）を単回皮下投与したとき、平均血漿グルコース濃度はプラセボと比較して用量に依存して顕著に低下した（図 1）。

HOE901/AVE0010（2 用量）投与時において主要評価項目である食後 0～2 時間の血漿グルコース濃度－時間曲線下面積（PPG-AUC_{0-2}）は、プラセボと比較して用量に依存した有意な低下を示した（表 1）。

食後血漿グルコースの最高濃度（PPG-C_{max}：表 2）及び食後 0～5 時間の血漿グルコース濃度－時間曲線下面積についても HOE901/AVE0010（2 用量）投与時にプラセボと比較して有意な低下を示した。

HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）を投与したとき、インスリン グラルギン 5 単位投与時と比較して PPG の低下は有意であった。インスリン グラルギン 5 単位投与後の PPG 低下作用はわずかであったことから、HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）投与後の PPG 低下作用はリキシセナチド成分に起因することが示唆された。

図 1 - 平均（± SEM）血漿グルコース濃度（mmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_glu_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)
治験薬：朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与
T0H：朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

表 1 - 統計解析の要約－PPG- AUC_{0-2}（mmol.h/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験）

Parameter (unit)	Placebo (N=20)	LixiLan 5 U/5 µg (N=20)	LixiLan 10 U/10 µg (N=20)	Insulin glargine (N=20)
PPG-AUC_{0-2} (mmol.h/L)				
Number	20	20	20	20
Mean	24.36	17.23	13.92	24.46
SD	3.36	4.63	5.12	3.34
SEM	0.751	1.036	1.146	0.746
Median	24.05	16.25	11.70	24.30
Min : Max	18.6 : 31.7	10.0 : 26.4	8.3 : 27.0	19.9 : 31.6
LS Mean (SE)	24.59 (0.59)	17.12 (0.59)	13.84 (0.58)	24.41 (0.58)
95% CI	(23.41 to 25.77)	(15.93 to 18.30)	(12.66 to 15.02)	(23.23 to 25.59)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo[a]		-7.48 (0.65)	-10.75 (0.65)	
95% CI		(-8.78 to -6.17)	(-12.06 to -9.45)	
p-value		<.0001	<.0001	
LS Mean difference (SE) vs. LixiLan 5 U/5 µg[b]			-3.28 (0.65)	
95% CI			(-4.58 to -1.97)	
p-value			<.0001	
LS Mean difference (SE) vs. Insulin glargine[c]		-7.30 (0.65)		
95% CI		(-8.60 to -6.00)		
p-value		<.0001		

CI = Confidence interval, SEM = Standard error of the mean

[a]Difference: LixiLan 5 U/5 µg - Placebo and LixiLan 10 U/10 µg - Placebo respectively

[b]Difference: LixiLan 10 U/10 µg - LixiLan 5 U/5 µg

[c]Difference: LixiLan 5 U/5 µg - Insulin glargine

Note: The linear mixed effects model used includes treatment group, sequence and treatment period as fixed effects, and patient-within-sequence as random effect, and the corresponding baseline plasma glucose value (T-1H for PD-time) as covariate.

Number corresponds to the count of patients with available data

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_aucstat02_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_aucstat02_ppg_k_t_ev_c_i.rtf (15AUG2016 - 20:29)

表 2 - 統計解析の要約－PPG- C_{max}（mmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験）

Parameter (unit)	Placebo (N=20)	LixiLan 5 U/5 µg (N=20)	LixiLan 10 U/10 µg (N=20)	Insulin glargine (N=20)
PPG-C_{max} (mmol/L)				
Number	20	20	20	20
Mean	14.23	10.18	9.40	14.02
SD	1.79	2.34	2.28	1.90
SEM	0.401	0.524	0.511	0.425
Median	13.90	9.45	8.95	13.80
Min : Max	11.2 : 18.3	6.6 : 14.3	6.5 : 15.5	10.8 : 18.9
LS Mean (SE)	14.33 (0.35)	10.12 (0.35)	9.36 (0.35)	14.00 (0.35)
95% CI	(13.63 to 15.04)	(9.42 to 10.82)	(8.66 to 10.07)	(13.30 to 14.70)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo[a]		-4.21 (0.37)	-4.97 (0.37)	
95% CI		(-4.96 to -3.47)	(-5.71 to -4.23)	
p-value		<.0001	<.0001	
LS Mean difference (SE) vs. LixiLan 5 U/5 µg[b]			-0.76 (0.37)	
95% CI			(-1.50 to -0.02)	
p-value			0.0454	
LS Mean difference (SE) vs. Insulin glargine[c]		-3.88 (0.37)		
95% CI		(-4.62 to -3.14)		
p-value		<.0001		

CI = Confidence interval, SEM = Standard error of the mean

[a]Difference: LixiLan 5 U/5 µg - Placebo and LixiLan 10 U/10 µg - Placebo respectively

[b]Difference: LixiLan 10 U/10 µg - LixiLan 5 U/5 µg

[c]Difference: LixiLan 5 U/5 µg - Insulin glargine

Note: The linear mixed effects model used includes treatment group, sequence and treatment period as fixed effects, and patient-within-sequence as random effect, and the corresponding baseline plasma glucose value (T-1H for PD-time) as covariate.

Number corresponds to the count of patients with available data

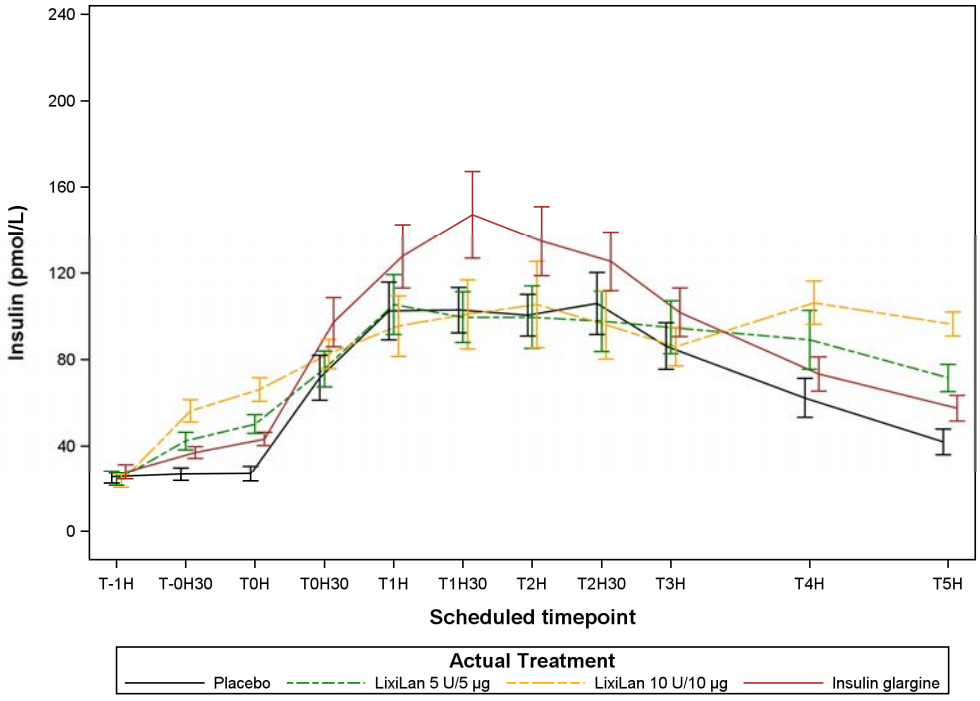
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_cmaxstat05_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_cmaxstat05_ppg_k_t_ev_c_i.rtf (15AUG2016 - 20:38)

その他の PD パラメータ（インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン）：

朝食前（T-1H～T0H）の平均血清インスリン濃度は、HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）投与後にインスリン グラルギン及びプラセボと比較して用量に依存して上昇した（図 2 ）。HOE901/AVE0010 投与時のインスリン濃度の上昇は、朝食開始時（T0H）から食後 3 時間（T3H）まで抑制された。

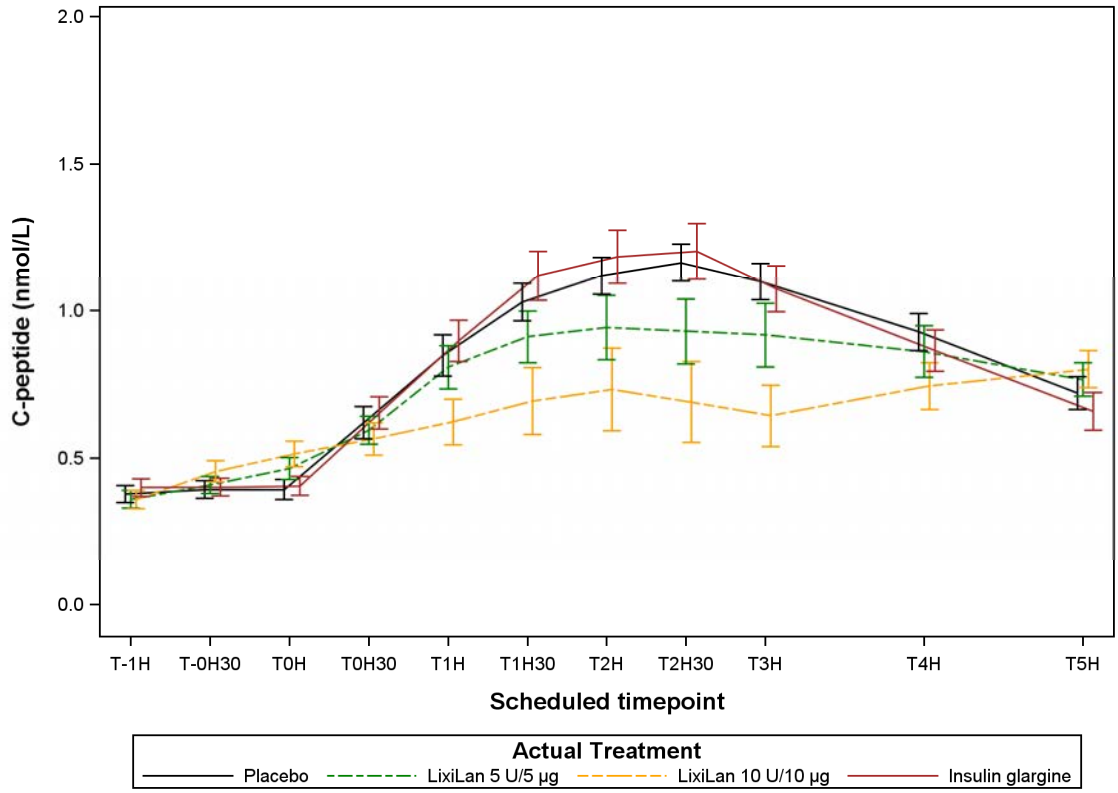
インスリン AUC_{0-2} の調整平均は HOE901/AVE0010 とプラセボで同程度であり、3 群（5 単位/5 µg、10 単位/10 µg 及びプラセボ）間の差は統計的に有意ではなかった。HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）とインスリン グラルギン（5 単位）間のインスリン AUC_{0-2} の差は統計的に有意であった（p=0.0263）。平均血清 C-ペプチド濃度（図 3）は、HOE901/AVE0010 においてプラセボ及びインスリン グラルギンと比較して用量依存的に低下したが、血清インスリン濃度について投与に関連した低下は、5 単位/5 µg とインスリン グラルギン（5 単位）間でインスリン AUC_{0-2} を比較した場合のみであり、用量に依存した有意な低下は見られなかった。HOE901/AVE0010（2 用量）投与後にプラセボと比較して血清インスリン濃度の低下が認められなかった理由として、ヒトインスリン測定時における HOE901/AVE0010 の外因性インスリン（インスリン グラルギン）との交差反応性の影響が考えられた。

図 2 - 平均（± SEM）血清インスリン濃度（pmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_insu_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)
治験薬：朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与
T0H：朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

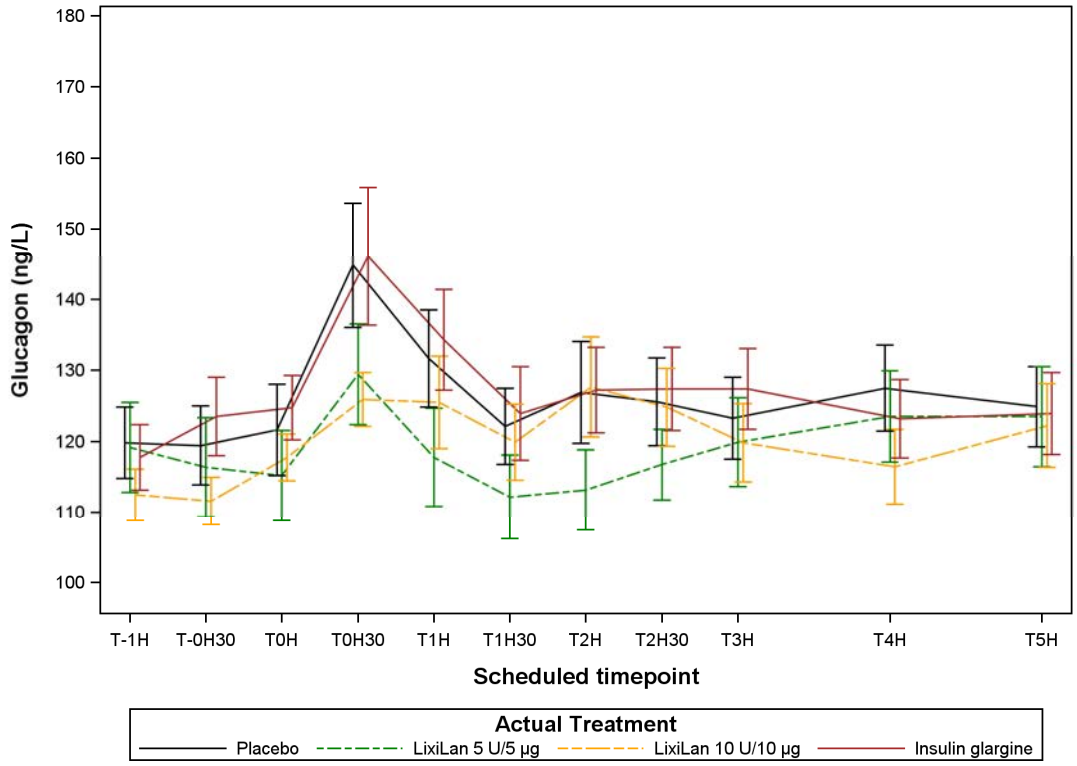
図 3 - 平均（± SEM）血清 C-ペプチド濃度（nmol/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_cpep_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)
治験薬：朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与
T0H：朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

平均血漿グルカゴン濃度は、インスリン グラルギン 5 単位とプラセボで同程度であった（図 4）。HOE901/AVE0010（2 用量）では、プラセボ及びインスリン グラルギンと比較して血漿中グルカゴン濃度が低下した。HOE901/AVE0010 投与時においてもリキシセナチドによるグルカゴン分泌抑制が示唆された。

図 4 - 平均（± SEM）血漿中グルカゴン濃度（ng/L）－PD 解析対象集団（PDY14115 試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_glucag_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)
治験薬：朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与
T0H：朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

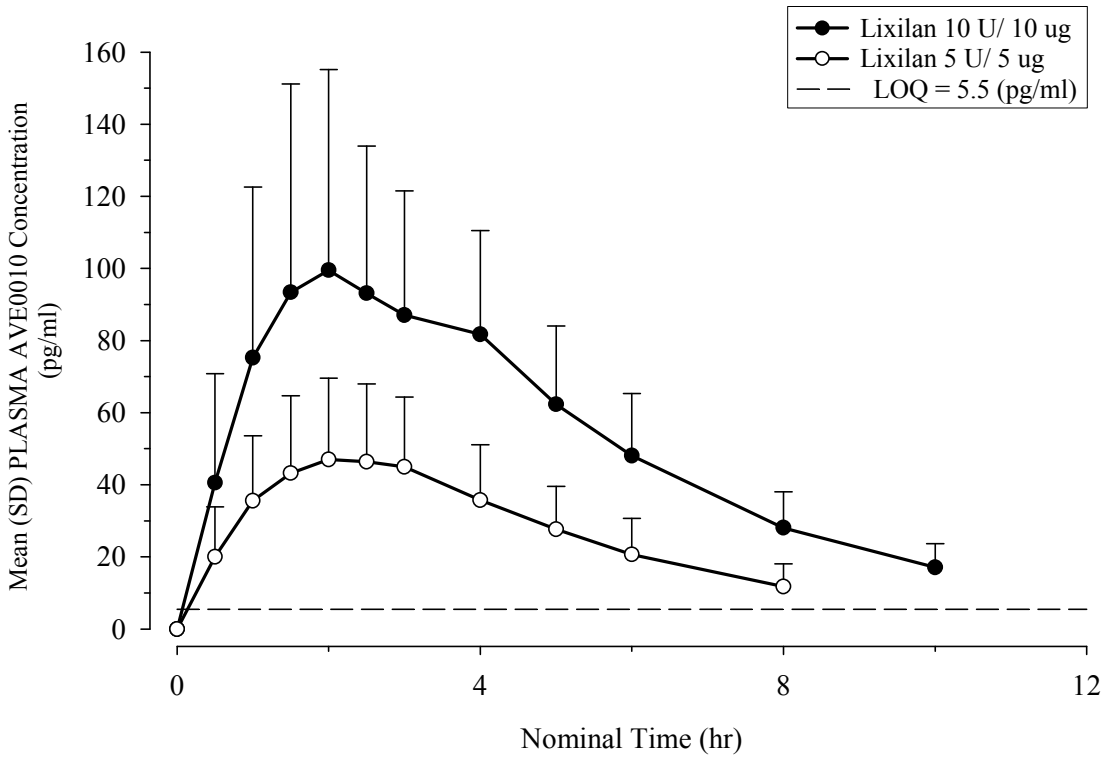
薬物動態：

HOE901/AVE0010 単回皮下投与後の血漿中リキシセナチド濃度を図 5 に示す。

HOE901/AVE0010 の皮下投与後、リキシセナチドは注射部位から吸収され、t_{max} は用量全体で 2.00～2.50 時間であった。リキシセナチドの曝露量（C_{max}、時間 0 から定量下限を上回る濃度が測定された最終時点までの濃度－時間曲線下面積［AUC_{last}］及び濃度－時間曲線下面積［無限大時間まで外挿］［AUC］）を HOE901/AVE0010 の 2 用量（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）で比較した場合、いずれも用量に比例して増加した。見かけの全身クリアランス（CL/F）は中程度（18.2～19.9 L/h）であり、単回投与後の定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）は 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg でそれぞれ 86.5 L 及び 94.0 L であった。また、血漿中リキシセナチドの $t_{1/2z}$ は 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg でそれぞれ 2.50 時間及び 2.73 時間であった（表 3）。

HOE901/AVE0010 皮下投与後のインスリン グラルギンの PK プロファイルは、HOE901/AVE0010 中のインスリン グラルギンが低用量（5 単位及び 10 単位）であること、2 型糖尿病患者における内因性インスリン濃度を考慮して検討しなかった。

図 5 - HOE901/AVE0010 単回皮下投与後の平均（+ SD）血漿中リキシセナチド濃度推移－linear scale（PDY14115 試験）



Source = PKS Study : PDY14115-E02; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1
Date/Time = 7/28/2016 12:45:50 PM

表 3 - 日本人 2 型糖尿病患者におけるリキシセナチドの PK パラメータ（PDY14115 試験）

PK parameters	**Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]**	
	Lixilan 5 U/ 5 µg	Lixilan 10 U/ 10 µg
N	20	20
C_{max} (pg/mL)	51.6 ± 22.1 (46.4) [42.8]	110 ± 54.9 (97.2) [50.1]
t_{max}[a] (hr)	2.50 (1.00 - 5.00)	2.00 (1.00 - 5.00)
$t_{1/2z}$ (hr)	2.50 ± 0.843 (2.38) [33.7]	2.73 ± 0.747 (2.65) [27.4]
AUC_{last} (pg•hr/mL)	249 ± 99.8 (227) [40.1]	556 ± 202 (520) [36.3]
AUC (pg•hr/mL)	286 ± 101 (269) [35.2][b]	630 ± 225 (590) [35.7][b]
CL/F (L/hr)	19.9 ± 7.99 (18.6) [40.0][b]	18.2 ± 7.76 (16.9) [42.6][b]
V_{ss}/F (L)	86.5 ± 36.0 (80.3) [41.6][b]	94.0 ± 55.6 (82.7) [59.2][b]

[a] Median (Min - Max)
[b] n=17, Subject 392001005, 392001011, 392001014, 392001021 not included in calculation of summary statistics
Source = PKS Study : PDY14115-E02; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1

2.2.2 外国人健康被験者を対象とした臨床薬理（薬力学）試験（PDY12545 試験）

[Module 5.3.4.1-1]

目的（主要目的）：

標準的な流動食（以下、朝食）負荷後の PPG に対する複数用量のリキシセナチド及びプラセボの用量反応関係を確立する。

方法：

本試験は、外国人健康被験者を対象として複数用量のリキシセナチド単回皮下投与後のグルコースプロファイル及び胃内容排出に対する用量反応関係を評価する単施設、ランダム化、非盲検、プラセボ対照、5 投与順序、5 剤 5 期クロスオーバー試験であった。

5 投与期において Day 1（朝食前 1 時間）に絶食条件下で治験薬（リキシセナチド 2.5 µg、5 µg、10 µg 及び 20 µg、プラセボ）を単回皮下投与した。朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）に治験薬以外の薬剤であるアセトアミノフェン 1000 mg を単回経口投与した。アセトアミノフェンは胃内容排出の代替指標として用いた。

結果：

健康男性被験者 10 名及び女性被験者 10 名がランダム化され、治験薬が投与された。19 名の被験者が 5 投与期全てを完了した。1 名の被験者が第 3 期の完了後に個人的な理由により同意を撤回した。

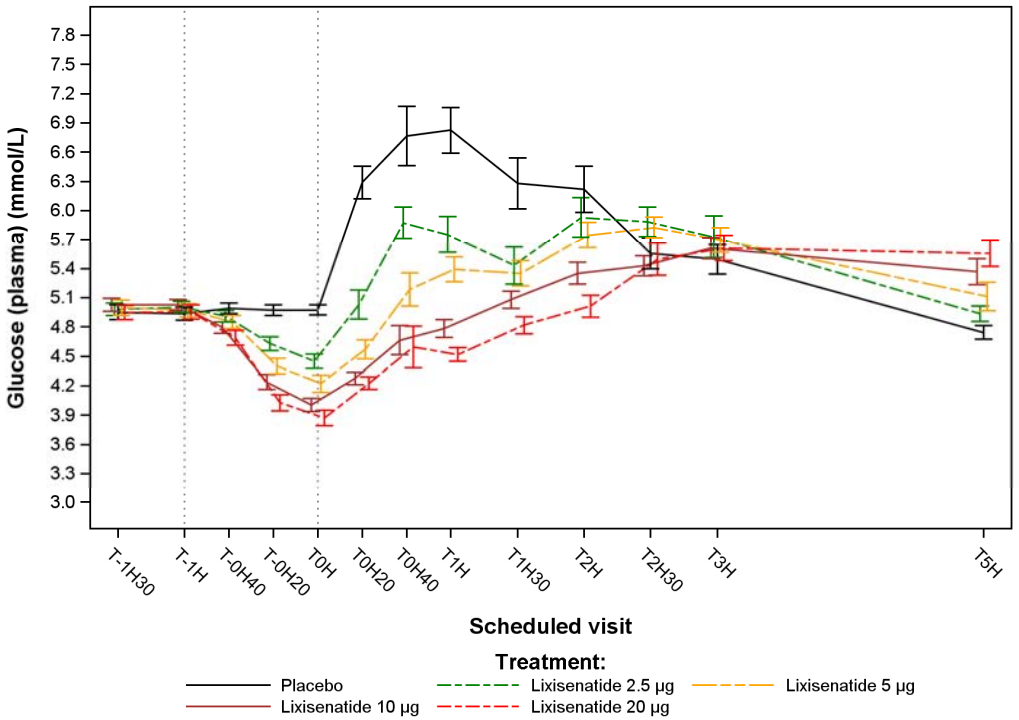
薬力学：

朝食前の FPG は、プラセボと比較してリキシセナチド投与後に用量に依存して低下した。食後では 2.5 µg から 20 µg まで PPG はプラセボと比較して明らかに用量に依存して低下したが（図 6）、10 µg と 20 µg 間で大きな差は認められなかった。

食後 0～1 時間の血漿グルコース濃度－時間曲線下面積はリキシセナチド 10 µg と 20 µg の間を除き、リキシセナチドの 4 用量間の平均値の差及び各用量とプラセボ間の差はいずれも統計的に有意であった。

リキシセナチドの用量 2.5 µg から 10 µg において PPG-C_{max} はプラセボと比較して用量に依存して低下した。リキシセナチド 20 µg 投与時の PPG-C_{max} は 10 µg 投与時よりも高かったが、2.5 µg 及び 5 µg 投与時の PPG-C_{max} よりも低い値を示した。

図 6 - 平均（± SEM）血漿グルコース濃度（mmol/L）（PDY12545 試験）



For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_imasum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_imasum_s_g_i.rtf (21AUG2013 - 17:17)

表 4 - リキシセナチド及びプラセボ単回投与後のグルコース $AUC_{0\text{-}1h}$（PDY12545 試験）

	Glucose (plasma) $AUC_{0\text{-}1h}$ (mmol.min/L)						
	N	Mean	SD	SEM	Median	Min	Max
Placebo	19	391.86	42.29	9.703	387.50	318.7	489.9
Lixisenatide 2.5 µg	20	332.43	22.51	5.033	338.60	292.6	364.2
Lixisenatide 5 µg	20	301.91	27.77	6.210	303.55	252.0	362.6
Lixisenatide 10 µg	20	276.84	22.46	5.023	266.65	256.6	327.2
Lixisenatide 20 µg	19	271.08	25.14	5.768	264.60	240.0	354.7

N corresponds to the count of subjects with available data

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_iaucsum_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_iaucsum_s_t_i.rtf (21AUG2013 - 17:18)

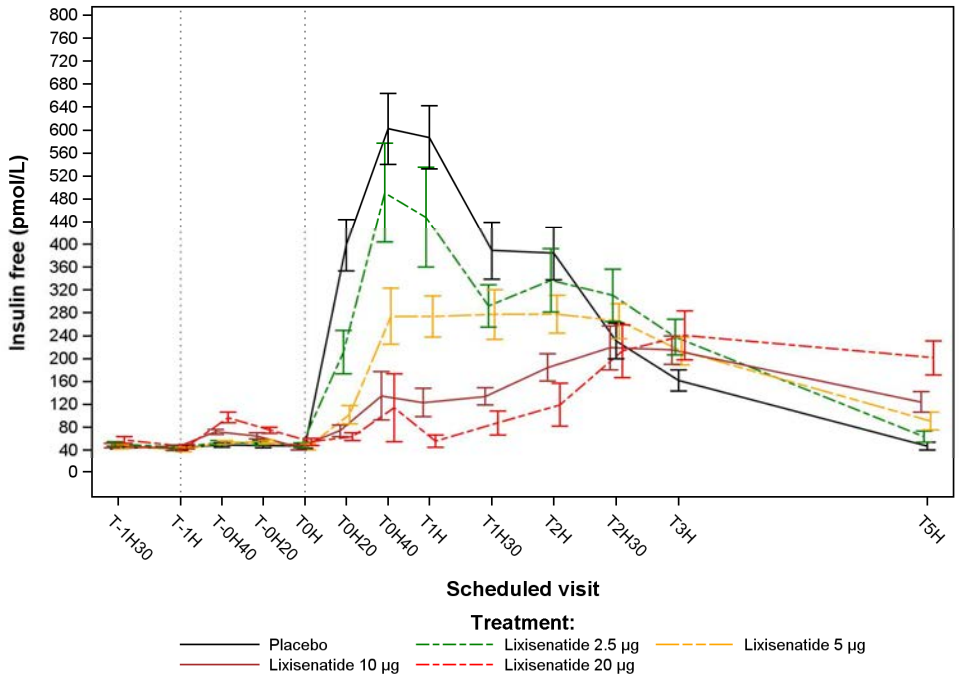
表 5 - リキシセナチド単剤及びプラセボ単回投与後のグルコース C_{max}（PDY12545 試験）

	Glucose (plasma) C_{max} (mmol/L)						
	N	Mean	SD	SEM	Median	Min	Max
Placebo	19	7.44	0.84	0.193	7.45	6.3	9.3
Lixisenatide 2.5 µg	20	6.68	0.69	0.153	6.42	5.8	8.1
Lixisenatide 5 µg	20	6.43	0.47	0.105	6.34	5.7	7.4
Lixisenatide 10 µg	20	5.96	0.48	0.107	5.81	5.2	6.6
Lixisenatide 20 µg	19	6.20	0.77	0.178	6.12	5.2	8.3

N corresponds to the count of subjects with available data
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_iaucsum_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_iaucsum_s_t_i.rtf (21AUG2013 - 17:18)

朝食前（空腹時）のリキシセナチド投与後に FPG の低下に伴ってインスリン濃度のわずかな一過性の上昇が認められた。本試験おいて、朝食後、PPG の減少に対応して、インスリン分泌は食後 3 時間まで用量依存的に減少したことから、作用機序としての胃内容排出遅延が示唆された。リキシセナチド 20 µg 投与では、10 µg 投与時よりもインスリン分泌の遅延が持続すると考えられた。

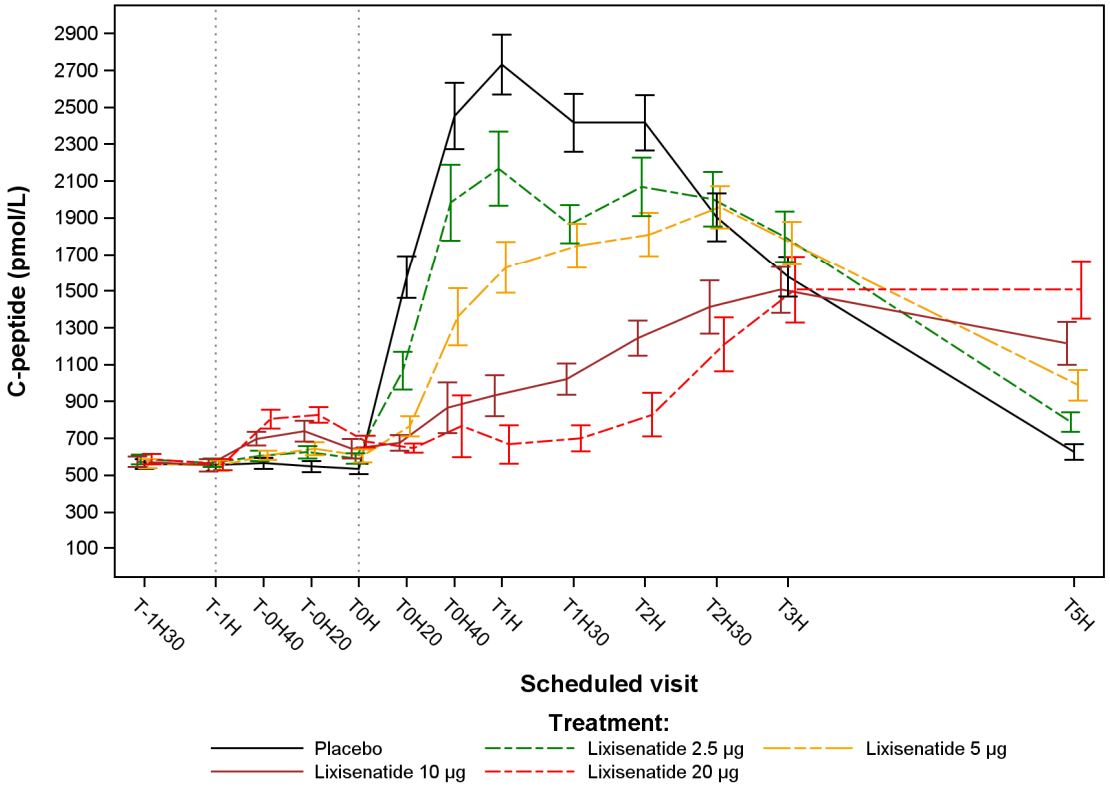
図 7 - 平均（± SEM）血清インスリン濃度（pmol/L）（PDY12545 試験）



For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_imasum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_imasum_s_g_i.rtf (21AUG2013 - 17:17)

血清インスリン濃度と対応して、リキシセナチド投与後の朝食前に血清 C-ペプチド濃度のわずかな一時的な増加が観察された。朝食後、血清 C-ペプチド濃度は朝食後 3 時間まで用量依存的に減少した。リキシセナチド 20 µg では、10 µg よりも C-ペプチド濃度のより持続した減少が見られた。

図 8 - 平均（± SEM）血清 C-ペプチド濃度（pmol/L）（PDY12545 試験）

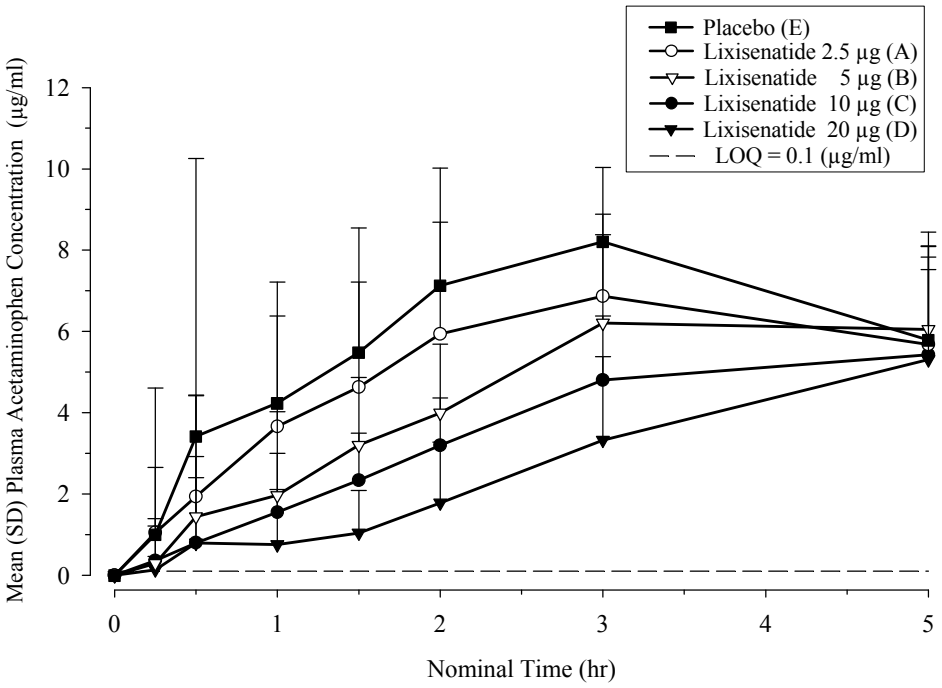


For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_imasum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_imasum_s_g_i.rtf (21AUG2013 - 17:17)

アセトアミノフェンの薬物動態：

アセトアミノフェンの平均最高血漿中濃度及びアセトアミノフェン投与後の各時点における血漿中濃度はリキシセナチドの用量増加に伴い減少し（図 9）、アセトアミノフェンの t_{max} は 3 時間から 5 時間に遅延したことから、用量に依存したリキシセナチドの胃内容排出に対する抑制効果が示された。朝食後 3 時間（治験薬投与後 4 時間）以内に胃内容排出に対する著しい抑制効果は全ての用量で減少し、PPG 推移の減少（図 6）の主要な要因は、胃内容排出のグルコース非依存性遅延であることが示唆された。

図 9 - 投与群別の平均（+ SD）血漿中アセトアミノフェン濃度 – linear scale（PDY12545 試験）



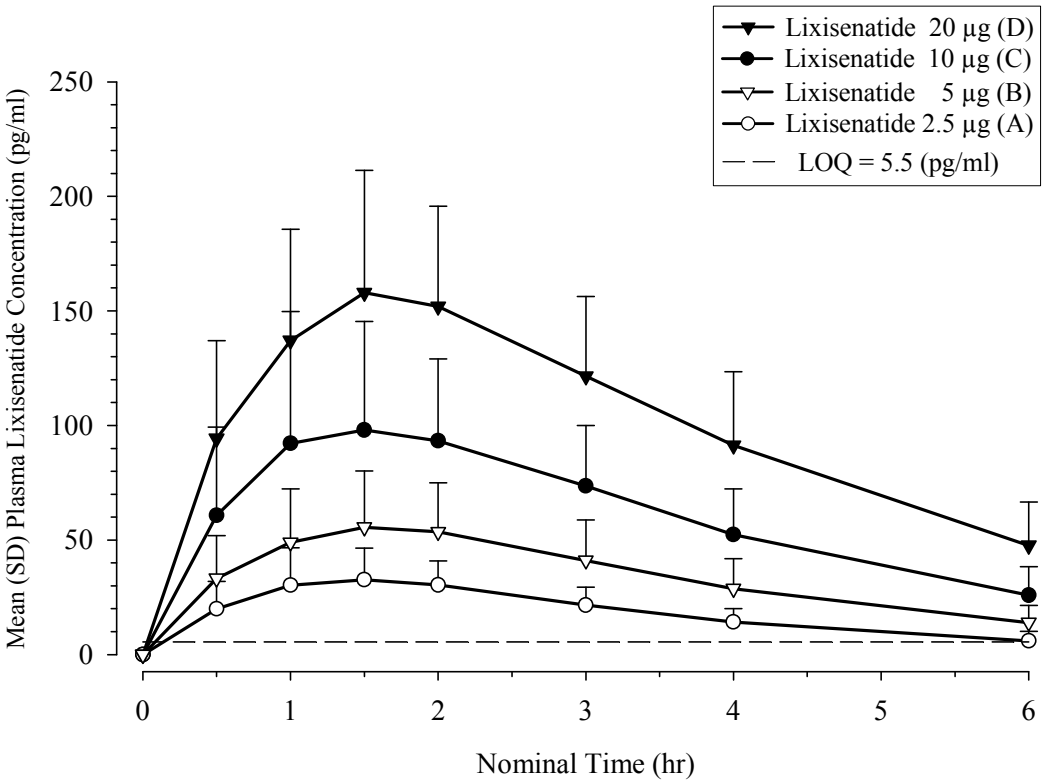
Source = PKS Study : PDY12545-Acet; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1
Date/Time = 4/25/2013 11:55:33 AM

リキシセナチドの薬物動態：

リキシセナチドの皮下投与後の最高曝露量（C_{max}）は、2.5 µg 投与後で 34.5 pg/mL、20 µg 投与後で 166 pg/mL であった。t_{max} は投与後 1.5 時間から 2 時間の間であった。観察期間中の曝露量（AUC_{last} で評価）は、2.5 µg 投与後で 112 pg•h/mL、20 µg 投与後で 620 pg•h/mL であった。

検討した用量範囲（2.5 µg～20 µg）において C_{max}、AUC_{last} 及び AUC の用量比例性を検討した結果、PK パラメータは用量比を若干下回る挙動が示された（表 6）。

図 10 - 投与群別の平均（+ SD）血漿中リキシセナチド濃度推移 - linear scale（PDY12545 試験）



Source = PKS Study : PDY12545-AVE0010; Scenario: P-D-A-EV-OD-E02, Version 2
Date/Time = 4/17/2013 12:24:05 PM

表 6 - リキシセナチドの投与量別の PK データ（PDY12545 試験）

PK parameters	Plasma Lixisenatide - Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]			
	Lixisenatide 2.5 µg	Lixisenatide 5 µg	Lixisenatide 10 µg	Lixisenatide 20 µg
N	20	20	20	19
C_{max} (pg/mL)	34.5 ± 14.5 (31.8) [42.1]	58.9 ± 24.7 (53.7) [42.0]	105 ± 55.1 (95.1) [52.4]	166 ± 52.5 (159) [31.6]
t_{max}[a] (hr)	1.51 (0.52 - 2.02)	1.52 (0.95 - 3.03)	1.52 (0.50 - 3.05)	2.00 (0.97 - 2.03)
$t_{1/2z}$ (hr)	1.99 ± 0.768 (1.88) [38.6][b]	2.17 ± 0.607 (2.09) [28.0][b]	2.12 ± 0.630 (2.04) [29.8][b]	2.54 ± 0.972 (2.39) [38.2]
AUC_{last} (pg•hr/mL)	112 ± 42.4 (102) [37.9]	209 ± 85.1 (187) [40.8]	376 ± 150 (346) [39.9]	620 ± 164 (598) [26.5]
AUC (pg•hr/mL)	139 ± 38.8 (134) [27.9][c]	260 ± 98.7 (246) [38.0][d]	455 ± 185 (418) [40.6][c]	797 ± 237 (760) [29.7][e]

[a] Median (Min - Max)
[b] n=19, [c] n=17, [d] n=16, [e] n=14
Source = PKS Study : PDY12545-AVE0010; Scenario: P-D-A-EV-OD-E02, Version 2
Date/Time = 4/17/2013 12:24:05 PM

2.3 ポピュレーション PK 解析

2.3.1 インスリン グラルギンのポピュレーション PK 解析

インスリン グラルギン単剤投与又は HOE901/AVE0010 投与時のインスリン グラルギン用量は、患者の FPG によって個別に調整する。そのため、インスリン グラルギンのポピュレーション PK モデルは構築しなかった。

2.3.2 リキシセナチドのポピュレーション PK 解析

HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの PK は、単剤投与時又は同時投与時と比較して明らかな差はなく、また、時期間変動が大きかった。そのため、HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドのポピュレーション PK モデルは構築しなかった。

単剤投与時におけるリキシセナチドのポピュレーション PK 解析は既に実施しており、この結果及び結論はリキシセナチドの初回承認申請時の資料に含まれている（[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]）。初回承認申請時では、第 I 相試験 2 試験（BDR6864 試験及び POP6053 試験）及び第 II 相試験 2 試験（PDY6797 試験及び DRI6012 試験）のデータに基づきポピュレーション PK 解析を実施し、さらに、このモデルを用いて第 III 相試験（EFC6015 試験、EFC6018 試験及び EFC10887 試験）のデータを試験ごとに解析し、モデルの妥当性を評価した。その後、これらの解析結果及び結論を確証することを目的として、前述した 7 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き、ポピュレーション PK モデルを更新した（POH0347 [Module 5.3.3.5-1]）。なお、抗リキシセナチド抗体の存在は血漿中リキシセナチドの PK パラメータに影響を及ぼすため、初回承

認申請時のポピュレーション PK 解析時と同様に抗リキシセナチド抗体陽性被験者及び患者より得られたデータは含めなかった。

更新したモデルを用いた解析では、クレアチニンクリアランスがリキシセナチドの CL/F の個体間変動の最も重要な共変量であり、用量が平均吸収時間の個体間変動の最も重要な共変量であった。体重は V/F の個体間変動に有意に影響を与えることが示唆された。時期間変動は残留個体間変動より大きかった（POH0347 [Module 5.3.3.5-1]）。

2.3.3 ベイズ推定による EFC14112 試験におけるリキシセナチドの薬物動態評価

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（抗リキシセナチド抗体陰性患者に限る）を、MAP ベイズ推定の方法により評価した。次に MAP ベイズ法により推定した吸収速度定数（k_a）、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）を用いて、曝露量のパラメータ（AUC 及び C_{max}）を算出した（BAY0062 [Module 5.3.3.5-2]）。

EFC14112 試験の 291 名の抗リキシセナチド抗体陰性患者から得られたリキシセナチド濃度データ 447 点から成るデータセットを POH0347 で構築したリキシセナチドのポピュレーション PK 最終モデルに当てはめ、事前推定値として POH0347 で得られたパラメータを与えて解析し、各患者の PK パラメータ及び血漿中濃度予測値を評価した。最終モデルのポピュレーションパラメータ（固定及びランダム効果）の再推定を防ぐため、パラメータ推定計算回数を 0 回に設定した。モデルの適格性は、goodness-of-fit プロット、normalized prediction distribution errors (NPDE)及び visual predictive check (VPC)により評価し、さらに、算出した平均予測誤差（mean prediction error [MPE]）又は偏差、平均平方二乗誤差（root mean squared error [RMSE]）又は精度、Average Fold Error (AFE)等の各種基準値に基づき判断した。MAP ベイズ推定により得られた CL/F、V/F 及び k_a を用いて、各患者の各時期での AUC、C_{max} 及び t_{max} を個体別に算出した。

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 CL/F、V/F 及び k_a 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、顕著な差はみられず（<15%、図 11）、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（図 12）。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。

本ベイズ推定で用いたデータは、少数時点採血により収集した抗リキシセナチド抗体陰性患者で、かつ、検出限界以上のデータのみに限られた。なお、治験薬投与後 1 時間に多くの採血時点が集中したため、本解析に用いた構造モデルに対する情報として十分でなかった可能性があり、この解析で認められたわずかな差又は傾向に対し、更なる検討は実施できなかった。

図 11 - リキシセナチド用量 10、15 及び 20 µg における投与群別のリキシセナチドのポストホック推定 PK パラメータ（中央値及び 5～95 パーセンタイル）

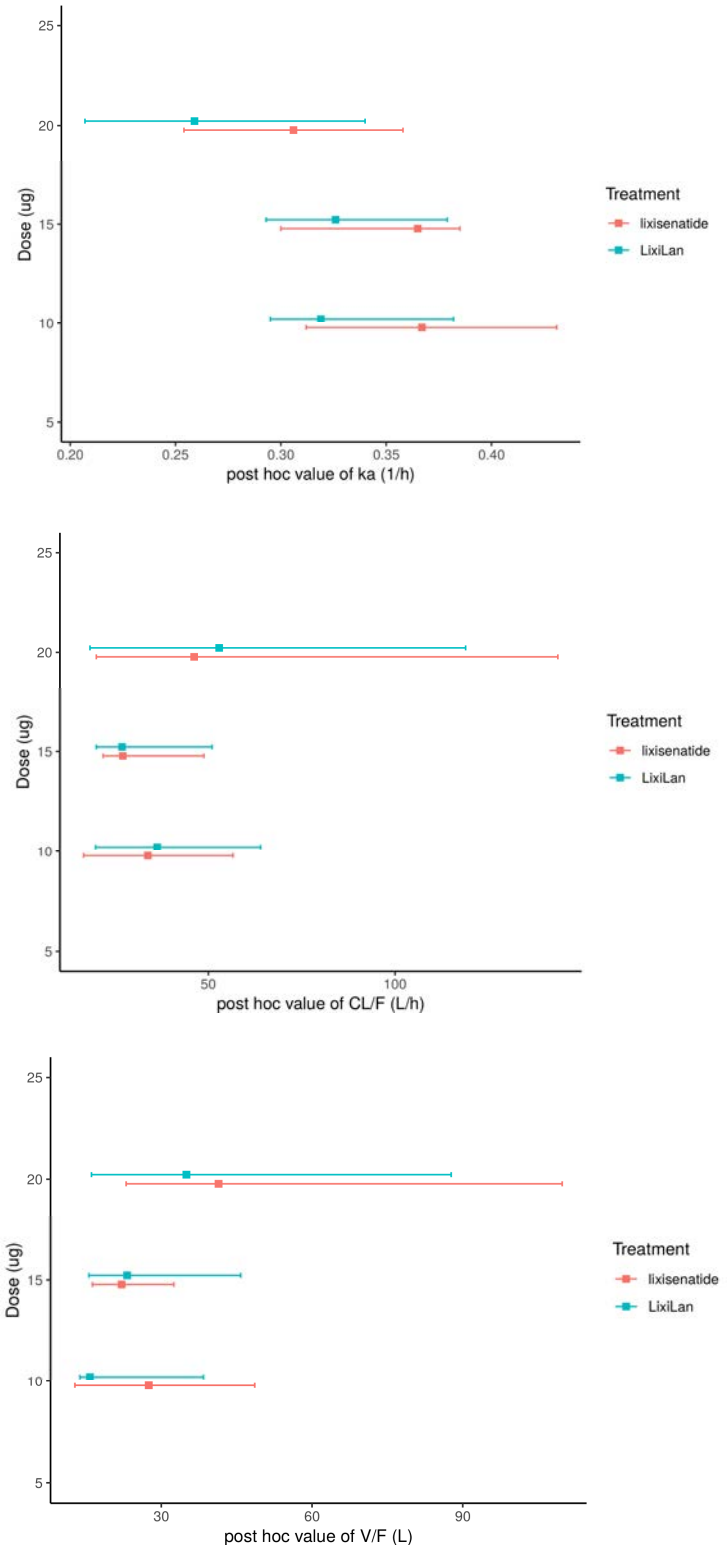
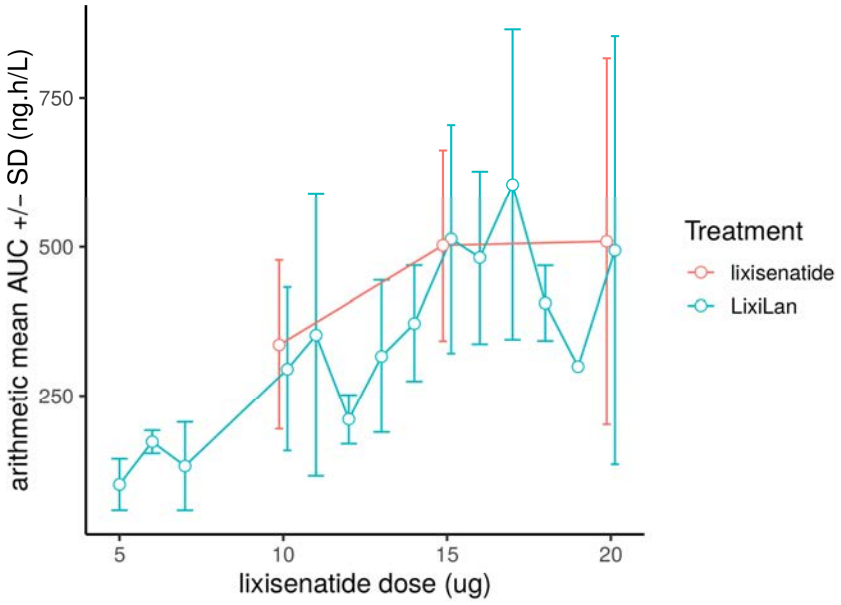
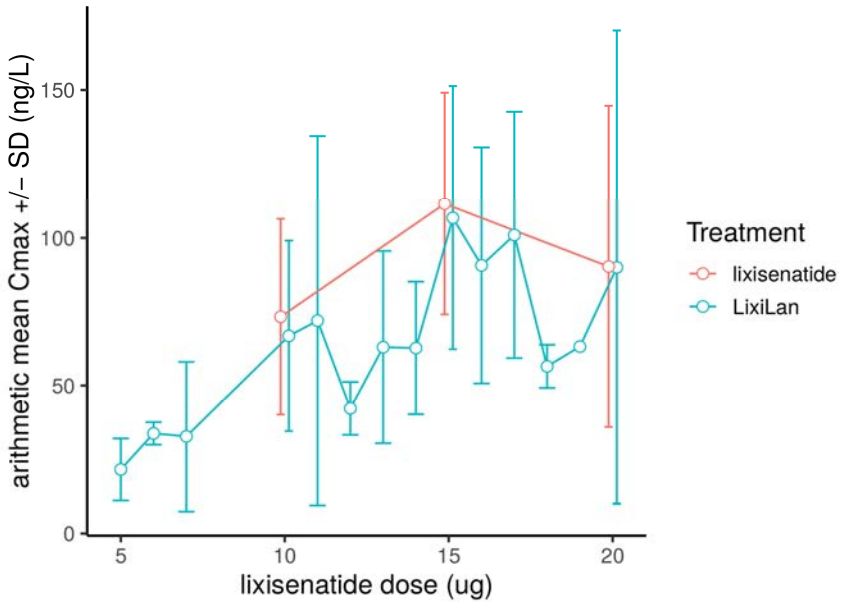


図 12 - 投与群別のリキシセナチドの AUC (a)及び C_{max} (b)の推定値

(a)



(b)



3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　インスリン グラルギンの薬物動態

生物薬剤学試験におけるインスリン グラルギンの PK データを[Module 2.7.1 の表 14]に要約する。

HOE901/AVE0010 を配合比 1.5 単位/1 µg 及び 4 単位/1 µg で単回投与したとき、インスリン グラルギンのバイオアベイラビリティは同時投与と同程度であり、投与後 0～24 時間の濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の比（相対的バイオアベイラビリティ）はそれぞれ 0.86 及び 0.88 であった（BDR10880 試験[Module 5.3.1.2-1]）。

HOE901/AVE0010 として投与したとき、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は認められなかった。インスリン グラルギンの PK は注射剤中のインスリン グラルギン濃度に依存し、100 単位/mL 製剤でその PK プロファイル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]）。

生物薬剤学試験（BDR10880 試験及び BDR11578 試験[Module 5.3.1.2-4]）において HOE901/AVE0010 として投与したとき又はリキシセナチドと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（体重調整用量：0.4 単位/kg［BDR10880 試験］、0.6 単位/kg［BDR11578 試験］）に伴い増加した（Module 2.7.1 の表 14）。これらのデータについて用量比例性に関する統計解析は実施されていない。

インスリン グラルギン単剤の反復投与時の蓄積性は認められていない[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]。HOE901/AVE0010 として投与したとき、リキシセナチドはインスリン 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いことが生物薬剤学試験において示されている。そのため、HOE901/AVE0010 として投与した場合のインスリン グラルギンの蓄積性については検討しなかった。

3.2　リキシセナチドの薬物動態

BDR10880 試験においてインスリン グラルギン及びリキシセナチドを単回皮下投与したとき、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（[Module 2.7.1 の表 14]）。

HOE901/AVE0010 投与時には、同時投与と比較してリキシセナチドの C_{max} は 22～34%減少した。リキシセナチドの t_{max} は、同時投与では約 2.0 時間であったのに対し、HOE901/AVE0010 投与後では 2.5～3.0 時間であった（Module 2.7.1 の表 14）。

HOE901/AVE0010 単回投与後のリキシセナチドの吸収は速やかであり、HOE901/AVE0010 の配合比の影響を受けなかった（BDR12547 試験[Module 5.3.1.2-3]）。また、リキシセナチドの吸収量（AUC）及び C_{max} ともに HOE901/AVE0010 の配合比の影響を受けなかった。

HOE901/AVE0010 投与後、リキシセナチドの血漿中濃度は投与後約 2.0～3.0 時間で C_{max} に達し、抗リキシセナチド抗体陰性被験者では投与後 24 時間以内に定量限界未満に低下する。そのため、HOE901/AVE0010 反復投与時において血漿中リキシセナチド濃度の臨床的に意味のある蓄積は予想されなかったことから、HOE901/AVE0010 の反復投与については検討しなかった。

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした BDR10880 試験では、HOE901/AVE0010 としてリキシセナチド約 8 µg 及び 21 µg とインスリン グラルギン約 30 単位を投与した。リキシセナチドの用量比 2.64 倍での用量比例性について解析した結果、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（表 7）。リキシセナチドの C_{max} の増加は用量比よりもわずかに下回った。インスリン グラルギン及びリキシセナチドの同時投与時においても同様の傾向が認められた。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験では、リキシセナチド 5 µg 及び 10 µg を含有する 2 用量の HOE901/AVE0010 を投与し、リキシセナチドの用量比例性について解析した結果、HOE901/AVE0010 の用量比が 2 倍（5 単位/5 µg から 10 単位/10 µg）のとき、リキシセナチドの曝露量は用量に比例して増加した（表 8）。

表 7 - HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの用量比例性：用量比の点推定値及びその 90% CI（BDR10880 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	0.4 U/kg + 0.264 µg/kg HOE901/AVE0010 versus 0.4 U/kg + 0.100 µg/kg HOE901/AVE0010	1.90	(1.55 to 2.34)
AUC_{last} (pg•h/mL)	0.4 U/kg + 0.264 µg/kg HOE901/AVE0010 versus 0.4 U/kg + 0.100 µg/kg HOE901/AVE0010	2.51	(1.90 to 3.30)
AUC (pg•h/mL)	0.4 U/kg + 0.264 µg/kg HOE901/AVE0010 versus 0.4 U/kg + 0.100 µg/kg HOE901/AVE0010	2.36	(1.92 to 2.90)

Lixisenatide dose ratio for 0.4 U/kg+0.264 µg/kg /0.4 U/kg+0.100 µg/kg is 2.64.
0.4 U/kg+0.264 µg/kg mixed denotes coadministration of approximately 21 µg lixisenatide and 32 U insulin glargine.
0.4 U/kg+0.100 µg/kg mixed denotes coadministration of approximately 8 µg lixisenatide and 31 U insulin glargine.
Adapted from PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_AVE_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_AVE_T_BA_k_t_2_i.rtf (20OCT2009 - 15:50)

表 8 - HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの用量比例性－用量比の点推定値及びその 95% CI（PDY14115 試験）

Comparison	Parameter	Estimate	95% CI
HOE901/AVE0010	C_{max}	2.0934	(1.6685 to 2.6264)
10 U/10 µg versus 5 U/5 µg	AUC_{last}	2.2884	(1.8948 to 2.7639)
	AUC	2.2178	(1.7800 to 2.7632)

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pk_aucstat_s_t.sas.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_aucstat_ci_k_t_ev_x.rtf (15AUG2016 - 19:08)

3.3　インスリン グラルギンの吸収、分布、代謝及び排泄

BDR10880 試験では、HOE901/AVE0010 投与時のインスリン グラルギンの t_{max} は HOE901/AVE0010 の配合比に依存せず 10 時間であり、HOE901/AVE0010 投与後のインスリン グラルギンの吸収速度に対する配合比の影響は認められなかった。インスリン グラルギン及びリキシセナチドの同時投与（t_{max}：12 時間）と比較して t_{max} は若干短縮した。HOE901/AVE0010 の配合比が 1.5 単位/1 µg 及び 4 単位/1 µg の場合、インスリン グラルギンの V_{ss}/F はそれぞれ 1760 L 及び 1660 L、CL/F はそれぞれ 122 L/h 及び 114 L/h であった。インスリン グラルギン及びリキシセナチドをそれぞれ HOE901/AVE0010 と同じ用量で同時投与したとき、インスリン グラルギンの V_{ss}/F はそれぞれ 1440 L 及び 1330 L、CL/F はそれぞれ 93.2 L/h 及び 91.1 L/h であった[Module 2.7.1 の表 14]。

ヒトにおけるインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤及び 300 単位/mL 製剤に関する代謝試験では、製剤とは無関係に代謝物 M1 及び M2 への分解が認められた(4)。リキシセナチドはインスリン グラルギンの代謝に影響を及ぼさないと考えられることから（3.5.2項）、HOE901/AVE0010 の代謝試験は実施しなかった。

3.4　リキシセナチドの吸収、分布、代謝及び排泄

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした BDR10880 試験では HOE901/AVE0010 の配合比が 1.5 単位/1 µg 及び 4 単位/1 µg のとき、リキシセナチドの t_{max} はそれぞれ 3.0 時間及び 2.5 時間であった（Module 2.7.1 の表 14）。HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの吸収速度に対する配合比の影響は認められなかったが、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの同時投与と比較してリキシセナチドの t_{max} は若干遅延した（t_{max}：それぞれ 2.0 時間及び 1.75 時間）。外国人 1 型糖尿病患者（BDR10880 試験）及び外国人健康被験者（BDR12547 試験）における終末相の見かけの分布容積（V_z/F）は 81～126 L、CL/F は 28～34 L/h であった（[Module 2.7.1 の表 14]）。これらの値は、健康被験者におけるリキシセナチド単剤単回投与後の対応するパラメータ（V_z/F：59～121 L、CL/F：19～33 L/h [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]）と同程度である。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験において HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）投与時のリキシセナチドの CL/F は中程度（それぞれ 19.9 L/h 及び 18.2 L/h）であり、V_{ss}/F はそれぞれ 86.5 L 及び 94.0 L であった。

以上のことから、リキシセナチド単剤投与時（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）と同様、HOE901/AVE0010 単回皮下投与後のリキシセナチドの分布容積及びクリアランスについても日本人と外国人の間で臨床上問題となるような差はないと判断される。

リキシセナチドは 44 個のアミノ酸からなるペプチドであることから、標準的なタンパク質分解過程により、短いペプチド及びアミノ酸に分解される。ペプチド（平均分子量：50 kDa 未満）は腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝分解により消失すると考えられる。リキシセナチドの基本的な代謝過程は既知のペプチドの代謝過程と同様と考えられ、代謝物の検討は行われていない（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）。インスリン グラルギンはリキシセナチドの代謝に影響を及ぼさないと考えられることから（3.5.2項）、HOE901/AVE0010 を使ったリキシセナチドの代謝試験も実施されていない。

3.5 薬物動態の変動要因

3.5.1 内因性要因

インスリン グラルギンがリキシセナチドの PK に与える影響は、皮下投与部位からのリキシセナチドの吸収に対する影響のみに限定されると考えられる。したがって、内因性要因（主に体重、腎機能及び抗薬物抗体）のリキシセナチドの PK に対する影響は、循環血中到達後では変わらないと考えられる。そのため、HOE901/AVE0010 投与後におけるインスリン グラルギン又はリキシセナチドの PK の変動に対する潜在的な内因性要因を評価する特別な PK 試験は実施しなかった。リキシセナチドの PK に対する内因性要因の影響については、リキシセナチド単剤での初回承認申請時の資料に含まれており（[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]）、この結論を HOE901/AVE0010 投与時においても参照することが可能と考える。その後、リキシセナチドのポピュレーション PK モデルは更新された（2.3.2項）。更新したモデルを用いた場合でも、以下に要約する通りの知見が得られた：リキシセナチドの PK において、年齢、性別及び人種の影響は認められなかった。体重の増加に伴い体重比以上に V/F は増加すると予測され、結果として、リキシセナチドの曝露量（AUC）は体重の増加に伴い非線形的に減少し、この影響は低体重患者にてより顕著にみられることが示唆された（POH0347 [Module 5.3.3.5-1]）。また、ベイズ推定を用いた解析でみられた、HOE901/AVE0010 投与時とリキシセナチド単剤投与時でのリキシセナチドの PK の差はわずかであり、臨床的に意味のある差はないと考えられる（2.3.3項）。

日本人及び外国人（白人）2 型糖尿病患者を対象とした PDY6797 試験においてリキシセナチド（単剤）10、20 及び 30 µg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復皮下投与したときのリキシセナチドの PK が比較検討されている。抗リキシセナチド抗体陰性の患者では、ノンコンパートメント PK 解析により、リキシセナチドの AUC は、1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与を受けた日本人及び外国人患者間において用量全体で同程度であったことが示された。いずれの人種でも PK パラメータのばらつきが比較的大きかったものの、曝露量は類似しており、被験者個々の値は日本人と外国人で重なっていた（[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]）。

インスリン グラルギンの PK に対する人種の影響については、インスリン グラルギン（単剤）投与後の日本人及び外国人 1 型糖尿病患者において評価されている(5)。その結果、2 つの母集団間でインスリン グラルギンの PK 及び PD プロファイルは類似していることが明らかにされた。

タンパク質及びペプチド製剤では免疫原性の可能性があることから、HOE901/AVE0010 投与により抗インスリン抗体及び抗リキシセナチド抗体が産生する可能性がある。抗インスリン抗体は、HOE901/AVE0010 を反復投与した全ての第 II 相試験及び第 III 相試験において測定され（[Module 2.7.1

の表 3]）、詳細は[Module 2.7.4]に記載した。抗インスリン抗体がインスリン曝露量に与える影響については、HOE901/AVE0010 の試験では検討しなかった。抗リキシセナチド抗体は、HOE901/AVE0010 の全ての第 I 相試験（単回投与）並びに全ての第 II 相試験及び第 III 相試験（反復投与）において測定された（[Module 2.7.1 の表 3]）。外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（ACT12374 試験[Module 5.3.5.1-6]）では、HOE901/AVE0010 を投与した患者における血漿中リキシセナチド濃度に対する抗リキシセナチド抗体の影響に関する情報を収集した。また、国内で実施した HOE901/AVE0010 の EFC14112 試験（第 III 相試験）においては、日本人患者における抗リキシセナチド中和抗体についても測定した。HOE901/AVE0010 の第 III 相試験における抗リキシセナチド抗体及び抗リキシセナチド中和抗体に関する情報は主に[Module 2.7.4]に示す。本 Module では、第 I 相試験及び第 II 相試験並びに国内で実施した EFC14112 試験における抗リキシセナチド抗体に関する情報を3.7項及び3.8項に記載した。

3.5.2　外因性要因

HOE901/AVE0010 投与後のリキシセナチド又はインスリン グラルギンの PK の変動に対する潜在的な外因性要因を評価する特別な PK 試験は実施しなかった。

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、標準的なタンパク質分解過程により、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 アイソザイムによって代謝されるとは考えにくい。ヒトインスリンと同様にインスリン グラルギンは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。タンパク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。

3.5.2.1　注射部位

HOE901/AVE0010 の投与後、個々の成分の PK に及ぼす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特別な試験は実施しなかった。個々の成分の開発プログラムで得られた情報に基づき、HOE901/AVE0010 は大腿部、腹部又は上腕部に投与可能と結論付けられる。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。

第 III 相試験において、患者は HOE901/AVE0010 の注射部位を大腿部、腹部又は上腕部から選択することが可能であった。

3.5.2.2 インスリン グラルギン及びリキシセナチドの薬物動態に及ぼす他剤の影響

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、標準的なタンパク質分解過程により、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 アイソザイムによって代謝されるとは考えにくく、CYP アイソザイムの特定の基質との薬物相互作用を検討した特別な試験は実施していない。代謝経路を阻害又は誘導する併用薬は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの全身曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

3.5.2.3 他剤の薬物動態に及ぼすリキシセナチドの影響及びインスリン グラルギンとの配合剤への影響

リキシセナチド単剤投与の薬物相互作用試験（[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]）では、リキシセナチドが胃内容排出遅延作用により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、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）の曝露量に対してリキシセナチドによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。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用する場合は、リキシセナチド投与の 1 時間以上前、又は胃内容排出遅延作用が消失する投与後 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）に記載している。HOE901/AVE0010 として投与した場合、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、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るとは考えられない。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。

3.6 薬力学

3.6.1 インスリン グラルギン単剤投与

臨床薬理試験において 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病患者にインスリン グラルギンを 1 日 1 回反復投与したとき、HbA1c の変化に基づき、血糖コントロールの維持に効果があることが示されている。インスリン グラルギンの糖力学的作用は、皮下注射部位からの吸収が遅延し、平坦でピークのない作用プロファイルを特徴としている。

インスリン グラルギンを含むインスリンの主な作用は、グルコース代謝の調節である。インスリンとその類似体は、特に骨格筋及び脂肪によって末梢でのグルコース取り込みを促進し、肝臓でのグルコース産生を抑制することにより血糖を低下させる。インスリンは脂肪分解及びタンパク質分解を抑制し、タンパク質合成を促進する。基礎インスリンの血糖降下作用は主に FPG を標的としている。

3.6.2 リキシセナチド単剤投与

PDY12545 試験（2.2.2項）では、健康被験者に対し朝食開始前 1 時間にリキシセナチド 2.5、5、10 及び 20 µg を単回皮下投与し、胃内容排出のマーカーとしてリキシセナチド投与後 1 時間（T1H）の朝食開始時にアセトアミノフェンを経口投与した。

本試験の各パラメータの曝露－反応関係（PK/PD）により、リキシセナチド 5 µg 投与後に PPG、インスリン濃度の著しい低下及び胃内容排出の遅延が示された。朝食開始後 PPG 変動の減少に伴い、用量依存的にインスリン分泌が最長 3 時間減少したことから、本試験の作用機序として胃内容排出遅延が支持された。胃内容排出遅延により食事由来のグルコースの吸収が延長し、PPG の変動が鈍化することから、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、胃内容排出の著しい遅延に関連していると考えられる。PPG に対する効果はリキシセナチド 10 µg で最大に達したのに対し、リキシセナチド 20 µg では胃内容排出遅延が最大であった。

3.6.3 HOE901/AVE0010

BDR10880 試験では、外国人 1 型糖尿病患者を対象として正常血糖クランプ法によりインスリン グラルギンの PD を検討した。HOE901/AVE0010 の 2 用量（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）投与時のグルコース注入率（GIR）の $AUC_{0\text{-}24}$（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）の結果により評価した薬力学的作用は、対応するインスリン グラルギン及びリキシセナチドの同時投与と同程度であり、被験薬/対照薬比はそれぞれ 0.95 及び 0.83 であった（[Module 2.7.1 の表 8]及び[Module 2.7.1 の表 9]）。インスリン グラルギン単剤投与時の比較的一定した 24 時間のインスリン グラルギン濃度／時間プロファイルと、HOE901/AVE0010 投与時の GIR／時間プロファイルは一致しており、明らかなピークは認められず、同様であった。GIR-AUC の信頼区間は、HOE901/AVE0010 として投与したインスリン グラルギンの作用時間プロファイルの被験者間及び被験者内変動を示唆している。

PDY14115 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象として HOE901/AVE0010 の PPG に与える影響を検討した。HOE901/AVE0010 単回投与後の平均血漿グルコース濃度は、プラセボと比較して顕著な用量に依存した低下を示した。PPG-$AUC_{0\text{-}2}$（主要評価項目）は、HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）投与により、プラセボと比較して用量依存的に有意に低下した。

HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）投与により、インスリン グラルギン 5 単位と比較して、PPG は有意に低下した。インスリン グラルギン 5 単位投与時の PPG 低下はわずかであったことから、HOE901/AVE0010 による PPG 低下作用はリキシセナチド成分に起因することが示唆された。5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg 投与時にはプラセボ及びインスリン グラルギンと比較して食後 5 時間（治験薬投与後 6 時間）まで血漿グルコース濃度（図 1）の低下が認められ、10 単位/10 µg 投与による血漿グルコースの低下はより顕著であった。

3.7 抗リキシセナチド抗体の発現頻度

HOE901/AVE0010 の第 I 相試験 5 試験（生物薬剤学試験を含む）及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（ACT12374 試験[Module 5.3.5.1-6]）において、抗リキシセナチド抗体及び血漿リキシセナチド濃度を測定した。上記の試験における抗体の発現頻度を表 9に要約する。

外国人健康被験者を対象とした BDR12547 試験[Module 5.3.1.2-3]の被験者 2 名及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした BDR10880 試験[Module 5.3.1.2-1]の患者 6 名で抗リキシセナチド抗体が検出された。BDR10880 試験で抗リキシセナチド抗体陽性であった患者 6 名中 3 名は、ベースライン時点で抗体陽性であった。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（PDY14115[Module 5.3.4.2-1]）では患者 1 名で抗リキシセナチド抗体が検出された。当該患者は、ベースライン時点で抗体陽性であった。第 II 相試験（ACT12374 試験）において 2 型糖尿病患者に HOE901/AVE0010 を 24 週間投与したとき、147 名中 72 名（49.0%）で抗リキシセナチド抗体が検出された。6 名の患者がベースライン時点で抗体陽性であった。ベースライン時点で抗体陽性であった患者のうち 1 名は、試験終了時には抗体陰性となった。

2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験 5 試験でも抗体の有無に関するデータを収集した（EFC12404 試験、EFC12405 試験、EFC14112 試験、EFC14113 及び EFC14114 試験）。これらのデータを[Module 2.7.4 の 4 項]に要約する。

表 9 - 第 I 相試験及び第 II 相試験における抗リキシセナチド抗体の発現頻度

Study	Number of healthy subjects or patients with T1DM or T2DM			
	Treated with insulin glargine/lixisenatide	Lixisenatide pharmacokinetic population		
		All	Antibody-negative	Antibody-positive
Single dose – healthy non-Japanese subjects				
BDR11540	24	24	24	0
BDR12547	16	16	14	2[a]
Single dose – non-Japanese patients with T1DM				
BDR10880	42	42	36	6[b]
BDR11578	23	22[c]	21	0
Single dose – Japanese patients with T2DM				
PDY14115	20	20	19	1[d]
Multiple dose – non-Japanese patients with T2DM				
ACT12374	161	161	75/147	72/147[e]

a Predose sample not available for one subject who was positive at end of study visit.
b Three patients were antibody-positive already at baseline.
c Post-study antibody result missing for 1 patient.
d One patient was antibody-positive already at baseline.
e Six patients were antibody-positive already at baseline, 1 patient antibody-positive at baseline was antibody-negative at end of study

Source: Derived from PGM=DEVOPS/AVE0010/OVERALL/POOL_CEP_US_2015/REPORT/PGM/p14oafq.sas OUT=REPORT/OUTPUT/p14oafq_i.rtf (15SEP2014 - 11:33) and PDY14115 Clinical Study Report, Table 21

3.8 リキシセナチドの薬物動態に及ぼす抗リキシセナチド抗体の影響

抗リキシセナチド抗体がリキシセナチドの PK 及び PD に及ぼす影響については、リキシセナチドの初回承認申請時に審査されている（[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]）。抗リキシセナチド抗体が存在する場合、薬力学に臨床的に意味のある影響はないものの、血漿中リキシセナチド濃度（抗リキシセナチド抗体との結合型および非結合型の和である総リキシセナチド濃度）が上昇することが示されている。本項では、国外第 II 相試験である ACT12374 試験並びに国内第 III 相試験である EFC14112 試験における、HOE901/AVE0010 を反復投与したときの抗リキシセナチド抗体及び総リキシセナチド濃度を参考に示す。

ACT12374 試験では、外国人 2 型糖尿病患者に HOE901/AVE0010（2 単位/1 µg）を 1 日 1 回反復投与した（[Module 5.3.5.1-6]）。抗リキシセナチド抗体が存在した場合、HOE901/AVE0010 投与後の血漿中リキシセナチド濃度は、リキシセナチド単剤投与時に見られた所見と一致して顕著に上昇した（表 10）。抗リキシセナチド抗体陰性患者では、24 週目の血漿中リキシセナチド濃度の中央値は、投与後 0～2 時間及び 2～4 時間でそれぞれ 59.4 pg/mL 及び 78.9 pg/mL であった。抗リキシセナチド抗体陽性患者では、24 週目の血漿中リキシセナチド濃度は陰性患者と比べ著しく高く、血漿中リキシセナチド濃度の中央値は投与後 0～2 時間及び 2～4 時間でそれぞれ 513 pg/mL 及び 575 pg/mL であった。

表 10 - 来院別及び抗リキシセナチド抗体別の血漿中リキシセナチド濃度（pg/mL）－ACT12374 試験

Visit Sampling relative to dose	Lixisenatide plasma concentration (pg/mL)					
	Anti-lixisenatide antibody negative patients			Anti-lixisenatide antibody positive patients		
	N	Median	Min : Max	N	Median	Min : Max
Baseline						
Pre-dose	150	<LLOQ	<LLOQ : 29.4	6	<LLOQ	<LLOQ : <LLOQ
Post-dose						
>0 to ≤2 hours	145	10.00	<LLOQ : 54.7	6	7.70	<LLOQ : 11.0
>2 to ≤4 hours	140	16.80	<LLOQ : 62.6	6	16.45	9.4 : 21.0
>4 hours	1	27.40	27.4 : 27.4			
Week 24						
Pre-dose	75	<LLOQ	<LLOQ : 853.0	72	401.50	<LLOQ : 8520.0
Post-dose						
>0 to ≤2 hours	75	59.40	<LLOQ : 897.0	72	513.00	50.4 : 9830.0
>2 to ≤4 hours	75	78.90	<LLOQ : 1130.0	71	575.00	60.3 : 9160.0
>4 hours				1	1450.00	1450.0 : 1450.0
Last on-treatment value						
Pre-dose	83	<LLOQ	<LLOQ : 853.0	75	393.00	<LLOQ : 8520.0

For lixisenatide plasma concentration, lower limit of quantification (LLOQ) = 5.5 pg/mL
Lixisenatide plasma concentration is summarized only in patients from HOE901/AVE0010 group.
N = number of patients with lixisenatide plasma concentration. Patients 484402003 and 840410007 each had 2 samples in the interval of >0 to <=2 hours post dose at baseline and patient 642404008 had 2 samples in the interval of >2 to <=4 hours post dose at baseline.
Extracted from PGM=PRODOPS/AVE0010/ACT12374/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_pkc_byvisit_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_pkc_byvisit_t_x.rtf (29APR2013 - 22:58)
Source 5.3.5.1 ACT12374 Appendix 16-2.5

EFC14112 試験では、日本人 2 型糖尿病患者に HOE901/AVE0010（1 単位/1 μg）又はリキシセナチド単剤を 1 日 1 回反復投与した（[Module 5.3.5.1-1]）。投与後 26 週時及び 52 週時の抗リキシセナチド抗体陽性患者の血漿中リキシセナチド濃度の中央値は、陰性患者に比べ高く、いずれの製剤においても同様の傾向がみられた（表 11）。なお、本試験の抗リキシセナチド抗体陰性患者における HOE901/AVE0010 投与時又はリキシセナチド単剤投与時のリキシセナチドの PK の評価は2.3.3項を参照とする。

表 11 - 投与後 52 週時までの時点別及び抗リキシセナチド抗体別の血漿中リキシセナチド濃度（pg/mL）－ EFC14112 試験

		Anti-lixisenatide Antibody Status					
		Negative			Positive		
Treatment visit	Sampling relative to dose	N	Median	Min : Max	N	Median	Min : Max
LixiLan (N=161)							
Day 1	Post-dose	148	16.05	<LLOQ2 : 1060.0	12	<LLOQ1	<LLOQ1 : <LLOQ1
	≥0 to ≤2 hours	146	16.05	<LLOQ2 : 1060.0	11	<LLOQ1	<LLOQ1 : <LLOQ1
	>2 to ≤4 hours	2	17.75	15.7 : 19.8	1	<LLOQ1	<LLOQ1 : <LLOQ1
	>4 hours	0			0		
Week 26	Pre-dose	47	<LLOQ2	<LLOQ2 : 108.0	109	155.00	<LLOQ1 : 5410.0
	Post-dose	46	58.40	15.2 : 217.0	109	269.00	<LLOQ1 : 8060.0
	≥0 to ≤2 hours	45	57.90	15.2 : 217.0	104	274.00	<LLOQ1 : 8060.0
	>2 to ≤4 hours	1	108.00	108.0 : 108.0	5	227.00	<LLOQ1 : 1710.0
	>4 hours	0			0		
Week 52	Pre-dose	55	<LLOQ2	<LLOQ2 : 408.0	98	175.50	<LLOQ1 : 3470.0
	Post-dose	55	61.30	17.0 : 581.0	98	303.00	<LLOQ1 : 3850.0
	≥0 to ≤2 hours	54	61.30	17.0 : 581.0	97	305.00	<LLOQ1 : 3850.0
	>2 to ≤4 hours	1	172.00	172.0 : 172.0	1	113.00	113.0 : 113.0
	>4 hours	0			0		
Last on-treatment value	Pre-dose	56	<LLOQ2	<LLOQ2 : 408.0	102	168.50	<LLOQ1 : 3470.0
	Post-dose	56	61.30	17.0 : 581.0	105	301.00	29.0 : 3850.0
	≥0 to ≤2 hours	55	61.30	17.0 : 581.0	102	303.00	29.0 : 3850.0
	>2 to ≤4 hours	1	172.00	172.0 : 172.0	2	81.50	<LLOQ1 : 113.0
	>4 hours	0			1	400.00	400.0 : 400.0

表 11 - 投与後 52 週時までの時点別及び抗リキシセナチド抗体別の血漿中リキシセナチド濃度（pg/mL）－ EFC14112 試験 (Continued)

		Anti-lixisenatide Antibody Status					
		Negative			Positive		
Treatment visit	Sampling relative to dose	N	Median	Min : Max	N	Median	Min : Max
Lixisenatide (N=160)							
Day 1	Post-dose	146	67.80	9.2 : 217.0	12	<LLOQ1	<LLOQ1 : 141.0
	≥0 to ≤2 hours	139	67.50	9.2 : 217.0	12	<LLOQ1	<LLOQ1 : 141.0
	>2 to ≤4 hours	6	79.20	29.4 : 165.0	0		
	>4 hours	0			0		
Week 26	Pre-dose	25	<LLOQ2	<LLOQ2 : 7.9	107	184.00	<LLOQ1 : 2950.0
	Post-dose	25	146.00	46.9 : 316.0	114	433.00	<LLOQ1 : 3470.0
	≥0 to ≤2 hours	23	142.00	46.9 : 316.0	110	432.00	<LLOQ1 : 3470.0
	>2 to ≤4 hours	1	192.00	192.0 : 192.0	4	851.50	387.0 : 950.0
	>4 hours	0			0		
Week 52	Pre-dose	19	<LLOQ2	<LLOQ2 : 17.4	116	263.00	<LLOQ1 : 3420.0
	Post-dose	19	145.00	42.5 : 326.0	115	551.00	<LLOQ1 : 4480.0
	≥0 to ≤2 hours	19	145.00	42.5 : 326.0	110	551.00	<LLOQ1 : 4480.0
	>2 to ≤4 hours	0			5	1950.00	264.0 : 3410.0
	>4 hours	0			0		
Last on-treatment value	Pre-dose	21	<LLOQ2	<LLOQ2 : 17.4	122	263.00	<LLOQ1 : 3420.0
	Post-dose	29	123.00	9.2 : 326.0	129	467.00	40.4 : 4480.0
	≥0 to ≤2 hours	29	123.00	9.2 : 326.0	123	467.00	40.4 : 4480.0
	>2 to ≤4 hours	0			6	1168.50	264.0 : 3410.0
	>4 hours	0			0		

LLOQ = lower limit of quantification.

For lixisenatide total plasma concentration, LLOQ1 = 100 pg/mL (assay with acid dissociation), LLOQ2 = 5.5 pg/mL (assay with no acid dissociation).

Lixisenatide plasma concentration is summarized for patients in the lixilan group and patients in the lixisenatide group who take open-label investigational medicinal product (IMP) before breakfast.

Samples with discrepancies (post-dose samples with sample time before open-label IMP time or pre-dose samples with sample time after open-label IMP time) are excluded.

Samples measured more than 24 hours before or after open-label IMP administration are excluded.

Note: Lixisenatide total plasma concentration analyzed from two assay methods is included in this table.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_pkc_byvisit_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_pkc_byvisit_t_x.rtf (10OCT2018 - 9:57)

Source 5.3.5.1-1 EFC14112 Appendix 16-2.5 [16.2.5.4.1.1]

参 考 文 献

1. 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.
2. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. Diabetes.2004;53(9):2397-403.
3. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(12):728-42.
4. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/mL has the same metabolism as insulin glargine 100 U/mL. Diabetes Obes and Metab. 2014;16(9):873-876.
5. Shiramoto M, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged stable glycemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. Diabetes Obes and Metab. 2015;17(3):254-60.

4 付録

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 232

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 6

図　目　次 9

略号と用語の定義 10

1　　背景及び概観 11

1.1　　緒言 11

1.2　　試験の方法 11

1.2.1　　試験のデザイン 14

1.2.1.1　　対照薬の選択 14

1.2.1.2　　非盲検で実施することの妥当性 15

1.2.1.3　　試験対象集団の選択 15

1.2.1.4　　治験薬の投与期間 16

1.2.1.5　　治験薬の投与方法 16

1.2.1.6　　救済治療 19

1.2.1.7　　治験薬以外の糖尿病治療薬 19

1.2.1.8　　その他の併用薬 20

1.2.1.9　　有効性評価 21

1.2.2　　データ解析 22

1.2.2.1　　投与群 22

1.2.2.2　　解析対象集団 22

1.2.2.3　　解析手法 23

2　　個々の試験結果の要約 28

2.1 EFC14112 試験（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験） 29
2.1.1 試験対象集団 29
2.1.2 主要有効性評価項目 29
2.1.3 副次有効性評価項目 30
2.1.3.1 HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 30
2.1.3.2 FPG 30
2.1.3.3 7 点 SMPG 30
2.1.3.4 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 31
2.1.3.5 体重 31
2.1.3.6 救済治療を要した患者の割合 31
2.1.3.7 インスリン グラルギンの 1 日投与量 31
2.2 EFC14114 試験（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験） 31
2.2.1 試験対象集団 31
2.2.2 主要有効性評価項目 32
2.2.3 副次有効性評価項目 32
2.2.3.1 HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 33
2.2.3.2 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 33
2.2.3.3 7 点 SMPG 33
2.2.3.4 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 34
2.2.3.5 体重 34
2.2.3.6 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 34
2.2.3.7 インスリン グラルギンの 1 日投与量 34
2.2.3.8 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 34
2.2.3.9 FPG 35
2.2.3.10 救済治療を要した患者の割合 35
2.3 EFC14113 試験（インスリン既治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験） 35
2.3.1 試験対象集団 35
2.3.2 主要有効性評価項目 36

2.3.3 副次有効性評価項目 36
2.3.3.1 HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 36
2.3.3.2 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の変化量 37
2.3.3.3 7 点 SMPG 37
2.3.3.4 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 37
2.3.3.5 体重 37
2.3.3.6 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
2.3.3.7 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 38
2.3.3.8 インスリン グラルギンの 1 日投与量 38
2.3.3.9 FPG 38
2.3.3.10 救済治療を要した患者の割合 38

3 全試験を通しての結果の比較と解析 40

3.1 試験対象集団 40
3.1.1 患者の内訳 40
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 40
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 42
3.2.1 主要有効性評価項目 42
3.2.2 副次有効性評価項目 44
3.2.2.1 HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 44
3.2.2.2 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 47
3.2.2.3 7 点 SMPG 51
3.2.2.4 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 58
3.2.2.5 体重 60
3.2.2.6 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 62
3.2.2.7 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 64
3.2.2.8 インスリン グラルギンの 1 日投与量 66

3.2.2.9 FPG 70

3.3 部分集団における結果の比較 75

3.3.1 人口統計学的及び基準値特性 75

3.3.2 主要有効性評価項目に対する抗体の影響 75

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 77

4.1 配合比の設定根拠 77

4.1.1 ランタス注の特定使用成績調査における投与量 78

4.1.2 ランタス XR 注の特定使用成績調査における前治療のランタス注の投与量 80

4.1.3 リキスミア皮下注の特定使用成績調査における投与量 81

4.1.4 処方データベースにおける投与量 82

4.2 推奨用法・用量の根拠 82

4.2.1 投与方法 82

4.2.2 投与量 83

5 効果の持続、耐薬性 85

参 考 文 献 87

6 付録 88

表　目　次

表 1 - 国内第 III 相試験の概要 12

表 2 - 用量調整アルゴリズム 19

表 3 - 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 副次有効性評価項目の検定の順序 27

表 4 - 有効性評価試験の一覧 28

表 5 - 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） 43

表 6 - 投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下であった患者の割合 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験） 45

表 7 - 投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下であった患者の割合 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 46

表 8 - 投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下であった患者の割合 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 47

表 9 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 48

表 10 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 49

表 11 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験） 53

表 12 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 54

表 13 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 55

表 14 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験） 59

表 15 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 59

表 16 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 60

表 17 - ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） ... 61

表 18 - ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） ... 62

表 19 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 63

表 20 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 64

表 21 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 65

表 22 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 66

表 23 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験） 68

表 24 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験） 69

表 25 - ベースラインから投与後 26 週時までの FPG（mg/dL）の変化量 - LOCF - mITT 集団 （EFC14112 試験） 72

表 26 - ベースラインから投与後 26 週時までの FPG（mg/dL）の変化量 - LOCF - mITT 集団 （EFC14114 試験） 73

表 27 - ベースラインから投与後 26 週時までの FPG（mg/dL）の変化量 - LOCF - mITT 集団 （EFC14113 試験） 74

表 28 - ランタス注及びリキスミア皮下注の【用法及び用量】 77

表 29 - ベースラインの糖尿病治療（ALOHA 2） 79

表 30 - ベースラインの糖尿病治療（ALOHA） 80

表 31 - 前治療としてランタス注と経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者におけるランタス XR 注投与開始前日のランタス注の 1 日投与量（単位）（ランタス XR 注 特定使用成績調査）..... 81

表 32 - 前治療としてランタス注と経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者におけるランタス XR 注投与開始前日のランタス注の 1 日投与量カテゴリー別の割合（ランタス XR 注 特定使用成績調査）..... 81

表 33 - リキスミア皮下注とランタス注を併用していた患者のリキスミア皮下注の 1 日投与量（μg）及びランタス注の 1 日投与量（単位）（リキスミア皮下注 特定使用成績調査）..... 82

図　目　次

図 1 - ベースライン及び投与後 26 週時における標準食負荷試験での血漿グルコース - mITT 集団（EFC14114 試験）..... 50

図 2 - ベースライン及び投与後 26 週時における標準食負荷試験での血漿グルコース - mITT 集団（EFC14113 試験）..... 51

図 3 - ベースライン及び投与後 26 週時における 7 点 SMPG プロファイル - mITT 集団（EFC14112 試験）56

図 4 - ベースライン及び投与後 26 週時における 7 点 SMPG プロファイル - mITT 集団（EFC14114 試験）57

図 5 - ベースライン及び投与後 26 週時における 7 点 SMPG プロファイル - mITT 集団（EFC14113 試験）58

図 6 - HbA1c（%）の経時推移 - mITT 集団（EFC14112 試験［全投与期間］）..... 86

略号と用語の定義

ALOHA:	Add-on Lantus to Oral Hypoglycemic Agents
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
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
CMH:	Cochran Mantel-Haenszel
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
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
IVRS:	interactive voice response system／音声自動応答システム
IWRS:	interactive web response system／web 自動応答システム
LOCF:	last observation carried forward
LS mean:	least square mean／調整平均
mITT:	modified intent-to-treat
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
2h-PPG:	2-hour postprandial plasma glucose／食後 2 時間血漿グルコース
SD:	standard deviation／標準偏差
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
SU:	sulfonylurea／スルホニルウレア
TZD:	thiazolidinedione／チアゾリジン系薬剤

1　背景及び概観

1.1　緒言

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。

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。

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第 III 相試験 3 試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）である。本 Module では、インスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験、並びにインスリン既治療の 2 型糖尿病患者を対象とした EFC14113 試験の結果を記述する。

1.2　試験の方法

国内第 III 相試験では、ベースラインから投与後 26 週時までのヘモグロビン A1c（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 HOE901/AVE0010 の優越性を、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 の有効性評価に用いた国内第 III 相試験の概要を表 1に示す。

表 1 - 国内第 III 相試験の概要

	EFC14112 試験	**EFC14114 試験**	**EFC14113 試験**
添付資料番号	5.3.5.1-1	5.3.5.1-2	5.3.5.1-3
試験デザイン	非盲検、1：1 ランダム化、実薬対照、2 群、並行群間、多施設共同試験	非盲検、1：1 ランダム化、実薬対照、2 群、並行群間、多施設共同試験	非盲検、1：1 ランダム化、実薬対照、2 群、並行群間、多施設共同試験
対象	経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	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日本人 2 型糖尿病患者（インスリン既治療）
対照薬	リキシセナチド	インスリン グラルギン	インスリン グラルギン
治験薬投与期間	26 週間（主要投与期間） ＋ 26 週間（安全性継続投与期間）	26 週間	26 週間
治験薬投与方法	HOE901/AVE0010 及びリキシセナチド: 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下注射	HOE901/AVE0010： 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下注射 インスリン グラルギン： 1 日 1 回（朝食前又は就寝前）毎日ほぼ同時刻に皮下注射	HOE901/AVE0010： 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下注射 インスリン グラルギン： 1 日 1 回（朝食前又は就寝前）毎日ほぼ同時刻に皮下注射
ランダム化された患者数	HOE901/AVE0010 群：161 リキシセナチド群：160	HOE901/AVE0010 群：260 インスリン グラルギン群：261	HOE901/AVE0010 群：255 インスリン グラルギン群：257
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	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量

	EFC14112 試験	EFC14114 試験	EFC14113 試験
副次有効性評価項目	• 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

1.2.1 試験のデザイン

いずれの試験も、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（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。また、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。

各試験では、以下の期間を設けた。

- スクリーニング期間：
  - スクリーニング期（最長 2 週間［EFC14112 試験及び EFC14114 試験］又は最長 3 週間［EFC14113 試験］）：
    患者の適格性を確認した。
  - 導入期（12 週間）（EFC14113 試験）：
    EFC14113 試験では、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（1.2.1.5.1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（1.2.1.7項）。
- 主要投与期間（26 週間）：
  26 週間投与時の HOE901/AVE0010 の有効性及び安全性を対照薬と比較した。
  なお、EFC14112 試験及び EFC14114 試験において、スクリーニング来院時にジペプチジルペプチダーゼ-4（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、低血糖リスクを軽減するために、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。
- 継続投与期間（26 週間）（EFC14112 試験）：
  EFC14112 試験では、52 週間の長期投与時の安全性を対照薬と比較した。
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）：
  安全性の追跡調査を行った。

1.2.1.1 対照薬の選択

EFC14112 試験ではリキシセナチドを、EFC14114 試験及び EFC14113 試験ではインスリン グラルギンを対照薬とした。

配合剤投与の臨床的有用性を、配合されている薬剤の単剤投与と比較するために、リキシセナチド又はインスリン グラルギンを対照薬として選択した。

1.2.1.2 非盲検で実施することの妥当性

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、治験薬の投与を盲検化することはできなかった。また、ダブルダミー法は、プラセボの自己注射による患者の負担が大きくなるため、適切ではないと判断した。

以上の理由から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。

1.2.1.3 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空腹時血漿グルコース（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 日間の空腹時の自己測定血漿グルコース（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）以上の患者も除外した。

また、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）を除外した。異常ヘモグロビン症及び溶血性貧血は HbA1c 値の評価に影響を及ぼす可能性があるため、これらの合併症を有する患者も除外した。

さらに、効果的な避妊法を用いていない妊娠可能な女性、若しくは妊娠中又は授乳中の女性、1 型糖尿病患者、治験薬又は基礎治療に対して禁忌の患者、及び重大な全身性疾患を有する患者を除外した。

1.2.1.4 治験薬の投与期間

いずれの試験でも、主要投与期間は 26 週間であり、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。

有効性評価の指標として用いた HbA1c は過去 1～2 か月間の平均血糖値を反映し、その値が安定すると考えられる期間は3か月程度であること (1)、並びに治験薬の用量調整及び血糖値の安定を考慮し、主要投与期間を 6 か月（26 週間）とした。また、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付 薬審第 592 号）を考慮し、6 か月間の安全性を評価することとした。

さらに、EFC14112 試験では、長期安全性データを収集するために、継続投与期間（6 か月［26 週間］）を設けて、合計 12 か月（52 週間）とした。

1.2.1.5 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。

- **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。
- **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。

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（1.2.1.6項）。

1.2.1.5.1 開始用量

HOE901/AVE0010

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。

リキシセナチド

EFC14112 試験におけるリキシセナチドの開始用量は、国内添付文書に基づき 10 µg とした。

インスリン グラルギン

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、インスリン グラルギンの開始用量を以下のとおりとした。

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。

1.2.1.5.2 用量調整

HOE901/AVE0010

EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験では、用量調整アルゴリズム（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 回用量調整した。

リキシセナチド

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 回を投与した。

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

EFC14114 試験及び EFC14113 試験では、HOE901/AVE0010 と同一の用量調整アルゴリズム（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 回用量調整した。

表 2 - 用量調整アルゴリズム

直近 3 回の空腹時 SMPG の中央値	HOE901/AVE0010（単位/μg/日） 及びインスリン グラルギン（単位/日）の用量調整
> 140 mg/dL（> 7.8 mmol/L）	+2
> 100～≤ 140 mg/dL（> 5.6～≤ 7.8 mmol/L）	+1
目標値：80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）	変更なし
≥ 60～< 80 mg/dL（≥ 3.3～< 4.4 mmol/L）	−2
< 60 mg/dL（< 3.3 mmol/L） 若しくは前週に症候性低血糖 2 回以上又は重症低血糖（介助を要する）1 回発現	−3 以上 若しくは治験責任医師、治験分担医師、又は指名された医学的資格を有する者の判断による用量調整

1.2.1.6 救済治療

HbA1c が事前に規定した基準値（投与後 12 週時～26 週時：HbA1c 8.5%、投与後 26 週時～52 週時［EFC14112 試験］：HbA1c 8.0%）を上回った場合には、中央検査機関による HbA1c の注意喚起を行った。治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書に従って適切に用量調整されたか（1.2.1.5 項）、血糖コントロールを悪化させる可能性のある合併症がないか、薬剤投与の遵守が適切であるか、食事・生活指導の遵守が適切であるかを確認し、これらの理由で血糖コントロールが不十分である場合には、適切な措置を講じることとした。その上で血糖コントロールが不十分である場合には、救済治療を検討した。救済治療は、リキシセナチド群では治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群では速効型又は超速効型インスリン投与（1 日の主な食事［HOE901/AVE0010 群では朝食以外］の前に 1 日 1 回投与）が推奨された。なお、グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬、DPP-4 阻害剤、及び基礎インスリンは、救済治療薬として用いないこととした。また、急性疾患又は手術のための速効型又は超速効型インスリンの短期間（10 日間以下）の使用は救済治療とはしないこととした。

1.2.1.7 治験薬以外の糖尿病治療薬

EFC14112 試験及び EFC14114 試験では、治験薬投与期間中、基礎治療薬として、以下の経口血糖降下薬 1 剤又は 2 剤を使用できることとした。前治療薬として DPP-4 阻害剤を服薬していた場合には、ランダム化時に中止した。

- ビグアナイド系薬剤：メトホルミン
- SU 剤：グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド
- 速効型インスリン分泌促進剤：ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド

- SGLT2 阻害剤：イプラグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、トホグリフロジン、カナグリフロジン、ルセオグリフロジン
- α-GI：アカルボース、ボグリボース、ミグリトール
- TZD：ピオグリタゾン

なお、スクリーニング来院時の HbA1c が 8%未満の場合には、ランダム化時に SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、及び 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。

EFC14113 試験では、治験薬投与期間中、基礎治療薬としてメトホルミンを使用した。前治療薬として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した。メトホルミンの用量が 750 mg/日以上であった場合には、メトホルミンに関連する特定の安全性の問題が認められない限り、用量を変更しないこととした。メトホルミンの用量が 750 mg/日未満であった場合には、導入期開始時に 750 mg/日に増量し、メトホルミンに関連する特定の安全性の問題が認められない限り、用量を変更しないこととした。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､導入期の開始時にメトホルミンの投与を 500 mg/日で開始し、1 週間後に 750 mg/日に増量して、メトホルミンに関連する特定の安全性の問題が認められない限り、用量を変更しないこととした。

基礎治療薬及び救済治療以外の他の糖尿病治療薬は使用できないこととした。

1.2.1.8　その他の併用薬

試験期間中、以下の薬剤は使用できないこととした。

- 副腎皮質ステロイド剤の 10 日間を超える全身投与（局所投与又は吸入は許容された）
- 体重減少薬
- 糖尿病治療薬（治験薬、許可される基礎治療薬及び救済治療を除く）

ただし、急性疾患又は手術のための速効型又は超速効型インスリンの短期間（10 日間以下）の使用は可能とした。

なお､治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には､3 日間の追跡調査期間に GLP-1 受容体作動薬以外の全ての治療薬を使用できることとした。

1.2.1.9 有効性評価

1.2.1.9.1 評価期間並びに主要及び副次有効性評価項目の定義

国内第 III 相試験における主要及び副次有効性評価項目を表 1に示した。

いずれの試験でも、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 (2), (3)。HbA1c は、中央検査機関で測定され、National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値で表記された。

副次有効性評価項目として、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を評価し、以下の体重又は症候性低血糖も含めた包括的な HbA1c 達成割合の複合評価項目も評価した。なお、症候性低血糖の定義については、[Module 2.7.4 の 1.1.3.1.1 項]に示した。

- 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（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）
- 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（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）
- 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（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）

また、副次有効性評価項目として、ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量、FPG の変化量、7 点 SMPG プロファイルの変化、及び Day 1（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）又はベースライン（EFC14113 試験）から投与後 26 週時までのインスリン グラルギン（EFC14112 試験では HOE901/AVE0010 群におけるインスリン グラルギン、EFC14114 試験及び EFC14113 試験では両投与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、並びに主要投与期間（26 週間）に救済治療を要した患者の割合も評価した。また、EFC14114 試験及び EFC14113 試験では、ベースラインから投与後 26 週時までの標準食負荷試験での食後 2 時間血漿グルコース（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）の変化量も評価した。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。

なお、表 3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（1.2.2.3.2項）。

有効性評価項目における治験薬投与中の期間とは、HbA1c については治験薬初回投与日から主要投与期間（26 週間）の最終投与日の 14 日後（7 点 SMPG、インスリン グラルギンの投与量、及び HOE901/AVE0010 群の標準食負荷試験パラメータについては最終投与日当日、FPG、HbA1c 達成割合の複合評価項目における症候性低血糖、及びインスリン グラルギン群の標準食負荷試験パラメータに

ついては 1 日後、体重については 3 日後）又は救済治療開始日のうち、早い方の時点までの期間と定義した。

1.2.1.9.2 患者数の設定根拠

いずれの試験でも、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、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 の優越性を評価する上で、十分な検出力が確保できるように算出した。

共通の標準偏差を 1.1%、有意水準 5%の両側検定と仮定したとき、リキシセナチド群（EFC14112 試験）に対する HOE901/AVE0010 群の期待される差（0.4%）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 群の期待される差（0.3%）を 80%以上の検出力で検出できるよう算出し、EFC14112 試験では 254 名（各投与群 127 名）、EFC14114 試験及び EFC14113 試験ではいずれも 426 名（各投与群 213 名）の患者で評価可能とした。いずれの試験も投与後 26 週時までの脱落率（20%以下と仮定）を考慮し、EFC14112 試験では 318 名（各投与群 159 名）、EFC14114 試験及び EFC14113 試験ではいずれも 534 名（各投与群 267 名）の登録を計画した。しかし、EFC14114 試験では、2017 年 7 月 24 日時点での盲検下における全体の脱落率が 6.6%であったことから、脱落率 15%以下の仮定で 502 名（各投与群 251 名）の登録に修正した。また、EFC14113 試験では、2017 年 12 月までの盲検下における全体の脱落率が 10%を下回っており仮定（20%以下）よりも低く、この時点で 500 名以上の登録が見込まれたため、2017 年 12 月にスクリーニングの受付を終了した。

また、EFC14112 試験では、投与後 52 週時までの脱落率（30%以下と仮定）を考慮し、HOE901/AVE0010 の長期安全性の評価対象として 100 名以上を確保できると考えられた。

1.2.2 データ解析

1.2.2.1 投与群

有効性解析は、ランダム化された投与群（HOE901/AVE0010 群又はリキシセナチド群［EFC14112 試験］／インスリン グラルギン群［EFC14114 試験及び EFC14113 試験］）で行った。

1.2.2.2 解析対象集団

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。有効性解析では、患者をランダム化来院時のランダム化のスケジュールに従い、音声／web 自動応答システム（IVRS/IWRS）によって割り付けられた投与群に基づいて解析した（as randomized）。

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と定義した。安全性解析では、患者を実際に投与された投与群に基づいて解析した（as treated）。

1.2.2.3 解析手法

1.2.2.3.1 主要有効性評価項目の解析

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（HOE901/AVE0010 群、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］）、スクリーニング時（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）／導入期終了時（EFC14113 試験）の HbA1c の測定値に対する割付け因子（8.0%未満、8.0%以上）、及びスクリーニング時の DPP-4 阻害剤（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）／メトホルミン（EFC14113 試験）の使用に対する割付け因子（有、無）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。

<u>主要有効性評価項目の感度分析</u>

主要有効性評価項目の結果に対する欠測値の影響を評価するため、ランダムな欠測の仮定の下、以下の感度分析を行った。

- Mixed-effect model with repeated measures（MMRM）：
  解析モデルには、投与群（HOE901/AVE0010 群、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］）、スクリーニング時（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）／導入期終了時（EFC14113 試験）の HbA1c の測定値に対する割付け因子（8.0%未満、8.0%以上）、及びスクリーニング時の DPP-4 阻害剤（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）／メトホルミン（EFC14113 試験）の使用に対する割付け因子（有、無）、来院日（投与後 4、8、12、16、20、26 週時）及び投与群と来院日との交互作用を固定効果とし、HbA1c のベースライン値と来院日との交互作用を共変量として含めた。このモデルにより、各投与群の調整平均とともに、投与群間の調整平均の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。このモデルは、被験者内誤差をモデル化するため無構造共分散行列を用いて実行した。また、Newton-Raphson アルゴリズムを用いた制限付き最尤推定法でパラメータを推定した。さらに、

Kenward-Roger の近似を利用して分母の自由度を推定した。本解析は、HbA1c に対する治験薬投与中の期間（1.2.1.9.1項）のデータを用いて行った。

- 主要投与期間（26 週間）を完了した患者での ANCOVA：
  主要解析と同じ ANCOVA モデルで主要投与期間（26 週間）を完了した患者のデータを用いて行った。
- Pattern-mixture model を用いて多重補完をしたデータによる ANCOVA：
  主要解析と同じ ANCOVA モデルで、主要投与期間（26 週間）の治験薬投与の中止又は完了に基づき、投与後 26 週時の HbA1c の欠測値を以下の手順で補完をした 100 個の補完データを用いて行った。
  - 主要投与期間（26 週間）の治験薬の投与を中止した患者の投与後 26 週時の HbA1c の欠測値を、同じ投与群及び同じ割付け因子である、治験薬の投与を中止した患者の観測された投与後 26 週時の HbA1c より推定された平均値並びに同じ投与群及び同じ割付け因子である全ての患者の観測された投与後 26 週時の HbA1c より推定された標準偏差をもつ正規分布からランダムな値で補完した。負の値となることを避けるため、補完値の最小値を 0 とした。
  - 主要投与期間（26 週間）の治験薬の投与を完了した患者の投与後 26 週時の HbA1c の欠測値を、ランダムな欠測を仮定して、治験薬の投与を完了した患者のデータから SAS の MI プロシジャを用いて補完した。負の値となることを避けるため、補完値の最小値を 0 とした。

<u>主要有効性評価項目のサブグループ解析</u>

EFC14114 試験及び EFC14113 試験を併合し、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、以下の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で HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群を比較し、分散の逆数を重みとしたメタアナリシスによって評価した。また、EFC14112 試験におけるベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量についても、以下の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で HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群を比較した。

- 年齢カテゴリー（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- ベースラインの BMI カテゴリー（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- ベースラインの HbA1c カテゴリー（8.0%未満、8.0%以上）

- スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）カテゴリー（90 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満、15 mL/min/1.73 m^2 未満）
- スクリーニング時の SU 剤の使用の有無

また、国内第 III 相試験を併合し、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、以下の 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で分散の逆数を重みとしたメタアナリシスによって評価した。

- 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抗インスリン グラルギン抗体の有無（陽性、陰性）
- 主要投与期間（26 週間）終了時の HOE901/AVE0010 群における抗リキシセナチド抗体の有無（陽性、陰性）
- 主要投与期間（26 週間）終了時の HOE901/AVE0010 群における抗リキシセナチド抗体の濃度カテゴリー（定量下限未満、定量下限以上 100 nmol/L 以下、100 nmol/L 超）

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（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）での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、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（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、20 単位超）別に解析した。

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 群におけるリキシセナチドの最終投与量のカテゴリー（5 µg 未満、5 µg 以上 10 µg 未満、10 µg 以上 15 µg 未満、15 µg 以上 20 µg 以下、20 µg 超）別の解析は、HOE901/AVE0010 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解析と同じ結果となるため、実施しないこととした。また、リキシセナチド群は、用量調整アルゴリズムに基づいた用量調整をしていないため、本解析に含めなかった。

1.2.2.3.2 副次有効性評価項目の解析

表 1に示した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、割付け因子を層とした Cochran Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて解析した。

多重性の調整

以下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。表 3の検定の順序に含まれない副次有効性評価項目に対する多重性の調整は行わないこととした。

<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（表 3）>

A) 投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合

B) 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（FPG とそれに対応する 2h-PPG の差）の変化量（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）

C) 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

D) 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

E) ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）

F) 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（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）

G) 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（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）

H) Day 1（EFC14114 試験）又はベースライン（EFC14113 試験）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（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）

I) ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量

表 3 - 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副次有効性評価項目の検定の順序

副次有効性評価項目	EFC14112 試験	EFC14114 試験	EFC14113 試験
A) HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合	1	1	1
B) 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	-	2	2
C) 7 点 SMPG	3	3	3
D) 体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	4	4	4
E) 体重	-	5	5
F) 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	-	6	6
G) 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	-	8	7
H) インスリン グラルギンの 1 日投与量	-	7	8
I) FPG	2	9	9

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。

2　個々の試験結果の要約

本申請における有効性評価試験の一覧を表 4に示す。

表 4 - 有効性評価試験の一覧

治験実施計画書の識別コード **添付資料番号** **実施国** **施設数** **資料の種類**	**試験デザイン及び対照の種類**	**試験の目的**	**対象**	**mITT 解析対象例数**	**投与期間**	**試験期間 (最初の患者の組み入れから最後の患者の完了まで)**
EFC14112 5.3.5.1-1 日本 61 施設 評価資料	非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間 実薬対照（リキシセナチド）	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたリキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、リキシセナチドの薬物動態、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン抗体の評価	経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	HOE901/AVE0010 群: 161、 リキシセナチド群: 160	52 週間 (26 週間 [主要投与期間] ＋ 26 週間 [安全性継続投与期間])	2016 年 5 月～2018 年 5 月
EFC14114 5.3.5.1-2 日本 113 施設 評価資料	非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間 実薬対照（インスリン グラルギン）	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン抗体の評価	経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	HOE901/AVE0010 群: 260、 インスリン グラルギン群: 260	26 週間	2016 年 5 月～2018 年 3 月
EFC14113 5.3.5.1-3 日本 109 施設 評価資料	非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間 実薬対照（インスリン グラルギン）	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン抗体の評価	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日本人 2 型糖尿病患者（インスリン既治療）	HOE901/AVE0010 群: 255、 インスリン グラルギン群: 257	26 週間	2016 年 5 月～2018 年 10 月

本項では、国内第 III 相試験 3 試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）における有効性の結果を要約した。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については、表 3の検定の順序に従って記述した。安全性の結果の要約については、それぞれ[Module 2.7.6 の 2.7 項]、[Module 2.7.6 の 2.8 項]、及び[Module 2.7.6 の 2.9 項] に示した。

2.1　EFC14112 試験（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験）

[Module 5.3.5.1-1]

EFC14112 試験は、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日本人 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検、1：1 ランダム化、実薬（リキシセナチド）対照、2 群、並行群間、多施設共同試験であり、主要投与期間（26 週間）後に安全性確認のための継続投与期間（26 週間）を設けた。本試験の主要目的は、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、リキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性を検証することであった。

2.1.1　試験対象集団

2 型糖尿病患者 321 名を HOE901/AVE0010 群（161 名）又はリキシセナチド群（160 名）に割り付け、321 名に治験薬が投与された（付録 2.1.1.1）。mITT 集団は 321 名（HOE901/AVE0010 群 161 名、リキシセナチド群 160 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の 9.3 項]）。

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（付録 2.2.1.1、付録 2.2.2.1、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.4.2.2、Appendix 16.2.4.2.4]）。ベースラインの年齢（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 58.3 歳、リキシセナチド群で 57.7 歳であり、65 歳以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 28.6%（46/161 名）、リキシセナチド群で 31.3%（50/160 名）であった。両投与群で、男性（HOE901/AVE0010 群 64.6%［104/161 名］、リキシセナチド群 63.8%［102/160 名］）の方が女性よりも多かった。ベースラインの BMI （平均値）は HOE901/AVE0010 群で 26.79 kg/m^2、リキシセナチド群で 26.85 kg/m^2 であり、BMI が 25 kg/m^2 以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 61.5%（99/161 名）、リキシセナチド群で 67.5%（108/160 名）であった。糖尿病罹病期間（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 8.12 年、リキシセナチド群で 9.22 年であった。スクリーニング時の HbA1c が 8%以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 73.3 %（118/161 名）、リキシセナチド群で 73.1%（117/160 名）であった。スクリーニング時の HbA1c（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 8.43%、リキシセナチド群で 8.42%、スクリーニング時の FPG（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 178.2 mg/dL、リキシセナチド群で 177.3 mg/dL であった。スクリーニング時の経口血糖降下薬 1 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 37.9%（61/161 名）、リキシセナチド群で 36.3%（58/160 名）、2 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 62.1%（100/161 名）、リキシセナチド群で 63.8%（102/160 名）であり、経口血糖降下薬の中ではビグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多かった（HOE901/AVE0010 群 54.7%［88/161 名］、リキシセナチド群 51.9%［83/160 名］）。

2.1.2　主要有効性評価項目

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、HOE901/AVE0010 群で − 1.58 ± 0.072%、リキシセナチド群で − 0.51 ± 0.073%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群 − リキシセナチド群）は、− 1.07%（両側 95%信頼区間：− 1.251, − 0.889%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的

に有意に低下し（p＜0.0001）、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（表 5）。

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（付録 2.3.1.1、付録 2.3.1.2、付録 2.3.1.3）。

2.1.3　副次有効性評価項目

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については、1.2.2.3.2 項に示したとおり多重性を調整した。

2.1.3.1　HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 65.2%（105/161 名）、リキシセナチド群で 19.4%（31/160 名）、群間差は、45.90%（両側 95%信頼区間：36.71, 55.09%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p＜0.0001）（表 6）。

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 6.5%以下を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 42.9%（69/161 名）、リキシセナチド群で 6.3%（10/160 名）、群間差は、36.65%（両側 95%信頼区間：28.37, 44.93%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった（表 6）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.1.3.2　FPG

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 − 42.89 ± 2.575 mg/dL、リキシセナチド群で − 1.65 ± 2.638 mg/dL、群間差は、− 41.23 mg/dL（両側 95%信頼区間：− 47.968, − 34.501 mg/dL）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で FPG が統計的に有意に低下した（p＜0.0001）（表 25）。

2.1.3.3　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、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、群間差は、− 34.99 mg/dL（両側 95%信頼区間：− 42.604, − 27.372 mg/dL）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した（p＜0.0001）（表 11）。

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、リキシセナチド群と比較して低値を示し、HOE901/AVE0010 群で改善が見られた（図 3）。

2.1.3.4　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、HOE901/AVE0010 群で 29.8%（48/161 名）、リキシセナチド群で 17.5%（28/160 名）、群間差は、12.39%（両側 95%信頼区間：3.36, 21.43%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p = 0.0089）（表 14）。

2.1.3.5　体重

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（付録 2.3.2.1）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.1.3.6　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、HOE901/AVE0010 群で 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群で 11.9%（19/160 名）、群間差は、− 11.21%（両側 95%信頼区間：− 16.46, − 5.96%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった（付録 2.3.2.3）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.1.3.7　インスリン グラルギンの 1 日投与量

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（付録 2.3.2.4）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.2　EFC14114 試験（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験）

[Module 5.3.5.1-2]

EFC14114 試験は、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日本人 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検、1 : 1 ランダム化、実薬（インスリン グラルギン）対照、2 群、並行群間、多施設共同試験であり、投与期間は 26 週間であった。本試験の主要目的は、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、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であった。

2.2.1　試験対象集団

2 型糖尿病患者 521 名を HOE901/AVE0010 群（260 名）又はインスリン グラルギン群（261 名）に割り付け、521 名に治験薬が投与された（付録 3.1.1.1）。mITT 集団は 520 名（HOE901/AVE0010 群 260 名、インスリン グラルギン群 260 名）であった（[Module 5.3.5.1-2 の 9.3 項]、3.1.1項）。

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（付録 3.2.1.1、付録 3.2.2.1、[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.4.2.2、Appendix 16.2.4.2.4]）。ベースラインの年齢（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 59.2 歳、インスリン グラルギン群で 60.2 歳であり、65 歳以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 35.4%（92/260 名）、インスリン グラルギン群で 38.3%（100/261 名）であった。両投与群で、男性（HOE901/AVE0010 群 66.9%［174/260 名］、インスリン グラルギン群 64.0%［167/261 名］）の方が女性よりも多かった。ベースラインの BMI （平均値）は HOE901/AVE0010 群で 26.20 kg/m^2、インスリン グラルギン群で 25.87 kg/m^2 であり、BMI が 25 kg/m^2 以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 57.3%（149/260 名）、インスリン グラルギン群で 55.2%（144/261 名）であった。糖尿病罹病期間（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 8.88 年、インスリン グラルギン群で 9.61 年であった。スクリーニング時の HbA1c が 8%以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 57.7%（150/260 名）、インスリン グラルギン群で 58.2%（152/261 名）であった。スクリーニング時の HbA1c（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 8.18%、インスリン グラルギン群で 8.12%、スクリーニング時の FPG（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 154.3 mg/dL、インスリン グラルギン群で 157.0 mg/dL であった。スクリーニング時の経口血糖降下薬 1 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 38.5%（100/260 名）、インスリン グラルギン群で 30.7%（80/261 名）、2 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 48.1%（125/260 名）、インスリン グラルギン群で 55.2%（144/261 名）、3 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 13.5%（35/260 名）、インスリン グラルギン群で 14.2%（37/261 名）であり、経口血糖降下薬の中ではビグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多かった（HOE901/AVE0010 群 53.1%［138/260 名］、インスリン グラルギン群 57.1%［149/261 名］）。

2.2.2 主要有効性評価項目

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、HOE901/AVE0010 群で − 1.40 ± 0.042%、インスリン グラルギン群で − 0.76 ± 0.043%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群 − インスリン グラルギン群）は、− 0.63%（両側 95%信頼区間： − 0.749, − 0.514%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的に有意に低下し（$p < 0.0001$）、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（表 5）。

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（付録 3.3.1.1、付録 3.3.1.2、付録 3.3.1.3）。

2.2.3 副次有効性評価項目

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については、1.2.2.3.2 項に示したとおり多重性を調整した。

2.2.3.1　HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、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）、群間差は、32.94%（両側 95%信頼区間：25.08, 40.80%）であり、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（$p < 0.0001$）（表 7）。

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 6.5%以下を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 52.7%（137/260 名）、インスリン グラルギン群で 18.1%（47/260 名）、群間差は、34.49%（両側 95%信頼区間：26.96, 42.03%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった（表 7）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.2.3.2　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

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 2h-PPG の差）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、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、群間差は、− 80.15 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 87.027, − 73.273 mg/dL）であり、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（$p < 0.0001$）（表 9）。

なお、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 2h-PPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 109.60 ± 2.987 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 23.53 ± 2.959 mg/dL、群間差は、− 86.07 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 94.289, − 77.853 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 2h-PPG が低下した（付録 3.3.2.1）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.2.3.3　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、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、群間差は、− 24.56 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 29.324, − 19.795 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）（表 12）。

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、インスリン グラルギン群と比較して低値を示し、HOE901/AVE0010 群で改善が見られた（図 4）。

2.2.3.4 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、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）、群間差は、23.86%（両側 95%信頼区間：16.93, 30.79%）であり、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（$p < 0.0001$）（表 15）。

2.2.3.5 体重

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 0.26 ± 0.157 kg、インスリン グラルギン群で 1.33 ± 0.157 kg、群間差は、− 1.06 kg（両側 95%信頼区間: − 1.498, − 0.630 kg）であり、投与群間で統計的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。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により懸念される体重増加を最小限に抑えた（表 17、付録 3.3.2.2）。

2.2.3.6 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（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、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）、群間差は、20.78%（両側 95%信頼区間：14.15, 27.41%）であり、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（$p < 0.0001$）（表 19）。

2.2.3.7 インスリン グラルギンの 1 日投与量

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 単位であった。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、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（表 23、付録 3.3.2.3）。

2.2.3.8 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

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、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）、群間差は、25.28%（両側 95%信頼区間： 17.14, 33.41%）であり、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（$p < 0.0001$）（表 21）。

2.2.3.9 FPG

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 − 31.84 ± 1.693 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 24.75 ± 1.687 mg/dL、群間差は、− 7.09 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 11.756, − 2.422 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で FPG が統計的に有意に低下した（p = 0.0030）（表 26）。

2.2.3.10 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、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）、群間差は、− 0.76%（両側 95%信頼区間：− 2.98, 1.45%）であった（付録 3.3.2.4）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.3 EFC14113 試験（インスリン既治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験）

[Module 5.3.5.1-3]

EFC14113 試験は、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日本人 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検、1：1 ランダム化、実薬（インスリン グラルギン）対照、2 群、並行群間、多施設共同試験であり、投与期間は 26 週間であった。本試験では、12 週間の導入期を設け、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。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。本試験の主要目的は、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、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であった。

2.3.1 試験対象集団

2 型糖尿病患者 512 名を HOE901/AVE0010 群（255 名）又はインスリン グラルギン群（257 名）に割り付け、512 名に治験薬が投与された（付録 4.1.1.1）。mITT 集団は 512 名（HOE901/AVE0010 群 255 名、インスリン グラルギン群 257 名）であった（[Module 5.3.5.1-3 の 9.3 項]）。

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（付録 4.2.1.1、付録 4.2.2.1、[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 16.2.4.2.2、Appendix 16.2.4.2.4、Appendix 16.2.4.2.5、Appendix 16.2.4.2.6]）。ベースラインの年齢（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 59.4 歳、インスリン グラルギン群で 60.2 歳であり、65 歳以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 35.7%（91/255 名）、インスリン グラルギン群で 37.7%（97/257 名）であった。両投与群で、男性（HOE901/AVE0010 群 62.4%［159/255 名］、インスリン グラルギン群 57.2%［147/257 名］）の方が女性よりも多かった。ベースラインの BMI（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 25.32 kg/m^2、インスリン グラルギン群で 24.88 kg/m^2 であり、BMI が 25 kg/m^2 以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 47.5%（121/255 名）、インスリン グラ

ルギン群で 41.6%（107/257 名）であった。糖尿病罹病期間（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 11.86 年、インスリン グラルギン群で 12.02 年であった。スクリーニング時の HbA1c が 8%以上の患者は HOE901/AVE0010 群で 64.7%（165/255 名）、インスリン グラルギン群で 63.8%（164/257 名）であった。スクリーニング時の HbA1c（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 8.24%、インスリン グラルギン群で 8.25%、スクリーニング時の FPG（平均値）は HOE901/AVE0010 群で 138.4 mg/dL、インスリン グラルギン群で 140.0 mg/dL であった。スクリーニング時の経口血糖降下薬 1 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 54.9%（140/255 名）、インスリン グラルギン群で 56.4%（145/257 名）、2 剤の使用は HOE901/AVE0010 群で 45.1%（115/255 名）、インスリン グラルギン群で 43.6%（112/257 名）であり、経口血糖降下薬の中ではビグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多かった（HOE901/AVE0010 群 80.0%［204/255 名］、インスリン グラルギン群 81.7%［210/257 名］）。また、スクリーニング時に使用していた基礎インスリンとしてインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤が最も多かった（HOE901/AVE0010 群 53.7%［137/255 名］、インスリン グラルギン群 49.8%［128/257 名］）。

2.3.2 主要有効性評価項目

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、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 − インスリン グラルギン群）は、− 0.74%（両側 95%信頼区間：− 0.865, − 0.617%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的に有意に低下し（$p < 0.0001$）、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（表 5）。

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（付録 4.3.1.1、付録 4.3.1.2、付録 4.3.1.3）。

2.3.3 副次有効性評価項目

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については、1.2.2.3.2 項に示したとおり多重性を調整した。

2.3.3.1 HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、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）、群間差は、35.99%（両側 95%信頼区間：28.77, 43.21%）であり、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（$p < 0.0001$）（表 8）。

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 6.5%以下を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 27.8%（71/255 名）、インスリン グラルギン群で 4.3%（11/257 名）、群間差は、23.64%（両側 95%信頼区

間:17.75, 29.54%)であり、インスリン グラルギン群と比較してHOE901/AVE0010群で高かった(表 8)。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.3.3.2 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の変化量

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 2h-PPG の差）の変化量（調整平均±標準誤差）は、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、群間差は、－90.84 mg/dL（両側 95%信頼区間：－98.052, －83.619 mg/dL）であり、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（p＜0.0001）（表 10）。

なお、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 2h-PPG の変化量（調整平均±標準誤差)は、HOE901/AVE0010群で－127.79±4.092 mg/dL、インスリン グラルギン群で－34.34±4.096 mg/dL、群間差は、－93.45 mg/dL（両側 95%信頼区間：－102.466, －84.425 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 2h-PPG が低下した（付録 4.3.2.1）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

2.3.3.3 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、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、群間差は、－25.01 mg/dL（両側 95%信頼区間：－30.119, －19.901 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG(1 日平均)が統計的に有意に低下した(p＜0.0001)（表 13）。

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、インスリン グラルギン群と比較して朝食前以外のいずれの時点においても大きく低下し、HOE901/AVE0010 群で改善が見られた（図 5）。

2.3.3.4 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、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）、群間差は、25.67%（両側 95%信頼区間：18.98, 32.37%）であり、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（p＜0.0001）（表 16）。

2.3.3.5 体重

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－0.51±0.154 kg、インスリン グラルギン群で 0.55±0.153 kg、群間差は、－1.05 kg

（両側95%信頼区間: − 1.389, − 0.715 kg）であり、投与群間で統計的に有意な差が認められた（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強化により懸念される体重増加を抑制した（表 18、付録 4.3.2.2）。

2.3.3.6 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

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、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）、群間差は、19.01%（両側 95%信頼区間：12.76, 25.26%）であり、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（p < 0.0001）（表 20）。

2.3.3.7 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

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、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）、群間差は、26.96%（両側 95%信頼区間： 19.95, 33.97%）であり、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（p < 0.0001）（表 22）。

2.3.3.8 インスリン グラルギンの 1 日投与量

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 単位であった。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、群間差は、− 0.49 単位（両側 95%信頼区間：− 1.084, 0.111 単位）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（p = 0.1105）（表 24、付録 4.3.2.3）。

2.3.3.9 FPG

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、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（表 27）。多重性調整のための段階的な検定手順に従い、本解析は多重性の調整なしに探索的に行った。

2.3.3.10 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、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）、群間差は、− 4.69%（両側 95%信頼区間 : − 8.04, − 1.34%）

であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった（付録 4.3.2.4）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

EFC14112 試験では、インスリン未治療の 2 型糖尿病患者 321 名を HOE901/AVE0010 群（161 名）又はリキシセナチド群（160 名）に割り付け、321 名に治験薬が投与された（付録 2.1.1.1）。mITT 集団は 321 名（HOE901/AVE0010 群 161 名、リキシセナチド群 160 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の 9.3 項]）。EFC14114 試験では、インスリン未治療の 2 型糖尿病患者 521 名を HOE901/AVE0010 群（260 名）又はインスリン グラルギン群（261 名）に割り付け、521 名に治験薬が投与された（付録 3.1.1.1）。そのうち、インスリン グラルギン群に割り付けられた 1 名では、有効性変数のベースライン後の値が得られなかったため、mITT 集団から除外され、mITT 集団は 520 名（HOE901/AVE0010 群 260 名、インスリン グラルギン群 260 名）であった（[Module 5.3.5.1-2 の 9.3 項]）。EFC14113 試験では、インスリン既治療の 2 型糖尿病患者 512 名を HOE901/AVE0010 群（255 名）又はインスリン グラルギン群（257 名）に割り付け、512 名に治験薬が投与された（付録 4.1.1.1）。mITT 集団は 512 名（HOE901/AVE0010 群 255 名、インスリン グラルギン群 257 名）であった（[Module 5.3.5.1-3 の 9.3 項]）。

いずれの試験でも、両投与群で患者の大部分が主要投与期間（26 週間）を完了した（EFC14112 試験：HOE901/AVE0010 群 97.5%［157/161 名］、リキシセナチド群 88.1%［141/160 名］、EFC14114 試験：HOE901/AVE0010 群 95.4%［248/260 名］、インスリン グラルギン群 97.3%［254/261 名］、EFC14113 試験：HOE901/AVE0010 群 96.1%［245/255 名］、インスリン グラルギン群 94.9%［244/257 名］）。各試験の主要投与期間（26 週間）における Randomized 集団全体で最も多かった投与中止理由は、EFC14112 試験では「有害事象」（HOE901/AVE0010 群 1.2%［2/161 名］、リキシセナチド群 9.4%［15/160 名］）、EFC14114 試験では「有害事象」及び「その他の理由」（いずれも HOE901/AVE0010 群 1.9%［5/260 名］、インスリン グラルギン群 0.8%［2/261 名］）、EFC14113 試験では「有害事象」（HOE901/AVE0010 群 2.4%［6/255 名］、インスリン グラルギン群 1.6%［4/257 名］）であった（付録 2.1.1.1、付録 3.1.1.1、付録 4.1.1.1）。

EFC14112 試験では、HOE901/AVE0010 群で 93.8%（151/161 名）、リキシセナチド群で 83.8%（134/160 名）が全投与期間（52 週間）を完了した。EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における Randomized 集団全体で最も多かった投与中止理由は、「有害事象」（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（付録 2.1.1.1）。

3.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

いずれの試験でも、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（付録 2.2.1.1、付録 2.2.2.1、付録 3.2.1.1、付録 3.2.2.1、付録 4.2.1.1、付録 4.2.2.1）。

ベースラインにおける年齢（平均値±標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 58.3±9.9 歳、リキシセナチド群で 57.7±11.5 歳、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 59.2±11.0 歳、インスリン グラルギン群で 60.2±10.3 歳、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 59.4±10.5 歳、インスリン グラルギン群で 60.2±10.4 歳であった。65 歳以上の患者は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 28.6%（46/161 名）、リキシセナチド群で 31.3%（50/160 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 38.3%（100/261 名）、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 35.7%（91/255 名）、インスリン グラルギン群で 37.7%（97/257 名）であった。

また、いずれの試験でも両投与群で、男性（EFC14112 試験：HOE901/AVE0010 群 64.6%［104/161 名］、リキシセナチド群 63.8%［102/160 名］、EFC14114 試験：HOE901/AVE0010 群 66.9%［174/260 名］、インスリン グラルギン群 64.0%［167/261 名］、EFC14113 試験：HOE901/AVE0010 群 62.4%［159/255 名］、インスリン グラルギン群 57.2%［147/257 名］）の方が女性よりも多かった。

さらに、ベースラインにおける BMI（平均値±標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 26.79±4.44 kg/m^2、リキシセナチド群で 26.85±4.17 kg/m^2、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 26.20±4.30 kg/m^2、インスリン グラルギン群で 25.87±4.33 kg/m^2、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 25.32±4.18 kg/m^2、インスリン グラルギン群で 24.88±3.85 kg/m^2 であった。BMI が 25 kg/m^2 以上の患者は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 61.5%（99/161 名）、リキシセナチド群で 67.5%（108/160 名）、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 57.3%（149/260 名）、インスリン グラルギン群で 55.2%（144/261 名）、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 47.5%（121/255 名）、インスリン グラルギン群で 41.6%（107/257 名）であった。

糖尿病罹病期間（平均値±標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.12±6.04 年、リキシセナチド群で 9.22±6.39 年、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.88±6.49 年、インスリン グラルギン群で 9.61±6.74 年、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 11.86±7.50 年、インスリン グラルギン群で 12.02±7.27 年であり、インスリン未治療の試験の患者層よりもインスリン既治療の試験の患者層で長い傾向が認められた。

スクリーニング時の HbA1c（平均値±標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.43±0.62%、リキシセナチド群で 8.42±0.64%、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.18±0.52%、インスリン グラルギン群で 8.12±0.46%、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.24±0.50%、インスリン グラルギン群で 8.25±0.51%であり、いずれの試験でも、両投与群で同程度であった。また、スクリーニング時の FPG（平均値±標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 178.2±27.5 mg/dL、リキシセナチド群で 177.3±31.0 mg/dL、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 154.3±16.0 mg/dL、インスリン グラルギン群で 157.0±17.0 mg/dL、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 138.4±25.8 mg/dL、インスリン グラルギン群で 140.0±24.4 mg/dL であった。

また、いずれの試験でも、患者の大部分は、スクリーニング時の eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上（EFC14112 試験：HOE901/AVE0010 群 76.4%［123/161 名］、リキシセナチド群 76.3%［122/160 名］、EFC14114 試験：HOE901/AVE0010 群 73.1%［190/260 名］、インスリン グラルギン群 74.3%［194/261

名］、EFC14113 試験：HOE901/AVE0010 群 76.1%［194/255 名］、インスリン グラルギン群 73.5%［189/257 名］）であり、腎機能が正常であった。なお、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害は認められなかった。

いずれの試験でもスクリーニング時の経口血糖降下薬は、ビグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多く、EFC14113 試験のスクリーニング時の基礎インスリンは、インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤の使用が最も多かった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.4.2.4]、[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.4.2.4]、[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 16.2.4.2.2、Appendix 16.2.4.2.5、Appendix 16.2.4.2.6]）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要有効性評価項目

ベースラインの HbA1c（平均値 ± 標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.39 ± 0.64%、リキシセナチド群で 8.38 ± 0.63%、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.08 ± 0.51%、インスリン グラルギン群で 8.01 ± 0.44%、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 8.25 ± 0.51%、インスリン グラルギン群で 8.27 ± 0.49%であり、いずれの試験でも、両投与群で同程度であった。

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 5、[Module 2.7.6 の表 12、表 21、表 27]）。

表 5 - 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)

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（付録 2.3.1.1、付録 2.3.1.2、付録 2.3.1.3、付録 3.3.1.1、付録 3.3.1.2、付録 3.3.1.3、付録 4.3.1.1、付録 4.3.1.2、付録 4.3.1.3）。

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（図 6、付録 3.3.1.4、付録 4.3.1.4）。

3.2.2 副次有効性評価項目

本項では、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（1.2.2.3.2 項）を中心に、EFC14113 試験での検定の順序に従って記述する。

その他の多重性の調整を行っていない探索的な解析を行った副次有効性評価項目の結果については、2項に示した。

3.2.2.1 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（表 6、表 7、表 8）。

表 6 - 投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下であった患者の割合 - LOCF - mITT 集団
（EFC14112 試験）

HbA1c (%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Number	161	160
≤6.5 %	69 (42.9%)	10 (6.3%)
Proportion difference (95% CI) vs. lixisenatide[a]	36.65% (28.37% to 44.93%)	-
<7 %	105 (65.2%)	31 (19.4%)
Proportion difference (95% CI) vs. lixisenatide[a]	45.90% (36.71% to 55.09%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, lixisenatide) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value ≤ 6.5% or < 7% (i.e., difference of the proportion of responders).

The 26-week on-treatment period for HbA1c is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days after the last injection of the open-label IMP during the 26-week study treatment period or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1c_w26trt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1c_w26trt_t_i.rtf (10AUG2018 - 10:16)

表 7 - 投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下であった患者の割合 - LOCF - mITT 集団

（EFC14114 試験）

HbA1c (%)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Number	260	260
≤6.5 %	137 (52.7%)	47 (18.1%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	34.49% (26.96% to 42.03%)	-
<7 %	186 (71.5%)	100 (38.5%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	32.94% (25.08% to 40.80%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value ≤ 6.5% or < 7% (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period for HbA1c is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days after the last injection of the open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1c_w26trt_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1c_w26trt_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:14)

表 8 - 投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下であった患者の割合 - LOCF - mITT 集団
（EFC14113 試験）

HbA1c (%)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Number	255	257
≤6.5 %	71 (27.8%)	11 (4.3%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	23.64% (17.75% to 29.54%)	-
<7 %	132 (51.8%)	41 (16.0%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	35.99% (28.77% to 43.21%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value ≤ 6.5% or < 7% (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period for HbA1c is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1c_w26trt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1c_w26trt_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:30)

3.2.2.2 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）（平均値 ± 標準偏差）は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 84.46 ± 37.76 mg/dL、インスリン グラルギン群で 78.81 ± 37.93 mg/dL、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 105.71 ± 48.85 mg/dL、インスリン グラルギン群で 115.50 ± 46.14 mg/dL であり、いずれの試験でも、両投与群で同程度であった。

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（表 9、表 10）。

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（図 1、図 2）。

表 9 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

2-hour plasma glucose excursion (mg/dL)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Baseline		
Number	248	252
Mean (SD)	84.46 (37.76)	78.81 (37.93)
Median	85.00	76.00
Min : Max	-10.0 : 222.0	-18.0 : 188.0
Week 26 (LOCF)		
Number	248	252
Mean (SD)	6.06 (42.86)	83.97 (42.03)
Median	-3.00	83.50
Min : Max	-76.0 : 195.0	-10.0 : 202.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	248	252
Mean (SD)	-78.41 (51.75)	5.16 (37.42)
Median	-81.00	5.50
Min : Max	-201.0 : 198.0	-108.0 : 137.0
LS Mean (SE)[a]	-76.77 (2.496)	3.38 (2.473)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-80.15 (3.500)	-
95% CI	(-87.027 to -73.273)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline 2-hour plasma glucose excursion value as a covariate.

For LixiLan group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

For insulin glargine group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_usgluex_w26_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_usgluex_w26_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:11)

表 10 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

2-hour plasma glucose excursion (mg/dL)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline		
Number	241	238
Mean (SD)	105.71 (48.85)	115.50 (46.14)
Median	102.00	108.00
Min : Max	-47.0 : 263.0	5.0 : 279.0
Week 26 (LOCF)		
Number	241	238
Mean (SD)	10.00 (43.62)	105.30 (47.68)
Median	6.00	104.00
Min : Max	-112.0 : 172.0	5.0 : 271.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	241	238
Mean (SD)	-95.71 (56.20)	-10.20 (36.18)
Median	-94.00	-12.00
Min : Max	-267.0 : 50.0	-105.0 : 99.0
LS Mean (SE)[a]	-100.64 (3.275)	-9.80 (3.299)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-90.84 (3.673)	-
95% CI	(-98.052 to -83.619)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline 2-hour plasma glucose excursion value as a covariate.

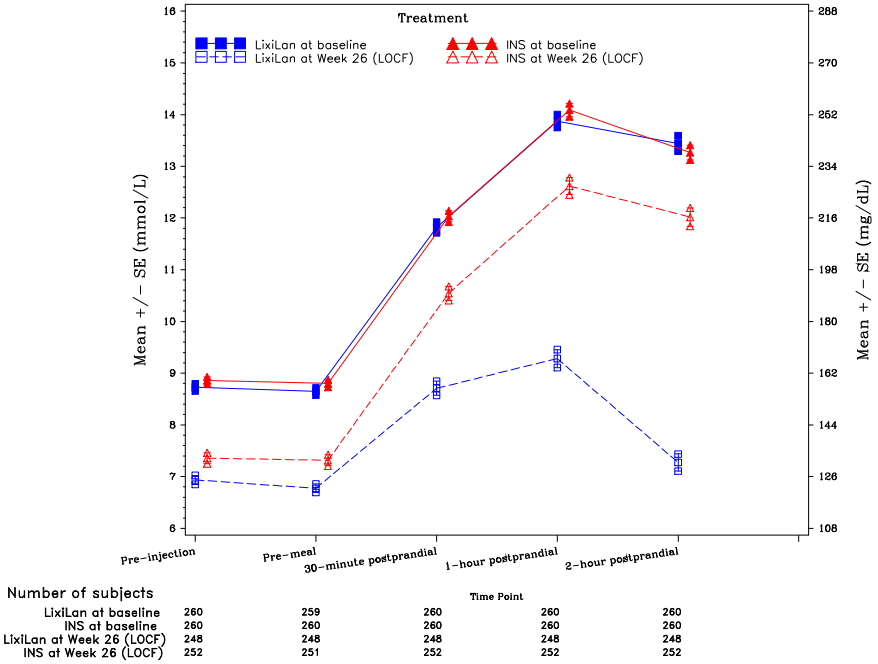
For LixiLan group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

For insulin glargine group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.

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

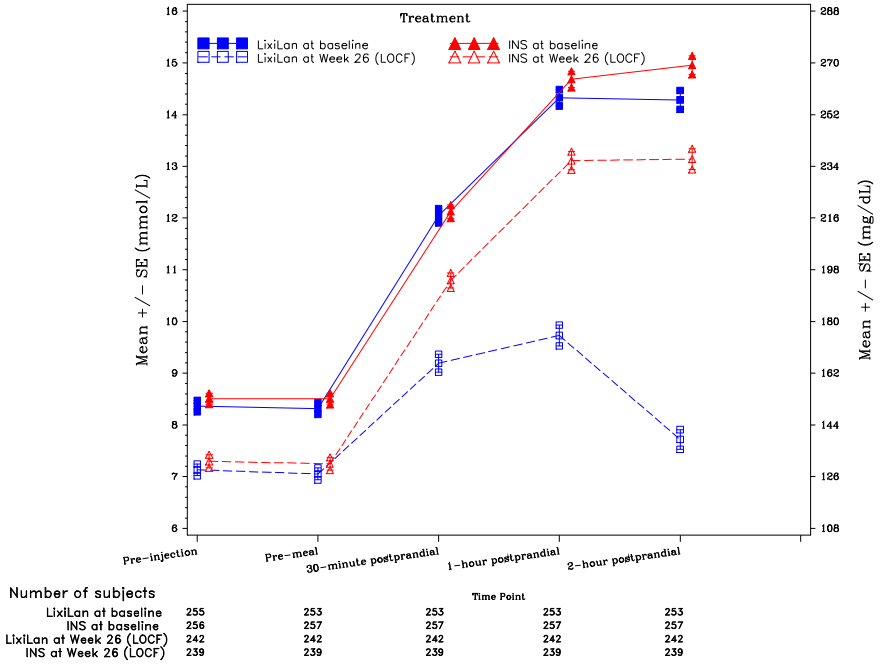
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_usgluex_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_usgluex_w26_t_i.rtf (19NOV2018 - 4:14)

図 1 - ベースライン及び投与後 26 週時における標準食負荷試験での血漿グルコース - mITT 集団（EFC14114 試験）



LOCF = Last observation carried forward, SE = Standard error, INS = Insulin glargine.
For LixiLan group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.
For insulin glargine group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/report_byvisit_plot_mean_pd_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pd_mean_blw26_g_i.rtf (16MAY2018 - 8:42)

図 2 - ベースライン及び投与後 26 週時における標準食負荷試験での血漿グルコース - mITT 集団（EFC14113 試験）



LOCF = Last observation carried forward, SE = Standard error, INS = Insulin glargine.
For LixiLan group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.
For insulin glargine group, the analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/report_byvisit_plot_mean_pd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pd_mean_blw26_g_i.rtf (19NOV2018 - 4:21)

3.2.2.3 7 点 SMPG

ベースラインの 7 点 SMPG（1 日平均）（平均値±標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 205.12 ± 35.74 mg/dL、リキシセナチド群で 201.61 ± 35.43 mg/dL、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 184.50 ± 27.84 mg/dL、インスリン グラルギン群で 183.34 ± 25.77 mg/dL、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 180.12 ± 27.97 mg/dL、インスリン グラルギン群で 181.56 ± 26.18 mg/dL であり、いずれの試験でも、両投与群で同程度であった。

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（表 11、表 12、表 13）。

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（図 3、図 4、図 5）。

表 11 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験）

Average 7-point SMPG (mg/dL)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Baseline		
Number	160	148
Mean (SD)	205.12 (35.74)	201.61 (35.43)
Median	201.00	195.00
Min : Max	113.0 : 324.0	130.0 : 331.0
Week 26 (LOCF)		
Number	160	148
Mean (SD)	150.68 (28.85)	184.32 (42.92)
Median	145.00	176.00
Min : Max	90.0 : 260.0	113.0 : 328.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	160	148
Mean (SD)	-54.44 (40.65)	-17.30 (46.49)
Median	-50.00	-17.50
Min : Max	-209.0 : 52.0	-129.0 : 120.0
LS Mean (SE)[a]	-51.90 (2.881)	-16.91 (3.020)
LS mean difference (SE) vs. lixisenatide[a]	-34.99 (3.870)	-
95% CI	(-42.604 to -27.372)	-
p-value	<0.0001	-

SMPG = Self-monitored plasma glucose, LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, lixisenatide), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline average SMPG value as a covariate.

The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to the date of the last injection of open-label investigational medicinal product on or before Visit 16 (Week 26), or Day 183 if Visit 16 (Week 26) is not available.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_ussmpga_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_ussmpga_w26_t_i.rtf (10AUG2018 - 10:06)

表 12 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

Average 7-point SMPG (mg/dL)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Baseline		
Number	250	255
Mean (SD)	184.50 (27.84)	183.34 (25.77)
Median	183.00	182.00
Min : Max	112.0 : 291.0	102.0 : 269.0
Week 26 (LOCF)		
Number	250	255
Mean (SD)	141.86 (23.63)	166.16 (33.21)
Median	139.00	164.00
Min : Max	85.0 : 231.0	99.0 : 284.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	250	255
Mean (SD)	-42.65 (31.20)	-17.18 (34.98)
Median	-43.00	-18.00
Min : Max	-174.0 : 33.0	-139.0 : 107.0
LS Mean (SE)[a]	-42.38 (1.732)	-17.82 (1.718)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-24.56 (2.425)	-
95% CI	(-29.324 to -19.795)	-
p-value	<0.0001	-

SMPG = Self-monitored plasma glucose, LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline average SMPG value as a covariate.

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

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_ussmpga_w26_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_ussmpga_w26_t_i.rtf (14AUG2018 - 10:41)

表 13 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

Average 7-point SMPG (mg/dL)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline		
Number	247	246
Mean (SD)	180.12 (27.97)	181.56 (26.18)
Median	178.00	179.00
Min : Max	126.0 : 264.0	126.0 : 262.0
Week 26 (LOCF)		
Number	247	246
Mean (SD)	151.94 (28.23)	177.17 (32.70)
Median	145.00	172.50
Min : Max	92.0 : 245.0	110.0 : 283.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	247	246
Mean (SD)	-28.18 (36.29)	-4.39 (33.34)
Median	-32.00	-6.00
Min : Max	-114.0 : 99.0	-79.0 : 107.0
LS Mean (SE)[a]	-34.24 (2.335)	-9.23 (2.321)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-25.01 (2.600)	-
95% CI	(-30.119 to -19.901)	-
p-value	<0.0001	-

SMPG = Self-monitored plasma glucose, LOCF = Last observation carried forward.

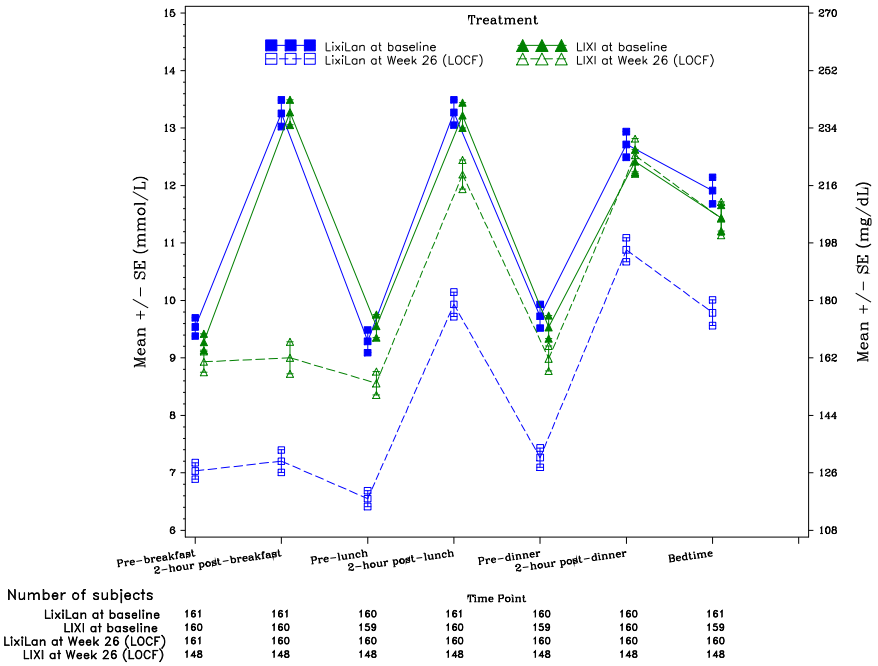
[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline average SMPG value as a covariate.

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

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

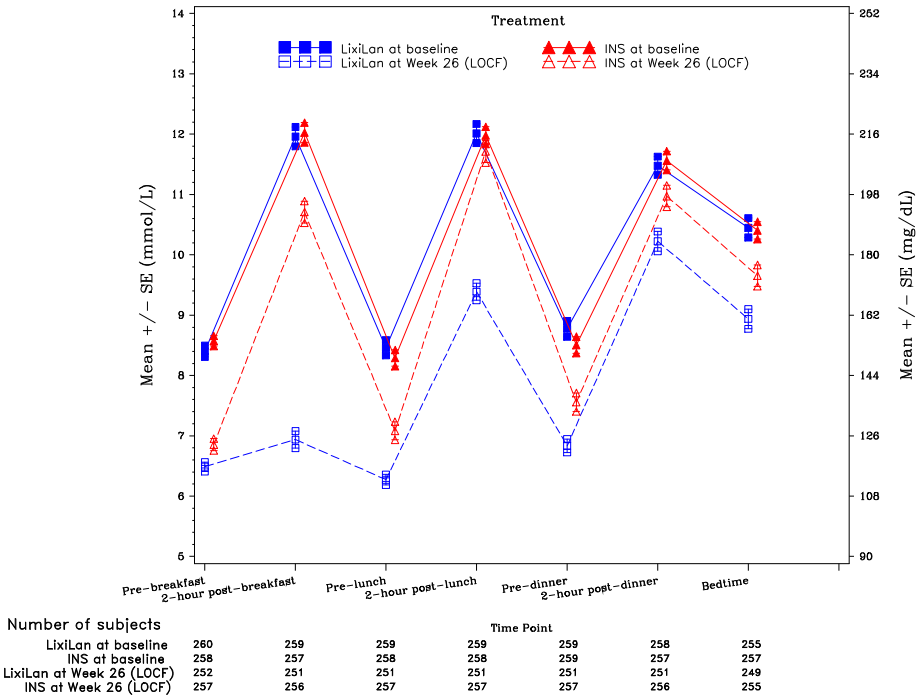
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_ussmpga_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_ussmpga_w26_t_i.rtf (19NOV2018 - 4:18)

図 3 - ベースライン及び投与後 26 週時における 7 点 SMPG プロファイル - mITT 集団（EFC14112 試験）



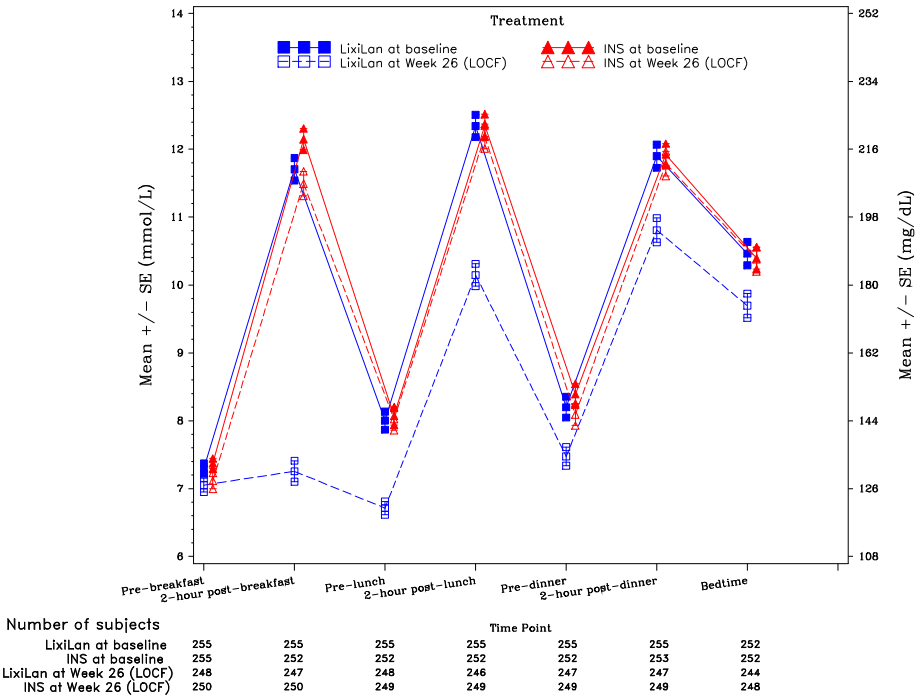
SMPG = Self-monitored plasma glucose, LOCF = Last observation carried forward, SE = Standard error, LIXI = Lixisenatide.
The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to the date of the last injection of open-label investigational medicinal product on or before Visit 16 (Week 26), or Day 183 if Visit 16 (Week 26) is not available.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/report_byvisit_plot_2unit_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_smpg_mean_blw26_g_i.rtf (10AUG2018 - 10:37)

図 4 - ベースライン及び投与後 26 週時における 7 点 SMPG プロファイル - mITT 集団（EFC14114 試験）



SMPG = Self-monitored plasma glucose, LOCF = Last observation carried forward, SE = Standard error, INS = Insulin glargine.
The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/report_byvisit_plot_mean_2unit_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_smpg_mean_blw26_g_i.rtf (14AUG2018 - 10:40)

図 5 - ベースライン及び投与後 26 週時における 7 点 SMPG プロファイル - mITT 集団（EFC14113 試験）



SMPG = Self-monitored plasma glucose, LOCF = Last observation carried forward, SE = Standard error, INS = Insulin glargine.
The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_smpg_mean_blw26_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_smpg_mean_blw26_g_i.rtf (07NOV2018 - 6:34)

3.2.2.4 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（表 14、表 15、表 16）。

表 14 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験）

HbA1c<7% with no body weight gain	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Number	161	160
Yes	48 (29.8%)	28 (17.5%)
Proportion difference (95% CI) vs. lixisenatide[a]	12.39% (3.36% to 21.43%)	-
p-value	0.0089	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, lixisenatide) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no body weight gain (i.e., difference of the proportion of responders).

The 26-week on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days for HbA1c and 3 days for body weight after the last injection of open-label IMP during the 26-week study treatment period or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c and/or body weight assessments at Week 26 (LOCF) during the 26-week on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1cwt_w26trt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1cwt_w26trt_t_i.rtf (10AUG2018 - 10:18)

表 15 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

HbA1c<7% with no body weight gain	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Number	260	260
Yes	92 (35.4%)	30 (11.5%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	23.86% (16.93% to 30.79%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no body weight gain (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days for HbA1c and 3 days for body weight after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c and/or body weight assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1cwt_w26trt_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1cwt_w26trt_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:18)

表 16 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

HbA1c<7% with no body weight gain	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Number	255	257
Yes	89 (34.9%)	24 (9.3%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	25.67% (18.98% to 32.37%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no body weight gain (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days for HbA1c and 3 days for body weight after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c and/or body weight assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1cwt_w26trt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1cwt_w26trt_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:27)

3.2.2.5 体重

EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、ベースラインの体重（平均値 ± 標準偏差）は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 70.72 ± 14.08 kg、インスリン グラルギン群で 69.10 ± 13.19 kg、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 67.41 ± 13.42 kg、インスリン グラルギン群で 65.93 ± 13.60 kg であり、いずれの試験でも、両投与群で同程度であった。

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（表 17、表 18）。

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（付録 2.3.2.1）。本解析では、多重性の調整を行わなかった。

表 17 - ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

Body weight (kg)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Baseline		
Number	259	260
Mean (SD)	70.72 (14.08)	69.10 (13.19)
Median	69.80	69.15
Min : Max	37.6 : 112.9	37.7 : 114.8
Week 26 (LOCF)		
Number	259	260
Mean (SD)	70.97 (14.02)	70.45 (13.13)
Median	69.60	70.85
Min : Max	36.8 : 113.7	38.0 : 111.9
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	259	260
Mean (SD)	0.25 (2.86)	1.35 (2.16)
Median	0.50	1.60
Min : Max	-12.9 : 7.9	-5.3 : 8.4
LS Mean (SE)[a]	0.26 (0.157)	1.33 (0.157)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-1.06 (0.221)	-
95% CI	(-1.498 to -0.630)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline body weight value as a covariate.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_weight_w26_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_weight_w26_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:20)

表 18 - ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

Body weight (kg)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline		
Number	254	256
Mean (SD)	67.41 (13.42)	65.93 (13.60)
Median	66.85	63.20
Min : Max	38.9 : 106.2	36.3 : 109.9
Week 26 (LOCF)		
Number	254	256
Mean (SD)	67.03 (13.78)	66.58 (13.82)
Median	65.95	64.15
Min : Max	39.3 : 106.6	36.4 : 111.1
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	254	256
Mean (SD)	-0.39 (2.11)	0.65 (1.74)
Median	-0.50	0.70
Min : Max	-6.8 : 6.8	-4.6 : 5.0
LS Mean (SE)[a]	-0.51 (0.154)	0.55 (0.153)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-1.05 (0.171)	-
95% CI	(-1.389 to -0.715)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline body weight value as a covariate.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_weight_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_weight_w26_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:35)

国内第 III 相試験におけるベースラインからの体重の変化量の経時推移を付録 2.3.2.2、付録 3.3.2.2、及び付録 4.3.2.2 に示した。

3.2.2.6 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（表 19、表 20）。

表 19 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

HbA1c <7% with no weight gain and with no documented symptomatic hypoglycemia	**LixiLan (N=260)**	**Insulin glargine (N=260)**
Number	260	260
Yes	80 (30.8%)	26 (10.0%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	20.78% (14.15% to 27.41%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No).

Documented symptomatic hypoglycemia is an event during which typical symptoms of hypoglycemia are accompanied by a measured plasma glucose of ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no body weight gain and with no documented symptomatic hypoglycemia (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days for HbA1c and 3 days for body weight after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Documented symptomatic hypoglycemia was considered in the analysis for those occurred before the introduction of rescue medication or up to 1 day after the last injection of the IMP, whichever is the earliest.

Patients whose change from baseline at Week 26 (LOCF) was less than or equal to zero were treated as "no body weight gain".

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c and/or body weight assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1wthy_w26trt_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1wthy_w26trt_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:20)

表 20 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

HbA1c <7% with no weight gain and with no documented symptomatic hypoglycemia	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Number	255	257
Yes	69 (27.1%)	21 (8.2%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	19.01% (12.76% to 25.26%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No).

Documented symptomatic hypoglycemia is an event during which typical symptoms of hypoglycemia are accompanied by a measured plasma glucose of ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no body weight gain and with no documented symptomatic hypoglycemia (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days for HbA1c and 3 days for body weight after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Documented symptomatic hypoglycemia was considered in the analysis for those occurred before the introduction of rescue medication or up to 1 day after the last injection of open-label IMP, whichever is the earliest.

Patients whose change from baseline at Week 26 (LOCF) was less than or equal to zero were treated as "no body weight gain".

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c and/or body weight assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1wthy_w26trt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1wthy_w26trt_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:29)

3.2.2.7 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（表 21、表 22）。

表 21 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

HbA1c<7% with no documented symptomatic hypoglycemia	**LixiLan (N=260)**	**Insulin glargine (N=260)**
Number	260	260
Yes	156 (60.0%)	90 (34.6%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	25.28% (17.14% to 33.41%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No).

Documented symptomatic hypoglycemia is an event during which typical symptoms of hypoglycemia are accompanied by a measured plasma glucose of ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no documented symptomatic hypoglycemia (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period for HbA1c is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Documented symptomatic hypoglycemia was considered in the analysis for those occurred before the introduction of rescue medication or up to 1 day after the last injection of the IMP, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1dshy_w26trt_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1dshy_w26trt_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:19)

表 22 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

HbA1c<7% with no documented symptomatic hypoglycemia	**LixiLan (N=255)**	**Insulin glargine (N=257)**
Number	255	257
Yes	103 (40.4%)	35 (13.6%)
Proportion difference (95% CI) vs. insulin glargine[a]	26.96% (19.95% to 33.97%)	-
p-value	<.0001	-

[a] Weighted average of proportion difference between treatment groups (LixiLan, insulin glargine) using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified on randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No).

Documented symptomatic hypoglycemia is an event during which typical symptoms of hypoglycemia are accompanied by a measured plasma glucose of ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

Proportion difference = difference of the proportions of patients achieving HbA1c value < 7% with no documented symptomatic hypoglycemia (i.e., difference of the proportion of responders).

The on-treatment period for HbA1c is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 14 days after the last injection of open-label IMP or up to the introduction of rescue therapy, whichever is the earliest.

Documented symptomatic hypoglycemia was considered in the analysis for those occurred before the introduction of rescue medication or up to 1 day after the last injection of open-label IMP, whichever is the earliest.

Patients were treated as non-responders if they have no HbA1c assessments at Week 26 (LOCF) during the on-treatment period.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_cmh_hba1dshy_w26trt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmh_hba1dshy_w26trt_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:28)

3.2.2.8 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 SMPG の目標値に達するよう用量を調整した（1.2.1.5.2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、Day 1 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 5.00 ± 0.00 単位、インスリン グラルギン群で 5.00 ± 0.00 単位であった。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（表 23）。

EFC14113 試験では、ベースラインのインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値±標準偏差）は、HOE901/AVE0010 群で 11.84±2.88 単位、インスリン グラルギン群で 11.54±3.01 単位であり、両投与群で同程度であった。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（表 24）。

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（付録 2.3.2.4）。

表 23 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14114 試験）

Average daily insulin glargine dose (U)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Day 1		
Number	260	260
Mean (SD)	5.00 (0.00)	5.00 (0.00)
Median	5.00	5.00
Min : Max	5.0 : 5.0	5.0 : 5.0
Week 26 (LOCF)		
Number	260	260
Mean (SD)	15.10 (5.01)	17.30 (4.21)
Median	16.00	20.00
Min : Max	5.0 : 20.0	5.0 : 20.0
Change from Day 1 to Week 26 (LOCF)		
Number	260	260
Mean (SD)	10.10 (5.01)	12.30 (4.21)
Median	11.00	15.00
Min : Max	0.0 : 15.0	0.0 : 15.0
LS Mean (SE)[a]	10.11 (0.289)	12.31 (0.290)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-2.20 (0.407)	-
95% CI	(-3.004 to -1.406)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and daily insulin dose at Day 1 as a covariate.

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

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

Note: Dose of the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) was considered as the average daily insulin dose at Day 1.

Note: Since LixiLan contains the 1:1 fixed-ratio combination of insulin glargine (U) and lixisenatide (µg), the results in LixiLan group can be considered as the results of lixisenatide dose (µg).

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_insulinb_w26_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_insulinb_w26_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:21)

表 24 - 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 - LOCF - mITT 集団（EFC14113 試験）

Average daily insulin glargine dose (U)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline		
Number	255	256
Mean (SD)	11.84 (2.88)	11.54 (3.01)
Median	14.00	13.00
Min : Max	5.0 : 14.7	5.0 : 14.7
Week 26 (LOCF)		
Number	255	256
Mean (SD)	16.78 (4.07)	17.03 (4.18)
Median	19.00	20.00
Min : Max	4.0 : 20.0	5.0 : 20.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	255	256
Mean (SD)	4.94 (3.85)	5.49 (3.15)
Median	6.00	6.00
Min : Max	-8.0 : 15.0	-5.0 : 14.0
LS Mean (SE)[a]	5.26 (0.273)	5.75 (0.273)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-0.49 (0.304)	-
95% CI	(-1.084 to 0.111)	-
p-value	0.1105	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No) as fixed effects, and daily insulin dose at baseline as a covariate.

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

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

Note: Since LixiLan contains the 1:1 fixed-ratio combination of insulin glargine (U) and lixisenatide (µg), the results in LixiLan group can be considered as the results of lixisenatide dose (µg).

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_insulinb_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_insulinb_w26_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:36)

国内第 III 相試験におけるインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値）の経時推移を付録 2.3.2.5、付録 3.3.2.3、及び付録 4.3.2.3 に示した。

3.2.2.8.1 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（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）での主要有効性評価項目について、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に解析した（1.2.2.3.1項）。

最終投与量のカテゴリー別の患者数

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（付録 2.3.3.1、付録 3.3.3.1、付録 4.3.3.1）。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 相試験における 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ベースライン特性を付録 2.2.3.1、付録 3.2.3.1、及び付録 4.2.3.1 に示した。

最終投与量のカテゴリー別のベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量

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（付録 2.3.1.5、付録 3.3.1.5、付録 3.3.1.6、付録 4.3.1.5、付録 4.3.1.6）。

3.2.2.9 FPG

EFC14112 試験及び EFC14114 試験において、ベースラインの FPG（平均値 ± 標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 177.12 ± 29.01 mg/dL、リキシセナチド群で 173.74 ± 30.73 mg/dL、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 156.93 ± 24.90 mg/dL、インスリン グラルギン群で 158.34 ± 23.61 mg/dL であり、いずれの試験でも、両投与群で同程度であった。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（表 25、表 26）。

EFC14113 試験では、ベースラインの FPG（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901/AVE0010 群で 139.67 ± 27.36 mg/dL、インスリン グラルギン群で 142.75 ± 29.72 mg/dL であり、両投与群で同程度であった。

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（表 27）。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。

表 25 - ベースラインから投与後 26 週時までの FPG（mg/dL）の変化量 - LOCF - mITT 集団
（EFC14112 試験）

Fasting plasma glucose (mg/dL)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Baseline		
Number	161	157
Mean (SD)	177.12 (29.01)	173.74 (30.73)
Median	178.00	168.00
Min : Max	119.0 : 264.0	111.0 : 267.0
Week 26 (LOCF)		
Number	161	157
Mean (SD)	131.44 (30.86)	170.83 (37.84)
Median	127.00	164.00
Min : Max	80.0 : 244.0	91.0 : 288.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	161	157
Mean (SD)	-45.68 (31.35)	-2.90 (38.72)
Median	-43.00	-5.00
Min : Max	-136.0 : 48.0	-104.0 : 113.0
LS Mean (SE)[a]	-42.89 (2.575)	-1.65 (2.638)
LS mean difference (SE) vs. lixisenatide[a]	-41.23 (3.422)	-
95% CI	(-47.968 to -34.501)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, lixisenatide), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline fasting plasma glucose value as a covariate.

The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 1 day after the last injection of open-label investigational medicinal product on or before Visit 16 (Week 26), or Day 183 if Visit 16 (Week 26) is not available.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_usfpg_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_usfpg_w26_t_i.rtf (10AUG2018 - 10:05)

表 26 - ベースラインから投与後 26 週時までの FPG（mg/dL）の変化量 - LOCF - mITT 集団
（EFC14114 試験）

Fasting plasma glucose (mg/dL)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Baseline		
Number	258	260
Mean (SD)	156.93 (24.90)	158.34 (23.61)
Median	154.50	158.00
Min : Max	102.0 : 304.0	96.0 : 254.0
Week 26 (LOCF)		
Number	258	260
Mean (SD)	125.79 (25.37)	133.35 (30.50)
Median	123.00	129.00
Min : Max	68.0 : 216.0	70.0 : 229.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	258	260
Mean (SD)	-31.14 (31.59)	-25.00 (33.09)
Median	-31.50	-23.50
Min : Max	-167.0 : 60.0	-120.0 : 92.0
LS Mean (SE)[a]	-31.84 (1.693)	-24.75 (1.687)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-7.09 (2.376)	-
95% CI	(-11.756 to -2.422)	-
p-value	0.0030	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline fasting plasma glucose value as a covariate.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_usfpg_w26_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_usfpg_w26_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:18)

表 27 - ベースラインから投与後 26 週時までの FPG（mg/dL）の変化量 - LOCF - mITT 集団
（EFC14113 試験）

Fasting plasma glucose (mg/dL)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline		
Number	254	255
Mean (SD)	139.67 (27.36)	142.75 (29.72)
Median	142.00	142.00
Min : Max	67.0 : 217.0	70.0 : 278.0
Week 26 (LOCF)		
Number	254	255
Mean (SD)	129.73 (32.46)	131.36 (34.32)
Median	125.50	128.00
Min : Max	61.0 : 247.0	52.0 : 265.0
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	254	255
Mean (SD)	-9.94 (37.89)	-11.38 (37.39)
Median	-11.00	-12.00
Min : Max	-100.0 : 148.0	-133.0 : 108.0
LS Mean (SE)[a]	-14.54 (2.541)	-13.79 (2.519)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-0.76 (2.833)	-
95% CI	(-6.325 to 4.808)	-
p-value	0.7889	-

LOCF = Last observation carried forward.

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline fasting plasma glucose value as a covariate.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_usfpg_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_usfpg_w26_t_i.rtf (19NOV2018 - 4:21)

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　人口統計学的及び基準値特性

インスリン グラルギンを対照とした EFC14114 試験及び EFC14113 試験を併合し、年齢カテゴリー（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）、ベースラインの BMI カテゴリー（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、ベースラインの HbA1c カテゴリー（8.0%未満、8.0%以上）、スクリーニング時の eGFR カテゴリー（90 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満、15 mL/min/1.73 m^2 未満）、スクリーニング時の SU 剤の使用の有無による要因別に、ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との比較により評価した結果、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（付録 1.1.1.3、付録 1.1.1.4）。

また、EFC14112 試験でも、スクリーニング時又はベースラインの要因別にベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群で比較した結果、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（付録 2.3.1.4、付録 2.3.1.6 、付録 1.1.1.1、付録 1.1.1.2）。

3.3.2　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がベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量に及ぼす影響について評価した。

<u>抗インスリン グラルギン抗体の有無</u>

国内第 III 相試験併合の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、HOE901/AVE0010 群では抗インスリン グラルギン抗体陽性患者で – 1.43 ± 0.047%、抗体陰性患者で – 1.39 ± 0.038%、インスリン グラルギン群では抗インスリン グラルギン抗体陽性患者で – 0.62 ± 0.059%、抗体陰性患者で – 0.69 ± 0.040%であり、いずれの投与群においても、抗インスリン グラルギン抗体の有無によらず同程度の HbA1c の低下が認められた（付録 1.1.1.8）。

<u>抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度カテゴリー</u>

国内第 III 相試験併合の HOE901/AVE0010 群における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、抗リキシセナチド抗体陽性患者で – 1.41 ± 0.038%、抗体陰性患者で – 1.46 ± 0.048%であり、抗リキシセナチド抗体の有無によらず同程度の HbA1c の低下が認められた。また、抗リキシセナチド抗体濃度カテゴリー別の HOE901/AVE0010 群における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、抗リキシセナ

チド抗体濃度が定量下限未満の患者で－1.43 ± 0.040%、定量下限以上 100 nmol/L 以下の患者で－1.31 ± 0.106%であり、抗リキシセナチド抗体濃度によらず同程度の HbA1c の低下が認められた（付録 1.1.1.7）。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

HOE901/AVE0010 の推奨用法・用量は、以下のとおりである。

「通常、成人には、インスリン グラルギン／リキシセナチドとして 5～20 単位/5～20 μg を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 5～10 単位/5～10 μg から開始し、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、1 日 20 単位/20 μg を超えないこと。」

インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（販売名 ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注 100 単位/mL［以下、ランタス注］）、300 単位/mL 製剤（販売名 ランタス XR 注ソロスター［以下、ランタス XR 注］）、及びリキシセナチド（販売名 リキスミア皮下注 300 μg［以下、リキスミア皮下注］）の特定使用成績調査の結果、並びに処方データベースに基づく集計結果からの本邦の実臨床情報に基づいた HOE901/AVE0010 の配合比の設定根拠を4.1項に示す。また、HOE901/AVE0010 の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験、EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験からの臨床情報に基づいた HOE901/AVE0010 の配合比の妥当性を含む推奨用法･用量の根拠を4.2項に示す。

4.1　配合比の設定根拠

本邦におけるランタス注及びリキスミア皮下注は、表 28の【用法及び用量】で、それぞれ 2003 年 10 月及び 2013 年 6 月に製造販売承認を取得した。

表 28 - ランタス注及びリキスミア皮下注の【用法及び用量】

ランタス注	リキスミア皮下注
通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。	通常、成人には、リキシセナチドとして、20 μg を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 10 μg から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 μg に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 μg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 20 μg を超えないこと。

ランタス注の開始用量は、1 日 1 回 4～20 単位であり、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。一方、リキスミア皮下注は 1 日 1 回 10 μg から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 μg に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 μg（維持用量）に増量する。

したがって、HOE901/AVE0010 におけるリキシセナチドの最大用量をリキスミア皮下注の維持用量を超えないよう 20 μg とし、インスリン グラルギンの最大用量は、以下に示すランタス注、ランタス XR 注、及びリキスミア皮下注の特定使用成績調査の結果、並びに処方データベースに基づく集計結

果から、実臨床での投与量を考慮して、20 単位が適切と判断し、本邦における HOE901/AVE0010 は、20 単位/20 μg を最大用量とするインスリン グラルギン及びリキシセナチド 1：1 の配合比が適切であると考えた。よって、国内試験では 1：1 の配合比で混合した製剤を用いた。

4.1.1 ランタス注の特定使用成績調査における投与量

ランタス注の特定使用成績調査（経口血糖降下薬との併用に関する調査）として、ALOHA（Add-on Lantus to Oral Hypoglycemic Agents）及び ALOHA 2（Add-on Lantus to Oral Hypoglycemic Agents 2）が実施された。

ALOHA は、2003 年 12 月から 2010 年 3 月にかけて実施され、患者登録時に、経口血糖降下薬にて治療中の 2 型糖尿病患者で、経口血糖降下薬と基礎インスリン製剤との併用療法が必要でかつ実施可能と判断された患者を対象とした。ランタス注を初めて投与する新規患者を対象とし、ランタス注の他の製造販売後調査に登録されている患者は除外した。

ALOHA 2 は、DPP-4 阻害剤が使用可能となった後、2012 年 1 月から 2013 年 7 月にかけて実施され、患者登録時に、経口血糖降下薬にて治療中の 2 型糖尿病患者で、経口血糖降下薬と基礎インスリン製剤との併用療法が必要でかつ実施可能と判断された患者を対象とした。なお、ランタス注を初めて投与する新規患者を対象とし、ランタス注の他の製造販売後調査に登録されている患者は除外した。

以下に ALOHA 2 及び ALOHA のランタス注投与量の詳細を示す。

ALOHA 2

国内 619 施設で 2,630 名が登録され、2,627 名の調査票が回収された。

安全性解析対象集団 2,602 名の年齢（平均値）は 62.6 歳で、60.18%が男性であった。また、投与前 BMI（平均値）は 24.80 kg/m^2 で、投与前 HbA1c（平均値）は 9.35%であった（[Module 5.3.6-1]）。

安全性解析対象集団において、ランタス注の投与期間が 24 週間以上であった割合は 85.36%であった。ランタス注の 1 日投与量（総投与量／総投与日数）は、平均値が 10.1 単位、中央値（最小値～最大値）が 8.4 単位（1～60 単位）であり、5 単位未満の割合が 15.99%、5 単位以上 10 単位未満の割合が 43.81%、10 単位以上 15 単位未満の割合が 24.25%、15 単位以上 20 単位未満の割合が 8.19%で、20 単位未満の割合が約 92%であった（表 29）。

表 29 - ベースラインの糖尿病治療（ALOHA 2）

項目		分類	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
			症例数	割合(%)	症例数	割合(%)
解析対象			2602	100.00	1629	100.00
本剤の投与量（1日平均[1)]）（単位） ※ 平均値±SD：10.1±6.4 範囲：1～60 中央値：8.4		5未満	416	15.99	302	18.54
		5以上10未満	1140	43.81	832	51.07
		10以上15未満	631	24.25	358	21.98
		15以上20未満	213	8.19	93	5.71
		20以上30未満	153	5.88	38	2.33
		30以上40未満	30	1.15	4	0.25
		40以上	15	0.58	0	0.00
		不明・未記載	4	0.15	2	0.12
本剤投与期間（週） ※ 平均値±SD：22.2±5.0 範囲：0～24 中央値：24.0		1週未満	11	0.42	6	0.37
		1週以上2週未満	20	0.77	9	0.55
		2週以上4週未満	31	1.19	20	1.23
		4週以上8週未満	59	2.27	34	2.09
		8週以上12週未満	74	2.84	53	3.25
		12週以上16週未満	61	2.34	46	2.82
		16週以上20週未満	56	2.15	33	2.03
		20週以上24週未満	69	2.65	37	2.27
		24週以上	2221	85.36	1391	85.39
本剤の投与タイミング（本剤開始時）	1日1回	朝	1219	46.85	739	45.37
		昼	55	2.11	34	2.09
		夜	366	14.07	241	14.79
		就寝前	934	35.90	612	37.57
	1日2回	朝・夜	19	0.73	1	0.06
		朝・就寝前	4	0.15	0	0.00
		不明・未記載	5	0.19	2	0.12
前治療薬		無	143	5.50	84	5.16
		有	2457	94.43	1545	94.84
		不明・未記載	2	0.08	0	0.00
	経口血糖降下薬[2)]	無	309	11.88	120	7.37
		有	2289	87.97	1509	92.63
		不明・未記載	4	0.15	0	0.00
	ビグアナイド系薬剤	無	1499	57.61	897	55.06
		有	1097	42.16	732	44.94
		不明・未記載	6	0.23	0	0.00
	スルホニルウレア系薬剤	無	1110	42.66	482	29.59
		有	1486	57.11	1147	70.41
		不明・未記載	6	0.23	0	0.00
	スルホンアミド系薬剤	無	2594	99.69	1629	100.00
		有	0	0.00	0	0.00
		不明・未記載	8	0.31	0	0.00
	速効型インスリン分泌促進剤	無	2499	96.04	1574	96.62
		有	95	3.65	55	3.38
		不明・未記載	8	0.31	0	0.00
	α-グルコシダーゼ阻害剤	無	1934	74.33	1215	74.59
		有	662	25.44	414	25.41
		不明・未記載	6	0.23	0	0.00
	インスリン抵抗性改善剤	無	2243	86.20	1364	83.73
		有	351	13.49	265	16.27
		不明・未記載	8	0.31	0	0.00
	DPP-4阻害薬	無	1316	50.58	748	45.92
		有	1282	49.27	881	54.08
		不明・未記載	4	0.15	0	0.00
	GLP-1受容体作動薬	無	2472	95.00	1529	93.86
		有	123	4.73	100	6.14
		不明・未記載	7	0.27	0	0.00

※：安全性解析対象症例による基礎統計量

1) ：総投与量／総投与日数

2) ：配合剤は成分に応じてそれぞれの区分に分類

Source: Module 5.3.6-1 表 2

ALOHA

国内 976 施設で 5,223 名が登録され、5,181 名の調査票が回収された。

安全性解析対象集団 4,219 名の年齢（平均値）は 62.8 歳で、58.90%が男性であった。また、投与前 BMI（平均値）は 23.77 kg/m^2 で、投与前 HbA1c（平均値）は 9.05%であった（[Module 5.3.6-2]）。

安全性解析対象集団において、ランタス注の投与期間が 12 週間超 24 週間以下であった割合は 92.37%であった。ランタス注の 1 日投与量（総投与量／総投与日数）は、平均値が 9.3 単位、中央値（最小値～最大値）が 8.0 単位（1～80 単位）であり、20 単位未満の割合が約 94%であった（表 30）。

表 30 - ベースラインの糖尿病治療（ALOHA）

項目	分類	安全性解析対象症例数(%)		有効性解析対象症例数(%)	
解析対象		4219	(100.00)	3954	(100.00)
本剤の1日平均投与量[1)]（単位）	20未満	3977	(94.26)	3735	(94.46)
	20以上40未満	205	(4.86)	182	(4.60)
※範囲：1～80、中央値：8.0	40以上	26	(0.62)	26	(0.66)
平均値±SD：9.3±6.0	不明	11	(0.26)	11	(0.28)
投与期間	4週以下	121	2.87	55	1.39
	4週超-12週以下	201	4.76	140	3.54
	12週超-24週以下	3897	92.37	3759	95.07
前治療薬	無	0	(0.00)	0	(0.00)
	有	4219	(100.00)	3954	(100.00)
経口血糖降下薬	無	0	(0.00)	0	(0.00)
	有	4219	(100.00)	3954	(100.00)
ビグアナイド系薬剤	無	2228	(52.81)	2098	(53.06)
	有	1991	(47.19)	1856	(46.94)
スルホニルウレア系薬剤	無	632	(14.98)	589	(14.90)
	有	3587	(85.02)	3365	(85.10)
スルホンアミド系薬剤	無	4219	(100.00)	3954	(100.00)
	有	0	(0.00)	0	(0.00)
速効型インスリン分泌促進剤	無	3907	(92.60)	3662	(92.62)
	有	312	(7.40)	292	(7.38)
α-グルコシダーゼ阻害剤	無	2248	(53.28)	2097	(53.03)
	有	1971	(46.72)	1857	(46.97)
インスリン抵抗性改善剤	無	2859	(67.76)	2673	(67.60)
	有	1360	(32.24)	1281	(32.40)
その他	無	4219	(100.00)	3954	(100.00)
	有	0	(0.00)	0	(0.00)

※：安全性解析対象症例による基礎統計量

1) ：総投与量／総投与日数

Source: Module 5.3.6-2 の表 2.1.3

4.1.2 ランタス XR 注の特定使用成績調査における前治療のランタス注の投与量

インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤であるランタス XR 注の特定使用成績調査を 2015 年 12 月から実施しており、本項に 2018 年 2 月時点の結果を示す。本調査では、ランタス XR 注を新規に投与

した糖尿病患者を対象とし、ランタス XR 注の他の製造販売後臨床試験に登録されている患者は除外した。

安全性解析対象集団 5,018 名の年齢（平均値）は 62.6 歳で、59.15%が男性であった。また、投与前 BMI（平均値）は 24.9 kg/m^2 で、投与前 HbA1c（平均値）は 8.5%であった（[Module 5.3.6-3]）。

前治療としてランタス注と経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者において、ランタス XR 注投与開始前日のランタス注の 1 日投与量は、平均値が 13.8 単位、中央値（最小値～最大値）が 12 単位（1～74 単位）であり（表 31）、20 単位以下の割合が約 84%であった（表 32）。

表 31 - 前治療としてランタス注と経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者におけるランタス XR 注投与開始前日のランタス注の 1 日投与量（単位）（ランタス XR 注 特定使用成績調査）

前治療	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値の下側 95%信頼限界	平均値の上側 95%信頼限界
ランタス注と経口血糖降下薬との併用 (N=930)	13.8	8.2	12	1	74	13.3	14.4

Source: Module 5.3.6-3

表 32 - 前治療としてランタス注と経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者におけるランタス XR 注投与開始前日のランタス注の 1 日投与量カテゴリー別の割合（ランタス XR 注 特定使用成績調査）

前治療	1 日投与量カテゴリー	N	割合（%）
ランタス注と経口血糖降下薬との併用	20 単位以下	779	83.8
	20 単位超	151	16.2

Source: Module 5.3.6-3

4.1.3　リキスミア皮下注の特定使用成績調査における投与量

リキスミア皮下注の特定使用成績調査を 2014 年 1 月から実施しており、2018 年 1 月時点では、3,177 名が登録され、2,426 名の調査票が回収された。本調査では、リキスミア皮下注を新規に投与する 2 型糖尿病患者を対象とした。

安全性解析対象集団 2,402 名の年齢（平均値）は 58.9 歳で、53.79%が男性であった。また、投与前 BMI（平均値）は 28.63 kg/m^2 で、投与前 HbA1c（平均値）は 8.78%であった（[Module 5.3.6-4]）。

リキスミア皮下注とランタス注を併用していた患者における投与後 76 週時のランタス注の 1 日投与量は、平均値が 16.6 単位、中央値（最小値～最大値）が 15.0 単位（3～50 単位）、20 単位以下の割合が約 76%であり、リキスミア皮下注の 1 日投与量は、平均値が 17.8 µg、中央値（最小値～最大値）が 20.0 µg（10～20 µg）であった（表 33）。

表 33 - リキスミア皮下注とランタス注を併用していた患者のリキスミア皮下注の 1 日投与量（μg）及びランタス注の 1 日投与量（単位）（リキスミア皮下注 特定使用成績調査）

リキスミア皮下注とランタス注との併用	安全性解析対象症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の下側95%信頼限界	平均値の上側95%信頼限界	ランタス注20単位以下の症例数(%)
リキスミア皮下注									
投与開始時	841	10.6	2.6	5	10.0	20	10.4	10.8	-
24週時	573	16.9	4.3	5	20.0	30	16.5	17.2	-
52週時	286	17.7	3.9	10	20.0	20	17.2	18.1	-
76週時	220	17.8	3.8	10	20.0	20	17.3	18.3	-
ランタス注									
投与開始時	841	15.9	10.0	1	14.0	76	15.2	16.6	653 (77.6)
24週時	575	16.7	10.1	2	15.0	76	15.9	17.6	426 (74.1)
52週時	289	16.5	9.2	3	14.0	48	15.4	17.5	218 (75.4)
76週時	221	16.6	9.2	3	15.0	50	15.4	17.8	168 (76.0)

Source: Module 5.3.6-4

4.1.4 処方データベースにおける投与量

[redacted]の処方データベースに基づく集計結果（20[redacted]年[redacted]月調査）から、ランタス注と経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者（[redacted]名）において、ランタス注の 1 日投与量（推定値）が 20 単位以下の割合は、約[redacted]%であった (4)。

4.2 推奨用法・用量の根拠

ランタス注の開始用量は、1 日 1 回 4～20 単位であり、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。一方、リキスミア皮下注は、通常、固定用量で投与され、開始用量を 10 μg とし、15 μg に増量した後に 20 μg まで 2 段階で増量する。また、ランタス注は、朝食前又は就寝前に投与し、リキスミア皮下注は朝食前に投与する。

HOE901/AVE0010 の推奨用法・用量は、以下の点を考慮して設定された。

- 各単剤の用法を満たす投与タイミング（朝食前）
- 第 III 相試験における開始用量の下限（5 単位/5 μg）
- 個々の患者ごとの 1 単位/1 μg 刻みの用量調整
- リキスミア皮下注の開始用量（10 μg）及び最大維持用量（20 μg）を超えない用量
- 実臨床において幅広く網羅できるインスリン グラルギンの用量（最大用量 20 単位［4.1項］）

4.2.1 投与方法

HOE901/AVE0010 はランタス注とリキスミア皮下注の配合剤であることから、それぞれの用法に基づいて、国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）では HOE901/AVE0010 を 1 日 1 回朝食前に皮下注射した。

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 試験において、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回朝食前の投与により、対照薬（リキシセナチド又はインスリン グラルギン）と比較して良好な血糖コントロールが得られた（3.2.1項）。

また、注射部位は、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とした。注射部位の皮膚反応を避けるため、決められた部位の範囲内で注射位置をその都度変更した（1.2.1.5項）。

4.2.2 投与量

日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第I相試験（PDY14115試験）及び国内第III相試験（EFC14112試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 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（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）を用いた。

国内第 I 相試験（PDY14115 試験）

HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg では、プラセボと比較して用量依存的に食後血糖が有意に低下した。また、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 µg では、インスリン グラルギン 5 単位と比較して食後血糖が有意に低下した。インスリン グラルギン 5 単位による食後血糖低下作用がほとんど認められなかったことから、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 µg による食後血糖低下作用は、リキシセナチド 5 µg による作用であると考えられた。さらに、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg の単回皮下投与により、特筆すべき安全性の懸念は認められなかった（[Module 2.7.6 の 2.6 項]）。

国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）

国内第 III 相試験では、HOE901/AVE0010 の最大用量を 20 単位/20 µg とし、開始用量は、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 試験では 5 単位/5 µg、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 試験ではランダム化前日のインスリン グラルギン 1 日投与量に応じて 5 単位/5 µg 以上 10 単位/10 µg 以下とした。治験薬投与期間中は、低血糖に注意しながら、個々の患者の空腹時 SMPG 値（目標値 80～100 mg/dL）により用量調整を行った。

投与後 26 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 の 1 日投与量（平均値）は、インスリン未治療の患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験では、それぞれ 16.69 単位/16.69 µg（付録 2.3.2.4）及び 15.10 単位/15.10 µg（表 23）、インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験では、16.78 単位/16.78 µg であった（表 24）。主要投与期間（26 週間）後に継続投与期間（26 週間）を設けた EFC14112 試験では、投与後 52 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 の 1 日投与量（平均値）は、17.01 単位/17.01 µg であった（付録 2.3.2.4）。

いずれの試験でもベースラインから投与後 26 週時の HbA1c 変化量において、インスリン グラルギン群（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）又はリキシセナチド群（EFC14112 試験）に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が検証された（3.2.1項）。

また、主要投与期間（26 週間）終了時の HOE901/AVE0010 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に、ベースラインから投与後 26 週時までの 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（3.2.2.8.1項）。

いずれの試験においても、安全性の懸念は認められず、以下のとおり HOE901/AVE0010 群における救済治療を要した患者及び治験薬の投与を中止した患者も少なかった（付録 2.3.2.3、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.6.2.54]、付録 2.1.1.1、付録 3.3.2.4、付録 3.1.1.1、付録 4.3.2.4、付録 4.1.1.1）。

- 救済治療を要した患者（HOE901/AVE0010 群）
  - 0.6%（1/161 名）（EFC14112 試験 : 主要投与期間［26 週間］）、1.9%（3/161 名）（EFC14112 試験：全投与期間［52 週間］）
  - 0.8%（2/260 名）（EFC14114 試験）
  - 1.2%（3/255 名）（EFC14113 試験）
- 治験薬の投与を中止した患者（HOE901/AVE0010 群）
  - 2.5%（4/161 名）（EFC14112 試験 : 主要投与期間［26 週間］）、6.2%（10/161 名）（EFC14112 試験：全投与期間［52 週間］）
  - 4.6%（12/260 名）（EFC14114 試験）
  - 3.9%（10/255 名）（EFC14113 試験）

国内第 III 相試験において、HOE901/AVE0010 の 1 日の開始用量の下限を 5 単位/5 µg とし、20 単位/20 µg を最大用量として、低血糖を伴うことなく空腹時血糖値に応じた用量調整を行った結果、HOE901/AVE0010 の有効性及び安全性が確認された。

以上より、本邦における HOE901/AVE0010 の配合比は、20 単位/20 µg を最大用量とする 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）が適切であり、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回朝食前の皮下注射において、「1 日 1 回 5～10 単位/5～10 µg から開始し、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、1 日 20 単位/20 µg を超えない」とする用法・用量は妥当であると考えた。

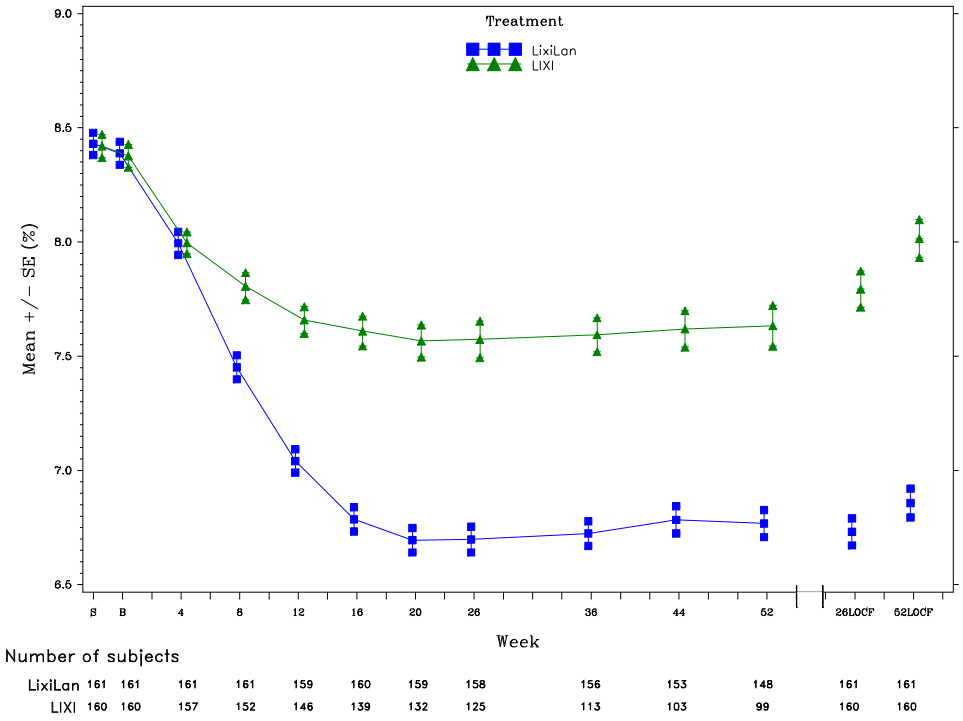
5　効果の持続、耐薬性

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（[Module 1.13.1-4 リキスミア皮下注 300µg CTD 第 2 部、添付資料一覧]）。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（図 6）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（付録 1.1.1.5、付録 1.1.1.6）。

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。

図 6 - HbA1c（%）の経時推移 - mITT 集団（EFC14112 試験［全投与期間］）



S = Screening (Week -2), B = Baseline, LOCF = Last observation carried forward, SE = Standard error, LIXI = Lixisenatide.
The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 14 days.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/report_byvisit_plot_meanchg_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_mean_byvisit_trt_g_i.rtf (10AUG2018 - 10:40)

参 考 文 献

1. 加来浩平編.インスリン療法指導 Q&A.日本医学出版;2004.p.79.
2. 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.
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. [redacted]. Customized Report（20[redacted]年[redacted]月）. 無断転載禁止.

6 付録

付録 1 Efficacy Phase 3 studies
付録 2 Efficacy EFC14112
付録 3 Efficacy EFC14114
付録 4 Efficacy EFC14113

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 827

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　医薬品への曝露 10

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
1.1.1　背景及び概観 10
1.1.1.1　緒言 10
1.1.1.2　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 10
1.1.2　安全性評価に使用した試験 11
1.1.3　評価方法 18
1.1.3.1　安全性評価項目及びその定義 18
1.1.3.2　データ解析 21
1.2　全般的な曝露状況 26
1.2.1　患者の内訳 26
1.2.2　曝露状況 29
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
1.3.1　人口統計学 32
1.3.2　糖尿病歴及び糖尿病合併症 34
1.3.3　その他の既往歴／合併症 35
1.3.4　前治療及び併用薬／併用療法 37
1.3.4.1　ベースラインの糖尿病基礎治療 37
1.3.4.2　糖尿病治療薬以外の前治療薬及び併用薬 37

2　低血糖 38

2.1　国内第 III 相試験の結果 38

2.1.1 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） 38
2.1.2 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） 44
2.1.3 低血糖のサブグループ解析 47
2.2 国内第 I 相試験（PDY14115 試験）の結果 48
2.3 海外第 II/III 相試験の結果 48
3 有害事象 50
3.1 国内第 III 相試験における有害事象の解析 50
3.1.1 比較的よく見られる有害事象 50
3.1.1.1 有害事象の概観 50
3.1.1.2 有害事象の表示 53
3.1.1.3 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 57
3.1.1.4 重症度別の TEAE 57
3.1.1.5 発現時期別の TEAE 58
3.1.1.6 胃腸障害 59
3.1.2 死亡 68
3.1.3 その他の重篤な有害事象 68
3.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 75
3.1.5 その他の重要な有害事象 78
3.1.5.1 注射部位反応 78
3.1.5.2 アレルギー反応 79
3.1.5.3 膵炎との関連が疑われる TEAE 81
3.1.5.4 甲状腺障害 82
3.1.5.5 肝障害 83
3.1.5.6 悪性または詳細不明の腫瘍 86
3.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 88
3.1.6.1 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） 88
3.1.6.2 免疫系障害 88
3.1.6.3 代謝および栄養障害 88
3.1.6.4 精神障害 89
3.1.6.5 心臓障害 89
3.1.6.6 胃腸障害 89
3.1.6.7 肝胆道系障害 90
3.1.6.8 腎および尿路障害 90

3.1.6.9 一般・全身障害および投与部位の状態 90

3.2 国内第 I 相試験（PDY14115 試験）の結果 91

3.3 海外第 II/III 相試験の結果 91

3.4 個別有害事象の文章による説明 95

4 免疫原性 96

4.1 国内第 III 相試験の結果 96

4.1.1 抗インスリン グラルギン抗体 96

4.1.2 抗リキシセナチド抗体 102

4.2 国内第 I 相試験（PDY14115 試験）の結果 107

4.3 海外第 II/III 相試験の結果 107

4.3.1 抗インスリン グラルギン抗体 107

4.3.2 抗リキシセナチド抗体 109

5 臨床検査値の評価 111

5.1 膵酵素（血清リパーゼ及びアミラーゼ） 111

5.2 血清カルシトニン 113

5.3 血液学的検査 116

5.3.1 赤血球、血小板 116

5.3.2 白血球 116

5.4 脂質パラメータ 116

5.5 電解質 117

5.6 腎機能検査 117

5.7 肝機能検査 118

5.8 血液凝固評価 119

6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 120

6.1 血圧及び心拍数 120

6.2 心電図 120

7 特別な患者集団及び状況下における安全性 122

7.1 内因性要因 122
7.1.1 年齢 122
7.1.2 性別 123
7.1.3 ベースラインの HbA1c 123
7.1.4 BMI 123
7.1.5 腎機能障害 124
7.1.6 ベースラインの既往歴 125
7.1.6.1 心血管疾患 125
7.1.6.2 高血圧 125
7.1.6.3 脂質異常症 126

7.2 外因性要因 126
7.2.1 SU 剤使用の有無 126

7.3 薬物相互作用 127

7.4 妊娠及び授乳時の使用 127

7.5 過量投与 127

7.6 薬物乱用 129

7.7 離脱症状及び反跳現象 129

7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 129

8 市販後データ 130

8.1 製造販売後調査 130

8.2 国内市販後安全性情報 130

8.3 海外市販後安全性情報 130

参 考 文 献 132

9 付録 133

表　目　次

表 1 - 臨床的安全性で評価した国内及び海外試験の一覧 13

表 2 - 臨床的安全性で評価した国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験のデザインの概要 15

表 3 - 重要な特定の有害事象の評価手順及び評価方法 19

表 4 - 臨床検査項目、バイタルサイン、心電図 20

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） 22

表 6 - 抗インスリン グラルギン抗体（抗体産生状況、抗体価）の評価のための国内第 III 相試験の 併合データの患者数（安全性解析対象集団） 23

表 7 - 抗リキシセナチド抗体（抗体産生状況、抗体濃度）、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 TEAE の評価のための国内第 III 相試験の併合データの患者数(安全性解析対象集団) 23

表 8 - 患者の内訳 - 主要投与期間（26 週間）- Randomized 集団 （EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合） 27

表 9 - 患者の内訳 - 主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）- Randomized 集団 （EFC14112 試験） 28

表 10 - 治験薬曝露状況 - 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） 29

表 11 - 治験薬曝露状況 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 31

表 12 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験） 32

表 13 - 糖尿病歴 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験） 35

表 14 - 既往歴／合併症及び喫煙状況 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験） 36

表 15 - 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） 40

表 16 - 低血糖の相対リスク及びリスク差 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （EFC14114 試験） 41

表 17 - 低血糖の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 42

表 18 - 低血糖の相対リスク及びリスク差 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （EFC14112 試験） 43

表 19 - 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） 45

表 20 - 低血糖の相対リスク及びリスク差 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （EFC14113 試験） 46

表 21 - 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 22 - いずれかの投与群で PT 別で 2%以上に認められた 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） 55

表 23 -「胃腸障害」（SOC）、「悪心」及び「嘔吐」（PT）の相対リスク及びリスク差 - 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） 61

表 24 - 重篤な 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） 71

表 25 - 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） 76

表 26 - 注射部位反応 - 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） 79

表 27 - アレルギー反応に関連する 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） 80

表 28 - 基準値上限の 2 倍を超える血清リパーゼ又はアミラーゼの増加に関連する 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） 82

表 29 - 良性の甲状腺障害に関連する 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） 83

表 30 - 肝障害に関連する 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） 84

表 31 -「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）の要約 - 治験薬投与期及び治験薬投与後の観察期間 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験） 86

表 32 - 抗インスリン グラルギン抗体の産生状況 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14112 試験の併合、EFC14113 試験） 98

表 33 - 抗インスリン グラルギン抗体価（1/x）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 EFC14112 試験の併合、EFC14113 試験） 99

表 34 - 抗リキシセナチド抗体の産生状況 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （国内第 III 相試験併合） 103

表 35 - 抗リキシセナチド抗体濃度（nmol/L）の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （国内第 III 相試験併合） 104

表 36 - 膵酵素における PCSA - 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） 112

表 37 - 血清カルシトニンのカテゴリー別の要約 - 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） 114

表 38 - 海外において市販後に報告された副作用（器官別大分類）の例数（2018 年 1 月 10 日まで）.... 131

図　目　次

図 1 - 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） 62

図 2 - 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） 63

図 3 - HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における「悪心」（PT）の週ごとの発現割合 - 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） 64

図 4 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）の週ごとの発現割合 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 65

図 5 - HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における「悪心」（PT）による治験薬投与中止までの期間の 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） 66

図 6 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）による治験薬投与中止までの期間の 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） 67

略号と用語の定義

α-GI:	alpha-glucosidase inhibitor／α-グルコシダーゼ阻害剤
ALP:	alkaline phosphatase／アルカリフォスファターゼ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI:	body mass index／体格指数
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
G-GT:	gamma-glutamyltransferase／γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
INR:	international normalized ratio／国際標準比
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PT:	preferred term／基本語
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
ULN:	upper limit of normal／基準値上限

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景及び概観

1.1.1.1　緒言

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。

インスリン グラルギンは基礎インスリン（持効型溶解インスリン）製剤、リキシセナチドはグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬であり、インスリン グラルギンは 2000 年以降、リキシセナチドは 2013 年以降に欧米及び日本を含め世界各国で承認されている。さらに HOE901/AVE0010 については、米国では 2016 年に販売名 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）、欧州では 2017 年に販売名 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 2 型糖尿病患者に対する承認を取得した。

本申請では、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）を評価資料とした。本 Module では、主に国内第 III 相試験の評価方法及び結果を中心に記述した。

1.1.1.2　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

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薬剤の併用投与について、受容体シグナル伝達、細胞増殖及びアポトーシスを評価する *in vitro* 試験、イヌを用いた心血管系機能を評価する安全性薬理試験及びウサギを用いた局所刺激性を評価する毒性試験を実施した（[Module 2.4]）。

ヒト膵臓 β 細胞株 1.1B4 の *in vitro* におけるリキシセナチドとインスリン グラルギンの同時作用時において、リキシセナチドによる GLP-1 受容体のサイクリック AMP シグナル伝達経路の活性化又はインスリン グラルギンによるインスリン受容体のプロテインキナーゼ B（AKT）シグナル伝達経路の活性化に関して、リキシセナチドとインスリン グラルギンの間に相互作用は認められなかった。リキシセナチド及びインスリン グラルギンの単独処理による抗アポトーシス作用及び細胞増殖促進作用は、併用処理により変化しなかった。これらの *in vitro* 試験から、GLP-1 受容体経路とインスリン受容体経路には直接的な相互作用を生じないことが示唆された。インスリン受容体又は GLP-1 受容体の特異的

リガンドにリキシセナチド又はインスリン グラルギンのいずれかを添加することにより、インスリン受容体又は GLP-1 受容体経路の過剰刺激又は遮断の徴候はなく、両薬剤の特異的な個々の経路に対する効果に変化はなかった。したがって、いずれかの単独投与と比較して、リキシセナチドとインスリン グラルギンの併用投与による細胞増殖に関する付加的リスクは示唆されなかった。

麻酔下のイヌを用いた心血管系機能を評価する安全性薬理試験において、0.1 単位/kg のインスリン グラルギン（ボーラス静注）と 10 μg/kg のリキシセナチド（30 分点滴静注）を併用投与し、各薬剤の単独投与と比較した。インスリン グラルギンとリキシセナチドとの併用投与時に、血糖降下作用、血中カリウム低下作用、QT 間隔の延長及び T 波の形態変化に対するインスリン グラルギンの作用に変化は認められず、それぞれを単独投与した場合と比較して、両薬剤を併用投与した場合に新たに追加されるリスクは認められなかった。

ウサギを用いた局所刺激性試験では、本配合剤の予定臨床投与経路である皮下投与において良好な局所忍容性が示され、誤投与される可能性のある筋肉内、静脈内及び静脈周囲への投与においても局所忍容性は良好であった。より高濃度のリキシセナチドを含有する本配合剤を用いた試験では、皮下、筋肉内及び静脈内投与の局所忍容性は良好であり、静脈周囲投与の局所忍容性は中等度であった。

以上のことから、本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において、インスリン グラルギン又はリキシセナチド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。

1.1.2 安全性評価に使用した試験

本申請では、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）を安全性の評価に用いた。

国内で実施した第 I 相試験 1 試験（PDY14115 試験）及び第 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。これらの試験は、いずれも日本人 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（インスリン グラルギン／リキシセナチドの用量範囲：5 単位/5 μg～20 単位/20 μg）を用いた。

- 国内第 I 相試験（1 試験）
  - PDY14115 試験：日本人 2 型糖尿病患者を対象に、HOE901/AVE0010（5 単位/5 μg、10 単位/10 μg）単回投与時の薬力学、薬物動態及び安全性をプラセボ及びインスリン グラルギン（5 単位）と比較して評価した（4 投与順序 4 剤 4 期クロスオーバー試験）。
- 国内第 III 相試験（3 試験）
  - EFC14112 試験：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日本人 2 型糖尿病患者を対象に、経口血糖降下薬併用時における HOE901/AVE0010 を 52 週間（主要投与期間 26 週間を含む）投与したときの有効性及び安全性をリキシセナチドと比較して評価した。

- EFC14114 試験：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日本人 2 型糖尿病患者を対象に、経口血糖降下薬併用時における HOE901/AVE0010 を 26 週間投与したときの有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較して評価した。
- EFC14113 試験：基礎インスリン及び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日本人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン併用時における HOE901/AVE0010 を 26 週間投与したときの有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較して評価した。

海外で実施した第 I 相試験 5 試験（BDR10880 試験、BDR11540 試験、BDR12547 試験、BDR11578 試験、PDY12545 試験）、第 II 相試験 1 試験（ACT12374 試験）及び第 III 相試験 2 試験（EFC12404 試験、EFC12405 試験）については本申請の参考資料とした。海外第 I 相試験では、外国人健康被験者又は外国人 1 型糖尿病患者を対象として、様々な配合比の HOE901/AVE0010 又はリキシセナチド 2.5～20 μg 単回投与時の薬物動態、薬力学及び安全性について評価した。海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験では、経口血糖降下薬、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コントロール不十分な外国人 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 2：1 又は 3：1 の配合比で混合した HOE901/AVE0010（インスリン グラルギン／リキシセナチドの用量範囲：10 単位/5 μg～60 単位/30 μg［海外第 II 相試験］、10 単位/5 μg～60 単位/20 μg［海外第 III 相試験］）の有効性及び安全性について評価した。

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 1に、国内第 III 相試験 3 試験及び海外第 II/III 相試験 3 試験のデザインの概要を表 2に示す。

本 Module では、主に日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した国内第 III 相試験 3 試験の評価方法及び結果を中心に記述し、国内第 I 相試験 1 試験（PDY14115 試験）、海外第 II 相試験 1 試験（ACT12374 試験）及び海外第 III 相試験 2 試験（EFC12404 試験、EFC12405 試験）の結果の概要を補足的に示した。海外第 I 相試験 5 試験の評価方法及び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。

表 1 - 臨床的安全性で評価した国内及び海外試験の一覧

試験	主な目的	対照	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	投与期間	安全性評価対象例数
国内試験（評価資料）						
第 I 相試験						
PDY14115	PK/PD	プラセボ 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）	単回投与	20
第 III 相試験						
EFC14112	有効性 安全性	リキシセナチド	日本人 2 型糖尿病患者	1：1 （1 単位/1 μg）	52 週間 （主要投与期間 26 週間＋安全性継続投与期間 26 週間）	321
EFC14114	有効性 安全性	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）	26 週間	521
EFC14113	有効性 安全性	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）	26 週間	512
海外試験（参考資料）						
第 I 相試験						
BDR10880	PK/PD	インスリン グラルギンとリキシセナチドを個別に同時投与	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）	単回投与	42
BDR11540	PK	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）	単回投与	24
BDR12547	PK	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）	単回投与	16
BDR11578	PK/PD	インスリン グラルギンとリキシセナチドを個別に同時投与	外国人 1 型糖尿病患者	0.6 単位/kg : 20 μg	単回投与	23
PDY12545	PK/PD	プラセボ	外国人健康被験者	（リキシセナチド 2.5、5、10、20 μg）	単回投与	20

試験	主な目的	対照	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	投与期間	安全性評価対象例数
第 II 相試験						
ACT12374	有効性 安全性	インスリン グラルギン	外国人 2 型糖尿病患者	2：1 （2 単位/1 µg）	24 週間	323
第 III 相試験						
EFC12404	有効性 安全性	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	2：1 （2 単位/1 µg） 3：1 （3 単位/1 µg）	30 週間	1169
EFC12405	有効性 安全性	インスリン グラルギン	外国人 2 型糖尿病患者	2：1 （2 単位/1 µg） 3：1 （3 単位/1 µg）	30 週間	730

PD=薬力学、PK=薬物動態

表 2 - 臨床的安全性で評価した国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験のデザインの概要

項目	国内試験（評価資料）			海外試験（参考資料）		
	EFC14112 試験	EFC14114 試験	EFC14113 試験	ACT12374 試験	EFC12404 試験	EFC12405 試験
開発のフェーズ	第 III 相	第 III 相	第 III 相	第 II 相	第 III 相	第 III 相
対象	経口血糖降下薬 1～2 剤の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	経口血糖降下薬 1～3 剤の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	基礎インスリンと経口血糖降下薬 1～2 剤の投与でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者（インスリン既治療）	メトホルミンの投与でコントロール不十分な外国人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	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 剤の投与でコントロール不十分な外国人 2 型糖尿病患者（インスリン未治療）	基礎インスリン又は基礎インスリンと経口血糖降下薬 1～2剤の投与でコントロール不十分な外国人 2 型糖尿病患者(インスリン既治療)
対照薬	リキシセナチド	インスリン グラルギン	インスリン グラルギン	インスリン グラルギン	インスリン グラルギン リキシセナチド （HOE901/AVE0010、インスリン グラルギン、リキシセナチドを 2 : 2 : 1 で割付け）	インスリン グラルギン
導入期	なし	なし	12 週間 インスリン グラルギン及びメトホルミンを投与	なし	4 週間 メトホルミンを投与	6 週間 インスリン グラルギン及びスクリーニング時に使用している場合はメトホルミンを投与
治験薬投与期間	52 週間 （主要投与期間 26 週間＋安全性継続投与期間 26 週間）	26 週間	26 週間	24 週間	30 週間	30 週間
HOE901/AVE0010 の用量範囲（配合比）	5 単位/5 µg～20 単位/20 µg（1 : 1）	5 単位/5 µg～20 単位/20 µg（1 : 1）	5 単位/5 µg～20 単位/20 µg（1 : 1）	10 単位/5 µg～60 単位/30 µg（2 : 1）	10 単位/5 µg～40 単位/20 µg（2 : 1） 30 単位/10 µg～60 単位/20 µg（3 : 1）	10 単位/5 µg～40 単位/20 µg（2 : 1） 30 単位/10 µg～60 単位/20 µg（3 : 1）

項目	国内試験（評価資料）			海外試験（参考資料）		
	EFC14112 試験	**EFC14114 試験**	**EFC14113 試験**	**ACT12374 試験**	**EFC12404 試験**	**EFC12405 試験**
治験薬投与量	HOE901/AVE0010： 5 単位/5 µg 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整 リキシセナチド： 10 µg 1 日 1 回で開始し、1 週後に 15 µg、さらに 1 週後に維持用量として 20 µg に増量（忍容性が認められない場合は減量可）	HOE901/AVE0010： 5 単位/5 µg 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整 インスリン グラルギン： 5 単位 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整	HOE901/AVE0010： ランダム化前日のインスリン グラルギンが 10 単位以下の場合同単位切り替え（5 単位/5 µg～10 単位/10 µg 1 日 1 回）、10 単位超の場合 10 単位/10 µg 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整 インスリン グラルギン： ランダム化前日と同単位で開始し、週 1 回用量調整	HOE901/AVE0010： 10 単位/5 µg 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整 インスリン グラルギン： 10 単位 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整	HOE901/AVE0010： 10 単位/5 µg 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整 インスリン グラルギン： 10 単位 1 日 1 回で開始し、週 1 回用量調整 リキシセナチド： 10 µg 1 日 1 回で開始し、2 週時以降 20 µg に増量（忍容性が認められない場合は減量可）	HOE901/AVE0010： ランダム化前日のインスリン グラルギンが 30 単位未満の場合 20 単位/10 µg 1 日 1 回、30 単位以上の場合 30 単位/10 µg 1 日 1 回で開始し、2 週間が経過した後週 1 回用量調整 インスリン グラルギン： ランダム化前日と同単位で開始し、週 1 回用量調整
治験薬投与時間、投与経路	HOE901/AVE0010、 リキシセナチド： 朝食前 1 時間以内に皮下注射	HOE901/AVE0010： 朝食前 1 時間以内に皮下注射 インスリン グラルギン： 朝食前又は就寝前、毎日ほぼ同時刻に皮下注射	HOE901/AVE0010： 朝食前 1 時間以内に皮下注射 インスリン グラルギン： 朝食前又は就寝前、毎日ほぼ同時刻に皮下注射	HOE901/AVE0010、 インスリン グラルギン： 朝食前 1 時間以内に皮下注射	HOE901/AVE0010： 朝食前 1 時間以内に皮下注射 インスリン グラルギン： 毎日ほぼ同時刻に皮下注射 リキシセナチド： 朝食又は夕食前 1 時間以内に皮下注射	HOE901/AVE0010： 朝食前 1 時間以内に皮下注射 インスリン グラルギン： 毎日ほぼ同時刻に皮下注射
主な除外基準	• インスリンの治療歴 • スクリーニング時の HbA1c が 7.5%未満又は 10%超 • スクリーニング時の FPG が 250 mg/dL 超	• インスリンの治療歴 • スクリーニング時の HbA1c が 7.5%未満又は 9.5%超 • スクリーニング時及びランダム化前（再検査実施時）の FPG が 180 mg/dL 超	• スクリーニング時及びランダム化前 1 週時の HbA1c が 7.5%未満又は 9.5%超 • スクリーニング時及び導入期来院前（再検査実施時）の FPG が 180 mg/dL 超 • ランダム化前 7 日間の空腹時 SMPG の平均が 160 mg/dL 超 • ランダム化前 3 日間のインスリン グラルギンの平均投与量が 5 単位/日未満又は 15 単位/日以上	• インスリンの治療歴 • スクリーニング時の HbA1c が 7%未満又は 10%超 • スクリーニング時の FPG が 250 mg/dL 超	• インスリンの治療歴 • スクリーニング時の HbA1c がメトホルミン単独で治療している場合 7.5%未満又は 10%超、メトホルミンと他の経口血糖降下薬 1 剤で治療している場合 7%未満又は 9%超 • スクリーニング時の FPG が 250 mg/dL 超	• スクリーニング時の HbA1c が 7.5%未満又は 10%超、ランダム化前で 7%未満又は 10%超 • スクリーニング時の FPG が前治療薬に応じ 180 mg/dL 超又は 200 mg/dL 超 • ランダム化前 7 日間の空腹時 SMPG の平均が 140 mg/dL 超 • ランダム化前 3 日間のインスリン グラルギンの平均投与量が 20 単位/日未満又は 50 単位/日超

項目	国内試験（評価資料）			海外試験（参考資料）		
	EFC14112 試験	EFC14114 試験	EFC14113 試験	ACT12374 試験	EFC12404 試験	EFC12405 試験
治験薬投与期間での基礎治療	以下経口血糖降下剤のうち1～2 剤 • メトホルミン • チアゾリジン系薬剤 • α-GI 剤 • SGLT2 阻害剤 • 速効型インスリン分泌促進剤 • SU 剤	以下経口血糖降下剤のうち1～2 剤 • メトホルミン • チアゾリジン系薬剤 • α-GI 剤 • SGLT2 阻害剤 • 速効型インスリン分泌促進剤 • SU 剤	メトホルミン 750 mg/日以上	メトホルミン1500 mg/日以上	メトホルミン2000 mg/日以上又は最大耐用量（1500 mg/日以上）	メトホルミン1500 mg/日以上（スクリーニング時に使用している場合）

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、α-GI 剤 = α-グルコシダーゼ阻害剤、SGLT2 阻害剤 = ナトリウム･グルコース共輸送体 2 阻害剤、SU 剤= スルホニルウレア剤

1.1.3 評価方法

1.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

安全性評価項目を以下のとおりとした。

- 低血糖（重症低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖）
- 有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重要な特定の有害事象
- 免疫原性（抗インスリン グラルギン抗体、抗リキシセナチド抗体）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

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、膵炎及び甲状腺障害に関するモニタリングを行った。これらの評価項目の詳細を以下に示す。

なお、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、リキシセナチドを配合した HOE901/AVE0010 においても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。

1.1.3.1.1 低血糖

国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験では、低血糖について、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、以下のカテゴリーに分類して評価した。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た。

- 重症低血糖（severe hypoglycemia）：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象である。これらの事象は、明確に神経低糖症に関連し、痙攣発作、意識消失又は昏睡を伴う可能性がある。重症低血糖の定義には、自己治療ができないほどの重度の神経障害や、患者自身又は他者に危害を加えるリスクがあると思われる事象など全ての発現が含まれる。重症低血糖のうち、痙攣発作、意識消失、又は昏睡に至った事象は全て重篤な有害事象として報告する。
- 症候性低血糖（documented symptomatic hypoglycemia）：血漿グルコースが 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下で典型的な低血糖症状を伴う事象である。低血糖の発現に起因すると考えられる臨床症状は、多汗、神経過敏、無力症、振戦、浮動性めまい、食欲亢進、動悸、頭痛、睡眠障害、錯乱、痙攣発作、意識消失、昏睡などである。

- 無症候性低血糖（asymptomatic hypoglycemia）：典型的な低血糖症状は伴わないが、血漿グルコースが 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の事象である。

国内第 III 相試験及び海外第 II/III 相試験では症候性低血糖の血漿グルコースの基準値を 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下としたが、血漿グルコース 60 mg/dL（3.3 mmol/L）未満の症候性低血糖の発現についても評価した。また、海外第 II/III 相試験では、症候性低血糖の疑い（測定は行われなかったが、血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下により低血糖の症状が引き起こされたと推測される事象）についても評価した。海外第 I 相試験では、低血糖を評価するための特定のモニタリングは実施せず、治験責任医師／分担医師の報告に基づき有害事象として評価した。

1.1.3.1.2 重要な特定の有害事象

重要な特定の有害事象について、評価手順及び評価方法を表 3に示す。

表 3 - 重要な特定の有害事象の評価手順及び評価方法

パラメータ	評価手順／評価方法
注射部位反応	治験責任医師／分担医師又は患者が注射部位の異常又は過敏反応に気付いた場合、e-CRF の AE 頁に記録した。 注射部位の局所忍容性に関連した有害事象は、治験責任医師／分担医師により報告された診断名からコード化した PT に「注射部位」を含む事象で特定した。
アレルギー反応	患者にアレルギー反応が発現した場合、有害事象として報告し、e-CRF のアレルギー事象疑いの AE 様式及び関連する補足様式にて情報を収集した。 アレルギー反応が疑われる有害事象に関する AE 様式及び関連する補足様式より治験責任医師／分担医師により報告された有害事象について要約した。
膵炎（基準値上限の 2 倍超の膵酵素増加）	急性膵炎の可能性を示す安全性シグナルが他の GLP-1 受容体作動薬の市販後の使用経験で確認されているため、膵炎疑い（急性腹部苦悶の症状又は徴候、又は膵酵素異常値）について調査し、血清リパーゼ及びアミラーゼの測定を定期的又は膵炎を示唆する臨床的徴候又は症状が認められた場合（背部まで広がる持続性腹痛は特定部位に発現することが多く、悪心、嘔吐、発熱、白血球増加症を伴う可能性がある）に行った。 基準値上限の 2 倍を超える血清リパーゼ又はアミラーゼの増加に関する AE 様式及び関連する補足様式で報告された有害事象について要約した。
甲状腺障害	良性の甲状腺障害として、PT「甲状腺の良性新生物（10004412）」、「甲状腺腺腫（10043688）」、「甲状腺嚢腫（10043706）」、「甲状腺 C 細胞過形成（10070568）」に該当する有害事象を特定した。
肝障害	SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（20000006）」を用いて肝障害に関連する有害事象を特定した。
悪性腫瘍	SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍（20000091）」を用いて特定した。さらに次の事象について要約した：膵癌、甲状腺癌、肺癌、結腸直腸癌、乳癌（女性）、前立腺癌（男性）（詳細不明の腫瘍を含む）。

e-CRF = 電子症例報告書、AE = 有害事象、PT = 基本語、GLP-1 = グルカゴン様ペプチド 1、SMQ = MedDRA 標準検索式

a 海外第 I 相試験で特定の AE 様式を用いてモニタリングを実施した事象はアレルギー反応のみであった。

b 海外第 III 相試験では、アレルギー反応、膵炎に関連する事象及び心血管イベントについて、それぞれ治験依頼者及び治験責任医師／分担医師とは独立した評価委員会を設定し、各委員会が盲検下で各事象をレビューし判定を行った。

1.1.3.1.3 免疫原性

以下の抗体評価を行った。

- HOE901/AVE0010 群、インスリン グラルギン群：
  抗インスリン グラルギン抗体の有無及び抗体価（抗インスリン グラルギン抗体陽性の場合、ヒトインスリンに対する交差反応性を示す）
- HOE901/AVE0010 群、リキシセナチド群：
  抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度（抗リキシセナチド抗体陽性の場合、抗リキシセナチド中和抗体も同様に評価する［EFC14112 試験のみ実施］）

1.1.3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に関する検査項目を表 4に示す。

膵酵素として測定した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測定した血清カルシトニンについては、臨床検査値の変動に関する評価とともに、基準値上限（ULN）の 2 倍超のリパーゼ又はアミラーゼ、20 pg/mL 以上のカルシトニンの増加に関して症例報告書の有害事象の様式及び関連する補足様式で報告された有害事象について評価した。

表 4 - 臨床検査項目、バイタルサイン、心電図

	検査項目
臨床検査項目	赤血球及び血小板：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数
	白血球：白血球数及び分画（好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球）
	電解質：ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン
	腎機能：クレアチニン、eGFR、尿酸
	肝機能：ALT、AST、ALP、G-GT、総ビリルビン（正常範囲を超える場合は抱合型ビリルビン及び非抱合型ビリルビンを区別する）
	脂質パラメータ：総コレステロール、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド
	膵酵素：血清リパーゼ、アミラーゼ
	血清カルシトニン
	凝固評価：経口抗凝固薬の併用投与を受けている患者の場合、国際標準比（INR）値を入手するごとに、抗凝固薬の実際の投与量と共に e-CRF で報告した。
バイタルサイン	収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数
心電図	心電図所見（正常、異常）

eGFR = 推算糸球体濾過量、ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP = アルカリフォスファターゼ、G-GT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ、HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、e-CRF = 電子症例報告書

1.1.3.2 データ解析

本項では国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）のデータ解析について記述した。

1.1.3.2.1 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。

1.1.3.2.2 観察期間

全ての安全性データの観察期間を以下の 3 つに分類して評価した。

- 治験薬投与前安全性データ観察期間は、同意取得日から治験薬初回投与までの期間とした。
- 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）は、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）までの期間とした。この 3 日間は治験薬の半減期によるものである（リキシセナチドの半減期の約 5 倍）。
  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。
- 治験薬投与後の安全性データ観察期間は、治験薬最終投与の 4 日後から始まる期間（治験薬投与期安全性データ観察期間後の期間）とした。

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。

1.1.3.2.3 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、表 6及び表 7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、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（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**

表 6 - 抗インスリン グラルギン抗体（抗体産生状況、抗体価）の評価のための国内第 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 EFC14112 試験の併合（インスリン未治療患者）		EFC14113 試験（インスリン既治療患者）	
	HOE901/AVE0010	インスリン グラルギン	HOE901/AVE0010	インスリン グラルギン
EFC14112 試験	161	-	-	-
EFC14114 試験	260	261	-	-
EFC14113 試験	-	-	255	257
合計	**421**	**261**	**255**	**257**

表 7 - 抗リキシセナチド抗体（抗体産生状況、抗体濃度）、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 TEAE の評価のための国内第 III 相試験の併合データの患者数（安全性解析対象集団）

	EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験の併合（国内第 III 相試験の併合）	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	リキシセナチド
EFC14112 試験	161	-	160
EFC14114 試験	260	261	-
EFC14113 試験	255	257	-
合計	**676**	**518**	**160**

1.1.3.2.4 低血糖

低血糖（重症低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖）が認められた患者数、その割合及び曝露人年当たりの発現患者数及び発現件数について、全ての低血糖及び1.1.3.1.1項で示したカテゴリー別に要約した。さらに、重症低血糖、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無症候性低血糖について、投与群間の相対リスク、リスク差及び対応する 95%信頼区間について算出した。救済治療の開始後に発現した事象を除いた低血糖、及び救済治療開始又は治験薬最終投与 1 日後のいずれか早い方の時点の前 12 週間に認められた低血糖についても要約した。

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無症候性低血糖の経時的な発現状況について、初回発現時期別及び再発も含めて治験薬投与期間に認められた低血糖を発現時期別に要約した。さらに、症候性低血糖及び無症候性低血糖の発現時間帯別（23:00 から 06:00 前まで、06:00 から 10:00 前まで、10:00 から 14:00 前まで、14:00 から 18:00 前まで、18:00 から 23:00 前まで）の要約も行った。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖について、患者背景別及び抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無別（陽性、陰性）に要約した。

1.1.3.2.5 有害事象

全ての有害事象について、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。

全ての TEAE（治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重症度別の TEAE、重篤な TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE、重要な特定の TEAE 含む）について、発現した患者数及びその割合を投与群ごとに要約した。

PT 別でいずれかの投与群で 2%以上の患者に認められた TEAE について、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群のリスク差及び対応する 95%信頼区間を、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合データに基づき Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群のリスク差及び対応する 95%信頼区間については、EFC14112 試験のデータに基づき Wald 法を用いて算出した。

また、GLP-1 受容体作動薬に多く見られる副作用として報告されている胃腸障害（SOC「胃腸障害」、PT「悪心」及び「嘔吐」）について、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の相対リスク、リスク差及び対応する 95%信頼区間を EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合データに基づき Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出し、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の相対リスク、リスク差及び対応する 95%信頼区間を EFC14112 試験のデータに基づき Wald 法を用いて算出した。さらに、「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」の経時的な発現状況（初回発現時期及び再発も含めて治験薬投与期間に認められた事象の発現状況）、患者ごとの発現件数及びこれらの事象の発現から治験薬の投与中止に至った時期についての要約も行った。

1.1.3.1.2項に示した重要な特定の有害事象のうち注射部位反応、アレルギー反応、膵炎、甲状腺障害及び悪性腫瘍について、曝露期間で調整した発現率、インスリン グラルギン群又はリキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の相対リスク及び対応する 95%信頼区間を mid-p 法を用いて算出した。注射部位反応については経時的な発現状況（初回発現時期及び再発も含めて治験薬投与期間に認められた事象の発現状況）及び患者ごとの発現件数についての要約も行った。

PT 別でいずれかの投与群で 2%以上の患者に認められた TEAE について、患者背景別及び抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無別（陽性、陰性）に要約した。

1.1.3.2.6 免疫原性

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について、抗体の有無別の患者数及びその割合を投与群及び評価時点ごとに要約した。ベースライン後に抗体が陰性から陽性に変化した患者数及びその割合についても要約した。抗インスリン グラルギン抗体の抗体価及び抗リキシセナチド抗体の抗体濃度について、記述統計量を用いて投与群及び評価時点ごとに要約した。

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が観察期間のいずれかの測定時に陽性と判定された場合、当該患者を抗体陽性患者と定義し、症候性低血糖、TEAE（PT 別でいずれかの投与群で 2%以上）、注射部位反応及びアレルギー反応について、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それぞれの有無別（陽性、陰性）に要約した（1.1.3.2.4項、1.1.3.2.5項）。

1.1.3.2.7 臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインについて、文献レビューに基づき治験依頼者が事前に規定した基準に従い、治験依頼者が医学的に重要と判断する異常値を potentially clinically significant abnormality（PCSA）と定義した（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.1.9、Appendix A]）。臨床検査値及びバイタルサインについて、治験薬投与期の観察期間での規定外の評価及び再評価を含むいずれかの測定値が PCSA 基準に該当した患者数及びその割合を投与群ごとに要約した。また、各評価時点の測定値、ベースラインからの変化量及び治験薬投与期の観察期間の最後の測定値について、記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。血清リパーゼ、アミラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼ（ALP）については、これらの臨床検査の ULN に対する記述統計量について要約した。血清カルシトニンについては PCSA の基準が定義されていないため、ULN 以下、ULN 超 20 ng/L 未満、20 ng/L 以上 50 ng/L 未満及び 50 ng/L 以上のカテゴリー別に要約した。

また、肝機能検査値を用いて薬物性肝障害の可能性を評価した。Hy's Law に該当する可能性のある事象を有する患者（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超と定義）の一覧を、肝障害に関連する TEAE、肝機能検査値及び補足項目とともに投与群ごとに示した。

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。

1.2　全般的な曝露状況

本項では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）の曝露状況について記述した。

1.2.1　患者の内訳

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の主要投与期間（26 週間）における患者の内訳を表 8に、EFC14112 試験の主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）の患者の内訳を表 9に示す。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。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合において主要投与期間（26 週間）を完了した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 95.7%（493/515 名）、インスリン グラルギン群 96.1%（498/518 名）であり、両投与群ともに高かった。治験薬の投与を中止した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 4.3%（22/515 名）、インスリン グラルギン群 3.9%（20/518 名）であった。

EFC14112 試験において主要投与期間（26 週間）を完了した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 97.5%（157/161 名）、リキシセナチド群 88.1%（141/160 名）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。治験薬の投与を中止した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 11.9%（19/160 名）であり、この差は主に「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（3.1.4項）。

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）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。治験薬の投与を中止した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 6.2%（10/161 名）、リキシセナチド群 16.3%（26/160 名）であった。

表 8 - 患者の内訳 - 主要投与期間（26 週間）- Randomized 集団
（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合）

	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)
Randomized but not treated	0	0
Randomized and treated	515 (100%)	518 (100%)
Completed the study treatment period	493 (95.7%)	498 (96.1%)
Discontinued the study treatment period	22 (4.3%)	20 (3.9%)
Subject's decision for treatment discontinuation	11 (2.1%)	6 (1.2%)
Reason for study treatment discontinuation		
Adverse event	11 (2.1%)	6 (1.2%)
Lack of efficacy	0	5 (1.0%)
Poor compliance to protocol	2 (0.4%)	0
Symptomatic hypoglycemia	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Other	7 (1.4%)	8 (1.5%)
Status at last study contact		
Alive	514 (99.8%)	518 (100%)
Dead	1 (0.2%)	0

Studies included: EFC14114 and EFC14113.

Note: Percentages are calculated using the number of randomized patients as denominator.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/dis_random_p2_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_random_p2_r_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

表 9 - 患者の内訳 - 主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）- Randomized 集団
（EFC14112 試験）

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Randomized but not treated	0	0
Randomized and treated	161 (100%)	160 (100%)
Completed the 26-week study treatment period	157 (97.5%)	141 (88.1%)
Discontinued the 26-week study treatment period	4 (2.5%)	19 (11.9%)
Subject’s decision for 26-week treatment discontinuation	2 (1.2%)	9 (5.6%)
Reason for 26-week study treatment discontinuation		
Adverse event	2 (1.2%)	15 (9.4%)
Lack of efficacy	0	1 (0.6%)
Poor compliance to protocol	0	0
Symptomatic hypoglycemia	0	0
Other	2 (1.2%)	3 (1.9%)
Completed the 52-week study treatment period	151 (93.8%)	134 (83.8%)
Discontinued the 52-week study treatment period	10 (6.2%)	26 (16.3%)
Subject’s decision for 52-week treatment discontinuation	5 (3.1%)	11 (6.9%)
Reason for 52-week study treatment discontinuation		
Adverse event	4 (2.5%)	20 (12.5%)
Lack of efficacy	1 (0.6%)	2 (1.3%)
Poor compliance to protocol	0	0
Symptomatic hypoglycemia	0	0
Other	5 (3.1%)	4 (2.5%)
Status at last study contact		
Alive	161 (100%)	159 (99.4%)
Dead	0	1 (0.6%)

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.

A patient is defined as a 26-week treatment completer if Visit 16 (Week 26) is performed during the study treatment period or the last visit date (including the early discontinuation visit) during the study treatment period is on or after the date of the lowest visit window for Visit 16 (Week 26); a 26-week treatment non-completer otherwise.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/dis_random_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_random_t_i.rtf (09AUG2018 - 9:23)

1.2.2 曝露状況

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）における治験薬の曝露状況を表 10に、EFC14112 試験での全投与期間（52 週間）における治験薬の曝露状況を表 11に示す。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 試験の全投与期間（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。

表 10 - 治験薬曝露状況 - 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)
Cumulative duration of treatment exposure (patient years)	250.5	253.7	79.8	74.0
Duration of study treatment (days)				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	177.7 (26.0)	178.9 (22.7)	181.1 (12.7)	168.9 (42.0)
Median	183.0	183.0	183.0	183.0
Min : Max	6 : 197	4 : 223	33 : 187	4 : 190
Duration of study treatment by category [n (%)]				
Number	515	518	161	160
Missing duration	0	0	0	0
1 - 14 days	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	5 (3.1%)
15 - 28 days	4 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (0.6%)
29 - 56 days	5 (1.0%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)
57 - 84 days	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	4 (2.5%)
85 - 182 days	132 (25.6%)	161 (31.1%)	36 (22.4%)	36 (22.5%)
> 182 days	368 (71.5%)	345 (66.6%)	124 (77.0%)	111 (69.4%)

	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Cumulative duration of study treatment by category [n(%)]				
Number	515	518	161	160
Missing duration	0	0	0	0
≥ 1 day	515 (100%)	518 (100%)	161 (100%)	160 (100%)
≥ 15 days	512 (99.4%)	515 (99.4%)	161 (100%)	155 (96.9%)
≥ 29 days	508 (98.6%)	514 (99.2%)	161 (100%)	154 (96.3%)
≥ 57 days	503 (97.7%)	509 (98.3%)	160 (99.4%)	151 (94.4%)
≥ 85 days	500 (97.1%)	506 (97.7%)	160 (99.4%)	147 (91.9%)
≥ 183 days	368 (71.5%)	345 (66.6%)	124 (77.0%)	111 (69.4%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

IMP = Investigational medicinal product.

Duration of exposure = (date of the last open-label IMP injection - date of the first open-label IMP injection) + 1.

Note: Patients are considered in the treatment group they actually received at randomization.

The date of the last open-label IMP during the 26-week treatment period in EFC14112 study is defined as the date of the last injection of open-label IMP on or before Week 26 visit (or Day 183 if Week 26 visit is missing).

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/cdc_exposure_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:29)

表 11 - 治験薬曝露状況 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Cumulative duration of treatment exposure (patient years)	156.4	141.7
Duration of study treatment (days)		
Number	161	160
Mean (SD)	354.8 (44.8)	323.4 (101.4)
Median	365.0	365.0
Min : Max	33 : 372	4 : 370
Duration of study treatment by category [n (%)]		
Number	161	160
Missing duration	0	0
1 - 14 days	0	5 (3.1%)
15 - 28 days	0	1 (0.6%)
29 - 56 days	1 (0.6%)	3 (1.9%)
57 - 84 days	0	4 (2.5%)
85 - 182 days	3 (1.9%)	6 (3.8%)
183 - 364 days	36 (22.4%)	32 (20.0%)
>364 days	121 (75.2%)	109 (68.1%)
Cumulative duration of study treatment by category [n (%)]		
Number	161	160
Missing duration	0	0
≥ 1 day	161 (100%)	160 (100%)
≥ 15 days	161 (100%)	155 (96.9%)
≥ 29 days	161 (100%)	154 (96.3%)
≥ 57 days	160 (99.4%)	151 (94.4%)
≥ 85 days	160 (99.4%)	147 (91.9%)
≥ 183 days	157 (97.5%)	141 (88.1%)
≥ 364 days	121 (75.2%)	109 (68.1%)

IMP = Investigational medicinal product.

Duration of exposure = (date of the last open-label IMP injection - date of the first open-label IMP injection) + 1.

Note: Patients are considered in the treatment group they actually received at randomization.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_exposure_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_t_i.rtf (09AUG2018 - 8:18)

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）の人口統計学的特性及びその他の特性について記述した。

1.3.1 人口統計学

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 12に示す。人口統計学特性及びベースライン特性に全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。性別は男性が EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 64.7%（333/515 名）、インスリン グラルギン群 60.6%（314/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 64.6%（104/161 名）、リキシセナチド群 63.8%（102/160 名）であった。平均年齢は EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 59.3 歳、インスリン グラルギン 60.2 歳、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 58.3 歳、リキシセナチド群 57.7 歳であり、65 歳以上の患者の割合は EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 35.5%（183/515 名）、インスリン グラルギン群 38.0%（197/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 28.6%（46/161 名）、リキシセナチド群 31.3%（50/160 名）であった。体格指数（BMI）の平均値は EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 25.76 kg/m^2、インスリン グラルギン 25.38 kg/m^2、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 26.79 kg/m^2、リキシセナチド群 26.85 kg/m^2 であった。

表 12 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 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)
Age (years)				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	59.3 (10.8)	60.2 (10.3)	58.3 (9.9)	57.7 (11.5)
Median	60.0	61.0	60.0	58.0
Min : Max	27 : 81	28 : 85	26 : 81	27 : 82
Age group (years) [n (%)]				
Number	515	518	161	160
< 65	332 (64.5%)	321 (62.0%)	115 (71.4%)	110 (68.8%)
≥ 65 to < 75	146 (28.3%)	159 (30.7%)	41 (25.5%)	39 (24.4%)
≥ 75	37 (7.2%)	38 (7.3%)	5 (3.1%)	11 (6.9%)

	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
	LixiLan (N=515)	**Insulin glargine (N=518)**	**LixiLan (N=161)**	**Lixisenatide (N=160)**
Gender [n (%)]				
Number	515	518	161	160
Male	333 (64.7%)	314 (60.6%)	104 (64.6%)	102 (63.8%)
Female	182 (35.3%)	204 (39.4%)	57 (35.4%)	58 (36.3%)
Race [n (%)]				
Number	515	518	161	160
Asian	515 (100%)	518 (100%)	161 (100%)	160 (100%)
HbA1c (%) at screening				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	8.21 (0.51)	8.18 (0.49)	8.43 (0.62)	8.42 (0.64)
Median	8.10	8.10	8.30	8.30
Min : Max	7.5 : 9.5	7.5 : 9.5	7.5 : 10.0	7.5 : 10.0
HbA1c (%) categories at screening[n (%)]				
Number	515	518	161	160
< 8	200 (38.8%)	202 (39.0%)	43 (26.7%)	43 (26.9%)
≥ 8	315 (61.2%)	316 (61.0%)	118 (73.3%)	117 (73.1%)
Baseline BMI (kg/m^2)				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	25.76 (4.26)	25.38 (4.12)	26.79 (4.44)	26.85 (4.17)
Median	25.31	24.89	26.52	26.39
Min : Max	17.2 : 40.0	15.8 : 39.3	18.8 : 40.2	18.9 : 39.4
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]				
Number	515	518	161	160
< 25	245 (47.6%)	267 (51.5%)	62 (38.5%)	52 (32.5%)
≥ 25 to < 30	185 (35.9%)	180 (34.7%)	67 (41.6%)	76 (47.5%)
≥ 30	85 (16.5%)	71 (13.7%)	32 (19.9%)	32 (20.0%)

	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
FPG (mg/dL) at screening				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	146.4 (22.8)	148.5 (22.6)	178.2 (27.5)	177.3 (31.0)
Median	149.0	152.0	176.0	174.5
Min : Max	61 : 180	73 : 189	109 : 241	117 : 244

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

BMI = Body Mass Index, FPG = Fasting plasma glucose.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

1.3.2 糖尿病歴及び糖尿病合併症

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験における糖尿病歴を表 13に示す。糖尿病の罹患期間の平均は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 10.35 年、インスリン グラルギン群 10.81 年、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 8.12 年、リキシセナチド群 9.22 年であり、EFC14112 試験の患者で糖尿病の罹患期間がやや短かった。これはインスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験で糖尿病の罹患期間の長い患者が多く組み入れられたことに起因していた。EFC14113 試験のランダム化された患者での糖尿病の罹患期間の平均は 11.94 年であった（[Module 5.3.5.1-3 の 9.4.3 項]）。GLP-1 受容体作動薬の使用歴を有する患者は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 22.3%（115/515 名）、インスリン グラルギン群 22.6%（117/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 21.1%（34/161 名）、リキシセナチド群 20.6%（33/160 名）であった。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験におけるベースライン時に糖尿病合併症（細小血管障害）を有する患者の割合を付録 1.1.1.1 に示す。割合の高かった糖尿病合併症は、「糖尿病性腎症」（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 25.2%［130/515 名］、インスリン グラルギン群 24.9%［129/518 名］、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 27.3%［44/161 名］、リキシセナチド群 26.3%［42/160 名］）及び「糖尿病網膜症」（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 25.2%［130/515 名］、インスリン グラルギン群 29.9%［155/518 名］、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 17.4%［28/161 名］、リキシセナチド群 20.0%［32/160 名］）であった。

表 13 - 糖尿病歴 - 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)
Duration of diabetes (years)				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	10.35 (7.16)	10.81 (7.11)	8.12 (6.04)	9.22 (6.39)
Median	8.65	9.44	6.58	8.52
Min : Max	1.0 : 39.0	1.0 : 43.9	1.0 : 38.5	1.0 : 30.4
Age at onset of type 2 diabetes (years)				
Number	515	518	161	160
Mean (SD)	49.0 (10.3)	49.4 (10.5)	50.1 (10.0)	48.5 (10.3)
Median	50.0	49.0	51.0	49.0
Min : Max	14 : 78	16 : 76	24 : 77	24 : 79
Prior use of GLP-1 receptor agonist [n (%)]				
Number	515	518	161	160
Yes	115 (22.3%)	117 (22.6%)	34 (21.1%)	33 (20.6%)
No	400 (77.7%)	401 (77.4%)	127 (78.9%)	127 (79.4%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

GLP-1 = Glucagon like peptide-1.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_dbhis_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dbhis_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

1.3.3 その他の既往歴／合併症

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験における既往歴／合併症及び喫煙状況を表 14に示す。割合の高かった既往歴又は合併症は、脂質異常症（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 75.7%[390/515 名]、インスリン グラルギン群 71.8%[372/518 名]、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 71.4%［115/161 名］、リキシセナチド群 73.8%［118/160 名］）、高血圧（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 54.2%［279/515 名］、インスリン グラルギン群 54.4%［282/518 名］、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 63.4%［102/161 名］、リキシセナチド群 58.1%［93/160 名］）であった。ほとんどの患者はスクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が 90 mL/min/1.73 m^2 以上であった（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 74.6%［384/515 名］、インスリン グラルギン群 73.9%［383/518 名］、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 76.4%［123/161 名］、リキシセナチド群 76.3%［122/160 名］）。eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者は認められなかった。肝障害を合併している患者は EFC14114 試験と

EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 35.5%（183/515 名）、インスリン グラルギン群 32.4%（168/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 41.0%（66/161 名）、リキシセナチド群 36.9%（59/160 名）であった。

表 14 - 既往歴／合併症及び喫煙状況 - 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)
Co-morbid illness at baseline [n(%)]				
Hepatic disease history (ongoing events only)[2]	183 (35.5%)	168 (32.4%)	66 (41.0%)	59 (36.9%)
History of a CV disease[3]	105 (20.4%)	100 (19.3%)	21 (13.0%)	30 (18.8%)
Hypertension[4]	279 (54.2%)	282 (54.4%)	102 (63.4%)	93 (58.1%)
Dyslipidemia[5]	390 (75.7%)	372 (71.8%)	115 (71.4%)	118 (73.8%)
eGFR categories at screening (ml/min/1.73m^2)[6] [n (%)]				
Number	515	518	161	160
< 15 (end stage renal disease)	0	0	0	0
≥ 15 to < 30 (severe decrease in GFR)	0	0	0	0
≥ 30 to < 60 (moderate decrease in GFR)	9 (1.7%)	14 (2.7%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)
≥ 60 to < 90 (mild decrease in GFR)	122 (23.7%)	121 (23.4%)	37 (23.0%)	34 (21.3%)
≥ 90 (normal)	384 (74.6%)	383 (73.9%)	123 (76.4%)	122 (76.3%)
Smoking status				
Number	515	518	161	160
Never smoked	226 (43.9%)	229 (44.2%)	72 (44.7%)	75 (46.9%)
Quit smoking	150 (29.1%)	156 (30.1%)	47 (29.2%)	41 (25.6%)
Currently smokes	139 (27.0%)	133 (25.7%)	42 (26.1%)	44 (27.5%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

eGFR = Estimated glomerular filtration rate, PT: Preferred Term, SMQ: Standardised MedDRA Query.

[2] Patients with hepatic disease history were identified by preferred terms (PTs) in Hepatic disorders_narrow Standardised MedDRA Query (SMQ) searched from on-going medical history terms.

[3] Cardiovascular disease was identified by PTs from Ischaemic heart disease SMQ, Cardiac failure_narrow SMQ, Cardiac arrhythmias SMQ, and Central nervous system vascular disorders SMQ.

[4] Hypertension was identified by PTs in the Hypertention_narrow SMQ.

[5] Dyslipidemia was identified by PTs in the Dyslipidemia_narrow SMQ.

[6] eGFR value is derived using the equation of IDMS-MDRD formula.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_morbd_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_morbd_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

1.3.4 前治療及び併用薬／併用療法

1.3.4.1 ベースラインの糖尿病基礎治療

EFC14112 試験及び EFC14114 試験では、インスリン未治療の患者を対象に、前治療薬として使用していたジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤以外の 1～2 剤の経口血糖降下薬を治験薬投与期間に基礎治療薬として併用投与した。スクリーニング時に 1 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は EFC14112 試験で 37.1%（119/321 名）、EFC14114 試験で 34.5%（180/521 名）、2 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者の割合は、EFC14112 試験で 62.9%（202/321 名）、EFC14114 試験で 51.6%（269/521 名）であった。割合の高かったスクリーニング時の基礎治療薬は、メトホルミン（EFC14112 試験で 53.3%［171/321 名］、EFC14114 試験で 55.1%［287/521 名］）、DPP-4 阻害剤（EFC14112 試験で 44.2%［142/321 名］、EFC14114 試験で 50.7%［264/521 名］）及びスルホニルウレア（SU）剤（EFC14112 試験で 31.8%［102/321 名］、EFC14114 試験で 35.1%［183/521 名］）であった（[Module 5.3.5.1-1 の 9.4.3 項] [Module 5.3.5.1-2 の 9.4.3 項]）。

EFC14113 試験では、インスリン既治療の患者を対象に、12 週間の導入期に基礎治療薬としてインスリン グラルギン（100 単位/mL 製剤）及びメトホルミンを投与した。導入期前の基礎インスリンの平均投与期間は 2.35 年であり、割合の高かった導入期前の基礎インスリンは、インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（51.8%［265/512 名］）、インスリン デグルデク（31.6%［162/512 名］）及びインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤（16.2%［83/512 名］）であった。スクリーニング時の基礎インスリンの平均 1 日投与量は 10.5 単位、ランダム化前のインスリングラルギンの平均 1 日投与量は 11.7 単位であった。メトホルミンの平均 1 日投与量は、スクリーニング時で 1,131 mg、ランダム化前で 1,085 mg であった。また、スクリーニング時に 1 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 55.7%（285/512 名）、2 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 44.3%（227/512 名）であった。割合の高かったスクリーニング時の経口基礎治療薬は、メトホルミン（80.9%［414/512 名］）及び DPP-4 阻害剤（29.1%［149/512 名］）であった（[Module 5.3.5.1-3 の 9.4.3 項]）。

1.3.4.2 糖尿病治療薬以外の前治療薬及び併用薬

国内第 III 相試験では、ランダム化時に各試験ともに多く使用された糖尿病治療薬以外の併用薬は心血管系治療薬であった（EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 87.6%［141/161 名］、リキシセナチド群 79.4%［127/160 名］、EFC14114 試験で HOE901/AVE0010 群 75.0%［195/260 名］、インスリン グラルギン群 77.8%［203/261 名］、EFC14113 試験で HOE901/AVE0010 群 80.0%［204/255 名］、インスリン グラルギン群 78.6%［202/257 名］）。このうち主な併用薬は、脂質低下薬（EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 53.4%、リキシセナチド群 49.4%、EFC14114 試験で HOE901/AVE0010 群 51.5%、インスリン グラルギン群 51.3%、EFC14113 試験で HOE901/AVE0010 群 58.8%、インスリン グラルギン群 54.9%）及びレニン・アンジオテンシン系阻害薬（EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 47.8%、リキシセナチド群 38.1%、EFC14114 試験で HOE901/AVE0010 群 38.5%、インスリン グラルギン群 36.8%、EFC14113 試験で HOE901/AVE0010 群 39.2%、インスリン グラルギン群 39.7%）であった（[Module 5.3.5.1-1 の 9.4.5 項] [Module 5.3.5.1-2 の 9.4.5 項] [Module 5.3.5.1-3 の 9.4.5 項]）。

2　低血糖

2.1　国内第 III 相試験の結果

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。

低血糖の定義については1.1.3.1.1項に示した。

2.1.1　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 試験の主要投与期間（26 週間）における低血糖の要約を表 15、低血糖の相対リスク及びリスク差を表 16、重篤な低血糖の要約を付録 1.2.3、症候性低血糖による治験薬の投与中止を[Module 5.3.5.1-2 の Table 7]にそれぞれ示す。

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 件であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の無症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 37.3%（97/260 名）、インスリン グラルギン群 29.9%（78/261 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 2.33 件、インスリン グラルギン群 1.98 件であった。

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インスリン グラルギン群の 1 名のみに認められた。

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及び無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 1.25（95%信頼区間：0.98, 1.59）、リスク差はそれぞれ 1.97%（95%信頼区間：−3.85, 7.79%）及び 7.42%（95%信頼区間：−0.66, 15.51%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群における低血糖の発現リスクの増加は認められなかった。

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 17、低血糖の相対リスク及びリスク差を表 18、重篤な低血糖の要約を付録 1.2.1、症候性低血糖による治験薬の投与中止を表 9にそれぞれ示す。

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。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いずれの投与群においても認められなかった。

EFC14114 試験及び EFC14112 試験の主要投与期間（26 週間）における血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現時間帯別の割合を付録 3.1.1.1、付録 2.1.1.2、症候性低血糖の患者ごとの発現件数別の割合を付録 3.1.1.2、付録 2.1.1.4 にそれぞれ示す。いずれの投与群においても症候性低血糖が 06:00～14:00 及び 18:00～23:00 に発現する患者の割合が高かった。夜間低血糖（23:00～06:00）は、EFC14114 試験で HOE901/AVE0010 群 2.3%（6/260 名）、インスリン グラルギン群 1.5%（4/261 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）に認められた。夜間低血糖の発現はいずれの投与群においても全般的に少数であり、夜間低血糖の患者ごとの発現件数はインスリン グラルギン群の 1 名の患者を除き 1 件のみの発現であった（[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.7.4.18] [Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.4.30]）。血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖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 1 件のみ発現した患者が多く、投与後 26 週までに 5 件を超える症候性低血糖を発現した患者の割合は低かった。

救済治療開始後に発現した低血糖を除いた結果の要約を[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.7.4.2]及び[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.4.3]に示す。救済治療を要した患者は HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群のいずれもごく少数であり、救済治療開始後に発現した低血糖を除いた結果は救済治療開始後に発現した低血糖を含めた結果と同様であった。

救済治療の開始又は治験薬最終投与 1 日後のいずれか早い方の時点の前 12 週間に発現した低血糖の要約を[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.7.4.3]及び[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.4.5]に示す。当該期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を発現した患者の割合は、EFC14114 試験で HOE901/AVE0010 群 8.5%（22/260 名）、インスリン グラルギン群 6.5%（17/261 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 9.9%（16/161 名）、リキシセナチド群 0.6%（1/160 名）であった。

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（付録 2.1.1.1、付録 1.2.1、付録 1.2.2、付録 2.1.1.3、付録 2.1.1.5、表 9）。

表 15 - 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
Any hypoglycemia		
Number of patients with events, n (%)	112 (43.1%)	89 (34.1%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.88	0.69
Number of events	390	326
Number of events per patient year [b]	3.06	2.52
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
Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	21 (8.1%)	7 (2.7%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.17	0.05
Number of events	37	12
Number of events per patient year [b]	0.29	0.09
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
Asymptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	22 (8.5%)	16 (6.1%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.17	0.12
Number of events	40	39

	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)
Number of events per patient year [b]	0.31	0.30

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)

表 16 - 低血糖の相対リスク及びリスク差 - 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)
Number (%) of patients with severe hypoglycemia	0	0
Relative Risk (95% CI) vs insulin glargine	-	
Risk difference (95% CI) vs insulin glargine	-	
Number (%) of patients with documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L])	37 (14.2%)	32 (12.3%)
Relative Risk (95% CI) vs insulin glargine	1.16 (0.75, 1.80)	
Risk difference (95% CI) vs insulin glargine	1.97% (-3.85%, 7.79%)	
Number (%) of patients with aymptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L])	97 (37.3%)	78 (29.9%)
Relative Risk (95% CI) vs insulin glargine	1.25 (0.98, 1.59)	

	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)
Risk difference (95% CI) vs insulin glargine	7.42% (-0.66%, 15.51%)	

IMP = Investigational medicinal product, CI = Confidence interval.

The 26-week 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.

Percents are calculated using the number of safety patients as the denominator.

The relative risk, the risk difference and 95% CI for each estimates are not provided when an event < 0.5% in both treatment groups.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_rdrr_hy_cat_e114_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_rdrr_hy_cat_e114_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

表 17 - 低血糖の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Any hypoglycemia		
Number of patients with events, n (%)	62 (38.5%)	11 (6.9%)
Number of events	223	18
Severe hypoglycemia		
Number of patients with events, n (%)	0	0
Number of events	0	0
Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	21 (13.0%)	4 (2.5%)
Number of events	75	6
Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	10 (6.2%)	2 (1.3%)
Number of events	23	2
Asymptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	52 (32.3%)	8 (5.0%)
Number of events	148	12
Asymptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	13 (8.1%)	1 (0.6%)

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Number of events	24	1

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

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

The 26-week 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 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/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/ae_shypo_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_shypo_t_w26_i.rtf (09AUG2018 - 16:05)

表 18 - 低血糖の相対リスク及びリスク差 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団

（EFC14112 試験）

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Number (%) of patients with severe hypoglycemia	0	0
Relative Risk (95% CI) vs lixisenatide	-	
Risk difference (95% CI) vs lixisenatide	-	
Number (%) of patients with documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L])	21 (13.0%)	4 (2.5%)
Relative Risk (95% CI) vs lixisenatide	5.22 (1.83, 14.86)	
Risk difference (95% CI) vs lixisenatide	10.54% (4.81%, 16.28%)	
Number (%) of patients with aymptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L])	52 (32.3%)	8 (5.0%)
Relative Risk (95% CI) vs lixisenatide	6.46 (3.17, 13.16)	
Risk difference (95% CI) vs lixisenatide	27.30% (19.32%, 35.27%)	

IMP: Investigational medicinal product, CI: Confidence interval.

The 26-week 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 on or before Week 26 visit (or Day 183 if Week 26 visit is missing), regardless of the introduction of rescue therapy.

Percents are calculated using the number of safety patients as the denominator.

The relative risk, the risk difference and 95% CI for each estimates are not provided when an event < 0.5% in both treatment groups.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_rdrr_hy_cat_e112_26w_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_rdrr_hy_cat_e112_26w_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

2.1.2 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 19、低血糖の相対リスク及びリスク差を表 20、重篤な低血糖の要約を付録 1.2.4、症候性低血糖による治験薬の投与中止を[Module 5.3.5.1-3 の Table 5]にそれぞれ示す。

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 件であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の無症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 41.2%（105/255 名）、インスリン グラルギン群 37.7%（97/257 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 4.16 件、インスリン グラルギン群 4.44 件であった。

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（患者番号 L14113000000001*）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（3.1.3項）。

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（患者番号 L14113000000002*）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（3.1.3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。

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及び無症候性低血糖の相対リスクはそれぞれ 1.13（95%信頼区間：0.77, 1.63）及び 1.09（95%信頼区間：0.88, 1.35）、リスク差はそれぞれ 2.09%（95%信頼区間：−4.53, 8.71%）及び 3.43%（95%信頼区間：−5.03, 11.90%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群における低血糖の発現リスクの増加は認められなかった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現時間帯別の割合を付録 4.1.1.1、症候性低血糖の患者ごとの発現件数別の割合を付録 4.1.1.2 に示す。両投与群ともに、症候性低血糖が 06:00～10:00 に発現する患者の割合が高かった（HOE901/AVE0010 群 10.6%［27/255 名］、インスリン グラルギン群 7.8%［20/257 名］）。夜間低血糖（23:00～06:00）は HOE901/AVE0010 群 3.5%（9/255 名）に 18 件、インスリン グラルギン群 5.4%（14/257 名）に 26 件認められた（[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 16.2.7.4.18]）。血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の患者ごとの発現件数については、両投与群ともに 1～3 件発現した患者の割合が高く、症候性低血糖を 51 件発現した 1 名（患者番号 L14113000000003*）を除き HOE901/AVE0010 群で投与後 26 週までに 15 件を超えて症候性低血糖を発現した患者は認められなかった（[Module 5.3.5.1-3 の 11.2.2 項]）。

救済治療開始後に発現した低血糖を除いた結果の要約を[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 16.2.7.4.2]に示す。HOE901/AVE0010 群で救済治療を要した患者は少数であり、救済治療開始後に発現した低血糖を除いた結果はいずれの投与群においても救済治療開始後に発現した低血糖を含めた結果と同様であった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

救済治療の開始又は治験薬最終投与1日後のいずれか早い方の時点の前12週間に発現した低血糖の要約を[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 16.2.7.4.3]に示す。当該期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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010群10.2%（26/255名）、インスリン グラルギン群9.3%（24/257名）であった。

表 19 - 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
Any hypoglycemia		
Number of patients with events, n (%)	118 (46.3%)	110 (42.8%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.95	0.88
Number of events	723	677
Number of events per patient year [b]	5.80	5.40
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
Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	26 (10.2%)	17 (6.6%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.21	0.14
Number of events	74	40
Number of events per patient year [b]	0.59	0.32
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

	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Asymptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	36 (14.1%)	31 (12.1%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.29	0.25
Number of events	125	62
Number of events per patient year [b]	1.00	0.49

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)

表 20 - 低血糖の相対リスク及びリスク差 - 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)
Number (%) of patients with severe hypoglycemia	0	1 (0.4%)
Relative Risk (95% CI) vs insulin glargine	-	
Risk difference (95% CI) vs insulin glargine	-	
Number (%) of patients with documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L])	48 (18.8%)	43 (16.7%)
Relative Risk (95% CI) vs insulin glargine	1.13 (0.77, 1.63)	
Risk difference (95% CI) vs insulin glargine	2.09% (-4.53%, 8.71%)	
Number (%) of patients with aymptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L])	105 (41.2%)	97 (37.7%)

	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Relative Risk (95% CI) vs insulin glargine	1.09 (0.88, 1.35)	
Risk difference (95% CI) vs insulin glargine	3.43% (-5.03%, 11.90%)	

IMP: Investigational medicinal product, CI: Confidence interval.

The 26-week 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.

Percents are calculated using the number of safety patients as the denominator.

The relative risk, the risk difference and 95% CI for each estimates are not provided when an event < 0.5% in both treatment groups.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_rdrr_hy_cat_e113_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_rdrr_hy_cat_e113_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

2.1.3 低血糖のサブグループ解析

国内第 III 相試験の各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、年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）、ベースラインのヘモグロビン A1c（HbA1c）（8%未満、8%以上）、ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）及びスクリーニング時の SU 剤使用の有無別（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 試験のみ）による各因子別にサブグループ解析を実施した（付録 3.1.1.4～付録 3.1.1.8、付録 2.1.1.7～付録 2.1.1.16、付録 4.1.1.4～付録 4.1.1.7）。

全般的に、これらのサブグループの各因子別の症候性低血糖の発現に、臨床的に意味のある特定の傾向は見られなかった。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（7.2.1項）。

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4.1項に示した。

2.2　国内第 I 相試験（PDY14115 試験）の結果

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の無症候性低血糖が HOE901/AVE0010 の 10 単位/10 µg 投与時に 15.0%（3/20 名）の患者に認められた（いずれも投与 1.5～3 時間後に発現）。3 名の血漿グルコースは 60～64 mg/dL の範囲であった。HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 µg、インスリン グラルギン 5 単位及びプラセボ投与時に低血糖は認められなかった。また、症候性低血糖及び重症低血糖はいずれの患者においても認められなかった（[Module 5.3.4.2-1 の 11.3.4 項]）。

2.3　海外第 II/III 相試験の結果

海外第 II 相試験（ACT12374 試験：治験薬投与期間 24 週間）、海外第 III 相試験（EFC12404 試験、EFC12405 試験：治験薬投与期間 30 週間）における低血糖の結果の要約を以下に示す（[Module 5.3.5.1-6 の 11.2 項] [Module 5.3.5.1-4 の 11.2 項] [Module 5.3.5.1-5 の 11.2 項]）。ACT12374 試験及び EFC12404 試験はインスリン未治療、EFC12405 試験はインスリン既治療の患者を対象とした。

ACT12374 試験

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 21.7%（35/161 名）、インスリン グラルギン群 22.8%（37/162 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 0.97 件、インスリン グラルギン群 1.04 件であり、各投与群で同程度であった。

重症低血糖、重篤又は治験薬の投与中止に至っ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。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現時間帯については、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における症候性低血糖のほとんどが 06:00～18:00 の間に発現した。夜間低血糖（23:00～06:00）は HOE901/AVE0010 群に 8 件、インスリン グラルギン群に 11 件認められた。

EFC12404 試験

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 25.6%（120/469 名）、インスリン グラルギン群 23.6%（110/467 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 1.44 件、インスリン グラルギン群 1.22 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。リキシセナチド群における血漿グルコース 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 6.4%（15/233 名）、曝露人年当たりの発現件数は 0.34 件であり、予想されたとおり HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群と比較して低かった。

重症低血糖はインスリン グラルギン群の 1 名のみに認められ、HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群では認められなかった。重篤又は治験薬の投与中止に至っ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。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現時間帯については、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における症候性低血糖のほとんどが 06:00～18:00 の間に発現した。夜間低血糖（23:00～06:00）は HOE901/AVE0010 群 7.2%（34/469 名）に 51 件、インスリン グラルギン群 7.1%（33/467 名）に 80 件認められた。

EFC12405 試験

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 40.0%（146/365 名）、インスリン グラルギン群 42.5%（155/365 名）と同程度であった。曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 3.03 件、インスリン グラルギン群 4.22 件であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でやや低かった。

重症低血糖は、HOE901/AVE0010 群 1.1%（4/365 名）、インスリン グラルギン群 0.3%（1/365 名）に認められ、これらは全て重篤な TEAE として報告された。治験薬の投与中止に至った低血糖は HOE901/AVE0010 群で 0.5%（2/365 名）に認められ、インスリン グラルギン群では認められなかった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現時間帯については、両投与群ともに、症候性低血糖のほとんどが 06:00～18:00 の間に発現した。夜間低血糖（23:00～06:00）は HOE901/AVE0010 群 10.7%（39/365 名）に 68 件、インスリン グラルギン群 19.5%（71/365 名）に 205 件認められた。

3　有害事象

3.1　国内第 III 相試験における有害事象の解析

国内第 III 相試験の有害事象の評価では、主に 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、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。

本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。

3.1.1　比較的よく見られる有害事象

3.1.1.1　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 21に示す。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）であり、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、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）であり、いずれの投与群においても低かった。死亡に至った TEAE は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群 1 名及び EFC14112 試験のリキシセナチド群 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、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）であり、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群で低く、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（3.1.4項及び3.1.1.6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。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。投与後 26 週以降に死亡は報告されなかった。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 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 12.5%（20/160 名）であり、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なかった。

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 2.7.6 の表 13]～[Module 2.7.6 の表 18]）。

表 21 - 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)

3.1.1.2 有害事象の表示

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、いずれかの投与群で PT 別で 2%以上の患者に認められた TEAE を表 22、SOC 別の TEAE の発現割合及び 100 人年当たりの発現件数を付録 1.3.1.1、全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC 及び PT 別の要約を付録 1.3.1.2 に示す。

いずれかの投与群で SOC 別で 10%以上の患者に認められた TEAE は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で「感染症および寄生虫症」（HOE901/AVE0010 群 30.3%［156/515 名］、インスリン グラルギン群 34.0%［176/518 名］）、「胃腸障害」（HOE901/AVE0010 群 29.7%［153/515 名］、インスリン グラルギン群 11.8%［61/518 名］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（HOE901/AVE0010 群 11.7%［60/515 名］、インスリン グラルギン群 10.8%［56/518 名］）、EFC14112 試験で「感染症および寄生虫症」（HOE901/AVE0010 群 38.5%［62/161 名］、リキシセナチド群 39.4%［63/160 名］）、「胃腸障害」（HOE901/AVE0010 群 29.2%［47/161 名］、リキシセナチド群 42.5%［68/160 名］）、「神経系障害」（HOE901/AVE0010 群 11.8%［19/161 名］、リキシセナチド群 6.9%［11/160 名］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（HOE901/AVE0010 群 8.1%［13/161 名］、リキシセナチド群 11.9%［19/160 名］）であった。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合において、HOE901/AVE0010 群で PT 別で 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 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。
インスリン グラルギン群で PT 別で 5%以上の患者に認められ、HOE901/AVE0010 群と比較して発現割合が高かった TEAE は「上咽頭炎」（HOE901/AVE0010 群 17.9%［92/515 名］、インスリン グラルギン群 22.8%［118/518 名］）であった。

EFC14112 試験において、HOE901/AVE0010 群で PT 別で 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 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。
リキシセナチド群で PT 別で 5%以上の患者に認められ、HOE901/AVE0010 群と比較して発現割合が高かった TEAE は、「悪心」（HOE901/AVE0010 群 14.3%［23/161 名］、リキシセナチド群 26.9%［43/160 名］）、「下痢」（HOE901/AVE0010 群 5.0%［8/161 名］、リキシセナチド群 6.3%［10/160 名］）、「便秘」（HOE901/AVE0010 群 1.2%［2/161 名］、リキシセナチド群 5.6%［9/160 名］）及び「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］）であった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における TEAE において、HOE901/AVE0010 群で多く認められた PT 別の TEAE は主要投与期間（26 週間）とおおむね同様であった。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（[Module 2.7.6 の表 18]）。

表 22 - いずれかの投与群で PT 別で 2%以上に認められた 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)	Risk difference (95% CI) [2]	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)	Risk difference (95% CI) [3]
感染症および寄生虫症	156 (30.3%)	176 (34.0%)		62 (38.5%)	63 (39.4%)	
上咽頭炎	92 (17.9%)	118 (22.8%)	-4.9% (-9.81%, -0.02%)	38 (23.6%)	35 (21.9%)	1.7% (-7.44%, 10.90%)
インフルエンザ	15 (2.9%)	8 (1.5%)	1.4% (-0.43%, 3.17%)	0	7 (4.4%)	-4.4% (-7.74%, -1.01%)
胃腸炎	9 (1.7%)	8 (1.5%)	0.2% (-1.35%, 1.76%)	5 (3.1%)	6 (3.8%)	-0.6% (-4.63%, 3.34%)
膀胱炎	8 (1.6%)	2 (0.4%)	1.2% (-0.08%, 2.42%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	-1.3% (-4.22%, 1.71%)
気管支炎	4 (0.8%)	7 (1.4%)	-0.6% (-1.82%, 0.68%)	4 (2.5%)	6 (3.8%)	-1.3% (-5.07%, 2.54%)
結膜炎	1 (0.2%)	4 (0.8%)	-0.6% (-1.50%, 0.35%)	5 (3.1%)	0	3.1% (0.19%, 6.02%)
代謝および栄養障害	22 (4.3%)	11 (2.1%)		8 (5.0%)	7 (4.4%)	
食欲減退	16 (3.1%)	0	3.1% (1.52%, 4.69%)	5 (3.1%)	5 (3.1%)	-0.0% (-3.82%, 3.78%)
神経系障害	36 (7.0%)	40 (7.7%)		19 (11.8%)	11 (6.9%)	
浮動性めまい	9 (1.7%)	10 (1.9%)	-0.2% (-1.82%, 1.45%)	4 (2.5%)	2 (1.3%)	1.2% (-1.72%, 4.19%)
頭痛	6 (1.2%)	12 (2.3%)	-1.2% (-2.78%, 0.48%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0.6% (-2.09%, 3.32%)
傾眠	2 (0.4%)	0	0.4% (-0.37%, 1.14%)	6 (3.7%)	1 (0.6%)	3.1% (-0.07%, 6.27%)
胃腸障害	153 (29.7%)	61 (11.8%)		47 (29.2%)	68 (42.5%)	
悪心	68 (13.2%)	7 (1.4%)	11.9% (8.78%, 14.93%)	23 (14.3%)	43 (26.9%)	-12.6% (-21.33%, -3.85%)
下痢	25 (4.9%)	9 (1.7%)	3.1% (0.95%, 5.29%)	8 (5.0%)	10 (6.3%)	-1.3% (-6.31%, 3.75%)
腹部不快感	21 (4.1%)	0	4.1% (2.30%, 5.86%)	7 (4.3%)	2 (1.3%)	3.1% (-0.49%, 6.69%)
便秘	15 (2.9%)	5 (1.0%)	1.9% (0.27%, 3.62%)	2 (1.2%)	9 (5.6%)	-4.4% (-8.34%, -0.42%)
嘔吐	14 (2.7%)	4 (0.8%)	1.9% (0.35%, 3.54%)	9 (5.6%)	8 (5.0%)	0.6% (-4.31%, 5.49%)
消化不良	12 (2.3%)	1 (0.2%)	2.1% (0.73%, 3.54%)	4 (2.5%)	9 (5.6%)	-3.1% (-7.44%, 1.16%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Insulin glargine comparative study pool[1] LixiLan (N=515)	 Insulin glargine (N=518)	 Risk difference (95% CI) [2]	EFC14112 LixiLan (N=161)	 Lixisenatide (N=160)	 Risk difference (95% CI) [3]
皮膚および皮下組織障害	30 (5.8%)	42 (8.1%)		16 (9.9%)	11 (6.9%)	
湿疹	5 (1.0%)	6 (1.2%)	-0.2% (-1.44%, 1.06%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	0.6% (-2.58%, 3.80%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (11.7%)	56 (10.8%)		16 (9.9%)	15 (9.4%)	
背部痛	21 (4.1%)	19 (3.7%)	0.4% (-1.94%, 2.76%)	5 (3.1%)	5 (3.1%)	-0.0% (-3.82%, 3.78%)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (8.7%)	25 (4.8%)		13 (8.1%)	19 (11.9%)	
注射部位反応	5 (1.0%)	0	1.0% (-0.03%, 1.97%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	-1.9% (-4.59%, 0.83%)
傷害、中毒および処置合併症	21 (4.1%)	51 (9.8%)		14 (8.7%)	11 (6.9%)	
挫傷	1 (0.2%)	9 (1.7%)	-1.5% (-2.78%, -0.30%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	-1.9% (-5.08%, 1.31%)
靭帯捻挫	1 (0.2%)	7 (1.4%)	-1.2% (-2.28%, -0.03%)	7 (4.3%)	3 (1.9%)	2.5% (-1.31%, 6.26%)
転倒	0	11 (2.1%)	-2.1% (-3.47%, -0.78%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	-1.3% (-3.68%, 1.17%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113. MedDRA version: 20.1.

[2] Risk difference (risk in LixiLan group - risk in insulin glargine group) and 95% confidence interval are based on the fixed effect meta-analysis using Cochran-Mantel-Haenszel weights. [3] Risk difference (risk in LixiLan group - risk in lixisenatide group) and 95% confidence interval are based on asymptotic Wald method.

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, IMP: Investigational medicinal product, CI: Confidence Interval.

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.

Only SOC with at least one PT ≥ 2 % in at least one treatment group are presented.

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.

The risk difference and 95% CI are not provided when a PT < 0.5% in both treatment groups.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_riskdif_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_riskdif_p3_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

3.1.1.3 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

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）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE を付録 1.3.1.2 に示す。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。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合において、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、「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］）であった。

EFC14112 試験において、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、「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。

国内第 III 相試験の主要投与期間（26 週間）において、HOE901/AVE0010 群における治験薬との因果関係が否定できない TEAE のほとんどが「胃腸障害」（SOC）であり（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］）、これらの PT 別の TEAE の発現割合はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高く、さらに全般的に HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で高かった。

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。PT 別で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は主要投与期間（26 週間）とおおむね同様であり、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（[Module 2.7.6 の表 18]）。

3.1.1.4 重症度別の TEAE

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）における重症度別の TEAE の要約を付録 1.3.1.3 に示す。いずれの投与群においても、ほとんどの TEAE は軽度であった。

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 TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における重症度別の TEAE について、投与後 26 週以降に認められた重度の TEAE は HOE901/AVE0010 群の「坐骨骨折」1 名、リキシセナチド群の「上腕骨骨折」1 名及び「大腿骨頚部骨折」1 名のみであり、投与後 26 週以降に重度の 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（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.43]）。

3.1.1.5　発現時期別の TEAE

本項では、血糖降下薬使用時に注意すべき事象である低血糖及び GLP-1 受容体作動薬の投与初期に多く報告されている胃腸障害（「悪心」、「嘔吐」、「下痢」）の発現時期を中心に記述した。

主要投与期間（26 週間）における国内第 III 相試験の血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現時期については、インスリン未治療患者（EFC14114 試験、EFC14112 試験）及びインスリン既治療患者（EFC14113 試験）において、いずれの投与群においても投与後 26 週時までに明らかな傾向は認められなかった。なお、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）においては、HOE901/AVE0010 群における投与後 26 週から 52 週までの継続投与期間での症候性低血糖の発現件数が主要投与期間（26 週間）の発現件数と比較して増加する傾向は認められず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与による症候性低血糖の発現に安全性の懸念は認められなかった（付録 3.1.1.3、付録 2.1.1.6、付録 4.1.1.3、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.4.22] [Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.4.24]）。

「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。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において、投与後 26 週から 52 週までの継続投与期間で「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」を発現する患者は HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群ともに少数であり、投与後 52 週までにこれらの事象の発現が経時的に増加する傾向は示されなかった（3.1.1.6項）。

その他、重篤又は治験薬の投与中止に至った TEAE を含む全ての TEAE や、重要な有害事象として評価した各事象の発現において、いずれの事象においても全般的に HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与による経時的な発現リスクの増加は認められなかった（3.1.1.1項～3.1.6項）。

3.1.1.6 胃腸障害

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、リキシセナチドを配合した HOE901/AVE0010 においてもこれらの有害事象について注意深く評価を行った。

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（表 22）。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%］）（表 23）。

「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%］）。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（表 25）。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（3.1.1.4項、3.1.3項）。

「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」について、初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 1、図 2、付録 1.3.1.11、付録 2.1.2.2、付録 1.3.1.20、付録 2.1.2.5、週ごとの発現割合を付録 1.3.1.6、付録 2.1.2.1、付録 1.3.1.13、付録 2.1.2.4、付録 1.3.1.22、付録 2.1.2.7、再発も含めた週ごとの発現割合を図 3、図 4、付録 1.3.1.12、付録 2.1.2.3、付録 1.3.1.21、付録 2.1.2.6 にそれぞれ示す。また、これらの事象の発現による治験薬の投与中止時期を図 5、図 6、付録 1.3.1.7、付録 1.3.1.8、付録 1.3.1.14～付録 1.3.1.17、付録 1.3.1.23～付録 1.3.1.26 に示す。

「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。

「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（付録 1.3.1.4、付録 1.3.1.9、付録 1.3.1.18）。

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。また、いずれの投与群においても投与後 26 週以降に治験薬の投与中止に至った「胃腸障害」（SOC）を発現した患者は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 の 11.3.2 項]、付録 1.3.1.5、付録 1.3.1.10、付録 1.3.1.19）。

表 23 - 「胃腸障害」（SOC）、「悪心」及び「嘔吐」（PT）の相対リスク及びリスク差 - 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)
Gastrointestinal disorders (SOC)				
Number of patients with events, n (%)	153 (29.7%)	61 (11.8%)	47 (29.2%)	68 (42.5%)
Relative Risk (95% CI vs comparators)	2.52 (1.92, 3.31)		0.69 (0.51, 0.93)	
Risk difference (95% CI vs comparators)	17.93% (13.13%, 22.74%)		-13.31% (-23.70%, -2.92%)	
Nausea (PT)				
Number of patients with events, n (%)	68 (13.2%)	7 (1.4%)	23 (14.3%)	43 (26.9%)
Relative Risk (95% CI vs comparators)	9.77 (4.53, 21.08)		0.53 (0.34, 0.84)	
Risk difference (95% CI vs comparators)	11.86% (8.78%, 14.93%)		-12.59% (-21.33%, -3.85%)	
Vomiting (PT)				
Number of patients with events, n (%)	14 (2.7%)	4 (0.8%)	9 (5.6%)	8 (5.0%)
Relative Risk (95% CI vs comparators)	3.52 (1.17, 10.63)		1.12 (0.44, 2.82)	
Risk difference (95% CI vs comparators)	1.95% (0.35%, 3.54%)		0.59% (-4.31%, 5.49%)	

SOC: System organ class, PT: Preferred term, CI: Confidence interval.

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

Risk difference and 95% CI: calculated using fixed effects meta-analysis with Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights for the analysis with more than one study (LixiLan versus insulin glargine) and asymptotic Wald method for the analysis with one study (LixiLan versus lixisenatide).

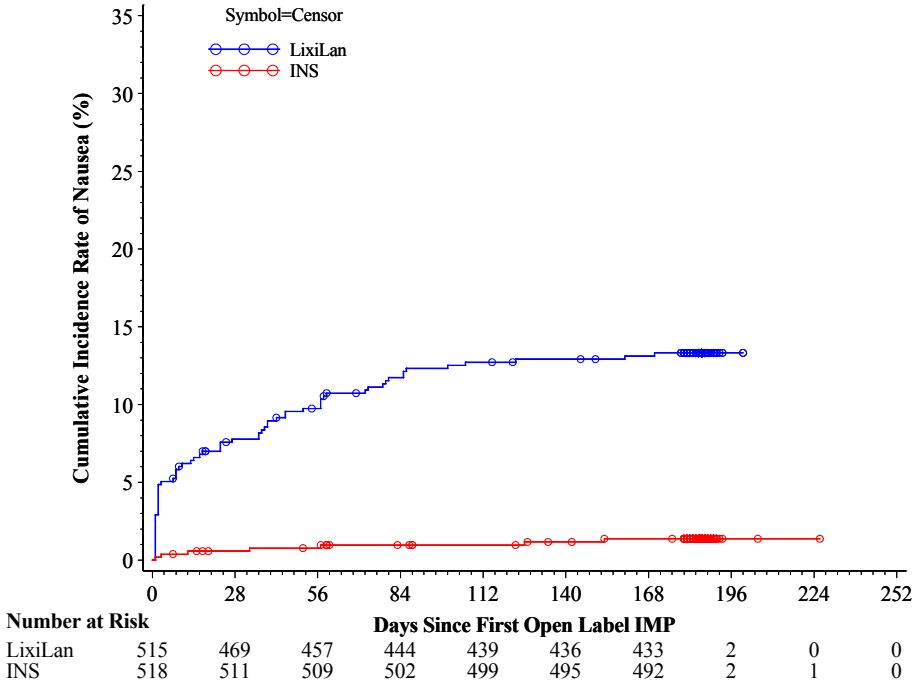
Relative risk and 95% CI: calculated using CMH method stratified by study for the analysis with more than one study (LixiLan versus insulin glargine) and asymptotic method for the analysis with one study (LixiLan versus lixisenatide).

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.

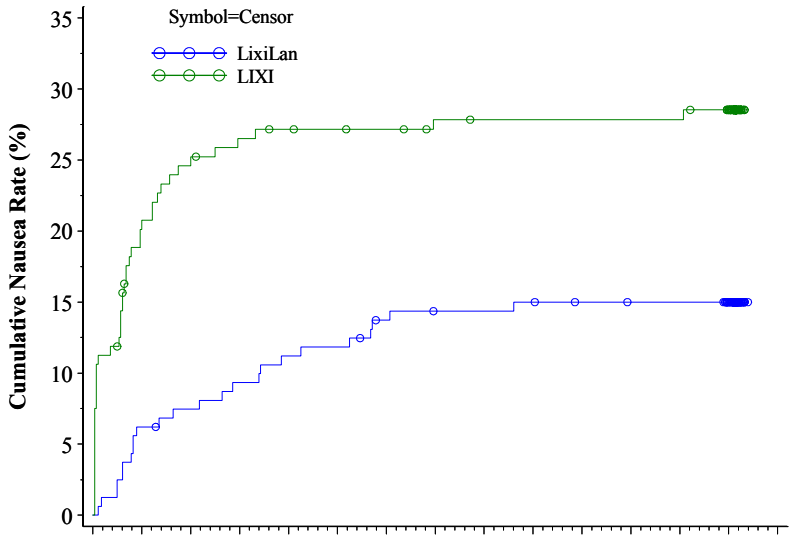
PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_rdrr_navo_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_rdrr_navo_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

図 1 - 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)

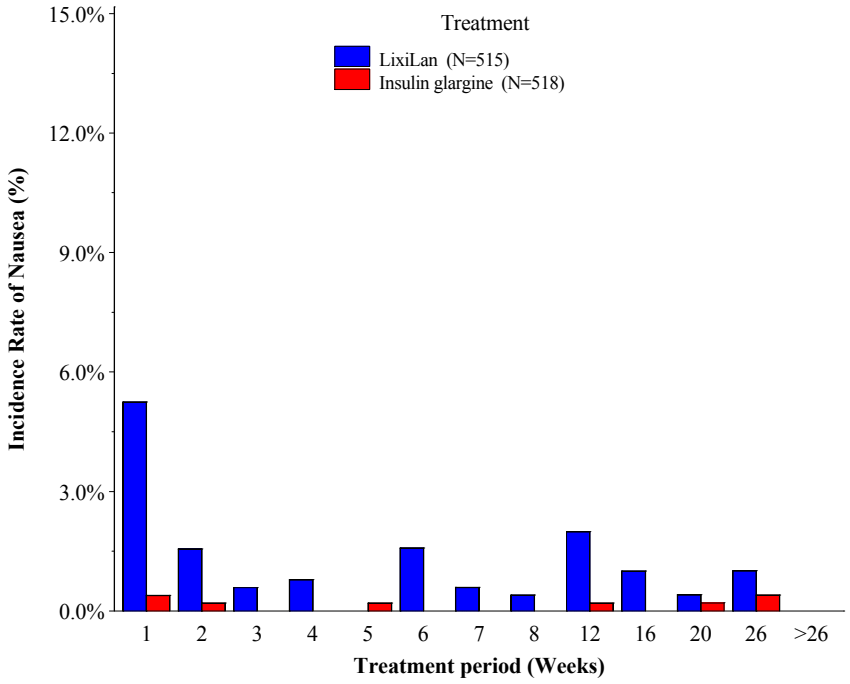
図 2 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）



Number at Risk															
LixiLan	161	151	148	145	142	141	136	134	134	133	131	130	130	120	0
LIXI	160	125	118	114	112	111	110	107	106	106	106	106	106	101	0

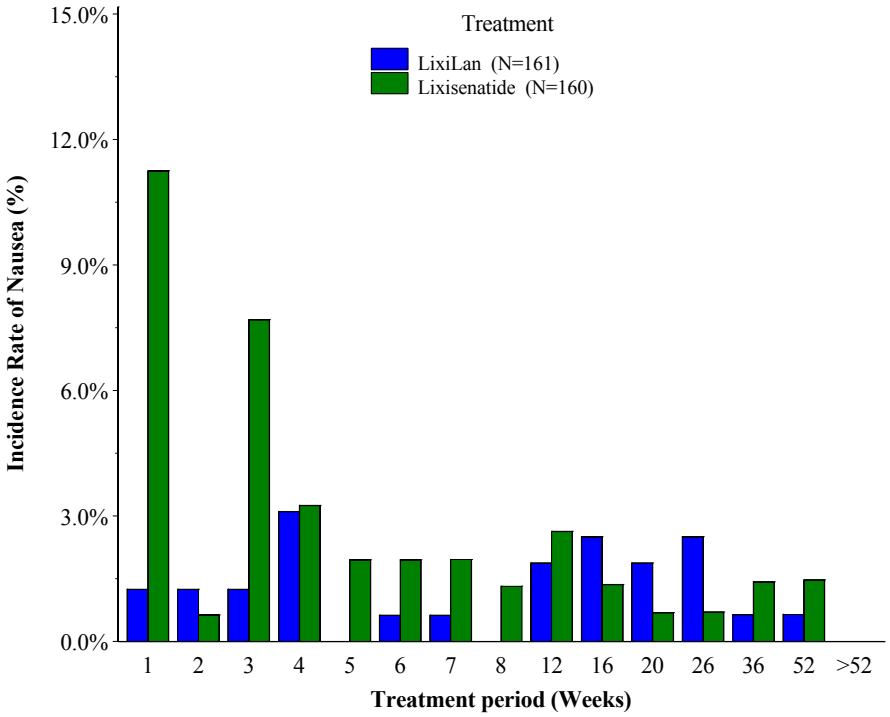
LIXI = Lixisenatide.
The 52-week on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 3 days after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/ae_kp_g.sas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

図 3 - HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における「悪心」（PT）の週ごとの発現割合 - 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）



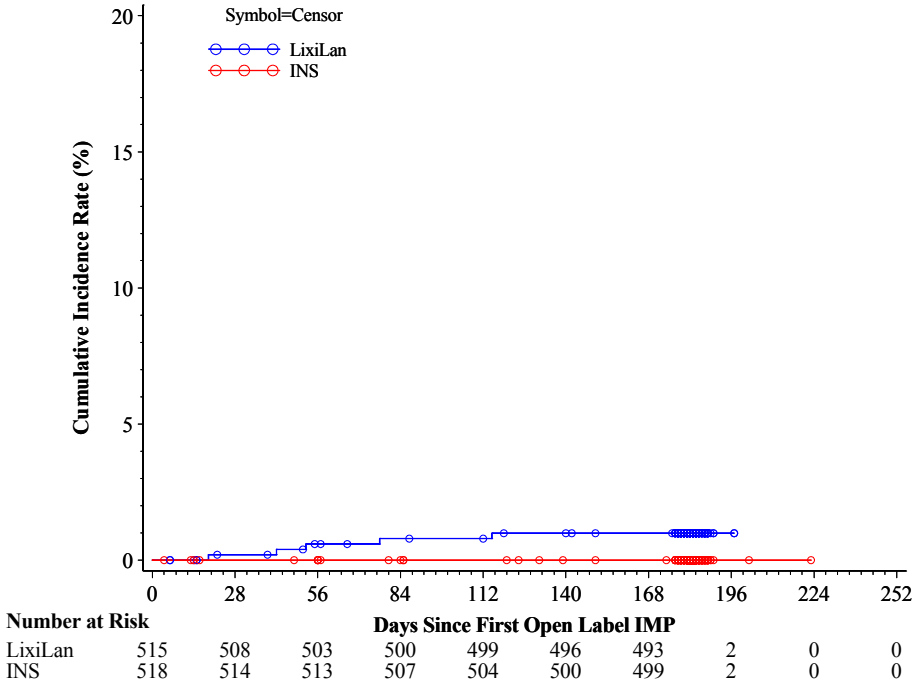
Studies included: EFC14114 and EFC14113.
The recurrent events occurring in a subsequent interval are counted once in the numerator for the corresponding subsequent interval, and the denominator is the number of patients exposed at the beginning of the time interval.
The 26-week on-treatment period is 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_bar_p2_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_bar_p2_s_g_nausea_i.rtf (07JAN2019 - 2:48)

図 4 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）の週ごとの発現割合 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）



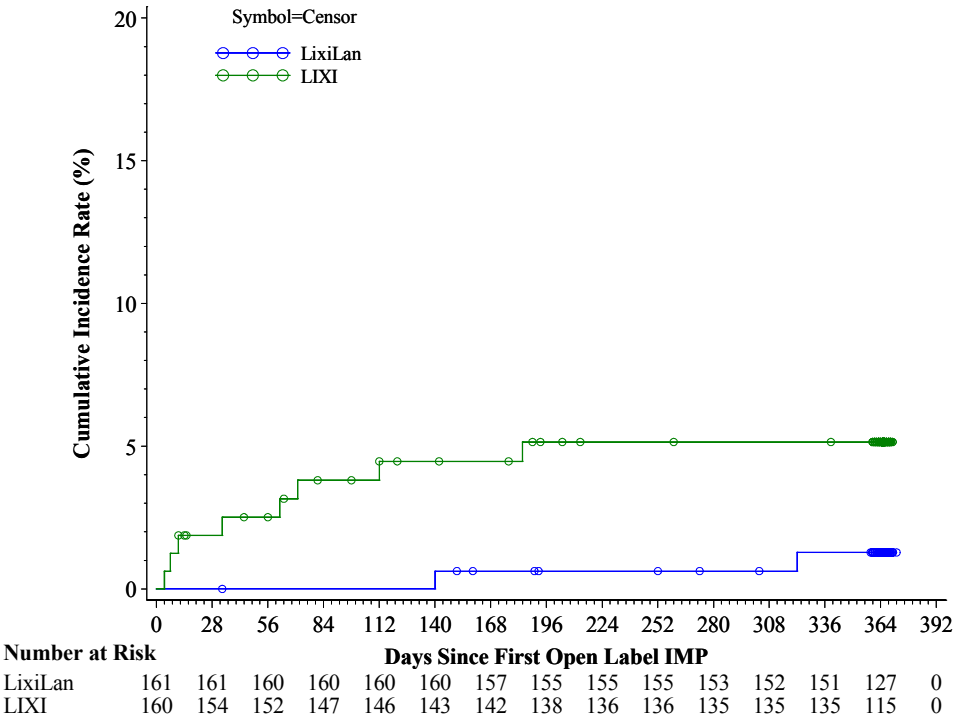
The recurrent events occurring in a subsequent interval are counted once in the numerator for the corresponding subsequent interval, and the denominator is the number of patients exposed at the beginning of the time interval.
The 52-week on-treatment period is defined as the time from the first injection 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/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_bar_e112_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_bar_e112_s_g_nausea_i.rtf (07JAN2019 - 2:48)

図 5 - HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における「悪心」（PT）による治験薬投与中止までの期間の 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_disc_i.rtf (07JAN2019 - 2:48)

図 6 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）による治験薬投与中止までの期間の 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, IMP = Investigational Medicinal Product.
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/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_kp_e112_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_kp_e112_s_g_nausea_disc_i.rtf (07JAN2019 - 2:48)

3.1.2 死亡

国内第 III 相試験における死亡例の一覧を付録 1.3.2.1 に示す。国内第 III 相試験において、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群 1 名及び EFC14112 試験のリキシセナチド群 1 名に死亡に至った TEAE が報告された。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った TEAE はリキシセナチド群 1 名に認められた「うっ血性心不全」のみであった。これらの死亡例の概要を以下に示す。

- 患者番号 L14114000000004*（68 歳、男性、HOE901/AVE0010 群）：
  Day 150、重篤な TEAE として「心障害」（重度）が報告された。患者は温泉施設の浴槽で心肺停止し、蘇生処置が行われ病院に救急搬送された。直ちに気管挿管され処置が行われたが、患者は回復することなく死亡に至った。治験薬最終投与日は Day 150 であった。同日の空腹時血糖は 116 mg/dL（ベースライン 146 mg/dL）であった。死亡時画像診断により、大動脈瘤破裂、大動脈解離又は脳出血などの明らかな直接的死因は特定されず、最終的に死因は心疾患と判断された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

- 患者番号 L14112000000005*（71 歳、女性、リキシセナチド群）：
  Day 167、試験開始前より合併していた「心房細動」の悪化（軽度）及び重篤な TEAE として「うっ血性心不全」（重度）が報告された。顔のほてり及び心電図異常が認められた。Day 176、感冒症状が認められた。Day 177、息苦しさを訴え患者は医療機関を受診し、別の病院に救急搬送され入院となった。同日、「うっ血性心不全」の発現により治験薬の投与は中止された。Day 178、重篤な TEAE として「肺胞出血」（重度）が報告された。同日夜、患者は死亡した。死因は「うっ血性心不全」及び「肺胞出血」と報告された。「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、「肺胞出血」と治験薬との因果関係は否定された。

3.1.3 その他の重篤な有害事象

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）における重篤な TEAE を表 24に示す。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。

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。これらの PT 別の TEAE においても特定の臨床的傾向は認められず、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（[Module 5.3.5.1-1 の 11.4.2 項]）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

国内第III相試験において治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なTEAEは、EFC14114試験とEFC14113試験の併合でHOE901/AVE0010群2名（「大腸ポリープ」、「低血糖」が各1名）及びインスリン グラルギン群1名（「低血糖性意識消失／誤嚥性肺炎／低血糖性脳症」）、EFC14112試験でリキシセナチド群2名（「胆汁うっ滞性黄疸」、「うっ血性心不全」が各1名、「うっ血性心不全」は死亡に至った患者と同一［3.1.2項］）に認められ、いずれの投与群においても少数であった。これらの治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なTEAEの概要を以下に示す。なお、国内第III相試験における全ての重篤な有害事象の一覧を付録1.3.3.1に示した。

- 患者番号L14114000000006*（63歳、男性、HOE901/AVE0010群）：
  Day 78、重篤なTEAEとして「大腸ポリープ」（中等度）が報告された。患者には大腸ポリープ切除術歴があり、大腸内視鏡検査後、再度大腸ポリープ切除が必要と判断された。内視鏡的大腸ポリープ粘膜切除術が施行された。ポリープは悪性のものではなく、術後に回復が確認された。患者は試験開始前から大腸ポリープを合併しており、「大腸ポリープ」と治験薬との因果関係は低いと考えられたが、インスリンの細胞増殖作用を考慮し、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

- 患者番号L14113000000002*（64歳、女性、HOE901/AVE0010群）：
  Day 78、「偶発的過量投与」（中等度）が報告された。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。Day 80、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として報告され入院した。患者は1週間後に「低血糖」から回復し、試験を継続した。治験責任医師により「偶発的過量投与」と治験薬との因果関係は否定され、「低血糖」と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

- 患者番号L14113000000001*（63歳、女性、インスリン グラルギン群）：
  Day 80、重篤なTEAEとして「自殺企図」（重度）、「企図的過量投与」（重度）、「低血糖性意識消失」（重度）及び「誤嚥性肺炎」（重度）が報告された。患者は自殺目的で処方用量を超える治験薬及び経口血糖降下薬を投与し入院となった。「自殺企図」、「企図的過量投与」及び「低血糖性意識消失」の発現により治験薬の投与は中止された。Day 83、重篤なTEAEとして「低血糖性脳症」（重度）が報告され、患者は入院の延長に至った。患者はDay 82に「低血糖性意識消失」、Day 134に「誤嚥性肺炎」から回復し、「低血糖性脳症」は最終報告の時点で軽快が確認された。治験責任医師により「自殺企図」及び「企図的過量投与」と治験薬との因果関係は否定され、「低血糖性意識消失」、「誤嚥性肺炎」及び「低血糖性脳症」と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

- 患者番号 L14112000000007*（70 歳、女性、リキシセナチド群）：
  Day 183、「胆汁うっ滞性黄疸」（軽度）が報告された。ALT は 130 IU/L（2.89 × ULN）、AST は 60 IU/L（1.5 × ULN）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（G-GT）は 355 IU/L、総ビリルビンは 2.1 mg/dL であった。Day 211、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（中等度）及び「胆石症」（中等度）が報告された。ALT は 316 IU/L（7.02 × ULN）、AST は 440 IU/L（11 × ULN）、G-GT は 614 IU/L、総ビリルビンは 4.4 mg/dL であった。同日、腹部超音波検査で胆石が確認され、重篤な TEAE として「胆汁うっ滞性黄疸」（中等度）が報告された。「胆汁うっ滞性黄疸」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の発現により治験薬の投与は中止された。患者は Day 225 に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、Day 295 に「胆汁うっ滞性黄疸」から回復した。治験責任医師により「胆汁うっ滞性黄疸」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「胆石症」と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

- 患者番号 L14112000000005*（71 歳、女性、リキシセナチド群）：
  （3.1.2項［死亡］参照）

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 24 - 重篤な 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			
	LixiLan (N=515)		Insulin glargine (N=518)		LixiLan (N=161)		Lixisenatide (N=160)	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	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])
Any class	12 (2.3%)	15 (5.89)	19 (3.7%)	25 (9.69)	5 (3.1%)	6 (7.39)	4 (2.5%)	6 (7.97)
感染症および寄生虫症	2 (0.4%)	2 (0.79)	5 (1.0%)	5 (1.94)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
出血性腸憩室炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	3 (0.6%)	3 (1.16)	2 (1.2%)	2 (2.46)	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
乳癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
子宮頚部癌第４期	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
浸潤性乳管癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	2 (0.4%)	2 (0.78)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
低血糖	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	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])
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
水中毒	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
精神障害	0	0	2 (0.4%)	2 (0.78)	0	0	0	0
自殺企図	0	0	2 (0.4%)	2 (0.78)	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	4 (0.8%)	5 (1.94)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2%)	1 (0.39)	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
低血糖性脳症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
低血糖性意識消失	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
失神	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
眼障害	4 (0.8%)	4 (1.57)	0	0	0	0	0	0
白内障	3 (0.6%)	3 (1.18)	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.4%)	3 (1.18)	1 (0.2%)	1 (0.39)	1 (0.6%)	1 (1.23)	1 (0.6%)	1 (1.33)
狭心症	1 (0.2%)	1 (0.39)	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
心障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
冠動脈解離	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
心筋虚血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0

	Insulin glargine comparative study pool[1]				EFC14112			
	LixiLan (N=515)		Insulin glargine (N=518)		LixiLan (N=161)		Lixisenatide (N=160)	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	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])
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
肺胞出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
大腸ポリープ	1 (0.2%)	1 (0.39)	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
心房中隔欠損症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.23)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4%)	2 (0.79)	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Insulin glargine comparative study pool[1] LixiLan (N=515) n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])	Insulin glargine (N=518) n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])	EFC14112 LixiLan (N=161) n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])	Lixisenatide (N=160) n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])
血管ステント再狭窄	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (0.8%)	4 (1.55)	0	0	1 (0.6%)	2 (2.66)
心臓挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
企図的過量投与	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
半月板損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
胸骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
血管偽動脈瘤	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0

[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, SOC: System organ class, PT: Preferred Term, IMP: Investigational medicinal product.

MedDRA version: 20.1.

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

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_ptyr_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ptyr_p3_j_s_t_serious_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

3.1.4　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 25に示す。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。

HOE901/AVE0010 群において 2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った PT 別の TEAE は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で「悪心」（1.0%［5/515 名］）及び「好中球減少症」（0.4%［2/515 名］）、EFC14112 試験で「悪心」（1.2%［2/161 名］）であった。

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 5.3.5.1-1 の 11.4.3 項]）。

症候性低血糖の発現による治験薬の投与中止を2.1項、胃腸障害の発現による治験薬の投与中止を3.1.1.6項にそれぞれ示す。

表 25 - 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
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%)

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)
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
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)

3.1.5 その他の重要な有害事象

本項では1.1.3.1.2項で定義した重要な特定の有害事象について記述した。

3.1.5.1 注射部位反応

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）における注射部位反応の要約を表 26に示す。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（付録 1.3.4.1、3.1.3項、3.1.4項）。

注射部位反応の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロットを付録 1.3.4.2、付録 1.3.4.3、注射部位反応の再発も含めて治験薬投与期間に認められた週ごとの発現割合を付録 1.3.4.4、付録 1.3.4.5、注射部位反応の患者ごとの発現件数の要約を付録 1.3.4.6 にそれぞれ示す。いずれの投与群においても注射部位反応を発現した患者の割合は全般的に低く、初回発現時期に明らかな傾向は見られなかった。いずれの投与群においてもほとんどの患者の注射部位反応は 1 件のみの発現であり、注射部位反応を 2 件発現した患者は EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の HOE901/AVE0010 群の 2 名（0.4%［2/515 名］）のみであった。

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おらず、いずれの投与群においても 52 週間の投与期間を通じて注射部位反応を 2 件以上発現した患者は認められなかった（付録 1.3.4.7）。

注射部位反応の曝露期間で調整した発現率及び相対リスクを付録 1.3.4.8、付録 1.3.4.9 に示す。主要投与期間（26 週間）におけるインスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の注射部位反応の相対リスクは 2.57（95%信頼区間：0.83, 9.46）、全投与期間（52 週間）におけるリキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の注射部位反応の相対リスクは 0.33（95%信頼区間：0.11, 0.91）であり、インスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して、HOE901/AVE0010 群における注射部位反応の発現リスクの増加は認められなかった。

表 26 - 注射部位反応 - 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	
Preferred Term n (%)	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Any injection site reactions	10 (1.9%)	4 (0.8%)	5 (3.1%)	11 (6.9%)
注射部位反応	5 (1.0%)	0	1 (0.6%)	4 (2.5%)
注射部位内出血	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.6%)	0
注射部位不快感	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位湿疹	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位出血	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
注射部位そう痒感	1 (0.2%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)
注射部位紅斑	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.6%)
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.6%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

n (%) = number and percentage of patients with at least one injection site reaction.

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.

Note: table includes patients experiencing injection site reactions identified by searching the preferred term coded from the investigator reported terms of all adverse events using the term "injection site".

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT in the LixiLan group based on the insulin glargine comparative study pooled data.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_p3_j_s_t_isr_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

3.1.5.2 アレルギー反応

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）におけるアレルギー反応の要約を表 27に示す。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（3.1.3項、3.1.4項）。

アレルギー反応の初回発現までの期間のKaplan-Meierプロットを付録1.3.5.1及び付録1.3.5.2に示す。いずれの投与群においてもアレルギー反応を発現した患者の割合は全般的に低く、発現時期に一定の傾向は認められなかった。

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（[Module 5.3.5.1-1 の 11.4.5.2 項]）。

アレルギー反応の曝露期間で調整した発現率及び相対リスクを付録1.3.5.3及び付録1.3.5.4に示す。主要投与期間（26週間）におけるインスリン グラルギン群に対するHOE901/AVE0010群のアレルギー反応の相対リスクは1.01（95%信頼区間：0.45, 2.30）、全投与期間（52週間）におけるリキシセナチド群に対するHOE901/AVE0010群のアレルギー反応の相対リスクは1.06（95%信頼区間：0.35, 3.37）であり、インスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して、HOE901/AVE0010群におけるアレルギー反応の発現リスクの増加は認められなかった。

アレルギー反応を発現した患者の抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無（陽性又は陰性）、抗体価／抗体濃度に関する一覧を付録1.3.5.5に示した。

表27 - アレルギー反応に関連する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	
Preferred Term n (%)	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Any allergic reactions	12 (2.3%)	12 (2.3%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0
季節性アレルギー	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
喘息	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	1 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
湿疹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.6%)
食物アレルギー	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位湿疹	1 (0.2%)	0	0	0
発疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.6%)	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0
造影剤アレルギー	0	1 (0.2%)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
薬疹	0	0	0	1 (0.6%)

Preferred Term n (%)	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
注射部位紅斑	0	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.2%)	0	0
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.6%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

n (%) = number and percentage of patients with any cases reported on the AE form for allergic reaction along with complementary form.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT 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_pt_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_p3_j_s_t_ar_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

3.1.5.3 膵炎との関連が疑われる TEAE

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）における血清リパーゼ又はアミラーゼの ULN の 2 倍超の増加に関連する TEAE の要約を表 28に示す。リパーゼ又はアミラーゼの増加に関連する 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（3.1.3項、3.1.4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 ULN 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、膵炎のリスク増加を示唆する結果は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 の 11.4.5.3 項]）。

リパーゼ又はアミラーゼの増加に関連する TEAE の曝露期間で調整した発現率及び相対リスクを付録 1.3.6.1 及び付録 1.3.6.2、リパーゼ及びアミラーゼの臨床検査値に関する評価について5.1項に示した。

表 28 - 基準値上限の 2 倍を超える血清リパーゼ又はアミラーゼの増加に関連する 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	
Preferred Term n (%)	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Any	2 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
リパーゼ増加	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
膵酵素増加	1 (0.2%)	0	0	0
アミラーゼ増加	0	2 (0.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
急性膵炎	0	0	0	1 (0.6%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

ULN = Upper limit of normal.

n (%) = number and percentage of patients with any cases reported on the AE form for increased amylase and/or lipase >2ULN along with complementary form.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT 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_pt_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_p3_j_s_t_panc_i.rtf (07DEC2018 - 7:27)

3.1.5.4 甲状腺障害

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」）の要約を表 29に示す。良性の甲状腺障害に関連する TEAE 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。

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（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.43]）。HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に、甲状腺障害のリスク増加を示唆する結果は認められなかった。

良性の甲状腺障害に関連する TEAE の曝露期間で調整した発現率及び相対リスクを付録 1.3.7.1 及び付録 1.3.7.2、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の臨床検査値に関する評価について5.2項に示した。

表 29 - 良性の甲状腺障害に関連する 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	
Preferred Term n (%)	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Any TEAE related to benign neoplasm of thyroid or thyroid C-cell hyperplasia	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺嚢腫	0	1 (0.2%)	0	0

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

Note: Table sorted by decreasing frequency of PT 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_sum_thyroid_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sum_thyroid_p3_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:27)

3.1.5.5 肝障害

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」）の要約を表 30に示す。肝障害に関連する 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 1.5%（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。

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（付録 1.3.8.1）。ALT の ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンの ULN の 2 倍超の増加がリキシセナチド群の 1 名（患者番号 L14112000000007*）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（3.1.3項）。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。

肝機能検査に関する評価について5.7項に示した。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 30 - 肝障害に関連する 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			
	LixiLan (N=515)		Insulin glargine (N=518)		LixiLan (N=161)		Lixisenatide (N=160)	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	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])
Any class	3 (0.6%)	3 (1.18)	8 (1.5%)	9 (3.49)	4 (2.5%)	4 (4.93)	5 (3.1%)	5 (6.64)
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	2 (0.4%)	2 (0.78)	0	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	2 (0.4%)	2 (0.78)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
胃静脈瘤	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.4%)	2 (0.79)	5 (1.0%)	5 (1.94)	3 (1.9%)	3 (3.70)	3 (1.9%)	3 (3.98)
薬物性肝障害	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.2%)	1 (0.39)	1 (0.2%)	1 (0.39)	3 (1.9%)	3 (3.70)	0	0
肝嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
脂肪肝	0	0	3 (0.6%)	3 (1.16)	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)
非アルコール性脂肪肝	0	0	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (0.4%)	2 (0.78)	1 (0.6%)	1 (1.23)	2 (1.3%)	2 (2.66)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.4%)	2 (0.78)	1 (0.6%)	1 (1.23)	1 (0.6%)	1 (1.33)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Insulin glargine comparative study pool[1] LixiLan (N=515) n (%)	 Events (Rate per 100 PY[2])	 Insulin glargine (N=518) n (%)	 Events (Rate per 100 PY[2])	EFC14112 LixiLan (N=161) n (%)	 Events (Rate per 100 PY[2])	 Lixisenatide (N=160) n (%)	 Events (Rate per 100 PY[2])
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (1.33)

[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, SOC: System organ class, PT: Preferred Term, IMP: Investigational medicinal product.

MedDRA version: 20.1.

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.

Hepatic TEAEs are defined by PTs in the drug related hepatic disorders - comprehensive SMQ search (#20000006).

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ptyr_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ptyr_p3_j_s_t_hepatic_i.rtf (07DEC2018 - 7:29)

3.1.5.6 悪性または詳細不明の腫瘍

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験における治験薬投与期（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認められた「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）の要約を表 31に示す。「悪性または詳細不明の腫瘍」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、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なかった。なお、HOE901/AVE0010 群の 1 名（患者番号 L14114000000008*）に認められた「膵新生物」は軽度で良性の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。本患者の血清リパーゼ又はアミラーゼは基準値範囲内であった（[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 15-3-3-list-narratives]）。いずれの投与群においても膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍は認められなかった。

「悪性または詳細不明の腫瘍」の曝露期間で調整した発現率及び相対リスクを付録 1.3.9.1 及び付録 1.3.9.2 に示した。

表 31 -「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）の要約 - 治験薬投与期及び治験薬投与後の観察期間 - 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)
Total patient years of study follow-up	263.6	265.3	160.2	155.6
Male				
Total number of male patients	333	314	104	102
Total patient years of study follow-up	171.1	161.2	104.6	99.8
Female				
Total number of female patients	182	204	57	58
Total patient years of study follow-up	92.5	104.1	55.6	55.9
Any malignant or unspecified tumor	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Pancreatic	1 (0.2%)	0	0	0
膵新生物	1 (0.2%)	0	0	0
Thyroid	0	0	0	0
Lung	0	0	0	0

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
	LixiLan (N=515)	Insulin glargine (N=518)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Breast (female), n/N1 (%)	0/182	2/204 (1.0%)	0/57	0/58
乳癌	0/182	1/204 (0.5%)	0/57	0/58
浸潤性乳管癌	0/182	1/204 (0.5%)	0/57	0/58
Prostate (male), n/N2 (%)	0/333	0/314	0/104	0/102
Colorectal	0	0	0	0
Other cancer[2]	0	1 (0.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
子宮頚部癌第４期	0	1 (0.2%)	0	0
腎癌	0	0	0	1 (0.6%)
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	1 (0.6%)	0

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

[2] All other preferred terms (MedDRA 20.1) within this SMQ (#20000091), excluding lung, colorectal, breast, prostate, thyroid and pancreatic cancers from investigator reported terms

PT = Preferred Term, SMQ = Standardised MedDRA Queries, IMP = Investigational Medicinal Product.

N1= Number of female patients in the Safety population, N2 = Number of male patients in the Safety population.

PTs are based on malignant or unspecified tumor SMQ (#20000091), within MedDRA version 20.1.

Table was sorted by decreasing frequency of PTs within each cancer type by the LixiLan group based on the insulin glargine comparative study pooled data.

Patient years of study follow up: calculated as time from the first injection of IMP to the end of study date.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_smq_malig_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_smq_malig_p3_j_s_t_i.rtf (07FEB2019 - 6:02)

3.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

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 SOC 別の TEAE の発現割合及び 100 人年当たりの発現件数を付録 1.3.1.1、全ての TEAE の SOC 及び PT 別の要約を付録 1.3.1.2 に示す。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における SOC 別の TEAE の発現割合を[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.4]に示す。

これらの TEAE に関して、重要と考えられる SOC 別の TEAE について以下に記述する。

3.1.6.1 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）

主要投与期間（26 週間）において「良性、悪性および詳細不明の新生物」（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 0.8%（4/515 名）、インスリン グラルギン群 1.2%（6/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 0%（0/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「良性、悪性および詳細不明の新生物」（SOC）を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 1.9%（3/161 名）、リキシセナチド群 1.9%（3/160 名）であった。

「良性、悪性および詳細不明の新生物」（SOC）を発現した患者の割合は全般的にいずれの投与群においても低かった。なお、「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）の評価については3.1.5.6項に記述した。

3.1.6.2 免疫系障害

主要投与期間（26 週間）において「免疫系障害」（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 0.6%（3/515 名）、インスリン グラルギン群 0.4%（2/518 名）、EFC14112 試験では全投与期間（52 週間）を通じていずれの投与群においても認められなかった。

「免疫系障害」（SOC）を発現した患者は全般的に極めて少数であり、HOE901/AVE0010 の投与による安全性の懸念は認められなかった。

なお、アレルギー反応については3.1.5.2項に、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が HOE901/AVE0010 の安全性に及ぼす影響については4項に詳述した。

3.1.6.3 代謝および栄養障害

主要投与期間（26 週間）において「代謝および栄養障害」（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 4.3%（22/515 名）、インスリン グラルギン群 2.1%（11/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 5.0%（8/161 名）、リキシセナチド群 4.4%（7/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「代謝および栄養障害」（SOC）を発現した患者の割合は、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。

「代謝および栄養障害」（SOC）を発現した患者の割合は各投与群で同程度であり、各単剤投与時と比較して HOE901/AVE0010 の投与による安全性の懸念は認められなかった。なお、低血糖の評価については2項に記述した。

3.1.6.4　精神障害

主要投与期間（26 週間）において「精神障害」（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 1.4%（7/515 名）、インスリン グラルギン群 3.1%（16/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 0%（0/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「精神障害」（SOC）を発現した患者の割合は、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。

HOE901/AVE0010 群において「精神障害」（SOC）を発現した患者の割合は低く、各単剤投与時と比較して HOE901/AVE0010 の投与による安全性の懸念は認められなかった。

3.1.6.5　心臓障害

主要投与期間（26 週間）において「心臓障害」（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 1.4%（7/515 名）、インスリン グラルギン群 1.5%（8/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「心臓障害」（SOC）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 1.9%（3/160 名）であった。

「心臓障害」（SOC）を発現した患者の割合は全般的にいずれの投与群においても低く、各単剤投与時と比較して HOE901/AVE0010 の投与による安全性の懸念は認められなかった。

なお、糖尿病は、冠動脈疾患、脳卒中及びその他の心血管死に対し発現リスクを約 2 倍増加させることが報告されており(1)、インスリン グラルギン又はリキシセナチドの長期投与時における心血管リスクに対する安全性は、それぞれ大規模心血管アウトカム試験 2 試験（Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention［ORIGIN］試験及び Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome［ELIXA］試験）によって評価されている(2), (3)。インスリン グラルギン又はリキシセナチドそれぞれのいずれの投与時においても、標準治療と比較して心血管疾患又は心血管死の相対リスクの増加を示唆する結果は示されなかった。

3.1.6.6　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。また、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。

HOE901/AVE0010 群において「胃腸障害」（SOC）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。なお、「胃腸障害」（SOC）及び PT「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」に関する評価については3.1.1.6項に記述した。

3.1.6.7　肝胆道系障害

主要投与期間（26 週間）において「肝胆道系障害」（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 0.4%（2/515 名）、インスリン グラルギン群 1.5%（8/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「肝胆道系障害」（SOC）を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 3.7%（6/161 名）、リキシセナチド群 4.4%（7/160 名）であった。

「肝胆道系障害」（SOC）を発現した患者の割合は全般的にいずれの投与群においても低かった。なお、肝障害に関連する TEAE の評価については3.1.5.5項に、肝機能検査に関する評価については5.7項に記述した。

3.1.6.8　腎および尿路障害

主要投与期間（26 週間）において「腎および尿路障害」（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 1.2%（6/515 名）、インスリン グラルギン群 1.5%（8/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「腎および尿路障害」（SOC）を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）であった。

「腎および尿路障害」（SOC）を発現した患者の割合は全般的にいずれの投与群においても低く、各単剤投与時と比較して HOE901/AVE0010 の投与による安全性の懸念は認められなかった。なお、腎機能検査に関する評価については5.6項に記述した。

3.1.6.9　一般・全身障害および投与部位の状態

主要投与期間（26 週間）において「一般・全身障害および投与部位の状態」（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 8.7%（45/515 名）、インスリン グラルギン群 4.8%（25/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 8.1%（13/161 名）、リキシセナチド群 11.9%（19/160 名）であった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「一般・全身障害および投与部位の状態」（SOC）を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 10.6%（17/161 名）、リキシセナチド群 15.0%（24/160 名）であった。

このうち HOE901/AVE0010 群で 2%以上の患者に発現した PT 別の TEAE は認められず（付録 1.3.1.2）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（SOC）に分類される TEAE に特定の傾向は見られなかった。なお、注射部位反応の評価については3.1.5.1項に記述した。

3.2　国内第 I 相試験（PDY14115 試験）の結果

20 名の患者に HOE901/AVE0010 5 単位/5 µg、HOE901/AVE0010 10 単位/10 µg、インスリン グラルギン 5 単位及びプラセボが単回投与された（4 投与順序 4 剤 4 期クロスオーバー試験）。

TEAE は HOE901/AVE0010 の 10 単位/10 µg 投与時に 15.0%（3/20 名）の患者に認められた（いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された軽度の「悪心」）。このうち 1 名に血漿グルコース 70 mg/dL 以下の無症候性低血糖が認められたが（2.2項）、悪心の発現と低血糖の関連性は否定された。HOE901/AVE0010 5 単位/5 µg、インスリン グラルギン 5 単位及びプラセボ投与時に TEAE は認められなかった。重篤又は治験薬の投与中止に至った TEAE はいずれの患者においても認められなかった。

注射部位反応及びアレルギー反応はいずれの患者においても認められず、膵酵素、肝機能検査及びその他の評価項目に関連する TEAE の報告はなかった（[Module 5.3.4.2-1 の 11 項]）。

3.3　海外第 II/III 相試験の結果

海外第 II 相試験（ACT12374 試験：治験薬投与期間 24 週間）、海外第 III 相試験（EFC12404 試験、EFC12405 試験：治験薬投与期間 30 週間）における有害事象の要約を以下に示す（[Module 5.3.5.1-6 の 11 項] [Module 5.3.5.1-4 の 11 項] [Module 5.3.5.1-5 の 11 項]）。なお、海外第 II/III 相試験における死亡例の一覧を付録 1.3.2.2 に示した。

ACT12374 試験

323 名の患者がランダム化され、HOE901/AVE0010 群 161 名、インスリン グラルギン群 162 名に治験薬が投与された。治験薬曝露期間の中央値は HOE901/AVE0010 群、インスリン グラルギン群ともに 169.0 日であった。24 週間の治験薬投与期間を完了した患者は、HOE901/AVE0010 群 93.2%（150/161 名）、インスリン グラルギン群 98.1%（159/162 名）であった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 53.4%（86/161 名）、インスリン グラルギン群 50.6%（82/162 名）であった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 5.6%（9/161 名）、インスリン グラルギン群 3.7%（6/162 名）であった。死亡は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は HOE901/AVE0010 群 3.7%（6/161 名）に認められ、インスリン グラルギン群に治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった TEAE（PT）は「悪心」（HOE901/AVE0010 群 7.5%［12/161 名］、インスリン グラルギン群 0%［0/162 名］）であり、インスリン グラルギン群で発現割合の高かった TEAE（PT）は「頭痛」（HOE901/AVE0010 群 5.0%［8/161 名］、インスリン グラルギン群 7.4%［12/162 名］）であった。

注射部位反応は、HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、インスリン グラルギン群 0.6%（1/162 名）に認められた。重篤又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された事象は、HOE901/AVE0010 群、インスリン グラルギン群で各 1 名（各群 0.6%）に報告され、これらの患者に認められた 6 件の事象は全て「アレルギー性鼻炎」であった。アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は認められなかった。

膵炎に関連する事象（臨床症状を有する血清リパーゼ又はアミラーゼの ULN の 2 倍超の増加）又は血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE の報告はなかった。

ULN の 3 倍超の ALT 増加が HOE901/AVE0010 群の 1 名のみに認められた。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

心血管イベント評価委員会により心血管イベントと判定された事象は、HOE901/AVE0010 群 1 名（冠動脈血行再建術）及びインスリン グラルギン群の 1 名（入院を要する不安定狭心症、冠動脈血行再建術）に認められた。

EFC12404 試験

1170 名の患者がランダム化され、HOE901/AVE0010 群 469 名、インスリン グラルギン群 467 名及びリキシセナチド群 233 名に治験薬が投与された。治験薬曝露期間の中央値は 3 投与群ともに 211.0 日であった。30 週間の治験薬投与期間を完了した患者は、HOE901/AVE0010 群 93.8%（440/469 名）、インスリン グラルギン群 94.2%（440/467 名）及びリキシセナチド群 87.6%（205/234 名）であった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 56.9%（267/469 名）、インスリン グラルギン群 48.6%（227/467 名）及びリキシセナチド群 67.4%（157/233 名）であった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 3.8%（18/469 名）、インスリン グラルギン群 4.1%（19/467 名）及びリキシセナチド群 3.9%（9/233 名）であり、各投与群で同程度であった。死亡は 7 名報告され、TEAE による死亡が 6 名（HOE901/AVE0010 群 2 名、インスリン グラルギン群 3 名、リキシセナチド群 1 名）、治験薬投与終了後の有害事象の発現による死亡がインスリン グラルギン群の 1 名に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

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 2.6%（12/469 名）、インスリン グラルギン群 1.9%（9/467 名）及びリキシセナチド群 9.0%（21/233 名）であり、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群と比較してリキシセナチド群で高かった。これは、「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リキシセナチド群で高かったことに起因していた（HOE901/AVE0010 群 0.9%［4/469 名］、インスリン グラルギン群 0.2%［1/467 名］、リキシセナチド群 5.2%［12/233 名］）。また、「蕁麻疹」により治験薬の投与中止に至った患者が HOE901/AVE0010 群の 0.6%（3/469 名）に認められた。

HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群で発現割合の高かった TEAE（PT）は、「悪心」（HOE901/AVE0010 群 9.6%［45/469 名］、インスリン グラルギン群 3.6%［17/467 名］、リキシセナチド群 24.0%［56/233 名］）及び「下痢」（HOE901/AVE0010 群 9.0%［42/469 名］、インスリン グラ

ルギン群 4.3%［20/467 名］、リキシセナチド群 9.0%［21/233 名］）であった。治験薬投与開始初期の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 群で低かった。

注射部位反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 2.6%（12/469 名）、インスリン グラルギン群 1.7%（8/467 名）及びリキシセナチド群 3.0%（7/233 名）であり、いずれの投与群においてもおおむね低かった。重篤と判断された注射部位反応は認められなかった。「注射部位紅斑」により治験薬の投与中止に至った患者がリキシセナチド群の 1 名に認められた。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 1.3%（6/469 名）、インスリン グラルギン群 0.6%（3/467 名）及びリキシセナチド群 0.9%（2/233 名）であり、いずれの投与群においても低かった。アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象として、「蕁麻疹」が HOE901/AVE0010 群 0.6%（3/469 名）及びリキシセナチド群 0.4%（1/233 名）、「アナフィラキシー反応」がリキシセナチド群 0.4%（1/233 名）に認められた。

膵安全性評価委員会によって膵炎と判定された事象はなかった。膵癌がインスリン グラルギン群で 1 名に認められた。

血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE がインスリン グラルギン群 0.2%（1/467 名）に認められ、HOE901/AVE0010 群又はリキシセナチド群では認められなかった。

ALT 増加に関連する TEAE が認められた患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 0.2%（1/469 名）、インスリン グラルギン群 0.4%（2/467 名）及びリキシセナチド群 0.4%（1/233 名）であり、いずれの投与群においても少数であった。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

心血管イベント評価委員会により心血管イベントと判定された事象を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 0.4%（2/469 名）、インスリン グラルギン群 1.5%（7/467 名）及びリキシセナチド群 0.9%（2/233 名）であり、いずれの投与群においても低かった。

EFC12405 試験

736 名の患者がランダム化され、HOE901/AVE0010 群 365 名、インスリン グラルギン群 365 名に治験薬が投与された。治験薬曝露期間の中央値は HOE901/AVE0010 群 211.0 日、インスリン グラルギン群 210.0 日であった。30 週間の治験薬投与期間を完了した患者は、HOE901/AVE0010 群 91.6%（336/367 名）、インスリン グラルギン群 96.2%（355/369 名）であった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 53.4%（195/365 名）、インスリン グラルギン群 52.3%（191/365 名）であった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 5.5%（20/365 名）、インスリン グラルギン群 4.9%（18/365 名）であり、各投与群で同程度であった。死亡は 3 名報告され、死亡に至った TEAE が HOE901/AVE0010 群 1 名（「肺炎」1 名）、インスリン グラルギン群 2 名（「胆嚢癌」1 名、「心肺不全」1 名）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

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 2.7%（10/365 名）、インスリン グラルギン群 0.8%（3/365 名）であり、両投与群ともに低かった。「胃腸障害」（SOC）による治験薬の投与中止は、HOE901/AVE0010 群で 1.1%（4/365 名）に認められ、インスリン グラルギン群では認められなかった。

HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった TEAE（PT）は、「悪心」（HOE901/AVE0010 群 10.4%［38/365 名］、インスリン グラルギン群 0.5%［2/365 名］）、「鼻咽頭炎」（HOE901/AVE0010 群 8.8%［32/365 名］、インスリン グラルギン群 8.8%［32/365 名］）及び「頭痛」（HOE901/AVE0010 群 5.8%［21/365 名］、インスリン グラルギン群 2.7%［10/365 名］）であった。

注射部位反応は HOE901/AVE0010 群では認められず、インスリン グラルギン群で 0.5%（2/365 名）のみに認められた。重篤又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された「アレルギー性鼻炎」がインスリン グラルギン群の 1 名のみに認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。HOE901/AVE0010 群でアレルギー反応と判定された事象は認められなかった。

膵安全性評価委員会によって膵炎と判定された事象はなかった。また、本試験で膵癌の報告はなかった。

血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE がインスリン グラルギン群で 2 名に認められ、HOE901/AVE0010 群では認められなかった。

ALT 増加に関連する TEAE が認められた患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 0.3%（1/365 名）、インスリン グラルギン群 0.5%（2/365 名）であった。Hy’s Law の定義に該当する事象は認められなかった。

心血管イベント評価委員会により心血管イベントと判定された事象を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 1.4%（5/365 名）、インスリン グラルギン群 1.1%（4/365 名）であり、いずれの投与群においても低かった。

3.4 個別有害事象の文章による説明

本申請で評価した国内及び海外試験において、以下の事象を発現した患者について個別症例の叙述を作成した。さらに海外第 III 相試験では、アレルギー反応、膵炎に関連する事象及び心血管イベントについて、評価委員会に送付された全ての事象の叙述を作成した。

これらの個別症例の叙述は、各試験の各総括報告書の 15.3.3 項に示した。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 重症低血糖
- AESI
  - ALT が ULN の 10 倍超、又は Hy's Law に該当する可能性のある事象を有する患者（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超と定義）
  - 妊娠
  - 治験薬の症候性過量投与
- 特定のモニタリングを要する有害事象
  - アレルギー反応
  - 膵炎との関連が疑われる事象（ULN の 2 倍超の膵酵素増加、膵新生物）
  - 血清カルシトニン値の 20 pg/mL 以上の増加
- 抗リキシセナチド抗体の外れ値（抗リキシセナチド抗体濃度が 390 nmol/L 以上）

4　免疫原性

本項では、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産生状況及びこれらの抗体がHOE901/AVE0010 の安全性に及ぼす影響について評価した。

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が観察期間のいずれかの測定時に陽性と判定された場合、当該患者を抗体陽性患者と定義し、症候性低血糖、TEAE、注射部位反応及びアレルギー反応について､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それぞれの有無別(陽性、陰性）に要約した。

4.1　国内第 III 相試験の結果

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。

本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､長期投与の影響については EFC14112 試験の 52 週間の結果に基づき評価した。

4.1.1　抗インスリン グラルギン抗体

抗体の発現割合及び抗体価

EFC14114 試験と EFC14112 試験の併合及び EFC14113 試験での主要投与期間（26 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の産生状況の要約を表 32に示す。

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。

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。

EFC14114 試験と EFC14112 試験の併合及び EFC14113 試験における抗インスリン グラルギン抗体の抗体価の要約を表 33に示す。投与後 26 週時の抗体価の中央値は、EFC14114 試験と EFC14112 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 2.000、インスリン グラルギン群 2.000、EFC14113 試験で HOE901/AVE0010 群 1.000、インスリン グラルギン群 2.000 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。投与後 52 週時での抗インスリン グラルギン抗体の中央値は 2.000 であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.4.1.9] [Module 5.3.5.1-1 の 16.2.5.4.1.13]）。

表 32 - 抗インスリン グラルギン抗体の産生状況 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14112 試験の併合、EFC14113 試験）

		Insulin naïve patient study pool		EFC14113	
		LixiLan[1]	Insulin glargine[2]	LixiLan	Insulin glargine
Visit	Anti-insulin Glargine Antibody Status, n/N1(%)	(N=421)	(N=261)	(N=255)	(N=257)
Baseline	Negative	420/420 (100%)	260/261 (99.6%)	190/253 (75.1%)	169/257 (65.8%)
	Positive	0/420	1/261 (0.4%)	63/253 (24.9%)	88/257 (34.2%)
Week 26	Negative	241/412 (58.5%)	185/257 (72.0%)	181/251 (72.1%)	169/255 (66.3%)
	Positive	171/412 (41.5%)	72/257 (28.0%)	70/251 (27.9%)	86/255 (33.7%)
	Conversion from negative at baseline to positive	171/412 (41.5%)	72/257 (28.0%)	21/251 (8.4%)	11/255 (4.3%)
Prior to rescue	Negative	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	12/14 (85.7%)
	Positive	0/2	0/2	0/2	2/14 (14.3%)
	Conversion from negative at baseline to positive	0/2	0/2	0/2	0/14
Last on-treatment value	Negative	245/417 (58.8%)	186/258 (72.1%)	183/255 (71.8%)	169/256 (66.0%)
	Positive	172/417 (41.2%)	72/258 (27.9%)	72/255 (28.2%)	87/256 (34.0%)
	Conversion from negative at baseline to positive	172/417 (41.2%)	72/258 (27.9%)	22/255 (8.6%)	11/256 (4.3%)

[1] Studies included: EFC14112 and EFC14114. [2] Studies included: EFC14114.

N = the number of patients in the safety population.

N1 = the number of patients with available anti-insulin glargine antibody status in the safety population at the respective visit.

The 26-week on-treatment period for EFC14114 and EFC14113 studies is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 28 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 28 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/ab_byvisit_status_ins_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ab_byvisit_status_ins_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:25)

表 33 - 抗インスリン グラルギン抗体価（1/x）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 EFC14112 試験の併合、EFC14113 試験）

	Insulin naïve patient study pool		EFC14113	
Visit	LixiLan[1] (N=421)	Insulin glargine[2] (N=261)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline				
Number	0	1	63	88
Geometric mean		1.000	2.385	3.471
CV%		NC	290.5577	274.7910
Median		1.000	2.000	2.000
Q1 : Q3		1.000 : 1.000	1.000 : 4.000	1.000 : 8.000
Min : Max		1.00 : 1.00	1.00 : 128.00	1.00 : 256.00
Week 26				
Number	171	72	70	86
Geometric mean	2.823	3.084	1.922	2.116
CV%	162.7102	157.2059	112.6449	139.9417
Median	2.000	2.000	1.000	2.000
Q1 : Q3	1.000 : 8.000	1.500 : 8.000	1.000 : 4.000	1.000 : 4.000
Min : Max	1.00 : 64.00	1.00 : 64.00	1.00 : 16.00	1.00 : 32.00
Percent change from baseline				
Number	0	0	49	75
Geometric mean			NC	NC
CV%			757.4726	-572.0548
Median			0.000	-50.000
Q1 : Q3			-50.000 : 0.000	-75.000 : 0.000
Min : Max			-87.50 : 700.00	-98.44 : 300.00
Prior to rescue				
Number	1	0	0	2
Geometric mean	2.000			2.000
CV%	NC			84.8528
Median	2.000			2.500
Q1 : Q3	2.000 : 2.000			1.000 : 4.000
Min : Max	2.00 : 2.00			1.00 : 4.00
Percent change from baseline				
Number	0	0	0	2
Geometric mean				NC

Visit	Insulin naïve patient study pool		EFC14113	
	LixiLan[1] (N=421)	Insulin glargine[2] (N=261)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
CV%				-28.2843
Median				-62.500
Q1 : Q3				-75.000 : -50.000
Min : Max				-75.00 : -50.00
Last on-treatment value				
Number	172	72	72	87
Geometric mean	2.828	3.084	1.906	2.115
CV%	162.4734	157.2059	112.8746	139.8755
Median	2.000	2.000	1.000	2.000
Q1 : Q3	1.000 : 8.000	1.500 : 8.000	1.000 : 4.000	1.000 : 4.000
Min : Max	1.00 : 64.00	1.00 : 64.00	1.00 : 16.00	1.00 : 32.00
Percent change from baseline				
Number	0	0	50	76
Geometric mean			NC	NC
CV%			765.1397	-575.9220
Median			0.000	-25.000
Q1 : Q3			-50.000 : 0.000	-75.000 : 0.000
Min : Max			-87.50 : 700.00	-98.44 : 300.00

[1] Studies included: EFC14112 and EFC14114. [2] Studies included: EFC14114.

N = the number of patients in the safety population.

Number = number of patients with available anti-insulin glargine antibody assessment in the Safety population at the respective visit.

The 26-week on-treatment period for EFC14114 and EFC14113 studies is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 28 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 28 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/ab_byvisit_insulin_titer_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_byvisit_insulin_titer_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:25)

<u>症候性低血糖</u>

インスリン未治療の患者を対象とした EFC14114 試験及び EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別の血漿グルコース 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、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 20.0%（19/95 名）、陰性患者で 11.2%（18/161 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 12.5%（9/72

名）、陰性患者で 11.8%（22/186 名）、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 13.0%（10/77 名）、陰性患者で 13.1%（11/84 名）であった（付録 3.1.1.9、付録 2.1.3.1）。

インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験での抗インスリン グラルギン抗体の有無別の血漿グルコース 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 群の抗体陽性患者で 19.4%（14/72 名）、陰性患者で 18.6%（34/183 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 21.8%（19/87 名）、陰性患者で 14.2%（24/169 名）であった（付録 4.1.1.8）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別の血漿グルコース 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 群の抗体陽性患者で 20.9%（18/86 名）、陰性患者で 14.7%（11/75 名）であった（付録 2.1.3.2）。

全般的に、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、症候性低血糖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。

TEAE

国内第 III 相試験の併合での主要投与期間（26 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別の TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 68.0%（166/244 名）、陰性患者で 60.7%（260/428 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 57.9%（92/159 名）、陰性患者で 62.0%（220/355 名）であり、いずれの投与群においても抗体陽性患者と陰性患者で同程度であった。HOE901/AVE0010 群で高い割合で認められた PT 別の TEAE の発現割合は、「上咽頭炎」が HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 23.4%（57/244 名）、陰性患者で 16.8%（72/428 名）、「悪心」が抗体陽性患者で 15.6%（38/244 名）、陰性患者で 12.4%（53/428 名）であった（付録 1.4.1.1）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別の TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 79.1%（68/86 名）、陰性患者で 81.3%（61/75 名）であり、抗体陽性患者と陰性患者で同程度であった。PT 別の TEAE においても、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与において抗体の有無による特定の安全性の懸念は見られなかった（付録 1.4.1.2）。

注射部位反応

国内第 III 相試験の併合での主要投与期間（26 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別の注射部位反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 3.3%（8/244 名）、陰性患者で 1.6%（7/428 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 0%（0/159 名）、陰性患者で 1.1%（4/355 名）であった（付録 1.4.1.3）。EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別の注射部位反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 4.7%（4/86 名）、陰性患者で 1.3%（1/75 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.5.3]）。注射部位反応を発現した患者は全般的に少数であり結果は限定的なものであるが、注射部位反応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。

アレルギー反応

国内第 III 相試験の併合での主要投与期間（26 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別のアレルギー反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 2.9%（7/244 名）、陰性患者で 2.1%（9/428 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 1.3%（2/159 名）、陰性患者で 2.8%（10/355 名）であった（付録 1.4.1.4）。EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における抗インスリン グラルギン抗体の有無別のアレルギー反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 5.8%（5/86 名）、陰性患者で 2.7%（2/75 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.6.6]）。アレルギー反応を発現した患者は全般的に少数であり結果は限定的なものであるが、アレルギー反応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。

4.1.2 抗リキシセナチド抗体

抗体の発現割合及び抗体濃度

国内第 III 相試験の併合での主要投与期間（26 週間）における抗リキシセナチド抗体の産生状況の要約を表 34及び[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.4.1.3]に示す。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。

国内第 III 相試験の併合での抗リキシセナチド抗体濃度を表 35及び[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.4.1.11]に示す。ベースライン時に抗リキシセナチド抗体が陽性であった HOE901/AVE0010 群 55 名のうち 53 名及びリキシセナチド群 12 名の全ての患者のベースラインの抗体濃度は定量下限未満であった。投与後 26 週時では、抗体陽性であった患者のうち HOE901/AVE0010 群 385 名、リキシセナチド群 84 名の抗体濃度が定量下限未満であり、抗体濃度が定量可能であった HOE901/AVE0010 群 44 名、リキシセナチド群 36 名の抗体濃度の中央値は HOE901/AVE0010 群 13.785 nmol/L、リキシセナチド群 23.745 nmol/L であった。

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（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.4.1.3]）。

EFC14112 試験においてベースライン時に抗リキシセナチド抗体が陽性であった HOE901/AVE0010 群 12 名、リキシセナチド群 12 名の全ての患者のベースラインの抗体濃度は定量下限未満であった。投与後 52 週時では、抗体陽性患者の HOE901/AVE0010 群 84 名、リキシセナチド群 74 名の抗体濃度が定量下限未満であり、抗体濃度が定量可能であった HOE901/AVE0010 群 16 名、リキシセナチド群

43 名の抗体濃度の中央値は HOE901/AVE0010 群 25.690 nmol/L、リキシセナチド群 19.930 nmol/L であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.4.1.11]）。

EFC14112 試験では、抗リキシセナチド抗体陽性患者を対象に中和抗体の評価を行った。ベースライン時で HOE901/AVE0010 群の 1 名（8.3%［1/12 名］）に抗リキシセナチド中和抗体が認められ、治験薬投与後に抗リキシセナチド中和抗体が認められた患者の割合は、投与後 26 週時で HOE901/AVE0010 群 14.7%（16/109 名）、リキシセナチド群 16.7%（20/120 名）、投与後 52 週時で HOE901/AVE0010 群 17.0%（17/100 名）、リキシセナチド群 21.7%（25/115 名）であった。抗リキシセナチド中和抗体が認められた患者の割合は HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群でおおむね同程度であり、投与後 26 週時と比較して投与後 52 週時の HOE901/AVE0010 の抗リキシセナチド中和抗体産生に経時的な増加は示されなかった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.4.1.6]）。

表 34 - 抗リキシセナチド抗体の産生状況 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（国内第 III 相試験併合）

Visit	Anti-lixisenatide Antibody Status, n/N1(%)	Phase 3 study[1] LixiLan (N=676)
Baseline	Negative	620/675 (91.9%)
	Positive	55/675 (8.1%)
Week 26	Negative	236/665 (35.5%)
	Positive	429/665 (64.5%)
	Conversion from negative at baseline to positive	383/665 (57.6%)
Prior to rescue	Negative	2/4 (50.0%)
	Positive	2/4 (50.0%)
	Conversion from negative at baseline to positive	1/4 (25.0%)
Last on-treatment value	Negative	244/674 (36.2%)
	Positive	430/674 (63.8%)
	Conversion from negative at baseline to positive	383/674 (56.8%)

[1] Studies included: EFC14112, EFC14114 and EFC14113.
N = the number of patients in the safety population.
N1 = the number of patients with available anti-lixisenatide antibody status in the safety population at the respective visit.
The 26-week on-treatment period for EFC14114 and EFC14113 studies is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 28 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 28 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/ab_byvisit_status_lixi_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_byvisit_status_lixi_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:25)

表 35 - 抗リキシセナチド抗体濃度（nmol/L）の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（国内第 III 相試験併合）

Visit	Phase 3 study[1] LixiLan (N=676)
Baseline	
< LLOQ	
Number	53
≥ LLOQ	
Number	2
Geometric mean	6.820
CV%	31.4382
Median	6.995
Q1 : Q3	5.440 : 8.550
Min : Max	5.44 : 8.55
Week 26	
< LLOQ	
Number	385
≥ LLOQ	
Number	44
Geometric mean	17.448
CV%	120.3267
Median	13.785
Q1 : Q3	7.780 : 41.065
Min : Max	3.50 : 173.10
Prior to rescue	
< LLOQ	
Number	3
≥ LLOQ	
Number	0
Geometric mean	
CV%	
Median	
Q1 : Q3	
Min : Max	

Visit	Phase 3 study[1] LixiLan (N=676)
Last on-treatment value	
< LLOQ	
Number	385
≥ LLOQ	
Number	45
Geometric mean	18.130
CV%	117.7595
Median	13.900
Q1 : Q3	8.060 : 41.880
Min : Max	3.50 : 173.10

[1] Studies included: EFC14112, EFC14114 and EFC14113.
N = the number of patients in the safety population.
Number = number of patients with available anti-lixisenatide antibody assessment in the Safety population at the respective visit.
The 26-week on-treatment period for EFC14114 and EFC14113 studies is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 28 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 28 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/ab_byvisit_concentration_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_byvisit_concentration_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:25)

症候性低血糖

インスリン未治療の患者を対象とした EFC14114 試験及び EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）における抗リキシセナチド抗体の有無別の血漿グルコース 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、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 12.5%（20/160 名）、陰性患者で 17.3%（17/98 名）、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 11.4%（13/114 名）、陰性患者で 17.0%（8/47 名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で 3.3%（4/123 名）、陰性患者で 0%（0/35 名）であった（付録 3.1.1.10、付録 2.1.3.3）。

インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験での抗リキシセナチド抗体の有無別の血漿グルコース 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 群の抗体陽性患者で 15.8%（25/158 名）、陰性患者で 23.7%（23/97 名）であった（付録 4.1.1.9）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における血漿グルコース 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 群の抗体陽性患者で 15.8%（19/120 名）、陰性患者で 24.4%（10/41 名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で 4.5%（6/134 名）、陰性患者で 4.2%（1/24 名）であった（付録 2.1.3.4）。

全般的に、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、症候性低血糖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。

TEAE

国内第III相試験の併合での主要投与期間(26週間)における抗リキシセナチド抗体の有無別のTEAEを発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010群の抗体陽性患者で63.2%（273/432名）、陰性患者で63.6%（154/242名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で76.4%（94/123名）、陰性患者で74.3%（26/35名）であり、いずれの投与群においても抗体陽性患者と陰性患者で同程度であった。HOE901/AVE0010群で高い割合で認められたPT別のTEAEの発現割合は、「上咽頭炎」が抗体陽性患者で18.8%（81/432名）、陰性患者で19.8%（48/242名）、「悪心」が抗体陽性患者で11.1%（48/432名）、陰性患者で17.8%（43/242名）であり、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった（付録 1.4.1.5、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.27]）。

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の有無別のTEAEを発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010群の抗体陽性患者で78.3%（94/120名）、陰性患者で85.4%（35/41名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で88.1%（118/134名）、陰性患者で79.2%（19/24名）であった。PT別のTEAEにおいても、HOE901/AVE0010及びリキシセナチドの52週までの投与において抗体の有無による特定の安全性の懸念は見られなかった（付録 1.4.1.6）。

注射部位反応

国内第III相試験の併合での主要投与期間（26週間）における抗リキシセナチド抗体の有無別の注射部位反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010群の抗体陽性患者で3.0%（13/432名）、陰性患者で0.8%（2/242名）であった（付録 1.4.1.7）。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の有無別の注射部位反応については、注射部位反応を発現したHOE901/AVE0010群5名及びリキシセナチド群13名の全ての患者で抗リキシセナチド抗体が陽性であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.5.3]）。HOE901/AVE0010群において注射部位反応を発現した患者は全般的に少数であり、注射部位反応と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。

アレルギー反応

国内第III相試験の併合での主要投与期間（26週間）における抗リキシセナチド抗体の有無別のアレルギー反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010群の抗体陽性患者で2.8%（12/432名）、陰性患者で1.7%（4/242名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で2.4%（3/123名）、陰性患者で2.9%（1/35名）であった（付録 1.4.1.8、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.6.3]）。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の有無別のアレルギー反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010群の抗体陽性患者で5.0%（6/120名）、陰性患者で2.4%（1/41名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で3.7%（5/134名）、陰性患者で4.2%（1/24名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.6.4]）。アレルギー反応を発現した患者は全般的に少数であり結果は限定的なものであるが、アレルギー反応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。

4.2　国内第 I 相試験（PDY14115 試験）の結果

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 40.0%（2/5 名）、第 1 期終了時で 20.0%（1/5 名）、第 2 期終了時で 40.0%（2/5 名）、第 3 期終了時で 40.0%（2/5 名）及び第 4 期終了時で 20.0%（1/5 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治験薬投与後に陽性を示した患者の割合は、第 1 期終了時で 20.0%（1/5 名）、第 3 期終了時で 20.0%（1/5 名）及び第 4 期終了時で 20.0%（1/5 名）であった（[Module 5.3.4.2-1 の 11.5.3 項]）。

抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合は、第 4 期のベースライン時で 20.0%（1/5 名）、第 4 期終了時で 20.0%（1/5 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治験薬投与後に陽性を示した患者は認められなかった。また、抗リキシセナチド抗体陽性患者の抗体濃度はベースライン及び投与後のいずれも定量下限未満であった。

無症候性低血糖を発現した 3 名（2.2項）のうち 2 名、TEAE（いずれも「悪心」）を発現した 3 名（3.2項）のうち 1 名に抗インスリン グラルギン抗体陽性が認められた。無症候性低血糖と「悪心」の併発が認められた患者に抗インスリン グラルギン抗体陽性は認められなかった。また、低血糖又は TEAE が認められた患者のうち抗リキシセナチド抗体陽性が認められた患者はいなかった。

4.3　海外第 II/III 相試験の結果

海外第 II 相試験（ACT12374 試験：治験薬投与期間 24 週間）、海外第 III 相試験（EFC12404 試験、EFC12405 試験：治験薬投与期間 30 週間）における抗インスリン グラルギン抗体及び抗リキシセナチド抗体の産生と安全性に関する要約を以下に示す（[Module 5.3.5.1-6 の 11.6.4 項] [Module 5.3.5.1-4 の 11.6.4 項] [Module 5.3.5.1-5 の 11.6.4 項]）。ACT12374 試験及び EFC12404 試験はインスリン未治療、EFC12405 試験はインスリン既治療の患者を対象とした。

4.3.1　抗インスリン グラルギン抗体

ACT12374 試験

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 21.7%（34/157 名）、インスリン グラルギン群 25.3%（40/158 名）、投与後 24 週時で HOE901/AVE0010 群 42.6%（63/148 名）、インスリン グラルギン群 32.9%（50/152 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 24 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 25.0%（37/148 名）、インスリン グラルギン群 16.4%（25/152 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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 16.7%（11/66 名）、陰性患者で 24.7%（22/89 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 19.6%（10/51 名）、陰性患者で 23.3%（24/103 名）であった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 51.5%（34/66 名）、陰性患者で 57.3%（51/89 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 51.0%（26/51 名）、陰性患者で

50.5%（52/103 名）であった。PT 別の TEAE において、抗体の有無による特定の傾向は認められなかった。

注射部位反応については、注射部位反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 5 名のうち抗体陽性患者は 3 名、陰性患者は 2 名であり、インスリン グラルギン群の 1 名は陰性であった。アレルギー反応については、アレルギー反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 1 名の抗体は陰性であり、インスリン グラルギン群の 1 名は陽性であった。注射部位反応又はアレルギー反応の発現は全般的に少数であり、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった。

EFC12404 試験

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 0.5%（2/436 名）、インスリン グラルギン群 0.2%（1/451 名）、投与後 30 週時で HOE901/AVE0010 群 21.0%（90/428 名）、インスリン グラルギン群 8.9%（38/426 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 30 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 18.9%（81/428 名）、インスリン グラルギン群 8.9%（38/426 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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 26.7%（24/90 名）、陰性患者で 26.3%（94/357 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 23.1%（9/39 名）、陰性患者で 24.7%（99/401 名）であり、抗体陽性患者と陰性患者で同程度であった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 57.8%（52/90 名）、陰性患者で 57.4%（205/357 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 51.3%（20/39 名）、陰性患者で 47.1%（189/401 名）であった。PT 別の TEAE において、抗体の有無による特定の傾向は認められなかった。

注射部位反応については、注射部位反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 12 名のうち抗体陽性患者は 6 名、陰性患者は 6 名であり、インスリン グラルギン群の 8 名のうち抗体陽性患者は 1 名、陰性患者は 6 名であった（1 名は評価不能）。アレルギー反応については、抗体陽性患者でアレルギー反応は認められなかった。注射部位反応又はアレルギー反応の発現は全般的に少数であり、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった。

EFC12405 試験

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 12.4%（42/339 名）、インスリン グラルギン群 15.0%（51/339 名）、投与後 30 週時で HOE901/AVE0010 群 26.2%（86/328 名）、インスリン グラルギン群 24.8%（87/351 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 30 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 15.2%（50/328 名）、インスリン グラルギン群 11.4%（40/351 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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 42.0%（37/88 名）、陰性患者で 39.8%（103/259 名）、インス

リン グラルギン群の抗体陽性患者で 52.3%（46/88 名）、陰性患者で 40.4%（108/267 名）であり、抗体陽性患者と陰性患者で同程度であった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 56.8%（50/88 名）、陰性患者で 52.5%（136/259 名）、インスリン グラルギン群の抗体陽性患者で 47.7%（42/88 名）、陰性患者で 53.6%（143/267 名）であった。PT 別の TEAE において、抗体陽性患者と陰性患者で明らかな違いは見られなかった。

注射部位反応又はアレルギー反応については、HOE901/AVE0010 群全体で注射部位反応及びアレルギー反応の発現は認められなかった。

4.3.2 抗リキシセナチド抗体

ACT12374 試験

HOE901/AVE0010群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3.9%（6/153名）、投与後 24 週時で 49.0%（72/147 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 24 週時に陽性を示した患者の割合は 43.5%（64/147 名）であった。

ベースライン時に抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者のベースラインの抗体濃度は全ての患者で定量下限未満であった。投与後 24 週時の抗体陽性患者における抗体濃度の中央値は 11.32 nmol/L 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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 17.3%（13/75 名）、陰性患者で 25.3%（20/79 名）であった。

TEAE を発現した患者の割合は、抗体陽性患者で 50.7%（38/75 名）、陰性患者で 58.2%（46/79 名）であった。PT 別の TEAE において、抗体の有無による特定の傾向は認められなかった。

注射部位反応については、注射部位反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 5 名のうち抗体陽性患者は 3 名、陰性患者は 2 名であった。アレルギー反応については、アレルギー反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 1 名の抗体は陽性であった。注射部位反応又はアレルギー反応の発現は全般的に少数であり、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった。

EFC12404 試験

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 4.8%（21/441 名）、リキシセナチド群 5.1%（11/215 名）、投与後 30 週時で HOE901/AVE0010 群 43.2%（184/426 名）、リキシセナチド群 56.8%（113/199 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 30 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 38.5%（164/426 名）、リキシセナチド群 48.2%（96/199 名）であった。

ベースライン時に抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者のベースラインの抗体濃度は全ての患者で定量下限未満であった。投与後 30 週時の抗体陽性患者における抗体濃度の中央値は HOE901/AVE0010 群 9.09 nmol/L、リキシセナチド群 9.75 nmol/L 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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 26.2%（50/191 名）、陰性患者で 26.8%（68/254 名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で 7.5%（9/120 名）、陰性患者で 6.5%（6/93 名）であり、いずれの投与群においても抗体の有無による違いは認められなかった。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 56.5%（108/191 名）、陰性患者で 57.5%（146/254 名）、リキシセナチド群の抗体陽性患者で 75.8%（91/120 名）、陰性患者で 54.8%（51/93 名）であり、抗体の有無による違いは認められなかった。PT 別の TEAE において、いずれの投与群においても抗体の有無による特定の傾向は認められなかった。

注射部位反応については、注射部位反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 12 名のうち抗体陽性患者は 7 名、陰性患者は 5 名であり、リキシセナチド群の 7 名のうち抗体陽性患者は 6 名、1 名は抗体評価不能であった。アレルギー反応については、アレルギー反応を発現した HOE901/AVE0010 群の 6 名のうち抗体陽性患者は 3 名、陰性患者は 3 名であり、リキシセナチド群の 1 名の抗体は陽性であった。注射部位反応又はアレルギー反応の発現は全般的に少数であり、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった。

EFC12405 試験

HOE901/AVE0010 群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 2.9%（9/311 名）、投与後 30 週時で 42.3%（137/324 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 30 週時に陽性を示した患者の割合は 33.0%（107/324 名）であった。

ベースライン時に抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者のベースラインの抗体濃度は全ての患者で定量下限未満であった。投与後 30 週時の抗体陽性患者における抗体濃度の中央値は 11.90 nmol/L 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を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者で 36.4%（51/140 名）、陰性患者で 43.8%（89/203 名）であった。

TEAE を発現した患者の割合は、抗体陽性患者で 46.4%（65/140 名）、陰性患者で 58.6%（119/203 名）であった。PT 別の TEAE において、抗体の有無による特定の傾向は認められなかった。

注射部位反応又はアレルギー反応については、HOE901/AVE0010 群全体で注射部位反応及びアレルギー反応の発現は認められなかった。

5　臨床検査値の評価

本項では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）の結果について記述した。全般的に、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、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。

本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。

5.1　膵酵素（血清リパーゼ及びアミラーゼ）

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）における血清リパーゼ及びアミラーゼの PCSA を表 36に示す。

リパーゼに関する PCSA（ULN の 3 倍以上の増加）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 0.6%（3/515 名）、インスリン グラルギン群 0.4%（2/517 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 1.9%（3/158 名）であった。

アミラーゼに関する PCSA（ULN の 3 倍以上の増加）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%（0/515 名）、インスリン グラルギン群 0.2%（1/517 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/158 名）であった。

リパーゼの ULN に対する平均値の推移は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合では、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群ともに 0.39 倍、投与後 26 週後でそれぞれ 0.47 倍及び 0.39 倍であった。EFC14112 試験では、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群 0.40 倍、リキシセナチド群 0.42 倍、投与後 26 週後でそれぞれ 0.45 倍及び 0.49 倍であった（付録 1.5.1.1、付録 1.5.1.2）。

アミラーゼの ULN に対する平均値の推移は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合では、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群 0.58 倍、インスリン グラルギン群 0.60 倍、投与後 26 週後で両投与群ともに 0.62 倍あった。EFC14112 試験では、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群 0.55 倍、リキシセナチド群 0.56 倍、投与後 26 週後で両投与群ともに 0.60 倍であった（付録 1.5.1.3、付録 1.5.1.4）。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験におけるリパーゼ及びアミラーゼの平均値のプロットを付録 1.5.1.5～付録 1.5.1.8 に、リパーゼ及びアミラーゼのシフトプロット（治験薬投与期間の最大値とベースライン値の比較）を付録 1.5.1.9～付録 1.5.1.12 にそれぞれ示す。リパーゼ及びアミラーゼの平均値の推移に、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変動は認められなかった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）においてリパーゼに関する PCSA（ULN の 3 倍以上の増加）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 3.8%（6/158 名）、アミラーゼに関する PCSA（ULN の 3 倍以上の増加）が認められた患者の割合は HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/158 名）であった。HOE901/AVE0010 群において投与後 26 週以降に新たにリパーゼ又はアミラーゼの PCSA が認められた患者はおらず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与によるリスク増加は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.3 項]）。

TEAE として報告されたリパーゼ又はアミラーゼの増加については3.1.5.3項に示した。

表 36 - 膵酵素における PCSA - 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）

Laboratory parameter Baseline PCSA criteria n/N1 (%)	Insulin glargine comparative study pool[1] LixiLan (N=515)	 Insulin glargine (N=518)	EFC14112 LixiLan (N=161)	 Lixisenatide (N=160)
Lipase				
Total[a]				
≥ 3 ULN	3/515 (0.6%)	2/517 (0.4%)	2/161 (1.2%)	3/158 (1.9%)
Normal/Missing				
≥ 3 ULN	3/515 (0.6%)	2/517 (0.4%)	2/161 (1.2%)	3/158 (1.9%)
Amylase				
Total[a]				
≥ 3 ULN	0/515	1/517 (0.2%)	1/161 (0.6%)	2/158 (1.3%)
Normal/Missing				
≥ 3 ULN	0/515	1/517 (0.2%)	1/161 (0.6%)	2/158 (1.3%)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities, ULN: Upper limit of normal.

[a] Regardless of baseline.

The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once.

The denominator (N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline status.

Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

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/lab_pcsa_shift_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_p3_s_t_pan_i.rtf (07DEC2018 - 7:29)

5.2 血清カルシトニン

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）における血清カルシトニンの要約を表 37に示す。血清カルシトニン値が ULN 超 20 ng/L 未満であった患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 4.9%（25/513 名）、インスリン グラルギン群 4.5%（23/516 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 7.5%（12/161 名）、リキシセナチド群 4.5%（7/154 名）であった。血清カルシトニン値が 20 ng/L 以上を示した患者はいずれの投与群においても認められなかった。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験における平均血清カルシトニンの経時的推移及び平均値のプロットを付録 1.5.2.1～付録 1.5.2.3 及び[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.8.6.2.1]、血清カルシトニンのシフトプロット（治験薬投与期間の最大値とベースライン値の比較）を付録 1.5.2.4、付録 1.5.2.5 にそれぞれ示す。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において血清カルシトニン値が ULN 超 20 ng/L 未満であった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 9.9%（16/161 名）、リキシセナチド群 5.2%（8/154 名）であり、20 ng/L 以上であった患者はいずれの投与群においても認められなかった。血清カルシトニン値の推移において、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与による明らかなリスク増加は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.4 項]）。

甲状腺障害に関連する TEAE については3.1.5.4項に示した。

表 37 - 血清カルシトニンのカテゴリー別の要約 - 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	
Laboratory parameter **Baseline status** **Post-baseline n/N1 (%)**	**LixiLan (N=515)**	**Insulin glargine (N=518)**	**LixiLan (N=161)**	**Lixisenatide (N=160)**
Calcitonin				
Total[a]				
≤ ULN	488/513 (95.1%)	493/516 (95.5%)	149/161 (92.5%)	147/154 (95.5%)
> ULN - < 20 ng/L	25/513 (4.9%)	23/516 (4.5%)	12/161 (7.5%)	7/154 (4.5%)
≥ 20 - < 50 ng/L	0/513	0/516	0/161	0/154
≥ 50 ng/L	0/513	0/516	0/161	0/154
≤ ULN				
≤ ULN	481/484 (99.4%)	489/493 (99.2%)	147/149 (98.7%)	144/144 (100%)
> ULN - < 20 ng/L	3/484 (0.6%)	4/493 (0.8%)	2/149 (1.3%)	0/144
≥ 20 - < 50 ng/L	0/484	0/493	0/149	0/144
≥ 50 ng/L	0/484	0/493	0/149	0/144
> ULN - < 20 ng/L				
≤ ULN	7/29 (24.1%)	4/23 (17.4%)	2/12 (16.7%)	3/10 (30.0%)
> ULN - < 20 ng/L	22/29 (75.9%)	19/23 (82.6%)	10/12 (83.3%)	7/10 (70.0%)
≥ 20 - < 50 ng/L	0/29	0/23	0/12	0/10
≥ 50 ng/L	0/29	0/23	0/12	0/10
≥ 20 - < 50 ng/L				
≤ ULN	0/0	0/0	0/0	0/0
> ULN - < 20 ng/L	0/0	0/0	0/0	0/0
≥ 20 - < 50 ng/L	0/0	0/0	0/0	0/0
≥ 50 ng/L	0/0	0/0	0/0	0/0

Laboratory parameter	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
Baseline status	LixiLan	Insulin glargine	LixiLan	Lixisenatide
Post-baseline n/N1 (%)	(N=515)	(N=518)	(N=161)	(N=160)
≥ 50 ng/L				
≤ ULN	0/0	0/0	0/0	0/0
> ULN - < 20 ng/L	0/0	0/0	0/0	0/0
≥ 20 - < 50 ng/L	0/0	0/0	0/0	0/0
≥ 50 ng/L	0/0	0/0	0/0	0/0

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

ULN: Upper limit of normal.

[a] Regardless of baseline.

The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once.

The denominator (N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed post-baseline by baseline status.

Only the worsening of the worst case for each patient is presented by baseline status.

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/lab_range_shift_calcitonin_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_range_shift_calcitonin_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

5.3 血液学的検査

5.3.1 赤血球、血小板

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）における赤血球及び血小板に関する PCSA 及び平均値の推移を付録 1.5.3.1～付録 1.5.3.5 に、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における赤血球及び血小板に関する PCSA 及び平均値の推移を[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.1 項]にそれぞれ示す。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験において、赤血球及び血小板に関する PCSA が認められた患者の割合は全般的に低く、投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。赤血球及び血小板に関する検査項目において、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

5.3.2 白血球

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）における白血球に関する PCSA 及び平均値の推移を付録 1.5.4.1～付録 1.5.4.7 に、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における白血球に関する PCSA 及び平均値の推移を[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.1 項]にそれぞれ示す。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験において、白血球数及び分画に関する PCSA が認められた患者の割合は全般的に低く、投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。白血球に関する検査項目において、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

5.4 脂質パラメータ

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）における脂質パラメータに関する PCSA 及び平均値の推移を付録 1.5.5.1～付録 1.5.5.5 に、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における脂質パラメータに関する PCSA 及び平均値の推移を[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.2 項]にそれぞれ示す。

主要投与期間（26 週間）において総コレステロールに関する PCSA 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 0.2%（1/510 名）、インスリン グラルギン群 0.6%（3/512 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.9%（3/161 名）、リキシセナチド群 0%（0/152 名）であった。トリグリセリドに関する PCSA 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 2.0%（10/510 名）、インスリン グラルギン群 2.1%（11/512 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 4.3%（7/161 名）、リキシセナチド群 2.6%（4/152 名）であった。総コレステロール又はトリグリセリドの PCSA が認められた患者の割合は全般的に低く、投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において総コレステロールに関する PCSA が認められた患者の割合は HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 0%（0/152 名）、トリグリセリドに関する PCSA が認められた患者の割合は HOE901/AVE0010 群 5.0%（8/161 名）、リキシセナチド群 4.6%（7/152 名）であった。総コレステロール及びトリグリセリドにおいて、投与後 26 週以降に新たに PCSA が認められた患者は少数であった。

脂質パラメータにおいて、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

5.5 電解質

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）における電解質に関する PCSA 及び平均値の推移を付録 1.5.6.1～付録 1.5.6.5 に、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における脂質パラメータに関する PCSA 及び平均値の推移を[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.5 項]にそれぞれ示す。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験において、ナトリウム及びカリウムに関する PCSA が認められた患者は全般的にごく少数であり、投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。電解質パラメータにおいて、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

5.6 腎機能検査

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）における腎機能検査に関する PCSA 及び平均値の推移を付録 1.5.7.1～付録 1.5.7.4 に、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における腎機能検査に関する PCSA 及び平均値の推移を[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.6 項]にそれぞれ示す。

主要投与期間（26 週間）において eGFR が 60～90 mL/min/1.73 m^2 未満の患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 29.0%（149/513 名）、インスリン グラルギン群 29.7%（153/516 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 34.2%（55/161 名）、リキシセナチド群 23.4%（36/154 名）、30～60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 2.7%（14/513 名）、インスリン グラルギン群 3.3%（17/516 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 3.7%（6/161 名）、リキシセナチド群 3.2%（5/154 名）であった。eGFR が 15～30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者はインスリン グラルギン群の 1 名のみに認められた。クレアチニンのベースラインからの変化量が 30%以上であった患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 0.8%（4/512 名）、インスリン グラルギン群 1.7%（9/516 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 1.9%（3/154 名）であった。尿酸値が 408 µmol/L を超えた患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 16.4%（84/513 名）、インスリン グラルギン群 13.6%（70/516 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010

群 17.4%（28/161 名）、リキシセナチド群 15.6%（24/154 名）であった。これらの腎機能パラメータの PCSA が認められた患者の割合に、投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において eGFR が 60～90 mL/min/1.73 m^2 未満の患者の割合は HOE901/AVE0010 群 36.0%（58/161 名）、リキシセナチド群 26.6%（41/154 名）、30～60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者の割合は HOE901/AVE0010 群 4.3%（7/161 名）、リキシセナチド群 3.2%（5/154 名）であった。eGFR が 15～30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者はいずれの投与群においても認められなかった。クレアチニンのベースラインからの変化量が 30%以上であった患者は HOE901/AVE0010 群 3.7%（6/161 名）、リキシセナチド群 2.6%（4/154 名）であった。尿酸値が 408 µmol/L を超えた患者の割合は HOE901/AVE0010 群 21.1%（34/161 名）、リキシセナチド群 19.5%（30/154 名）であった。腎機能パラメータにおいて、投与後 26 週以降に新たに PCSA が認められた患者は全般的に少数であった。

腎機能パラメータにおいて、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

5.7　肝機能検査

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における肝機能検査に関する PCSA 並びに平均値の推移を付録 1.5.8.1～付録 1.5.8.9 及び[Module 5.3.5.1-1 の 11.5.7 項]にそれぞれ示す。

主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）において、ALT、AST、ALP、G-GT 及び総ビリルビンの PCSA が認められた患者の割合は、HOE901/AVE0010 群、インスリン グラルギン群、リキシセナチド群のいずれの投与群においても低く、投与群間に明らかな違いは認められなかった。

ALT 増加による治験薬の投与中止は HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群では認められず、EFC14112 試験のリキシセナチド群の 2 名に認められた（重篤な TEAE として報告された「急性膵炎」及び「胆汁うっ滞性黄疸」に伴う発現）。このうち Hy's Law の検査基準値に該当する ALT の ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンの ULN の 2 倍超の増加が EFC14112 試験の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 群において Hy’s Law の検査基準値に該当する事象は認められなかった（3.1.3項、3.1.5.3項、3.1.5.5項）。

肝機能パラメータにおいて、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

5.8　血液凝固評価

国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）において、HOE901/AVE0010 群で 3 名、インスリン グラルギン群で 4 名及びリキシセナチド群で 2 名の患者が抗凝固薬を投与され、国際標準比（INR）が測定された。そのうち INR が 3 を超えた患者は EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群の 1 名及び EFC14113 試験のインスリン グラルギン群の 1 名のみであった。HOE901/AVE0010 群の 1 名（患者番号 L14114000000009*）は INR が Day −7 で 3.1、Day 8 で 3.5 であったが、その後は低下し、Day 183 では 2.3 であった。当該患者に出血性の TEAE は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.8.10.1]、[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.8.10.1]、[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 16.2.8.10.1]、[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 16.2.7.1.28]）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）の結果について記述した。全般的に、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、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。

本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。

6.1　血圧及び心拍数

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合での主要投与期間（26 週間）における血圧及び心拍数に関する PCSA 及び平均値の推移を付録 1.6.1.1～付録 1.6.1.7 に、EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における血圧及び心拍数に関する PCSA 及び平均値の推移を[Module 5.3.5.1-1 の 11.6.1 項]、[Module 5.3.5.1-1 の 11.6.2 項]、付録 2.2.1.1.1～付録 2.2.1.1.3 にそれぞれ示す。

主要投与期間（26 週間）において、収縮期血圧が 160 mm Hg 以上かつベースラインから 20 mm Hg 以上の上昇が、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 5.6%（29/515 名）、インスリン グラルギン群 6.0%（31/517 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 6.8%（11/161 名）、リキシセナチド群 5.0%（8/160 名）に認められた。拡張期血圧が 110 mm Hg 以上かつベースラインから 10 mm Hg 以上の上昇が、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%（4/517 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 0%（0/161 名）、リキシセナチド群 0.6%（1/160 名）に認められた。心拍数が 120 bpm 以上かつベースラインから 20 bpm 以上上昇した患者はいずれの投与群においても認められなかった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において、収縮期血圧が 160 mm Hg 以上かつベースラインから 20 mm Hg 以上の上昇が HOE901/AVE0010 群 9.3%（15/161 名）、リキシセナチド群 6.9%（11/160 名）、拡張期血圧が 110 mm Hg 以上かつベースラインから 10 mm Hg 以上の上昇が HOE901/AVE0010 群 0%（0/161 名）、リキシセナチド群 0.6%（1/160 名）に認められた。心拍数が 120 bpm 以上かつベースラインから 20 bpm 以上上昇した患者はいずれの投与群においても認められなかった。血圧及び心拍数において、投与後 26 週以降に新たに PCSA が認められた患者は極めて少数であった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数のベースラインからの変化量はいずれの投与群においても小さく、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。

6.2　心電図

国内第 III 相試験の主要投与期間（26 週間）において、ベースライン時に正常で治験薬投与後に臨床的に重要と判断された心電図の異常が、HOE901/AVE0010 群 5 名、インスリン グラルギン群 1 名に

認められ、リキシセナチド群では認められなかった。また、EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において、ベースライン時に正常で治験薬投与後に臨床的に重要と判断された心電図の異常が HOE901/AVE0010 群 4 名に認められ、リキシセナチド群では認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 の 11.6.3 項] [Module 5.3.5.1-2 の 11.6.3 項] [Module 5.3.5.1-3 の 11.6.3 項]）。このうち重篤又は治験薬の投与中止に至った心電図の異常はいずれの投与群においても認められなかった（3.1.3項、3.1.4項）。

7　特別な患者集団及び状況下における安全性

7.1　内因性要因

本項では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験）で PT 別でいずれかの投与群で 2%以上に認められた TEAE について、年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）、ベースラインの HbA1c（8%未満、8%以上）、ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、ベースラインの eGFR（90 mL/min/1.73 m^2 以上、60～90 mL/min/1.73 m^2 未満、30～60 mL/min/1.73 m^2 未満、15～30 mL/min/1.73 m^2 未満）及びベースラインの既往歴［心血管疾患、高血圧、脂質代謝異常］）による各因子別にサブグループ解析を実施した。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖におけるサブグループ解析の結果は2.1.3項、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によるサブグループ解析の結果は4.1項に示した。

7.1.1　年齢

主要投与期間（26 週間）における年齢別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の 65 歳未満の患者で HOE901/AVE0010 群 60.2%（200/332 名）及びインスリン グラルギン群 61.7%（198/321 名）、65 歳以上 75 歳未満の患者で HOE901/AVE0010 群 65.1%（95/146 名）及びインスリン グラルギン群 61.0%（97/159 名）、75 歳以上の患者で HOE901/AVE0010 群 64.9%（24/37 名）及びインスリン グラルギン群 52.6%（20/38 名）であった。EFC14112 試験では、65 歳未満の患者で HOE901/AVE0010 群 70.4%（81/115 名）及びリキシセナチド群 76.4%（84/110 名）、65 歳以上 75 歳未満の患者で HOE901/AVE0010 群 56.1%（23/41 名）及びリキシセナチド群 74.4%（29/39 名）、75 歳以上の患者で HOE901/AVE0010 群 100%（5/5 名）及びリキシセナチド群 81.8%（9/11 名）であった（付録 1.3.1.27、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.21]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における年齢別による TEAE の発現割合は、65 歳未満の患者で HOE901/AVE0010 群 82.6%（95/115 名）及びリキシセナチド群 87.3%（96/110 名）、65 歳以上 75 歳未満の患者で HOE901/AVE0010 群 70.7%（29/41 名）及びリキシセナチド群 87.2%（34/39 名）、75 歳以上の患者で HOE901/AVE0010 群 100%（5/5 名）及びリキシセナチド群 81.8%（9/11 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.22]）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現に年齢による明らかな差は見られず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に年齢の違いによる安全性の懸念は見られなかった。

7.1.2 性別

主要投与期間（26 週間）における性別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の男性患者で HOE901/AVE0010 群 57.7%（192/333 名）及びインスリン グラルギン群 51.9%（163/314 名）、女性患者で HOE901/AVE0010 群 69.8%（127/182 名）及びインスリン グラルギン群 74.5%（152/204 名）であった。EFC14112 試験では、男性患者で HOE901/AVE0010 群 64.4%（67/104 名）及びリキシセナチド群 71.6%（73/102 名）、女性患者で HOE901/AVE0010 群 73.7%（42/57 名）及びリキシセナチド群 84.5%（49/58 名）であった（付録 1.3.1.28、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.19]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における性別による TEAE の発現割合は、男性患者で HOE901/AVE0010 群 76.0%（79/104 名）及びリキシセナチド群 84.3%（86/102 名）、女性患者で HOE901/AVE0010 群 87.7%（50/57 名）及びリキシセナチド群 91.4%（53/58 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.20]）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現に性別による明らかな差は見られず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に性別による安全性の懸念は見られなかった。

7.1.3 ベースラインの HbA1c

主要投与期間（26 週間）におけるベースラインの HbA1c 別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の HbA1c 8%未満の患者で HOE901/AVE0010 群 61.1%（118/193 名）及びインスリン グラルギン群 65.0%（128/197 名）、8%以上の患者で HOE901/AVE0010 群 62.4%（201/322 名）及びインスリン グラルギン群 58.3%（187/321 名）であった。EFC14112 試験では、8%未満の患者で HOE901/AVE0010 群 64.4%（29/45 名）及びリキシセナチド群 76.6%（36/47 名）、8%以上の患者で HOE901/AVE0010 群 69.0%（80/116 名）及びリキシセナチド群 76.1%（86/113 名）であった（付録 1.3.1.29、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.23]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）におけるベースラインの HbA1c 別による TEAE の発現割合は、8%未満の患者で HOE901/AVE0010 群 77.8%（35/45 名）及びリキシセナチド群 89.4%（42/47 名）、8%以上の患者で HOE901/AVE0010 群 81.0%（94/116 名）及びリキシセナチド群 85.8%（97/113 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.24]）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現にベースラインの HbA1c の違いによる明らかな差は見られず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に HbA1c の違いによる安全性の懸念は見られなかった。

7.1.4 BMI

主要投与期間（26 週間）におけるベースラインの BMI 別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の BMI 25 kg/m^2 未満の患者で HOE901/AVE0010 群 62.9%（154/245 名）及びインスリン グラルギン群 57.3%（153/267 名）、25～30 kg/m^2 未満の患者で HOE901/AVE0010 群 61.6%（114/185 名）及びインスリン グラルギン群 62.8%（113/180 名）、30 kg/m^2 以上の患者で HOE901/AVE0010 群 60.0%（51/85 名）及びインスリン グラルギン群 69.0%（49/71 名）であった。EFC14112 試験では、25 kg/m^2 未満の患者で HOE901/AVE0010 群 62.9%（39/62 名）及びリキシセナチド群 76.9%（40/52 名）、

25～30 kg/m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 68.7%（46/67 名）及びリキシセナチド群 75.0%（57/76 名）、30 kg/m^{2}以上の患者で HOE901/AVE0010 群 75.0%（24/32 名）及びリキシセナチド群 78.1%（25/32 名）であった（付録 1.3.1.30、[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.25]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）におけるベースラインの BMI 別による TEAE の発現割合は、25 kg/m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 77.4%（48/62 名）及びリキシセナチド群 88.5%（46/52 名）、25～30 kg/m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 80.6%（54/67 名）及びリキシセナチド群 82.9%（63/76 名）、30 kg/m^{2}以上の患者で HOE901/AVE0010 群 84.4%（27/32 名）及びリキシセナチド群 93.8%（30/32 名）であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.7.1.26]）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現にベースラインの BMI の違いによる明らかな差は見られず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に BMI の違いによる安全性の懸念は見られなかった。

7.1.5 腎機能障害

主要投与期間（26 週間）におけるベースラインの eGFR のカテゴリー別（90 mL/min/1.73 m^{2}以上、60～90 mL/min/1.73 m^{2}未満、30～60 mL/min/1.73 m^{2}未満）による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の eGFR が 90 mL/min/1.73 m^{2}以上の患者で HOE901/AVE0010 群 60.6%（235/388 名）及びインスリン グラルギン群 62.5%（237/379 名）、60～90 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 65.2%（75/115 名）及びインスリン グラルギン群 54.0%（68/126 名）、30～60 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 75.0%（9/12 名）及びインスリン グラルギン群 76.9%（10/13 名）であった。EFC14112 試験では、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^{2}以上の患者で HOE901/AVE0010 群 68.9%（82/119 名）及びリキシセナチド群 76.8%（96/125 名）、60～90 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 63.4%（26/41 名）及びリキシセナチド群 74.2%（23/31 名）、30～60 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 100%（1/1 名）及びリキシセナチド群 75.0%（3/4 名）であった（付録 1.3.1.31、付録 1.3.1.32）。なお、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者は認められなかった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）におけるベースラインの eGFR のカテゴリー別による TEAE の発現割合は、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^{2}以上の患者で HOE901/AVE0010 群 81.5%（97/119 名）及びリキシセナチド群 87.2%（109/125 名）、60～90 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 75.6%（31/41 名）及びリキシセナチド群 87.1%（27/31 名）、30～60 mL/min/1.73 m^{2}未満の患者で HOE901/AVE0010 群 100%（1/1 名）及びリキシセナチド群 75.0%（3/4 名）であった（付録 1.3.1.33）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現にベースラインの eGFR の違いによる明らかな差は見られず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に eGFR の違いによる安全性の懸念は見られなかった。

7.1.6 ベースラインの既往歴

7.1.6.1 心血管疾患

主要投与期間（26 週間）における心血管疾患の既往の有無別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の心血管疾患の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 73.3%（77/105 名）及びインスリン グラルギン群 66.0%（66/100 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 59.0%（242/410 名）及びインスリン グラルギン群 59.6%（249/418 名）であった。EFC14112 試験では、心血管疾患の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 66.7%（14/21 名）及びリキシセナチド群 80.0%（24/30 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 67.9%（95/140 名）及びリキシセナチド群 75.4%（98/130 名）であった（付録 1.3.1.34、付録 1.3.1.35）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における心血管疾患の既往の有無別による TEAE の発現割合は、心血管疾患の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 85.7%（18/21 名）及びリキシセナチド群 90.0%（27/30 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 79.3%（111/140 名）及びリキシセナチド群 86.2%（112/130 名）であった（付録 1.3.1.36）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現に心血管疾患の既往の有無による明らかな差は見られなず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に心血管疾患の既往を有する患者における安全性の懸念は見られなかった。

7.1.6.2 高血圧

主要投与期間（26 週間）における高血圧の既往の有無別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の高血圧の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 62.0%（173/279 名）及びインスリン グラルギン群 65.6%（185/282 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 61.9%（146/236 名）及びインスリン グラルギン群 55.1%（130/236 名）であった。EFC14112 試験では、高血圧の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 68.6%（70/102 名）及びリキシセナチド群 74.2%（69/93 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 66.1%（39/59 名）及びリキシセナチド群 79.1%（53/67 名）であった（付録 1.3.1.37、付録 1.3.1.38）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における高血圧の既往の有無別による TEAE の発現割合は、高血圧の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 77.5%（79/102 名）及びリキシセナチド群 87.1%（81/93 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 84.7%（50/59 名）及びリキシセナチド群 86.6%（58/67 名）であった（付録 1.3.1.39）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現に高血圧の既往の有無による明らかな差は見られず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に高血圧の既往を有する患者における安全性の懸念は見られなかった。

7.1.6.3 脂質異常症

主要投与期間（26 週間）における脂質異常症の既往の有無別による TEAE の発現割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の脂質異常症の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 62.8%（245/390 名）及びインスリン グラルギン群 63.7%（237/372 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 59.2%（74/125 名）及びインスリン グラルギン群 53.4%（78/146 名）であった。EFC14112 試験では、脂質異常症の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 67.0%（77/115 名）及びリキシセナチド群 78.8%（93/118 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 69.6%（32/46 名）及びリキシセナチド群 69.0%（29/42 名）であった（付録 1.3.1.40、付録 1.3.1.41）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における脂質異常症の既往の有無別による TEAE の発現割合は、脂質異常症の既往を有する患者で HOE901/AVE0010 群 79.1%（91/115 名）及びリキシセナチド群 87.3%（103/118 名）、既往のない患者で HOE901/AVE0010 群 82.6%（38/46 名）及びリキシセナチド群 85.7%（36/42 名）であった（付録 1.3.1.42）。

いずれの投与群においても、TEAE の発現に脂質異常症の既往の有無による明らかな差は見られなず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に脂質異常症の既往を有する患者における安全性の懸念は見られなかった。

7.2 外因性要因

本項では、インスリン未治療の患者を対象として経口血糖降下薬併用下で HOE901/AVE0010 を投与した EFC14114 試験及び 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につ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。

7.2.1 SU 剤使用の有無

主要投与期間（26 週間）におけるスクリーニング時の SU 剤使用の有無別による血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下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）であった。EFC14112 試験では、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）であった（付録 3.1.1.8、付録 2.1.1.15）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における SU 剤使用の有無別による血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現割合は、SU 剤を使用していた患者で HOE901/AVE0010 群 28.0%（14/50 名）、リキシセナチド群 9.6%（5/52 名）、SU 剤を使用していなかった患者で HOE901/AVE0010 群 13.5%（15/111 名）、リキシセナチド群 1.9%（2/108 名）であった（付録 2.1.1.16）。

全般的に、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が、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。

7.3 薬物相互作用

HOE901/AVE0010の薬物相互作用を評価するための臨床薬理試験及び特別な試験は実施していない（[Module 2.7.2 の 1.2 項]）。

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チトクローム P450（CYP）アイソザイムによる代謝を受けにくく、代謝経路を阻害又は誘導する併用薬はインスリン グラルギン及びリキシセナチドの全身曝露量に影響を及ぼさないと考えられる（[Module 2.7.2 の 3.5.2.2 項]）。

リキシセナチド単剤投与の薬物相互作用試験において、リキシセナチドが併用薬の曝露量に与える影響について検討されており、リキシセナチドは2型糖尿病患者に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）の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。HOE901/AVE0010として投与した場合、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、胃内容排出に対して臨床的に異なる影響を与えるとは考えられない。したがって、HOE901/AVE0010と併用する際にこれらの薬剤の用量調整は不要であるが、有効性が閾値濃度に左右される経口薬は、HOE901/AVE0010投与の1時間以上前又は11時間以上後に投与することが推奨される（[Module 2.7.2 の 3.5.2.3 項]）。

7.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳時でのHOE901/AVE0010の使用に関する臨床試験は実施されていない。

国内試験ではいずれの投与群においても妊娠又は授乳に関する報告はなかった。

海外試験においてもHOE901/AVE0010群の患者に妊娠又は授乳に関する報告はなかった。EFC12405試験のインスリン グラルギン群の1名（33歳、白人女性）に妊娠が報告された。当該患者は治験薬投与後149日に試験を中止し、その後出産が報告された。出生児は健康であることが確認された。

ランタスでは1000件を超える妊娠結果が記録されているが、妊娠に対する特異的な有害作用は示されておらず、特異的な先天異常又は胎児／新生児毒性も認められていない。インスリン グラルギンがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。

7.5 過量投与

インスリンの過量投与は重症低血糖を引き起こす可能性があり、場合によっては長期にわたる低血糖及び生命を脅かす低血糖が起きることがある。軽度の低血糖は通常、糖の経口摂取で治療できる。薬剤の投与量、食事のパターン又は身体活動を調節しなければならないこともある。昏睡、痙攣発作

又は神経障害を伴う重度の低血糖は、グルカゴンの筋肉内／皮下投与又は高濃度ブドウ糖の静脈内投与によって治療する場合がある。

国内第 III 相試験では、治験薬及び治験薬以外の薬剤（基礎治療薬）の過量投与（偶発的又は企図的）を以下のように定義した。

- HOE901/AVE0010：リキシセナチドの 1 日投与量に対応する用量が 40 µg を超える投与量（イタンゴペン型注入器で 40 目盛りを超える）
- インスリン グラルギン：臨床的判断を基に治験責任医師／分担医師の意見でインスリンの処方用量を超えていると考えられた投与量
- リキシセナチド：治験期間中に推奨／予定用量又は処方用量の 2 倍を超える用量（例：治験薬投与開始時の投与量が 20 µg を超える、投与後 1 週時の投与量が 30 µg を超える、投与後 2～52 週時の投与量が 40 µg を超える）
- 基礎治療薬（経口血糖降下薬）：計画された投与間隔内で予定量の 2 倍以上を服用

上記に該当する治験薬の症候性過量投与が EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群の 1 名及びインスリン グラルギン群の 1 名に認められた（3.1.3項）。

HOE901/AVE0010 群の 1 名（患者番号 L14113000000002*）では、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、「偶発的過量投与」が TEAE として報告された。患者は入院を伴う症候性の低血糖の遷延を発現し、「低血糖」が重篤な TEAE として報告された。患者は 1 週間後に「低血糖」から回復し、試験を継続した。

インスリン グラルギン群の 1 名（患者番号 L14113000000001*）では、自殺目的で処方用量を超える治験薬及び経口血糖降下薬を投与し（用量不明）、重篤な TEAE として、同日、「自殺企図」、「企図的過量投与」、「低血糖性意識消失」及び「誤嚥性肺炎」、3 日後に「低血糖性脳症」が報告された。「自殺企図」、「企図的過量投与」及び「低血糖性意識消失」の発現により治験薬の投与は中止された。治療により患者は「低血糖性意識消失」及び「誤嚥性肺炎」から回復し、「低血糖性脳症」は最終報告の時点で軽快が確認された。

また、基礎治療薬である経口血糖降下薬の症候性過量投与が EFC14114 試験のインスリン グラルギン群の 1 名（患者番号 L14114000000010*）に認められた。患者はメトホルミン（250 mg 錠を 20～30 錠）及びその他の経口薬をアルコールとともに一度に大量服薬した。同日、TEAE として「自殺企図」、「企図的過量投与」、「悪心」及び「嘔吐」、翌日、重篤な TEAE として「乳酸アシドーシス」が報告された。これらの事象と治験薬との因果関係は否定され、精神状態が安定したことから患者は試験を継続した。

国内第 I 相試験及び海外試験において、治験実施計画書で定義した過量投与はいずれの試験においても認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

7.6　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。非臨床データでは、インスリン グラルギン又はリキシセナチドの乱用又は依存の可能性を示唆する徴候は認められなかった。

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。

7.7　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外試験における治験薬投与終了後の観察期間に発現した有害事象において、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。

7.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する可能性のある TEAE として、「浮動性めまい」、「疲労」、「傾眠」、「不安」及び「交通事故」等の TEAE が考えられる。国内第 III 相試験においてこれらの事象の発現はいずれの投与群においても全般的に少数であった（付録 1.3.1.2）。

国内及び海外試験において、HOE901/AVE0010 群の患者に自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の可能性を示唆する傾向又は徴候は認められなかった。

8　市販後データ

8.1　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。副作用の器官別大分類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、器官別大分類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。

8.2　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。

8.3　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 38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（器官別大分類）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 38 - 海外において市販後に報告された副作用（器官別大分類）の例数（2018 年 1 月 10 日まで）

器官別大分類	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

参 考 文 献

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
2. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28.
3. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.

9 付録

付録 1 Safety Phase 3 studies
付録 2 Safety EFC14112
付録 3 Safety EFC14114
付録 4 Safety EFC14113
付録 5 海外において市販後に報告された副作用の PT 別件数

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 1.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3、及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 185

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

表　目　次 4

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　　臨床試験一覧表 9

2　　個々の試験の概要 21

2.1　　［BDR10880 試験］外国人 1 型糖尿病患者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料） 21

2.1.1　　概要 21

2.2　　［BDR11540 試験］外国人健康被験者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料） 28

2.2.1　　概要 28

2.3　　［BDR12547 試験］外国人健康被験者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料） 33

2.3.1　　概要 33

2.4　　［BDR11578 試験］外国人 1 型糖尿病患者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料） 39

2.4.1　　概要 39

2.5　　［PDY12545 試験］外国人健康被験者対象臨床薬理試験（海外／参考資料） 49

2.5.1　　概要 49

2.6　　［PDY14115 試験］日本人 2 型糖尿病患者対象臨床薬理試験（国内／評価資料） 62

2.6.1　　概要 62

2.7　　［EFC14112 試験］日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（国内／評価資料） 74

2.7.1　　概要 74

2.7.2　　治験デザイン 83

2.7.3　　患者数の設定根拠 84

2.7.4　　患者背景 84

2.7.5 有効性の評価 86
2.7.6 安全性の評価 87
2.8 ［EFC14114 試験］日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（国内／評価資料） 106
2.8.1 概要 106
2.8.2 治験デザイン 114
2.8.3 患者数の設定根拠 115
2.8.4 患者背景 115
2.8.5 有効性の評価 117
2.8.6 安全性の評価 118
2.9 ［EFC14113 試験］日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（国内／評価資料） 129
2.9.1 概要 129
2.9.2 治験デザイン 139
2.9.3 患者数の設定根拠 140
2.9.4 患者背景 140
2.9.5 有効性の評価 142
2.9.6 安全性の評価 143
2.10 ［EFC12404 試験］2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（海外／参考資料） 154
2.10.1 概要 154
2.11 ［EFC12405 試験］2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（海外／参考資料） 167
2.11.1 概要 167
2.12 ［ACT12374 試験］2 型糖尿病患者対象第 II 相試験（海外／参考資料） 178
2.12.1 概要 178

表　目　次

表 1 - 生物薬剤学試験 9
表 2 - 臨床薬力学（PD）試験 13
表 3 - 有効性及び安全性試験 15
表 4 - 概要（BDR10880 試験） 21
表 5 - 概要（BDR11540 試験） 28
表 6 - 概要（BDR12547 試験） 33
表 7 - 概要（BDR11578 試験） 39
表 8 - 概要（PDY12545 試験） 49
表 9 - 概要（PDY14115 試験） 62
表 10 - 概要（EFC14112 試験） 74
表 11 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC14112 試験） 84
表 12 - 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） 86
表 13 - TEAE の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 88
表 14 - TEAE の要約 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 88
表 15 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 89
表 16 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 89
表 17 - 全ての TEAE 及び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）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 90
表 18 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 97
表 19 - 概要（EFC14114 試験） 106
表 20 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC14114 試験） 115
表 21 - 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（EFC14114 試験） 117
表 22 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験） 119
表 23 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験） 119

表 24 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 （EFC14114 試験） 120

表 25 - 概要（EFC14113 試験） 129

表 26 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC14113 試験） 140

表 27 - 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（EFC14113 試験）142

表 28 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14113 試験） 144

表 29 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14113 試験） 144

表 30 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 （EFC14113 試験） 145

表 31 - 概要（EFC12404 試験） 154

表 32 - 概要（EFC12405 試験） 167

表 33 - 概要（ACT12374 試験） 178

図　目　次

図 1 - 治験デザイン（EFC14112 試験） 83
図 2 - 治験デザイン（EFC14114 試験） 114
図 3 - 治験デザイン（EFC14113 試験） 139

略号と用語の定義

α-GI:	alpha-glucosidase inhibitor／α-グルコシダーゼ阻害剤
ACT:	acetaminophen／アセトアミノフェン
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
DPP-4:	dipeptidyl peptidase-4／ジペプチジルペプチダーゼ-4
ECG:	electrocardiogram／心電図
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EOS:	end-of-study (visit)／最終観察日
EQ-5D-3L:	EuroQol-5 Dimensions version 3L
FPG:	fasting plasma glucose／空腹時血漿グルコース
FUV:	follow-up visit／フォローアップ来院
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
HR:	heart rate／心拍数
IVRS:	interactive voice response system／音声自動応答システム
IWQoL-Lite:	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
IWRS:	interactive web response system／web 自動応答システム
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LOCF:	last observation carried forward
LS mean:	least square mean／調整平均（最小二乗平均）
mITT:	modified intent-to-treat
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
PCSA	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態

PPG:	postprandial plasma glucose／食後血漿グルコース
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PSV:	post-study visit／試験終了後来院
PT:	preferred term／基本語
SD:	standard deviation／標準偏差
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
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
TRIM-D:	Treatment Related Impact Measure-Diabetes
ULN:	upper limit of normal／基準値上限

※ 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。

1 臨床試験一覧表

表 1 - 生物薬剤学試験

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **実施国** **施設数** **資料の種類**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤形** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計**[a,b,c] **-性別**[b] **(M/F)** **-人種**[b] **(C/B/A/O)** **-年齢**[b] **平均±SD（範囲）** **-投与群**[b]	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類** **試験期間**[d]
比較バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性（BE）試験								
PK	BDR10880 5.3.1.2-1 ドイツ 1 施設 参考資料	HOE901/AVE0010（pre-mixed）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相対バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の検討並びに活性の比較 非盲検、ランダム化、2 並行群、2 投与順序、2 剤 2 期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験	HOE901/AVE0010（pre-mixed） -被験薬 1（T1）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 0.4 単位/kg＋リキシセナチド 66 µg/mL 0.264 µg/kg 被験薬 2（T2）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 0.4 単位/kg＋リキシセナチド 25 µg/mL 0.100 µg/kg -絶食下単回投与 -皮下注射	インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与： -対照薬 1（R1）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 100 µg/mL 0.264 µg/kg 対照薬 2（R2）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 100 µg/mL 0.100 µg/kg -絶食下単回投与 -皮下注射	-43/42/41 -38/4 -42/0/0/0 -40.7±9.3 (20-55) -R1=21 T1=21 R2=21 T2=21	外国人 1 型糖尿病患者	各投与期 1 日間	完了 完全な報告書 2009 年 5 月～2009 年 8 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a,b,c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
比較バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性（BE）試験								
PK	BDR11540 5.3.1.2-2 ドイツ 1 施設 参考資料	HOE901/AVE0010（on-site mix）のリキシセナチド単剤に対する相対バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の検討 非盲検、ランダム化、6 投与順序、3 剤 3 期クロスオーバー試験	HOE901/AVE0010（on-site mix） -被験薬 1（T1）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 5 単位＋リキシセナチド 400 µg/mL 20 µg 被験薬 2（T2）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 10 単位＋リキシセナチド 200 µg/mL 20 µg -単回投与 -皮下注射	リキシセナチド -対照薬（R）：リキシセナチド 100 µg/mL 20 µg -単回投与 -皮下注射	-24/24/24 -17/7 -22/1/1/0 -34.7±8.1 (20-56) -T1=24 T2=24 R=24	外国人健康被験者	各投与期 1 日間	完了 完全な報告書 2010 年 6 月～2010 年 8 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a,b,c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
比較バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性（BE）試験								
PK	BDR12547 5.3.1.2-3 フランス 1 施設 参考資料	HOE901/AVE0010（pre-mixed）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相対バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の検討 非盲検、ランダム化、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー	HOE901/AVE0010（pre-mixed） -Treatment A：インスリン グラルギン 100 単位/mL 10 単位＋リキシセナチド 200 µg/mL 20 µg（0.5 単位/1 µg） Treatment B：インスリン グラルギン 100 単位/mL 20 単位＋リキシセナチド 100µg/mL 20 µg（1 単位/1 µg） Treatment C：インスリン グラルギン 100 単位/mL 40 単位＋リキシセナチド 50 µg/mL 20 µg（2 単位/1 µg） Treatment D：インスリン グラルギン 100 単位/mL 40 単位＋リキシセナチド 50 µg/mL 20 µg（2 単位/1 µg） -単回投与 -皮下注射	該当なし	-16/16/13 -12/4 -5/8/1/2 -27.1±5.5 (20-39) -Treatment A=16 Treatment B=16 Treatment C=16 Treatment D=16	外国人健康被験者	各投与期 1 日間	完了 完全な報告書 2012 年 3 月～2012 年 8 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a,b,c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
比較バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性（BE）試験								
PK	BDR11578 5.3.1.2-4 ドイツ 1 施設 参考資料	HOE901/AVE0010（on-site mix）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相対バイオアベイラビリティの検討、活性（薬力学）の比較、安全性及び忍容性の検討 非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 剤 2 期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験	HOE901/AVE0010（on-site mix） -被験薬（T）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 0.6 単位/kg＋リキシセナチド 800 µg/mL 20 µg -単回投与 -皮下注射、臍周囲部 1 か所	インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与： -対照薬（R）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 0.6 単位/kg 及びリキシセナチド 100 µg/mL 20 µg -単回投与 -皮下注射、臍周囲の向かい合った2か所（1 分以内）	-23/23/22 -15/8 -23/0/0/0 -38.4±12.2 (18-56) -T=22、R=23	外国人 1 型糖尿病患者	各投与期 1 日間	完了 完全な報告書 2010 年 6 月～2011 年 1 月

a ランダム化
b 投与
c 治験薬投与完了
d 最初の被験者／患者の組入れから最後の被験者／患者の完了まで
M=男、F=女、C=白人、B=黒人、A=アジア人、O=その他、SD=標準偏差、PD=薬力学、PK=薬物動態
HOE901/AVE0010=インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤

表 2 - 臨床薬力学（PD）試験

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験								
PD	PDY12545 5.3.4.1-1 ドイツ 1 施設 参考資料	血糖プロファイル、胃内容排出、食後インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンプロファイル、PK 及び安全性に対する異なる用量のリキシセナチドの用量反応関係 非盲検、ランダム化、5 投与順序、 5 剤 5 期クロスオーバー プラセボ対照	リキシセナチド -リキシセナチド 100 µg/mL 注射剤（3 mL カートリッジ） -リキシセナチド（食事 60 分前に単回投与） グループ A : 2.5 µg グループ B : 5 µg グループ C : 10 µg グループ D : 20 µg -皮下注射 アセトアミノフェン（治験薬以外の薬剤） -1000 mg 錠 -食事 60 分前に 1000 mg 単回投与 -経口投与	プラセボ -プラセボ注射剤（3 mL カートリッジ） -プラセボ 200 µL（食事 60 分前に単回投与） グループ E -皮下注射	-20/20/19 -10/10 -19/0/1/0 -31.0±7.3 (18-44) -グループ A=20 グループ B=20 グループ C=20 グループ D=19 グループ E=20	外国人健康被験者	各投与期 1 日間	完了 完全な報告書 2013 年 1 月～ 2013 年 3 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
患者における PD 試験及び PK/PD 試験								
PD	PDY14115 5.3.4.2-1 日本 1 施設 評価資料	HOE901/AVE0010 の食後血糖に対する作用、安全性及び忍容性、リキシセナチド PK の検討 単施設、非盲検、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー	HOE901/AVE0010 -インスリン グラルギン 100 単位/mL ＋リキシセナチド 100 µg/mL 注射剤 3 mL カートリッジ 被験薬 1（T1） 5 単位/5 µg 被験薬 2（T2） 10 単位/10 µg -食事開始 60 分前に単回投与 -皮下注射（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）	プラセボ -対照薬 1（R1） プラセボ用注射剤 3 mL カートリッジ -食事開始 60 分前に単回投与 -皮下注射（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用） インスリン グラルギン -対照薬 2（R2） インスリン グラルギン 100 単位/mL 注射剤 3 mL カートリッジ 5 単位 -食事開始 60 分前に単回投与 -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［ランタス注ソロスター］使用）	-20/20/20 -17/3 -0/0/20/0 -59.0±8.5 (42-71) -T1=20 T2=20 R1= 20 R2=20	日本人 2 型糖尿病患者	各投与期 1 日間	完了 完全な報告書 2016 年 4 月～2016 年 6 月

a ランダム化
b 投与
c 治験薬投与完了
d 最初の被験者／患者の組入れから最後の被験者／患者の完了まで
M=男、F=女、C=白人、B=黒人、A=アジア人、O=その他、SD=標準偏差、PD=薬力学、PK=薬物動態
HOE901/AVE0010=インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤

表 3 - 有効性及び安全性試験

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計[a/b/c] -性別[a]（M/F） -人種[a]（C/B/A/O） -年齢[a] 平均±SD (範囲) -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
申請する適応症に関する比較対照試験								
有効性及び安全性	EFC14112 5.3.5.1-1 日本 61 施設 評価資料	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたリキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、リキシセナチドの薬物動態、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体の評価 非盲検、1 : 1 ランダム化、2 群、並行群間 実薬対照（リキシセナチド）	HOE901/AVE0010: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL及びリキシセナチド 100 μg/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: 5 単位/5 μg、許容される 1 日最大投与量: 20 単位/20 μg） -皮下注射（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）	リキシセナチド: -3 mL のカートリッジにリキシセナチド 100 μg/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に 10 μg を 1 週間投与後、15 μg を 1 週間投与し、維持用量の 20 μg を継続（忍容性が認められた場合） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器使用）	-321/321/285 -206/115 -0/0/321/0 -58.0±10.7 (26～82) -HOE901/AVE0010 群: 161、 リキシセナチド群: 160	日本人 2 型糖尿病患者（経口血糖降下薬 1～2 剤の投与で血糖コントロール不十分）	52 週間	完了 完全な報告書 2016 年 5 月～2018 年 5 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計[a/b/c] -性別[a]（M/F） -人種[a]（C/B/A/O） -年齢[a] 平均±SD (範囲) -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
有効性及び安全性	EFC14114 5.3.5.1-2 日本 113 施設 評価資料	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体の評価 非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間 実薬対照（インスリン グラルギン）	HOE901/AVE0010: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 μg/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: 5 単位/5 μg、許容される 1 日最大投与量: 20 単位/20 μg） -皮下注射（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）	インスリン グラルギン: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回（朝食前又は就寝前）毎日ほぼ同時刻に投与し、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 回用量調整（開始用量: 5 単位、許容される 1 日最大投与量: 20 単位） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［ランタス注ソロスター］使用）	-521/521/502 -341/180 -0/0/521/0 -59.7±10.7 (27～82) -HOE901/AVE0010 群: 260、 インスリン グラルギン群: 261	日本人 2 型糖尿病患者（経口血糖降下薬 1～3 剤の投与で血糖コントロール不十分）	26 週間	完了 完全な報告書 2016 年 5 月～2018 年 3 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計[a/b/c] -性別[a]（M/F） -人種[a]（C/B/A/O） -年齢[a] 平均±SD (範囲) -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
有効性及び安全性	EFC14113 5.3.5.1-3 日本 109 施設 評価資料	ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体の評価 非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間（12 週間の導入期：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のインスリン グラルギンへの切替え、メトホルミン以外の経口血糖降下薬の投与中止又はメトホルミンを使用していなかった場合のメトホルミンの投与開始） 実薬対照（インスリン グラルギン）	HOE901/AVE0010: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 μg/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: 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（5 単位/5 μg 以上 10 単位/10 μg 以下）、10 単位超の場合には 10 単位/10 μg、許容される 1 日最大投与量: 20 単位/20 μg） -皮下注射（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）	インスリン グラルギン: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回（朝食前又は就寝前）毎日ほぼ同時刻に投与し、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 回用量調整（開始用量: ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位、許容される 1 日最大投与量: 20 単位） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［ランタス注ソロスター］使用）	-512/512/489 -306/206 -0/0/512/0 -59.8±10.5 (27～85) -HOE901/AVE0010 群: 255、インスリン グラルギン群: 257	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 1～2 剤の投与で血糖コントロール不十分）	26 週間	完了 完全な報告書 2016 年 5 月～2018 年 10 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計[a/b/c] -性別[a]（M/F） -人種[a]（C/B/A/O） -年齢[a] 平均±SD (範囲) -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
有効性及び安全性	EFC12404 5.3.5.1-4 23 か国（米国、欧州、他） 240 施設 参考資料	ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたリキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性及びインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性の検証、安全性及び忍容性、リキシセナチドの薬物動態、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体の評価 非盲検、2：2：1 ランダム化、3 群、並行群間（4 週間の導入期：メトホルミン以外の経口血糖降下薬の投与中止及びメトホルミンの 1 日投与量の最適化） 実薬対照（インスリン グラルギン、リキシセナチド）	HOE901/AVE0010: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 50 μg/mL (Pen A) 又は 33 μg/mL (Pen B) 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: 10 単位/5 μg、許容される 1 日最大投与量: 60 単位/20 μg） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［SoloSTAR］使用）	インスリン グラルギン: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回毎日ほぼ同時刻に投与し、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 回用量調整（開始用量: 10 単位、許容される 1 日最大投与量: 60 単位） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［SoloSTAR］使用） リキシセナチド: -3 mL のカートリッジにリキシセナチド 50 μg/mL 又は 100 μg/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前又は夕食前の 1 時間以内（0～60 分）に 10 μg を 2 週間投与後、維持用量の 20 μg を継続（忍容性が認められた場合） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器使用）	-1170/1169/1085 -592/578 -1054/78/18/20 -58.4±9.3 (18～82) -HOE901/AVE0010 群: 469、 インスリン グラルギン群: 467、 リキシセナチド群: 233	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）	30 週間	完了 完全な報告書 2014 年 2 月～2015 年 6 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計[a/b/c] -性別[a]（M/F） -人種[a]（C/B/A/O） -年齢[a] 平均±SD (範囲) -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
有効性及び安全性	EFC12405 5.3.5.1-5 18 か国（米国、欧州、他） 187 施設 参考資料	ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性の検証、安全性及び忍容性、リキシセナチドの薬物動態、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体の評価 非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間 （6 週間の導入期：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のインスリン グラルギンへの切替え及びメトホルミン以外の経口血糖降下薬の投与中止） 実薬対照（インスリン グラルギン）	HOE901/AVE0010: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 50 μg/mL (Pen A) 又は 33 μg/mL (Pen B) 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: ランダム化前日のインスリン グラルギンの 1 日総投与量が 30 単位未満の場合には 20 単位/10 μg（Pen A）、30 単位以上の場合には 30 単位/10 μg（Pen B）、許容される 1 日最大投与量: 60 単位/20 μg） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［SoloSTAR］使用）	インスリン グラルギン: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回毎日ほぼ同時刻に投与し、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 回用量調整（開始用量: ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位、許容される 1 日最大投与量: 60 単位） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［SoloSTAR］使用）	-736/730/691 -344/392 -675/38/20/3 -60.0 ±9.1 (32～85) -HOE901/AVE0010 群: 365、 インスリン グラルギン群: 365	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 1～2 剤の投与で血糖コントロール不十分）	30 週間	完了 完全な報告書 2014 年 1 月～2015 年 7 月

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計[a/b/c] -性別[a]（M/F） -人種[a]（C/B/A/O） -年齢[a] 平均±SD (範囲) -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間[d]
有効性及び安全性	ACT12374 5.3.5.1-6 13 か国（米国、欧州、他） 67 施設 参考資料	ベースラインから投与後 24 週時までの HbA1c 変化量を有効性評価の指標としたインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性の検証、安全性及び忍容性、リキシセナチドの薬物動態、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体の評価 非盲検、1：1 ランダム化、2 群、並行群間 実薬対照（インスリン グラルギン）	HOE901/AVE0010: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 50 μg/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: 10 単位/5 μg、許容される 1 日最大投与量: 60 単位/30 μg） -皮下注射（再利用可能なペン型注入器［TactiPen］使用）	インスリン グラルギン: -3 mL のカートリッジにインスリン グラルギン 100 単位/mL 含有した無菌水溶液 -1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に投与し、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 回用量調整（開始用量: 10 単位、許容される 1 日最大投与量: 規定なし） -皮下注射（ディスポーザブルのペン型注入器［SoloSTAR］使用）	-323/323/309 -165/158 -318/3/2/0 -56.7 ±9.4 (24～80) -HOE901/AVE0010 群: 161 インスリン グラルギン群: 162	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）	24 週間	完了 完全な報告書 2011 年 11 月～2012 年 12 月

a ランダム化

b 投与

c 治験薬投与完了

d 最初の患者の組み入れから最後の患者の完了まで

M = 男、F = 女、C = 白人、B = 黒人、 A = アジア人、O = その他、SD = 標準偏差、
HOE901/AVE0010 = インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤、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

2　個々の試験の概要

2.1　［BDR10880 試験］外国人 1 型糖尿病患者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.1.2-1]

2.1.1 概要

表 4 - 概要（BDR10880 試験）

治験実施計画書の識別コード：BDR10880
治験の標題：A randomized, cross-over, open euglycaemic clamp study on the relative bioavailability and activity of two fixed ratio premixed formulations of insulin glargine (Lantus) and AVE0010 compared to separate simultaneous injections of Lantus and AVE0010 in subjects with diabetes mellitus type 1
治験責任医師：[redacted]
治験実施医療機関：１施設（ドイツ）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2009 年 5 月 11 日 最後の患者の完了日：2009 年 8 月 19 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的：インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（pre-mixed）（以下、HOE901/AVE0010）単回皮下投与時とインスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与（単回皮下）時の相対的バイオアベイラビリティの評価 副次目的：HOE901/AVE0010 単回皮下投与時とインスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与（単回皮下）時の活性の評価、HOE901/AVE0010 の安全性及び忍容性の評価
治験方法：単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー、正常血糖クランプ試験
患者／被験者数： 予定：40 名 ランダム化：43 名 投与：42 名 **評価**： 薬力学：42 名 安全性：42 名 薬物動態：42 名

治験実施計画書の識別コード：BDR10880

診断及び選択基準：1 年以上前に 1 型糖尿病と診断され、平均総インスリン投与量が 1.0 単位/kg/日未満、空腹時血清 C-ペプチド陰性（0.3 nmol/L 未満）、ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 9%以下であり、治験前 2 か月以上安定したインスリン療法を受けている 18～65 歳の男性及び女性患者

治験治療

被験薬：

被験薬 1（T1、含量 1）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 66 µg/mL を含有する HOE901/AVE0010

被験薬 2（T2、含量 2）：インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 25 µg/mL を含有する HOE901/AVE0010

剤形： 注射剤

投与経路：臍周囲部位 1 か所に皮下投与

用量：インスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.264 µg/kg（T1）、インスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.100 µg/kg（T2）

バッチ番号：

T1：FRA-001346

T2：FRA-001345

対照薬：

対照薬 1（R1、含量 1）及び対照薬 2（R2、含量 2）：インスリン グラルギン 100 単位/mL、リキシセナチド 100 µg/mL

剤形：注射剤

投与経路：皮下投与（臍周囲の向かい合った 2 か所に同時投与）

用量：インスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.264 µg/kg（R1）、インスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.100 µg/kg（R2）

バッチ番号：R1 及び R2：

インスリン グラルギン 100 単位/mL：40U582

リキシセナチド 100 µg/mL：FRA-00931/40B001/BX1000578

投与期間：各投与の間で 5～18 日間の休薬期間を設け、2 回来院し、1 日 1 回投与する。

観察期間：各投与期で投与後最長 72 時間

評価基準：

薬力学：

HOE901/AVE0010 投与時とインスリン グラルギン及びリキシセナチドの同時投与時の薬力学（PD）を評価するため、クランプ実施中に血漿グルコース濃度及びグルコース注入率（GIR）を連続して記録し、投与後 24 時間までの GIR の時間曲線下面積（GIR-AUC_{0-24}）及び投与後 24 時間までの総 GIR-AUC の 50%到達時間（$T_{50\%}$-GIR -AUC_{0-24}）（いずれも体重により標準化）の算出に用いた。最大 GIR（GIR_{max}）及び GIR_{max} 到達時間（GIR-t_{max}）も算出した。

治験実施計画書の識別コード：BDR10880

安全性：

有害事象、標準的な血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）、抗リキシセナチド抗体、注射部位の忍容性。

薬物動態：

リキシセナチド：血漿中リキシセナチド濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}及び AUC）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び終末相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び C_{max}到達時間（t_{max}）を算出した。

インスリン グラルギン：投与後 24 時間までの血清中インスリン グラルギン濃度の AUC（AUC_{0-24}）、AUC_{0-24}の 50%到達時間（$T_{50\%}$- AUC_{0-24}）、C_{max}及び t_{max}を算出した。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中リキシセナチド濃度測定用の検体を治験薬投与前（0 時間）、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12 及び 24 時間、血清中インスリン グラルギン濃度測定用の検体を治験薬投与前（0 時間）、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22 及び 24 時間に採取した。

統計手法：

薬力学：

T1 及び T2 に関する統計解析を別々に実施した。

対数変換した GIR-AUC_{0-24}について T1 と R1 又は T2 と R2 を比較するために線形混合効果モデルを用いて幾何平均比（T1/R1 又は T2/R2）の点推定値及びその 90% 信頼区間（CI）を求めた。ノンパラメトリック手法により $T_{50\%}$-GIR -AUC_{0-24}を投与群間で比較した。

安全性：

個々の測定値及び記述統計量に基づき、投与群別に安全性解析を実施した。患者から報告された又は治験責任医師／分担医師が観察した treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合を要約した。臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG データの potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた患者の割合を投与群別に要約した。

薬物動態：

記述統計量を用いて薬物動態（PK）パラメータを投与群別に要約した。

リキシセナチド：対数変換した AUC、AUC_{last}及び C_{max}について、線形混合効果モデルを用いて T1 対 R1 及び T2 対 R2 の相対的バイオアベイラビリティを評価した。AUC、AUC_{last}及び C_{max}について HOE901/AVE0010 と同時投与間の幾何平均比（T1/R1 及び T2/R2）の点推定値及びその 90% CI を求めた。

インスリン グラルギン：対数変換した AUC_{0-24}について、線形混合効果モデルを用いて T1 対 R1 及び T2 対 R2 の相対的バイオアベイラビリティを評価した。AUC_{0-24}について 2 投与群（HOE901/AVE0010 と同時投与）間の幾何平均比（T1/R1 及び T2/R2）の点推定値及びその 90% CI を求めた。ノンパラメトリック手法により $T_{50\%}$- AUC_{0-24}を投与群間で比較した。

要約：

集団の特性：

患者 43 名が組み入れられ、ランダム化され、42 名（男性 38 名、女性 4 名）に治験薬が投与された。41 名の患者が 2 投与期を完了した。患者 2 名が試験を中止した。1 名は治験薬投与前に発現した有害事象により、もう 1 名は第 1 期終了後、治験実施計画書不遵守により試験を中止した。

治験実施計画書の識別コード：BDR10880

薬力学の結果：

GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ の結果から評価した T1 の PD（効果）は、R1 で認められた効果と同程度（T1/R1：0.95、90% CI：0.76, 1.18）であった。また、T2 と R2 についても同程度であり、投与間の比の 90% CI 下限は 0.61（T2/R2：0.83、90% CI：0.61, 1.12）であった。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ は投与群間で約 1 時間の差が見られた。

GIR パラメータの解析結果：T1/R1 の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
GIR-$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (mg/kg)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.95	(0.76 to 1.18)
GIR_{max} (mg/kg/min)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.99	(0.86 to 1.14)

GIR_{max} based on smoothed GIR profiles.
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PD_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pd_GIR_S1_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 10:55)

GIR パラメータの解析結果：T2/R2 の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
GIR-$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (mg/kg)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.83	(0.61 to 1.12)
GIR_{max} (mg/kg/min)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.85	(0.76 to 0.95)

GIR_{max} based on smoothed GIR profiles.
PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PD_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pd_GIR_S2_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 10:56)

安全性の結果：

TEAE は T1（0.4 単位/kg＋0.264 μg/kg）投与時に 8/21 名（「悪心」3 名、「頭痛」2 名、「下痢」、「上腹部痛」、「消化不良」、「嘔吐」、「四肢痛」、「カテーテル留置部位疼痛」、「注射部位紅斑」、「倦怠感」、「発熱」、各 1 名）、R1（0.4 単位/kg 及び 0.264 μg/kg）投与時に 5/21 名（「頭痛」、「悪心」、各 2 名、「注射部位血腫」1 名）、T2（0.4 単位/kg＋0.100 μg/kg）投与時に 5/20 名（「頭痛」4 名、「下痢」1 名）、R2（0.4 単位/kg 及び 0.100 μg/kg）投与時に 7/21 名（「頭痛」5 名、「下痢」、「静脈穿刺部位血栓」、各 1 名）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬投与前（1 回目の投与前）に 1 名が心室性三段脈（テレメトリー心電図計測中）により試験を中止した。

投与群にかかわらず、本試験中に最も多く認められた TEAE は「頭痛」であった（10 名に 13 件）。「頭痛」はクランプ試験では既知の副作用である。リキシセナチドに関連して最も多く認められた TEAE は消化器症状であった。患者 9 名に 10 件の TEAE（「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「消化不良」及び「上腹部痛」）が報告された。本試験中に認められたバイタルサインの PCSA は 9 件のみであり、臨床的に重要とはみなされなかった。個々の ECG パラメータに関して臨床的に意味のある異常は認められなかった。患者 6 名が抗リキシセナチド抗体陽性であった。

上記を除き、R1、R2、T1 及び T2 投与時の忍容性は良好であり、対象集団において安全であると判断された。

治験実施計画書の識別コード：BDR10880

薬物動態の結果：

リキシセナチドの PK パラメータ：平均値 ± SD（幾何平均）［CV%］

Parameter	Plasma Lixisenatide			
	0.264 µg/kg Lixisenatide		0.100 µg/kg Lixisenatide	
	R1 Separate (I)	T1 Premixed (I)	R2 Separate (II)	T2 Premixed (II)
N	21	20 [a]	20	20
C_{max}	137 ± 42.4	96.8 ± 44.2	60.8 ± 14.0	47.3 ± 11.5
(pg/mL)	(131) [31.0]	(87.3) [45.6]	(59.1) [23.1]	(45.9) [24.3]
t_{max} [b]	2.00	3.00	1.75	2.50
(h)	(1.00 - 4.00)	(2.00 - 5.00)	(0.50 - 3.00)	(1.00 - 3.00)
t_{lag} [b]	0.00	0.25	0.00	0.25
(h)	(0.00 - 0.25)	(0.00 - 0.50)	(0.00 - 0.50)	(0.25 - 0.50)
$t_{1/2z}$	2.18 ± 0.43	2.72 ± 0.66	2.20 ± 0.67	2.58 ± 1.17
(h)	(2.14) [19.9]	(2.64) [24.2]	(2.11) [30.4]	(2.41) [45.4]
AUC_{last}	627 ± 236	559 ± 262	222 ± 65.2	213 ± 78.6
(pg•h/mL)	(588) [37.7]	(491) [46.8]	(212) [29.4]	(196) [36.9]
AUC	694 ± 242	664 ± 243	280 ± 68.3	273 ± 73.0
(pg•h/mL)	(657) [34.9]	(620) [36.5] [c]	(270) [24.4] [d]	(263) [26.7] [e]

[a] Profile of Subject 276001005 was excluded

[b] Median (Min - Max)

[c] n=19, Subject 276001002 not included in calculation of summary statistics

[d] n=17, Subject 276001023, 276001030, 276001033 not included in calculation of summary statistics

[e] n=16, Subject 276001003, 276001008, 276001015, 276001028 not included in calculation of summary statistics

Source = PKS Study : BDR10880-AVE0010-E02; Scenario: P-D-A-EV-OD P and P-D-A-EV-OD-E02

リキシセナチドの AUC_{last} 及び AUC について被験薬/対照薬の点推定値は 0.82～0.97 の範囲内であった。HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチド曝露量（AUC）は、インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与時と比較して、含量 1（T1/R1）については同等性基準をほぼ満たしており（点推定値 0.92、90% CI : 0.78, 1.08）、含量 2（T2/R2）については同等性基準を完全に満たした（点推定値 0.97、90% CI : 0.83, 1.13）。

HOE901/AVE0010（T1 又は T2）投与時のリキシセナチドの C_{max} は、同時投与時のリキシセナチド（R1 又は R2）の C_{max} よりも低く、同等性基準（0.80～1.25）を満たさなかった。HOE901/AVE0010 の C_{max} は同時投与した製剤（それぞれ R1 及び R2）の 66%及び 78%であり、t_{max} はそれぞれ R1 及び R2 と比較して T1 で 1 時間後、T2 では 0.75 時間後であった。インスリン グラルギンと同時投与（R1 及び R2）したとき及び HOE901/AVE0010 投与時（T1 及び T2）のいずれにおいてもリキシセナチドの曝露量の用量比例性が示された。一方、リキシセナチドの C_{max} の増加は用量比例性を下回った。

治験実施計画書の識別コード：BDR10880

含量 1（T1 及び R1）及び含量 2（T2 及び R2）の解析結果から得られた追加情報により、被験薬（T1/T2）及び対照薬（R1/R2）のいずれにおいてもリキシセナチドの曝露量（AUC）の用量比例性が示された。C_{max} は用量比例性を下回る増加を示した。

リキシセナチドの PK パラメータの解析結果：T1/R1 の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.66	(0.57 to 0.77)
AUC_{last} (pg.h/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.82	(0.68 to 0.99)
AUC (pg.h/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.92	(0.78 to 1.08)

PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_AVE_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_AVE_S1_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:49)

リキシセナチドの PK パラメータの解析結果：T2/R2 の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max} (pg/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.78	(0.68 to 0.88)
AUC_{last} (pg.h/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.93	(0.77 to 1.11)
AUC (pg.h/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.97	(0.83 to 1.13)

PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_AVE_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_AVE_S2_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:50)

インスリン グラルギンの PK パラメータ：平均値 ± SD（幾何平均）［CV%］

Parameter	Serum Insulin glargine			
	0.4 U/kg Insulin glargine		0.4 U/kg Insulin glargine	
	R1 Separate (I)	T1 Premixed (I)	R2 Separate (II)	T2 Premixed (II)
N	19 *a*	20 *b*	21	18 *c*
C_{max}	14.9 ± 5.05	13.8 ± 6.99	15.7 ± 9.32	12.4 ± 4.40
(µU/mL)	(14.1) [34.0]	(12.4) [50.5]	(13.6) [59.6]	(11.7) [35.6]
t_{max} *d*	12.00	10.00	12.00	10.00
(h)	(2.00 - 16.00)	(0.25 - 16.00)	(2.00 - 16.00)	(0.25 - 14.00)
AUC_{0-24}	255 ± 85.4	221 ± 87.3	267 ± 96.0	221 ± 68.3
(µU•h/mL)	(242) [33.4] *e*	(206) [39.5] *e*	(251) [36.0] *f*	(211) [31.9] *g*

a Profile of Subject 276001036 was excluded
b Profile of Subject 276001005 was excluded
c Profile of Subject 276001001 was excluded
d Median (Min - Max)
e n=19, Subject 276001505 not included in calculation of summary statistics
f n=19, Subject 276001008, 276001033 not included in calculation of summary statistics
g n=17, Subject 276001008, 276001033 not included in calculation of summary statistics
Source = PKS Study : BDR10880 Insulin glargine; Scenario: S-D-A-EV-OD-E03, S-D-A-EV-OD-E04, S-D-A-EV-OD-E05 S-D-A-EV-OD-E06

治験実施計画書の識別コード：BDR10880

インスリン グラルギンの AUC_{0-24} について T1/R1 及び T2/R2 の点推定値は、それぞれ 0.86（90% CI : 0.77, 0.96）及び 0.88（90% CI : 0.79, 0.98）であり、T1/R1 及び T2/R2 の 90% CI 下限は 0.80 を下回ったため、インスリン グラルギン曝露量は同等性の基準を満たさなかった。R1 及び T1、R2 及び T2 投与後の $T_{50\%}$-AUC_{0-24} に差は見られなかった。

インスリン グラルギン AUC_{0-24} の解析結果：T1/R1 の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$AUC_{(0-24h)}$ (µU.h/mL)	T1 (mixed) / R1 (separate)	0.86	(0.77 to 0.96)

PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_INS_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_INS_S1_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:50)

インスリン グラルギン AUC_{0-24} の解析結果：T2/R2 の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$AUC_{(0-24h)}$ (µU.h/mL)	T2 (mixed) / R2 (separate)	0.88	(0.79 to 0.98)

PGM=AVE0010/BDR10880/CSR/BS/PGM_RPT/PK_INS_BDR10880.sas OUT=OUTPUT/pk_INS_S2_BA_k_t_2_i.rtf (16OCT2009 - 12:51)

含量 1（T1 及び R1）及び含量 2（T2 及び R2）の解析から得られた追加情報により、インスリン グラルギン曝露量（AUC_{0-24}）は T1 と T2 及び R1 と R2 の間で差がないことが示された。

結論：

HOE901/AVE0010（T1 及び T2）のバイオアベイラビリティは、同時投与したインスリン グラルギン及びリキシセナチド（R1 及び R2）と同程度であった。

HOE901/AVE0010（T1 及び T2）投与時のリキシセナチドの総曝露量（AUC）は、同時投与（R1 及び R2）と同程度であり、T2 では同等性基準を満たし、T1 では同時投与（R1）と同程度であった。HOE901/AVE0010（T1 及び T2）投与時のリキシセナチドの曝露量（C_{max}）は同時投与（R1 及び R2）と比較していずれも有意に低く、最高血漿中濃度到達時間は遅延した。

HOE901/AVE0010（T1 及び T2）投与時のインスリン グラルギンの PK については同時投与（R1 及び R2）と比較して総曝露量（AUC_{0-24}）が 12～14%低くなったが、他の PK プロファイルに変化は見られなかった。HOE901/AVE0010 を投与したときのインスリン グラルギンの総曝露量は、同時投与したインスリン グラルギンと比較して同等性基準をほぼ満たした。

インスリン グラルギンの曝露量に関する所見と一致して、投与後の活性（GIR-AUC_{0-24}）は T1 と R1 で同程度であった（T1/R1 の点推定値：0.95、90% CI：0.76, 1.18）。T2 と R2 でも同程度であり、T2/R2 の 90% CI 下限は 0.61（点推定値：0.83、90% CI：0.61, 1.12）であった。$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24} は投与群間で約 1 時間の差が見られた以外は、PD プロファイルに変化はなかった。

全ての投与の忍容性は良好であり、試験対象集団に対して安全であると判断された。

報告書の日付：2012 年 6 月 19 日

2.2 ［BDR11540 試験］外国人健康被験者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.1.2-2]

2.2.1 概要

表 5 - 概要（BDR11540 試験）

治験実施計画書の識別コード：BDR11540
治験の標題：Single-center, single dose, open label, randomized, six-sequence, three-period, three-treatment, cross over study on the relative bioavailability of 20 µg lixisenatide, given as on-site mixes in 2 strengths (400 µg/mL and 200 µg/mL) and Lantus® U100, compared to 20 µg lixisenatide alone (100 µg/mL) in healthy subjects
治験責任医師：[redacted]
治験実施医療機関：１施設（ドイツ）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2010 年 6 月 1 日 最後の被験者の完了日：2010 年 8 月 6 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的：健康被験者を対象としてリキシセナチド（400 µg/mL 及び 200 µg/mL）とランタス（100 単位/mL 製剤）を治験実施施設で混合した製剤（以下、on-site mix）投与とリキシセナチド 20 µg（100 µg/mL）単剤投与を比較した相対的バイオアベイラビリティを検討する。 副次目的：リキセナチド（400 µg/mL 及び 200 µg/mL）とランタス（100 単位/mL 製剤）の on-site mix を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法：単施設、非盲検、ランダム化、6 投与順序、3 剤 3 期クロスオーバー試験
被験者数： 予定：24 名（評価可能例 18 名以上） ランダム化：24 名 投与：24 名 **評価**： 薬力学：該当なし 安全性：24 名 薬物動態：24 名
診断及び選択基準：18～65 歳の男性及び女性被験者（体重：男性の場合 50～95 kg、女性の場合 40～85 kg、体格指数 18～30 kg/m^2）

治験実施計画書の識別コード：BDR11540

治験治療

被験薬：ランタス（100 単位/mL 製剤）及びリキシセナチド（以下、HOE901/AVE0010）

剤形： 注射剤

投与経路：腹部の臍周囲部位に皮下投与

用量：

被験薬 1（T1）：ランタス（100 単位/mL 製剤）及びリキシセナチド 400 µg/mL*（U100/400）の on-site mix 50 µL（インスリン グラルギン 5 単位＋リキシセナチド 20 µg）

被験薬 2（T2）：ランタス（100 単位/mL 製剤）及びリキシセナチド 200 µg/mL*（U100/200）の on-site mix 100 µL（ インスリン グラルギン 10 単位＋リキシセナチド 20 µg）

*ランタス（100 単位/mL 製剤）とリキシセナチド 800 µg/mL の pre-mixed 製剤をランタス（100 単位/mL 製剤）でリキシセナチド 400 µg/mL 又は 200 µg/mL に希釈して調製

バッチ番号：ランタス（100 単位/mL 製剤）とリキシセナチド 800 µg/mL の pre-mixed 製剤：C1006187、

ランタス（100 単位/mL 製剤）：40C678

対照薬：リキシセナチド

剤形：注射剤

投与経路：腹部の臍周囲部位に皮下投与

用量：

対照薬（R）：リキシセナチド 100 µg/mL 溶液 200 µL（リキシセナチド 20 µg）

バッチ番号：FRA-01349/ 40C009/ CL-14834

投与期間：各投与期で 1 日間（単回投与）

観察期間：スクリーニングから最終観察日まで 11～41 日間

評価基準：

薬力学：

該当なし

安全性：

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）及び臨床評価（バイタルサイン、局所忍容性、自動測定した心電図［ECG］及び有害事象）

薬物動態：

血漿中リキシセナチド濃度に基づいて、標準的なノンコンパートメント法により以下の薬物動態（PK）パラメータを測定した。

主要パラメータ：C_{max}、AUC_{last}

副次パラメータ：AUC、t_{max}、$t_{1/2z}$、V_z/F 及び CL/F

治験実施計画書の識別コード：BDR11540

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

各投与期の第 1 日に、血漿中リキシセナチド濃度測定用の検体を治験薬投与前及び投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8 及び 12 時間に採取した。血漿中リキシセナチド濃度は、二重抗体サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法により、定量下限 12 pg/mL で測定した。

統計手法：

薬物動態：

記述統計量に基づき、投与群別にリキシセナチドの PK パラメータを要約した。統計解析により T1 及び T2 と R を比較した。さらに追加の比較（T1 と T2 の比較）も実施した。

対数変換したリキシセナチドの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC について、SAS® PROC MIXED を用いて、投与、性別、投与期及び投与順序を固定効果項とし、投与順序／性別ブロック内の被験者の分散及び共分散を非構造化 R 行列 (i, j, k)とした線形混合効果モデルにより両投与群間の差を解析した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC について、混合効果モデルのフレームワークで投与群間の平均値の差の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出し、逆対数変換によって比に変換することで投与群間の幾何平均比（T1/R、T2/R、T1/T2）の点推定値及びその 90% CI を求めた。各投与群のヒストグラムプロットにより、t_{max} の値の分布を示した。

安全性及び忍容性：

個々の臨床的に意味のある異常及び記述統計量の検討に基づいて安全性評価を実施した。全ての有害事象を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA バージョン 13.0）を用いてコード化した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。

血液生化学的検査及び血液学的検査、バイタルサイン及び ECG パラメータの異常を potentially clinically significant abnormality（PCSA、2009 年 9 月 14 日バージョン）基準に基づいて評価し、投与中に PCSA が認められた被験者を投与群別に要約した。特定のバイタルサイン及び ECG パラメータについては、測定値及びベースラインからの変化量について投与群及び評価時点別に示した。投与群ごとに局所不耐性の徴候の発現頻度を解析した。

要約：

集団の特性：

被験者 24 名（男性 17 名、女性 7 名）が組み入れられ、ランダム化され、治験薬が投与された。全被験者が治験を完了した。

薬力学の結果：

該当なし

安全性の結果：

TEAE は T1（HOE901/AVE0010［U100/400］）投与時に 10/24 名（「悪心」6 名、「頭痛」5 名、「嘔吐」3 名、「腹部膨満」2 名、「疲労」1 名）、T2（HOE901/AVE0010［U100/200］）投与時に 9/24 名（「悪心」7 名、「嘔吐」、「疲労」、各 2 名、「腹部膨満」、「頭痛」、各 1 名）、R（リキシセナチド単剤）投与時に 13/24 名（「悪心」9 名、「腹部膨満」5 名、「嘔吐」、「頭痛」、「霧視」、「疲労」、各 1 名）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

T1 投与時では被験者 10 名で計 19 件の TEAE が報告された。T2 投与時では被験者 9 名で計 13 件、R 投与時では被験者 13 名で計 19 件の TEAE が報告された。全ての TEAE は軽度又は中等度であった。最も多く認められた TEAE は胃腸障害であり、リキシセナチドの既知の安全性プロファイルと一致している。

バイタルサイン、ECG 及び臨床検査パラメータに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：BDR11540

薬物動態の結果：

リキシセナチド：

リキシセナチドの PK パラメータ：平均値 ± SD（幾何平均）［CV%］

Parameter	20 µg Lixisenatide		
	Lixisenatide 400 + Lantus U100 T1	Lixisenatide 200 + Lantus U100 T2	Lixisenatide alone R
N	24	24	24
C_{max} (pg/mL)	65.6 ± 17.0 (63.5) [26.0]	68.4 ± 17.3 (66.5) [25.2]	128 ± 38.4 (123) [30.1]
t_{max}[a] (h)	2.50 (1.00 - 5.00)	2.50 (1.00 - 8.00)	1.50 (0.50 - 3.08)
t_{lag}[a] (h)	0.00 (0.00 - 0.50)	0.25 (0.00 - 1.50)	0.00 (0.00 - 0.25)
$t_{1/2z}$ (h)	2.92 ± 1.22 (2.73) [41.8]	2.66 ± 1.07 (2.50) [40.2][c]	2.16 ± 0.981 (2.02) [45.4]
AUC_{last} (pg•h/mL)	343 ± 115 (325) [33.5]	328 ± 111 (313) [33.9]	555 ± 177 (524) [31.9]
AUC (pg•h/mL)	394 ± 128 (375) [32.5][b]	391 ± 123 (374) [31.5][d]	621 ± 200 (586) [32.3]

[a] Median (Min - Max)
[b] n=20, Subject 276001003, 276001006, 276001008, 276001013 not included in calculation of summary statistics due to the AUC extrapolated greater than 30%
[c] n=23, Subject 276001020 not included in calculation of summary statistics since $t_{1/2z}$ could not be calculated
[d] n=20, Subject 276001003, 276001005, 276001017, 276001020 not included in calculation of summary statistics due to the AUC extrapolated greater than 30%
Source = PKS Study : BDR11540; Scenario: P-D-A-EV-OD

リキシセナチドの PK パラメータ：点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max}	Lixi 400+Lantus U100 (T1) vs. Lixisenatide alone (R)	0.52	(0.47 to 0.57)
	Lixi 200+Lantus U100 (T2) vs. Lixisenatide alone (R)	0.54	(0.50 to 0.58)
	Lixi 400+Lantus U100 (T1) vs. Lixi 200+Lantus U100 (T2)	0.95	(0.89 to 1.02)
AUC_{last}	Lixi 400+Lantus U100 (T1) vs. Lixisenatide alone (R)	0.62	(0.54 to 0.70)
	Lixi 200+Lantus U100 (T2) vs. Lixisenatide alone (R)	0.60	(0.53 to 0.68)
	Lixi 400+Lantus U100 (T1) vs. Lixi 200+Lantus U100 (T2)	1.04	(0.95 to 1.13)
AUC	Lixi 400+Lantus U100 (T1) vs. Lixisenatide alone (R)	0.64	(0.56 to 0.73)
	Lixi 200+Lantus U100 (T2) vs. Lixisenatide alone (R)	0.65	(0.56 to 0.75)
	Lixi 400+Lantus U100 (T1) vs. Lixi 200+Lantus U100 (T2)	0.99	(0.89 to 1.10)

PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11540/CSR/REPORT/PGM/PK_BDR11540.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_BA_k_t_2_i.rtf (12AUG2010 - 16:52)

治験実施計画書の識別コード：BDR11540

結論：

治験実施施設において HOE901/AVE0010（pre-mixed 製剤）をランタス（100 単位/mL 製剤）で希釈して調製した on-site mix の HOE901/AVE0010（5 単位/20 µg［T1：U100/400］又は 10 単位/20 µg［T2：U100/200］）を投与したとき、リキシセナチドの曝露量はリキシセナチド 20 µg 投与（R）よりも有意に低かった。リキシセナチドの C_{max} 及び AUC_{last} の T1/R の点推定値はそれぞれ 0.52 及び 0.62 であり、T2/R の点推定値はそれぞれ 0.54 及び 0.60 であった。2 つの HOE901/AVE0010 投与群（T1 と T2）は生物学的に同等であったが、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC の T1/R 及び T2/R について生物学的同等性は示されなかった。

本試験の条件下において、HOE901/AVE0010 及びリキシセナチド単回投与後の忍容性はいずれも良好であった。

報告書の日付：2012 年 6 月 19 日

2.3 ［BDR12547 試験］外国人健康被験者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.1.2-3]

2.3.1 概要

表 6 - 概要（BDR12547 試験）

治験実施計画書の識別コード：BDR12547
治験の標題：Open label, randomized, four-treatment, crossover study on the relative bioavailability of lixisenatide in presence of Lantus® U100 in healthy male and female subjects
治験責任医師：[redacted], [redacted]
治験実施医療機関：1 施設（フランス）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2012 年 3 月 14 日 最後の被験者の完了日：2012 年 8 月 16 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的：ランタス（100 単位/mL 製剤）存在下での様々な配合比のリキシセナチドの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的：ランタス（100 単位/mL 製剤）存在下での様々な配合比のリキシセナチドの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法：単施設、非盲検、ランダム化、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験（各投与の間で少なくとも 72 時間の休薬期間を設ける）
患者／被験者数： 予定：16 名 ランダム化：16 名 投与：16 名
評価： 薬力学：該当なし 安全性：16 名 薬物動態：16 名
診断及び選択基準：18～45 歳の健康男女被験者

治験実施計画書の識別コード：BDR12547

治験治療

治験薬：ランタス（100 単位/mL 製剤）及びリキシセナチド（以下、HOE901/AVE0010）

剤形：3 つの異なる剤形で供給される注射剤（3 mL カートリッジ）

製剤 1：インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 50 µg/mL（配合比：2 単位/1 µg）

製剤 2：インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 µg/mL（配合比：1 単位/1 µg）

製剤 3：インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 200 µg/mL（配合比：0.5 単位/1 µg）

投与経路：臍の左右 5 cm 水平に腹部皮下注射

用量：

Treatment A = HOE901/AVE0010（10 単位/20 µg：製剤 3 を 100 µL×1 投与）

Treatment B = HOE901/AVE0010（20 単位/20 µg：製剤 2 を 200 µL×1 投与）

Treatment C = HOE901/AVE0010（40 単位/20 µg：製剤 1 を 400 µL×1 投与）

Treatment D = HOE901/AVE0010（40 単位/20 µg：製剤 1 を 100 µL×4 同時投与）

各投与期で 1 用量を投与した。

バッチ番号：製剤 1：C1016632 及び C1016725、製剤 2：C1020125、製剤 3：C1020128

投与期間： 4 つの投与期で単回投与

観察期間：スクリーニング（2～21 日間）、投与日（1 日間）と休薬期間（各投与間で少なくとも 72 時間）を含む 4 投与期（2 日間［約 60 時間］）及び最終観察日（EOS：最終投与 4～7 日後）。EOS で抗リキシセナチド抗体が陽性であった場合、任意で最終投与 3～6 か月後に試験終了後来院を実施。

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：被験者により自発的に報告された又は治験責任医師／分担医師により観察された有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン評価、心電図（ECG）記録、ベッドサイドで測定した血糖値、局所忍容性評価及び抗リキシセナチド抗体の有無により被験者の安全性をモニタリングした。

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いてリキシセナチドの以下の薬物動態（PK）パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、台形法を用いて算出した時間 0 から定量下限を上回る最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、無限大まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

第 1 日（投与前及び投与後 15 分、30 分、1 時間、1 時間 30 分、2 時間、2 時間 30 分、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、10 時間及び 12 時間）及び第 2 日（投与後 24 時間）に PK 用血液検体を採取した。

リキシセナチドの血漿中濃度は、定量下限 12 pg/mL、1 回の測定に必要な試料量 100 µL のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法により測定した。

治験実施計画書の識別コード：BDR12547

統計手法：

薬物動態：リキシセナチドの PK パラメータは、記述統計量を用いて投与群別に要約した。投与群の比（A/D、C/D、A/B、A/C 及び B/C）を算出し、要約した。

対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC について、投与、性別、投与期、投与順序及び抗薬物抗体（ADA）の有無を固定効果項とし、投与順序／性別ブロック内の被験者の分散及び共分散を非構造化 4×4 行列とした線形混合効果モデルにより 4 投与群間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。混合効果モデルのフレームワークで投与群間の平均値の差の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出し、逆対数変換によって比に変換することで投与群間の幾何平均比（A/D、C/D、A/B、A/C 及び B/C）の点推定値及びその 90% CI を求めた。同じモデルのフレームワークを用いて、被験者内の標準偏差（SD）及び全体の SD を推定した。

安全性：個々の臨床的に意味のある異常及び記述統計量の検討に基づいて安全性評価を実施した。全ての有害事象を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA バージョン 15.0）を用いてコード化した。Treatment−emergent adverse event（TEAE）を器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。

血液生化学的検査（ベッドサイドで測定した血糖値を除く）及び血液学的検査、バイタルサイン及び ECG パラメータの異常を potentially clinically significant abnormality（PCSA、2009 年 9 月 14 日バージョン）基準に基づいて評価し、投与中に PCSA が認められた被験者を投与群別に要約した。ベッドサイドで測定した血糖値のデータを投与群及び測定時点別に要約し、一覧表示した。バイタルサイン及び ECG パラメータについては、測定値及びベースラインからの変化量を要約した表を投与群及び評価時点別に示した。

局所忍容性について不耐性の徴候の発現割合を記録し、標準的な有害事象の解析を実施した。各被験者の ADA の有無を一覧表示した。

要約：

集団の特性：

被験者 16 名（男性 12 名、女性 4 名）が組み入れられ、ランダム化され、治験薬が投与された。13 名が 4 投与期を完了した。被験者 2 名がそれぞれ第 1 期（投与順序 A/B/D/C）の第 2 日、第 2 期（投与順序 D/A/C/B）の第 2 日に TEAE により投与を中止した。被験者 1 名が第 3 期（投与順序 B/C/A/D）の第 2 日に同意を撤回した。

薬物動態の結果：

被験者 250001203 における第 4 期（Treatment A）のプロファイルを除き、抗リキシセナチド抗体陽性の被験者 250001001 及び 250001203（抗リキシセナチド抗体濃度はそれぞれ 25.3 nmol/L 及び 3.82 nmol/L）におけるリキシセナチドの PK プロファイルは、抗リキシセナチド抗体陰性の被験者と顕著な差はなかった。

治験実施計画書の識別コード：BDR12547

抗リキシセナチド抗体陰性被験者におけるリキシセナチド PK パラメータ：平均値 ± SD（幾何平均）[CV%]

Parameter	20 µg Lixisenatide			
	+ 10 U Lantus, 100 µL Treatment A	+ 20 U Lantus, 200 µL Treatment B	+ 40 U Lantus, 1×400 µL Treatment C	+ 40 U Lantus, 4×100 µL Treatment D
N	**14**	**12**	**12**	**12**
C_{max}	116 ± 40.7	125 ± 41.9	138 ± 40.9	139 ± 45.1
(pg/mL)	(110) [35.0]	(119) [33.6]	(132) [29.6]	(131) [32.5]
t_{max}[a]	2.50	2.50	2.00	2.50
(h)	(1.50 - 4.00)	(1.00 - 3.00)	(0.50 - 4.00)	(1.50 - 3.00)
$t_{1/2z}$	2.43 ± 0.641	2.29 ± 0.389	2.29 ± 0.463	2.36 ± 0.599
(h)	(2.35) [26.4]	(2.26) [17.0]	(2.25) [20.2]	(2.30) [25.4]
AUC_{last}	646 ± 226	688 ± 233	701 ± 258	720 ± 285
(pg•h/mL)	(601) [35.1]	(640) [33.9]	(643) [36.8]	(648) [39.6]
AUC	710 ± 246	742 ± 238	755 ± 264	785 ± 296
(pg•h/mL)	(664) [34.6]	(695) [32.1]	(700) [35.0]	(714) [37.7]

[a] Median (Min - Max)

Source = PKS Study : BDR12547; Scenario: P-D-A-EV-OD-E02

抗リキシセナチド抗体陽性被験者（被験者 250001001 及び 250001203）における
リキシセナチドの PK パラメータ

Parameter	20 µg Lixisenatide			
	+ 10 U Lantus, 100 µL Treatment A[b]	+ 20 U Lantus, 200 µL Treatment B	+ 40 U Lantus, 1x400 µL Treatment C	+ 40 U Lantus, 4x100 µL Treatment D[c]
Subject[a]	**001 ; 203**	**001 ; 203**	**001 ; 203**	**001 ; 203**
C_{max} (pg/mL)	122 ; 338	118 ; 154	106 ; 204	120 ; 197
t_{max} (h)	4.00 ; 4.00	4.00 ; 2.50	3.00 ; 3.00	2.50 ; 2.50
$t_{1/2z}$ (h)	2.60 ; 2.15	3.64 ; 2.30	3.48 ; 2.43	2.91 ; 1.99
AUC_{last} (pg•h/mL)	881 ; 1890	915 ; 752	708 ; 1120	792 ; 865
AUC (pg•h/mL)	979 ; 1980	1080 ; 812	800 ; 1180	860 ; 913

[a] 001: subject 250001001; 203: subject 250001203

[b] Period 4 (last period) for subject 250001203

[c] Period 4 (last period) for subject 250001001

Source = PKS Study : BDR12547; Scenario: P-D-A-EV-OD-E02

治験実施計画書の識別コード：BDR12547

リキシセナチド PK パラメータの投与間の比の点推定値及びその 90% CI（全被験者）

Parameters	Comparison	Estimates	90% CI
C_{max}	A versus D	0.91	(0.78 to 1.05)
	C versus D	1.00	(0.93 to 1.08)
	A versus B	1.00	(0.85 to 1.16)
	A versus C	0.90	(0.78 to 1.05)
	B versus C	0.91	(0.85 to 0.97)
AUC_{last}	A versus D	1.02	(0.87 to 1.21)
	C versus D	1.01	(0.93 to 1.08)
	A versus B	1.03	(0.88 to 1.21)
	A versus C	1.02	(0.89 to 1.17)
	B versus C	0.99	(0.90 to 1.09)
AUC	A versus D	1.03	(0.88 to 1.20)
	C versus D	1.00	(0.93 to 1.07)
	A versus B	1.04	(0.89 to 1.21)
	A versus C	1.03	(0.90 to 1.17)
	B versus C	0.99	(0.90 to 1.09)

Treatments : A=Lixi 20µg + Lantus® 10U-1x100µL B=Lixi 20µg + Lantus® 20U-1x200µL C=Lixi 20µg + Lantus® 40U-1x400µL D=Lixi 20µg + Lantus® 40U-4x100µL

Mixed model: Log(parameter) = Sequence + Period + Treatment + ADA status + Gender + error

PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR12547/CSR/REPORT/PGM/pk_bdr12547.sas.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_te_ada_k_t_2_i.rtf (25JUN2012 - 14:17)

安全性の結果：

TEAE は Treatment A（10 単位/20 µg）投与時に 12/16 名（「低血糖症」12 名、「嘔吐」6 名、「悪心」、「頭痛」、各 4 名、「精巣炎」、「注射部位疼痛」、各 1 名）、Treatment B（20 単位/20 µg）投与時に 13/14 名（「低血糖症」13 名、「嘔吐」2 名、「頭痛」、「悪心」、各 1 名）、Treatment C（40 単位/20 µg：400 µL×1）投与時に 12/14 名（「低血糖症」12 名、「嘔吐」3 名、「悪心」2 名、「頭痛」1 名）及び Treatment D（40 単位/20 µg：100 µL×4）投与時に 13/14 名（「低血糖症」13 名、「嘔吐」4 名、「頭痛」、「悪心」、各 2 名、「注射部位疼痛」1 名）認められた。全ての TEAE は軽度又は中等度であり、後遺症なく回復した。

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。投与中止に至った TEAE は中等度の「精巣炎」（1 名、第 2 期第 2 日）及び中等度の「悪心」（1 名、第 1 期第 2 日）であった。「精巣炎」については治験薬との因果関係は否定されたが、「悪心」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

本試験において最も多く認められた TEAE は「低血糖症」であり、試験中に 1 件以上の TEAE が認められた全ての被験者で報告された。本試験の健康被験者集団で認められた「低血糖症」は、おそらくランタスの作用機序に関連している。

治験実施計画書の識別コード：BDR12547

その他に多く報告された TEAE は胃腸障害であり、リキシセナチドの既知の忍容性プロファイルと一致していた。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG の PCSA の発現割合は低く、いずれも臨床的に重要ではないと考えられた。

EOS 時に 2 名の被験者（被験者 250001001 及び 250001203）が抗リキシセナチド抗体陽性であり、抗体濃度はそれぞれ 25.3 nmol/L 及び 3.82 nmol/L であった。EOS の 3～4 か月後、抗リキシセナチド抗体はいずれの被験者でも依然として陽性であったが、濃度は定量下限未満まで低下していた。

結論：

ランタス 10 単位（Treatment A）、20 単位（Treatment B）又は 40 単位（Treatment C：400 µL × 1、Treatment D：100 µL × 4）及びリキシセナチド 20 µg を含む HOE901/AVE0010 を投与したとき、リキシセナチドの曝露量（C_{max} 及び AUC）は製剤にかかわらず同程度であった。リキシセナチドのバイオアベイラビリティは、投与量（注射量）又は検討した範囲のインスリン グラルギンの用量のいずれにも依存しなかった。

本試験の条件下で認められた安全性プロファイルは、両剤の既知の忍容性と一致していた。

報告書の日付：2015 年 2 月 25 日

2.4 ［BDR11578 試験］外国人 1 型糖尿病患者対象生物薬剤学試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.1.2-4]

2.4.1 概要

表 7 - 概要（BDR11578 試験）

治験実施計画書の識別コード：BDR11578
治験の標題：A randomized, cross-over, open, euglycemic clamp study on the relative bioavailability and activity of 0.6 U/kg insulin glargine and 20 µg lixisenatide, given as on-site mix compared to separate simultaneous injections in subjects with diabetes mellitus type 1
治験責任医師：[redacted], [redacted]
治験実施医療機関：1 施設（ドイツ）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2010 年 6 月 2 日 **最後の患者の完了日**：2011 年 1 月 28 日
開発のフェーズ：第 I 相（探索的）
目的： 主要目的：インスリン グラルギン及びリキシセナチドを治験実施施設で混合した製剤（以下、on-site mix）単回皮下投与時と同時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相対的バイオアベイラビリティを評価する 副次目的：インスリン グラルギン及びリキシセナチドの on-site mix 投与時の活性を同時投与したときと比較し、両投与群の安全性及び忍容性を評価する
治験方法：1 型糖尿病患者においてインスリン グラルギン及びリキシセナチドの on-site mix（インスリン グラルギン 0.6 単位/kg 及びリキシセナチド 20 µg）とインスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び活性を検討する単施設、非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 剤 2 期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験
患者／被験者数： **予定**：22 名 **ランダム化**：23 名 **投与**：23 名 **評価**： **薬力学**：22 名 **安全性**：23 名 **薬物動態**：22 名

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

診断及び選択基準：1 年以上前に 1 型糖尿病と診断され、総インスリン投与量が 1.2 単位/kg/日未満の 18～65 歳の男性及び女性患者

治験薬

被験薬（T）：固定用量のインスリン グラルギン及びリキシセナチドの pre-mixed 製剤（ランタス［100 単位/mL］及びリキシセナチド 800 µg/mL）と体重換算用量のランタス（100 単位/mL 製剤）の on-site mix（以下、HOE901/AVE0010）

剤形：注射剤

投与経路：絶食条件下で臍周囲部位に皮下投与

用量：インスリン グラルギン（ランタス）0.6 単位/kg 及びリキシセナチド 20 µg（pre-mixed 製剤 25 µL と体重換算用量のランタス［100 単位/mL 製剤］の on-site mix）

バッチ番号：C1006187

対照薬（R）：ランタス（100 単位/mL 製剤）溶液、リキシセナチド 100 µg/mL 溶液

剤形：注射剤

投与経路：絶食条件下で別々に同時（1 分以内）皮下投与（臍周囲の向かい合った 2 か所）

用量：インスリン グラルギン（ランタス）0.6 単位/kg、リキシセナチド 20 µg

バッチ番号：

インスリン グラルギン：40C678

リキシセナチド：FRA-01349/40C009　CL-14834

投与期間：2 日間、第 1 期及び第 2 期の第 1 日に T（HOE901/AVE0010）又は R（インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与）のいずれかを単回投与し、24 時間正常血糖クランプを実施

観察期間：患者 1 名あたり約 1 か月（スクリーニングを含め最長 7 か月）：スクリーニング：第 1 期の第−28 日～第−3 日、第 1 期 2 日間（一晩入院）、休薬期間 5～18 日間（7 日間が望ましい）、第 2 期 2 日間（一晩入院）、最終観察日（EOS）：第 2 期の第 5 日～第 9 日。さらに、最終投与後 4～6 週目に試験終了後来院（PSV）、抗リキシセナチド抗体陽性の場合、PSV 後 3～6 か月目（+2 週）にフォローアップ来院（FUV）を実施した。

評価基準：

薬力学：投与後 0～24 時間の体重標準化グルコース注入率（GIR）の曲線下面積（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）、GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ の 50%到達時間（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）、最大 GIR（GIR_{max}）及び GIR_{max} 到達時間（GIR-t_{max}）

安全性：患者により報告された又は治験責任医師／分担医師により観察された有害事象、バイタルサイン、身体検査、標準的な血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータ、尿検査、心電図（12 誘導及びテレメトリー）、皮下注射部位の局所忍容性及び抗リキシセナチド抗体（スクリーニング、第 1 期、第 2 期、PSV、結果が陽性の場合 FUV）。FUV、PSV 後 3～6 か月（+2 週）に全ての患者から抗リキシセナチド抗体用の血液検体を採取した。

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

ただし、PSV 時の検体が陽性であった場合に限り解析した。アレルギー反応評価委員会を設置し、全てのアレルギー反応又はアレルギーの疑いがある事象を判定した。急性膵炎の疑い（急性腹部苦悶の症状及び徴候、血清アミラーゼ及びリパーゼ値）が認められる場合、患者を慎重にモニタリングして有害事象として記録することとした。事前に規定されたモニタリングによる緊急報告を要する有害事象（QTc ≥500 ms、妊娠、症状を伴う治験薬の過量投与、膵炎又は膵酵素［アミラーゼ、リパーゼ］>2 x ULN の増加）及び緊急報告を必要としない有害事象（症状を伴わない治験薬の過量投与、局所忍容性、アレルギー反応又はアレルギー様反応）を収集した。

薬物動態：リキシセナチドの血漿中濃度に基づいて以下の薬物動態（PK）パラメータを求めた：最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、台形法を用いて算出した時間 0 から定量下限を上回る最終濃度が測定された実時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、無限大まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、終末相の見かけの分布容積（V_z/F）、終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）。

インスリン グラルギンの血清中濃度に基づいて以下の PK パラメータを求めた：最高血清中濃度（C_{max}）、t_{max}、台形法を用いて算出した時間 0 から投与後 24 時間までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、AUC_{0-24} の 50%到達時間（$T_{50\%}$-AUC_{0-24}）。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：各投与期において治験薬投与前（0 時間）、投与後 15 分、30 分、1 時間、1 時間 30 分、2 時間、2 時間 30 分、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、8 時間、12 時間及び 24 時間にリキシセナチドの血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。二重抗体サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法により、定量下限（LLOQ）12 pg/mL で測定した。

各投与期において治験薬投与前（0 時間）、投与後 15 分、30 分、1 時間、1 時間 30 分、2 時間、4 時間、5 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、14 時間、16 時間、18 時間、20 時間、22 時間及び 24 時間にインスリン グラルギンの血清中濃度測定用の血液検体を採取した。ラジオイムノアッセイ法により LLOQ：5.02 µU/mL（0.18 ng/mL 又は 30 pmol/L）で測定した。

統計手法：

薬力学：

薬力学（PD）パラメータを、記述統計により投与群別に要約した。統計解析により T と R を比較した。GIR-AUC_{0-24} について対数変換値の線形混合効果モデルを用いて T/R を評価した。GIR-AUC_{0-24} の幾何平均の T/R の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を求めた。ノンパラメトリック手法により、$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24} を T と R で比較した。補足的なパラメータではあるが、GIR_{max} 及び GIR-t_{max} に対して対応する解析を実施した。PD 解析対象集団（治験薬投与に関連する重大な逸脱がなく、PD パラメータが得られた全ての患者）を対象に解析を行った。

安全性：

個々の値（臨床的に意味のある異常）及び記述統計量の投与群別の検討に基づいて安全性解析を実施した。有害事象については、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA バージョン 13.1）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した treatment-emergent adverse event（TEAE）が発現した患者の割合を投与群別に集計した。全ての有害事象を一覧表示した。Potentially clinically significant abnormality（PCSA）基準（2.0 版、2009 年 9 月 14 日）に基づいて、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図（ECG）の統計解析を実施した。バイタルサインと ECG については、異常及び PCSA が認められた患者の割合を投与群別に要約した。局所忍容性の徴候の発現割合を投与群別に解析した。安全性解析対象集団（投与量にかかわらず、治験薬を投与された全ての患者）を対象に解析を実施した。

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

薬物動態：

PK パラメータについて記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。T（HOE901/AVE0010）と R（同時投与）を統計解析により比較した。対数変換したリキシセナチドの AUC、AUC_{last} 及び C_{max} 並びにインスリン グラルギンの AUC_{0-24} について線形混合効果モデルを用いて相対的バイオアベイラビリティ（T/R）を評価した。これらのパラメータについて、幾何平均の T/R の点推定値及びその 90% CI を求めた。

$T_{50\%}$-AUC_{0-24} をノンパラメトリック手法により T と R で比較した。PK 解析対象集団（治験薬投与に関連する重大な逸脱がなく、PK パラメータが得られた全ての患者）を対象に解析を行った。

要約：

集団の特性：

患者 23 名（男性 15 名、女性 8 名）が組み入れられ、ランダム化され、治験薬が投与された。女性患者 1 名が有害事象（静脈炎、posttreatment AE）により第 2 期開始前に試験を中止した。患者 22 名が試験を完了した。

薬力学の結果：

GIR-AUC_{0-24} 及び GIR_{max} の記述統計量及びその投与群比を以下の 3 つの表に示す。GIR-AUC_{0-24} の T/R の 90% CI 下限は同等性の基準範囲（80%～125%）をわずかに下回ったものの、GIR-AUC_{0-24} 及び GIR_{max} は投与群間で数値的に同程度であった。

体重標準化グルコース注入率－時間曲線下面積（GIR-AUC_{0-24}）

	R (separate)	T (on-site mix)
GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)		
Number of subjects	22	21
Geometric Mean	1430.53	1277.44
CV%	54.063	84.018
Mean (SD)	1716.45 (927.96)	1862.52 (1564.86)
Median	1658.60	1467.10
Min : Max	308.1 : 4185.0	78.3 : 6464.8

R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and Lixisenatide 20 μg.
During the calculation of the geometric mean all values equal to 0 have been defined as 1.
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/pd_descgauc_d_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_descgauc_d_t_i.rtf (30MAR2011 - 17:48)

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

スムージングした体重標準化最大グルコース注入率（GIR_{max}）

	R (separate)	T (on-site mix)
GIR_{max} (mg/kg/min)		
Number of subjects	22	21
Geometric Mean	3.26	3.03
CV%	34.203	44.075
Mean (SD)	3.49 (1.20)	3.32 (1.46)
Median	3.49	2.79
Min : Max	1.0 : 5.5	1.4 : 6.8

R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and Lixisenatide 20 μg.

PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/pd_descgmax_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_descgmax_d_t_i.rtf (30MAR2011 - 16:42)

GIR_{max} 及び GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ の比の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
GIR-$AUC_{0\text{-}24h}$ (mg/kg)	T (on-site mix) / R (separate)	0.91	(0.71 to 1.17)
GIR_{max} (mg/kg/min)	T (on-site mix) / R (separate)	0.93	(0.82 to 1.06)

R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and lixisenatide 20 μg.
GIR_{max} is based on smoothed GIR profiles.

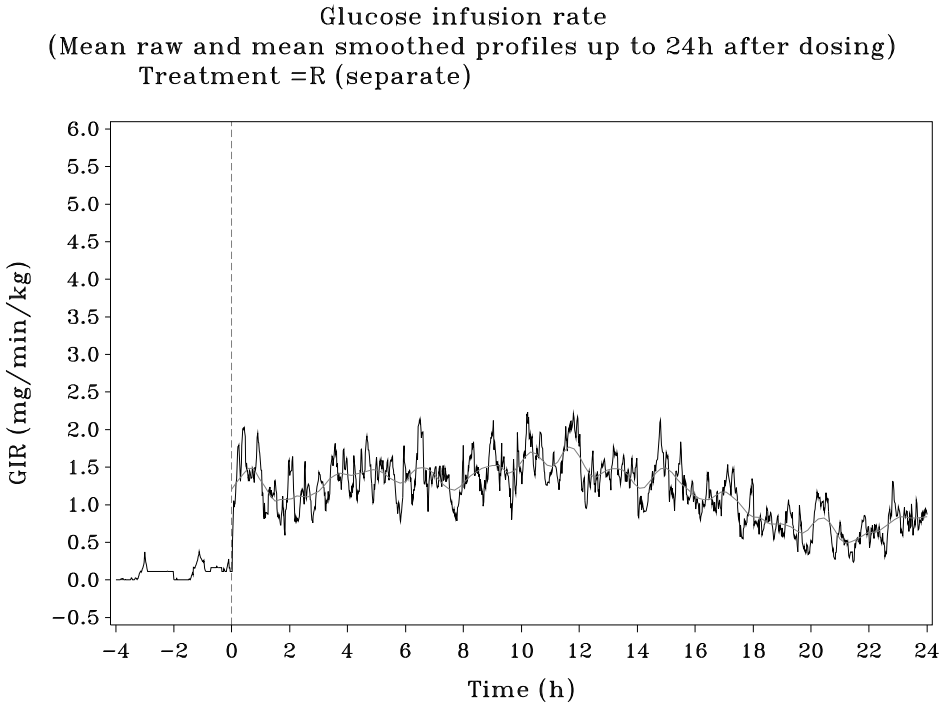
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/PD_BDR11578.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_GIR_BA_k_t_2_i.rtf (31MAR2011 - 16:51)

GIR プロファイル：

T（HOE901/AVE0010）と R（同時投与）の原データ及びスムージングした GIR プロファイルの平均値を下図に示す。投与後 24 時間までの GIR プロファイルは、投与後のクランプ期間の最初の 1 時間を除き、重ね合わせることができる。同時投与時の GIR は、0 時間で HOE901/AVE0010 投与時よりも急激に増加した。クランプ前の GIR の推移によって示されるように 0 時間におけるクランプ開始時の条件は、両群で差はなかった。

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

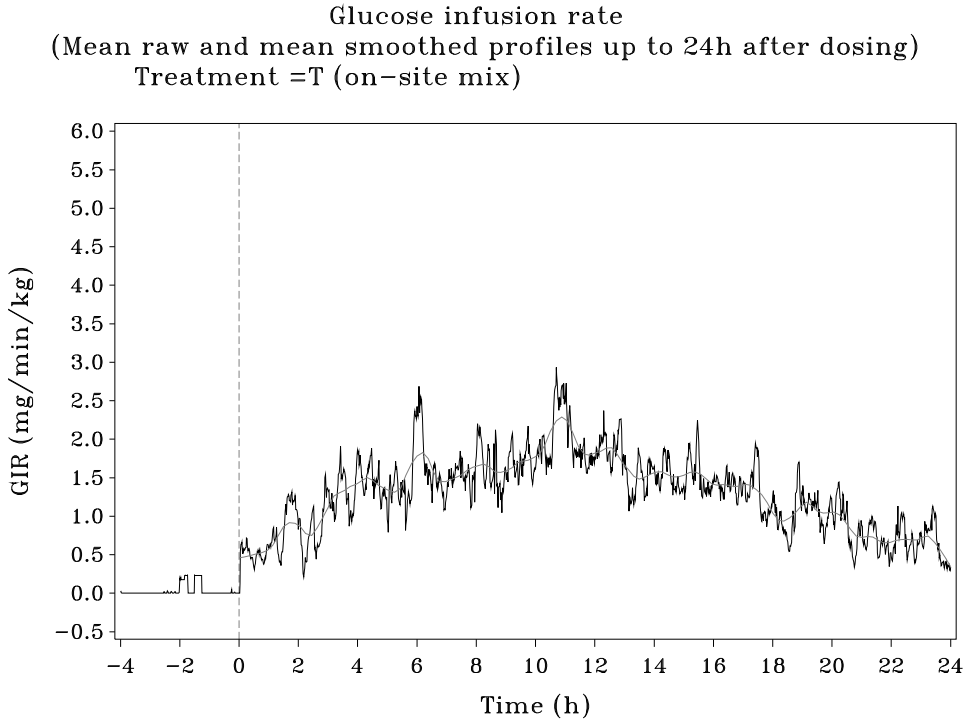
投与後 24 時間までの平均 GIR 及びスムージングした平均 GIR 推移：対照薬



R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and lixisenatide 20 µg.
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/pd_girtrtprofil_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girtrtprofil_d_g_t_1_2_i.rtf (09SEP2011 - 15:16)

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

投与後 24 時間までの平均 GIR 及びスムージングした平均 GIR 推移：被験薬



R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and lixisenatide 20 µg.

PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/pd_girtrtprofil_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girtrtprofil_d_g_t_2_2_i.rtf (09SEP2011 - 15:16)

安全性の結果：

TEAE は HOE901/AVE0010 投与時（T）に 7/22 名（「頭痛」4 名、「嘔吐」3 名、「高血糖」、「悪心」、各 1 名）、インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与時（R）に 9/23 名（「嘔吐」4 名、「頭痛」3 名、「悪心」2 名、「低血糖症」、「昏睡」、「静脈出血」、「関節腫脹」、各 1 名）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

最も多く認められた TEAE は「頭痛」、「嘔吐」及び「悪心」であった。「悪心」及び「嘔吐」の発現割合は両投与群で同程度であった。PCSA の発現はまれであり、いずれの投与群でも傾向が認められなかった。

T と R のそれぞれ 3 名の患者でかろうじて認識できる紅斑が報告された。それに伴う炎症や疼痛は報告されなかった。

抗リキシセナチド抗体陽性となった検体はなかった。

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

薬物動態の結果：

リキシセナチド

リキシセナチドの主な PK パラメータの記述統計量及びその解析結果を以下の表に示す。

HOE901/AVE0010 投与時（T）のリキシセナチドの曝露量（AUC 及び AUC_{last}）は、インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与時（R）のリキシセナチドの曝露量と生物学的に同等であった。
HOE901/AVE0010 投与時（T）のリキシセナチドの C_{max} は、同時投与時（R）の C_{max} と比較して T/R の 90% CI の下限が同等性の範囲を下回ったため、生物学的同等性の基準を満たさなかった。

リキシセナチド PK パラメータ：平均値 ± SD（CV%）［幾何平均］

Parameter	Plasma lixisenatide	
	R (separate)	T (on-site mix)
N	22	21
C_{max} (pg/mL)	116 ± 24.7 (21.3) [113]	100 ± 27.0 (27.0) [96.2]
t_{max}[a] (h)	2.00 (1.00 - 3.00)	2.50 (1.50 - 5.00)
AUC_{last} (pg•h/mL)	531 ± 117 (22.1) [519]	497 ± 126 (25.2) [479]
AUC (pg•h/mL)	601 ± 134 (22.2) [587]	581 ± 134 (23.1) [562][b]

a Median (Min - Max)
b n=20

リキシセナチド PK パラメータの比（T/R）の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max}	T (on-site mix) vs. R (separate)	0.84	(0.74 to 0.96)
AUC	T (on-site mix) vs. R (separate)	0.96	(0.83 to 1.10)
AUC_{last}	T (on-site mix) vs. R (separate)	0.92	(0.80 to 1.06)

R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and lixisenatide 20 µg.
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/PK_BDR11578.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lixi_BA_k_t_2_i.rtf (07APR2011 - 14:09)

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

インスリン グラルギン

インスリン グラルギンの主な PK パラメータの記述統計量を以下の表に示し、AUC の対応する投与群の比及びその 90% CI を以下の 2 つ目の表、$T_{50\%}$ - $AUC_{0\text{-}24}$ を以下の 3 つ目の表に示す。インスリン グラルギンの曝露量について、2 つの投与群間で差は認められなかった。

インスリン グラルギンの PK パラメータのいずれについても、2 つの投与群間で明らかな差は認められなかった。

インスリン グラルギン PK パラメータ：平均値 ± SD（CV%）［幾何平均］

Parameter	Serum insulin glargine	
	R (separate)	T (on-site mix)
N	22	21
C_{max} (µU/mL)	16.6 ± 6.44 (38.9) [15.5]	17.2 ± 6.72 (39.1) [15.9]
t_{max}[a] (h)	11.00 (8.00 - 14.00)	10.00 (2.00 - 18.00)
$AUC_{0\text{-}24}$ (µU•h/mL)	291 ± 99.4 (34.1) [277]	302 ± 122 (40.4) [279]

a Median (Min - Max)

インスリン グラルギン PK パラメータの比（T/R）の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$AUC_{0\text{-}24}$	T (on-site mix) vs. R (separate)	1.01	(0.90 to 1.14)

R and T: insulin glargine 0.6 U/kg and lixisenatide 20 µg.
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/PK_BDR11578.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_IG_BA_k_t_2_i.rtf (07APR2011 - 14:11)

インスリン グラルギン $T_{50\%}$-$AUC_{0\text{-}24h}$：記述統計

	R	T
T50%-AUC(0-24h) (h)		
Number	22	21
Mean (SD)	11.918 (0.639)	11.770 (0.848)
Median	11.870	12.000
Min : Max	10.94 : 13.02	9.47 : 13.09

AUC = Area under the insulin glargine concentration time curve
R=(Reference) separate, T=(Test) on-site mix.
PGM=PRODOPS/AVE0010/BDR11578/CSR/REPORT/PGM/pkd_insudesc_kd_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pkd_insudesc_kd_t_2_i.rtf (22FEB2011 - 17:15)

治験実施計画書の識別コード：BDR11578

結論：HOE901/AVE0010（T）のリキシセナチドの曝露量（AUC）は、同時投与（R）と生物学的に同等であった。HOE901/AVE0010 のリキシセナチドの C_{max} は、同時投与と比較して 90% CI の下限が同等性の範囲を下回ったため、生物学的同等性の基準を満たさなかった。

インスリン グラルギンの曝露量（AUC_{0-24}）について、2 投与群間で差は認められず、T/R の 90% CI は生物学的同等性の範囲内であった。

正常血糖クランプにより得られた PD パラメータは投与群間でおおむね同等であったが、GIR-AUC_{0-24} については T/R の 90% CI は生物学的同等性の範囲を若干下回った。GIR プロファイルは、投与後最初の 1 時間を除き、類似した推移を示した。

いずれの投与も忍容性は良好であり、安全性に関連するパラメータの投与群間差はなかった。

報告書の日付：2015 年 10 月 5 日

2.5 ［PDY12545 試験］外国人健康被験者対象臨床薬理試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.4.1-1]

2.5.1 概要

表 8 - 概要（PDY12545 試験）

治験実施計画書の識別コード：PDY12545
治験の標題：A single center, randomized, open label, placebo-controlled, 5-sequence, 5-period, 5-treatment, crossover study to investigate the dose-response relationship of different doses of lixisenatide on glucose profiles and gastric emptying after subcutaneous injections in healthy subjects
治験責任医師：[redacted]
治験実施医療機関：1 施設（ドイツ）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2013 年 1 月 23 日 最後の患者の完了日：2013 年 3 月 18 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的： • 標準的な流動食負荷後（以下、食後）の食後血漿グルコース（PPG）に対するリキシセナチドの用量反応関係をプラセボと比較する。 副次目的： • 食後の胃内容排出速度に対するリキシセナチドの用量反応関係をプラセボと比較する • 食後インスリン濃度に対するリキシセナチドの用量反応性関係をプラセボと比較する • 異なる用量のリキシセナチドの薬物動態（PK）を評価する • 異なる用量のリキシセナチドの C-ペプチド及びグルカゴンプロファイルに及ぼす影響を評価する
治験方法：単施設、ランダム化、非盲検、プラセボ対照、5 投与順序、5 剤 5 期クロスオーバー試験（各投与の間で 2～7 日間の休薬期間を設けた）。各投与期においてリキシセナチド又はプラセボ投与後 60 分に標準的な流動食とともにアセトアミノフェンを投与し、胃内容排出の代替指標としてアセトアミノフェンの PK を検討した。
患者／被験者数： 予定：20 名 ランダム化：20 名

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

投与：20 名

評価：

薬力学：20 名（リキシセナチド及びアセトアミノフェン）

安全性：20 名

薬物動態：20 名

診断及び選択基準：体格指数 18.0～28.0 kg/m^2 の 18～45 歳の健康男女被験者

治験治療

治験薬：リキシセナチド

剤形：リキシセナチド 100 µg/mL の 3 mL ガラスカートリッジとして供給される注射剤

投与経路：皮下投与

用量：5 つの投与期のうち 4 投与期でランダム化された投与順序でリキシセナチド 2.5 µg（A）、5 µg（B）、10 µg（C）及び 20 µg（D）を単回投与する。各投与期の間で 2～7 日の休薬期間を設ける。

バッチ番号：C1018858

治験薬：リキシセナチドのプラセボ

剤形：3 mL ガラスカートリッジとして供給される注射剤

投与経路：皮下投与

用量：5 つの投与期のうち 1 投与期でランダム化された投与順序でプラセボ 200 µL（E）を単回投与する。

バッチ番号：C1015457

治験薬以外の薬剤：アセトアミノフェン

剤形：1000 mg 錠

投与経路：経口

用量：各投与期（5 期）でリキシセナチド又はプラセボ投与後 1 時間にアセトアミノフェンを単回経口投与する。

バッチ番号：M19894

投与期間：5 つの投与期で単回投与

観察期間：スクリーニング（2～21 日間）、5 投与期（各 1 日間）、休薬期間（各投与期の間で少なくとも 2～7 日間）及び最終観察日（EOS：最終投与後 2～7 日間）を含む約 6 週間。EOS 時に抗リキシセナチド抗体が陽性であった場合、任意で最終投与後 3～6 か月目に試験終了後来院を予定した。

評価基準：

薬力学：

主要評価項目： 食後 0～1 時間の PPG の時間曲線下面積（PPG-AUC$_{0\text{-}1}$）

副次評価項目：

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

血漿グルコース：

- 最高食後血漿グルコース（PPG-C_{max}）
- PPG-C_{max} 到達時間（PPG-t_{max}）
- 食後 5 時間までの PPG-AUC に対する食後 0～x 時間（x = 1、2、3 及び 4）の PPG-AUC 比（PPG-AUC_{0-x} / PPG-AUC_{0-5}）

インスリン：

- 食後 0～1 時間の血清インスリン濃度－時間曲線下面積（INS-AUC_{0-1}）
- 食後の最高血清インスリン濃度（INS-C_{max}）
- INS-C_{max} 到達時間（INS-t_{max}）
- 食後 5 時間までの INS-AUC に対する食後 0～x 時間（x = 1、2、3 及び 4）の INS-AUC 比（INS-AUC_{0-x} / INS-AUC_{0-5}）

血清グルカゴン濃度及び血漿 C-ペプチド濃度

安全性：

患者により自発的に報告された又は治験責任医師／分担医師により観察された有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、ベッドサイドで測定した血糖値、バイタルサイン評価、心電図（ECG）、局所忍容性、身体検査及び抗リキシセナチド抗体の有無

薬物動態：

血漿中リキシセナチド及びアセトアミノフェン濃度に基づき、標準的なノンパラメトリックな解析を用いて、以下の PK パラメータを求めた：

胃内容排出－アセトアミノフェン（ACT）－PK パラメータ：

- 食後 0～1 時間の血漿中 ACT 濃度－時間曲線下面積（ACT-AUC_{0-1}）
- 食後の最高血漿中 ACT 濃度（ACT-C_{max}）
- ACT-C_{max} 到達時間（ACT-t_{max}）
- ACT の消失半減期（ACT-$t_{1/2z}$）
- 食後 5 時間までの ACT-AUC に対する食後 0～x 時間（x = 1、2、3 及び 4）の ACT-AUC 比（ACT-AUC_{0-x} / ACT-AUC_{0-5})）

血漿中リキシセナチド濃度 PK パラメータ：

- 無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）
- 時間0から定量限界を上回る薬物濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 終末相の消失半減期（$t_{1/2z}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（t_{max}）

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの血漿／血清中濃度測定用の検体をリキシセナチド投与前 0.5 時間、投与直前（0 時間）、投与後 0.33、0.66、1、1.33、1.66、2、2.5、3、3.5、4 及び 6 時間に採取した。インスリン、C ペプチド及びグルカゴン濃度は、それぞれに特異的なラジオイムノアッセイ法により測定した。血漿グルコースは、ヘキソキナーゼ法により測定した。

血漿中アセトアミノフェン濃度測定用の血漿検体をアセトアミノフェン投与前及び投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、及び 5 時間に採取した。濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析により、定量下限（LLOQ）0.100 pg/mL で測定した。

血漿中リキシセナチド濃度測定用の血漿検体を投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4 及び 6 時間に採取した。濃度は、バリデートされた二重抗体サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法により、LLOQ 5.5 pg/mL で測定した。

統計手法：

薬力学：

PPG-AUC_{0-1}について、投与（リキシセナチド 4 用量及びプラセボ）、投与順序（5 投与順序）及び投与期（1、2、3、4 及び 5）を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とし、投与前 0.5 時間の時点（$T_{-0.5}$）の血漿グルコース濃度（ベースライン値）を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。この線形混合効果モデルのフレームワークで投与群間の調整平均及び対応する 90%信頼区間（CI）を算出した。

PPG-C_{max}、INS-AUC_{0-1}及び INS-C_{max}について、対応するベースライン値（$T_{-0.5}$の値）を共変量とする同じ ANCOVA モデルにより解析した。線形混合効果モデルのフレームワークで投与群間の調整平均、対応する 90% CI 及び p 値を算出した。

PPG-t_{max}、INS-t_{max}及び PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC_{0-5}と INS-AUC_{0-x}/INS-AUC_{0-5}（x = 1、2、3 及び 4）の比について、記述統計量を求めた。

血漿グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチド濃度ー時間曲線の個々の値、平均値及び中央値をプロットした。

薬物動態：

記述統計量を用いて、アセトアミノフェン及びリキシセナチドの PK パラメータを投与群別に要約した。

アセトアミノフェン：対数変換したアセトアミノフェンの PK パラメータ：ACT-AUC_{0-1}、ACT-C_{max}及び ACT-$t_{1/2z}$について、投与、投与順序及び投与期を固定効果項とし、投与順序内の被験者の非構造化 5×5 行列を投与特異的な分散及び共分散とする線形混合効果モデルにより比較した。

ACT-AUC_{0-1}、ACT-C_{max}及び ACT-$t_{1/2z}$について混合効果モデルのフレームワークで投与群間の平均値の差の点推定値及びその 90%CI を算出し、逆対数変換によって比に変換することで投与群間の比の点推定値及びその 90%CI を求めた。

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

各投与群の t_{max} の値の分布をヒストグラムプロットによって別々に示した。

リキシセナチド：対数変換したリキシセナチドの PK パラメータ C_{max}、AUC_{last}、AUC 及び $t_{1/2z}$ について、投与、投与順序及び投与期を固定効果項とし、投与順序内の被験者の分散及び共分散を非構造化 4×4 行列とした線形混合効果モデルにより 4 用量間で比較した。

C_{max}、AUC_{last}、AUC 及び $t_{1/2z}$ について、混合効果モデルのフレームワークで投与群間の平均値の差の推定値及びその 90%CI を算出し、逆対数変換によって比に変換することで投与群間の平均の点推定値及びその 90%CI を求めた。

各投与群の t_{max} の値の分布をヒストグラムプロットによって別々に示した。

ACT-AUC_{0-x} / ACT-AUC_{0-5}（x = 1、2、3 及び 4）の比について、記述統計量を求めた。

記述統計量を用いて、アセトアミノフェンの PK パラメータ ACT-AUC_{0-1}、ACT-C_{max} 及び ACT-$t_{1/2z}$ 並びにリキシセナチドの PK パラメータ C_{max}、AUC_{last}、AUC 及び $t_{1/2z}$ の一対の投与群間の比の一覧を被験者別に表示し、要約した。

安全性：

有害事象を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA バージョン 16.0）を用いてコード化した。Treatment−emergent adverse event（TEAE）の検討に基づいて安全性評価を実施した。全ての有害事象を一覧表示した。

バイタルサイン、ECG パラメータ、臨床検査値及びベッドサイドで測定した血糖値については、各パラメータの異常及び potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた被験者数を投与群別に要約した。

要約：

集団の特性：

健康男性被験者 10 名及び健康女性被験者 10 名がランダム化され、治験薬を投与された。被験者 19 名が 5 投与期を全て完了したが、1 名が第 3 期終了後、個人的な理由により同意を撤回した。

薬力学の結果：

主要評価項目 PPG-AUC_{0-1} 及び副次評価項目 PPG-C_{max}、INS-AUC_{0-1} 及び INS-C_{max} に関するリキシセナチド 4 投与群及びプラセボ群間差の平均及び対応する 90% CI を以下の表 1（国際単位）及び表 2（米国慣用単位）に示す。主要及び副次評価項目に関して、2.5 µg から 20 µg まで用量に依存した投与効果が認められたが、10 µg と 20 µg の間では有意差は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

表 1 - GIR パラメータの差の点推定値及びその 90% CI（国際単位）

Parameter	Group	Estimate	90% CI	p-value
Glucose (plasma) AUC_{0-1} (MMOL.MIN/L)	Lixisenatide 2.5 µg vs Placebo	-61.24	(-75.15 to -47.33)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs Placebo	-92.29	(-106.21 to -78.37)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs Placebo	-118.40	(-132.35 to -104.44)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	-121.14	(-135.21 to -107.07)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs 2.5 µg	-31.05	(-44.74 to -17.35)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs 2.5 µg	-57.16	(-70.87 to -43.44)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs 2.5 µg	-59.90	(-73.82 to -45.99)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs 5 µg	-26.11	(-39.81 to -12.41)	0.002
	Lixisenatide 20 µg vs 5 µg	-28.86	(-42.78 to -14.93)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs 10 µg	-2.75	(-16.71 to 11.22)	0.744
Glucose (plasma) C_{max} (MMOL/L)	Lixisenatide 2.5 µg vs Placebo	-0.77	(-1.09 to -0.45)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs Placebo	-1.02	(-1.34 to -0.70)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs Placebo	-1.49	(-1.81 to -1.17)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	-1.24	(-1.57 to -0.92)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs 2.5 µg	-0.25	(-0.56 to 0.07)	0.191
	Lixisenatide 10 µg vs 2.5 µg	-0.72	(-1.03 to -0.40)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs 2.5 µg	-0.48	(-0.79 to -0.16)	0.015
	Lixisenatide 10 µg vs 5 µg	-0.47	(-0.78 to -0.16)	0.015
	Lixisenatide 20 µg vs 5 µg	-0.23	(-0.55 to 0.09)	0.240
	Lixisenatide 20 µg vs 10 µg	0.24	(-0.08 to 0.56)	0.208
Insulin AUC_{0-1} (PMOL.MIN/L)	Lixisenatide 2.5 µg vs Placebo	-8648.18	(-12712.6 to -4583.72)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs Placebo	-16762.1	(-20848.1 to -12676.2)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs Placebo	-21895.9	(-25935.6 to -17856.2)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	-24848.0	(-29078.3 to -20617.6)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs 2.5 µg	-8113.97	(-12173.1 to -4054.89)	0.001
	Lixisenatide 10 µg vs 2.5 µg	-13247.7	(-17214.2 to -9281.26)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs 2.5 µg	-16199.8	(-20262.3 to -12137.2)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs 5 µg	-5133.74	(-9169.99 to -1097.50)	0.038
	Lixisenatide 20 µg vs 5 µg	-8085.81	(-12321.6 to -3849.97)	0.002
	Lixisenatide 20 µg vs 10 µg	-2952.06	(-7049.25 to 1145.13)	0.234
Insulin C_{max} (PMOL/L)	Lixisenatide 2.5 µg vs Placebo	-100.52	(-215.68 to 14.63)	0.150
	Lixisenatide 5 µg vs Placebo	-277.18	(-390.80 to -163.57)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs Placebo	-428.34	(-542.53 to -314.16)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	-388.44	(-508.72 to -268.17)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs 2.5 µg	-176.66	(-288.93 to -64.40)	0.011
	Lixisenatide 10 µg vs 2.5 µg	-327.82	(-439.52 to -216.12)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs 2.5 µg	-287.92	(-402.54 to -173.30)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs 5 µg	-151.16	(-262.85 to -39.47)	0.027
	Lixisenatide 20 µg vs 5 µg	-111.26	(-228.50 to 5.98)	0.118
	Lixisenatide 20 µg vs 10 µg	39.90	(-75.87 to 155.67)	0.567

For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_iaucexplo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_iaucexplo_k_t_2_i.rtf (21AUG2013 - 17:17)

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

表 2 - GIR パラメータの差の点推定値及びその 90% CI（米国慣用単位）

Parameter	Group	Estimate	90% CI	p-value
Glucose (plasma) AUC_{0-1} (MG.MIN/DL)	Lixisenatide 2.5 ug vs Placebo	-1101.94	(-1352.36 to -851.53)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs Placebo	-1660.66	(-1911.29 to -1410.04)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs Placebo	-2130.27	(-2381.52 to -1879.01)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs Placebo	-2179.58	(-2432.87 to -1926.29)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs 2.5 ug	-558.72	(-805.30 to -312.14)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs 2.5 ug	-1028.32	(-1275.24 to -781.41)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs 2.5 ug	-1077.64	(-1328.11 to -827.17)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs 5 ug	-469.61	(-716.30 to -222.91)	0.002
	Lixisenatide 20 ug vs 5 ug	-518.92	(-769.63 to -268.21)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs 10 ug	-49.31	(-300.72 to 202.09)	0.745
Glucose (plasma) C_{max} (MG/DL)	Lixisenatide 2.5 ug vs Placebo	-13.83	(-19.55 to -8.10)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs Placebo	-18.29	(-24.03 to -12.56)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs Placebo	-26.78	(-32.53 to -21.03)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs Placebo	-22.40	(-28.19 to -16.61)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs 2.5 ug	-4.47	(-10.11 to 1.17)	0.191
	Lixisenatide 10 ug vs 2.5 ug	-12.95	(-18.60 to -7.31)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs 2.5 ug	-8.57	(-14.30 to -2.84)	0.015
	Lixisenatide 10 ug vs 5 ug	-8.48	(-14.12 to -2.84)	0.014
	Lixisenatide 20 ug vs 5 ug	-4.10	(-9.84 to 1.63)	0.237
	Lixisenatide 20 ug vs 10 ug	4.38	(-1.37 to 10.13)	0.208
Insulin AUC_{0-1} (UIU.MIN/ML)	Lixisenatide 2.5 ug vs Placebo	-1205.34	(-1771.81 to -638.86)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs Placebo	-2336.19	(-2905.66 to -1766.73)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs Placebo	-3051.70	(-3614.72 to -2488.68)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs Placebo	-3463.15	(-4052.74 to -2873.56)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs 2.5 ug	-1130.86	(-1696.58 to -565.13)	0.001
	Lixisenatide 10 ug vs 2.5 ug	-1846.36	(-2399.18 to -1293.55)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs 2.5 ug	-2257.81	(-2824.02 to -1691.61)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs 5 ug	-715.51	(-1278.05 to -152.97)	0.038
	Lixisenatide 20 ug vs 5 ug	-1126.95	(-1717.31 to -536.60)	0.002
	Lixisenatide 20 ug vs 10 ug	-411.45	(-982.48 to 159.59)	0.234
Insulin C_{max} (UIU/ML)	Lixisenatide 2.5 ug vs Placebo	-14.01	(-30.06 to 2.04)	0.150
	Lixisenatide 5 ug vs Placebo	-38.63	(-54.47 to -22.80)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs Placebo	-59.70	(-75.61 to -43.78)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs Placebo	-54.14	(-70.90 to -37.38)	<.001
	Lixisenatide 5 ug vs 2.5 ug	-24.62	(-40.27 to -8.98)	0.011
	Lixisenatide 10 ug vs 2.5 ug	-45.69	(-61.26 to -30.12)	<.001
	Lixisenatide 20 ug vs 2.5 ug	-40.13	(-56.10 to -24.15)	<.001
	Lixisenatide 10 ug vs 5 ug	-21.07	(-36.63 to -5.50)	0.027
	Lixisenatide 20 ug vs 5 ug	-15.51	(-31.85 to 0.83)	0.118
	Lixisenatide 20 ug vs 10 ug	5.56	(-10.57 to 21.70)	0.567

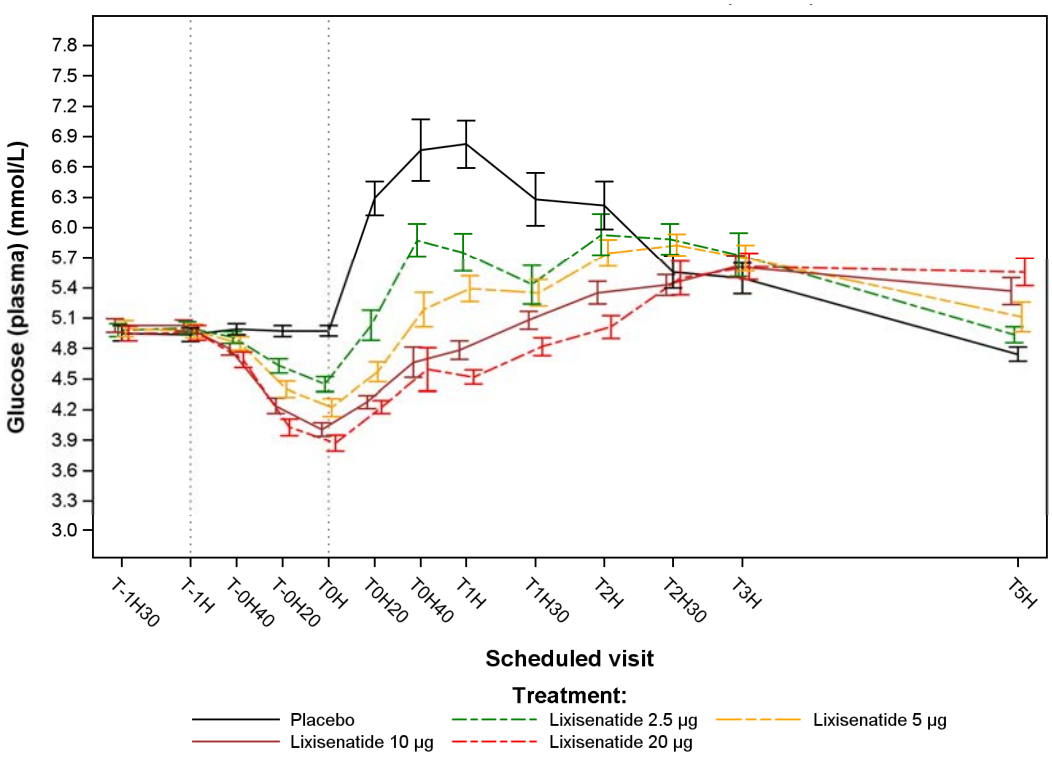
For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_iaucexplo_us_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_iaucexplo_us_k_t_2_i.rtf (11FEB2015 - 14:58)

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

T-1H30（食前 1 時間 30 分）から T5H（食後 5 時間）までの血漿グルコース濃度推移を図 1（国際単位）及び図 2（米国慣用単位）に示した。

T-1H（食前 1 時間）にリキシセナチド投与後、T-1H から T0H（食前）の空腹時血漿グルコース（FPG）は、プラセボと比較して用量に依存して低下した。T0H から T5H の PPG 推移においてもリキシセナチド 10 µg と 20 µg の間では顕著な差はみられなかったが、2.5 µg から 20 µg の用量範囲で食後 3 時間（リキシセナチド投与後 4 時間）までプラセボと比較して明らかな用量に依存した低下が認められた。

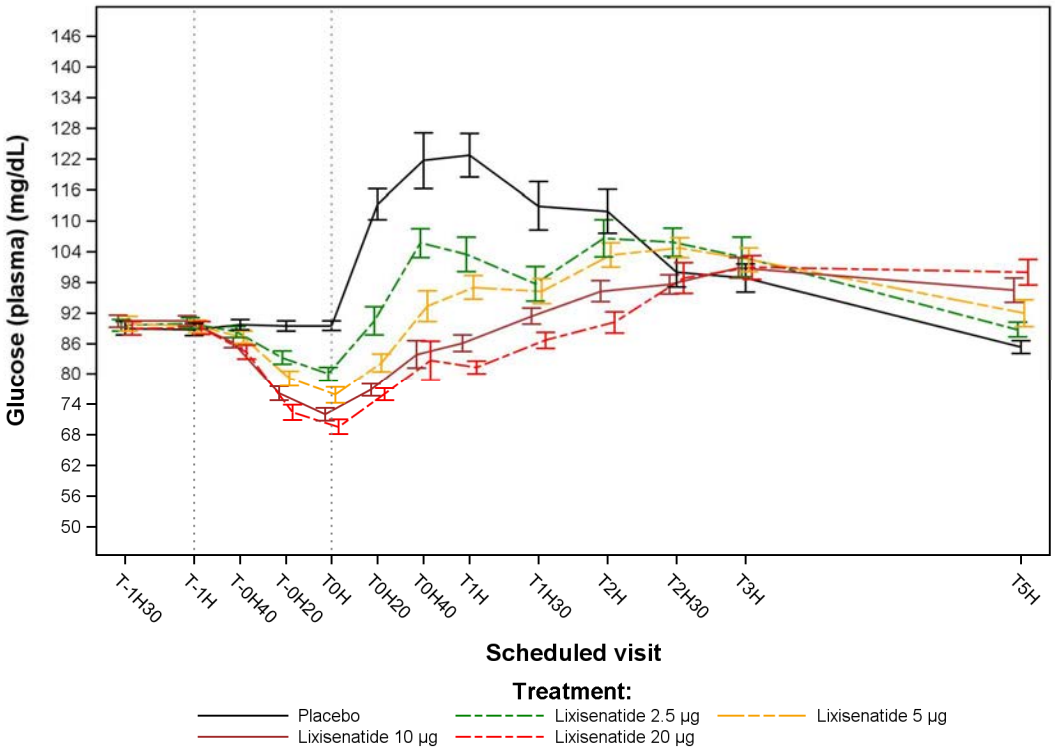
図 1 - T-1H30～T5H の平均（± SEM）血漿グルコース（mmol/L、国際単位）



For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_imasum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_imasum_s_g_i.rtf (21AUG2013 - 17:17)

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

図 2 - T-1H30～T5H の平均（± SEM）血漿グルコース（mg/dL、米国慣用単位）

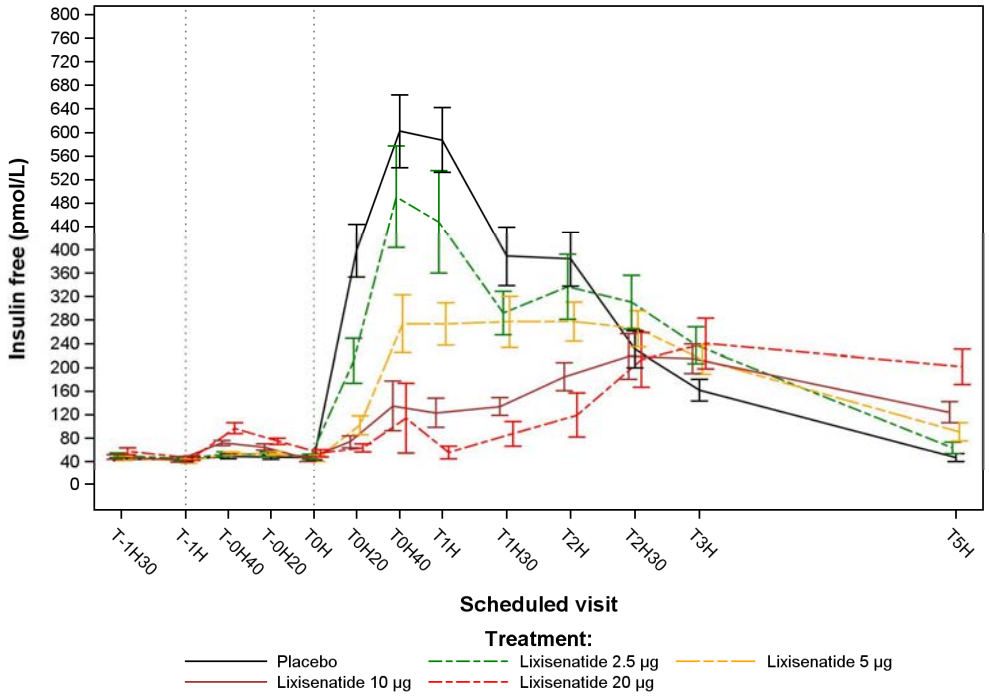


For pharmacodynamic assessments, T0 reference is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_imasum_us_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_imasum_us_s_g_i.rtf (11FEB2015 - 14:59)

リキシセナチド投与後の食前の FPG が低下した結果、インスリン濃度が一過性にわずかに増加した（図 3）。食後及び PPG 推移の低下に対応して、食後 3 時間までインスリン分泌が用量に依存して低下したことから、この作用は胃内容排出遅延によるものであることが示唆された。リキシセナチド 20 µg 投与では、10 µg 投与よりもインスリン分泌の遅延がより持続すると考えられた。

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

図 3 – T-1H30～T5H の平均（± SEM）インスリン濃度（pmol/L、国際単位）



For pharmacodynamic assessments, T0 is the meal challenge timepoint (i.e. 1 hour after lixisenatide administration).
PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pd_imasum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_imasum_s_g_i.rtf (21AUG2013 - 17:17)

インスリン濃度と同様、リキシセナチド投与後の食前に C-ペプチド濃度が一過性にわずかに増加した。リキシセナチド投与後、T3H（食後 3 時間）まで C-ペプチド濃度が用量に依存して低下した。リキシセナチド 20 µg 投与では、10 µg 投与よりも C-ペプチド濃度の低下がより持続すると考えられた。

リキシセナチド投与後、プラセボと比較して、T-1H（食前 1 時間）から T0H（0 時間）までグルカゴン濃度が若干低下した。食後の血漿中グルカゴン濃度についてはプラセボと比較して明らかな投与又は用量に依存した傾向は認められなかった。

安全性の結果：

TEAE はプラセボ投与時に 5/19 名（「鼻咽頭炎」2 名、「頭痛」、「呼吸困難」、「腹部膨満」、各 1 名）、2.5 µg 投与時に 2/20 名（「悪心」、「口唇乾燥」、「背部痛」、各 1 名）、5 µg 投与時に 4/20 名（「悪心」2 名、「食欲減退」、「浮動性めまい」、「腹部膨満」、各 1 名）、10 µg 投与時に 9/20 名（「悪心」6 名、「腹部膨満」3 名、「嘔吐」2 名、「食欲減退」、「浮動性めまい」、「頭痛」、「ほてり」、「腹痛」、「注射部位不快感」、各 1 名）、20 µg 投与時に 12/19 名（「悪心」8 名、「嘔吐」3 名、「浮動性めまい」、「頭痛」、「腹部膨満」、各 2 名、「低血糖症」、「神経過敏」、「動悸」、「腹痛」、「多汗症」、各 1 名）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった。最も多く認められた TEAE は胃腸障害（「悪心」及び「嘔吐」）であった。「悪心」が報告された被験者数の内訳は、プラセボで 0 名、リキシセナチド 2.5 µg で 1 名、5 µg で 2 名、10 µg で 6 名、20 µg で 8 名であった。「嘔吐」が報告された被験者数の内訳は、プラセボ、リキシセナチド 2.5 µg、5 µg ではいずれも 0 名、10 µg で 2 名、20 µg で 3 名であった。

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

正常下限（3.5 mmol/L［63 mg/dL］）を下回る血漿グルコース濃度が数名の被験者で検出された（リキシセナチド 5、10 及び 20 µg 投与時でそれぞれ 3/20 名、5/20 名及び 10/19 名）。しかし、低血糖症状が認められた被験者はリキシセナチド 20 µg の 1 名のみで、食後 1 時間以内に症状は消失した。

リキシセナチド 5 µg 投与後に女性被験者 1 名で QTc 間隔の延長が認められた。QTc 間隔の延長は第 1 期を通じて認められ（ベースライン時 435 ms、心拍数［HR］ 73 bpm）、投与後 2 時間 30 分に最大となった（487 ms、HR 65 bpm）が、中止の基準には該当しなかった。QTc 延長は投与後 5 時間に消失し（417 ms、HR 65 bpm）、当該被験者では他の投与期に QTc 間隔の延長は認められなかった。EOS での QTc 間隔は 420 ms（HR 54 bpm）であった。当該被験者において QTc 間隔の延長に伴う症状は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及びバイタルサインに関して PCSA は認められなかった。

試験開始時及び EOS 時に抗リキシセナチド抗体陽性となった被験者はみられなかった（本試験中セロコンバージョン［陽性化］は報告されなかった）。

薬物動態の結果：

以下の表 3 に胃内容排出の代替評価項目としてのアセトアミノフェンの吸収遅延に及ぼすリキシセナチドの用量依存性の影響を要約し、図 4 にそれぞれの平均時間プロファイルを示す。

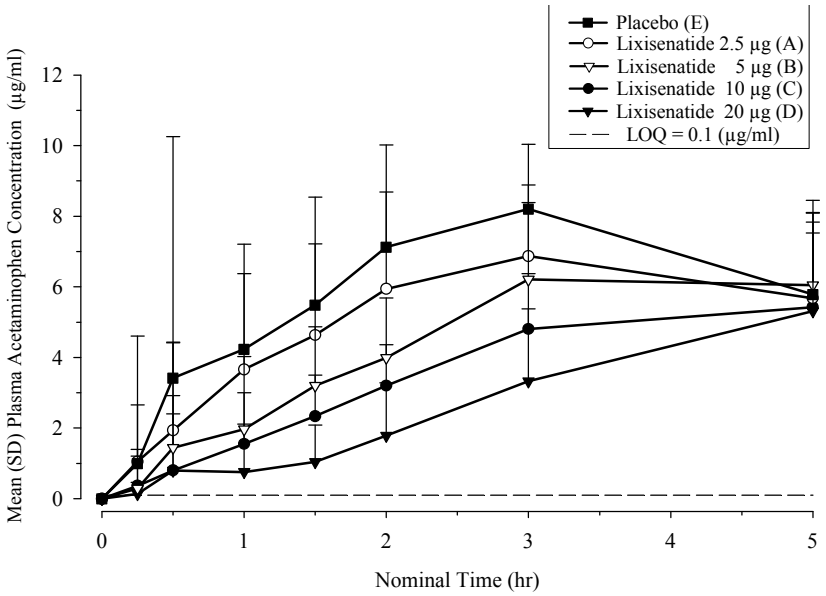
表 3 – アセトアミノフェン PK に対するリキシセナチドの効果：比の点推定値及びその 90% CI

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI	p-value
AUC_{0-1}	Lixisenatide 2.5 µg vs Placebo	0.66	(0.36 to 1.21)	0.248
	Lixisenatide 5 µg vs Placebo	0.34	(0.20 to 0.59)	0.003
	Lixisenatide 10 µg vs Placebo	0.24	(0.14 to 0.40)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	0.13	(0.07 to 0.24)	<.001
	Lixisenatide 5 µg vs 2.5 µg	0.52	(0.27 to 1.00)	0.100
	Lixisenatide 10 µg vs 2.5 µg	0.37	(0.16 to 0.86)	0.056
	Lixisenatide 20 µg vs 2.5 µg	0.20	(0.11 to 0.38)	<.001
	Lixisenatide 10 µg vs 5 µg	0.70	(0.42 to 1.18)	0.251
	Lixisenatide 20 µg vs 5 µg	0.39	(0.24 to 0.62)	0.003
	Lixisenatide 20 µg vs 10 µg	0.55	(0.26 to 1.16)	0.179
C_{max}	Lixisenatide 2.5 µg vs Placebo	0.91	(0.77 to 1.07)	0.308
	Lixisenatide 5 µg vs Placebo	0.77	(0.65 to 0.91)	0.015
	Lixisenatide 10 µg vs Placebo	0.64	(0.53 to 0.77)	<.001
	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	0.57	(0.44 to 0.73)	0.001
	Lixisenatide 5 µg vs 2.5 µg	0.85	(0.74 to 0.98)	0.057
	Lixisenatide 10 µg vs 2.5 µg	0.70	(0.59 to 0.84)	0.004
	Lixisenatide 20 µg vs 2.5 µg	0.63	(0.47 to 0.83)	0.011
	Lixisenatide 10 µg vs 5 µg	0.83	(0.74 to 0.92)	0.007
	Lixisenatide 20 µg vs 5 µg	0.74	(0.59 to 0.93)	0.034
	Lixisenatide 20 µg vs 10 µg	0.89	(0.67 to 1.19)	0.502

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY12545/CSR/REPORT/PGM/pk_pdy12545.sas.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_te_act_k_t_2_i.rtf (29APR2013 - 19:51)

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

図 4 – 平均（+ SD）血漿中アセトアミノフェン濃度



Source = PKS Study : PDY12545-Acet; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1
Date/Time = 4/25/2013 11:55:33 AM

ACT-C_{max}の用量依存的減少及び用量により異なる ACT-AUC パラメータによりリキシセナチドによる胃内容排出の遅延作用が認められた。

以下の表 4 に血漿中リキシセナチドの用量反応性を要約し、図 5 にそれぞれの平均時間プロファイルを示す。リキシセナチドの曝露量は投与した用量に伴い増加したが、2.5 µg～20 µg の範囲では、リキシセナチドの曝露量の増加は用量比を若干下回っていた。

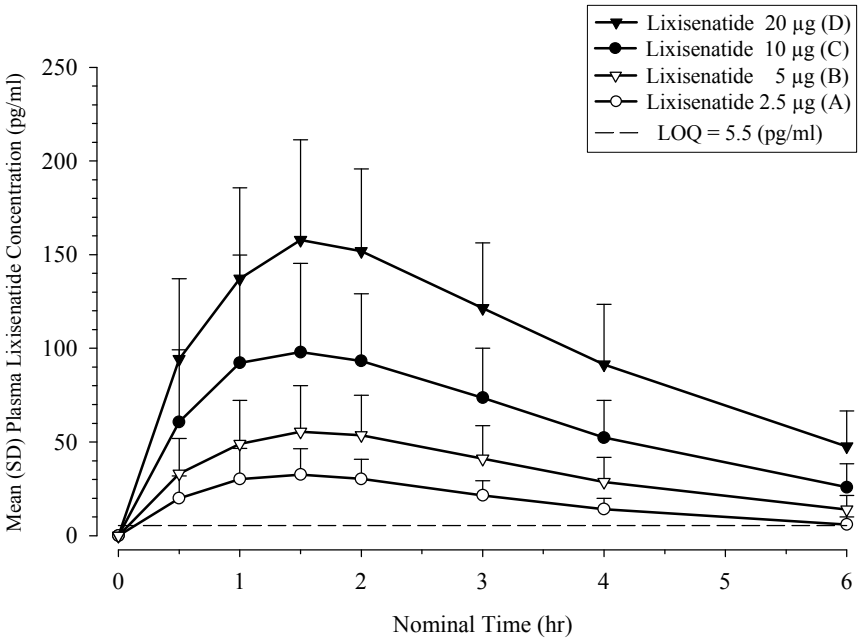
表 4 - 用量別のリキシセナチド PK パラメータ：平均値 ± SD（幾何平均）［CV%］

Parameter	Plasma Lixisenatide			
	Lixisenatide 2.5 µg (A)	Lixisenatide 5 µg (B)	Lixisenatide 10 µg (C)	Lixisenatide 20 µg (D)
N	20	20	20	19
C_{max} (pg/mL)	34.5 ± 14.5 (31.8) [42.1]	58.9 ± 24.7 (53.7) [42.0]	105 ± 55.1 (95.1) [52.4]	166 ± 52.5 (159) [31.6]
t_{max}[a] (hr)	1.51 (0.52 - 2.02)	1.52 (0.95 - 3.03)	1.52 (0.50 - 3.05)	2.00 (0.97 - 2.03)
$t_{1/2z}$ (hr)	1.99 ± 0.768 (1.88) [38.6][b]	2.17 ± 0.607 (2.09) [28.0][b]	2.12 ± 0.630 (2.04) [29.8][b]	2.54 ± 0.972 (2.39) [38.2]
AUC_{last} (pg•hr/mL)	112 ± 42.4 (102) [37.9]	209 ± 85.1 (187) [40.8]	376 ± 150 (346) [39.9]	620 ± 164 (598) [26.5]
AUC (pg•hr/mL)	139 ± 38.8 (134) [27.9][c]	260 ± 98.7 (246) [38.0][d]	455 ± 185 (418) [40.6][c]	797 ± 237 (760) [29.7][e]

[a] Median (Min - Max)
[b] n=19; [c] n=17; [d] n=16; [e] n=14
Source = PKS Study : PDY12545-AVE0010; Scenario: P-D-A-EV-OD-E02, Version 2; Date/Time = 4/17/2013 12:24:05 PM

治験実施計画書の識別コード：PDY12545

図 5 - 平均（+ SD）血漿中リキシセナチド濃度推移（linear scale）



Source = PKS Study : PDY12545-AVE0010; Scenario: P-D-A-EV-OD-E02, Version 2
Date/Time = 4/17/2013 12:24:05 PM

結論：

標準的な流動食負荷後、プラセボと比較してリキシセナチド投与により PPG の推移が低下した。また、リキシセナチド投与により胃内容排出の代替指標であるアセトアミノフェンの吸収が減少した。プラセボと比較して、リキシセナチド投与により食後のインスリン分泌（及び C-ペプチド）も低下したことから、本試験においてPPGの低下に寄与したのはリキシセナチドのインスリン分泌促進作用よりもむしろ胃内容排出遅延作用であったことが示唆された。リキシセナチド投与後の血漿中グルカゴン濃度に投与に関連する低下が認められたが、この低下は用量依存性ではないと考えられた。評価した薬力学的作用の大部分で 2.5～20 µg の範囲で用量依存性が認められたが、10 µg と 20 µg の間では差はほとんど見られなかった。

リキシセナチドの曝露量は投与量に伴い増加したが、2.5～20 µg の範囲では曝露量の増加は用量比を若干下回っていた。

リキシセナチド 2.5～20 µg の単回皮下投与は安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象は報告されず、TEAEにより投与を中止した被験者は報告されなかった。リキシセナチド投与後に最も多く認められたTEAEは胃腸障害（「悪心」及び「嘔吐」）であった。抗リキシセナチド抗体を発現した被験者はいなかった。

報告書の日付：2015 年 2 月 25 日

2.6 [PDY14115 試験] 日本人 2 型糖尿病患者対象臨床薬理試験（国内／評価資料）

[Module 5.3.4.2-1]

2.6.1 概要

表 9 - 概要（PDY14115 試験）

治験実施計画書の識別コード：PDY14115
治験の標題：日本人 2 型糖尿病患者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）単回投与時の食後血糖値に対する作用の検討（非盲検、ランダム化、プラセボ対照、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー試験）
治験責任医師：[redacted]、[redacted]
治験実施医療機関：1 施設（日本）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2016 年 4 月 18 日 最後の患者の完了日：2016 年 6 月 18 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的： 日本人 2 型糖尿病患者における HOE901/AVE0010（2 用量）投与時の食後血糖値に対する作用を検討し、プラセボと比較する。 副次目的： 日本人 2 型糖尿病患者における HOE901/AVE0010（2 用量）投与時のリキシセナチドの薬物動態（PK）を検討する。 日本人 2 型糖尿病患者における HOE901/AVE0010 投与時の食後血糖値に対する作用をインスリン グラルギン（単独）投与時と比較する。 日本人 2 型糖尿病患者における HOE901/AVE0010 投与時の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法：単施設、非盲検、ランダム化、プラセボ対照、4 投与順序、4 剤 4 期クロスオーバー単回投与試験
患者／被験者数： 予定：20 名 ランダム化：20 名 投与：20 名

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

評価：

薬力学：20 名

安全性：20 名

薬物動態：20 名

診断及び選択基準：

主な選択基準：

- 既往歴に基づいてスクリーニング時の 1 年以上前までに 2 型糖尿病と診断された日本人男性又は女性患者
- スクリーニング時の年齢：20 歳以上 75 歳以下
- スクリーニング時の体格指数：35.0 kg/m^2 以下
- スクリーニング時のヘモグロビン A1c（HbA1c）：7.0%以上 10.0%以下
- スクリーニング時の空腹時 C-ペプチド：0.6 ng/mL 以上

主な除外基準：

- 2 型糖尿病以外の糖尿病
- 代謝性アシドーシスの既往（スクリーニング前 1 年以内の糖尿病性ケトアシドーシスを含む）
- 無自覚性低血糖の既往
- 原因不明の膵炎、慢性膵炎、膵切除、胃の外科的手術、炎症性腸疾患の既往
- スクリーニング前 3 か月以内のメトホルミン（単剤）以外の他の経口又は注射用糖尿病薬又は血糖降下薬（例えば、スルホニルウレア剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、エキセナチド、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤、インスリン製剤、チアゾリジン系薬剤、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害剤、経口糖尿病薬を含む配合剤等）の使用

治験治療

治験薬：

HOE901/AVE0010、プラセボ及びインスリン グラルギン

剤形：

被験薬：HOE901/AVE0010（インスリン グラルギン 100 単位/mL＋リキシセナチド 100 µg/mL）を含む無菌注射剤（3 mL カートリッジ）

対照薬：プラセボ（無菌注射剤、3 mL カートリッジ）、インスリン グラルギン（インスリン グラルギン 100 単位/mL を含む無菌注射剤、ディスポーザブルのプレフィルドペン型注入器）

投与経路：

絶食条件下で朝食開始 1 時間前に治験薬を再使用可能な自己注入器又はディスポーザブルのプレフィルドペン型注入器を使用して、腹部の臍周囲部位の 1 か所（臍から 5 cm 程度離れた部位）に皮下投与した。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

用量：

被験薬 1（T1）：インスリン グラルギン 5 単位及びリキシセナチド 5 µg（注入量 = 50 µL）

被験薬 2（T2）：インスリン グラルギン 10 単位及びリキシセナチド 10 µg（注入量 = 100 µL）

対照薬 1（R1）：プラセボ（注入量 = 100 µL）

対照薬 2（R2）：インスリン グラルギン 5 単位（注入量 = 50 µL）

バッチ番号：

HOE901/AVE0010：C1051431、プラセボ：C1045495、インスリン グラルギン：C1054370

投与期間：

各投与の間で少なくとも 7 日間（7～14 日間）の休薬期間を設け、各投与期で単回投与する。

観察期間：

スクリーニング期（2～28 日間）を含む約 6～13 週間、各投与の間で 7～14 日間の休薬期間を設け、3 日間の投与期を 4 回、治験薬最終投与 7～10 日後に最終観察来院

評価基準：

薬力学：

主要評価項目：

- 実時間に基づき算出した朝食開始（治験薬投与後 1 時間）から 2 時間後までの食後血糖値（PPG）－時間曲線下面積（AUC）（PPG-AUC_{0-2}）

副次評価項目：

血漿グルコース濃度

- 朝食開始後の最高食後血糖値（PPG-C_{max}）
- 最高食後血糖値到達時間（PPG-t_{max}）
- PPG-AUC_{0-5} に対する食事開始後 0～x 時間（x = 1、2、3 及び 4）の PPG-AUC の比（PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC_{0-5}）

血清インスリン、血清 C-ペプチド及び血漿グルカゴン濃度：

- 妥当と考えられる場合、濃度－時間曲線下面積（AUC）などの適切なパラメータを評価した。

安全性：

低血糖関連事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、体重、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン抗体を含む患者から自発的に報告された又は治験責任医師／分担医師により観察された有害事象により患者の安全性をモニタリングした。

薬物動態：

下記の PK パラメータを血漿中リキシセナチド濃度に基づきノンコンパートメント法を用いて算出した：最高血漿中濃度（Lix-C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（Lix-t_{max}）、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（Lix-AUC）、時間 0 から t_{last} までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Lix-AUC_{last}）、時間 0 から投与後 2 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Lix-AUC_{0-2}）、定量限界を上回る薬物濃度が得られた最終時点（Lix-t_{last}）、終末相消失半減期（Lix-$t_{1/2z}$）及び見かけの全身クリアランス（Lix-CL/F）。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

薬力学用検体の採取時間及び分析方法：グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの血漿／血清中濃度測定用の検体を朝食開始前 1 時間（治験薬投与直前）及び 0.5 時間、朝食開始直前（0 時間：治験薬投与後 1 時間）、朝食開始後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4 及び 5 時間に採取した。インスリン及び C-ペプチドの血清中濃度は、それぞれに特異的な化学発光法による免疫測定法により測定した。グルカゴンの血漿中濃度は、グルカゴンに特異的なラジオイムノアッセイ法により測定した。血漿グルコースは、ヘキソキナーゼ法により測定した。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：血漿中リキシセナチド濃度測定用の血漿検体を治験薬投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8 及び 10 時間に採取した。リキシセナチド濃度は、二重抗体サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法により、定量下限 5.5 pg/mL で測定した。

統計手法：

薬力学：PPG-AUC_{0-2} を以下の線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルには、固定効果として投与群、投与順序、投与期、変量効果として投与順序内の被験者、共変量としてベースラインの血漿グルコース濃度を含め、SAS® PROC MIXED を用いて解析した。

HOE901/AVE0010 とプラセボ間の調整平均の差、その 95%信頼区間（CI）及び p 値を、線形混合効果モデルのフレームワークで算出した。有意水準は $p<0.05$ とした。多重性の調整はしなかった。

PPG-C_{max} を、薬力学（PD）の主要評価項目（PPG-AUC_{0-2}）と同一の統計モデルにより解析した。HOE901/AVE0010 とプラセボ間の調整平均の差、その 95%信頼区間及び p 値を線形混合効果モデルのフレームワークで計算した。

主要評価項目以外に、HOE901/AVE0010 の 2 用量間、HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）とインスリン グラルギン 5 単位間の調整平均の差、その 95% CI 及び p 値を線形混合効果モデルのフレームワークで計算した。

PPG-t_{max}、PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC_{0-5} 比（x = 1、2、3 及び 4）を対象に、記述統計量を算出した。血漿グルコース、血清インスリン、血清 C-ペプチド、血漿グルカゴン濃度時間曲線をプロットした。

薬物動態：HOE901/AVE0010（2 用量）を対象に、リキシセナチドの PK パラメータを、記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。対数変換したリキシセナチドの PK パラメータ（Lix-C_{max}、Lix-AUC、及び Lix-AUC_{last}）は、線形混合効果モデルを用いてリキシセナチド 2 用量間で比較した。用量間の比（T2/T1）の点推定値及びその 95% CI は、線形混合効果モデルのフレームワークにより算出した。Lix-t_{max} は投与群ごとに範囲及び中央値で要約した。

安全性：Treatment-emergent adverse event（TEAE）を表集計（例数とその割合）した。記述統計量を算出した。個々の測定値に対し、適切な場合、potentially clinically significant abnormality（PCSA）にフラグを付加した。抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン抗体の発現割合及び抗体価を表集計した。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

要約：

集団の特性：

2 型糖尿病患者 20 名がランダム化され、治験薬が投与された。全ての患者が全投与期を完了した。前治療薬及び併用薬としてメトホルミンを受けた患者はいなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性を下表に要約する。

人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団

	All (N=20)
Age (years)	
Mean (SD)	59.0 (8.5)
Min : Max	42 : 71
Age group (years) [n (%)]	
<65	15 (75.0%)
≥65	5 (25.0%)
Sex [n (%)]	
Male	17 (85.0%)
Female	3 (15.0%)
Weight at screening (kg)	
Mean (SD)	64.56 (12.51)
Min : Max	48.9 : 106.7
Duration of diabetes (years)	
Median	4.16
Min : Max	1.6 : 21.3
HbA1c value at screening (%)	
Mean (SD)	8.06 (0.69)
Min : Max	7.0 : 9.1

薬力学の結果：

主要評価項目：

本試験では PPG-$AUC_{0\text{-}2}$のパラメータを主要評価項目として評価した。主要評価項目のデータを下表に要約し、平均血漿グルコース濃度を下図にプロットした。

HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）単回投与後の平均血漿グルコース濃度は、プラセボ及びインスリン グラルギンと比較して明らかに用量に依存して低下した。5 単位/5 µg とプラセボ間の PPG-$AUC_{0\text{-}2}$の調整平均の差は−7.48 mmol.h/L、95% CI：−8.78, −6.17 mmol.h/L（−134.58 mg.h/dL、95% CI：−158.02, −111.14 mg.h/dL）であり、10 単位/10 µg とプラセボ間の調整平均の差は−10.75 mmol.h/L、95% CI：−12.06, −9.45 mmol.h/L（−193.61 mg.h/dL、95% CI：−217.03, −170.19 mg.h/dL）であった。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

10 単位/10 µg と 5 単位/5 µg 間の PPG-AUC_{0-2}の調整平均の差は−3.28 mmol.h/L、95% CI：−4.58, −1.97 mmol.h/L（−59.03 mg.h/dL、95% CI：−82.38, −35.68 mg.h/dL）、p<0.0001 であった。

低用量（5 単位/5 µg）においてもインスリン グラルギン 5 単位と比較して PPG-AUC_{0-2}が有意に低下した。

インスリン グラルギン投与後の平均血漿グルコース濃度は、朝食開始後 2 時間までプラセボ投与後と同程度であった。朝食開始後 2 時間以降の平均血漿グルコース濃度は、インスリン グラルギン投与後の方がプラセボと比較して若干低かった。

統計解析の要約－PPG- AUC_{0-2}（mmol.h/L）－PD 解析対象集団

Parameter (unit)	Placebo (N=20)	LixiLan 5 U/5 µg (N=20)	LixiLan 10 U/10 µg (N=20)	Insulin glargine (N=20)
PPG-AUC_{0-2} (mmol.h/L)				
Number	20	20	20	20
Mean	24.36	17.23	13.92	24.46
SD	3.36	4.63	5.12	3.34
SEM	0.751	1.036	1.146	0.746
Median	24.05	16.25	11.70	24.30
Min : Max	18.6 : 31.7	10.0 : 26.4	8.3 : 27.0	19.9 : 31.6
LS Mean (SE)	24.59 (0.59)	17.12 (0.59)	13.84 (0.58)	24.41 (0.58)
95% CI	(23.41 to 25.77)	(15.93 to 18.30)	(12.66 to 15.02)	(23.23 to 25.59)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo[a]		-7.48 (0.65)	-10.75 (0.65)	
95% CI		(-8.78 to -6.17)	(-12.06 to -9.45)	
p-value		<.0001	<.0001	
LS Mean difference (SE) vs. LixiLan 5 U/5 µg[b]			-3.28 (0.65)	
95% CI			(-4.58 to -1.97)	
p-value			<.0001	
LS Mean difference (SE) vs. Insulin glargine[c]		-7.30 (0.65)		
95% CI		(-8.60 to -6.00)		
p-value		<.0001		

[a]Difference: LixiLan 5 U/5 µg - Placebo and LixiLan 10 U/10 µg - Placebo respectively

[b]Difference: LixiLan 10 U/10 µg - LixiLan 5 U/5 µg

[c]Difference: LixiLan 5 U/5 µg - Insulin glargine

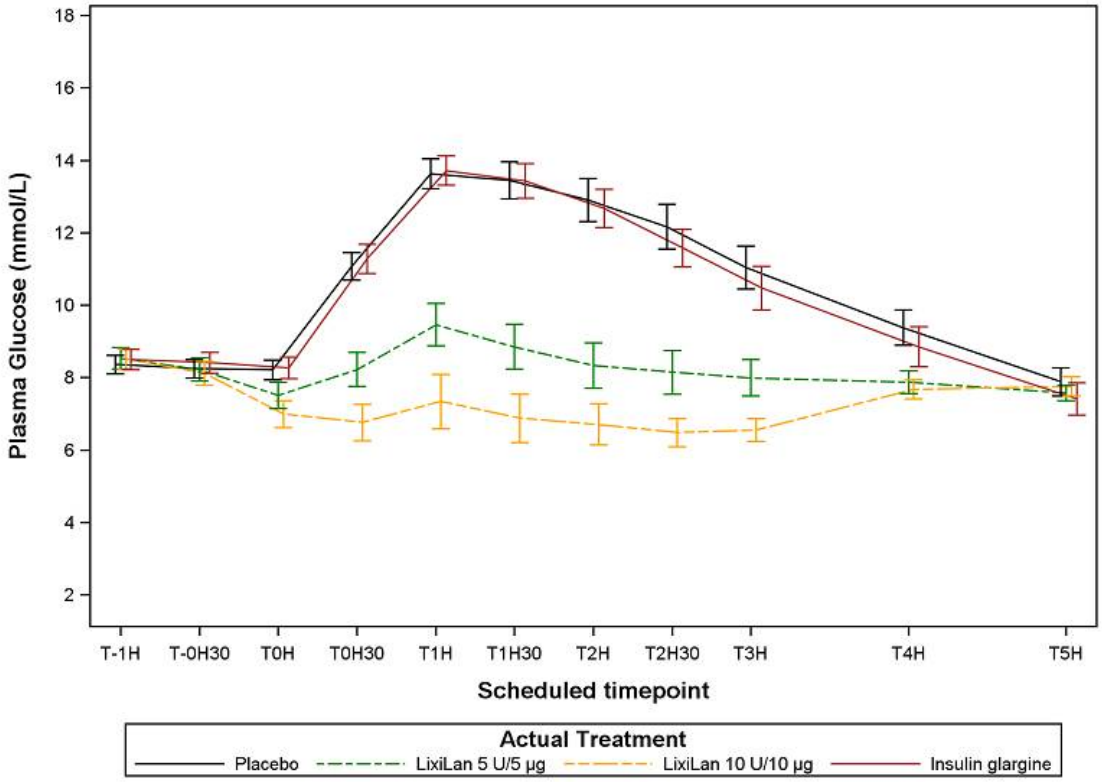
Note: The linear mixed-effects model used includes treatment group, sequence and treatment period as fixed effects, and patient-within-sequence as random effect, and the corresponding baseline plasma glucose value (T-1H for PD-time) as covariate.

Number corresponds to the count of patients with available data

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_aucstat02_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_aucstat02_ppg_k_t_ev_c_i.rtf (15AUG2016 - 20:29)

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

平均（± SEM）血漿グルコース濃度（mmol/L）- PD 解析対象集団



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_glu_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)

治験薬は朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与、T0H は朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

副次評価項目：

血漿グルコース：

PPG-t_{max}、PPG-C_{max} 及び PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC_{0-5} 比を血漿グルコースの副次評価項目として評価した。プラセボ及びインスリン グラルギン 5 単位で朝食開始後約 1 時間（T1H：治験薬投与後 2 時間に相当）に平均血漿グルコース濃度は最高値に達した。平均 PPG-t_{max} は、プラセボ及びインスリン グラルギン 5 単位と比較して HOE901/AVE0010 群で用量に依存して延長した（5 単位/5 µg：1.93 時間、10 単位/10 µg：3.08 時間）。

HOE901/AVE0010（2 用量）投与後の PPG-C_{max} をプラセボ及びインスリン グラルギンと比較した統計解析では、主要評価項目（PPG-AUC_{0-2}）と同様の傾向が示された。PPG-C_{max} について HOE901/AVE0010 とプラセボ間及び HOE901/AVE0010 の 2 用量間の調整平均の差はいずれも統計的に有意であった。HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）とインスリン グラルギン（5 単位）間の調整平均の差も統計的に有意であった（p<0.0001）。

4 投与群いずれにおいても、事前に規定した朝食開始後の評価時点（食後 1、2、3 及び 4 時間）での PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC_{0-5} 比に明らかな差は認められなかった。HOE901/AVE0010（2 用量）についてプラセボ及びインスリン グラルギンと比較して PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC_{0-5} 比に対する影響はみられなかった。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

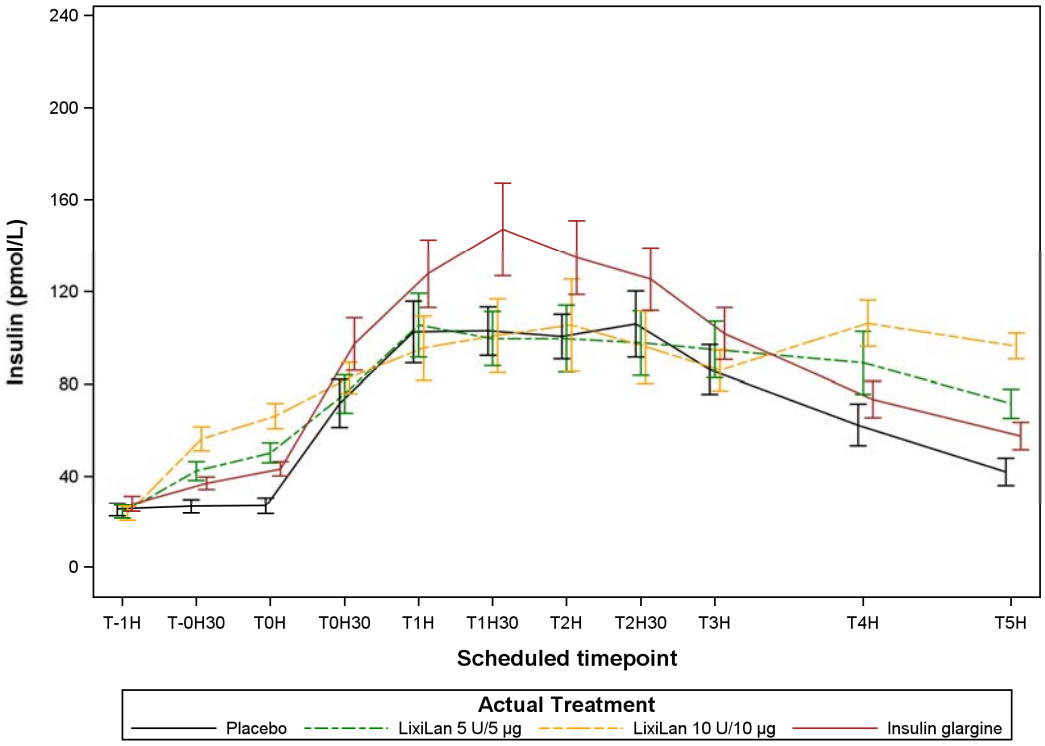
血清インスリン：

平均血清インスリン濃度を下図に示す。インスリン グラルギン 5 単位投与後の平均血清インスリン濃度は、T-1H（治験薬投与）から T5H までプラセボと比較して高かった。インスリン グラルギン及びプラセボ投与後のインスリン AUC_{0-2} の調整平均はそれぞれ 220.38 pmol.h/L 及び 170.17 pmol.h/L であった。

朝食開始前（T-1H～T0H）の平均血清インスリン濃度は、5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg ではインスリン グラルギン及びプラセボと比較して用量に依存して増加した。HOE901/AVE0010 投与時のインスリン濃度の増加は、朝食開始時（T0H）から朝食開始後 3 時間（T3H）まで抑制された。インスリン AUC_{0-2} の調整平均は、HOE901/AVE0010 とプラセボ間で同程度であり、3 投与群（5 単位/5 µg、10 単位/10 µg 及びプラセボ）間の差は統計的に有意ではなかった。HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）とインスリン グラルギン（5 単位）間のインスリン AUC_{0-2} の差は統計的に有意であった（p = 0.0263）。

HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）における T4H の血清インスリン濃度は、インスリン グラルギン及びプラセボよりも高く、10 単位/10 µg で最も高かった。

平均（± SEM）血清インスリン濃度（pmol/L）- PD 解析対象集団



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_insu_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)

治験薬は朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与、T0H は朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

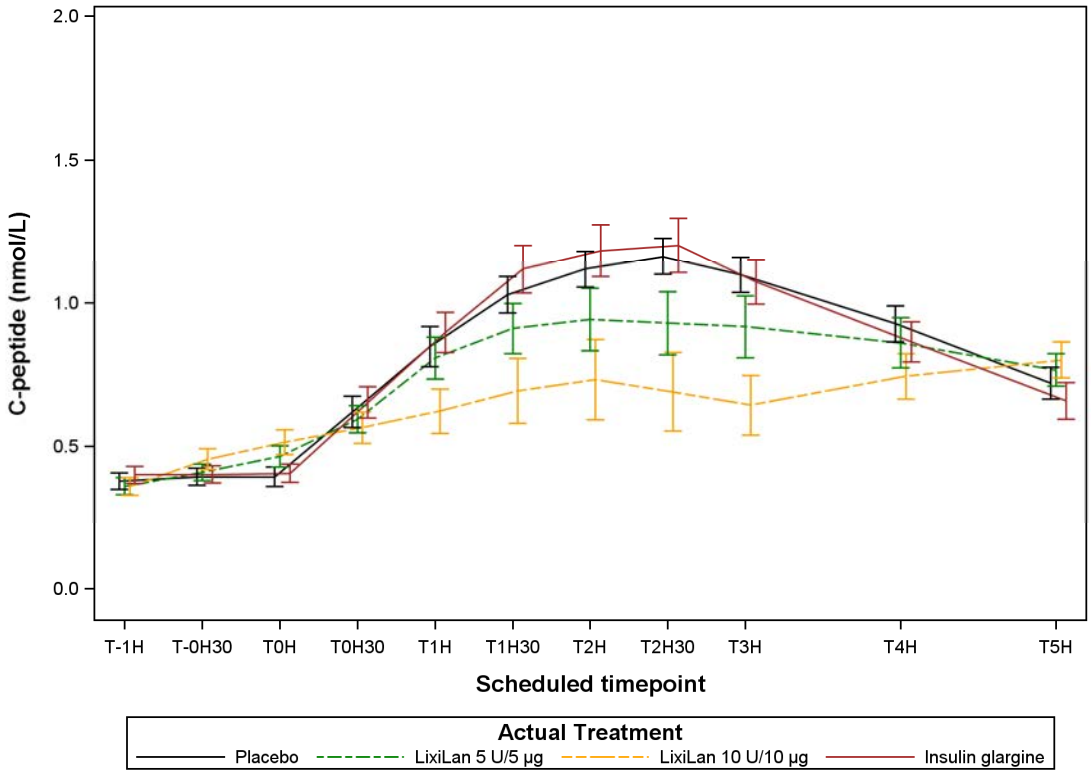
治験実施計画書の識別コード：PDY14115

血清 C-ペプチド：

平均血清 C-ペプチド濃度を下図に示す。平均血清 C-ペプチド濃度は、インスリン グラルギン（5 単位）とプラセボ間で同程度であった。空腹時（T0H まで）の平均血清 C-ペプチド濃度は、HOE901/AVE0010（2 用量）投与後に血清インスリンの増加に伴い上昇した。HOE901/AVE0010 ではプラセボ及びインスリン グラルギンと比較して、朝食開始後（T0H～T4H）に平均血清 C-ペプチド濃度が用量に依存して低下した。

血清 C-ペプチドの AUC_{0-2} の調整平均の差は、5 単位/5 µg とプラセボ間で統計的に有意ではなかった：−0.07 nmol.h/L（95% CI：−0.26, 0.11 nmol/L, p = 0.4462）。一方、10 単位/10 µg では、プラセボと比較して血清 C-ペプチドの AUC_{0-2} が有意に低下した：調整平均の差は −0.33 nmol.h/L（95% CI：−0.52, −0.15 nmol.h/L, p = 0.0007）であった。HOE901/AVE0010 の 2 用量間での調整平均の差（10 単位/10 µg と 5 単位/5 µg の比較）は−0.26 nmol.h/L（95% CI：−0.44, −0.08 nmol.h/L, p = 0.0065）であった。

平均（± SEM）血清 C-ペプチド濃度（nmol/L）- PD 解析対象集団



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY14115/CSR/REPORT/PGM/pd_sum_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_sum_cpep_s_g_ev_i.rtf (15AUG2016 - 20:25)

治験薬は朝食開始前 1 時間（T-1H）に投与、T0H は朝食開始時（治験薬投与後 1 時間）

血漿グルカゴン：

平均血漿グルカゴン濃度は、インスリン グラルギンとプラセボで同程度であった。HOE901/AVE0010（2 用量）では、プラセボ及びインスリン グラルギンと比較して血漿グルカゴン濃度が低下した。

5 単位/5 µg 投与後のグルカゴン AUC_{0-2} の調整平均は、プラセボ及びインスリン グラルギンと比較して有意に低下したのに対し、10 単位/10 µg 投与後のグルカゴン AUC_{0-2} の低下は、プラセボと比較して統計的に有意ではなかった。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

安全性の結果：

TEAE は 10 単位/10 µg 投与時に 3/20 名（「悪心」3 名）認められた。プラセボ、5 単位/5 µg 及びインスリン グラルギン 5 単位投与時には TEAE は認められなかった。

10 単位/10 µg 投与時の「悪心」（いずれも軽度）は、投与後約 1.5～3 時間（朝食開始後約 0.5～2 時間に相当）に発現した。患者は発現後 5 時間以内に無処置で回復した。当該 TEAE の治験薬との因果関係は否定されなかった。本試験中にその他の TEAE は認められなかった。なお、本試験において死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

無症候性低血糖（血漿グルコース濃度：70 mg/dL 以下）は、10 単位/10 µg 投与後 1.5～3 時間に 3 名の患者で認められた。これらの患者において当該事象に関連して認められた血漿グルコース濃度の最低値は 60～64 mg/dL であった。本試験中に低血糖に関連する症状は報告されなかった。

プラセボ投与時及び 10 単位/10 µg 投与時に患者各 1 名で、450 ms 以上の QTc 間隔が記録された（いずれも 451 ms）。いずれの投与群でも QTc 間隔のベースラインからの有意な変動（30～60 ms 又は>60 ms）は報告されなかった。ECG パラメータに関して臨床的に意味のある異常は認められなかった。

肝機能、膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）及びバイタルサインに関して PCSA は記録されなかった。

本試験中に膵炎、アレルギー反応又はアレルギー様反応に関連する TEAE 又は臨床検査値異常及び注射部位反応は認められなかった。その他の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）に関連して臨床的に意味のある安全性に関する問題は認められなかった。

患者 1 名で、抗リキシセナチド抗体が低値（定量下限未満）で検出された。抗インスリン抗体の発現割合及び抗体価は、全ての投与群でベースライン時と試験終了時で同程度であった。

薬物動態の結果：

5 単位/5 µg 又は 10 単位/10 µg の HOE901/AVE0010 を皮下投与された全ての患者において血漿中リキシセナチド濃度が検出された。血漿中リキシセナチドの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の変動は中程度であった（CV%：30～60%）。

HOE901/AVE0010 投与後、リキシセナチドは注射部位から吸収され、t_{max} の中央値は全用量で 2.00～2.50 時間であった。

HOE901/AVE0010 の用量を 2 倍（5 単位/5 µg から 10 単位/10 µg）にすると、曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC）は用量に比例して増加した。

見かけのクリアランスは中程度（平均範囲：18.2～19.9 L/h）であり、5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg 投与時の見かけの分布容積の平均はそれぞれ 86.5 L 及び 94.0 L であった。さらに、リキシセナチドの血漿からの消失の特徴として、終末相の消失半減期は 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg 投与時でそれぞれ 2.50 時間及び 2.75 時間であった。

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

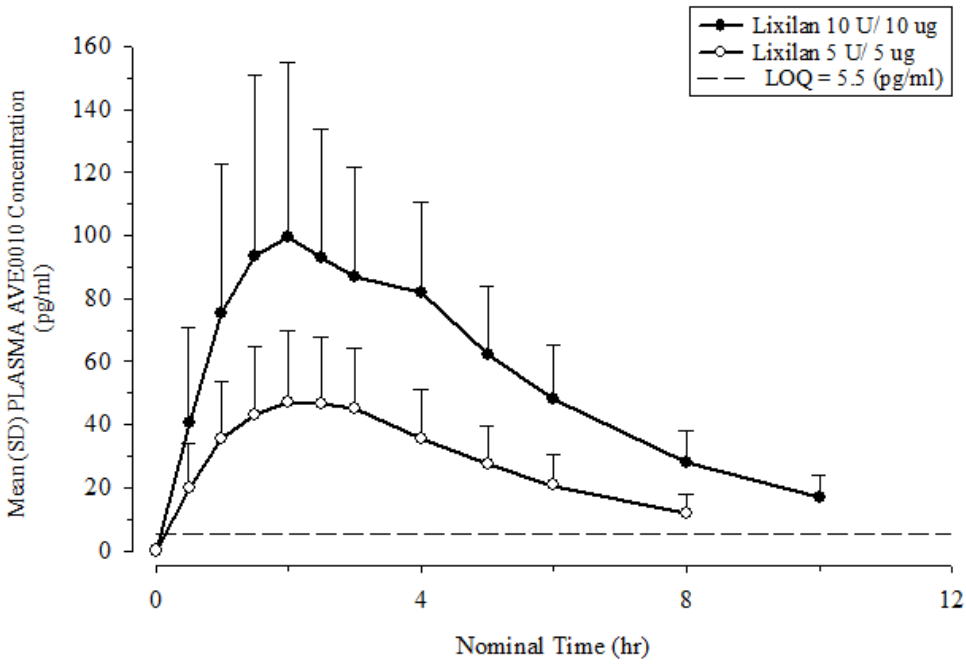
血漿中リキシセナチドの PK パラメータ：平均値 ± SD（幾何平均）［CV%］

Parameter	PLASMA Lixisenatide	
	LixiLan 5 U/5 µg	**LixiLan 10 U/10 µg**
N	20	20
C_{max} (pg/mL)	51.6 ± 22.1 (46.4) [42.8]	110 ± 54.9 (97.2) [50.1]
t_{max}[a] (hr)	2.50 (1.00 - 5.00)	2.00 (1.00 - 5.00)
$t_{1/2z}$ (hr)	2.50 ± 0.843 (2.38) [33.7]	2.73 ± 0.747 (2.65) [27.4]
AUC_{last} (pg•hr/mL)	249 ± 99.8 (227) [40.1]	556 ± 202 (520) [36.3]
t_{last}[a] (hr)	9.00 (5.00 - 10.00)	10.00 (10.00 - 10.00)
AUC_{0-2} (pg•hr/mL)	61.2 ± 30.1 (52.3) [49.2]	129 ± 80.1 (109) [61.9]
AUC (pg•hr/mL)	286 ± 101 (269) [35.2][b]	630 ± 225 (590) [35.7][b]
CL/F (L/hr)	19.9 ± 7.99 (18.6) [40.0][b]	18.2 ± 7.76 (16.9) [42.6][b]
Vss/F (L)	86.5 ± 36.0 (80.3) [41.6][b]	94.0 ± 55.6 (82.7) [59.2][b]

[a] Median (Min - Max)
[b] n=17, Subject 392001005, 392001011, 392001014, 392001021 not included in calculation of summary statistics
Source = PKS Study : PDY14115-E02; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1

治験実施計画書の識別コード：PDY14115

リキシセナチド（AVE0010）の平均（+ SD）血漿中濃度推移



Source = PKS Study : PDY14115-E02; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1
Date/Time = 7/28/2016 12:45:50 PM

結論：

日本人 2 型糖尿病患者を対象として HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）を朝食開始前 1 時間に投与したとき、プラセボと比較して PPG は用量に依存して有意に低下した。5 単位/5 µg では、インスリン グラルギン 5 単位と比較して PPG が有意に低下した。インスリン グラルギン 5 単位投与時の PPG 低下作用はわずかであったことから、HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）による PPG 低下作用にはリキシセナチド成分が寄与していることが示唆された。

平均血清 C-ペプチド濃度は、プラセボと比較して HOE901/AVE0010 投与後に用量依存的に低下したが、投与に関連する血清インスリン濃度の低下は、HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）及びインスリン グラルギン 5 単位間でインスリン AUC_{0-2} の比較のみで認められた。プラセボと比較して HOE901/AVE0010（2 用量）投与後にインスリン濃度の低下が見られなかった理由としては、HOE901/AVE0010 中の外因性インスリン（インスリン グラルギン）が考えられた。HOE901/AVE0010（2 用量）投与後に血漿グルカゴン濃度の投与に関連する低下が認められたが、HOE901/AVE0010 の用量に依存した低下はみられなかった。

本試験における HOE901/AVE0010 の単回皮下投与は安全で忍容性は良好であった。10 単位/10 µg 投与後に発現した TEAE（軽度の「悪心」）はリキシセナチドの既知の安全性プロファイルと一致している。観察された無症候性低血糖は高用量（10 単位/10 µg）の HOE901/AVE0010 投与後の PPG 低下作用に関連していると考えられた。本試験では他に安全性に関する問題は認められなかった。

リキシセナチドの血漿中濃度は日本人 2 型糖尿病患者で予想された範囲内であり、用量に比例して増加した。

報告書の日付：2016 年 10 月 6 日

2.7 ［EFC14112 試験］日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（国内／評価資料）

[Module 5.3.5.1-1]

2.7.1 概要

概要を以下に示す。

表 10 - 概要（EFC14112 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC14112
治験の標題：経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした経口血糖降下薬併用時のインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（HOE901/AVE0010）の有効性及び安全性をリキシセナチドと比較するランダム化、26 週間、実薬対照、非盲検、2 群、並行群間、多施設共同試験（及びその後 26 週間の安全性継続投与試験）
治験調整医師：[redacted]（[redacted]）
治験実施医療機関：61 施設（日本）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2016 年 5 月 23 日 最後の患者の完了日：2018 年 5 月 30 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： 主要目的： ベースラインから投与後 26 週時までのヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量について、リキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性を検証する。 副次目的： • 26 週間のリキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の効果を評価する。 - HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 - 空腹時血漿グルコース（FPG） - 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）プロファイル - 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 - 体重 • 各投与群における 26 週間及び 52 週間の安全性及び忍容性を評価する。 • 投与後 26 週時及び投与後 52 週時の抗リキシセナチド抗体又は抗インスリン グラルギン抗体（投与群に応じて）の産生について評価する。抗リキシセナチド抗体陽性患者のみを対象に、抗リキシセナチド中和抗体も同様に評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

- 投与後 26 週時及び投与後 52 週時の投与前後の血漿中リキシセナチド濃度を評価する（HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群）。

治験方法：

本試験は、非盲検、ランダム化、実薬対照、2 群、主要投与期間 26 週間及び継続投与期間 26 週間、並行群間、多施設共同第 III 相試験であり、経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、HOE901/AVE0010 又はリキシセナチドを 1：1 の割合で患者に割り付けた。

本試験は以下の 3 期間で構成された。

- スクリーニング期間（最長 2 週間）
- 投与期間（52 週間）
  - 有効性及び安全性評価のための 26 週間の主要投与期間及び安全性評価のための 26 週間の継続投与期間を含む。ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤を使用している場合は、ランダム化時に中止した。スクリーニング来院時の HbA1c が 8%未満の患者の場合、低血糖リスクを軽減するために、ランダム化時にナトリウム･グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤、スルホニルウレア（SU）剤及び速効型インスリン分泌促進剤の投与量を 50%以上減量（又は最小用量の場合には中止）した。
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）
  （治験薬の投与を早期に中止したが、試験を継続する患者を除く。）

患者数：

予定：318 名（各群 159 名）

ランダム化：321 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、リキシセナチド群：160 名）

投与：321 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、リキシセナチド群：160 名）

評価：

有効性：321 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、リキシセナチド群：160 名）

安全性：321 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、リキシセナチド群：160 名）

薬物動態：321 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、リキシセナチド群：160 名）

診断及び選択基準：

主な選択基準：

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、1 剤又は 2 剤の経口血糖降下薬（メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤［α-GI］、SGLT2 阻害剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、DPP-4 阻害剤）をスクリーニング来院前の 3 か月間、国内の添付文書に従って一定した通常の維持用量で投与されている患者。

主な除外基準（スクリーニング時）：

HbA1c が 7.5%未満又は 10%を超える患者、FPG が 250 mg/dL（13.8 mmol/L）を超える患者、体格指数（BMI）が 15 kg/m^2 未満又は 40 kg/m^2 を超える患者、スクリーニング来院前 3 か月以内に選択基準に示した薬剤以外の経口又は注射用血糖降下薬を使用した患者、インスリンの治療歴を有する患者（妊娠糖尿病を含む合併症による短期間の使用は除く）。

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

治験治療

治験薬：

被験薬：HOE901/AVE0010

対照薬：リキシセナチド

剤形：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010（1 単位：1 μg）は、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 μg /mL を含有する 3 mL カートリッジで供給された（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）。

リキシセナチド

リキシセナチドは、無菌水溶液として、リキシセナチド 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プレフィルドペン型注入器で供給された。

投与経路：皮下投与

投与方法：1 日 1 回朝食前 1 時間以内（0～60 分）に自己投与した。

用量：

HOE901/AVE0010

開始用量として 1 週目に投与する HOE901/AVE0010 の 1 日投与量をインスリン グラルギン 5 単位/リキシセナチド 5 μg とした。

投与 1 週目が経過した後、低血糖の発現を避け、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に到達及び維持するために、患者の必要量に応じて用量調整アルゴリズムに従い 1 週間に 1 回用量調整した。HOE901/AVE0010 は 1 目盛り（1 単位/1 μg）刻みで投与量の設定が可能であり、許容される 1 日最大投与量をインスリン グラルギン 20 単位/リキシセナチド 20 μg とした。

リキシセナチド

開始用量としてリキシセナチド 10 μg を 1 日 1 回最初の 1 週間、その後 15 μg を 1 週間投与し、2 週後から維持用量として 20 μg を投与期間終了まで継続した。

20 μg の目標維持用量で忍容性が認められなかった場合は、15 μg 又は必要に応じて 10 μg に減量可能とし、減量後 4 週間以内に増量を検討することとした。20 μg の目標維持用量に到達できない又は忍容性が認められない場合、維持用量として 15 μg 又は 10 μg で継続可能とした。10 μg で忍容性が認められなかった場合は治験薬の投与を中止した。

バッチ番号：

HOE901/AVE0010：C1051431/IP0006068、C1051431/IP0006329、C1065458/IP0007555

リキシセナチド：C1056040/IP0006072、C1068635/IP0007227

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

治験薬以外の薬剤：

基礎治療：

基礎治療として、DPP-4 阻害剤を除く経口血糖降下薬（メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-GI、SGLT2 阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤、SU 剤）のうち 1 剤又は 2 剤を、安全性上の問題が認められない限り国内の添付文書に従って一定用量で投与した。

救済治療：

血糖パラメータを事前に規定した基準値以内に維持するため、定期的に中央検査機関による HbA1c の注意喚起を行った。HbA1c が事前に規定した基準値（投与後 12 週～26 週：8.5%、投与後 26 週～52 週：8.0%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内に HbA1c を低下させるために HOE901/AVE0010 群で 20 単位/20 µg を超える 1 日投与量が必要な場合、救済治療の追加を検討できることとした。

投与期間：52 週間

観察期間：約 55 週間（最長 2 週間のスクリーニング期間、26 週間の主要投与期間、26 週間の安全性継続投与期間、3 日間の治験薬投与終了後安全性追跡調査期間）

評価基準：

有効性：

主要評価項目

- ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- 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（各時点及び 1 日の平均値）
- 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
- 26 週間の投与期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

全ての有効性評価項目について 52 週間の評価も行った。

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

安全性：

- 重症低血糖、症候性低血糖及び無症候性低血糖
- 有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与）、注射部位反応、アレルギー反応、基準値上限（ULN）の 2 倍を超える血清リパーゼ／アミラーゼ増加、血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図
- 免疫原性（抗体評価）：抗リキシセナチド抗体又は抗インスリン グラルギン抗体（投与群に応じて）を測定した。抗リキシセナチド抗体陽性患者では、抗リキシセナチド中和抗体も測定した。

安全性評価項目は 26 週間及び 52 週間の各期間で評価を行った。

薬物動態：

血漿中総リキシセナチド濃度（HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群）

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中リキシセナチド濃度測定のために、Day 1（ベースライン）の治験薬投与後 1～4 時間、26 週時及び 52 週時の治験薬投与前及び投与後 1～4 時間の検体を採取した。治験薬投与後のリキシセナチド濃度は、治験薬投与後 0～2 時間以下、2 時間超～4 時間以下、4 時間超の各測定時間帯で分けて評価した。

血漿中総リキシセナチド濃度（抗リキシセナチド抗体と結合型及び非結合型）は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（抗リキシセナチド抗体陽性患者では定量下限 100 pg/mL、抗リキシセナチド抗体陰性患者では定量下限 5.5 pg/mL）を用いて測定した。

統計手法：

有効性の解析：

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。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 1 回以上投与され、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（ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量）の解析は mITT 集団を対象に行った。HbA1c は、治験薬投与期間の規定来院時の測定値を用いた。投与後 26 週時の HbA1c が欠測の場合は、last observation carried forward（LOCF）法を用いて、HbA1c の評価のための 26 週の治験薬投与期間で最後に測定されたベースライン後の測定値を 26 週時の測定値として補完した。HbA1c の評価のための 26 週の治験薬投与期間を、治験薬の初回投与日から最終投与日の 14 日後、投与後 26 週時の来院時（又は投与後 26 週時に来院していない場合は Day 183）又は救済治療開始日のうち、最も早い方の時点までの期間と定義した。統計的検定は、有意水準 5%での両側検定とした。

主要有効性評価項目の主要な解析は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて行った。このモデルには、投与群、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［< 8%、≥ 8%］、スクリーニング時の DPP-4 阻害剤の使用［有、無］）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた。

ベースライン値は、治験薬の初回投与前の最後に測定された値とした。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、各投与群の調整平均、投与群間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。

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

連続変数の副次有効性評価項目は、HOE901/AVE0010 の 1 日投与量の変化量を除き主要有効性評価項目の解析と同様に ANCOVA モデルを用いて解析した。投与群間の差及びその 95%信頼区間も ANCOVA モデルを用いて推定した。HOE901/AVE0010 の 1 日投与量の変化量の解析は記述的に行った。カテゴリー変数の副次有効性評価項目は、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［< 8%、≥ 8%］、スクリーニング時の DPP-4 阻害剤の使用［有、無］）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。主要評価項目に対する検定が有意水準 5%で統計的有意であった場合、事前に規定した主な副次有効性評価項目について、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて検定を行った。有意水準 5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。投与後 26 週時に評価した全ての有効性評価項目について、投与後 52 週時の評価では記述的に解析した。

安全性の解析：

26 週間及び 52 週間の治験薬投与期間の安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。安全性解析では、患者を実際に投与された投与群に基づいて解析した。治験薬の初回投与日から最終投与日の 3 日後までの期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

要約：

集団の特性：

321 名の患者がランダム化され（HOE901/AVE0010 群 161 名、リキシセナチド群 160 名）、全ての患者に治験薬が投与された。人口統計学的特性及びベースライン特性に、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。ランダム化された患者集団の年齢の平均値は 58.0 歳、男性が 64.2%（206/321 名）、女性が 35.8%（115/321 名）であった。BMI の平均値は 26.82 kg/m^2、糖尿病罹病期間の平均値は 8.67 年であった。スクリーニング時に 2 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 62.9%（202/321 名）、1 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 37.1%（119/321 名）であった。

有効性の結果：

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 の変化量において、本試験の主要目的であるリキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された。

HbA1c の平均値はベースラインで HOE901/AVE0010 群 8.39%、リキシセナチド群 8.38%、投与後 26 週時（LOCF）でそれぞれ 6.73%及び 7.79%であった。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）は HOE901/AVE0010 群で−1.58%、リキシセナチド群で−0.51%、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は−1.07%（95%信頼区間：−1.251, −0.889%）であり、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（p < 0.0001）。

これらの結果は複数の感度分析において頑健性が示された。また、サブグループ解析ではいずれも一貫した結果が示され、HOE901/AVE0010 群の HbA1c の変化量に対する抗リキシセナチド抗体又は抗インスリン グラルギン抗体の有無による影響は認められなかった。

副次有効性評価項目：

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 65.2%（105/161 名）、リキシセナチド群で 19.4%（31/160 名）、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は 45.90%（95%信頼区間：36.71, 55.09%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p < 0.0001）。

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）は、HOE901/AVE0010 群で

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

−42.89 mg/dL（−2.38 mmol/L）、リキシセナチド群で−1.65 mg/dL（−0.09 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は−41.23 mg/dL（−2.29 mmol/L）（95%信頼区間：−47.968, −34.501 mg/dL［−2.263, −1.915 mmol/L］）であり、FPG はリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（p < 0.0001）。

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点 SMPG の 1 日平均値の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−51.90 mg/dL（−2.88 mmol/L）、リキシセナチド群で−16.91 mg/dL（−0.94 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は−34.99 mg/dL（−1.94 mmol/L）（95%信頼区間：−42.604, −27.372 mg/dL［−2.362, −1.516 mmol/L］）であり、7 点 SMPG の 1 日平均値はリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（p < 0.0001）。投与後 26 週時の各時点における 7 点 SMPG プロファイルでは、HOE901/AVE0010 群の全ての評価時点で SMPG がベースラインから低下した。また、投与後 26 週時の 7 点 SMPG は全ての評価時点でリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。

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、HOE901/AVE0010 群で 29.8%（48/161 名）、リキシセナチド群で 17.5%（28/160 名）、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は 12.39%（95%信頼区間：3.36, 21.43%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p = 0.0089）。

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901/AVE0010 群で 0.65 ± 2.15 kg、リキシセナチド群で−1.29 ± 2.06 kg であり、体重はリキシセナチド群で減少し、HOE901/AVE0010 群で軽度の増加が認められた。体重の変化量（調整平均）の HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は 1.94 kg（95%信頼区間：1.479, 2.407 kg）であった。

HOE901/AVE0010 群において救済治療を要した患者は極めて少数であった。救済治療を要した患者の割合は、投与後 26 週時で HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 11.9%（19/160 名）、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は−11.21%（95%信頼区間：−16.46, −5.96%）であった。

HOE901/AVE0010 群のインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、Day 1 で 5.00 ± 0.00 単位、投与後 26 週時（LOCF）で 16.69 ± 4.19 単位、投与後 52 週時（LOCF）で 17.01 ± 4.04 単位であった。

リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で認められた投与後 26 週時における HbA1c、FPG 及び 7 点 SMPG の低下は、投与後 52 週までの継続投与期間を通じて維持された。

結論として、1 剤又は 2 剤の経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対して HOE901/AVE0010 を投与することにより、リキシセナチドの単剤投与と比較して有意な HbA1c の改善を示した。HOE901/AVE0010 投与により、リキシセナチドの単剤投与と比較してより多くの患者が HbA1c の目標値に到達し、さらに FPG 及び 7 点 SMPG における改善が認められた。

安全性の結果：

HOE901/AVE0010 は 52 週間の投与期間において全般的に良好な忍容性を示した。HOE901/AVE0010 群の安全性プロファイルはインスリン グラルギン及びリキシセナチドそれぞれの既知の安全性プロファイルを反映しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。さらに、リキシセナチド群と比較して「悪心」及び「胃腸障害」（器官別大分類［SOC］）の発現割合が HOE901/AVE0010 群で低く、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悪心が多く認められるが、HOE901/AVE0010 の投与によりこうした胃腸障害の発現の軽減が示された。

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。

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

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、主要投与期間（26 週間）で HOE901/AVE0010 群 13.0%（21/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 18.0%（29/161 名）、リキシセナチド群 4.4%（7/160 名）であった。全投与期間（52 週間）における曝露人年当たりの発現件数は、HOE901/AVE0010 群で 0.80 件、リキシセナチド群で 0.10 件であった。重症低血糖又は重篤な TEAE として報告された低血糖は全投与期間（52 週間）を通じていずれの投与群においても認められなかった。

TEAE を発現した患者の割合は、主要投与期間（26 週間）で HOE901/AVE0010 群 67.7%（109/161 名）、リキシセナチド群 76.3%（122/160 名）、全投与期間（52 週間）で 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。

最も発現割合の高かった基本語（PT）別の TEAE は「上咽頭炎」であり、主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）ともに両投与群で同程度に認められた。

次いで発現割合の高かった PT 別の TEAE は「悪心」であった。「悪心」の発現割合は、主要投与期間（26 週間）で HOE901/AVE0010 群 14.3%（23/161 名）、リキシセナチド群 26.9%（43/160 名）、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 14.9%（24/161 名）、リキシセナチド群 28.1%（45/160 名）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。

「胃腸障害」（SOC）を発現した患者の割合は、主要投与期間（26 週間）で HOE901/AVE0010 群 29.2%（47/161 名）、リキシセナチド群 42.5%（68/160 名）、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 36.0%（58/161 名）、リキシセナチド群 50.0%（80/160 名）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。

死亡に至った TEAE として「うっ血性心不全」及び「肺胞出血」がリキシセナチド群の 1 名に認められ、「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。HOE901/AVE0010 群に死亡は報告されなかった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、主要投与期間（26 週間）で HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）、全投与期間（52 週間）で 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。全投与期間（52 週間）における投与群間での差は、主に「感染症および寄生虫症」（SOC）に分類される重篤な TEAE の発現が HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で多かったことに起因していた。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、主要投与期間（26 週間）で HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 10.6%（17/160 名）、全投与期間（52 週間）で 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。このうち多く認められた事象はリキシセナチド群での「胃腸障害」（SOC）による治験薬の投与中止であり、PT 別では「悪心」による治験薬の投与中止が最も多かった。

膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍、及び血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE は全投与期間（52 週間）を通じていずれの投与群においても認められなかった。

「胆管閉塞」に起因した「急性膵炎」が、全投与期間（52 週間）でリキシセナチド群の 1 名に認められた。リパーゼ又はアミラーゼの ULN の 2 倍超の増加に関連する TEAE は、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 3.1%（5/160 名）に認められた。

ALT の ULN の 3 倍超の増加に関連する TEAE が、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/160 名）に認められた。このうち ALT の ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンの ULN 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。

注射部位反応は、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 8.1%

治験実施計画書の識別コード：EFC14112

（13/160 名）、アレルギー反応は、全投与期間（52 週間）で HOE901/AVE0010 群 4.3%（7/161 名）、リキシセナチド群 3.8%（6/160 名）に認められた。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図において特定の安全性の懸念は認められなかった。

抗リキシセナチド抗体がベースライン時に陰性で治験薬投与後に陽性が認められた患者の割合は、投与後 26 週時で HOE901/AVE0010 群 63.5%（101/159 名）、リキシセナチド群 73.8%（110/149 名）、投与後 52 週時で 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。HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群のいずれも、抗リキシセナチド抗体の有無による明らかな安全性への影響は示されなかった。また、HOE901/AVE0010 群の抗インスリン グラルギン抗体においても、抗インスリン グラルギン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なかった。

薬物動態の結果：

HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群ともに投与後 26 週時に総リキシセナチド濃度のベースラインからの増加が認められ、その増加は抗リキシセナチド抗体が陰性であった患者と比較して抗体陽性患者でより顕著であった。一方、いずれの投与群においても、抗体陽性患者及び陰性患者ともに、投与後 26 週時から投与後 52 週時の総リキシセナチド濃度に大きな変化は認められなかった。

全般的に、HOE901/AVE0010 投与によるリキシセナチドの薬物動態プロファイルは、リキシセナチドの単剤投与時の薬物動態プロファイルと同様であった。

結論：

HOE901/AVE0010 は、リキシセナチドの単剤投与時と比較して有意に血糖コントロールの改善を示し、より多くの患者が、体重増加を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した。さらに、HOE901/AVE0010 の安全性プロファイルは各単剤それぞれの既知の安全性プロファイルを反映していたことから、優れたベネフィット・リスク・バランスを示した。

HOE901/AVE0010 は、空腹時血糖の目標値に達するようインスリン グラルギンの用量を調整すると同時にリキシセナチドの緩やかな漸増を可能にするため、個々の患者の状態に合わせた治療が可能となり、GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドの消化器症状を軽減し、患者のアドヒアランスの向上が期待される。

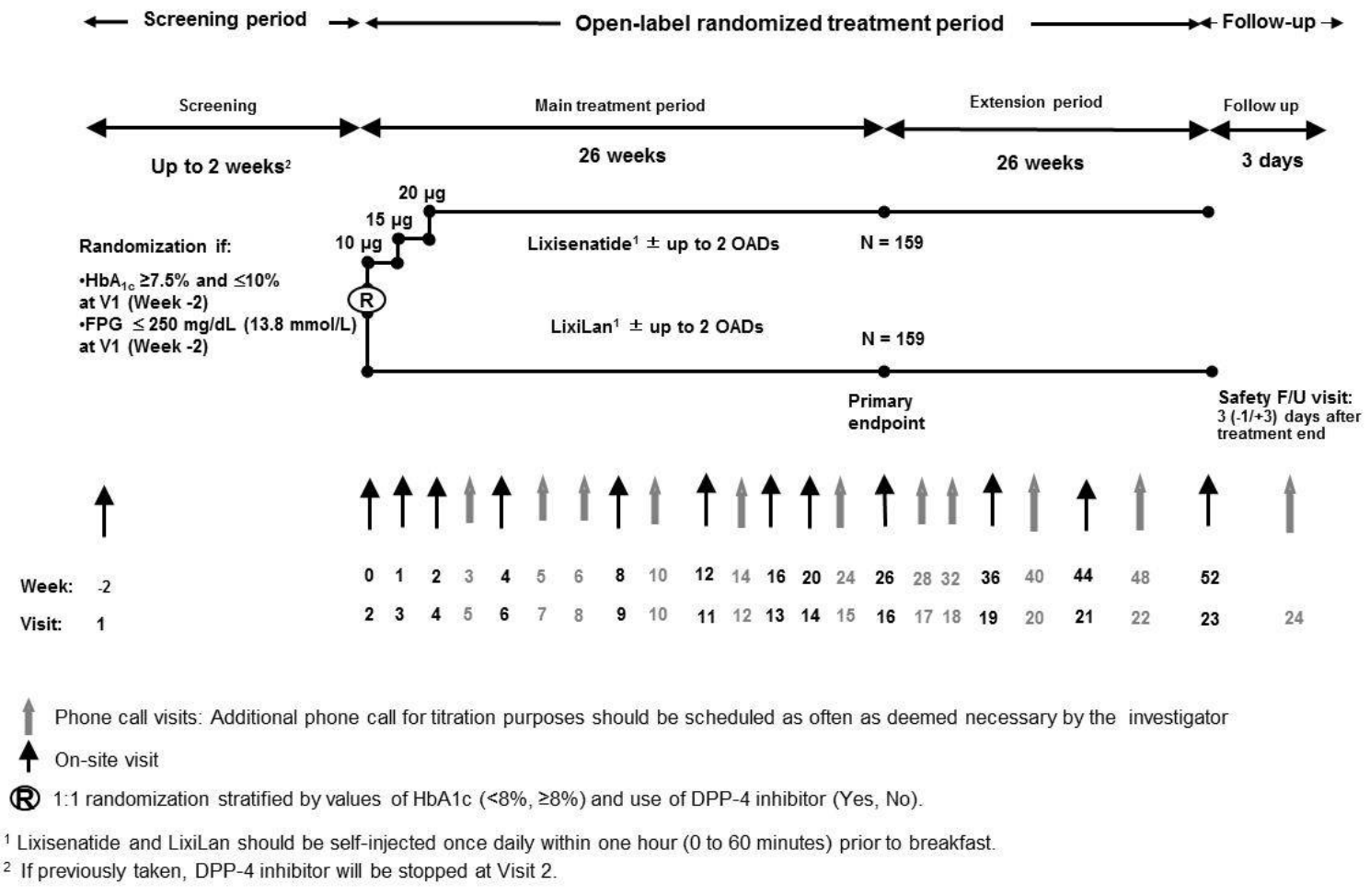
本試験により、経口血糖降下薬で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者に対し、HOE901/AVE0010 が新たな治療の選択肢となり得る根拠が示された。

報告書の日付：2018 年 11 月 26 日

2.7.2 治験デザイン

治験デザインを図 1に示す。

図 1 - 治験デザイン（EFC14112 試験）



2.7.3 患者数の設定根拠

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、リキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性を評価する上で十分な検出力が確保できるように算出した。

共通の標準偏差を 1.1%、有意水準 5%の両側検定と仮定したとき、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の期待される差（0.4%）を 80%以上の検出力で検出できるよう算出し、254 名（各投与群 127 名）の患者で評価可能とした。投与後 26 週時までの脱落率（20%以下と仮定）を考慮し、318 名（各投与群 159 名）の登録を計画した。さらに、投与後 52 週時までの脱落率（30%以下と仮定）を考慮し、HOE901/AVE0010 の長期安全性の評価対象として 100 名以上を確保できると考えられた。

2.7.4 患者背景

患者背景を表 11に示す。

表 11 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC14112 試験）

	LixiLan (N=161)	**Lixisenatide (N=160)**	**All (N=321)**
Age (years)			
Number	161	160	321
Mean (SD)	58.3 (9.9)	57.7 (11.5)	58.0 (10.7)
Median	60.0	58.0	59.0
Min : Max	26 : 81	27 : 82	26 : 82
Age group (years) [n (%)]			
Number	161	160	321
< 65	115 (71.4%)	110 (68.8%)	225 (70.1%)
≥ 65 to < 75	41 (25.5%)	39 (24.4%)	80 (24.9%)
≥ 75	5 (3.1%)	11 (6.9%)	16 (5.0%)
Gender [n (%)]			
Number	161	160	321
Male	104 (64.6%)	102 (63.8%)	206 (64.2%)
Female	57 (35.4%)	58 (36.3%)	115 (35.8%)
Race [n (%)]			
Number	161	160	321
Asian	161 (100%)	160 (100%)	321 (100%)

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)	All (N=321)
HbA1c (%) at screening			
Number	161	160	321
Mean (SD)	8.43 (0.62)	8.42 (0.64)	8.42 (0.63)
Median	8.30	8.30	8.30
Min : Max	7.5 : 10.0	7.5 : 10.0	7.5 : 10.0
HbA1c (%) categories at screening [n (%)]			
Number	161	160	321
< 8	43 (26.7%)	43 (26.9%)	86 (26.8%)
≥ 8	118 (73.3%)	117 (73.1%)	235 (73.2%)
Randomization strata of HbA1c (%) from IVRS/IWRS			
Number	161	160	321
< 8	43 (26.7%)	43 (26.9%)	86 (26.8%)
≥ 8	118 (73.3%)	117 (73.1%)	235 (73.2%)
Randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening from IVRS/IWRS			
Number	161	160	321
Yes	72 (44.7%)	71 (44.4%)	143 (44.5%)
No	89 (55.3%)	89 (55.6%)	178 (55.5%)
Baseline BMI (kg/m^2)			
Number	161	160	321
Mean (SD)	26.79 (4.44)	26.85 (4.17)	26.82 (4.30)
Median	26.52	26.39	26.51
Min : Max	18.8 : 40.2	18.9 : 39.4	18.8 : 40.2
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n (%)]			
Number	161	160	321
< 25	62 (38.5%)	52 (32.5%)	114 (35.5%)
≥ 25 to < 30	67 (41.6%)	76 (47.5%)	143 (44.5%)
≥ 30	32 (19.9%)	32 (20.0%)	64 (19.9%)
FPG (mmol/L) at screening			
Number	161	160	321
Mean (SD)	9.89 (1.53)	9.84 (1.72)	9.87 (1.62)
Median	9.77	9.69	9.77
Min : Max	6.1 : 13.4	6.5 : 13.5	6.1 : 13.5

	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)	All (N=321)
FPG (mg/dL) at screening			
Number	161	160	321
Mean (SD)	178.2 (27.5)	177.3 (31.0)	177.7 (29.3)
Median	176.0	174.5	176.0
Min : Max	109 : 241	117 : 244	109 : 244

BMI = Body Mass Index, FPG = Fasting plasma glucose, DPP-4 = Dipeptidyl-peptidase-4, IVRS/IWRS = Interactive Voice/Web Response System.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_t_i.rtf (09AUG2018 - 16:54)

2.7.5 有効性の評価

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を表 12に示す。

表 12 - 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）

HbA1c(%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Baseline		
Number	161	160
Mean (SD)	8.39 (0.64)	8.38 (0.63)
Median	8.30	8.20
Min : Max	7.2 : 10.1	7.4 : 10.5
Week 26 (LOCF)		
Number	161	160
Mean (SD)	6.73 (0.75)	7.79 (1.00)
Median	6.70	7.65
Min : Max	5.3 : 9.4	5.7 : 11.5
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	161	160
Mean (SD)	-1.66 (0.85)	-0.58 (1.07)
Median	-1.70	-0.70
Min : Max	-4.1 : 0.9	-2.5 : 3.6
LS Mean (SE)[a]	-1.58 (0.072)	-0.51 (0.073)

HbA1c(%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
LS mean difference (SE) vs. lixisenatide[a]	-1.07 (0.092)	-
95% CI	(-1.251 to -0.889)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.
[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, lixisenatide), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline HbA1c value as a covariate.
The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 14 days after the last injection of open-label investigational medicinal product on or before Visit 16 (Week 26), or Day 183 if Visit 16 (Week 26) is not available.
Patients with both baseline and Week 26 (LOCF) measurements are included.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_t_i.rtf (10AUG2018 - 10:01)

2.7.6 安全性の評価

主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）の各投与期間における、TEAE の要約を表 13 及び表 14、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約を表 15及び表 16、全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 17及び表 18にそれぞれ示す。

死亡及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なTEAEの個別症例の叙述を[Module 2.7.4 の 3.1.2 項]及び[Module 2.7.4 の 3.1.3 項]に示した。全ての重篤な有害事象及び重要な有害事象の個別症例の叙述については[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 13 - TEAE の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

n (%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Patients with any TEAE	109 (67.7%)	122 (76.3%)
Patients with any serious TEAE	5 (3.1%)	4 (2.5%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	4 (2.5%)	17 (10.6%)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
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 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/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_w26_i.rtf (09AUG2018 - 15:23)

表 14 - TEAE の要約 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

n (%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Patients with any TEAE	129 (80.1%)	139 (86.9%)
Patients with any serious TEAE	7 (4.3%)	13 (8.1%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	4 (2.5%)	20 (12.5%)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
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_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_w52_i.rtf (09AUG2018 - 15:23)

表 15 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

n (%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Patients with any TEAE	47 (29.2%)	76 (47.5%)
Patients with any serious TEAE	0	1 (0.6%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (0.6%)	16 (10.0%)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event.

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

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 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_relation_e112_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_relation_e112_26w_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

表 16 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

n (%)	LixiLan (N=161)	Lixisenatide (N=160)
Patients with any TEAE	51 (31.7%)	77 (48.1%)
Patients with any serious TEAE	0	2 (1.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (0.6%)	18 (11.3%)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event.

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

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/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_relation_e112_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_relation_e112_52w_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

表 17 - 全ての TEAE 及び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）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

	LixiLan (N=161)		Lixisenatide (N=160)	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	109 (67.7%)	47 (29.2%)	122 (76.3%)	76 (47.5%)
感染症および寄生虫症	62 (38.5%)	2 (1.2%)	63 (39.4%)	1 (0.6%)
上咽頭炎	38 (23.6%)	0	35 (21.9%)	0
結膜炎	5 (3.1%)	0	0	0
胃腸炎	5 (3.1%)	2 (1.2%)	6 (3.8%)	1 (0.6%)
気管支炎	4 (2.5%)	0	6 (3.8%)	0
麦粒腫	3 (1.9%)	0	0	0
咽頭炎	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0
膀胱炎	2 (1.2%)	0	4 (2.5%)	0
扁桃炎	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
口角口唇炎	1 (0.6%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
蓄膿	1 (0.6%)	0	0	0
せつ	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
膿痂疹	1 (0.6%)	0	0	0
中耳炎	1 (0.6%)	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.6%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.6%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
肺炎	1 (0.6%)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
鼻炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.6%)	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (0.6%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.6%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.6%)	0
インフルエンザ	0	0	7 (4.4%)	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (1.3%)	0
外耳炎	0	0	1 (0.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
歯冠周囲炎	0	0	1 (0.6%)	0
化膿	0	0	1 (0.6%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.2%)	0	0	0
皮膚良性新生物	1 (0.6%)	0	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
貧血	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
好中球減少症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	8 (5.0%)	4 (2.5%)	7 (4.4%)	5 (3.1%)
食欲減退	5 (3.1%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	5 (3.1%)
脂質異常症	1 (0.6%)	0	0	0
高脂血症	1 (0.6%)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.6%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	2 (1.3%)	0
精神障害	0	0	2 (1.3%)	0
不眠症	0	0	2 (1.3%)	0
神経系障害	19 (11.8%)	8 (5.0%)	11 (6.9%)	4 (2.5%)
傾眠	6 (3.7%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0
浮動性めまい	4 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
頭痛	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)
振戦	3 (1.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0
体位性めまい	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6%)	0	0	0
味覚異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
神経痛	0	0	2 (1.3%)	0
眼障害	8 (5.0%)	1 (0.6%)	6 (3.8%)	1 (0.6%)
眼乾燥	2 (1.2%)	0	0	0
白内障	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	0	0	0
糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
眼瞼内反	1 (0.6%)	0	0	0
眼充血	1 (0.6%)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.6%)	0	0	0
霧視	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.6%)	0
緑内障	0	0	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6%)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.6%)	0
心臓障害	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)
心筋虚血	1 (0.6%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.6%)	0	0	0
狭心症	0	0	1 (0.6%)	0
心房細動	0	0	1 (0.6%)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
血管障害	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	0
高血圧	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.3%)	0	9 (5.6%)	0
上気道の炎症	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0
咳嗽	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
鼻茸	1 (0.6%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	0	0	0
喘息	0	0	3 (1.9%)	0
鼻出血	0	0	1 (0.6%)	0
肺胞出血	0	0	1 (0.6%)	0
鼻漏	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	47 (29.2%)	31 (19.3%)	68 (42.5%)	58 (36.3%)
悪心	23 (14.3%)	19 (11.8%)	43 (26.9%)	43 (26.9%)
嘔吐	9 (5.6%)	4 (2.5%)	8 (5.0%)	7 (4.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
下痢	8 (5.0%)	6 (3.7%)	10 (6.3%)	7 (4.4%)
腹部不快感	7 (4.3%)	4 (2.5%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
消化不良	4 (2.5%)	3 (1.9%)	9 (5.6%)	8 (5.0%)
腹痛	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)
便秘	2 (1.2%)	2 (1.2%)	9 (5.6%)	5 (3.1%)
齲歯	2 (1.2%)	0	3 (1.9%)	0
腹部膨満	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
上腹部痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
心窩部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
おくび	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
胃ポリープ	1 (0.6%)	0	0	0
胃炎	1 (0.6%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
血便排泄	1 (0.6%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.6%)	0	0	0
腰ヘルニア	1 (0.6%)	0	0	0
歯痛	1 (0.6%)	0	0	0
小腸炎	0	0	1 (0.6%)	0
変色便	0	0	1 (0.6%)	0
痔核	0	0	1 (0.6%)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.6%)	0
口内炎	0	0	1 (0.6%)	0
舌不快感	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	5 (3.1%)	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)
肝機能異常	3 (1.9%)	0	0	0
アルコール性肝疾患	1 (0.6%)	0	0	0
胆管結石	1 (0.6%)	0	0	0
胆管閉塞	0	0	1 (0.6%)	0
胆石症	0	0	1 (0.6%)	0
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.6%)	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.6%)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.6%)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	LixiLan (N=161) Related	Lixisenatide (N=160) All	Lixisenatide (N=160) Related
皮膚および皮下組織障害	16 (9.9%)	6 (3.7%)	11 (6.9%)	1 (0.6%)
湿疹	4 (2.5%)	0	3 (1.9%)	0
冷汗	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
接触皮膚炎	2 (1.2%)	0	0	0
多汗症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
異汗性湿疹	1 (0.6%)	0	0	0
そう痒症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
発疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
皮膚亀裂	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚炎	0	0	1 (0.6%)	0
薬疹	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (0.6%)	0
汗疹	0	0	1 (0.6%)	0
丘疹	0	0	1 (0.6%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.9%)	0	15 (9.4%)	0
背部痛	5 (3.1%)	0	5 (3.1%)	0
関節周囲炎	2 (1.2%)	0	3 (1.9%)	0
関節炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
外骨腫	1 (0.6%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
変形性関節症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
変形性脊椎症	1 (0.6%)	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
弾発指	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.6%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.6%)	0
四肢痛	0	0	1 (0.6%)	0
腱炎	0	0	1 (0.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	LixiLan (N=161) Related	Lixisenatide (N=160) All	Lixisenatide (N=160) Related
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
尿管結石症	1 (0.6%)	0	0	0
頻尿	0	0	1 (0.6%)	0
腎仙痛	0	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	0	0	0
閉経期症状	0	0	1 (0.6%)	0
不正子宮出血	0	0	1 (0.6%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	0	0	0
心房中隔欠損症	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.1%)	8 (5.0%)	19 (11.9%)	10 (6.3%)
疲労	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)
空腹	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
無力症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
異常感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
熱感	1 (0.6%)	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
注射部位そう痒感	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)
注射部位反応	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)
注射部位腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
悪寒	0	0	1 (0.6%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位発疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
発熱	0	0	1 (0.6%)	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	1 (0.6%)	0
臨床検査	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (3.8%)	2 (1.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
アミラーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
血中尿酸増加	1 (0.6%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
便潜血陽性	1 (0.6%)	0	0	0
体重増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性	0	0	1 (0.6%)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (0.6%)	0
体重減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	14 (8.7%)	0	11 (6.9%)	0
靱帯捻挫	7 (4.3%)	0	3 (1.9%)	0
挫傷	2 (1.2%)	0	5 (3.1%)	0
交通事故	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
偶発的過量投与	1 (0.6%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.6%)	0	0	0
転倒	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
熱中症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
裂傷	1 (0.6%)	0	0	0
爪裂離	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
硬膜下血腫	1 (0.6%)	0	0	0
骨挫傷	0	0	1 (0.6%)	0
心臓挫傷	0	0	1 (0.6%)	0
歯科修復不成功	0	0	1 (0.6%)	0
擦過傷	0	0	2 (1.3%)	0
手骨折	0	0	1 (0.6%)	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.6%)	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.6%)	0
胸骨骨折	0	0	1 (0.6%)	0
外傷性出血	0	0	1 (0.6%)	0

IMP: Investigational medicinal product, 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.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the LixiLan group.

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 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_relation_e112_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_relation_e112_26w_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

表 18 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161)		Lixisenatide (N=160)	
	All	Related	All	Related
Any class	129 (80.1%)	51 (31.7%)	139 (86.9%)	77 (48.1%)
感染症および寄生虫症	79 (49.1%)	2 (1.2%)	88 (55.0%)	1 (0.6%)
上咽頭炎	47 (29.2%)	0	53 (33.1%)	0
気管支炎	9 (5.6%)	0	9 (5.6%)	0
結膜炎	7 (4.3%)	0	0	0
咽頭炎	7 (4.3%)	0	4 (2.5%)	0
胃腸炎	6 (3.7%)	2 (1.2%)	10 (6.3%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	5 (3.1%)	0	9 (5.6%)	0
膀胱炎	3 (1.9%)	0	4 (2.5%)	0
麦粒腫	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0
中耳炎	3 (1.9%)	0	0	0
膿痂疹	2 (1.2%)	0	0	0
扁桃炎	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	0
口角口唇炎	1 (0.6%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
蓄膿	1 (0.6%)	0	0	0
せつ	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
帯状疱疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
慢性中耳炎	1 (0.6%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.6%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
肺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
歯髄炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
鼻炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
副鼻腔炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
尿路感染	1 (0.6%)	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (0.6%)	0
体部白癬	0	0	1 (0.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
感染性下痢	0	0	1 (0.6%)	0
毛包炎	0	0	1 (0.6%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.6%)	0
ヘリコバクター感染	0	0	2 (1.3%)	0
肝膿瘍	0	0	1 (0.6%)	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (1.3%)	0
外耳炎	0	0	3 (1.9%)	0
歯冠周囲炎	0	0	1 (0.6%)	0
化膿	0	0	1 (0.6%)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.6%)	0
足部白癬	0	0	1 (0.6%)	0
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.6%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.9%)	0	3 (1.9%)	0
皮膚良性新生物	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.6%)	0	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.6%)	0	0	0
良性脾腫瘍	0	0	1 (0.6%)	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.6%)	0
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
貧血	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.6%)	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
内分泌障害	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
ステロイド離脱症候群	1 (0.6%)	0	0	0
バセドウ病	0	0	1 (0.6%)	0
甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	9 (5.6%)	4 (2.5%)	8 (5.0%)	5 (3.1%)
食欲減退	5 (3.1%)	4 (2.5%)	6 (3.8%)	5 (3.1%)
脂質異常症	2 (1.2%)	0	0	0
高脂血症	1 (0.6%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	LixiLan (N=161) Related	Lixisenatide (N=160) All	Lixisenatide (N=160) Related
食欲亢進	1 (0.6%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	2 (1.3%)	0
精神障害	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
うつ病	1 (0.6%)	0	0	0
不眠症	0	0	2 (1.3%)	0
神経系障害	21 (13.0%)	8 (5.0%)	14 (8.8%)	5 (3.1%)
浮動性めまい	7 (4.3%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)
傾眠	6 (3.7%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0
頭痛	4 (2.5%)	0	3 (1.9%)	1 (0.6%)
振戦	3 (1.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0
体位性めまい	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
坐骨神経痛	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6%)	0	0	0
味覚異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
肋間神経痛	0	0	1 (0.6%)	0
神経痛	0	0	2 (1.3%)	0
眼障害	11 (6.8%)	1 (0.6%)	13 (8.1%)	1 (0.6%)
白内障	3 (1.9%)	0	3 (1.9%)	0
糖尿病網膜症	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
眼乾燥	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
眼瞼内反	1 (0.6%)	0	0	0
眼充血	1 (0.6%)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.6%)	0	0	0
霧視	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.6%)	0
結膜出血	0	0	1 (0.6%)	0
糖尿病性網膜浮腫	0	0	1 (0.6%)	0
緑内障	0	0	2 (1.3%)	0
網膜出血	0	0	3 (1.9%)	0
耳および迷路障害	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
突発性難聴	1 (0.6%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
耳痛	0	0	1 (0.6%)	0
回転性めまい	0	0	2 (1.3%)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.6%)	0
心臓障害	5 (3.1%)	0	3 (1.9%)	1 (0.6%)
心房細動	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
左脚ブロック	1 (0.6%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.6%)	0	0	0
動悸	1 (0.6%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.6%)	0	0	0
狭心症	0	0	1 (0.6%)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.6%)	0
血管障害	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0
高血圧	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	0
起立性低血圧	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (9.3%)	0	12 (7.5%)	0
上気道の炎症	7 (4.3%)	0	2 (1.3%)	0
アレルギー性鼻炎	3 (1.9%)	0	0	0
咳嗽	2 (1.2%)	0	2 (1.3%)	0
喘息	1 (0.6%)	0	4 (2.5%)	0
鼻茸	1 (0.6%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
声帯の炎症	1 (0.6%)	0	0	0
鼻出血	0	0	2 (1.3%)	0
肺胞出血	0	0	1 (0.6%)	0
鼻漏	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	58 (36.0%)	35 (21.7%)	80 (50.0%)	58 (36.3%)
悪心	24 (14.9%)	20 (12.4%)	45 (28.1%)	43 (26.9%)
下痢	13 (8.1%)	7 (4.3%)	11 (6.9%)	7 (4.4%)
嘔吐	10 (6.2%)	4 (2.5%)	8 (5.0%)	7 (4.4%)
腹部不快感	8 (5.0%)	5 (3.1%)	5 (3.1%)	2 (1.3%)
消化不良	5 (3.1%)	3 (1.9%)	9 (5.6%)	8 (5.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
便秘	4 (2.5%)	3 (1.9%)	10 (6.3%)	5 (3.1%)
齲歯	3 (1.9%)	0	5 (3.1%)	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.9%)	0	3 (1.9%)	0
腹痛	2 (1.2%)	0	3 (1.9%)	3 (1.9%)
上腹部痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0
慢性胃炎	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
胃ポリープ	2 (1.2%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	2 (1.2%)	0	0	0
歯痛	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
腹部膨満	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
十二指腸潰瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
腸炎	1 (0.6%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
おくび	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
食中毒	1 (0.6%)	0	0	0
胃炎	1 (0.6%)	0	0	0
血便排泄	1 (0.6%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
腰ヘルニア	1 (0.6%)	0	0	0
歯周病	1 (0.6%)	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.6%)	0
バレット食道	0	0	1 (0.6%)	0
腸憩室	0	0	1 (0.6%)	0
十二指腸炎	0	0	2 (1.3%)	0
小腸炎	0	0	1 (0.6%)	0
変色便	0	0	1 (0.6%)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.6%)	0
痔核	0	0	1 (0.6%)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.6%)	0
口内炎	0	0	2 (1.3%)	0
舌不快感	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	6 (3.7%)	1 (0.6%)	7 (4.4%)	1 (0.6%)
肝機能異常	3 (1.9%)	0	0	0
アルコール性肝疾患	1 (0.6%)	0	0	0
胆管結石	1 (0.6%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
脂肪肝	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0
胆管閉塞	0	0	1 (0.6%)	0
胆石症	0	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)
胆嚢ポリープ	0	0	2 (1.3%)	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.6%)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	22 (13.7%)	6 (3.7%)	12 (7.5%)	1 (0.6%)
湿疹	6 (3.7%)	0	3 (1.9%)	0
接触皮膚炎	3 (1.9%)	0	0	0
多汗症	3 (1.9%)	2 (1.2%)	0	0
そう痒症	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0
冷汗	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0
蕁麻疹	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
異汗性湿疹	1 (0.6%)	0	0	0
発疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
皮膚剥脱	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚亀裂	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.6%)	0
薬疹	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (0.6%)	0
汗疹	0	0	1 (0.6%)	0
丘疹	0	0	1 (0.6%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (16.8%)	0	31 (19.4%)	0
背部痛	6 (3.7%)	0	12 (7.5%)	0
関節炎	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	0
変形性関節症	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0
弾発指	3 (1.9%)	0	0	0
関節痛	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
腰部脊柱管狭窄症	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
筋肉痛	2 (1.2%)	0	3 (1.9%)	0
関節周囲炎	2 (1.2%)	0	4 (2.5%)	0
外骨腫	1 (0.6%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
椎間板突出	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎すべり症	1 (0.6%)	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.6%)	0
頚部痛	0	0	1 (0.6%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.6%)	0
四肢痛	0	0	2 (1.3%)	0
多発性関節炎	0	0	1 (0.6%)	0
腱炎	0	0	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0	4 (2.5%)	0
尿管結石症	1 (0.6%)	0	0	0
腎石灰沈着症	0	0	1 (0.6%)	0
腎結石症	0	0	1 (0.6%)	0
頻尿	0	0	1 (0.6%)	0
腎仙痛	0	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	0	5 (3.1%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
閉経期症状	0	0	1 (0.6%)	0
不正子宮出血	0	0	1 (0.6%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	0	0	0
心房中隔欠損症	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (10.6%)	11 (6.8%)	24 (15.0%)	11 (6.9%)
疲労	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)
空腹	3 (1.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0
無力症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
異常感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
熱感	1 (0.6%)	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
注射部位そう痒感	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
注射部位反応	1 (0.6%)	1 (0.6%)	5 (3.1%)	4 (2.5%)
注射部位腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
末梢性浮腫	1 (0.6%)	0	0	0
悪寒	0	0	1 (0.6%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.6%)	0
注射部位疼痛	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位発疹	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位小水疱	0	0	1 (0.6%)	0
疼痛	0	0	1 (0.6%)	0
発熱	0	0	1 (0.6%)	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	1 (0.6%)	0
臨床検査	8 (5.0%)	3 (1.9%)	13 (8.1%)	5 (3.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)
アミラーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
血中トリプシン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.6%)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)
便潜血陽性	1 (0.6%)	0	0	0
膵酵素増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
体重増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6%)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	1 (0.6%)	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性	0	0	1 (0.6%)	0
体重減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	17 (10.6%)	0	19 (11.9%)	0
靱帯捻挫	8 (5.0%)	0	4 (2.5%)	0
挫傷	4 (2.5%)	0	8 (5.0%)	0
転倒	3 (1.9%)	0	7 (4.4%)	0
交通事故	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=161) All	 Related	Lixisenatide (N=160) All	 Related
偶発的過量投与	1 (0.6%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.6%)	0	0	0
擦過傷	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	0
坐骨骨折	1 (0.6%)	0	0	0
熱中症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
裂傷	1 (0.6%)	0	0	0
爪裂離	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
硬膜下血腫	1 (0.6%)	0	0	0
動物咬傷	0	0	1 (0.6%)	0
節足動物刺傷	0	0	1 (0.6%)	0
骨挫傷	0	0	1 (0.6%)	0
心臓挫傷	0	0	1 (0.6%)	0
歯科修復不成功	0	0	1 (0.6%)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.6%)	0
手骨折	0	0	1 (0.6%)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.6%)	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.6%)	0
肋骨骨折	0	0	2 (1.3%)	0
胸骨骨折	0	0	1 (0.6%)	0
熱傷	0	0	1 (0.6%)	0
外傷性出血	0	0	1 (0.6%)	0

IMP: Investigational medicinal product, 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.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the LixiLan group.

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/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_relation_e112_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_relation_e112_52w_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

2.8 [EFC14114 試験] 日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（国内／評価資料）

[Module 5.3.5.1-2]

2.8.1 概要

概要を以下に示す。

表 19 - 概要（EFC14114 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC14114
治験の標題：経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした経口血糖降下薬併用時のインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（HOE901/AVE0010）の有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較するランダム化、26 週間、実薬対照、非盲検、2 群、並行群間、多施設共同試験
治験調整医師：[redacted]（[redacted]）
治験実施医療機関：113 施設（日本）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2016 年 5 月 23 日 **最後の患者の完了日**：2018 年 3 月 12 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： **主要目的**： ベースラインから投与後 26 週時までのヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量について、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。 **副次目的**： • 26 週間のインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の効果を評価する。 - HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 - 標準食負荷試験における食後 2 時間血漿グルコース（PPG）及びグルコースエクスカーション - 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）プロファイル - 体重増加又は症候性低血糖を伴わずに HbA1c の目標値を達成した患者の割合 - 体重 - インスリン グラルギンの 1 日投与量（HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群） - 空腹時血漿グルコース（FPG） • 各投与群における安全性及び忍容性を評価する。 • 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（投与群に応じて）の産生について評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

治験方法：

本試験は、非盲検、ランダム化、実薬対照、2 群、投与期間 26 週間、並行群間、多施設共同第 III 相試験であり、経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、HOE901/AVE0010 又はインスリン グラルギンを 1：1 の割合で患者に割り付けた。

本試験は以下の 3 期間で構成された。

- スクリーニング期間（最長 2 週間）
- 投与期間（26 週間）
  - ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤を使用している場合は、ランダム化時に中止した。スクリーニング来院時の HbA1c が 8%未満の患者の場合、低血糖リスクを軽減するために、ランダム化時にナトリウム･グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤、スルホニルウレア（SU）剤及び速効型インスリン分泌促進剤の投与量を 50%以上減量（又は最小用量の場合には中止）した。
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）
  （治験薬の投与を早期に中止したが、試験を継続する患者を除く。）

患者数：

予定：534 名（各群 267 名）

ランダム化：521 名（HOE901/AVE0010 群：260 名、インスリン グラルギン群：261 名）

投与：521 名（HOE901/AVE0010 群：260 名、インスリン グラルギン群：261 名）

評価：

有効性：520 名（HOE901/AVE0010 群：260 名、インスリン グラルギン群：260 名）

安全性：521 名（HOE901/AVE0010 群：260 名、インスリン グラルギン群：261 名）

診断及び選択基準：

主な選択基準：

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、1 剤又は 2 剤（DPP-4 阻害剤使用の場合は 3 剤まで可）の経口血糖降下薬（メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤［α-GI］、SGLT2 阻害剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、DPP-4 阻害剤）をスクリーニング来院前の 3 か月間、国内の添付文書に従って一定した通常の維持用量で投与されている患者。

主な除外基準（スクリーニング時）：

HbA1c が 7.5%未満又は 9.5%を超える患者、FPG がスクリーニング来院時かつランダム化前の再検査で 180 mg/dL（10.0 mmol/L）を超える患者、体格指数（BMI）が 15 kg/m^2 未満又は 40 kg/m^2 を超える患者、スクリーニング来院前 3 か月以内に選択基準に示した薬剤以外の経口又は注射用血糖降下薬を使用した患者、インスリンの治療歴を有する患者（妊娠糖尿病を含む合併症による短期間の使用は除く）。

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

治験治療

治験薬：

被験薬：HOE901/AVE0010

対照薬：インスリン グラルギン

剤形：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010（1 単位：1 µg）は、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 µg /mL を含有する 3 mL カートリッジで供給された（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）。

インスリン グラルギン

インスリン グラルギンは、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 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プレフィルドペン型注入器（ランタス注ソロスター）で供給された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

HOE901/AVE0010

1 日 1 回朝食前 1 時間以内（0～60 分）に自己投与した。

インスリン グラルギン

国内の添付文書に従って 1 日 1 回（朝食前又は就寝前）、毎日ほぼ同時刻に自己投与した。投与時間は患者及び治験責任医師／分担医師の判断でランダム化時に決定し、治験薬投与期間終了までほぼ同時刻とした。

用量：

HOE901/AVE0010

開始用量として 1 週目に投与する HOE901/AVE0010 の 1 日投与量をインスリン グラルギン 5 単位/リキシセナチド 5 µg とした。

投与 1 週目が経過した後、低血糖の発現を避け、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に到達及び維持するために、患者の必要量に応じて用量調整アルゴリズムに従い 1 週間に 1 回用量調整した。HOE901/AVE0010 は 1 目盛り（1 単位/1 µg）刻みで投与量の設定が可能であり、許容される 1 日最大投与量をインスリン グラルギン 20 単位/リキシセナチド 20 µg とした。

インスリン グラルギン

開始用量として 1 週目に投与するインスリン グラルギンの 1 日投与量を 5 単位とした。

投与 1 週目が経過した後、HOE901/AVE0010 と同一のアルゴリズムで 1 週間に 1 回用量調整した。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。

バッチ番号：

HOE901/AVE0010：C1051431

インスリン グラルギン：C1054370、C1057728

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

治験薬以外の薬剤：

基礎治療：

基礎治療として、DPP-4 阻害剤を除く経口血糖降下薬（メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-GI、SGLT2 阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤、SU 剤）のうち 1 剤又は 2 剤を、安全性上の問題が認められない限り国内の添付文書に従って一定用量で投与した。

救済治療：

血糖パラメータを事前に規定した基準値以内に維持するため、定期的に中央検査機関による HbA1c の注意喚起を行った。HbA1c が事前に規定した基準値（投与後 12 週以降に 8.5%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内に HbA1c を低下させるために HOE901/AVE0010 群で 20 単位/20 µg 又はインスリン グラルギン群で 20 単位を超える 1 日投与量が必要な場合、救済治療の追加を検討できることとした。

投与期間：26 週間

観察期間：約 29 週間（最長 2 週間のスクリーニング期間、26 週間の投与期間、3 日間の治験薬投与終了後安全性追跡調査期間）

評価基準：

有効性：

主要評価項目

- ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- 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食後 2 時間 PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量
- 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（各時点及び 1 日の平均値）
- 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、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）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、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）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
- 26 週間の投与期間に救済治療を要した患者の割合

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

安全性：

- 重症低血糖、症候性低血糖及び無症候性低血糖
- 有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与）、注射部位反応、アレルギー反応、基準値上限（ULN）の 2 倍を超える血清リパーゼ／アミラーゼ増加、血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図
- 免疫原性（抗体評価）：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（投与群に応じて）

統計手法：

有効性の解析：

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。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 1 回以上投与され、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（ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量）の解析は mITT 集団を対象に行った。HbA1c は、治験薬投与期間の規定来院時の測定値を用いた。投与後 26 週時の HbA1c が欠測の場合は、last observation carried forward（LOCF）法を用いて、HbA1c の評価のための 26 週の治験薬投与期間で最後に測定されたベースライン後の測定値を 26 週時の測定値として補完した。HbA1c の評価のための治験薬投与期間を、治験薬の初回投与日から最終投与日の 14 日後又は救済治療開始日のうち、早い方の時点までの期間と定義した。統計的検定は、有意水準 5%での両側検定とした。

主要有効性評価項目の主要な解析は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて行った。このモデルには、投与群、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［< 8%、≥ 8%］、スクリーニング時の DPP-4 阻害剤の使用［有、無］）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた。

ベースライン値は、治験薬の初回投与前の最後に測定された値とした。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、各投与群の調整平均、投与群間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。

連続変数の副次有効性評価項目は、主要有効性評価項目の解析と同様に ANCOVA モデルを用いて解析した。投与群間の差及びその 95%信頼区間も ANCOVA モデルを用いて推定した。カテゴリー変数の副次有効性評価項目は、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［< 8%、≥ 8%］、スクリーニング時の DPP-4 阻害剤の使用［有、無］）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。主要評価項目に対する検定が有意水準 5%で統計的有意であった場合、事前に規定した主な副次有効性評価項目について、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて検定を行った。有意水準 5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。

安全性の解析：

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。安全性解析では、患者を実際に投与された投与群に基づいて解析した。治験薬の初回投与日から最終投与日の 3 日後までの期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

要約：

集団の特性：

521 名の患者がランダム化され（HOE901/AVE0010 群 260 名、インスリン グラルギン群 261 名）、全ての患者に治験薬が投与された。人口統計学的特性及びベースライン特性に、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。ランダム化された患者集団の年齢の平均値は 59.7 歳、女性が 34.5%（180/521 名）であった。BMI の平均値は 26.04 kg/m^2、糖尿病罹病期間の平均値は 9.25 年であった。スクリーニング時に 2 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 51.6%（269/521 名）、1 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 34.5%（180/521 名）であった。

有効性の結果：

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 の変化量において、本試験の主要目的であるインスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された。

HbA1c の平均値はベースラインで HOE901/AVE0010 群 8.08%、インスリン グラルギン群 8.01%、投与後 26 週時（LOCF）でそれぞれ 6.66%及び 7.26%であった。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）は HOE901/AVE0010 群で−1.40%、インスリン グラルギン群で−0.76%、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.63%（95%信頼区間：−0.749, −0.514%）であり、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（$p < 0.0001$）。

副次有効性評価項目：

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 32.94%であり、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（$p < 0.0001$）。

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の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−76.77 mg/dL（−4.26 mmol/L）、インスリン グラルギン群で 3.38 mg/dL（0.19 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−80.15 mg/dL（−4.45 mmol/L）であり、食後血糖コントロールがインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に改善したことが示された（$p < 0.0001$）。ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの食後 2 時間 PPG の変化量（調整平均）においても、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−86.07 mg/dL（−4.78 mmol/L）であり、食後 2 時間 PPG はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点 SMPG の 1 日平均値の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−42.38 mg/dL（−2.35 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−17.82 mg/dL（−0.99 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−24.56 mg/dL（−1.36 mmol/L）であり、7 点 SMPG の 1 日平均値はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。投与後 26 週時の各時点における 7 点 SMPG プロファイルでは、HOE901/AVE0010 群の全ての評価時点で SMPG がベースラインから低下した。また、投与後 26 週時の 7 点 SMPG は全ての評価時点でインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。

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、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 23.86%であり、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（$p < 0.0001$）。

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）は、HOE901/AVE0010 群で

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

0.26 kg、インスリン グラルギン群で 1.33 kg、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−1.06 kg であり、体重の増加はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に少なかった（p < 0.0001）。

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、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 20.78%であり、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（p < 0.0001）。

インスリン グラルギンの 1 日投与量は、両投与群ともに用量調整が可能となる投与後 2 週時から投与後 14 週時までに大きく増加した。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）は、HOE901/AVE0010 群で 15.10 単位、インスリン グラルギン群で 17.30 単位であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。インスリン グラルギンの 1 日投与量の Day 1 から投与後 26 週時（LOCF）までの変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で 10.11 単位、インスリン グラルギン群で 12.31 単位、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−2.20 単位であり、インスリン グラルギンの 1 日投与量の増加はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に少なかった（p < 0.0001）。

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成し、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 25.28%であり、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（p < 0.0001）。

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）は、HOE901/AVE0010 群で−31.84 mg/dL（−1.77 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−24.75 mg/dL（−1.37 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−7.09 mg/dL（−0.39 mmol/L）であり、FPG の低下はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に大きかった（p = 0.0030）。

安全性の結果：

HOE901/AVE0010 は 26 週間の投与期間において全般的に良好な忍容性を示した。HOE901/AVE0010 群の安全性プロファイルはインスリン グラルギン及びリキシセナチドそれぞれの既知の安全性プロファイルを反映しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。

治験薬曝露期間の中央値は両投与群ともに 183.0 日であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群で 14.2%（37/260 名）、インスリン グラルギン群で 12.3%（32/261 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群で 0.73 件、インスリン グラルギン群で 0.54 件であった。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。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 62.7%（163/260 名）、インスリン グラルギン群で 63.6%（166/261 名）であった。

発現割合の高かった TEAE（基本語［PT］別でいずれかの投与群で 5%以上の患者に発現）は、「上咽頭炎」（HOE901/AVE0010 群 18.8%［49/260 名］、インスリン グラルギン群 23.8%［62/261 名］）及び「悪心」（HOE901/AVE0010 群 9.6%［25/260 名］、インスリン グラルギン群 1.9%［5/261 名］）であった。

「胃腸障害」（器官別大分類［SOC］）は HOE901/AVE0010 群で 26.2%（68/260 名）、インスリン グラルギン群で 14.9%（39/261 名）に認められ、そのうち HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった PT 別の TEAE は「悪心」（9.6%［25/260 名］）であった。「悪心」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、

治験実施計画書の識別コード：EFC14114

「悪心」により治験薬の投与中止に至った患者は HOE901/AVE0010 群の 2 名（0.8%）のみであった。

死亡に至った TEAE として「心障害」が HOE901/AVE0010 群の 1 名に認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。インスリン グラルギン群に死亡は報告されなかった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 2.3%（6/260 名）、インスリン グラルギン群で 3.1%（8/261 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 群で 1.5%（4/260 名）、インスリン グラルギン群で 0.8%（2/261 名）であった。そのうち最も多く認められた TEAE（SOC）は、「胃腸障害」（HOE901/AVE0010 群のみで 0.8%［2/260 名］）であった。

膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍、及び血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

リパーゼ又はアミラーゼの ULN の 2 倍超の増加に関連する TEAE は、HOE901/AVE0010 群で 0.4%（1/260 名）、インスリン グラルギン群で 0.8%（2/261 名）に認められた。

26 週間の投与期間に ULN の 3 倍超の ALT 増加はいずれの投与群においても認められなかった。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

注射部位反応は、HOE901/AVE0010 群で 3.1%（8/260 名）、インスリン グラルギン群で 1.5%（4/261 名）、アレルギー反応は、HOE901/AVE0010 群で 1.9%（5/260 名）、インスリン グラルギン群で 1.1%（3/261 名）に認められた。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図において特定の安全性の懸念は認められなかった。

投与後 26 週時の抗インスリン グラルギン抗体陽性患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 37.5%（95/253 名）、インスリン グラルギン群で 28.0%（72/257 名）であった。また、投与後 26 週時の HOE901/AVE0010 群の抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合は 62.7%（160/255 名）であった。

全体として、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いずれにおいても、抗体陽性患者と陰性患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。注射部位反応又はアレルギー反応を発現した患者は少数であり、これらの事象と抗体の有無による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。血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の発現に、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった。

結論：

HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギンの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、より多くの患者が、体重増加を伴わずに、低血糖のリスクを増加させることなく HbA1c 7%未満を達成した。

HOE901/AVE0010 は、空腹時血糖の目標値に達するようインスリン グラルギンの用量を調整すると同時にリキシセナチドの緩やかな漸増を可能にするため、個々の患者の状態に合わせた治療が可能となり、GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドの消化器症状を軽減し、患者のアドヒアランスの向上が期待される。

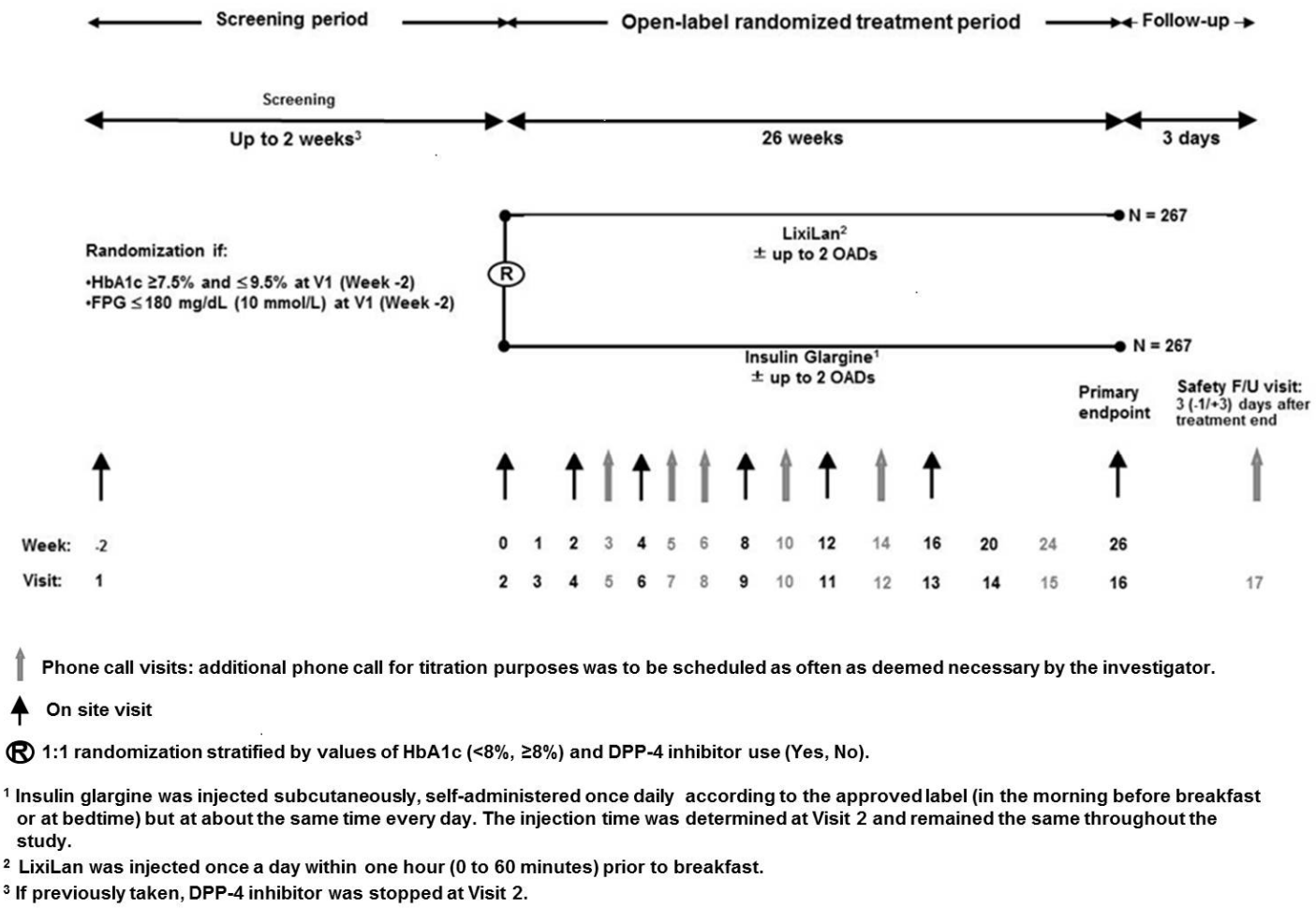
本試験により、経口血糖降下薬で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者に対し、HOE901/AVE0010 が新たな治療の選択肢となり得る根拠が示された。

報告書の日付：2018 年 9 月 3 日

2.8.2 治験デザイン

治験デザインを図 2に示す。

図 2 - 治験デザイン（EFC14114 試験）



2.8.3 患者数の設定根拠

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、インスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性を評価する上で、十分な検出力が確保できるように算出した。共通の標準偏差を 1.1%、有意水準 5%の両側検定と仮定したとき、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の期待される差（0.3%）を 80%以上の検出力で検出できるよう算出し、426 名（各投与群 213 名）の患者で評価可能とした。投与後 26 週時までの脱落率（20%以下と仮定）を考慮し、534 名（各投与群 267 名）の登録を計画した。しかし、本試験では、2017 年 7 月 24 日時点での盲検下における全体の脱落率が 6.6%であったことから、脱落率 15%以下の仮定で 502 名（各投与群 251 名）の登録に変更した。

2.8.4 患者背景

患者背景を表 20に示す。

表 20 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC14114 試験）

	LixiLan (N=260)	**Insulin glargine (N=261)**	**All (N=521)**
Age (years)			
Number	260	261	521
Mean (SD)	59.2 (11.0)	60.2 (10.3)	59.7 (10.7)
Median	60.0	61.0	60.0
Min : Max	27 : 81	34 : 82	27 : 82
Age group (years) [n (%)]			
Number	260	261	521
< 65	168 (64.6%)	161 (61.7%)	329 (63.1%)
≥ 65 to < 75	75 (28.8%)	82 (31.4%)	157 (30.1%)
≥ 75	17 (6.5%)	18 (6.9%)	35 (6.7%)
Gender [n (%)]			
Number	260	261	521
Male	174 (66.9%)	167 (64.0%)	341 (65.5%)
Female	86 (33.1%)	94 (36.0%)	180 (34.5%)
Race [n (%)]			
Number	260	261	521
Asian	260 (100%)	261 (100%)	521 (100%)

	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)	All (N=521)
HbA1c (%) at screening			
Number	260	261	521
Mean (SD)	8.18 (0.52)	8.12 (0.46)	8.15 (0.49)
Median	8.10	8.10	8.10
Min : Max	7.5 : 9.5	7.5 : 9.5	7.5 : 9.5
HbA1c (%) categories at screening[n (%)]			
Number	260	261	521
< 8	110 (42.3%)	109 (41.8%)	219 (42.0%)
≥ 8	150 (57.7%)	152 (58.2%)	302 (58.0%)
Randomization strata of HbA1c (%) from IVRS/IWRS			
Number	260	261	521
< 8	110 (42.3%)	110 (42.1%)	220 (42.2%)
≥ 8	150 (57.7%)	151 (57.9%)	301 (57.8%)
Randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening from IVRS/IWRS			
Number	260	261	521
Yes	130 (50.0%)	133 (51.0%)	263 (50.5%)
No	130 (50.0%)	128 (49.0%)	258 (49.5%)
Baseline BMI (kg/m^2)			
Number	260	261	521
Mean (SD)	26.20 (4.30)	25.87 (4.33)	26.04 (4.31)
Median	25.61	25.48	25.60
Min : Max	17.6 : 39.7	17.0 : 39.3	17.0 : 39.7
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]			
Number	260	261	521
< 25	111 (42.7%)	117 (44.8%)	228 (43.8%)
≥ 25 to < 30	99 (38.1%)	103 (39.5%)	202 (38.8%)
≥ 30	50 (19.2%)	41 (15.7%)	91 (17.5%)
FPG(mmol/L) at screening			
Number	260	261	521
Mean (SD)	8.56 (0.89)	8.71 (0.94)	8.64 (0.92)
Median	8.66	8.83	8.77
Min : Max	5.4 : 10.0	4.7 : 10.5	4.7 : 10.5

	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)	All (N=521)
FPG(mg/dL) at screening			
Number	260	261	521
Mean (SD)	154.3 (16.0)	157.0 (17.0)	155.6 (16.5)
Median	156.0	159.0	158.0
Min : Max	97 : 180	85 : 189	85 : 189

BMI = Body Mass Index, FPG = Fasting plasma glucose, IVRS/IWRS = Interactive Voice/Web Response System.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:08)

2.8.5 有効性の評価

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を表 21に示す。

表 21 - 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（EFC14114 試験）

HbA1c(%)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
Baseline		
Number	259	260
Mean (SD)	8.08 (0.51)	8.01 (0.44)
Median	8.00	8.00
Min : Max	7.0 : 9.7	7.1 : 9.3
Week 26 (LOCF)		
Number	259	260
Mean (SD)	6.66 (0.68)	7.26 (0.77)
Median	6.50	7.15
Min : Max	5.4 : 8.9	5.6 : 10.1
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	259	260
Mean (SD)	-1.42 (0.75)	-0.75 (0.78)
Median	-1.50	-0.70
Min : Max	-3.4 : 1.1	-2.9 : 2.1
LS Mean (SE)[a]	-1.40 (0.042)	-0.76 (0.043)

HbA1c(%)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=260)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-0.63 (0.060)	-
95% CI	(-0.749 to -0.514)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.
[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 1 (Week -2) and randomization strata of DPP-4 inhibitor use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline HbA1c value as a covariate.
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/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:12)

2.8.6 安全性の評価

TEAE の要約を表 22、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約を表 23、全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 24にそれぞれ示す。

死亡及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なTEAEの個別症例の叙述を[Module 2.7.4 の 3.1.2 項]及び[Module 2.7.4 の 3.1.3 項]に示した。全ての重篤な有害事象及び重要な有害事象の個別症例の叙述については[Module 5.3.5.1-2 の Appendix 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 22 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験）

n (%)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)
Patients with any TEAE	163 (62.7%)	166 (63.6%)
Patients with any serious TEAE	6 (2.3%)	8 (3.1%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	4 (1.5%)	2 (0.8%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.4%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (16MAY2018 - 8:23)

表 23 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14114 試験）

n (%)	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)
Patients with any TEAE	69 (26.5%)	16 (6.1%)
Patients with any serious TEAE	1 (0.4%)	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (0.8%)	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_relation_e114_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_relation_e114_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

表 24 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団

（EFC14114 試験）

	LixiLan (N=260)		Insulin glargine (N=261)	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	163 (62.7%)	69 (26.5%)	166 (63.6%)	16 (6.1%)
感染症および寄生虫症	80 (30.8%)	3 (1.2%)	92 (35.2%)	0
上咽頭炎	49 (18.8%)	0	62 (23.8%)	0
咽頭炎	8 (3.1%)	0	5 (1.9%)	0
インフルエンザ	7 (2.7%)	0	4 (1.5%)	0
帯状疱疹	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	0
歯周炎	5 (1.9%)	0	3 (1.1%)	0
膀胱炎	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
胃腸炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
口腔ヘルペス	3 (1.2%)	0	0	0
鼻炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
扁桃炎	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
感染性腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.4%)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
乳腺炎	1 (0.4%)	0	0	0
肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ロタウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
結膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性膀胱炎	0	0	1 (0.4%)	0
出血性腸憩室炎	0	0	1 (0.4%)	0
感染性湿疹	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.4%)	0
ヘリコバクター感染	0	0	2 (0.8%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	LixiLan (N=260) Related	Insulin glargine (N=261) All	Insulin glargine (N=261) Related
真菌性外耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
歯髄炎	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚細菌感染	0	0	1 (0.4%)	0
歯膿瘍	0	0	2 (0.8%)	0
上気道感染	0	0	2 (0.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	0
膵新生物	1 (0.4%)	0	0	0
子宮頚部癌第４期	0	0	1 (0.4%)	0
肝臓血管腫	0	0	2 (0.8%)	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
腹部リンパ節腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
貧血	1 (0.4%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	0	0	0
脾臓石灰化	0	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
季節性アレルギー	2 (0.8%)	0	0	0
食物アレルギー	1 (0.4%)	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	0	0	3 (1.1%)	0
副腎腫瘤	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺中毒クリーゼ	0	0	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	10 (3.8%)	8 (3.1%)	7 (2.7%)	3 (1.1%)
食欲減退	7 (2.7%)	7 (2.7%)	0	0
脱水	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
痛風	1 (0.4%)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
食欲障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4%)	0
水中毒	0	0	1 (0.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	LixiLan (N=260) Related	Insulin glargine (N=261) All	Insulin glargine (N=261) Related
精神障害	3 (1.2%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	1 (0.4%)
抑うつ気分	1 (0.4%)	0	0	0
不快気分	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
不眠症	1 (0.4%)	0	5 (1.9%)	0
不安	0	0	1 (0.4%)	0
易刺激性	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神症状	0	0	1 (0.4%)	0
自殺企図	0	0	1 (0.4%)	0
神経系障害	26 (10.0%)	6 (2.3%)	25 (9.6%)	3 (1.1%)
浮動性めまい	8 (3.1%)	4 (1.5%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)
頭痛	6 (2.3%)	0	7 (2.7%)	1 (0.4%)
振戦	4 (1.5%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)
体位性めまい	2 (0.8%)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (0.8%)	0	0	0
頚動脈硬化症	1 (0.4%)	0	0	0
頚動脈狭窄	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	1 (0.4%)	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
錯感覚	1 (0.4%)	0	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0
頚腕症候群	0	0	1 (0.4%)	0
肘部管症候群	0	0	1 (0.4%)	0
顔面麻痺	0	0	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.4%)	0
肋間神経痛	0	0	1 (0.4%)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4%)	0
眼障害	7 (2.7%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	0
糖尿病網膜症	2 (0.8%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
白内障	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
羞明	1 (0.4%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	 Related	Insulin glargine (N=261) All	 Related
霧視	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
視力障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
網脈絡膜症	0	0	1 (0.4%)	0
糖尿病性網膜浮腫	0	0	2 (0.8%)	0
複視	0	0	1 (0.4%)	0
緑内障	0	0	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)	0
感音性難聴	1 (0.4%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
頭位性回転性めまい	0	0	2 (0.8%)	0
心臓障害	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
狭心症	1 (0.4%)	0	0	0
心障害	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈解離	1 (0.4%)	0	0	0
動悸	0	0	1 (0.4%)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4%)	0
血管障害	3 (1.2%)	0	0	0
高血圧	2 (0.8%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.5%)	0	10 (3.8%)	0
上気道の炎症	3 (1.2%)	0	3 (1.1%)	0
肺気腫	2 (0.8%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
呼吸困難	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4%)	0	0	0
喘息	0	0	2 (0.8%)	0
慢性気管支炎	0	0	1 (0.4%)	0
鼻閉	0	0	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (0.8%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	 Related	Insulin glargine (N=261) All	 Related
胃腸障害	68 (26.2%)	47 (18.1%)	39 (14.9%)	2 (0.8%)
悪心	25 (9.6%)	20 (7.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)
下痢	12 (4.6%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)	0
腹部不快感	11 (4.2%)	8 (3.1%)	0	0
便秘	9 (3.5%)	6 (2.3%)	3 (1.1%)	0
消化不良	6 (2.3%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	0
嘔吐	5 (1.9%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0
齲歯	4 (1.5%)	0	6 (2.3%)	0
慢性胃炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
歯痛	3 (1.2%)	0	0	0
腹痛	2 (0.8%)	0	0	0
下腹部痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
大腸ポリープ	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
腹部膨満	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
上腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
硬便	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
軟便	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.4%)	0	0	0
胃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
舌炎	1 (0.4%)	0	0	0
血便排泄	1 (0.4%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
食道炎	1 (0.4%)	0	0	0
歯周病	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
口内炎	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	0
肛門出血	0	0	1 (0.4%)	0
鼓腸	0	0	1 (0.4%)	0
胃黄色腫	0	0	1 (0.4%)	0
痔核	0	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	2 (0.8%)	0
胃排出不全	0	0	1 (0.4%)	0
歯の脱落	0	0	1 (0.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	 Related	Insulin glargine (N=261) All	 Related
肝胆道系障害	0	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
胆石症	0	0	1 (0.4%)	0
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.4%)	0
脂肪肝	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	15 (5.8%)	5 (1.9%)	25 (9.6%)	4 (1.5%)
多汗症	3 (1.2%)	3 (1.2%)	7 (2.7%)	4 (1.5%)
発疹	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
接触皮膚炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
湿疹	2 (0.8%)	0	5 (1.9%)	0
光線角化症	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.4%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0
皮膚炎	0	0	2 (0.8%)	0
皮下出血	0	0	1 (0.4%)	0
過角化	0	0	1 (0.4%)	0
汗疹	0	0	1 (0.4%)	0
そう痒症	0	0	1 (0.4%)	0
紫斑	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (13.5%)	0	32 (12.3%)	0
背部痛	11 (4.2%)	0	9 (3.4%)	0
関節痛	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
関節周囲炎	3 (1.2%)	0	0	0
腱鞘炎	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
関節炎	2 (0.8%)	0	0	0
椎間板突出	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.8%)	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.8%)	0	0	0
筋肉痛	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)	0
変形性関節症	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)	0
椎間板障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	1 (0.4%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	 Related	Insulin glargine (N=261) All	 Related
四肢痛	1 (0.4%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.4%)	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
滑液嚢腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮	0	0	2 (0.8%)	0
筋骨格硬直	0	0	2 (0.8%)	0
頚部痛	0	0	1 (0.4%)	0
足底筋膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.4%)	0
弾発指	0	0	2 (0.8%)	0
腎および尿路障害	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	0
排尿困難	2 (0.8%)	0	0	0
腎結石症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
腎嚢胞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
頻尿	0	0	2 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4%)	0	0	0
閉経期症状	0	0	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (11.9%)	19 (7.3%)	18 (6.9%)	10 (3.8%)
疲労	6 (2.3%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
異常感	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
注射部位反応	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0
無力症	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
胸部不快感	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
注射部位内出血	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
非心臓性胸痛	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)	0
末梢性浮腫	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
発熱	2 (0.8%)	0	0	0
歩行障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
空腹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
注射部位不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	 Related	Insulin glargine (N=261) All	 Related
注射部位出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
注射部位そう痒感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
倦怠感	1 (0.4%)	0	0	0
血管ステント再狭窄	1 (0.4%)	0	0	0
穿刺部位腫脹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
貯留嚢胞	0	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	0
心電図Ｔ波逆転	1 (0.4%)	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.4%)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
体重増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.4%)	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	0	1 (0.4%)	0
眼圧上昇	0	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (5.0%)	0	25 (9.6%)	1 (0.4%)
創傷	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
熱射病	2 (0.8%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0
節足動物刺傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
凍瘡	1 (0.4%)	0	0	0
挫傷	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
熱中症	1 (0.4%)	0	0	0
裂傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
靱帯損傷	1 (0.4%)	0	0	0
半月板損傷	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
歯牙破折	1 (0.4%)	0	0	0
偶発的過量投与	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
擦過傷	0	0	1 (0.4%)	0
転倒	0	0	5 (1.9%)	0
足骨折	0	0	3 (1.1%)	0
角膜損傷	0	0	1 (0.4%)	0
企図的過量投与	0	0	1 (0.4%)	0
靱帯捻挫	0	0	5 (1.9%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=260) All	LixiLan (N=260) Related	Insulin glargine (N=261) All	Insulin glargine (N=261) Related
肉離れ	0	0	1 (0.4%)	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.4%)	0

IMP: Investigational medicinal product, 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.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the LixiLan group.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_relation_e114_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_relation_e114_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:27)

2.9 [EFC14113 試験] 日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（国内／評価資料）

[Module 5.3.5.1-3]

2.9.1 概要

概要を以下に示す。

表 25 - 概要（EFC14113 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC14113
治験の標題：基礎インスリン及び経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象としたメトホルミン併用時のインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（HOE901/AVE0010）の有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較するランダム化、26 週間、実薬対照、非盲検、2 群、並行群間、多施設共同試験
治験調整医師：[redacted]（[redacted]、[redacted]）
治験実施医療機関：109 施設（日本）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2016 年 5 月 17 日 最後の患者の完了日：2018 年 10 月 4 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： 主要目的： ベースラインから投与後 26 週時までのヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量について、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。 副次目的： • 26 週間のインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の効果を評価する。 - HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 - 標準食負荷試験における食後 2 時間血漿グルコース（PPG）及びグルコースエクスカーション - 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）プロファイル - 体重増加又は症候性低血糖を伴わずに HbA1c の目標値を達成した患者の割合 - 体重 - インスリン グラルギンの 1 日投与量（HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群） - 空腹時血漿グルコース（FPG） • 各投与群における安全性及び忍容性を評価する。 • 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（投与群に応じて）の産生について評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

- 以下の質問票で実施された患者報告アウトカム（PRO）を用いて各投与群における投与の影響を評価する。
  - Treatment Related Impact Measure-Diabetes（TRIM-D）

治験方法：

本試験は、非盲検、ランダム化、実薬対照、2 群、投与期間 26 週間、並行群間、多施設共同第 III 相試験であり、基礎インスリン及び経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、HOE901/AVE0010 又はインスリン グラルギンを 1：1 の割合で患者に割り付けた。

本試験は以下の 3 期間で構成された。

- スクリーニング期間（14 週間）
  - スクリーニング期（2 週間［特別な場合には 1 週間延長可］）
  - 導入期（12 週間）
    導入期にインスリン グラルギン及びメトホルミンを投与した。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導入期の開始時にインスリン グラルギンに切り替えた。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。
- 投与期間（26 週間）
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）
  （治験薬の投与を早期に中止したが、試験を継続する患者を除く。）

患者数：

予定：534 名（各群 267 名）

ランダム化：512 名（HOE901/AVE0010 群：255 名、インスリン グラルギン群：257 名）

投与：512 名（HOE901/AVE0010 群：255 名、インスリン グラルギン群：257 名）

評価：

有効性：512 名（HOE901/AVE0010 群：255 名、インスリン グラルギン群：257 名）

安全性：512 名（HOE901/AVE0010 群：255 名、インスリン グラルギン群：257 名）

診断及び選択基準：

主な選択基準：

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、スクリーニング来院前 3 か月以上一定の基礎インスリンの 1 日 1 回投与を継続し、スクリーニング来院前 1 か月以上基礎インスリンの 1 日総投与量が一定（± 20%）かつ 15 単位/日未満であり、1 剤又は 2 剤の経口血糖降下薬（メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤［α-GI］、ナトリウム･グルコース共輸送体 2［SGLT2］阻害剤、スルホニルウレア［SU］剤、速効型インスリン分泌促進剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4［DPP-4］阻害剤）をスクリーニング来院前の 3 か月間、国内の添付文書に従って一定の用量で投与されている患者。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

主な除外基準：

スクリーニング時：

HbA1c が 7.5%未満又は 9.5%を超える患者、FPG がスクリーニング来院時かつ導入期前の再検査で 180 mg/dL（10.0 mmol/L）を超える患者、体格指数（BMI）が 15 kg/m^2 未満又は 40 kg/m^2 を超える患者、スクリーニング来院前 3 か月以内に選択基準に示した薬剤以外の経口又は注射用血糖降下薬を使用した患者、スクリーニング来院前 1 年以内に基礎インスリン以外のインスリン療法を行った患者（妊娠糖尿病を含む合併症による短期間の使用は除く）。

ランダム化前：

ランダム化前 1 週時の HbA1c が 7.5%未満又は 9.5%を超える患者、ランダム化前 7 日間に得られた全ての測定値（4 回以上の自己測定値）から算出した空腹時 SMPG の平均が 160 mg/dL（8.9 mmol/L）を超える患者、ランダム化前の直近の 3 日間から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/日未満又は 15 単位/日以上の患者。

治験治療

治験薬：

被験薬：HOE901/AVE0010

対照薬：インスリン グラルギン

剤形：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010（1 単位：1 μg）は、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100 μg /mL を含有する 3 mL カートリッジで供給された（再利用可能なペン型注入器［イタンゴ］使用）。

インスリン グラルギン

インスリン グラルギンは、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 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プレフィルドペン型注入器（ランタス注ソロスター）で供給された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

HOE901/AVE0010

1 日 1 回朝食前 1 時間以内（0～60 分）に自己投与した。

インスリン グラルギン

国内の添付文書に従って 1 日 1 回（朝食前又は就寝前）、毎日ほぼ同時刻に自己投与した。投与時間は患者及び治験責任医師／分担医師の判断で導入期の開始時に決定し、治験薬投与期間終了までほぼ同時刻とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

用量：

導入期：

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、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。

投与期間：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010 の開始用量は、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～10 単位/10 µg）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。

投与 1 週目が経過した後、低血糖の発現を避け、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に到達及び維持するために、患者の必要量に応じて用量調整アルゴリズムに従い 1 週間に 1 回用量調整した。HOE901/AVE0010 は 1 目盛り（1 単位/1 µg）刻みで投与量の設定が可能であり、許容される 1 日最大投与量をインスリン グラルギン 20 単位/リキシセナチド 20 µg とした。

インスリン グラルギン

ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位を継続し、HOE901/AVE0010 と同一のアルゴリズムで 1 週間に 1 回用量調整した。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。

バッチ番号：

HOE901/AVE0010：C1065458/ IP0007553、C1051431/ IP0006129、C1051431/ IP0006452、C1051431/ IP0006788

インスリン グラルギン：C1054370/ IP0006123、C1062508/ IP0006786

治験薬以外の薬剤：

基礎治療：

メトホルミンを基礎治療薬として、国内の添付文書に従って経口投与した。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は導入期の開始時に中止した。スクリーニング開始前にメトホルミンを使用していた場合、用量が 750 mg/日以上であった場合はその用量を継続し、750 mg/日未満であった場合は導入期開始時に 750 mg/日に増量した。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、導入期に 500 mg/日で開始し、1 週間投与後、750 mg/日に増量した。以後ランダム化後の投与期間、メトホルミンの投与に関連する特定の安全性の問題が認められない限り、750 mg/日以上の用量を維持した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

救済治療：

血糖パラメータを事前に規定した基準値以内に維持するため、定期的に中央検査機関による HbA1c の注意喚起を行った。HbA1c が事前に規定した基準値（投与後 12 週以降に 8.5%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内に HbA1c を低下させるために HOE901/AVE0010 群で 20 単位/20 µg 又はインスリン グラルギン群で 20 単位を超える 1 日投与量が必要な場合、救済治療の追加を検討できることとした。

投与期間：26 週間

観察期間：約 41 週間（14 週間のスクリーニング期間［2 週間のスクリーニング期及び 12 週間の導入期］、26 週間の投与期間、3 日間の治験薬投与終了後安全性追跡調査期間）

評価基準：

有効性：

主要評価項目

- ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- 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食後 2 時間 PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量
- 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（各時点及び 1 日の平均値）
- 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、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）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、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）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
- 26 週間の投与期間に救済治療を要した患者の割合

安全性：

- 重症低血糖、症候性低血糖及び無症候性低血糖
- 有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与）、注射部位反応、アレルギー反応、基準値上限（ULN）の 2 倍を超える血清リパーゼ／アミラーゼ増加、血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図
- 免疫原性（抗体評価）：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（投与群に応じて）

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

その他の評価項目：

患者報告アウトカム

- ベースラインから投与後 26 週時までの TRIM-D に関する患者報告アウトカムのスコアの変化量

統計手法：

有効性の解析：

有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。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 1 回以上投与され、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（ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量）の解析は mITT 集団を対象に行った。HbA1c は、治験薬投与期間の規定来院時の測定値を用いた。投与後 26 週時の HbA1c が欠測の場合は、last observation carried forward（LOCF）法を用いて、HbA1c の評価のための 26 週の治験薬投与期間で最後に測定されたベースライン後の測定値を 26 週時の測定値として補完した。HbA1c の評価のための治験薬投与期間を、治験薬の初回投与日から最終投与日の 14 日後又は救済治療開始日のうち、早い方の時点までの期間と定義した。統計的検定は、有意水準 5%での両側検定とした。

主要有効性評価項目の主要な解析は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて行った。このモデルには、投与群、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時の HbA1c［< 8%、≥ 8%］、スクリーニング時のメトホルミンの使用［有、無］）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた。

ベースライン値は、治験薬の初回投与前の最後に測定された値とした。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、各投与群の調整平均、投与群間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。

連続変数の副次有効性評価項目は、主要有効性評価項目の解析と同様に ANCOVA モデルを用いて解析した。投与群間の差及びその 95%信頼区間も ANCOVA モデルを用いて推定した。カテゴリー変数の副次有効性評価項目は、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時の HbA1c［< 8%、≥ 8%］、スクリーニング時のメトホルミンの使用［有、無］）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。主要評価項目に対する検定が有意水準 5%で統計的有意であった場合、事前に規定した主な副次有効性評価項目について、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて検定を行った。有意水準 5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。

安全性の解析：

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。安全性解析では、患者を実際に投与された投与群に基づいて解析した。治験薬の初回投与日から最終投与日の 3 日後までの期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

要約：

集団の特性：

512 名の患者がランダム化され（HOE901/AVE0010 群 255 名、インスリン グラルギン群 257 名）、全ての患者に治験薬が投与された。人口統計学的特性及びベースライン特性に、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。ランダム化された患者集団の年齢の平均値は 59.8 歳、男性が 59.8%（306/512 名）、女性が 40.2%（206/512 名）であった。BMI の平均値は 25.10 kg/m^2、糖尿病罹病期間の平均値は 11.94 年であった。スクリーニング時の HbA1c の平均値は 8.25%であり、HbA1c が 8%以上だった患者は 64.3%（329/512 名）であった。スクリーニング時に 2 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 44.3%（227/512 名）、1 剤の経口血糖降下薬を使用していた患者は 55.7%（285/512 名）であった。

有効性の結果：

本試験の結果から、基礎インスリン及び経口血糖降下薬でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対し、HOE901/AVE0010 はインスリン グラルギンの単剤投与と比較して HbA1c を指標とした血糖コントロールを有意に改善することが示された。

主要有効性評価項目：

HbA1c の平均値はベースラインで HOE901/AVE0010 群 8.25%、インスリン グラルギン群 8.27%、投与後 26 週時（LOCF）でそれぞれ 7.05%及び 7.81%であった。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）は HOE901/AVE0010 群で−1.27%、インスリン グラルギン群で−0.53%、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.74%（95%信頼区間：−0.865, −0.617%）であり、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（$p < 0.0001$）。

これらの結果は複数の感度分析において頑健性が示された。また、サブグループ解析ではいずれも一貫した結果が示され、HOE901/AVE0010 群の 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有無による影響は認められなかった。

副次有効性評価項目：

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 35.99%（95%信頼区間：28.77, 43.21%）であり、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（$p < 0.0001$）。

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の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−100.64 mg/dL（−5.59 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−9.80 mg/dL（−0.54 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−90.84 mg/dL（−5.04 mmol/L）（95%信頼区間：−98.052, −83.619 mg/dL［−5.443, −4.642 mmol/L］）であり、食後血糖コントロールがインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に改善したことが示された（$p < 0.0001$）。ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの食後 2 時間 PPG の変化量（調整平均）においても、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−93.45 mg/dL（−5.19 mmol/L）（95%信頼区間：−102.466, −84.425 mg/dL［−5.688, −4.686 mmol/L］）であり、食後 2 時間 PPG はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点 SMPG の 1 日平均値の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−34.24 mg/dL（−1.90 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−9.23 mg/dL（−0.51 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−25.01 mg/dL（−1.39 mmol/L）（95%信頼区間：−30.119, −19.901 mg/dL［−1.672, −1.104 mmol/L］）であり、7 点 SMPG の 1 日平均値はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。投与後 26 週時の各時点における 7 点 SMPG プロファイルでは、HOE901/AVE0010 群の

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

全ての評価時点で SMPG がベースラインから低下し、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった朝食前の評価時点を除き、その他の全ての評価時点でインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。

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、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 25.67%であり、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（p < 0.0001）。

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）は、HOE901/AVE0010 群で −0.51 kg、インスリン グラルギン群で 0.55 kg、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−1.05 kg（95%信頼区間：−1.389, −0.715 kg）であり、体重はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に減少した（p < 0.0001）。

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、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 19.01%であり、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（p < 0.0001）。

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成し、26 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、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）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 26.96%であり、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（p < 0.0001）。

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で 5.26 単位、インスリン グラルギン群で 5.75 単位、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.49 単位（95%信頼区間：−1.084, 0.111 単位）であり、統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.1105）。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）は、HOE901/AVE0010 群で 16.78 単位、インスリン グラルギン群で 17.03 単位であった。両投与群における投与後 26 週時（LOCF）でのインスリン グラルギンの 1 日投与量が同程度であったことから、HOE901/AVE0010 の配合成分のリキシセナチドが血糖コントロール及び体重増加抑制に寄与したと考えられた。

スクリーニング時及びベースラインの FPG の平均値は、HOE901/AVE0010 群でそれぞれ 138.37 mg/dL（7.68 mmol/L）及び 139.57 mg/dL（7.75 mmol/L）、インスリン グラルギン群でそれぞれ 139.97 mg/dL（7.77 mmol/L）及び 143.12 mg/dL（7.94 mmol/L）であり、両投与群ともに同程度であった。26 週間の治験薬投与期間において、FPG は治験薬投与後 12 週までに両投与群ともに低下が見られた。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）は、HOE901/AVE0010 群で−14.54 mg/dL（−0.81 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−13.79 mg/dL（−0.77 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.76 mg/dL（−0.04 mmol/L）（95%信頼区間：−6.325, 4.808 mg/dL［−0.351, 0.267 mmol/L］）であり、FPG の低下は HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった。この結果は、平均約 12 年間の糖尿病罹病期間と平均 2.35 年のインスリン治療歴を有し、血糖コントロールが困難な患者に対し、HOE901/AVE0010 及びインスリン グラルギンともに適切な用量調整が行われたことを支持するものであった。

救済治療を要した患者の割合は、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、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

TRIM-D 総スコアで評価した治療の影響については、ベースラインから投与後 26 週時までに両投与群ともに有意な変化は見られなかった。一方、糖尿病管理領域スコアでは、ベースラインから投与後 26 週時までのわずかな改善がインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で認められた。糖尿病管理領域スコアの変化量（調整平均）の HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 4.03（95%信頼区間：1.282, 6.782、各群の effect size の差：0.24、p = 0.0041）であり、糖尿病の管理及びその効果に対する満足度がインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高いことが示された。

安全性の結果：

HOE901/AVE0010 は 26 週間の投与期間において全般的に良好な忍容性を示した。HOE901/AVE0010 群の安全性プロファイルはインスリン グラルギン及びリキシセナチドそれぞれの既知の安全性プロファイルを反映しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。

治験薬曝露期間の中央値は両投与群ともに 183.0 日であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群で 18.8%（48/255 名）、インスリン グラルギン群で 16.7%（43/257 名）であり、両投与群で同程度であった。曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群で 1.64 件、インスリン グラルギン群で 0.95 件であった。血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を 51 件発現した患者が HOE901/AVE0010 群の 1 名に認められた。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 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が、治験薬の偶発的過量投与に伴う「低血糖」が HOE901/AVE0010 群の 1 名に認められ、入院を要する重篤な TEAE（中等度）として報告された。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 61.2%（156/255 名）、インスリン グラルギン群で 58.0%（149/257 名）であり、両投与群で同程度であった。

最も発現割合の高かった基本語（PT）別の TEAE は「上咽頭炎」（HOE901/AVE0010 群 16.9%［43/255 名］、インスリン グラルギン群 21.8%［56/257 名］）であり、HOE901/AVE0010 群と比較してインスリン グラルギン群でやや発現割合が高かった。次いで発現割合の高かった PT 別の TEAE は「悪心」（HOE901/AVE0010 群 16.9%［43/255 名］、インスリン グラルギン群 0.8%［2/257 名］）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で発現割合が高かった。

「胃腸障害」（器官別大分類［SOC］）は HOE901/AVE0010 群で 33.3%（85/255 名）、インスリン グラルギン群で 8.6%（22/257 名）に認められ、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で発現割合が高かった。

死亡に至った TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 2.4%（6/255 名）、インスリン グラルギン群で 4.3%（11/257 名）であった。この差は主に「感染症および寄生虫症」（SOC）に分類される重篤な TEAE の発現によるものであった（HOE901/AVE0010 群 0.4%［1/255 名］、インスリン グラルギン群 1.6%［4/257 名］）。

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 群で 2.0%（5/255 名）、インスリン グラルギン群で 1.6%（4/257 名）であり、いずれの投与群においても低かった。そのうち最も多く認められた TEAE（SOC）は「胃腸障害」（HOE901/AVE0010 群のみで 1.2%［3/255 名］）であり、これらの PT 別の TEAE はいずれも「悪心」であった。

膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍、及び血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC14113

膵炎はいずれの投与群においても報告されなかった。

ALT の ULN の 3 倍超の増加に関連する TEAE が、HOE901/AVE0010 群で 0.4%（1/255 名）、インスリン グラルギン群で 0.8%（2/257 名）に認められた。このうち、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は認められず、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

注射部位反応は、HOE901/AVE0010 群の 0.8%（2/255 名）のみに認められ、インスリン グラルギン群には認められなかった。アレルギー反応は、HOE901/AVE0010 群で 2.7%（7/255 名）、インスリン グラルギン群で 3.5%（9/257 名）に認められた。アレルギー反応のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は HOE901/AVE0010 群の 1 名に認められた「注射部位湿疹」のみであった。注射部位反応及びアレルギー反応のうち、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図において特定の安全性の懸念は認められなかった。

投与後 26 週時の抗インスリン グラルギン抗体陽性患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 27.9%（70/251 名）、インスリン グラルギン群で 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、HOE901/AVE0010 群で 8.4%（21/251 名）、インスリン グラルギン群で 4.3%（11/255 名）であった。

投与後 26 週時の HOE901/AVE0010 群の抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合は 62.9%（158/251 名）であり、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 53.4%（134/251 名）であった。

全体として、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いずれにおいても、HOE901/AVE0010 群の抗体陽性患者と陰性患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

結論：

HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギンの単剤投与時と比較して有意に血糖コントロールの改善を示し、より多くの患者が、体重増加を伴わずに、低血糖のリスクを増加させることなく HbA1c 7%未満を達成した。さらに、HOE901/AVE0010 の安全性プロファイルは各単剤それぞれの既知の安全性プロファイルを反映していたことから、優れたベネフィット・リスク・バランスを示した。

HOE901/AVE0010 は、空腹時血糖の目標値に達するようインスリン グラルギンの用量を調整すると同時にリキシセナチドの緩やかな漸増を可能にするため、個々の患者の状態に合わせた治療が可能となり、GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドの消化器症状を軽減し、患者のアドヒアランスの向上が期待される。

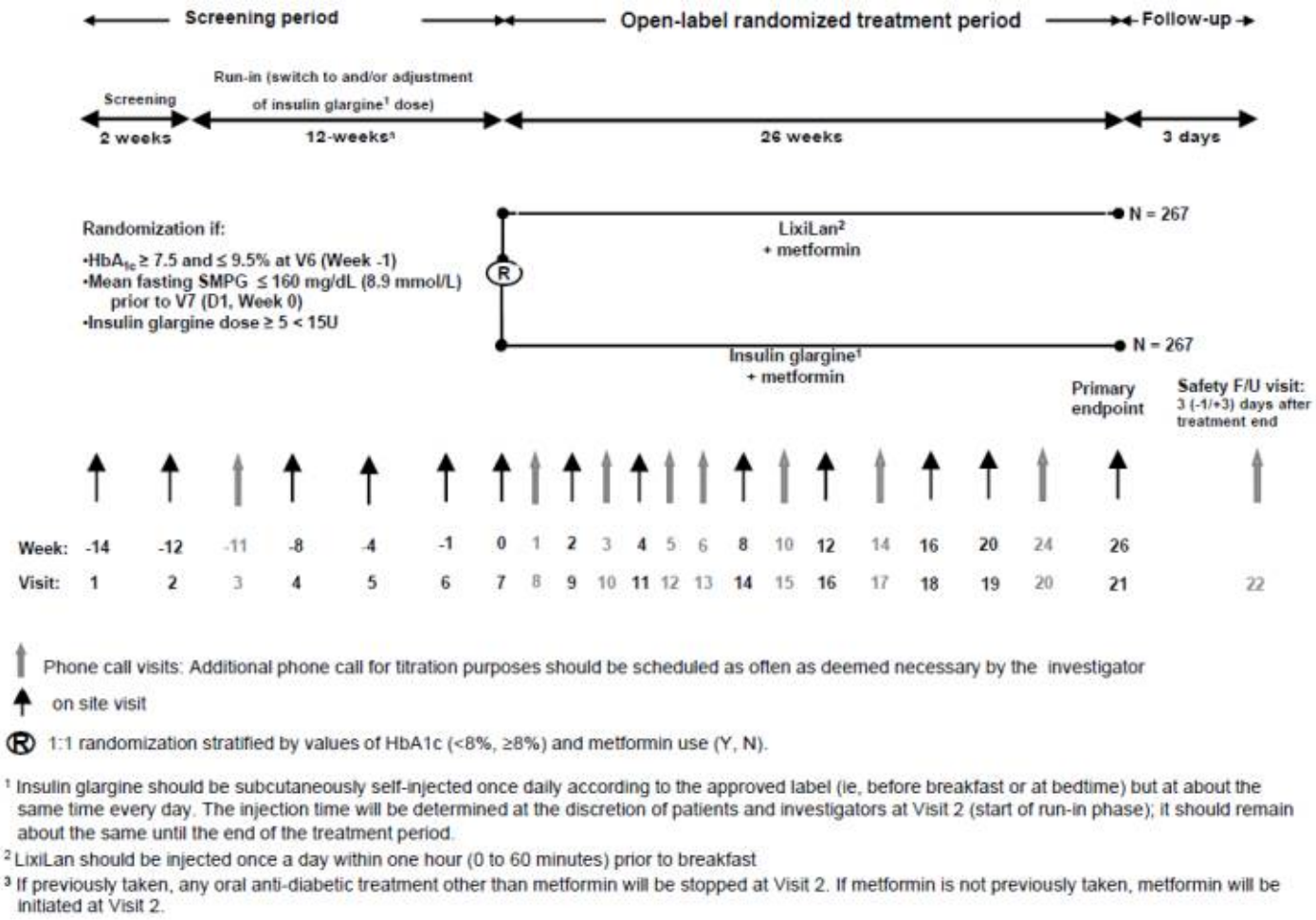
本試験により、基礎インスリン及び経口血糖降下薬で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者に対し、HOE901/AVE0010 が新たな治療の選択肢となり得る根拠が示された。

報告書の日付：2019 年 2 月 7 日

2.9.2 治験デザイン

治験デザインを図 3に示す。

図 3 - 治験デザイン（EFC14113 試験）



2.9.3 患者数の設定根拠

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、インスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性を評価する上で、十分な検出力が確保できるように算出した。共通の標準偏差を 1.1%、有意水準 5%の両側検定と仮定したとき、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の期待される差（0.3%）を 80%以上の検出力で検出できるよう算出し、426 名（各投与群 213 名）の患者で評価可能とした。投与後 26 週時までの脱落率（20%以下と仮定）を考慮し、534 名（各投与群 267 名）の登録を計画した。しかし、本試験では、2017 年 12 月までの盲検下における全体の脱落率が 10%を下回っており仮定（20%以下）よりも低く、この時点で 500 名以上の登録が見込まれたため、2017 年 12 月にスクリーニングの受付を終了した。

2.9.4 患者背景

患者背景を表 26に示す。

表 26 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC14113 試験）

	LixiLan (N=255)	**Insulin glargine (N=257)**	**All (N=512)**
Age (years)			
Number	255	257	512
Mean (SD)	59.4 (10.5)	60.2 (10.4)	59.8 (10.5)
Median	60.0	61.0	61.0
Min : Max	27 : 80	28 : 85	27 : 85
Age group (years) [n (%)]			
Number	255	257	512
< 65	164 (64.3%)	160 (62.3%)	324 (63.3%)
≥ 65 to < 75	71 (27.8%)	77 (30.0%)	148 (28.9%)
≥ 75	20 (7.8%)	20 (7.8%)	40 (7.8%)
Gender [n (%)]			
Number	255	257	512
Male	159 (62.4%)	147 (57.2%)	306 (59.8%)
Female	96 (37.6%)	110 (42.8%)	206 (40.2%)
Race [n (%)]			
Number	255	257	512
Asian	255 (100%)	257 (100%)	512 (100%)

	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)	All (N=512)
HbA1c (%) at screening			
Number	255	257	512
Mean (SD)	8.24 (0.50)	8.25 (0.51)	8.25 (0.51)
Median	8.20	8.20	8.20
Min : Max	7.5 : 9.5	7.5 : 9.4	7.5 : 9.5
HbA1c (%) categories at screening [n (%)]			
Number	255	257	512
< 8	90 (35.3%)	93 (36.2%)	183 (35.7%)
≥ 8	165 (64.7%)	164 (63.8%)	329 (64.3%)
Randomization strata of HbA1c (%) from IVRS/IWRS			
Number	255	257	512
< 8	66 (25.9%)	68 (26.5%)	134 (26.2%)
≥ 8	189 (74.1%)	189 (73.5%)	378 (73.8%)
Randomization strata of metformin use at screening from IVRS/IWRS			
Number	255	257	512
Yes	216 (84.7%)	217 (84.4%)	433 (84.6%)
No	39 (15.3%)	40 (15.6%)	79 (15.4%)
Baseline BMI (kg/m^2)			
Number	255	257	512
Mean (SD)	25.32 (4.18)	24.88 (3.85)	25.10 (4.02)
Median	24.66	24.37	24.54
Min : Max	17.2 : 40.0	15.8 : 39.0	15.8 : 40.0
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]			
Number	255	257	512
< 25	134 (52.5%)	150 (58.4%)	284 (55.5%)
≥ 25 to < 30	86 (33.7%)	77 (30.0%)	163 (31.8%)
≥ 30	35 (13.7%)	30 (11.7%)	65 (12.7%)
FPG (mmol/L) at screening			
Number	255	257	512
Mean (SD)	7.68 (1.43)	7.77 (1.35)	7.73 (1.39)
Median	7.72	8.05	7.88
Min : Max	3.4 : 10.0	4.1 : 10.0	3.4 : 10.0

	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)	All (N=512)
FPG (mg/dL) at screening			
Number	255	257	512
Mean (SD)	138.4 (25.8)	140.0 (24.4)	139.2 (25.1)
Median	139.0	145.0	142.0
Min : Max	61 : 180	73 : 180	61 : 180

BMI = Body Mass Index, FPG = Fasting plasma glucose, IVRS/IWRS = Interactive Voice/Web Response System.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:23)

2.9.5 有効性の評価

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を表 27に示す。

表 27 - 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（EFC14113 試験）

HbA1c(%)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Baseline		
Number	255	256
Mean (SD)	8.25 (0.51)	8.27 (0.49)
Median	8.20	8.20
Min : Max	7.1 : 9.9	7.2 : 9.5
Week 26 (LOCF)		
Number	255	256
Mean (SD)	7.05 (0.77)	7.81 (0.81)
Median	6.90	7.75
Min : Max	5.4 : 10.1	5.5 : 9.9
Change from Baseline to Week 26 (LOCF)		
Number	255	256
Mean (SD)	-1.19 (0.77)	-0.46 (0.69)
Median	-1.20	-0.45
Min : Max	-3.2 : 2.3	-3.0 : 1.5
LS Mean (SE)[a]	-1.27 (0.059)	-0.53 (0.058)

HbA1c(%)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
LS mean difference (SE) vs. insulin glargine[a]	-0.74 (0.063)	-
95% CI	(-0.865 to -0.617)	-
p-value	<0.0001	-

LOCF = Last observation carried forward.
[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (LixiLan, insulin glargine), randomization strata of HbA1c (< 8.0%, ≥ 8.0%) at Visit 6 (Week -1) and randomization strata of metformin use at screening (Yes, No) as fixed effects, and baseline HbA1c value as a covariate.
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/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:29)

2.9.6 安全性の評価

TEAE の要約を表 28、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約を表 29、全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 30にそれぞれ示す。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE の個別症例の叙述を[Module 2.7.4 の 3.1.3 項]に示した。全ての重篤な有害事象及び重要な有害事象の個別症例の叙述については[Module 5.3.5.1-3 の Appendix 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 28 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14113 試験）

n (%)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Patients with any TEAE	156 (61.2%)	149 (58.0%)
Patients with any serious TEAE	6 (2.4%)	11 (4.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	5 (2.0%)	4 (1.6%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:41)

表 29 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14113 試験）

n (%)	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Patients with any TEAE	74 (29.0%)	6 (2.3%)
Patients with any serious TEAE	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (1.2%)	1 (0.4%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event.

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

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_relation_e113_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_relation_e113_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

表 30 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団

（EFC14113 試験）

	LixiLan (N=255)		Insulin glargine (N=257)	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any class	156 (61.2%)	74 (29.0%)	149 (58.0%)	6 (2.3%)
感染症および寄生虫症	76 (29.8%)	2 (0.8%)	84 (32.7%)	0
上咽頭炎	43 (16.9%)	0	56 (21.8%)	0
インフルエンザ	8 (3.1%)	0	4 (1.6%)	0
胃腸炎	5 (2.0%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0
膀胱炎	4 (1.6%)	0	0	0
気管支炎	3 (1.2%)	0	5 (1.9%)	0
ヘリコバクター感染	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
帯状疱疹	2 (0.8%)	0	0	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	0	0
咽頭炎	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
細菌性尿路感染	2 (0.8%)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.4%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
結膜炎	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.4%)	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
歯肉炎	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
麦粒腫	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
歯周炎	1 (0.4%)	0	5 (1.9%)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.4%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4%)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚炎	0	0	1 (0.4%)	0
流行性胸膜痛	0	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	LixiLan (N=255) Related	Insulin glargine (N=257) All	Insulin glargine (N=257) Related
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4%)	0
肺炎	0	0	1 (0.4%)	0
クラミジア性肺炎	0	0	1 (0.4%)	0
化膿	0	0	1 (0.4%)	0
足部白癬	0	0	3 (1.2%)	0
尿道炎	0	0	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
腸血管腫	1 (0.4%)	0	0	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
脂肪腫	1 (0.4%)	0	0	0
乳癌	0	0	1 (0.4%)	0
浸潤性乳管癌	0	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	8 (3.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
貧血	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鉄欠乏性貧血	3 (1.2%)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.4%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.4%)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	12 (4.7%)	10 (3.9%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
食欲減退	9 (3.5%)	9 (3.5%)	0	0
食欲亢進	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
痛風	1 (0.4%)	0	0	0
低血糖	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
脂質異常症	0	0	1 (0.4%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.4%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	LixiLan (N=255) Related	Insulin glargine (N=257) All	Insulin glargine (N=257) Related
精神障害	4 (1.6%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)	0
不安障害	2 (0.8%)	0	0	0
無為	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
不眠症	1 (0.4%)	0	4 (1.6%)	0
心血管身体症状症	0	0	1 (0.4%)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.4%)	0
自殺企図	0	0	1 (0.4%)	0
神経系障害	10 (3.9%)	6 (2.4%)	15 (5.8%)	2 (0.8%)
振戦	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
傾眠	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
アカシジア	1 (0.4%)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
浮動性めまい	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
頭部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
神経痛	1 (0.4%)	0	0	0
手根管症候群	0	0	2 (0.8%)	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (0.4%)	0
頭痛	0	0	5 (1.9%)	0
低血糖性脳症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
低血糖性意識消失	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.4%)	0
失神	0	0	1 (0.4%)	0
眼障害	12 (4.7%)	0	13 (5.1%)	0
糖尿病網膜症	6 (2.4%)	0	6 (2.3%)	0
白内障	4 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
眼瞼炎	1 (0.4%)	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.4%)	0	0	0
後嚢部混濁	1 (0.4%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.4%)	0	0	0
硝子体出血	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	 Related	Insulin glargine (N=257) All	 Related
網膜出血	0	0	1 (0.4%)	0
網膜裂孔	0	0	1 (0.4%)	0
高血圧性網膜症	0	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
突発性難聴	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	5 (2.0%)	0	6 (2.3%)	1 (0.4%)
狭心症	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
心房細動	2 (0.8%)	0	0	0
動悸	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
頻脈性不整脈	1 (0.4%)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4%)	0
血管障害	3 (1.2%)	0	6 (2.3%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.8%)	0	0	0
低血圧	1 (0.4%)	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.4%)	0
高血圧	0	0	4 (1.6%)	0
リンパ浮腫	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.1%)	0	12 (4.7%)	1 (0.4%)
上気道の炎症	3 (1.2%)	0	6 (2.3%)	0
喘息	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.8%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
咳嗽	0	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.4%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胃腸障害	85 (33.3%)	64 (25.1%)	22 (8.6%)	0
悪心	43 (16.9%)	43 (16.9%)	2 (0.8%)	0
下痢	13 (5.1%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	LixiLan (N=255) Related	Insulin glargine (N=257) All	Insulin glargine (N=257) Related
腹部不快感	10 (3.9%)	7 (2.7%)	0	0
嘔吐	9 (3.5%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)	0
慢性胃炎	7 (2.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
便秘	6 (2.4%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	0
消化不良	6 (2.4%)	5 (2.0%)	0	0
腹痛	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患	4 (1.6%)	0	0	0
腹部膨満	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
齲歯	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
胃炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	0	0
腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
おくび	1 (0.4%)	0	0	0
食中毒	1 (0.4%)	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.4%)	0	0	0
胃静脈瘤	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
痔核	1 (0.4%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.4%)	0	0	0
歯周病	1 (0.4%)	0	0	0
歯痛	1 (0.4%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (0.4%)	0
バレット食道	0	0	1 (0.4%)	0
胃前庭部毛細血管拡張症	0	0	1 (0.4%)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	0	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	0	0	2 (0.8%)	0
口内炎	0	0	2 (0.8%)	0
肝胆道系障害	2 (0.8%)	0	5 (1.9%)	0
薬物性肝障害	1 (0.4%)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.4%)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.4%)	0
過形成性胆嚢症	0	0	1 (0.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	 Related	Insulin glargine (N=257) All	 Related
非アルコール性脂肪肝	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (5.9%)	2 (0.8%)	17 (6.6%)	1 (0.4%)
湿疹	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.8%)	0	0	0
発疹	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.4%)	0	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.4%)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
乾癬	1 (0.4%)	0	0	0
酒さ	1 (0.4%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
乾皮症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.4%)	0
水疱	0	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.4%)	0
接触皮膚炎	0	0	2 (0.8%)	0
手皮膚炎	0	0	1 (0.4%)	0
多汗症	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
過角化	0	0	1 (0.4%)	0
嵌入爪	0	0	1 (0.4%)	0
汗疹	0	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (9.8%)	0	24 (9.3%)	1 (0.4%)
背部痛	10 (3.9%)	0	10 (3.9%)	0
関節痛	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
筋骨格硬直	2 (0.8%)	0	0	0
筋肉痛	2 (0.8%)	0	0	0
四肢痛	2 (0.8%)	0	0	0
肋軟骨炎	1 (0.4%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
変形性関節症	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	 Related	Insulin glargine (N=257) All	 Related
顎痛	1 (0.4%)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
変形性脊椎症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
腱鞘炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
関節炎	0	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格痛	0	0	2 (0.8%)	0
頚部痛	0	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害	2 (0.8%)	0	4 (1.6%)	0
糖尿病性腎症	1 (0.4%)	0	0	0
尿管結石症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
排尿困難	0	0	1 (0.4%)	0
血尿	0	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	1 (0.4%)	0
腎嚢胞	0	0	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0
子宮脱	1 (0.4%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.4%)	0
乳房障害	0	0	1 (0.4%)	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (5.5%)	5 (2.0%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)
疲労	3 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0
口渇	2 (0.8%)	0	0	0
無力症	1 (0.4%)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.4%)	0	0	0
注射部位湿疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
注射部位反応	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
穿刺部位疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
発熱	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	 Related	Insulin glargine (N=257) All	 Related
悪寒	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
異常感	0	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	5 (2.0%)	1 (0.4%)	10 (3.9%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	0	0	0
胸部Ｘ線異常	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
膵酵素増加	1 (0.4%)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.4%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8%)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)	0
血圧低下	0	0	1 (0.4%)	0
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	1 (0.4%)	0
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.4%)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (0.4%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.1%)	0	26 (10.1%)	0
節足動物刺傷	2 (0.8%)	0	0	0
熱中症	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
偶発的過量投与	1 (0.4%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.4%)	0	0	0
第２度熱傷	1 (0.4%)	0	0	0
熱射病	1 (0.4%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
歯牙破折	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.4%)	0
凍瘡	0	0	2 (0.8%)	0
挫傷	0	0	7 (2.7%)	0
転倒	0	0	6 (2.3%)	0
気道内異物	0	0	1 (0.4%)	0
企図的過量投与	0	0	1 (0.4%)	0
裂傷	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲出血	0	0	1 (0.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	LixiLan (N=255) All	 Related	Insulin glargine (N=257) All	 Related
処置による高血圧	0	0	1 (0.4%)	0
交通事故	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚創傷	0	0	1 (0.4%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4%)	0
熱傷	0	0	1 (0.4%)	0
血管偽動脈瘤	0	0	1 (0.4%)	0
創傷	0	0	1 (0.4%)	0

IMP: Investigational medicinal product, 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.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the LixiLan group.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_relation_e113_j_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_relation_e113_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

2.10 ［EFC12404 試験］2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.5.1-4]

2.10.1 概要

概要を以下に示す。

表 31 - 概要（EFC12404 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC12404
治験の標題：2 型糖尿病患者を対象としたメトホルミン併用時のインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（HOE901/AVE0010）の有効性及び安全性をインスリン グラルギン又はリキシセナチドと比較するランダム化、30 週間、実薬対照、非盲検、3 群、並行群間、多施設共同試験
治験調整医師：[redacted]
治験実施医療機関：240 施設（23 か国）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2014 年 2 月 12 日 最後の患者の完了日：2015 年 6 月 17 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： 主要目的： • ベースラインから投与後 30 週時までのヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量について、リキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性を検証する。 • ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量について、インスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性を検証する。 インスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性が示された場合、事前に規定した段階的な検定手順に従い、ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量について、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。 副次目的： • 30 週間のインスリン グラルギン又はリキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の効果を評価する。 - HbA1c の目標値を達成した患者の割合 - 標準食負荷試験における食後 2 時間血漿グルコース（PPG）及びグルコースエクスカーション - 体重 - 空腹時血漿グルコース（FPG） - 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）プロファイル

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

  - 体重増加又は症候性低血糖を伴わずに HbA1c の目標値を達成した患者の割合
  - インスリン グラルギンの 1 日投与量（HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群）
- 各投与群における安全性及び忍容性を評価する。
- 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産生について評価する。
- 治験薬の初回投与後及び投与期間終了時の投与前後の血漿中総リキシセナチド濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度を評価する。
- 以下の質問票で実施された患者報告アウトカム（PRO）を用いて各投与群における投与の影響を評価する。
  - Treatment Related Impact Measure-Diabetes（TRIM-D）
  - EuroQol-5 Dimensions version 3L（EQ-5D-3L）
  - Impact of Weight on Quality of Life-Lite（IWQoL-Lite）
- 患者及び医師による全般的評価尺度を用いて各投与群における治療効果を評価する。

治験方法：

本試験は、非盲検、ランダム化、実薬対照、3 群、投与期間 30 週間、並行群間、国際共同、多施設共同試験であり、HOE901/AVE0010、インスリン グラルギン又はリキシセナチドを 2：2：1 の割合で患者に割り付けた。ランダム化は、治験薬投与前 1 週時の HbA1c（8%未満、8%以上）及びスクリーニング時のメトホルミン以外の経口血糖降下薬の使用（有、無）で層別化して行った。

本試験は以下の 3 期間で構成された。

- スクリーニング期間（最長 6 週間）
  - 最長 2 週間のスクリーニング期と 4 週間の導入期を含む。スルホニルウレア（SU）剤、速効型インスリン分泌促進剤、ナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤を使用している場合は導入期の開始時に中止し、導入期にメトホルミンを 1 日用量 2,000 mg 以上又は最大耐量（1,500 mg/日以上）まで用量調整して投与した。
- 投与期間（30 週間）
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）

患者数：

予定：1125 名
（HOE901/AVE0010 群：450 名、インスリン グラルギン群：450 名、リキシセナチド群：225 名）

ランダム化：1170 名
（HOE901/AVE0010 群：469 名、インスリン グラルギン群：467 名、リキシセナチド群：234 名）

投与：1169 名
（HOE901/AVE0010 群：469 名、インスリン グラルギン群：467 名、リキシセナチド群：233 名）

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

評価：

有効性：1167 名
（HOE901/AVE0010 群：468 名、インスリン グラルギン群：466 名、リキシセナチド群：233 名）

安全性：1169 名
（HOE901/AVE0010 群：469 名、インスリン グラルギン群：467 名、リキシセナチド群：233 名）

薬物動態：688 名
（HOE901/AVE0010 群：466 名、リキシセナチド群：222 名）

診断及び選択基準：

主な選択基準：

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、スクリーニング来院前 3 か月以上のメトホルミン単独投与、又はメトホルミンと他の経口血糖降下薬 1 剤（SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、SGLT2 阻害剤、DPP-4 阻害剤）の投与で血糖コントロールが不十分であった患者。

主な除外基準（スクリーニング時）：

メトホルミンを単独投与しており HbA1c が 7.5%未満又は 10%を超える患者、メトホルミンと他の経口血糖降下薬 1 剤を投与しており HbA1c が 7%未満又は 9%を超える患者、体格指数（BMI）が 20 kg/m^2 以下又は 40 kg/m^2 を超える患者。

治験治療

治験薬：

被験薬：HOE901/AVE0010

対照薬：インスリン グラルギン、リキシセナチド

剤形：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010 は、無菌水溶液として、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを含有する 3 mL カートリッジを装填したディスポーザブルのプレフィルドソロスターペン型注入器で供給された。

リキシセナチドの最大投与量を 20 µg/日とし、インスリン グラルギンを 10～60 単位/日の範囲で調整できる配合比の異なる 2 種類のペン（A 及び B）が利用可能であった。

- ペン A は、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 50 µg/mL を 2：1（2 単位/1 µg）の配合比で含有した。HOE901/AVE0010 の 1 日投与量は、1 目盛り（1 単位/0.5 µg）刻みで 10 単位/5 µg～40 単位/20 µg の範囲で調整可能であった。
- ペン B は、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 33 µg/mL を 3：1（3 単位/1 µg）の配合比で含有した。HOE901/AVE0010 の 1 日投与量は、1 目盛り（1 単位/0.33 µg）刻みで 30 単位/10 µg～60 単位/20 µg の範囲で調整可能であった。

HOE901/AVE0010 の許容される 1 日最大投与量をインスリン グラルギン 60 単位/リキシセナチド 20 µg とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

インスリン グラルギン

インスリン グラルギンは、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 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プレフィルドペン型注入器で供給された。投与量は 1 目盛り（1 単位）刻みで調整可能であり、インスリン グラルギンの許容される 1 日最大投与量を 60 単位とした。

リキシセナチド

リキシセナチドは、無菌水溶液として、リキシセナチド 50 µg/mL 又は 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プレフィルドペン型注入器で供給された。開始用量を 10 µg、維持用量を 20 µg とした。

投与経路：皮下投与

投与方法：

HOE901/AVE0010

1 日 1 回朝食前 1 時間以内（0～60 分）に自己投与した。

インスリン グラルギン

1 日 1 回毎日ほぼ同時刻に自己投与した。

リキシセナチド

1 日 1 回朝食又は夕食前 1 時間以内（0～60 分）に自己投与した。

用量：

HOE901/AVE0010

ペン A を使用し、開始用量として 1 週目に投与する HOE901/AVE0010 の 1 日投与量をインスリン グラルギン 10 単位/リキシセナチド 5 µg とした。

投与 1 週目が経過した後、低血糖の発現を避け、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に到達及び維持するために、患者の必要量に応じて用量調整アルゴリズムに従い 1 週間に 1 回用量調整した。

インスリン グラルギンの必要量が 10～40 単位/日の場合にペン A を使用し、41～60 単位/日の場合にペン B を使用した。ただし、インスリン グラルギンの必要量が 30～40 単位/日の場合、リキシセナチドの忍容性が高い場合はリキシセナチドが高用量であるペン A を使用し、悪心又は嘔吐が継続して認められる場合はペン B を使用した。

インスリン グラルギン

開始用量として 1 週目に投与するインスリン グラルギンの 1 日投与量を 10 単位とした。

投与 1 週目が経過した後、HOE901/AVE0010 と同一のアルゴリズムで 1 週間に 1 回用量調整した。

リキシセナチド

開始用量としてリキシセナチド 10 µg を 1 日 1 回 2 週間投与し、その後は 20 µg を維持用量として投与期間終了まで継続した。

20 µg の目標維持用量で忍容性が認められなかった場合は 10 µg に減量可能とし、減量後 4 週間以内及び投与開始 8 週以内に増量を検討することとした。20 µg の目標維持用量に到達できない又は忍容性が認められない場合、維持用量として 10 µg で継続可能とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

バッチ番号：

HOE901/AVE0010：C1040181、C1041895、C1040180、C1043088

インスリン グラルギン：C1037146、C1039561、C1042584

リキシセナチド：C1029655、C1043600、C1046240、C1035485、C1043577、C1046239、C1047828

治験薬以外の薬剤：

基礎治療：

メトホルミンを基礎治療薬として、各国で承認された添付文書に従って経口投与した。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は導入期の開始前に中止した。試験期間中各投与群ともにメトホルミンの投与を継続した。4 週間の導入期に、メトホルミンの 1 日用量を 1 週間に 1 回用量調整した。1 回の増量を最大 500 mg、最終 1 日用量を 2,000 mg 以上又は最大耐量としてランダム化時にメトホルミンを 1,500 mg/日以上投与されている患者を組み入れた。ランダム化後の投与期間、メトホルミンの投与に関連する特定の安全性の問題が認められない限り、本用量を試験終了まで維持した。

救済治療：

血糖パラメータ（FPG 及び投与後 12 週時の HbA1c）を事前に規定した基準値以内に維持するため、定期的な測定及び中央検査機関による注意喚起を行った。測定値が事前に規定した基準値を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内に血糖パラメータを低下させるために HOE901/AVE0010 群で 60 単位/20 µg 又はインスリン グラルギン群で 60 単位を超える 1 日投与量が必要な場合、治験薬及びメトホルミンに救済治療の追加を検討できることとした。

投与期間：30 週間

観察期間：約 37 週間（最長 6 週間のスクリーニング期間、30 週間の投与期間、3 日間の治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間）

評価基準：

有効性：

主要評価項目

- ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- 投与後 30 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 30 週時までの標準食負荷試験での食後 2 時間 PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量、食後 30 分間及び 1 時間の PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量
- 体重
- FPG
- 7 点 SMPG プロファイルの変化
- 投与後 30 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
- 投与後 30 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

- 投与後 30 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合
- 投与後 30 週時のインスリン グラルギンの 1 日投与量
- 救済治療を要した患者の割合

患者報告アウトカム

- TRIM-D（総スコア及び領域別スコア）、EQ-5D-3L（各項目及び visual analog scale［VAS］による健康状態の評価）、IWQoL-Lite（総スコア及び領域別スコア）、患者及び医師による全般的評価尺度を用いた治療効果（各質問に対する回答）

安全性：

- 症候性低血糖
  - 症候性低血糖（Documented）：血漿グルコースが 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下で典型的な低血糖症状を伴う事象
  - 重症低血糖（Severe）：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象
  - 症候性低血糖の疑い（Probable）：典型的な低血糖の症状があり、測定は行われなかったが、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下であることにより引き起こされたと推測される事象
- 有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与）、注射部位反応、アレルギー反応、膵関連事象（基準値上限の 2 倍を超える血清リパーゼ／アミラーゼ増加、膵炎、膵新生物）、心血管イベント、血清カルシトニン増加［20 pg/mL 以上］、ペン型注入器関連事象）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図
- 免疫原性：抗インスリン グラルギン抗体の有無、抗体価及び抗インスリン グラルギン抗体陽性患者におけるヒトインスリンに対する交差反応性、抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度

薬物動態：

血漿中総リキシセナチド濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度（HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群）

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中リキシセナチド濃度測定のために、HOE901/AVE0010 群及び治験薬を朝投与されたリキシセナチド群の患者から、Day 1 の治験薬投与後 1～4 時間、投与期間終了時（投与後 30 週時）の治験薬投与前及び投与後 1～4 時間に検体を採取した。

血漿中総リキシセナチド濃度（抗リキシセナチド抗体と結合型及び非結合型）は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（定量下限 5.5 pg/mL）を用いて測定した。

血漿中の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、バリデートされた細胞を用いた測定法（定量下限 40 pg/mL）を用いて測定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

統計手法：

患者数は、主要有効性評価項目であるベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量を指標として、共通の標準偏差を 1.1%、有意水準 2.5%（片側 t 検定）、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の真の差を 0 及び非劣性限界値を 0.3%、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の差を 0.4%と仮定したときに 95%以上の検出力で検出できるよう算出した。本仮定に基づき、本試験では 1125 名（HOE901/AVE0010 群 450 名、インスリン グラルギン群 450 名、リキシセナチド群 225 名）の患者で評価可能とした。

有効性解析は、治験薬投与中止後又は救済治療後の評価を含め、試験期間中に収集された有効性変数を用いて modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。mITT 集団は、ランダム化され、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は mixed-effect model with repeated measures（MMRM）を用いて解析した。MMRM モデルには、投与群、割付け因子、時点、投与群と時点の交互作用及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c と時点の交互作用を共変量として含めた。本モデルから、ベースラインから投与後 30 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%信頼区間を算出した。

主要有効性評価項目について、last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した共分散分析（ANCOVA）、30 週間の投与期間を完了した患者を含む ANCOVA、投与後 30 週時の欠測値に多重代入法を適用した ANCOVA、救済治療後の測定値を除く MMRM モデル、及び投与期間中（治験薬の初回投与日から最終投与日の 14 日後又は救済治療開始日のうちいずれか早い方の時点までの期間）の規定来院時に測定された HbA1c のみを含む MMRM モデルを用いた感度分析を行った。主要有効性評価項目について、上述と同様の MMRM モデルを用いて、サブグループ（人種、民族、年齢、性別、ベースラインの BMI、ベースラインの HbA1c、スクリーニング時のメトホルミン以外の経口血糖降下薬の使用、国）別の治療効果を評価した。本モデルには、サブグループ因子、投与群とサブグループ因子の交互作用、時点とサブグループ因子の交互作用、投与群と時点とサブグループ因子の交互作用を固定効果として追加した。

連続変数の副次有効性評価項目は同様の MMRM 又は ANCOVA モデルを用いて解析し、カテゴリー変数の副次有効性評価項目は割付け因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

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た。主要有効性評価項目について、リキシセナチドに対する HOE901/AVE0010 の優越性及びインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性の両方の主要仮説が成立した場合、HOE901/AVE0010 の有効性について以下の順に従って検定を行った：インスリン グラルギンに対する食後 2 時間の血漿グルコースエクスカーション、インスリン グラルギンに対する体重、リキシセナチドに対する FPG、リキシセナチドに対する 7 点 SMPG の 1 日の平均値、インスリン グラルギンに対する体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合、インスリン グラルギンに対する HbA1c（優越性の検定）、インスリン グラルギンに対する 7 点 SMPG の 1 日の平均値、インスリン グラルギンに対する体重増加及び症候性低血糖を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合、インスリン グラルギンに対するインスリン グラルギン投与量、インスリン グラルギンに対する FPG。有意水準 5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。

患者報告アウトカムは MMRM 及び記述統計を用いて解析した。

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。治験薬の初回投与日から最終投与日の 3 日後までの期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団を対象に記述的に行った。薬物動態解析対象集団は、ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された患者のうち、少なくとも 1 つの評価可能な血漿中リキシセナチドの分析結果を有する全ての患者の集団と定義した。

要約：

集団の特性：

1170 名の患者がランダム化された（HOE901/AVE0010 群 469 名、インスリン グラルギン群 467 名、リキシセナチド群 234 名）。mITT 集団は 1167 名（ベースライン後の有効性データを有していなかった 3 名［各投与群でそれぞれ 1 名］を除く）、安全性解析対象集団は 1169 名（治験薬の投与を受けなかったリキシセナチド群の 1 名を除く）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。ランダム化された患者集団の年齢の中央値は 59.0 歳、糖尿病罹病期間の平均値は 9 年、BMI の平均値は 32 kg/m^2 であった。患者の 90.1%（1054/1170 名）が白人であり、50.6%（592/1170 名）が男性であった。

有効性の結果：

主要有効性評価項目：

ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量において、本試験の主要目的であるリキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性及びインスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の非劣性が示された。さらに、段階的な検定手順に従いインスリン グラルギン群に対する優越性を検証した結果、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された。

HbA1c の平均値はベースラインで各投与群ともに約 8.1%、投与後 30 週時で HOE901/AVE0010 群 6.50%、インスリン グラルギン群 6.81%及びリキシセナチド群 7.31%であり、ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量（調整平均）は HOE901/AVE0010 群で−1.63%、インスリン グラルギン群で−1.34%及びリキシセナチド群で−0.85%であった。

HbA1c の変化量（調整平均）の HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は−0.78%（95%信頼区間：−0.898, −0.665%）であり、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（$p < 0.0001$）。

HbA1c の変化量（調整平均）の HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.29%（95%信頼区間：−0.384, −0.194%）であり、差の両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.3%を下回ったため、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の非劣性が示された。さらに、段階的な検定手順に従い優越性を検証した結果、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（$p < 0.0001$）。

これらの結果は複数の感度分析及びサブグループ解析において頑健性が示された。

副次有効性評価項目：

投与後 30 週時に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 73.7%（345/468 名）、インスリン グラルギン群で 59.4%（277/466 名）及びリキシセナチド群で 33.0%（77/233 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群との群間差（95%信頼区間）はそれぞれ 14.31%（8.37, 20.25%）及び 40.61%（33.63, 47.59%）であり、インスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。さらに、HbA1c が 6.5%以下を達成した患者の割合においても、HOE901/AVE0010 群で 55.8%（261/468 名）、インスリン グラルギン群で 39.5%（184/466 名）及びリキシセナチド群で 19.3%（45/233 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群との群間差（95%信頼区間）はそれぞれ 16.35%（10.13, 22.58%）及び 36.38%（29.81, 42.95%）であり、インスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高か

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

った。

ベースラインから投与後 30 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（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−41.67 mg/dL（−2.31 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−3.23 mg/dL（−0.18 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−38.44 mg/dL（−2.13 mmol/L）であり、食後血糖コントロールがインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に改善したことが示された（p < 0.0001）。ベースラインから投与後 30 週時までのリキシセナチド群における 2 時間のグルコースエクスカーションの変化量は−58.11 mg/dL（−3.23 mmol/L）であり、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は 16.44 mg/dL（0.91 mmol/L）であった。ベースラインから投与後 30 週時までの食後 2 時間 PPG の変化量（調整平均）においては、HOE901/AVE0010 群で−102.39 mg/L（−5.68 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−59.55 mg/dL（−3.31 mmol/L）及びリキシセナチド群で−82.57 mg/dL（−4.58 mmol/L）であり、食後 2 時間 PPG はインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。食後 30 分及び 1 時間のグルコースエクスカーション及び PPG においても一貫した結果が得られた。

ベースラインから投与後 30 週時までの体重の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−0.29 kg、インスリン グラルギン群で 1.11 kg、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−1.40 kg（95%信頼区間：−1.891, −0.910 kg）であり、体重はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に減少した（p < 0.0001）。リキシセナチド群の体重の変化量は−2.30 kg であり、体重の減少は HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群と比較してリキシセナチド群で大きかった。

ベースラインから投与後 30 週時までの FPG の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−62.39 mg/dL（−3.46 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−58.95 mg/dL（−3.27 mmol/L）及びリキシセナチド群で−27.02 mg/dL（−1.50 mmol/L）であり、FPG の低下は HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であり、リキシセナチド群で小さかった。FPG の変化量の HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群との群間差はそれぞれ−3.45 mg/dL（−0.19 mmol/L）及び−35.38 mg/dL（−1.96 mmol/L）であり、FPG の低下はリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に大きかった（p < 0.0001）。

ベースラインから投与後 30 週時までの 7 点 SMPG の 1 日平均値の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−60.36 mg/dL（−3.35 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−47.87 mg/dL（−2.66 mmol/L）及びリキシセナチド群で−35.11 mg/dL（−1.95 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群との群間差はそれぞれ−12.49 mg/dL（−0.69 mmol/L）及び−25.24 mg/dL（−1.40 mmol/L）であり、7 点 SMPG の 1 日平均値はインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（いずれも p < 0.0001）。投与後 30 週時の各時点における 7 点 SMPG プロファイルでは、HOE901/AVE0010 群の全ての評価時点で SMPG がベースラインから低下し、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった朝食前の評価時点を除き、その他の全ての評価時点でインスリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。

投与後 30 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は、HOE901/AVE0010 群で 43.2%（202/468 名）、インスリン グラルギン群で 25.1%（117/466 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 18.08%であり、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（p < 0.0001）。投与後 30 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は、リキシセナチド群で 27.9%（65/233 名）、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差は 15.22%であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。

投与後 30 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 53.6%（251/468 名）、インスリン グラルギン群で 44.4%（207/466 名）及びリキシセナチド群で 30.5%（71/233 名）であり、イン

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

スリン グラルギン群及びリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。

投与後 30 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 31.8%（149/468 名）、インスリン グラルギン群で 18.9%（88/466 名）及びリキシセナチド群で 26.2%（61/233 名）であり、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 群とインスリン グラルギン群との群間差：12.98%、p < 0.0001）、リキシセナチド群と比較して数値的に高かった。

投与後 30 週時のインスリン グラルギンの 1 日投与量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で 39.77 単位、インスリン グラルギン群で 40.46 単位、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.69 単位であり、統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.4857）。

投与後 30 週時の HOE901/AVE0010 群でのリキシセナチドの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 15.51 ± 4.06 µg であり、最終投与量が 15〜20 µg であった患者の割合は 58.6%（275/469 名）であった。リキシセナチド群では、最終投与量が 20 µg であった患者の割合は 88.8%（207/233 名）であった。

救済治療を要した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 3.6%（17/468 名）、インスリン グラルギン群で 3.4%（16/466 名）及びリキシセナチド群で 12.4%（29/233 名）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群で低かった。

患者報告アウトカム：

TRIM-D 総スコア及び EQ-5D-3L スコアでは投与群間でほぼ同程度の改善が見られたが、TRIM-D 糖尿病管理領域スコアでは、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で高い改善が認められた（HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群との群間差：3.8、95%信頼区間：0.95, 6.63）。

患者及び医師による全般的評価尺度を用いた治療効果については、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群でおおむね同程度であり、リキシセナチド群で低かった。治療により糖尿病が完全にコントロールされた又は著明に改善したと判断された割合は、患者の評価で HOE901/AVE0010 群 89.1%（400/449 名）、インスリン グラルギン群 88.8%（395/445 名）、医師の評価で HOE901/AVE0010 群 86.6%（399/461 名）、インスリン グラルギン群 84.3%（388/460 名）であり、両投与群ともに高かった。なお、医師の評価で治療により糖尿病が完全にコントロールされたと判断された割合は、HOE901/AVE0010 群で 35.6%（164/461 名）、インスリン グラルギン群で 26.3%（121/460 名）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。

安全性の結果：

HOE901/AVE0010 は 30 週間の投与期間において良好な忍容性を示し、HOE901/AVE0010 群の安全性プロファイルはインスリン グラルギン及びリキシセナチドそれぞれの既知の安全性プロファイルを反映していた。

治験薬曝露期間の中央値は 3 投与群ともに 211.0 日であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群で 25.6%（120/469 名）、インスリン グラルギン群で 23.6%（110/467 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群で 1.44 件、インスリン グラルギン群で 1.22 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。リキシセナチド群における症候性低血糖を発現した患者の割合は 6.4%（15/233 名）、曝露人年当たりの発現件数は 0.34 件であり、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群と比較して低かった。

重症低血糖はインスリン グラルギン群 1 名に 1 件報告された。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 56.9%（267/469 名）、インスリン グラルギン群

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

で 48.6%（227/467 名）及びリキシセナチド群で 67.4%（157/233 名）であった。

死亡は 7 名報告され、TEAE による死亡が 6 名（HOE901/AVE0010 群 2 名、インスリン グラルギン群 3 名、リキシセナチド群 1 名）、治験薬投与終了後の有害事象の発現による死亡がインスリン グラルギン群の 1 名に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 3.8%（18/469 名）、インスリン グラルギン群で 4.1%（19/467 名）及びリキシセナチド群で 3.9%（9/233 名）であり、各投与群で同程度であった。

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 群で 2.6%（12/469 名）、インスリン グラルギン群で 1.9%（9/467 名）及びリキシセナチド群で 9.0%（21/233 名）であり、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群と比較してリキシセナチド群で高かった。これは、「胃腸障害」（器官別大分類［SOC］）に分類される治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合がリキシセナチド群で高かったことに起因していた（HOE901/AVE0010 群 0.9%［4/469 名］、インスリン グラルギン群 0.2%［1/467 名］、リキシセナチド群 5.2%［12/233 名］）。また、「蕁麻疹」により治験薬の投与中止に至った患者が HOE901/AVE0010 群の 0.6%（3/469 名）に認められた。

HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群で発現割合の高かった基本語（PT）別の TEAE は、「悪心」（HOE901/AVE0010 群 9.6%［45/469 名］、インスリン グラルギン群 3.6%［17/467 名］、リキシセナチド群 24.0%［56/233 名］）及び「下痢」（HOE901/AVE0010 群 9.0%［42/469 名］、インスリン グラルギン群 4.3%［20/467 名］、リキシセナチド群 9.0%［21/233 名］）であった。治験薬投与開始初期の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 群で低かった。インスリン グラルギン群で発現割合の高かった PT 別の TEAE は「鼻咽頭炎」（5.4%［25/467 名］）及び「上気道感染」（4.9%［23/467 名］）であった。

注射部位反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 2.6%（12/469 名）、インスリン グラルギン群で 1.7%（8/467 名）及びリキシセナチド群で 3.0%（7/233 名）であり、いずれの投与群においてもおおむね低かった。重篤と判断された注射部位反応は認められなかった。「注射部位紅斑」により治験薬の投与中止に至った患者がリキシセナチド群の 1 名に認められた。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 1.3%（6/469 名）、インスリン グラルギン群で 0.6%（3/467 名）及びリキシセナチド群で 0.9%（2/233 名）であり、いずれの投与群においても低かった。アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象として、「蕁麻疹」が HOE901/AVE0010 群で 0.6%（3/469 名）及びリキシセナチド群で 0.4%（1/233 名）、「アナフィラキシー反応」がリキシセナチド群で 0.4%（1/233 名）に認められた。HOE901/AVE0010 群の「蕁麻疹」以外のアレルギー性事象として、「血管浮腫」、「口唇腫脹」及び「アレルギー性浮腫」が各 1 名に認められたが、アレルギー反応評価委員会によりいずれも治験薬との因果関係は否定された。

膵安全性評価委員会によって膵炎と判定された事象はなかった。治験責任医師から報告された「膵炎」（PT）に分類される TEAE はなかった。膵癌がインスリン グラルギン群で 1 名に認められた。

心血管イベント評価委員会により心血管イベントと判定された事象を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 0.4%（2/469 名）、インスリン グラルギン群で 1.5%（7/467 名）及びリキシセナチド群で 0.9%（2/233 名）であり、いずれの投与群においても少数であった。

血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE がインスリン グラルギン群で 0.2%（1/467 名）に認められ、HOE901/AVE0010 群又はリキシセナチド群では認められなかった。

ペン型注入器に関連する事象は、HOE901/AVE0010 群で 5.3%（25/469 名）、インスリン グラルギン群で 2.1%（10/467 名）及びリキシセナチド群で 3.9%（9/233 名）に報告された。ペン型注入器に関連する事象のうち症候性低血糖又は高血糖に関連する事象等、臨床的に問題となる事象の報告はなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

ALT 増加に関連する TEAE が認められた患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 0.2%（1/469 名）、インスリン グラルギン群で 0.4%（2/467 名）及びリキシセナチド群で 0.4%（1/233 名）であり、いずれの投与群においても少数であった。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

いずれの投与群においても治験薬の症候性過量投与の報告はなかった。

妊娠の報告はなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図において特定の安全性の懸念は認められなかった。

30 週間の投与期間において、抗インスリン グラルギン抗体の産生に HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群に臨床的に意味のある明らかな違いは認められなかった。抗インスリン グラルギン抗体の抗体価又はヒトインスリンとの交差反応性にリキシセナチドによる影響は認められず、HOE901/AVE0010 は各単剤と同様の免疫原性を有することが示唆された。

30 週間の投与期間に抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合の増加が HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群ともに認められたが、多くの抗体陽性患者の抗体濃度は定量下限未満であった。

全体として、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いずれにおいても、抗体陽性患者と陰性患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。HOE901/AVE0010 群において、抗体産生と注射部位反応又はアレルギー反応との関連性は示唆されなかった。

薬物動態の結果：

Day 1 及び投与後 30 週時における抗リキシセナチド抗体陽性又は陰性別の総リキシセナチド濃度（中央値）は、HOE901/AVE0010 群の抗体陰性患者で 11.10 pg/mL 及び 54.70 pg/mL、抗体陽性患者で 20.40 pg/mL 及び 375.00 pg/mL、リキシセナチド群の抗体陰性患者で 45.05 pg/mL 及び 112.50 pg/mL、抗体陽性患者で 41.10 pg/mL 及び 648.00 pg/mL であり、投与後 30 週時に総リキシセナチド濃度の Day 1 からの増加が抗体陽性患者及び陰性患者ともに認められ、その増加は両投与群ともに抗体陰性患者と比較して抗体陽性患者でより顕著であった。

Day 1 及び投与後 30 週時における抗リキシセナチド抗体陽性又は陰性別の薬理活性のあるリキシセナチド濃度（中央値）は、HOE901/AVE0010 群の抗体陰性患者で定量下限未満及び 161.15 pg/mL、抗体陽性患者で 59.10 pg/mL 及び 144.65 pg/mL、リキシセナチド群の抗体陰性患者で 105.80 pg/mL 及び 287.55 pg/mL、抗体陽性患者で定量下限未満及び 392.95 pg/mL であり、投与後 30 週時に抗体の有無にかかわらずおおむね同程度の増加が認められた。投与後 30 週時に薬理活性のあるリキシセナチド濃度／総リキシセナチド濃度の Day 1 からの低下が抗リキシセナチド抗体陽性患者に認められ（抗体陽性患者における投与後 30 週時の薬理活性のあるリキシセナチド濃度／総リキシセナチド濃度［中央値］は HOE901/AVE0010 群で 0.500、リキシセナチド群で 0.632）、リキシセナチドが抗リキシセナチド抗体と結合することが示唆された。

全般的に、HOE901/AVE0010 投与によるリキシセナチドの薬物動態プロファイルは、リキシセナチドの単剤投与及びリキシセナチドの臨床開発プログラムでこれまでに得られたリキシセナチドの薬物動態プロファイルと同様であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC12404

結論：

HOE901/AVE0010 は、各配合成分の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、インスリン療法開始時に一般的に懸念される体重増加を抑制しながら、インスリン グラルギンと比較して低血糖のリスクを増加させることなく、より多くの患者が HbA1c の目標値に到達した。さらに、リキシセナチドの投与開始初期に認められる胃腸障害のリスクが HOE901/AVE0010 投与により軽減された。

HOE901/AVE0010 は、空腹時血糖の目標値に達するようインスリン グラルギンの用量を調整すると同時にリキシセナチドの緩やかな漸増を可能にするため、個々の患者の状態に合わせた治療が可能となり、GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドの消化器症状を軽減し、患者のアドヒアランスの向上が期待される。

本試験により、経口血糖降下薬で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、HOE901/AVE0010 が新たな治療の選択肢となり得る根拠が示された。

報告書の日付：2015 年 11 月 25 日

2.11 [EFC12405 試験] 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.5.1-5]

2.11.1 概要

概要を以下に示す。

表 32 - 概要（EFC12405 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC12405
治験の標題：2 型糖尿病患者を対象としたメトホルミン併用時又は非併用時のインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（HOE901/AVE0010）の有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較するランダム化、30 週間、実薬対照、非盲検、2 群、並行群間、多施設共同試験
治験調整医師：[redacted]（[redacted]）
治験実施医療機関：187 施設（18 か国）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2014 年 1 月 27 日 最後の患者の完了日：2015 年 7 月 9 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： 主要目的： ベースラインから投与後 30 週時までのヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量について、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。 副次目的： • 30 週間のインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の効果を評価する。 - HbA1c の目標値を達成した患者の割合 - 標準食負荷試験における食後 2 時間血漿グルコース（PPG）及びグルコースエクスカーション - 体重 - 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）プロファイル - 体重増加又は症候性低血糖を伴わずに HbA1c の目標値を達成した患者の割合 - インスリン グラルギンの 1 日投与量 - 空腹時血漿グルコース（FPG） • 各投与群における安全性及び忍容性を評価する。 • 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（投与群に応じて）の産生について評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

- 治験薬の初回投与後及び投与期間終了時の投与前後の血漿中総リキシセナチド濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度を評価する（HOE901/AVE0010 群のみ）。
- 以下の質問票で実施された患者報告アウトカム（PRO）を用いて各投与群における投与の影響を評価する。
  - Treatment Related Impact Measure-Diabetes（TRIM-D）
  - EuroQol-5 Dimensions version 3L（EQ-5D-3L）
  - Impact of Weight on Quality of Life-Lite（IWQoL-Lite）
- 患者及び医師による全般的評価尺度を用いて各投与群における治療効果を評価する。

治験方法：

本試験は、非盲検、ランダム化、実薬対照、2 群、投与期間 30 週間、並行群間、国際共同、多施設共同試験であり、HOE901/AVE0010 又はインスリン グラルギンを 1：1 の割合で患者に割り付けた。ランダム化は、治験薬投与前 1 週時の HbA1c（8%未満、8%以上）及びスクリーニング時のメトホルミンの使用（有、無）で層別化して行った。

本試験は以下の 3 期間で構成された。

- スクリーニング期間（最長 8 週間）
  - 最長 2 週間のスクリーニング期と 6 週間の導入期を含む。導入期に、インスリン グラルギンに切替え（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る場合）又はインスリン グラルギンを継続し、必要に応じて用量調整を行った。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は導入期の開始前に中止し、メトホルミンの投与のみを継続した。
- 投与期間（30 週間）
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）

患者数：

予定：700 名（各群 350 名）

ランダム化：736 名（HOE901/AVE0010 群：367 名、インスリン グラルギン群：369 名）

投与：730 名（HOE901/AVE0010 群：365 名、インスリン グラルギン群：365 名）

評価：

有効性：731 名（HOE901/AVE0010 群：366 名、インスリン グラルギン群：365 名）

安全性：730 名（HOE901/AVE0010 群：365 名、インスリン グラルギン群：365 名）

薬物動態：356 名（HOE901/AVE0010 群のみ）

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

診断及び選択基準：

主な選択基準：

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、スクリーニング来院前 6 か月以上基礎インスリンによる治療を継続し、2 か月以上 1 日 15～40 単位の一定の基礎インスリン投与量を維持している患者で、3 か月以上の基礎インスリン又は基礎インスリンと経口血糖降下薬 1～2 剤（メトホルミン、スルホニルウレア［SU］剤、速効型インスリン分泌促進剤、ナトリウム・グルコース共輸送体 2［SGLT2］阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4［DPP-4］阻害剤）の投与で血糖コントロールが不十分であった患者（経口血糖降下薬の用量はスクリーニング来院前 3 か月以上一定であること）。

主な除外基準（ランダム化前）：

ランダム化前 1 週時の HbA1c が 7%未満又は 10%を超える患者、ランダム化前 7 日間の空腹時 SMPG の平均が 140 mg/dL（7.8 mmol/L）を超える患者、ランダム化前の直近の 3 日間から算出したインスリン グラルギンの 1 日平均投与量が 20 単位/日未満又は 50 単位/日を超える患者。

治験治療

治験薬：

被験薬：HOE901/AVE0010

対照薬：インスリン グラルギン

剤形：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010 は、無菌水溶液として、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを含有する 3 mL カートリッジを装填したディスポーザブルのプレフィルドソロスターペン型注入器で供給された。

リキシセナチドの最大投与量を 20 µg/日とし、インスリン グラルギンを 10～60 単位/日の範囲で調整できる配合比の異なる 2 種類のペン（A 及び B）が利用可能であった。

- ペン A は、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 50 µg/mL を 2：1（2 単位/1 µg）の配合比で含有した。HOE901/AVE0010 の 1 日投与量は、1 目盛り（1 単位/0.5 µg）刻みで 10 単位/5 µg～40 単位/20 µg の範囲で調整可能であった。
- ペン B は、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 33 µg/mL を 3：1（3 単位/1 µg）の配合比で含有した。HOE901/AVE0010 の 1 日投与量は、1 目盛り（1 単位/0.33 µg）刻みで 30 単位/10 µg～60 単位/20 µg の範囲で調整可能であった。

HOE901/AVE0010 の許容される 1 日最大投与量をインスリン グラルギン 60 単位/リキシセナチド 20 µg とした。

インスリン グラルギン

インスリン グラルギンは、無菌水溶液として、インスリン グラルギン 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プレフィルドペン型注入器で供給された。投与量は 1 目盛り（1 単位）刻みで調整可能であり、インスリン グラルギンの許容される 1 日最大投与量を 60 単位とした。

投与経路：皮下投与

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

投与方法：

HOE901/AVE0010

1 日 1 回朝食前 1 時間以内（0～60 分）に自己投与した。

インスリン グラルギン

1 日 1 回毎日ほぼ同時刻に自己投与した。

用量：

導入期：

導入期に投与する基礎インスリンはインスリン グラルギンのみとした。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る場合、導入期開始時にインスリン グラルギンに切り替えた。投与時間は患者及び治験責任医師／分担医師の判断で導入期開始時に決定した。投与時間は導入期間中ほぼ同時刻とした。導入期の期間中は、低血糖を伴うことなく、空腹時 SMPG の平均値が 140 mg/dL（7.8 mmol/L）以下になるように用量調整した。

投与期間：

リキシセナチドの推奨開始用量は 10 µg 1 日 1 回 2 週間投与であるため、HOE901/AVE0010 群ではリキシセナチドの用量を 1 日 10 µg とし、ランダム化前のインスリン グラルギンの投与量に応じてペン A（インスリン グラルギン 20 単位）又はペン B（インスリン グラルギン 30 単位）のいずれかを用いて投与を開始した。ランダム化前のインスリン グラルギンの投与量が 30 単位未満の場合 HOE901/AVE0010 の開始用量はペン A を用いて 20 単位/10 µg とし、30 単位以上の場合はペン B を用いて 30 単位/10 µg とした。

インスリン グラルギン群では、ランダム化前の投与量と同単位を開始用量とした。

HOE901/AVE0010 とインスリン グラルギンは、患者のインスリン必要量に応じて同一のアルゴリズムで用量調整した。HOE901/AVE0010 群は投与 2 週目、インスリン グラルギン群は投与 1 週目が経過した後、低血糖の発現を避け、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に到達及び維持するために、1 週間に 1 回用量調整した。

HOE901/AVE0010 群では、インスリン グラルギンの必要量が 10～40 単位/日の場合にペン A を使用し、41～60 単位/日の場合にペン B を使用した。ただし、インスリン グラルギンの必要量が 30～40 単位/日の場合、リキシセナチドの忍容性が高い場合はリキシセナチドが高用量であるペン A を使用し、悪心又は嘔吐が継続して認められる場合はペン B を使用した。

バッチ番号：

インスリン グラルギン（導入期用）：C1036603、C1037146

HOE901/AVE0010：C1040181、C1041895、C1040180

インスリン グラルギン（投与期用）：C1037146、C1039611

治験薬以外の薬剤：

基礎治療：

メトホルミンを基礎治療薬として、各国で承認された添付文書に従って経口投与した。スクリーニング開始前 3 か月以上、メトホルミンを 1,500 mg/日以上又は最大耐量で一定の用量で使用していた場合は、特定の安全性の問題が認められない限り、本用量を試験終了まで維持した。

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

救済治療：

血糖パラメータ（FPG 及び投与後 12 週時の HbA1c）を事前に規定した基準値以内に維持するため、定期的な測定及び中央検査機関による注意喚起を行った。測定値が事前に規定した基準値を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内に血糖パラメータを低下させるために HOE901/AVE0010 群で 60 単位/20 µg 又はインスリン グラルギン群で 60 単位を超える 1 日投与量が必要な場合、治験薬及びメトホルミン（投与されている場合）に救済治療の追加を検討できることとした。

投与期間：30 週間

観察期間：約 39 週間（最長 8 週間のスクリーニング期間、30 週間の投与期間、3 日間の治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間）

評価基準：

有効性：

主要評価項目

- ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- 投与後 30 週時に HbA1c が 6.5%以下を達成した患者の割合
- 投与後 30 週時に 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 30 週時までの標準食負荷試験での食後 2 時間 PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量、食後 30 分間及び 1 時間の PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量
- ベースラインから投与後 30 週時までの体重の変化量
- ベースラインから投与後 30 週時までの FPG の変化量
- ベースラインから投与後 30 週時までの 7 点 SMPG プロファイルの変化（各時点及び 1 日の平均値）
- 投与後 30 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
- 投与後 30 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合
- 投与後 30 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合
- ベースラインから投与後 30 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
- 30 週間の投与期間に救済治療を要した患者の割合

患者報告アウトカム

- TRIM-D（総スコア及び領域別スコア）、EQ-5D-3L（各項目及び visual analog scale［VAS］による健康状態の評価）、IWQoL-Lite（総スコア及び領域別スコア）、患者及び医師による全般的評価尺度を用いた治療効果（各質問に対する回答）

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

安全性：

- 症候性低血糖
  - 症候性低血糖（Documented）：血漿グルコースが 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下で典型的な低血糖症状を伴う事象
  - 重症低血糖（Severe）：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象
  - 症候性低血糖の疑い（Probable）：典型的な低血糖の症状があり、測定は行われなかったが、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下であることにより引き起こされたと推測される事象
- 有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与）、注射部位反応、アレルギー反応、膵関連事象（基準値上限の 2 倍を超える血清リパーゼ／アミラーゼ増加、膵炎、膵新生物）、心血管イベント、血清カルシトニン増加［20 pg/mL 以上］、ペン型注入器関連事象）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図
- 免疫原性：抗インスリン グラルギン抗体の有無、抗体価及び抗インスリン グラルギン抗体陽性患者におけるヒトインスリンに対する交差反応性、抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度

薬物動態：

血漿中総リキシセナチド濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度（HOE901/AVE0010 群のみ）

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中リキシセナチド濃度測定のために、HOE901/AVE0010 群の患者から、Day 1 の治験薬投与後 1～4 時間、投与期間終了時（投与後 30 週時）の治験薬投与前及び投与後 1～4 時間に検体を採取した。

血漿中総リキシセナチド濃度（抗リキシセナチド抗体と結合型及び非結合型）は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（定量下限 5.5 pg/mL）を用いて測定した。

血漿中の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、バリデートされた細胞を用いた測定法（定量下限 40 pg/mL）を用いて測定した。

統計手法：

患者数は、主要有効性評価項目であるベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量を指標として、共通の標準偏差を 1.1%、有意水準 5%（両側 t 検定）、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の差を 0.4%と仮定したときに 95%以上の検出力で検出できるよう算出した。本仮定に基づき、本試験では 700 名（各群 350 名）の患者で評価可能とした。

有効性解析は、治験薬投与中止後又は救済治療後の評価を含め、試験期間中に収集された有効性変数を用いて modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。mITT 集団は、ランダム化され、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は mixed-effect model with repeated measures（MMRM）を用いて解析した。MMRM モデルには、投与群、割付け因子、時点、投与群と時点の交互作用及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c と時点の交互作用を共変量として含めた。本モデルから、ベースラインから投与後 30 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%信頼区間を算出した。

主要有効性評価項目について、last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した共分

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

散分析（ANCOVA）、30 週間の投与期間を完了した患者を含む ANCOVA、救済治療後の測定値を除く MMRM モデル、及び投与期間中（治験薬の初回投与日から最終投与日の 14 日後又は救済治療開始日のうちいずれか早い方の時点までの期間）の規定来院時に測定された HbA1c のみを含む MMRM モデルを用いた感度分析を行った。主要有効性評価項目について、上述と同様の MMRM モデルを用いて、サブグループ（人種、民族、年齢、性別、ベースラインの BMI、ベースラインの HbA1c、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無、国、スクリーニング時に使用していた経口血糖降下薬の薬剤数）別の治療効果を評価した。

連続変数の副次有効性評価項目は同様の MMRM 又は ANCOVA モデルを用いて解析し、カテゴリー変数の副次有効性評価項目は割付け因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

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た。主要有効性評価項目について有意水準 5%で統計的な有意差が示された場合、HOE901/AVE0010 の有効性について以下の順に従って検定を行った：食後 2 時間の血漿グルコースエクスカーション、体重、7 点 SMPG の 1 日の平均値、体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合、インスリン グラルギン投与量、体重増加及び症候性低血糖を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合、FPG。有意水準 5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。

患者報告アウトカムは MMRM 及び記述統計を用いて解析した。

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。治験薬の初回投与日から最終投与日の 3 日後までの期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団を対象に記述的に行った。薬物動態解析対象集団は、ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された患者のうち、少なくとも 1 つの評価可能な血漿中リキシセナチドの分析結果を有する全ての患者の集団と定義した。

要約：

集団の特性：

736 名の患者がランダム化された（HOE901/AVE0010 群 367 名、インスリン グラルギン群 369 名）。mITT 集団は 731 名、安全性解析対象集団は 730 名であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。ランダム化された患者集団の 91.7%（675/736 名）は白人であり、年齢の中央値は 60 歳、糖尿病罹病期間の平均値は約 12 年であった。スクリーニング時の BMI の中央値は約 31 kg/m^2、患者の 58.6%（431/736 名）は BMI 値が 30 kg/m^2 以上であり、患者の多くが肥満に該当した。

有効性の結果：

主要有効性評価項目：

本試験の主要目的であるベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量において、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された。

HbA1c の患者全体のスクリーニング時の平均値は 8.53%、導入期後のベースライン時の平均値は 8.08%であり、導入期後に低下が見られた。投与後 30 週時の HbA1c の平均値は HOE901/AVE0010 群で 6.94%、インスリン グラルギン群で 7.48%、ベースラインから投与後 30 週時までの HbA1c の変化量（調整平均）は HOE901/AVE0010 群で−1.13%、インスリン グラルギン群で−0.62%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.52%（95%信頼区間：−0.633, −0.397%）であり、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（$p < 0.0001$）。

これらの結果は複数の感度分析において頑健性が示された。また、サブグループ解析ではいずれも一貫し

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

た結果が示され、HOE901/AVE0010 群の 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有無による影響は認められなかった。

副次有効性評価項目：

投与後 30 週時に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 54.9%（201/366 名）、インスリン グラルギン群で 29.6%（108/365 名）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。HbA1c が 6.5%以下を達成した患者の割合においても一貫した結果が示された（HOE901/AVE0010 群 33.9%［124/366 名］、インスリン グラルギン群 14.2%［52/365 名］）。

ベースラインから投与後 30 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（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−70.24 mg/dL（−3.90 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−8.42 mg/dL（−0.47 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−61.82 mg/dL（−3.43 mmol/L）であり、食後血糖コントロールがインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に改善したことが示された（p < 0.0001）。ベースラインから投与後 30 週時までの食後 2 時間 PPG の変化量（調整平均）においても、HOE901/AVE0010 群で−85.11 mg/L（−4.72 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−25.09 mg/dL（−1.39 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−60.02 mg/dL（−3.33 mmol/L）（95%信頼区間：−70.066, −49.969 mg/dL［−3.889, −2.774 mmol/L］）であり、食後 2 時間 PPG はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。

ベースラインから投与後 30 週時までの体重の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−0.67 kg、インスリン グラルギン群で 0.70 kg、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−1.37 kg（95%信頼区間：−1.808, −0.930 kg）であり、体重はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に減少した（p < 0.0001）。

ベースラインから投与後 30 週時までの 7 点 SMPG の 1 日平均値の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−27.05 mg/dL（−1.50 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−10.88 mg/dL（−0.60 mmol/L）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−16.16 mg/dL（−0.90 mmol/L）であり、7 点 SMPG の 1 日平均値はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（p < 0.0001）。投与後 30 週時の各時点における 7 点 SMPG プロファイルでは、HOE901/AVE0010 群の全ての評価時点で SMPG がベースラインから低下し、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった朝食前の評価時点を除き、その他の全ての評価時点でインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で大きく低下した。

投与後 30 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は、HOE901/AVE0010 群で 34.2%（125/366 名）、インスリン グラルギン群で 13.4%（49/365 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 20.82%であり、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（p < 0.0001）。

投与後 30 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 31.7%（116/366 名）、インスリン グラルギン群で 18.6%（68/365 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 13.22%（95%信頼区間：7.12, 19.32%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。

投与後 30 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、30 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 19.9%（73/366 名）、インスリン グラルギン群で 9.0%（33/365 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 10.94%（95%信頼区間：5.93, 15.96%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

ベースラインから投与後 30 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（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で 10.64 単位、インスリン グラルギン群で 10.89 単位、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.26 単位であり、統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.7362）。投与後 30 週時のインスリン グラルギンの 1 日投与量の平均は両投与群で約 47 単位であった。インスリンの最終投与量は多くの患者で 40 単位超 60 単位以下であった。投与後 30 週時の HOE901/AVE0010 群でのリキシセナチドの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 16.87 ± 3.22 µg であり、最終投与量が 15〜20 µg であった患者の割合は 68.8%（251/365 名）であった。

FPG の患者全体のスクリーニング時の平均値は約 143.9 mg/dL（8.0 mmol/L）、導入期後のベースライン時の平均値は約 132.0 mg/dL（7.3 mmol/L）であり、導入期後に低下が見られた。投与後 30 週時の FPG の平均値は HOE901/AVE0010 群で 122.14 mg/dL（6.78 mmol/L）、インスリン グラルギン群で 120.45 mg/dL（6.69 mmol/L）であった。この結果はインスリン グラルギン投与量が両投与群ともに適切に調整されたことを支持した。

救済治療を要した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 2.7%（10/366 名）、インスリン グラルギン群で 6.0%（22/365 名）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−3.35%であった（95%信頼区間：−6.33, −0.36%）。

患者報告アウトカム：

TRIM−D 総スコアでは両投与群で同程度の改善が見られた。TRIM-D 糖尿病管理領域及び EQ-5D-3L スコアでは、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高い改善が認められた。IWQoL-Lite 総スコアはインスリン グラルギン群ではほとんど変化がなかったが、HOE901/AVE0010 群で改善が認められた。

患者及び医師による全般的評価尺度を用いた治療効果については、治療により糖尿病が完全にコントロールされた又は著明に改善したと判断された割合はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。治療により糖尿病が完全にコントロールされたと判断された割合は、患者の評価で HOE901/AVE0010 群 30.0%（105/350 名）、インスリン グラルギン群 20.1%（72/358 名）、医師の評価で HOE901/AVE0010 群 27.0%（95/352 名）、インスリン グラルギン群 19.7%（71/360 名）であった。

安全性の結果：

HOE901/AVE0010 は良好な忍容性を示し、HOE901/AVE0010 群の安全性プロファイルはインスリン グラルギン及びリキシセナチドそれぞれの既知の安全性プロファイルを反映していた。

治験薬曝露期間の中央値は、HOE901/AVE0010 群で 211.0 日、インスリン グラルギン群で 210.0 日であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群で 40.0%（146/365 名）、インスリン グラルギン群で 42.5%（155/365 名）と同程度であった。曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群で 3.03 件、インスリン グラルギン群で 4.22 件であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でやや低かった。重症低血糖は、HOE901/AVE0010 群で 1.1%（4/365 名）に 5 件、インスリン グラルギン群で 0.3%（1/365 名）に 1 件報告された。これらのうち、HOE901/AVE0010 群の 3 名は重症低血糖の要因となる別の因子を有していた。

TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 53.4%（195/365 名）、インスリン グラルギン群で 52.3%（191/365 名）であった。

死亡は 3 名報告され、死亡に至った TEAE が HOE901/AVE0010 群 1 名（「肺炎」1 名）、インスリン グラルギン群 2 名（「胆嚢癌」1 名、「心肺不全」1 名）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 5.5%（20/365 名）、インスリン グラルギン群で 4.9%（18/365 名）であり、各投与群で同程度であった。重篤な TEAE に特定の臨床的傾向は認められなかった。

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 群で 2.7%（10/365 名）、インスリン グラルギン群で 0.8%（3/365 名）であり、両投与群ともに低かった。「胃腸障害」（SOC）による治験薬の投与中止は、HOE901/AVE0010 群で 1.1%（4/365 名）に認められ、インスリン グラルギン群では認められなかった。

HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった基本語（PT）別の TEAE は、「悪心」（HOE901/AVE0010 群 10.4%［38/365 名］、インスリン グラルギン群 0.5%［2/365 名］）、「鼻咽頭炎」（HOE901/AVE0010 群 8.8%［32/365 名］）、インスリン グラルギン群 8.8%［32/365 名］）及び「頭痛」（HOE901/AVE0010 群 5.8%［21/365 名］、インスリン グラルギン群 2.7%［10/365 名］）であった。

「胃腸障害」（SOC）は HOE901/AVE0010 群 17.0%で（62/365 名）、インスリン グラルギン群で 7.9%（29/365 名）に認められ、そのうち HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった PT 別の TEAE は「悪心」（上述の発現割合と同一）、「下痢」（HOE901/AVE0010 群 4.4%［16/365 名］、インスリン グラルギン群 2.7%［10/365 名］）及び「嘔吐」（HOE901/AVE0010 群 3.6%［13/365 名］、インスリン グラルギン群 0.5%［2/365 名］）であった。

注射部位反応は HOE901/AVE0010 群では認められず、インスリン グラルギン群で 0.5%（2/365 名）のみに認められた。重篤又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された「アレルギー性鼻炎」がインスリン グラルギン群の 1 名のみに認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。HOE901/AVE0010 群でアレルギー反応と判定された事象は認められなかった。

リパーゼ又はアミラーゼの増加（基準値上限の 2 倍超）に関する TEAE において、膵安全性評価委員会によって膵炎と判定された事象はなかった。また、本試験で膵癌の報告はなかった。

心血管イベント評価委員会により心血管イベントと判定された事象は、HOE901/AVE0010 群で 1.4%（5/365 名）、インスリン グラルギン群で 1.1%（4/365 名）に認められた。

血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE がインスリン グラルギン群で 0.5%（2/365 名）に認められ、HOE901/AVE0010 群には認められなかった。

ペン型注入器に関連する事象を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 3.0%（11/365 名）、インスリン グラルギン群で 4.1%（15/365 名）と同程度であり、ペン型注入器に関連する事象のうち症候性低血糖又は高血糖に関連する事象等、臨床的に問題となる事象の報告はなかった。

ALT 増加に関連する TEAE が認められた患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 0.3%（1/365 名）、インスリン グラルギン群で 0.5%（2/365 名）であった。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

いずれの投与群においても治験薬の症候性過量投与の報告はなかった。

インスリン グラルギン群の 1 名に妊娠が報告された。当該患者は帝王切開による健康な女児の出産が報告された。HOE901/AVE0010 群に妊娠の報告はなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図において特定の安全性の懸念は認められなかった。

30 週間の投与期間において、抗インスリン グラルギン抗体陽性患者の割合は HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった。抗インスリン グラルギン抗体の抗体価又はヒトインスリンとの交差反応性にリキシセナチドの影響は認められず、HOE901/AVE0010 は各単剤と同様の免疫原性を有することが示唆された。

治験実施計画書の識別コード：EFC12405

30週間の投与期間にHOE901/AVE0010群に抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合の増加が認められたが、多くの抗体陽性患者の抗体濃度は定量下限未満であった。

全体として、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いずれにおいても、抗体陽性患者と陰性患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。HOE901/AVE0010 群に注射部位反応及びアレルギー反応は認められず、抗体産生と注射部位反応又はアレルギー反応との関連性は示唆されなかった。

薬物動態の結果：

Day 1 及び投与後 30 週時における抗リキシセナチド抗体陽性又は陰性別の総リキシセナチド濃度（中央値）は、HOE901/AVE0010 群の抗体陰性患者で 22.25 pg/mL 及び 57.10 pg/mL、抗体陽性患者で定量下限未満及び 568.00 pg/mL であり、投与後 30 週時に総リキシセナチド濃度の Day 1 からの増加が抗体陽性患者及び陰性患者ともに認められ、その増加は抗体陰性患者と比較して抗体陽性患者でより顕著であった。

Day 1 及び投与後 30 週時における抗リキシセナチド抗体陽性又は陰性別の薬理活性のあるリキシセナチド濃度（中央値）は、HOE901/AVE0010 群の抗体陰性患者で 54.00 pg/mL 及び 181.40 pg/mL、抗体陽性患者で測定値なし及び 277.70 pg/mL であった。投与後 30 週時に薬理活性のあるリキシセナチド濃度／総リキシセナチド濃度の Day 1 からの低下が抗リキシセナチド抗体陽性患者に認められ、リキシセナチドが抗リキシセナチド抗体と結合することが示唆された。

全般的に、HOE901/AVE0010 投与によるリキシセナチドの薬物動態プロファイルは、リキシセナチドの単剤投与及びリキシセナチドの臨床開発プログラムでこれまでに得られたリキシセナチドの薬物動態プロファイルと同様であった。

結論：

HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギンの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、インスリン療法強化時に一般的に懸念される体重増加を抑制しながら、インスリン グラルギンと比較して低血糖のリスクを増加させることなく、より多くの患者が HbA1c の目標値に到達した。さらに、基礎インスリンとリキシセナチド 20 µg の各単剤の併用投与と比較して、HOE901/AVE0010 投与により胃腸障害のリスクが軽減された。

本試験により、基礎インスリン又は基礎インスリンと経口血糖降下薬で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、HOE901/AVE0010 が新たな治療の選択肢となり得る根拠が示された。HOE901/AVE0010 は、空腹時血糖の目標値に達するようインスリン グラルギンの用量を調整すると同時にリキシセナチドの緩やかな漸増を可能にするため、個々の患者の状態に合わせた治療が可能となり、GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドの消化器症状を軽減し、患者のアドヒアランスの向上が期待される。

報告書の日付：2015 年 11 月 25 日

2.12 ［ACT12374 試験］2 型糖尿病患者対象第 II 相試験（海外／参考資料）

[Module 5.3.5.1-6]

2.12.1 概要

概要を以下に示す。

表 33 - 概要（ACT12374 試験）

治験実施計画書の識別コード：ACT12374
治験の標題：2 型糖尿病患者を対象としたメトホルミン併用時のインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（HOE901/AVE0010）の有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較するランダム化、24 週間、実薬対照、非盲検、2 群、並行群間、多施設共同試験
治験調整医師：[redacted]（[redacted]、[redacted]）
治験実施医療機関：67 施設（13 か国）
公表文献：該当なし（総括報告書作成時点）
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2011 年 11 月 21 日 最後の患者の完了日：2012 年 12 月 17 日
開発のフェーズ：第 II 相
目的： 主要目的： メトホルミンでコントロール不十分であった 2 型糖尿病患者を対象として、ベースラインから投与後 24 週時までのヘモグロビン A1c(HbA1c)の変化量について、インスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性を検証する。 副次目的： • ベースラインから投与後 24 週時までの標準食負荷試験における食後 2 時間血漿グルコース（PPG）及びグルコースエクスカーションの変化量について、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。 • 以下項目について HOE901/AVE0010 の効果を評価する。 - 投与後 24 週時に HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 - 投与後 24 週時の 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）プロファイル（各時点及び 1 日平均値） - 投与後 24 週時の体重 - 投与後 24 週時のインスリン グラルギンの 1 日投与量 - 投与後 24 週時の空腹時血漿グルコース（FPG） - 24 週間の投与期間に救済治療を要する患者の割合

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

- 投与後 24 週時の標準食負荷試験における食後 30 分間及び 1 時間の PPG 及びグルコースエクスカーション
- 投与後 24 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、24 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合
- 投与後 24 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

- HOE901/AVE0010 の安全性及び忍容性を評価する。
- Day 1 及び投与後 24 週時の血漿中リキシセナチドの濃度を評価する（HOE901/AVE0010 群のみ）。
- 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（投与群に応じて）の産生について評価する。

治験方法：

本試験は、非盲検、ランダム化、実薬対照、2 群、投与期間 24 週間、並行群間、国際共同、多施設共同試験であり、HOE901/AVE0010 又はインスリン グラルギンを 1：1 の割合で患者に割り付けた。ランダム化は、スクリーニング時の HbA1c（8%未満、8%以上）及び体格指数（BMI）（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）で層別化して行った。

本試験は以下の 3 期間で構成された。

- スクリーニング期間（最長 2 週間）
- 投与期間（24 週間）
- 治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（3 日間）

患者数：

予定：310 名（各群 155 名）

ランダム化：323 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、インスリン グラルギン群：162 名）

投与：323 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、インスリン グラルギン群：162 名）

評価：

有効性：323 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、インスリン グラルギン群：162 名）

安全性：323 名（HOE901/AVE0010 群：161 名、インスリン グラルギン群：162 名）

薬物動態：161 名

診断及び選択基準：

主な選択基準：

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、スクリーニング来院前 3 か月間以上 1.5 g/日以上の一定の用量のメトホルミンによる治療を受け、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 10%以下の患者。

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

治験治療

治験薬：

被験薬：HOE901/AVE0010

対照薬：インスリン グラルギン

剤形：

HOE901/AVE0010

HOE901/AVE0010は、無菌水溶液として、インスリン グラルギン100単位/mL及びリキシセナチド50 µg/mLを2：1の配合比で含有する3 mLカートリッジで供給された（再利用可能なペン型注入器［TactiPen］使用）。

インスリン グラルギン

インスリン グラルギンは、無菌水溶液として、インスリン グラルギン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プレフィルドペン型注入器で供給された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

1日1回朝食前1時間以内（0～60分）に自己投与した。

用量：

HOE901/AVE0010群及びインスリン グラルギン群ともに、インスリン グラルギンの開始用量を1日10単位とした（HOE901/AVE0010群ではインスリン グラルギン10単位/リキシセナチド5 µg）。投与1週目が経過した後、低血糖の発現を避け、空腹時SMPGの目標値80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に到達及び維持するために、患者の必要量に応じて用量調整アルゴリズムに従い1週間に1回用量調整した。

HOE901/AVE0010群では2単位/1 µgの固定比に従い用量調整し、1日最大投与量をインスリン グラルギン60単位/リキシセナチド30 µgとした。インスリン グラルギン群は60単位を超えるインスリン グラルギンの投与が可能であった。

バッチ番号：

IP0001877、IP0001902、IP0001904、IP0001905

治験薬以外の薬剤：

基礎治療：

メトホルミン1.5 g/日以上を経口投与した。試験期間中、メトホルミンの投与に関連する特定の安全性の問題が認められない限り、本用量を試験終了まで維持した。

投与期間：24週間

観察期間：約27週間（最長2週間のスクリーニング期間、24週間の投与期間、3日間の治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間）

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

評価基準：

有効性：

主要評価項目

- ベースラインから投与後 24 週時までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- ベースラインから投与後 24 週時までの標準食負荷試験における食後 2 時間 PPG
- ベースラインから投与後 24 週時までの標準食負荷試験における食後 2 時間の血漿グルコースエクスカーション
- 投与後 24 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 24 週時までの 7 点 SMPG（各時点及び 1 日の平均値）
- ベースラインから投与後 24 週時までの体重の変化量
- 24 週時のインスリン グラルギンの 1 日投与量
- ベースラインから投与後 24 週時までの FPG の変化量
- 24 週間の投与期間に救済治療を要した患者の割合
- ベースラインから投与後 24 週時までの標準食負荷試験における食後 30 分及び 1 時間の PPG 及びグルコースエクスカーション
- 投与後 24 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、24 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合
- 投与後 24 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

探索的評価項目

- 投与後 24 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、24 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合

安全性：

- 症候性低血糖
  - 症候性低血糖（Documented）：血漿グルコースが 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下で典型的な低血糖症状を伴う事象
  - 重症低血糖（Severe）：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象
  - 症候性低血糖の疑い（Probable）：典型的な低血糖の症状があり、測定は行われなかったが、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下であることにより引き起こされたと推測される事象
- 有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与、注射部位反応、アレルギー反応、基準値上限の 2 倍を超える血清リパーゼ／アミラーゼ増加、心血管イベント、血清カルシトニン増加［20 pg/mL 以上］）
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

薬物動態：

血漿中リキシセナチド濃度

免疫原性：

抗インスリン グラルギン抗体の有無、抗体価及び抗インスリン グラルギン抗体陽性患者におけるヒトインスリンに対する交差反応性、抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中リキシセナチド濃度測定のために、HOE901/AVE0010 群の患者から、治験薬投与直前、治験薬投与後 30 分～2 時間及び 2.5～4 時間に検体を採取した。治験薬投与を早期中止した場合でも、可能な限り検体を採取した。

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を定量するための血液検体は、ランダム化時と投与期間終了時の治験薬投与前に採取した。両投与群で抗インスリン グラルギン抗体を定量し、HOE901/AVE0010 を投与された患者で抗リキシセナチド抗体を定量した。治験薬投与を早期中止した場合でも、可能な限り検体を採取した。

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は、バリデートされた分析法を用いて測定した。血漿中総リキシセナチド濃度（抗リキシセナチド抗体と結合型及び非結合型）は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（定量下限 5.5 pg/mL）を用いて測定した。

統計手法：

主要有効性解析は modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。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 1 回以上投与された患者のうち、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（ベースラインから投与後 24 週までの HbA1c の変化量）は、投与群（HOE901/AVE0010、インスリン グラルギン）、割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時の BMI［30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上］）及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

インスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性について、有意水準 2.5%、HbA1c 変化量の非劣性限界値 0.4%として片側検定を行った。mITT 集団の HOE901/AVE0010 とインスリン グラルギンとの差の両側 95%信頼区間の上限が 0.4%以下を満たす場合、非劣性が示されることとした。非劣性が成立した場合、主要有効性評価項目についてインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性を検証することとした。

連続変数の副次有効性評価項目は、同様の ANCOVA モデルを用いて解析し、投与群、割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時の BMI［30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上］）及び国を固定効果、対応するパラメータのベースライン値を共変量として含めた。本試験ではインスリンの治療歴のない患者を対象としたため、インスリン グラルギンの投与量は本モデルに含めなかった。

カテゴリー変数の副次有効性評価項目は、割付け因子（スクリーニング時の HbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時の BMI［30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上］）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。治験薬の初回投与日から最終投与日の 3 日後までの期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

（TEAE）と定義した。

要約：

集団の特性：

323 名の患者がランダム化された（HOE901/AVE0010 群 161 名、インスリン グラルギン群 162 名）。ランダム化された全ての患者が治験薬を投与され、mITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

人口統計学的特性及びベースライン特性に、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。ランダム化された患者集団の 98.5%（318/323 名）は白人であり、年齢の中央値は 58 歳であった。治験薬の投与を完了した患者の割合は両投与群ともに高かった（HOE901/AVE0010 群 93.2%［150/161 名］、インスリン グラルギン群 98.1%［159/162 名］）。

有効性の結果：

投与後 24 週時の HbA1c の平均値は HOE901/AVE0010 群で 6.3%、インスリン グラルギン群で 6.5%、ベースラインから投与後 24 週までの HbA1c の変化量（調整平均）は HOE901/AVE0010 群で−1.82%、インスリン グラルギン群で−1.64%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−0.17%（95%信頼区間：−0.312, −0.037%）であり、差の両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回ったため、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の非劣性が示された。さらに、段階的な検定手順に従い優越性を検証した結果、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（p = 0.0130）。

ベースラインから投与後 24 週までの HbA1c の変化量に、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違いは認められなかった。

ベースラインから投与後 24 週までの標準食負荷試験での食後 2 時間 PPG 及びグルコースエクスカーションの変化量（調整平均）において、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差はそれぞれ−57.07 mg/dL（−3.17 mmol/L）及び−58.43 mg/dL（−3.24 mmol/L）であり、食後血糖コントロールがインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に改善したことが示された（いずれも p < 0.0001）。食後 30 分及び 1 時間の PPG 及びグルコースエクスカーションにおいても一貫した結果が得られた。

ベースラインから投与後 24 週時までの 7 点 SMPG の 1 日平均値の変化量（調整平均）において、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−5.48 mg/dL（−0.30 mmol/L）であり、7 点 SMPG の 1 日平均値はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に低下した（p = 0.0154）。

ベースラインから投与後 24 週時までの体重の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−0.97 kg、インスリン グラルギン群で 0.48 kg、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は−1.44 kg（95%信頼区間：−2.110, −0.773 kg）であり、体重はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に減少した（p < 0.0001）。

投与後 24 週時のインスリン グラルギンの 1 日投与量の平均は、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった（HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差：−3.24 単位、95%信頼区間：−6.592, 0.114 単位、p = 0.0583）。

ベースラインから投与後 24 週時までの FPG の変化量（調整平均）は、HOE901/AVE0010 群で−60.32 mg/dL（−3.35 mmol/L）、インスリン グラルギン群で−63.28 mg/dL（−3.51 mmol/L）であり、FPG の低下は HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった。

救済治療を要した患者はインスリン グラルギン群の 1 名のみであった。

投与後 24 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、24 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 67.5%（108/160 名）、インスリン グラルギン群で 59.0%（95/161 名）、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差は 8.5%（95%信頼区間：−1.90, 18.94%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でわずかに高かった。

投与後 24 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（HOE901/AVE0010 群 56.3%［90/160 名］、インスリン グラルギン群 37.3%［60/161 名］、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差：19.0%［95%信頼区間：8.57, 29.51%］）、投与後 24 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、24 週間の投与期間に症候性低血糖（血漿グルコース 70 mg/dL［3.9 mmol/L］以下）が発現しなかった患者の割合（HOE901/AVE0010 群 46.3%［74/160 名］、インスリン グラルギン群 28.6%［46/161 名］、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群との群間差：17.7%［95%信頼区間：7.46, 27.97%］）においても、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かった。

安全性の結果：

HOE901/AVE0010 の忍容性は概ね良好であった。TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 53.4%（86/161 名）、インスリン グラルギン群で 50.6%（82/162 名）であった。HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった PT 別の TEAE は「悪心」であった（HOE901/AVE0010 群 7.5%［12/161 名］、インスリン グラルギン群 0 名）。

症候性低血糖は、HOE901/AVE0010 群で 24.8%（40/161 名）に 81 件、インスリン グラルギン群で 24.7%（40/162 名）に 84 件認められた。症候性低血糖の曝露人年当たりの発現件数は両投与群ともに 1.11 件であった。いずれの投与群においても重症低血糖の報告はなかった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖は、HOE901/AVE0010 群で 21.7%（35/161 名）に 71 件、インスリン グラルギン群で 22.8%（37/162 名）に 79 件認められ、両投与群で同程度であった。

抗リキシセナチド抗体の有無別における症候性低血糖を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗リキシセナチド抗体陽性患者で 21.3%（16/75 名）、陰性患者で 27.8%（22/79 名）であった。

抗インスリン グラルギン抗体の有無別における症候性低血糖を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群の抗インスリン グラルギン抗体陽性患者で 19.7%（13/66 名）、陰性患者で 28.1%（25/89 名）であった。インスリン グラルギン群においては、抗インスリン グラルギン抗体陽性患者で 21.6%（11/51 名）、陰性患者で 25.2%（26/103 名）であった。

重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 5.6%（9/161 名）、インスリン グラルギン群で 3.7%（6/162 名）であった。SOC 別の重篤な TEAE に特定の臨床的傾向は見られなかった。

死亡は報告されなかった。

治験薬の投与を完了した患者の割合は HOE901/AVE0010 群で 93.2%（150/161 名）、インスリン グラルギン群で 98.1%（159/162 名）であり、両投与群で高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE は HOE901/AVE0010 群の 6 名に認められた（「卵巣癌」1 名、「過敏症」1 名［アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定されなかった］、「悪心／頭痛」1 名、「浮動性めまい」1 名、「悪心／嘔吐」1 名、「錯乱状態」1 名）。インスリン グラルギン群に治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された事象は、HOE901/AVE0010 群、インスリン グラルギン群で各 1 名に報告され、これらの患者に認められた 6 件の事象は全て「アレルギー性鼻炎」であった。アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はいずれの投与群においても認められなかった。注射部位反応は、HOE901/AVE0010 群で 3.1%（5/161 名）、イ

治験実施計画書の識別コード：ACT12374

ンスリン グラルギン群で 0.6%（1/162 名）に認められた。重篤又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

心血管イベントを発現した 4 名 6 件の事象が心血管イベント評価委員会により判定を受け、HOE901/AVE0010 群の 1 名（冠動脈血行再建術）及びインスリン グラルギン群の 1 名（入院を要する不安定狭心症、冠動脈血行再建術）が心血管イベントと判定された。

膵炎に関連する事象（臨床症状を有する血清リパーゼ又はアミラーゼの基準値上限の 2 倍超の増加）又は血清カルシトニン増加（20 pg/mL 以上）に関連する TEAE の報告はなかった。

リパーゼの基準値上限の 3 倍以上の増加が HOE901/AVE0010 群で 2.5%（4/159 名）及びインスリン グラルギン群で 0.6%（1/160 名）、アミラーゼの基準値上限の 3 倍以上の増加がインスリン グラルギン群の 1 名に認められたが、いずれの患者も関連症状は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図において、特定の安全性の懸念は認められなかった。

抗リキシセナチド抗体陽性は投与後 24 週時で HOE901/AVE0010 群の 49.0%（72/147 名）に認められたが、大部分の抗体陽性患者の抗体濃度は定量下限未満であった。

抗インスリン グラルギン抗体陽性は投与後 24 週時で HOE901/AVE0010 群で 42.6%（63/148 名）、インスリン グラルギン群で 32.9%（50/152 名）に認められた。抗インスリン グラルギンの抗体価（中央値）はインスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で高かったが（それぞれ 4 及び 2）、患者数が限定されていることから差の関連性について明確な結論を出すことはできなかった。

全体として、抗リキシセナチド抗体及び抗インスリン グラルギン抗体のいずれにおいても、抗体陽性患者と陰性患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

薬物動態の結果：

抗リキシセナチド抗体陰性患者において、HOE901/AVE0010 群の投与後 24 週時のリキシセナチド濃度（中央値）は、治験薬投与前、投与後 2 時間及び 4 時間でそれぞれ定量下限未満、59.4 pg/mL 及び 78.9 pg/mL であった。一方、抗リキシセナチド抗体陽性患者における HOE901/AVE0010 群のリキシセナチド濃度（中央値）は、投与後 24 週時の治験薬投与前、投与後 2 時間及び 4 時間でそれぞれ 401.5 pg/mL、513.0 pg/mL 及び 575.0 pg/mL であり、抗体陰性患者と比較して高かった。

結論：

本ランダム化、24 週間、非盲検、2 群、並行群間、多施設共同試験の主要目的は、メトホルミンで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に、HbA1c の低下を指標としてインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の非劣性を検証することであった。さらに抗リキシセナチド抗体を含む HOE901/AVE0010 の忍容性及び安全性プロファイルについても検討した。

メトホルミンによる治療で十分な血糖コントロールが得られなかった患者に HOE901/AVE0010 を上乗せして投与したところ、インスリン グラルギンと比較して、HbA1c の有意な改善、食後血糖の低下及び体重の減少が示された。HOE901/AVE0010 の安全性プロファイルは GLP-1 受容体作動薬及びインスリン グラルギンの既知の作用を反映していたが、GLP-1 受容体作動薬で一般的に報告されている胃腸障害（悪心及び嘔吐）の発現の軽減が示された。HOE901/AVE0010 の忍容性は全般的に良好であった。

報告書の日付：2013 年 11 月 19 日