

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6438944号  
(P6438944)

(45) 発行日 平成30年12月19日 (2018. 12. 19)

(24) 登録日 平成30年11月22日 (2018. 11. 22)

(51) Int. Cl.	F 1	
A 6 1 K 38/16 (2006. 01)	A 6 1 K 38/16	
A 6 1 K 38/28 (2006. 01)	A 6 1 K 38/28	
A 6 1 K 31/155 (2006. 01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10	

請求項の数 16 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-518515 (P2016-518515)	(73) 特許権者	397056695
(86) (22) 出願日	平成26年6月13日 (2014. 6. 13)		サノフィーアベンティス・ドイチュラント
(65) 公表番号	特表2016-521720 (P2016-521720A)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(43) 公表日	平成28年7月25日 (2016. 7. 25)		テル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/062418		ドイツ65926フランクフルト・アム・
(87) 国際公開番号	W02014/202483		マイン、ブリューニングシュトラーセ50
(87) 国際公開日	平成26年12月24日 (2014. 12. 24)		番
審査請求日	平成29年5月15日 (2017. 5. 15)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	13172341.3		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成25年6月17日 (2013. 6. 17)	(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 竹林 則幸
(31) 優先権主張番号	13192556.2	(72) 発明者	エリザベト・スエミ
(32) 優先日	平成25年11月12日 (2013. 11. 12)		フランス国エフ-75008パリ、リュ・
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ラ・ポエティ54、サノフィ、デパルテマ
			ン・プレヴェ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インスリンラルギン／リキシセナチド固定比率製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) リキシセナチドまたは／およびその医薬的に許容される塩、ならびに  
(b) インスリンラルギンまたは／およびその医薬的に許容される塩  
を含む、糖尿病 2 型の治療において使用するための医薬組成物であって、  
化合物 (b) は、100 U / mL の濃度で存在し、および化合物 (a) は、50 μg /  
mL の濃度で存在し、  
ここで、前記医薬組成物は、メトホルミンまたは／およびその医薬的に許容される塩に  
よる治療へのアドオンとして投与される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

体重 1 kg あたりインスリンラルギン 0.25 ~ 1.5 U の用量を投与することによる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

体重 1 kg あたりリキシセナチド 0.05 ~ 0.5 μg の用量を投与することによる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

治療される対象は、組成物による治療開始時点で少なくとも 7%、少なくとも 8%、または少なくとも 9% の範囲の HbA1c 値を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

治療される対象は、組成物による治療開始時点で少なくとも  $7 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $8 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $9 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $10 \text{ mmol/L}$ 、または少なくとも  $11 \text{ mmol/L}$  の空腹時血漿血糖濃度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

治療される患者は、組成物による治療開始時点で少なくとも  $8 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $9 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $10 \text{ mmol/L}$ 、または少なくとも  $11 \text{ mmol/L}$  の自己測定血漿血糖濃度を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

治療される対象は、組成物による治療開始時点で少なくとも  $12 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $13 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $14 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $15 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $16 \text{ mmol/L}$ 、または少なくとも  $17 \text{ mmol/L}$  の食後 2 時間血漿血糖を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

治療される患者は、組成物による治療開始時点で少なくとも  $5 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $5.5 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $6 \text{ mmol/L}$ 、少なくとも  $6.5 \text{ mmol/L}$ 、または少なくとも  $7 \text{ mmol/L}$  の食後 2 時間血漿血糖変動幅を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

治療される患者は  $\text{GLP-1}$  受容体アゴニストまたは / およびインスリンを投与されていない、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

組成物是非経口的に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

治療される対象は少なくとも 50 歳である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

治療される対象は、少なくとも  $30 \text{ kg/m}^2$ 、少なくとも  $31 \text{ kg/m}^2$ 、少なくとも  $32 \text{ kg/m}^2$ 、または少なくとも  $33 \text{ kg/m}^2$  の肥満指数を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 13】

少なくとも  $1.5 \text{ g/日}$  のメトホルミンによる治療は 2 型糖尿病 を十分にコントロールしない、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

組成物はオンサイトで混合される組成物ではないことを条件とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

容器入りで提供される、請求項 1 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

2 型糖尿病 の治療のための医薬組成物を製造するための、  
 ( a ) リキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩、ならびに  
 ( b ) インスリングルルギンまたは / およびその医薬的に許容される塩  
 の組成物の使用であって、化合物 ( b ) は、 $100 \text{ U/mL}$  の濃度で、 および化合物 ( a ) は、 $50 \mu\text{g/mL}$  の濃度で組成物中に存在し、  
ここで、前記医薬組成物は、メトホルミンまたは / およびその医薬的に許容される塩による治療へのアドオンとして投与される、前記使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の対象は、( a ) リキシセナチドまたは / およびその医薬的に許容される塩、な

50

らびに (b) インスリン グラルギン または / および その医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、化合物 (b) および化合物 (a) は、化合物 (a) 1  $\mu$ g あたり化合物 (b) 約 1.6 ~ 約 2.4 U の比率で存在する、前記医薬組成物である。

【背景技術】

【0002】

健康なヒトにおいて、膵臓によるインスリンの放出は血糖濃度と完全に連動している。食後に現れる血糖値の増加は、インスリン分泌の各増加によって即座に相殺される。絶食状態では血漿インスリンレベルが、インスリン感受性の器官および組織に対してブドウ糖を確実に継続供給し、また肝臓のブドウ糖産生を夜間の低いレベルに保つのに十分な基底値 (basal value) まで降下する。

10

【0003】

1型糖尿病とは対照的に、2型糖尿病ではインスリンの欠乏は一般的に存在しないが、多くの症例、特に進行性の症例で、インスリンによる治療は、経口投与される抗糖尿病薬と組み合わせて必要とされる場合、最も好適な治療法とされている。

【0004】

初期症状なく数年かけて増加した血糖値は、重大な健康上のリスクを示す。慢性的に増加した血糖値が糖尿病合併症の進行の主な理由であることが、米国における大規模DCCT研究(非特許文献1)によって明確に示されている。糖尿病合併性の例は微小血管および大血管損傷であり、これらは網膜症、腎症またはニューロパチーにおいて現れる可能性があり、失明、腎不全および四肢の損失につながり、心血管疾患のリスクの増加を伴う。したがって、糖尿病の改善された治療法は、主として血糖を生理的範囲になるべく近く保つことを目的としなければならないことが結論付けられる。

20

【0005】

2型糖尿病に罹患している肥満の患者、例えば肥満指数(BMI)30以上の患者には特定のリスクが存在する。これらの患者において、糖尿病のリスクは肥満のリスクと重複し、例えば標準体重の2型糖尿病患者と比較して心血管疾患の増加などにつながる。したがって、これらの患者において、肥満を減少させつつ糖尿病を治療することが特に必要である。

【0006】

メトホルミンは、食事改善に应答しない非インスリン依存性糖尿病(2型糖尿病)の治療において使用される、ピグアニド血糖降下薬である。メトホルミンはインスリン感受性を改善し、ブドウ糖の腸内吸収を減少させることで血糖コントロール(glycemic control)を改善する。メトホルミンは通常、経口投与される。しかし、メトホルミンによる肥満の患者における2型糖尿病のコントロールは不十分である可能性がある。したがって、これらの患者において2型糖尿病をコントロールするためのさらなる方法が必要でありうる。

30

【0007】

化合物 desPro<sup>3,6</sup>エキセンディン-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>(AVE0010、リキシセナチド)はエキセンディン-4の誘導体である。リキシセナチドは特許文献1で配列番号:93として開示される:

40

配列番号:1:リキシセナチド(44アミノ酸)

H - G - E - G - T - F - T - S - D - L - S - K - Q - M - E - E - E - A - V - R - L - F - I - E - W - L - K - N - G - G - P - S - S - G - A - P - P - S - K - K - K - K - K - NH<sub>2</sub>

配列番号:2:エキセンディン-4(39アミノ酸)

H - G - E - G - T - F - T - S - D - L - S - K - Q - M - E - E - E - A - V - R - L - F - I - E - W - L - K - N - G - G - P - S - S - G - A - P - P - P - S - NH<sub>2</sub>

2

【0008】

エキセンディンは血糖濃度を低下させることが可能な一群のペプチドである。エキセン

50

ディンアナログリキシセナチドは、野生型のエキセンディン - 4 配列の C - 末端切断 (C-terminal truncation) を特徴とする。リキシセナチドは、エキセンディン - 4 に存在しない 6 つの C - 末端リジン残基を含む。

【0009】

本発明の文脈において、リキシセナチドはその医薬的に許容される塩を含む。当業者にとって、リキシセナチドの医薬的に許容される塩は公知である。本発明で使用される、好ましいリキシセナチドの医薬的に許容される塩は酢酸塩である。

【0010】

インスリングラルギンはヒトインスリンのアナログである  $31^B - 32^B - Di - Arg$  ヒトインスリンであり、A21位のアスパラギンがグリシンでさらに置換されている。インスリングラルギンは  $Gly(A21) - Arg(B31) - Arg(B32) -$  ヒトインスリンとも呼ばれる。本発明において、インスリングラルギンはその医薬的に許容される塩を含む。

10

【0011】

インスリングラルギンは特許文献2で開示される。

【0012】

Lantus (登録商標) は、1回用量を皮下注射した後に24時間の基底インスリン供給 (basal insulin supply) をもたらす、インスリングラルギンを含むインスリン製品である。

【0013】

インスリングラルギン100Uの用量にはLantus (登録商標) U100 1mLの注射が必要であり、Lantus (登録商標) U100 1mLはインスリングラルギン100Uを含む。インスリングラルギン100Uはインスリングラルギン3.6378mgに相当する。

20

【0014】

特許文献3は、一定濃度のインスリングラルギン、および可変濃度のリキシセナチドを含むオンサイト混合物 (on-site mixture) について開示している。この文献は、インスリングラルギン100U/mL、およびリキシセナチド  $66.67 \mu g/mL$  (すなわち  $800/300 * 25 \mu g/mL$ )、リキシセナチド  $60.6 \mu g/mL$  (すなわち  $800/330 * 25 \mu g/mL$ )、リキシセナチド  $55.56 \mu g/mL$  (すなわち  $800/360 * 25 \mu g/mL$ )、リキシセナチド  $51.28 \mu g/mL$  (すなわちリキシセナチド  $800/390 * 25 \mu g/mL$ )、リキシセナチド  $47.62 \mu g/mL$  (すなわち  $800/420 * 25$ )、リキシセナチド  $44.44 \mu g/mL$  (すなわち  $800/450 * 25 \mu g/mL$ )、リキシセナチド  $41.67 \mu g/mL$  (すなわち  $800/480 * 25 \mu g/mL$ )、またはリキシセナチド  $39.22 \mu g/mL$  (すなわち  $800/510 * 25 \mu g/mL$ ) を含む、例示的なオンサイト混合製剤についても開示している。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】WO01/04156

【特許文献2】米国特許第5656722号

【特許文献3】WO2011/147980

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329、977~986頁

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

50

## 【 0 0 1 7 】

本発明の実施例 1 では、インスリン グラルギン 1 0 0 U / m L および リキシセナチド 5 0  $\mu$  g / m L を含む製剤の効能が、2 型糖尿病患者において、インスリン グラルギン 1 0 0 U / m L を含む製剤と比較して試験された。

## 【 0 0 1 8 】

空腹時自己測定血漿ブドウ糖濃度が 8 0 以上 1 0 0 m g / d L 以下の間に達するように、組み合わせ群（インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率製剤で治療）における治療期間終了時の最終 1 日用量が、製剤を投与される（receiving）群と比較して減少したことが実証された。組み合わせ群において、0 % が 6 0 U / 3 0  $\mu$  g 超の用量を投与され、4 2 . 2 % が 4 0 U / 2 0  $\mu$  g 超 6 0 U / 3 0  $\mu$  g 以下の用量を投与された。対照群において、患者の 2 8 . 4 % が 4 0 U / 2 0  $\mu$  g 超 6 0 U / 3 0  $\mu$  g 以下の用量を投与され、患者の 1 6 . 7 % が 6 0 U / 3 0  $\mu$  g 超の用量を投与された。組み合わせ群において、患者の 1 4 . 3 % が 2 0 U / 1 0  $\mu$  g 未満の用量を投与されたが、対照患者では 9 . 9 % のみがこの用量を投与された（表 6）。

10

## 【 0 0 1 9 】

さらに、2 時間 P P G 評価および 2 時間ブドウ糖変動幅（glucose excursion）についての結果に示されるように、インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせによる治療は、インスリン グラルギンと比較して食後血糖コントロールを有意に改善した。さらに、インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせにより治療された患者では、インスリン グラルギンにより治療された患者と比較して、平均 7 ポイント自己測定血漿ブドウ糖（S M P G）プロファイルが統計上有意に大きく減少した。

20

## 【 0 0 2 0 】

ベースラインから 2 4 週目までの体重変化において、統計上有意な差が 2 つの治療群間で見られた：インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせ群では体重が減少し、インスリン グラルギン群では増加した。

## 【 0 0 2 1 】

インスリン グラルギン群と比較して、組み合わせ群でより高いパーセンテージの患者が、目標 H b A 1 c 6 . 5 % 以下（7 1 . 9 % 対 6 4 . 6 %）または 7 % 未満（8 4 . 4 % 対 7 8 . 3 %）に達した（表 8）。

## 【 0 0 2 2 】

要約すると、インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせは、インスリン グラルギン単独と比較してインスリン グラルギンの用量が減少することにより、血糖コントロールおよび体重の改善をもたらした。これは、インスリン グラルギンに対するインスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせの優位性を実証している。

30

## 【 0 0 2 3 】

実施例 2 は、2 型糖尿病（T 2 D M）の患者における、メトホルミンに加えての本発明のインスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせの効能および安全性をインスリン グラルギン単独およびリキシセナチド単独と比較する、ランダム化 3 0 週実薬対照オープンラベル 3 治療アーム平行群多施設研究について記載している。

## 【 0 0 2 4 】

本発明の一態様は、  
 ( a ) リキシセナチド ( d e s P r o <sup>3 6</sup> エキセンディン - 4 ( 1 - 3 9 ) - L y s <sub>6</sub> - N H <sub>2</sub> ) または / およびその医薬的に許容される塩、ならびに  
 ( b ) インスリン グラルギンまたは / およびその医薬的に許容される塩  
 を含む医薬組成物であって、  
 化合物 ( b ) および化合物 ( a ) は、化合物 ( a ) 1  $\mu$  g あたり化合物 ( b ) 約 1 . 6 ~ 約 2 . 4 U の比率で存在する、前記医薬組成物である。

40

## 【 0 0 2 5 】

化合物 ( b ) および化合物 ( a ) は、化合物 ( a ) 1  $\mu$  g あたり化合物 ( b ) 約 1 . 8 ~ 約 2 . 2 U の比率でも存在しうる。化合物 ( b ) および化合物 ( a ) は、化合物 ( a )

50

1  $\mu\text{g}$  あたり化合物 ( b ) 約 1 . 9 ~ 約 2 . 1 U の比率でも存在しうる。化合物 ( b ) および化合物 ( a ) は、化合物 ( a ) 1  $\mu\text{g}$  あたり化合物 ( b ) 約 2 U の比率でも存在しうる。

【 0 0 2 6 】

本発明の医薬組成物における化合物 ( b ) と化合物 ( a ) との濃度比率は固定比率である。

【 0 0 2 7 】

本発明において、化合物 ( a ) および化合物 ( b ) は所定の固定比率で、単一の組成物として提供される。また、本明細書で定義される固定比率で、本明細書で定義されるそれを必要とする患者に投与される 2 つの別々の組成物、つまり化合物 ( a ) を含む第 1 の組成物および化合物 ( b ) を含む第 2 の組成物も、本発明の範囲内である。

10

【 0 0 2 8 】

本発明の組成物において、化合物 ( a ) の濃度は 4 0 ~ 6 0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の範囲でありうる。化合物 ( a ) に対する化合物 ( b ) の濃度比率は 1 . 6 ~ 2 . 4 U /  $\mu\text{g}$ 、1 . 8 ~ 2 . 2 U /  $\mu\text{g}$ 、1 . 9 ~ 2 . 1 U /  $\mu\text{g}$ 、または約 2 U /  $\mu\text{g}$  の範囲でありうる。

【 0 0 2 9 】

本発明の組成物において、化合物 ( b ) の濃度は 6 4 ~ 1 4 4 U / ml、7 2 ~ 1 3 2 U / ml、7 6 ~ 1 2 6 U / ml、または 8 0 ~ 1 2 0 U / ml の範囲でありうる。

【 0 0 3 0 】

本発明の組成物において、化合物 ( a ) の濃度は 4 0 ~ 6 0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の範囲であり、化合物 ( b ) の濃度は 6 4 ~ 1 4 4 U / ml、7 2 ~ 1 3 2 U / ml、7 6 ~ 1 2 6 U / ml、または 8 0 ~ 1 2 0 U / ml の範囲でありうる。

20

【 0 0 3 1 】

本発明の組成物において、化合物 ( a ) の濃度は 4 5 ~ 5 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の範囲でありうる。化合物 ( a ) に対する化合物 ( b ) の濃度比率は 1 . 6 ~ 2 . 4 U /  $\mu\text{g}$ 、1 . 8 ~ 2 . 2 U /  $\mu\text{g}$ 、1 . 9 ~ 2 . 1 U /  $\mu\text{g}$  または約 2 U /  $\mu\text{g}$  の範囲でありうる。

【 0 0 3 2 】

本発明の組成物において、化合物 ( b ) の濃度は 7 2 ~ 1 3 2 U / ml、8 1 ~ 1 2 1 U / ml、8 5 . 5 ~ 1 1 5 . 5 U / ml、または 9 0 ~ 1 1 0 U / ml の範囲でありうる。

30

【 0 0 3 3 】

本発明の組成物において、化合物 ( a ) の濃度は 4 5 ~ 5 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の範囲であり、化合物 ( b ) の濃度は 7 2 ~ 1 3 2 U / ml、8 1 ~ 1 2 1 U / ml、8 5 . 5 ~ 1 1 5 . 5 U / ml、または 9 0 ~ 1 1 0 U / ml の範囲でありうる。

【 0 0 3 4 】

本医薬組成物において、化合物 ( a ) の濃度は約 5 0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  でもよい。化合物 ( a ) に対する化合物 ( b ) の濃度比率は 1 . 6 ~ 2 . 4 U /  $\mu\text{g}$ 、1 . 8 ~ 2 . 2 U /  $\mu\text{g}$ 、1 . 9 ~ 2 . 1 U /  $\mu\text{g}$ 、または約 2 U /  $\mu\text{g}$  の範囲でありうる。化合物 ( b ) の濃度は 8 0 ~ 1 2 0 U / ml、9 0 ~ 1 1 0 U / ml、9 5 ~ 1 0 5 U / ml の範囲、または約 1 0 0 U / ml でありうる。

40

【 0 0 3 5 】

具体的には、本発明の組成物において、化合物 ( a ) の濃度は約 5 0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  であり、化合物 ( b ) の濃度は約 1 0 0 U / ml である。

【 0 0 3 6 】

医薬組成物は、好ましくはオンサイト混合組成物または製剤ではない。オンサイト混合組成物または製剤は、「オンサイトで」例えば投与前に短時間で製造される。この文脈において、オンサイト混合組成物または製剤は、それぞれがリキシセナチドおよびインスリングルルギンのうち少なくとも 1 つを含む、少なくとも 2 つの別々の組成物から製造される組成物または製剤でありうる。具体的には、オンサイト混合製剤または組成物は、2 つの別々の組成物、つまりリキシセナチドおよびインスリングルルギンを含む第 1 の組成物

50

、ならびにインスリングルルギンを含む第2の組成物から製造される組成物である。より具体的には、オンサイト混合組成物または製剤は、一定体積の第1の組成物および可変体積の第2の組成物を含みうる。

【0037】

医薬組成物が化合物(a)を40~60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲で含む場合、化合物(a)の濃度は、好ましくは55.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、51.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、47.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、44.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、および41.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から選択される濃度ではない。40~60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲において、化合物(a)の濃度は、好ましくは800/360\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、800/390\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、800/420\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、800/450\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、および800/480\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から選択される濃度ではない。

10

【0038】

医薬組成物が化合物(a)を45~55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲で含む場合、化合物(a)の濃度は、好ましくは51.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および47.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から選択される濃度ではない。45~55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲において、化合物(a)の濃度は、好ましくは800/390\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および800/420\*25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から選択される濃度ではない。

【0039】

本発明の組成物は、1型もしくは/および2型糖尿病の患者の治療のために、または/ならびに1型もしくは/および2型糖尿病に関連する状態の治療のために使用可能である。

20

【0040】

具体的には、本発明の組成物は、2型糖尿病の患者の治療のために、または/および2型糖尿病に関連する状態の治療のために使用可能である。このような状態は、例えば2型糖尿病に罹患していない人と比較した、耐糖能の低下、食後血漿ブドウ糖濃度の増加、空腹時血漿ブドウ糖濃度の増加、または/およびHbA<sub>1c</sub>値の増加を含む。

【0041】

本発明の組成物は、2型糖尿病患者における血糖コントロールに使用可能である。本発明の実施例1で実証されるように、本明細書に記載される組成物は、血糖コントロールを改善するために使用可能である。本発明において、「血糖コントロールの改善」または「血糖コントロール」は具体的に、耐糖能の改善、食後血漿ブドウ糖濃度の改善、空腹時血漿ブドウ糖濃度の改善、または/およびHbA<sub>1c</sub>値の改善を指す。

30

【0042】

具体的に、耐糖能の改善は、食後血漿ブドウ糖濃度の改善、食後血漿ブドウ糖変動幅の改善または/および空腹時血漿ブドウ糖濃度の改善を含む。より具体的には、耐糖能の改善は食後血漿ブドウ糖濃度の改善を含む。

【0043】

具体的に、食後血漿ブドウ糖濃度の改善とは食後血漿ブドウ糖濃度の減少である。減少とは具体的に、血漿ブドウ糖濃度が正常血糖値に達する、または少なくともこれらの値に近づくことを意味する。

40

【0044】

具体的に、食後血漿ブドウ糖変動幅の改善とは食後血漿ブドウ糖変動幅の減少である。減少とは具体的に、血漿ブドウ糖変動幅が正常血糖値に達する、または少なくともこれらの値に近づくことを意味する。

【0045】

具体的に、空腹時血漿ブドウ糖濃度の改善とは空腹時血漿ブドウ糖濃度の減少である。減少とは具体的に、血漿ブドウ糖濃度が正常血糖値に達する、または少なくともこれらの値に近づくことを意味する。

【0046】

具体的に、HbA<sub>1c</sub>値の改善とはHbA<sub>1c</sub>値の減少である。HbA<sub>1c</sub>値の減少と

50

は具体的に、例えば少なくとも1カ月間、少なくとも2カ月間、少なくとも3カ月間、少なくとも4カ月間、少なくとも5カ月間、少なくとも6カ月間、または少なくとも1年間の治療後にHbA<sub>1c</sub>値が6.5%または7%を下回って減少することを意味する。

【0047】

本発明の医薬組成物は、メトホルミンまたは/およびその医薬的に許容される塩による治療へのアドオン(add-on)として投与可能である。メトホルミンは、国際一般名1,1-ジメチルピグアニド(CAS番号657-24-9)である。本発明において、「メトホルミン」という語はその任意の医薬的に許容される塩を含む。

【0048】

本発明において、メトホルミンは経口投与可能である。当業者には、経口投与による2型糖尿病の治療に好適なメトホルミンの製剤は公知である。メトホルミンは、治療効果を誘導するのに十分な量で、それを必要とする患者に投与可能である。メトホルミンは少なくとも1.0g/日または少なくとも1.5g/日の用量で投与可能である。経口投与のために、メトホルミンは錠剤または丸剤などの固形剤形に製剤化可能である。メトホルミンは、好適な医薬的に許容される担体、アジュバント、または/および補助物質とともに製剤化可能である。

【0049】

本発明において、「アドオン」、「アドオン治療」、「アドオン治療法(add-on therapy)」および「加えて」をいう語は、本明細書に記載される、メトホルミンおよび本発明の組成物による2型糖尿病の治療に関係する。本発明の組成物およびメトホルミンは、異なる投与経路で投与可能である。メトホルミンを経口投与してもよく、本発明の組成物を非経口的に投与してもよい。

【0050】

本発明の組成物により治療される患者は、2型糖尿病に罹患している患者でありうる。

【0051】

2型糖尿病に罹患している、本発明の組成物により治療される患者は、2型糖尿病がメトホルミン単独による治療、例えば、少なくとも1.0g/日または少なくとも1.5g/日のメトホルミン用量での、少なくとも2カ月間または少なくとも3カ月間のメトホルミンによる治療などで十分にコントロールされ(adequately controlled)ない2型糖尿病に罹患している患者でありうる。具体的に2型糖尿病は、本発明の組成物による治療の開始時点で、メトホルミン単独による治療では十分にコントロールされない。

【0052】

2型糖尿病に罹患している、本発明の組成物により治療される患者は、2型糖尿病がインスリングルルギン単独による治療、例えば、少なくとも2カ月間または少なくとも3カ月間のインスリングルルギンによる治療で十分にコントロールされない2型糖尿病に罹患している患者でありうる。具体的に2型糖尿病は、本発明の組成物による治療の開始時点で、インスリングルルギン単独による治療では十分にコントロールされない。

【0053】

2型糖尿病に罹患している、本発明の組成物により治療される患者は、2型糖尿病がリキシセナチド単独による治療、例えば、少なくとも2カ月間または少なくとも3カ月間のリキシセナチドによる治療で十分にコントロールされない2型糖尿病に罹患している患者でありうる。具体的に2型糖尿病は、本発明の組成物による治療の開始時点で、リキシセナチド単独による治療では十分にコントロールされない。

【0054】

2型糖尿病に罹患している、本発明の組成物により治療される患者は、2型糖尿病がメトホルミンおよびインスリングルルギン単独、またはメトホルミンおよびリキシセナチド単独による治療、例えば、少なくとも2カ月間または少なくとも3カ月間の治療で十分にコントロールされない2型糖尿病に罹患している患者でありうる。具体的に2型糖尿病は、本発明の組成物による治療の開始時点で、メトホルミンおよびインスリングルルギン単独、またはメトホルミンおよびリキシセナチド単独による治療では十分にコントロールさ

10

20

30

40

50



れない。

【0055】

本発明において、血糖濃度（すなわち、HbA<sub>1c</sub>値、食後血漿ブドウ糖濃度、食後血漿ブドウ糖変動幅、または/および空腹時血漿ブドウ糖濃度）を表す少なくとも1つの生理的パラメーターが、本明細書に記載される正常血糖値を超える場合に、2型糖尿病患者は十分にコントロールされていない。具体的に、十分にコントロールされていない2型糖尿病患者は、

(i) 7%～10%もしくはさらに大きい範囲のHbA<sub>1c</sub>値、

(ii) 少なくとも2mmol/Lの食後ブドウ糖変動幅、具体的に食後2時間血糖変動幅、

(iii) 少なくとも10mmol/Lの食後血漿ブドウ糖濃度、具体的に食後2時間ブドウ糖濃度、または/および

(iv) 少なくとも7.0mmol/Lもしくは8.0mmol/Lの空腹時血漿ブドウ糖

を有しうる。

【0056】

2型糖尿病に罹患している、本発明の組成物により治療される患者は肥満の患者であってよい。本発明において、肥満の患者は少なくとも30kg/m<sup>2</sup>、少なくとも31kg/m<sup>2</sup>、少なくとも32kg/m<sup>2</sup>、または少なくとも33kg/m<sup>2</sup>の肥満指数を有しうる。

【0057】

2型糖尿病に罹患している、本発明の組成物により治療される患者は、正常な体重を有していてもよい。本発明において、正常な体重を有する患者は17kg/m<sup>2</sup>～25kg/m<sup>2</sup>、17kg/m<sup>2</sup>～30kg/m<sup>2</sup>未満、または30kg/m<sup>2</sup>未満の範囲の肥満指数を有しうる。

【0058】

本発明の組成物により治療される患者は、成人の患者でありうる。患者は、少なくとも18歳である、または18～80歳、18～50歳、もしくは40～80歳、もしくは50～60歳の範囲の年齢でありうる。患者は少なくとも50歳でありうる。患者は50歳より若い年齢であってもよい。

【0059】

本発明の組成物により治療される患者は、例えばインスリンもしくは/および関連化合物、メトホルミン、またはリキシセナチドなどのGLP-1アゴニストなどによる抗糖尿病治療を受けていない患者でありうる。具体的には、治療される患者はGLP-1受容体アゴニストまたは/およびインスリンを投与されていない。

【0060】

本発明の組成物により治療される患者は、少なくとも1年間または少なくとも2年間、2型糖尿病を罹患してよい。具体的には、2型糖尿病患者について、本発明の組成物による治療開始の少なくとも1年前または2年前に2型糖尿病が診断されている。

【0061】

2型糖尿病患者は、組成物による治療の開始時点で少なくとも約9%、少なくとも8%、少なくとも約7.5%、または少なくとも7%のHbA<sub>1c</sub>値を有してよい。患者は、組成物による治療の開始時点で約7%～約10%のHbA<sub>1c</sub>値を有していてもよい。本発明の実施例1は、リキシセナチドによる治療が糖尿病2型患者におけるHbA<sub>1c</sub>値の減少をもたらすことを実証している。

【0062】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される、2型糖尿病に罹患している患者におけるHbA<sub>1c</sub>値を改善するために使用可能である。

【0063】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される、2型糖尿病に罹患している患者における耐糖能を改善するために使用可能である。本発明の実施例1は、改善された2時間ブドウ糖変動幅を実証している。

【0064】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される、2型糖尿病に罹患している患者における食後血漿ブドウ糖濃度を改善するために使用可能である。本発明の実施例1は、改善された食後2時間ブドウ糖濃度を実証している。

【0065】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される、2型糖尿病に罹患している患者における食後血漿ブドウ糖変動幅、具体的には食後2時間ブドウ糖変動幅を改善するために使用可能である。

【0066】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される、2型糖尿病に罹患している患者における空腹時血漿ブドウ糖濃度を改善するために使用可能である。

【0067】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、平均7ポイントSMPGプロファイル(average 7-point SMPG profile)を改善するために使用可能である。本発明の実施例1は、2型糖尿病患者に本発明の組成物を投与することにより、改善された平均7ポイントSMPGプロファイルを実証している。本明細書で使用される「自己測定血漿ブドウ糖(SMPG)」は、具体的には「7ポイント自己測定血漿ブドウ糖」である。「7ポイント自己測定血漿ブドウ糖」は具体的に、1日に7回血漿ブドウ糖を測定し、そこから平均血漿ブドウ糖濃度を算出することを指す。「7ポイント自己測定血漿ブドウ糖」値は具体的に、空腹時および食後状態を含む平均血漿ブドウ糖濃度である。具体的に、血漿ブドウ糖濃度の測定は、朝食前、朝食後(例えば朝食2時間後)、昼食前、昼食後(例えば昼食2時間後)、夕食前、夕食後(例えば夕食2時間後)、および就寝時に行われる(図3も参照のこと)。本明細書に記載される、本発明の組み合わせによる治療は、自己測定血漿ブドウ糖を改善しうる。

【0068】

本発明のさらに別の態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される、2型糖尿病に罹患している患者における体重を改善するために使用可能である。本発明の実施例1は、本発明の組成物の投与による体重の改善を実証している。

【0069】

本発明において、正常血糖値は、具体的に60~140mg/dl(3.3~7.8mM/Lに相当)の血糖濃度である。この範囲は具体的に、空腹状態または/および食後状態での血糖濃度を指す。

【0070】

2型糖尿病患者は、本発明の組成物による治療の開始時点で、少なくとも10mmol/L、少なくとも12mmol/L、少なくとも13mmol/L、少なくとも14mmol/L、少なくとも15mmol/L、少なくとも16mmol/L、または少なくとも17mmol/Lの食後2時間血漿ブドウ糖濃度を有しうる。これらの血漿ブドウ糖濃度は正常血糖濃度を超えている。

【0071】

2型糖尿病患者は、本発明の組成物による治療の開始時点で、少なくとも2mmol/L、少なくとも3mmol/L、少なくとも4mmol/L、少なくとも5mmol/L、少なくとも5.5mmol/L、少なくとも6mmol/L、少なくとも6.5mmol/L、または少なくとも7mmol/Lの血糖変動幅(具体的には食後2時間ブドウ糖変動幅)を有しうる。本発明において、ブドウ糖変動幅は具体的に、食後2時間血漿ブドウ糖濃度および食事試験30分前の血漿ブドウ糖濃度の差である。

10

20

30

40

50

## 【0072】

「食後」は、糖尿病学における当業者に周知の語である。「食後」という語は具体的に、食事後または/および実験状態でのブドウ糖への曝露後の段階を表す。健康なヒトにおいては、この段階は血糖濃度が増加し、その後減少することが特徴である。「食後」または「食後の段階」という語は一般的に、食事後または/およびブドウ糖への曝露後最大2時間で終わる。

## 【0073】

本明細書で開示される2型糖尿病患者は、本発明の組成物による治療の開始時点で、少なくとも7mmol/L、少なくとも8mmol/L、少なくとも9mmol/L、少なくとも10mmol/L、または少なくとも11mmol/Lの空腹時血漿ブドウ糖濃度を有しうる。これらの血漿ブドウ糖濃度は、本発明の組成物による治療の開始時点で、正常血糖濃度を超えている。

10

## 【0074】

本明細書で開示される2型糖尿病患者は、本発明の組成物による治療の開始時点で、少なくとも8mmol/L、少なくとも9mmol/L、少なくとも10mmol/L、または少なくとも11mmol/Lの自己測定血漿ブドウ糖濃度を有しうる。

## 【0075】

本発明において、本明細書に記載される組成物は、治療効果を誘導するのに十分な量で、それを必要とする患者に投与可能である。

## 【0076】

本発明において、本明細書に記載される組成物は、好適な医薬的に許容される担体、アジュバント、または/および補助物質のうち少なくとも1つを含みうる。

20

## 【0077】

本明細書に記載される組成物は、非経口的に、例えば注射によって（筋肉注射または皮下注射などによって）投与可能である。好適な注射器具、例えば活性成分を含むカートリッジおよび注射針を含む、いわゆる「ペン（pens）」が知られている。

## 【0078】

本発明の医薬組成物は、患者によって使用される、例えば本明細書に記載されるアンブル、バイアル、または「ペン」などの容器入りで提供可能である。例えば、液剤である医薬組成物はバイアル入りで提供可能である。このようなバイアルから、患者は必要用量をシリンジ（具体的には単回使用シリンジ）に吸い上げる（draw up）ことができる。

30

## 【0079】

本明細書に記載される組成物は、好適な量で投与可能である。

## 【0080】

本発明の組成物の用量は、投与される組成物の活性薬剤（active agent）のうちの1つにより、すなわちインスリングルルギンの量またはリキシセナチドの量により決定可能である。この場合、組成物の第2の活性薬剤は、組成物の一定の用量比率により決定される量で投与されると考えられる。

## 【0081】

本発明の組成物の用量は、投与されるリキシセナチドの量により決定可能である。

40

## 【0082】

本発明において、本明細書に記載される組成物は、1回用量あたりリキシセナチド10~15 $\mu$ g、または1回用量あたりリキシセナチド15~20 $\mu$ gの範囲の量で投与可能である。

## 【0083】

本発明において、本明細書に記載される組成物は、リキシセナチド10~20 $\mu$ gの範囲、リキシセナチド10~15 $\mu$ gの範囲、またはリキシセナチド15~20 $\mu$ gの範囲の1日用量で投与可能である。

## 【0084】

本明細書に記載される組成物は、1日あたり1回の注射により投与可能である。

50

## 【 0 0 8 5 】

本発明の医薬組成物は、体重 1 k g あたりリキシセナチド 0 . 0 5 ~ 0 . 5  $\mu$  g の用量で投与可能である。

## 【 0 0 8 6 】

本発明の医薬組成物の用量は、必要なインスリングルルギンの量によっても決定可能である。例えば、注射されるインスリングルルギン用量は 4 0 U 以下、またはインスリングルルギン 1 0 ~ 4 0 U もしくはインスリングルルギン 2 0 U ~ 4 0 U の範囲であってよい。注射されるインスリングルルギン用量は 6 0 U 以下、またはインスリングルルギン 1 0 U ~ 6 0 U もしくはインスリングルルギン 3 0 U ~ 6 0 U の範囲であってよい。注射されるインスリングルルギンの 1 日用量は 4 0 U 以下、またはインスリングルルギン 1 0 ~ 4 0 U もしくはインスリングルルギン 2 0 U ~ 4 0 U の範囲であってよい。注射されるインスリングルルギンの 1 日用量は 6 0 U 以下、またはインスリングルルギン 1 0 U ~ 6 0 U もしくはインスリングルルギン 3 0 U ~ 6 0 U の範囲であってよい。

10

## 【 0 0 8 7 】

本発明の組成物は、体重 1 k g あたりインスリングルルギン 0 . 2 5 ~ 1 . 5 U の用量で投与可能である。

## 【 0 0 8 8 】

本発明において、本明細書に記載される組成物は液体組成物であってよい。当業者には、非経口投与に好適なりキシセナチドの液体組成物が公知である。当業者には、非経口投与に好適なインスリングルルギンの液体組成物も公知である。本発明の液体組成物は酸性または生理的 p H を有する。酸性 p H は、好ましくは p H 1 ~ 6 . 8、p H 3 . 5 ~ 6 . 8、または p H 3 . 5 ~ 5 の範囲である。生理的 p H は、好ましくは p H 2 . 5 ~ 8 . 5、p H 4 . 0 ~ 8 . 5、または p H 6 . 0 ~ 8 . 5 の範囲である。p H は、医薬的に許容される希釈酸（一般的に H C l ）または医薬的に許容される希釈塩基（一般的に N a O H ）により調整可能である。

20

## 【 0 0 8 9 】

本発明の液体組成物は、好適な保存剤を含んでいてよい。好適な保存剤は、フェノール、m - クレゾール、ベンジルアルコール、および p - ヒドロキシ安息香酸エステルから選択可能である。好ましい保存剤は m - クレゾールである。

## 【 0 0 9 0 】

本発明の液体組成物は、等張化剤を含んでいてよい。好適な等張化剤は、グリセリン、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖、N a C l、C a C l<sub>2</sub> などのカルシウムまたはマグネシウム含有化合物から選択可能である。グリセリン、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、およびブドウ糖の濃度は、1 0 0 ~ 2 5 0 m M の範囲でありうる。N a C l の濃度は最大 1 5 0 m M でありうる。好ましい等張化剤はグリセリンである。

30

## 【 0 0 9 1 】

本発明の液体組成物は、0 . 5  $\mu$  g / m L ~ 2 0  $\mu$  g / m L、好ましくは 1  $\mu$  g / m l ~ 5  $\mu$  g / m l のメチオニンを含んでいてよい。好ましくは、液体組成物は L - メチオニンを含む。

40

## 【 0 0 9 2 】

本発明のさらに別の態様は、本明細書に記載される、医学的症状、疾患または状態の治療方法に言及している。例えば、方法は本明細書に記載される組成物の投与を含みうる。方法は本明細書に記載される、2 型糖尿病患者の治療方法、または / および 2 型糖尿病に関連する状態の治療方法でありうる。患者は本明細書で定義される患者でありうる。

## 【 0 0 9 3 】

本発明のさらなる態様は、2 型糖尿病患者における血糖コントロールを改善する方法であって、本発明の組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法である。本発明の方法において、患者は本明細書で定義される患者でありうる。

## 【 0 0 9 4 】

50

本発明のさらに別の態様は、本明細書に記載される、医学的症状、疾患または状態の治療のための組成物を製造するための、本明細書に記載される組成物の使用に言及している。例えば、本発明の組成物は2型糖尿病患者の治療のための組成物、または/および2型糖尿病に関連する状態の治療のための組成物を製造するために使用可能である。具体的には、本発明の組成物は、血糖コントロールの改善、耐糖能の改善、食後血漿ブドウ糖濃度の改善、食後血漿ブドウ糖変動幅の改善、空腹時血漿ブドウ糖濃度の改善、または/およびHbA<sub>1c</sub>値の改善のための組成物を製造するために使用可能である。患者は本明細書で定義される患者でありうる。

【0095】

本発明は、以下の実施例および図によりさらに説明される。

10

【図面の簡単な説明】

【0096】

【図1】任意の理由による治療中止に対する時間についての Kaplan-Meier 累積罹患率曲線 - ランダム化された対象集団 (randomized population)。INS/LIXI = インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせ、INS = インスリン グラルギン。

【図2】来院ごとの平均 HbA<sub>1c</sub> (%) のプロット - mITT 対象集団。LOCF = 最終観察繰越。注記: プロットには、救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の14日後までに得られた測定値を含めた。INS/LIXI = インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせ、INS = インスリン グラルギン。

20

【図3】ベースラインおよび24週目 (LOCF) での平均7ポイント自己測定血漿ブドウ糖 (SMPG) プロファイル (mmol/L) のプロット - mITT 対象集団。LOCF = 最終観察繰越。分析には、救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。INS/LIXI = インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせ、INS = インスリン グラルギン。

【図4】来院ごとの、ベースラインからの体重 (kg) の平均変化のプロット - mITT 対象集団。LOCF = 最終観察繰越。分析には、救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射3日後までに得られた測定値を含めた。INS/LIXI = インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせ、INS = インスリン グラルギン。

【図5】来院ごとの平均1日インスリン グラルギン用量 (U) のプロット - mITT 対象集団。LOCF = 最終観察繰越。分析には、救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。INS/LIXI = インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせ、INS = インスリン グラルギン。

30

【発明を実施するための形態】

【0097】

〔実施例1〕

2型糖尿病患者における、メトホルミンに加えての、インスリン グラルギン / リキシセナチド固定比率組み合わせの効能およ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週オープンラベル2アーム平行群多施設研究

【0098】

40

1 略号

AE: 有害事象

ANCOVA: 共分散分析

BMI: 肥満指数

CI: 信頼区間

CMH: コ克蘭 - マンテル - ヘンツェル

ECG: 心電図

FG: 空腹時血漿ブドウ糖

GFR: 糸球体濾過率

GLP-1: グルカゴン様ペプチド - 1

50

H L G T : 高位グループ語

H L T : 高位語

I M P : 被験医薬品

L O C F : 最終観察線越

L S : 最小二乗

M D R D : ( M o d i f i c a t i o n o f d i e t i n r e n a l d i s e a s e )

m I T T : ( M o d i f i e d I n t e n t - T o - T r e a t )

P G : 血漿ブドウ糖

P P G : 食後血漿ブドウ糖

P T : 基本語

S A E : 重篤な有害事象

S M P G : 自己測定血漿ブドウ糖

S O C : 器官別大分類

T E A E : 治療下で発現した有害事象

【 0 0 9 9 】

【表 1】

## 2 概要

研究の表題：2型糖尿病患者における、メトホルミンに加えての、インスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせの効能および安全性をインスリングルルギンと比較する、ランダム化24週オープンラベル2アーム平行群多施設研究	
研究施設：多施設（67施設）	
文献（参照）：該当なし	
開発段階：第2相	10
<p>目的：</p> <p><u>主要目的</u>：メトホルミンで十分にコントロールされていない糖尿病2型患者におけるHbA1c減少により評価される、24週にわたる血糖コントロールについての、インスリングルルギンに対するインスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせの非劣性を実証すること</p> <p><u>副次的目的</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・標準食試験中の食後2時間血漿ブドウ糖（PPG）、およびブドウ糖変動幅により評価される、24週にわたる食事に関する血糖コントロールについての、インスリングルルギンに対するインスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせの優位性を実証すること。</li> <li>・インスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせの、以下についての効能を評価すること： <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 24週目にHbA1c7%未満または6.5%以下に達する患者のパーセンテージ</li> <li>－ 24週目での7ポイント自己測定血漿ブドウ糖（SMPG）プロフィール（各時点および1日の平均値）</li> <li>－ 24週目での体重</li> <li>－ 24週目でのインスリングルルギン用量</li> <li>－ 24週目での空腹時血漿ブドウ糖（FPG）</li> <li>－ 24週オープンラベル治療期間中に救援治療を必要とした患者のパーセンテージ</li> <li>－ 24週目での標準食試験中の30分および1時間PPGならびに血漿ブドウ糖変動幅</li> <li>－ 24週オープンラベル治療期間中に文書化される症候性低血糖を有さず、24週目にHbA1c7%未満に達した患者のパーセンテージ</li> <li>－ 24週目で体重増加がなく、HbA1c7%未満に達した患者のパーセンテージ</li> </ul> </li> <li>・インスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせの安全性および忍容性を評価すること。</li> <li>・1日目および24週目の注射後、（インスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせ群における）リキシセナチドの血漿中濃度を評価すること。</li> <li>・（インスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせについて）抗リキシセナチド抗体、および（両治療群について）抗インスリン抗体の発達を評価すること。</li> </ul>	20
<p>方法：これは、以下を比較する、オープンラベル1：1ランダム化実薬対照2アーム24週間平行群研究であった：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インスリングルルギン／リキシセナチド固定比率（リキシセナチド1μgにつきインスリングルルギン2U）組み合わせ</li> <li>・インスリングルルギン単独</li> </ul> <p>患者を、HbA1c値（8未満、8%以上）および肥満指数（BMI）（30未満、30kg/m<sup>2</sup>以上）をスクリーニングすることで層別化した。研究は3つの期間を含んでいた：2週間までのスクリーニング期間；24週間のランダム化治療期間；3日間の安全性フォローアップ期間。</p>	30
	40

【表 2】

<p>患者数：計画：310人                  ランダム化：323人                  治療：323人                  評価： 効能：323人                  安全性：323人</p>	
<p>組み入れのための診断および基準：少なくとも1年間2型糖尿病と診断されており、スクリーニング来院前に少なくとも3カ月間、少なくとも一定用量1.5g/日のメトホルミンにより治療され、スクリーニング時点でHbA1c7%以上10%以下を有する患者。</p>	
<p>研究治療                  被験医薬品（IMP）：インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせおよびインスリングルルギン                  製剤：                  ・試験薬：インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせ（インスリングルルギン100U/mL/リキシセナチド50μg/mL [比率2U/1μg]）を、可変用量再利用可能ペン（TactiPen（登録商標））において使用される3mLカートリッジ中の、無菌の水溶液として供給した。                  ・対照薬：インスリングルルギンを、Lantus（登録商標）SoloSTAR（登録商標）使い捨て自己注射器具中の無菌の水溶液として供給した（100U/mLで3mL）。                  投与経路：皮下注射                  投与レジメン：両群において、治療の第1週の間投与されるインスリングルルギンの初回1日用量は10Uであった。その後、80~100mg/dL（4.4~5.6mmol/L）の範囲の目標空腹時SMPGに達するように用量を調整した。患者が目標空腹時SMPGに達するまで、用量を毎週漸増した。その後研究終了まで、両端値を含む80~100mg/dL（4.4~5.6mmol/l）の間に空腹時SMPGを維持するために、必要に応じて用量を調整した。用量は低血糖のために、随時減少または変更した。                  インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせ群では、リキシセナチド用量は、組み合わせ治療に使用される2U/1μg固定比率により、インスリングルルギンの増加または減少に従って自動的に増加または減少し、インスリングルルギンの最大許容用量は60U（リキシセナチド用量30μgに相当）であった。60U/30μg用量が所定の閾値を下回るFPG/HbA1cを維持するのに十分ではない場合、用量を60Uに保つことになっており、救援治療を導入することになっていた。                  バッチ番号：KRMには適用されない</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
<p>非被験薬（基礎療法）：メトホルミン                  製剤：メトホルミン1.5g/日以上                  投与経路：経口                  投与レジメン：メトホルミンは、この治療に関する特定の安全性の問題がない限り、研究を通して一定用量を保つことになっていた。                  バッチ番号：KRMには適用されない</p>	
<p>治療期間：24週                  観察期間：最大期間約27週</p>	
<p>評価基準：                  効能：                  主要エンドポイント：                  ・ベースラインから24週目までのHbA1c変化                  副次的エンドポイント：                  ・ベースラインから24週目までの食事試験中の2時間PPGの変化                  ・ベースラインから24週目までの食事試験中の2時間血糖変動幅の変化                  ・24週目にHbA1c6.5%以下または7%未満に達した患者のパーセンテージ                  ・ベースラインから24週目までの7ポイントSMPGプロファイルの変化（各時点および1日の平均値）                  ・ベースラインから24週目までの体重変化</p>	<p>40</p>



【表 3】

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 24週目での平均1日インスリン用量</li> <li>・ ベースラインから24週目までのFPGの変化</li> <li>・ 24週オープンラベル治療期間中に救援治療を必要とした患者のパーセンテージ</li> <li>・ ベースラインから24週目までの食事試験中の30分および1時間PPG、ならびに血糖変動幅の変化</li> <li>・ 24週オープンラベル治療期間中に文書化される症候性低血糖を有さず、24週目にHbA1c 7%未満に達した患者のパーセンテージ</li> <li>・ 24週目で体重増加がなく、HbA1c 7%未満に達した患者のパーセンテージ</li> </ul> <p>安全性：有害事象、重篤な有害事象、症候性低血糖、バイタルサイン、心電図（ECG）、安全性検査値。</p> <p>抗体評価：KRMでは入手不可能</p> <p>薬物動態：KRMでは入手不可能</p>	10
<p>統計手法：</p> <p>効能：主要効能対象集団は、研究プロトコルおよび手順に対するコンプライアンスに関係なく、少なくとも1回用量の研究医薬を投与され、任意の主要または副次的効能変数（efficacy variable）のベースライン評価および少なくとも1回のベースライン後評価の両方を受けた、ランダム化された患者全員を含むmodified Intent-To-Treat（mITT）対象集団であった。</p> <p>主要エンドポイント（ベースラインから24週目までのHbA1c変化）は、治療薬（インスリン用量/リキシセナチド固定比率組み合わせ、インスリン用量単独）、スクリーニングHbA1cのランダム化層（randomization strata）（8%未満、8%以上）、スクリーニングBMIのランダム化層（30kg/m<sup>2</sup>未満、30kg/m<sup>2</sup>以上）、および国を固定効果（fixed effects）とし、ベースラインHbA1c値を共変量として使用する共分散分析（ANCOVA）モデルを使用して分析した。</p> <p>インスリン用量単独に対するインスリン用量/リキシセナチド固定比率組み合わせの非劣性は、<math>\alpha</math>レベル0.025および非劣性マージン0.4% HbA1cの片側統計試験を使用して試験した。mITT対象集団での、インスリン用量/リキシセナチド固定比率組み合わせおよびインスリン用量単独の間の差の両側95%信頼区間（CI）の上限が0.4%以下である場合に、非劣性が実証された。</p>	20
<p>非劣性が確立された場合、次いでインスリン用量単独に対するインスリン用量/リキシセナチド固定比率組み合わせの統計上優位性についての同様の検査が、主要エンドポイントについて行われた。</p> <p>一連の副次的効能エンドポイント全てを、治療薬、スクリーニングHbA1cのランダム化層（8%未満、8%以上）、スクリーニングBMIのランダム化層（30kg/m<sup>2</sup>未満、30kg/m<sup>2</sup>以上）、および国を固定効果とし、相当するパラメーターのベースライン値を共変量として使用する同様のANCOVAモデルを使用して分析した。インスリン用量は、登録された患者がインスリンナイブ（insulin-naive）であったため共変量としてANCOVAモデルに含めなかった。</p>	30
<p>全てのカテゴリーの副次的効能エンドポイントを、スクリーニングHbA1cのランダム化層（8%未満、8%以上）、およびBMI（30kg/m<sup>2</sup>未満、30kg/m<sup>2</sup>以上）のランダム化層により層別化された、コクランマンテラーヘンツェル（CMH）法を使用して分析した。</p> <p>安全性：安全性分析は、（投与される治療薬の量に関係なく）少なくとも1回用量のIMPを投与された、ランダム化された患者全員として定義された、安全性対象集団に対して行った。AE、検査値、バイタルサインおよびECGデータの評価について記述した。</p>	40

【表 4】

概要：	<p>対象集団の特性：合計323人の患者を、2つの治療群（インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせ群161人、インスリングルルギン群162人）のうち1つにランダム化した。ランダム化された患者323人全員を研究治療に曝露し、mITT対象集団に組み入れた。人口統計学のおよびベースライン特性は、治療群間で概ね同様であった。年齢中央値は58歳であった。研究対象集団は主に白人であった（98.5%）。</p>	
効能結果：	<p>HbA1cのベースラインから24週目までの最小二乗（LS）平均変化は、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせ群で-1.82%、インスリングルルギン群で-1.64%であった（グルルギン群に対するLS平均差=-0.17%；95%CI=-0.312%~-0.037%）。LS平均差の両側95%CIの上限が所定の非劣性マージン0.4%未満であったため、所定の主要分析に基づき、ベースラインから24週目までのHbA1c変化についての、インスリングルルギンと比較したインスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの非劣性が実証された。インスリングルルギンに対するインスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの統計上優位性も、この主要エンドポイントについて実証された（グルルギン群に対するLS平均差=-0.17%；p値=0.0130）。</p>	10
	<p>2時間PPG評価（LS平均差-3.17mmol/L；p値.0001未満）および2時間ブドウ糖変動幅（LS平均差-3.24mmol/L；p値.0001未満）の結果に示されるように、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせによる治療は、インスリングルルギンと比較して食後血糖コントロールを有意に改善した。さらに、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせにより治療された患者は、平均7ポイントSMPGプロファイルにおいて、インスリングルルギンにより治療された患者と比較して統計上有意に大きく減少した（LS平均差-0.30mmol/L；p値=0.0154）。</p>	20
	<p>ベースラインから24週目までの体重変化において、統計上有意な差が2つの治療群間で見られた：インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせ群では体重が減少し、インスリングルルギン群では増加した（ベースラインから24週目までのLS平均体重変化はそれぞれ-0.97kgおよび+0.48kg；インスリングルルギンに対するインスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせのLS平均差は-1.44kg；95%CI：-2.110kg~-0.773kg；p.0001未満）。</p>	30
	<p>24週目での平均1日インスリングルルギン用量について、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせおよびインスリングルルギン治療群間の差はほぼ有意（borderline significant）であった（LS平均差-3.24U；95%CI：[-6.592U~0.114U]；p=0.0583）。ベースラインから24週目までの平均変化FPGにおいて、同様の減少（LS平均：組み合わせ群で-3.35mmol/L；インスリングルルギン群で-3.51mmol/L）が観察された。患者1人（インスリングルルギン群）にのみ救援治療が必要であった。</p>	
安全性結果：	<p>インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせは、全般的に忍容性が良好であった。インスリングルルギン群（82人[50.6%]）よりも、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせ群（86人[53.4%]）で、わずかに多くの患者が治療下で発現した有害事象（TEAE）を報告した。組み合わせ群で最も高頻度で報告されたTEAEは悪心であった（インスリングルルギン群での0人に対し、12人[7.5%]）。</p>	40
	<p>患者15人（組み合わせ群で9人[5.6%]、インスリングルルギン群で6人[3.7%]）が治療下で発現した重篤な有害事象（SAE）を有し、これらは任意の特定のSOCにおいて著しく増加することなく、多様な器官別大分類（SOC）に分布していた。組み合わせにより</p>	

【表5】

治療された6人(3.7%)の患者が治療中止につながるTEAEを有し、インスリングルギンを投与された患者では誰も有しなかった：これらの患者のうち2人について、治療中止につながるTEAEは、胃腸障害SOC(悪心および/または嘔吐)によるものであった。

本研究で死亡は報告されなかった。

合計2人の患者(各群で1人[0.6%])が、アレルギー反応評価委員会(ARAC)によりアレルギー反応と判定される6つの事象を報告した。いずれもIMPと関連している可能性があるが判定されなかった。組み合わせ群で合計5人(3.1%)の患者、インスリングルギン群で1人(0.6%)が注射部位反応を経験し、いずれも重篤もしくは重度でない、または治療中止につながらないと考えられた。

本研究では、膵炎またはカルシトニン20pg/mL以上の増加のTEAEは報告されなかった。

インスリングルギン群の、84の事象を有した患者40人(24.7%)と比較して、組み合わせで治療された患者40人(24.8%)が81の症候性低血糖事象(文書化される、重度の、および推定の(probable)症候性低血糖を含む)を有した。症候性低血糖における患者年あたりの事象数は両治療群で1.11であった。重度症候性低血糖は報告されなかった。

予備的結論(preliminary conclusion)：

メトホルミンでコントロールされないT2DMを有するこれらの患者において、LS平均差の両側95%CIの上限が所定の非劣性マージン0.4%未満であったため、ベースラインから24週目までのHbA1c変化についての、インスリングルギンと比較したインスリングルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの非劣性が実証された。インスリングルギンに対するインスリングルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの統計上優位性も、この主要エンドポイントについて実証された。

インスリングルギンと比較して、インスリングルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせによる治療は食後血糖コントロール(標準流動朝食後の2時間PPGおよびブドウ糖変動幅の結果により示される)、ならびに平均7ポイントSMPGプロファイルにおいて統計上有意な改善をもたらした。さらに、組み合わせはインスリングルギンと比較して、体重に対し統計上より良好な効果を及ぼした。

一般的に、インスリングルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせは忍容性が良好であった。組み合わせ群における安全性プロファイルは、インスリングルギン群と比較して、大きな差なくGLP-1受容体アゴニストクラス(GLP-1 receptor agonist class)の公知の安全性プロファイルと概ね一致していた。悪心は組み合わせ群で最も高頻度に報告された有害事象であった。症候性低血糖(文書化される、重度の、および推定の症候性低血糖を含む)の罹患率は、両治療群で同様であった。

結論として、メトホルミンによって十分にコントロールされない患者について、メトホルミンに加えてのインスリングルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせは、インスリングルギンと比較してHbA<sub>1c</sub>を有意に改善し、PPGおよび体重を有意に減少させた。安全性プロファイルはGLP-1受容体アゴニストの公知の効果と一致し、主要なAEは悪心であった。

## 【0104】

### 3 結果

#### 3.1 研究患者

##### 3.1.1 患者情報開示(patient accountability)

スクリーニングされた患者520人のうち患者323人(62.1%)を、13カ国(チリ、チェコ共和国、ドイツ、デンマーク、フランス、ハンガリー、リトアニア、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、スロバキア、スウェーデン、およびアメリカ合衆国)に分布する67の施設において、2つの治療群(組み合わせ群161人、インスリングルギ

10

20

30

40

50

ン群162人)のうち1つにランダム化した。スクリーニング不適格 (screening failure) の主な理由は、スクリーニング来院時の、プロトコルで定義された範囲外のHbA1c値であった(スクリーニングされた患者520人のうち133人[25.6%])。ランダム化された患者323人全員をオープンラベル治療に曝露し、効能分析のためmITT対象集団に含めた(表1)。

【0105】

【表6】

表1 - 分析対象集団

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ	インスリングルルギン	合計
ランダム化された対象集団	161 (100%)	162 (100%)	323 (100%)
効能対象集団 Modified Intent-to-Treat (mITT)	161 (100%)	162 (100%)	323 (100%)
安全性対象集団	161	162	323

注記：安全性対象集団の患者は、実際に投与された治療薬に従って (as treated) 表示する。  
他の対象集団については、患者は各人のランダム化された治療薬に従って表示する。  
群にランダム化され、別の研究治療を受けた患者はいない。

【0106】

### 3.1.2 研究の内訳 (study disposition)

表2は各治療群についての患者の内訳の概要を提示する。

【0107】

24週の研究治療期間中、組み合わせにより治療された患者11人(6.8%)が、インスリングルルギンにより治療された患者3人(1.9%)と比較して早期にIMPを中止した。組み合わせにより治療された患者について、治療中止の最大の理由は「有害事象」(インスリングルルギン群の患者0人に対し、患者6人[3.7%])、次いで「他の理由」(インスリングルルギン群の患者2人[1.2%]に対し、患者4人[2.5%])であった。

【0108】

任意の理由による治療中止に対する時間を図1に示す。

【0109】

10

20

30

## 【表 7】

表 2 - 患者の内訳 - ランダム化対象集団

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリングルルギン (N=162)
ランダム化および治療された者	161 (100%)	162 (100%)
研究治療期間を完了	150 (93.2%)	159 (98.1%)
研究治療期間を完了しなかった	11 (6.8%)	3 (1.9%)
治療中止を対象が決定	10 (6.2%)	3 (1.9%)
治療中止の理由		
有害事象	6 (3.7%)	0
効能の不足	0	0
プロトコルに対するコンプライアンスが悪い	1 (0.6%)	1 (0.6%)
フォローアップ不能	0	0
他の理由	4 (2.5%)	2 (1.2%)

注記：パーセンテージは、ランダム化された患者数を分母として使用して算出されている。

10

## 【 0 1 1 0 】

20

## 3.1.3 人口統計学のおよびベースライン特性

表 3 は、スクリーニング時点またはベースラインでの人口統計学のおよび患者特性の概要を提示する。人口統計学のおよび患者特性は、ランダム化された対象集団について、2つの治療群間で概ね同様であった。年齢中央値は 58 歳であった。研究対象集団は主に白人であった (98.5%)。

## 【 0 1 1 1 】

【表 8】

表 3 - スクリーニング時点またはベースラインでの人口統計学のおよび患者特性-ランダム化された対象集団

	インスリンララルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ		合計 (N=323)
	(N=161)	インスリンララルギン (N=162)	
年齢 (歳)			
数	161	162	323
平均 (SD)	56.9 (9.5)	56.6 (9.4)	56.7 (9.4)
中央値	58.0	57.0	58.0
最小値 : 最大値	24 : 80	30 : 78	24 : 80
年齢群 (歳) [n (%)]			
数	161	162	323
< 50	31 (19.3%)	39 (24.1%)	70 (21.7%)
≥ 50 ~ < 65	98 (60.9%)	91 (56.2%)	189 (58.5%)
≥ 65 ~ < 75	31 (19.3%)	30 (18.5%)	61 (18.9%)
≥ 75	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
性別 [n (%)]			
数	161	162	323
男性	80 (49.7%)	85 (52.5%)	165 (51.1%)
女性	81 (50.3%)	77 (47.5%)	158 (48.9%)
人種 [n (%)]			
数	161	162	323
コーカサス人 / 白人	158 (98.1%)	160 (98.8%)	318 (98.5%)
黒人	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
アジア人 / 東洋人	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
他	0	0	0

【 0 1 1 2 】

10

20

30

【表 9】

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ		合計 (N=323)	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)		
民族 [n (%)]				
数	161	162	323	
ヒスパニック	35 (21.7%)	30 (18.5%)	65 (20.1%)	
非ヒスパニック	126 (78.3%)	132 (81.5%)	258 (79.9%)	10
スクリーニングHbA1c (%)				
数	161	162	323	
平均 (SD)	8.12 (0.80)	8.08 (0.77)	8.10 (0.78)	
中央値	7.90	7.90	7.90	
最小値：最大値	7.0：10.0	7.0：9.8	7.0：10.0	
スクリーニング HbA1c (%) のランダム化層 [n (%)]				
数	161	162	323	
<8%	81 (50.3%)	82 (50.6%)	163 (50.5%)	
≥8%	80 (49.7%)	80 (49.4%)	160 (49.5%)	20
スクリーニング BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
数	161	162	323	
平均 (SD)	32.30 (4.78)	32.08 (4.27)	32.19 (4.53)	
中央値	32.45	31.92	32.10	
最小値：最大値	20.5：39.9	23.2：40.0	20.5：40.0	
スクリーニング BMI (kg/m <sup>2</sup> ) のランダム化層 [n (%)]				
数	161	162	323	
<30	51 (31.7%)	51 (31.5%)	102 (31.6%)	
≥30	110 (68.3%)	111 (68.5%)	221 (68.4%)	30
ベースライン BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
数	161	162	323	
平均 (SD)	32.24 (4.75)	32.02 (4.35)	32.13 (4.55)	
中央値	32.53	31.53	32.08	
最小値：最大値	21.0：40.3	23.1：41.1	21.0：41.1	
ベースライン BMI カテゴリー (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]				
数	161	162	323	
<30	51 (31.7%)	51 (31.5%)	102 (31.6%)	
≥30	110 (68.3%)	111 (68.5%)	221 (68.4%)	40

BMI = 肥満指数。

## 【 0 1 1 3 】

表 4 に示すように、糖尿病歴および疾病特性は治療群間で概ね同等であった。メトホルミンの使用期間および平均 1 日用量は 2 つの治療群間で同様であった；ベースラインでは、平均用量はランダム化された対象集団について 2 0 8 4 . 7 5 m g であった。ベースラインでの効能変数は 2 つの治療群間で同様であり、セクション 3 . 2 効能において示される。

## 【 0 1 1 4 】

## 【表 10】

表 4 - スクリーニング時点またはベースラインでの疾患特性 - ランダム化された対象集団

	インスリングルタミン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ		合計 (N=323)	
	(N=161)	インスリングルタミン (N=162)		
<b>糖尿病期間 (年)</b>				
数	161	162	323	
平均 (SD)	6.29 (4.29)	7.10 (5.27)	6.69 (4.82)	
中央値	5.42	5.35	5.35	10
最小値 : 最大値	1.0 : 22.4	1.0 : 23.3	1.0 : 23.3	
<b>糖尿病 2 型の発病年齢 (歳)</b>				
数	161	162	323	
平均 (SD)	50.6 (9.6)	49.4 (9.3)	50.0 (9.4)	
中央値	52.0	50.0	51.0	
最小値 : 最大値	20 : 77	25 : 74	20 : 77	
<b>妊娠性糖尿病歴 [n (%)]</b>				
数 (女性)	81	77	158	
あり (女性)	9 (11.1%)	4 (5.2%)	13 (8.2%)	20
なし (女性)	72 (88.9%)	73 (94.8%)	145 (91.8%)	
<b>メトホルミン治療期間 (年)</b>				
数	161	162	323	
平均 (SD)	4.10 (3.63)	4.31 (3.93)	4.21 (3.78)	
中央値	3.27	3.08	3.16	
最小値 : 最大値	0.3 : 20.3	0.3 : 22.1	0.3 : 22.1	
<b>ベースラインでのメトホルミン 1 日用量 (mg)</b>				
数	161	162	323	
平均 (SD)	2075.78 (440.71)	2093.67 (415.51)	2084.75 (427.68)	30
中央値	2000.00	2000.00	2000.00	
最小値 : 最大値	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	

## 【 0 1 1 5 】



【表 1 1】

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ		合計 (N=323)	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)		
カテゴリー化されたベースラインでの メトホルミン1日用量(mg) [n (%)]				
数	161	162	323	
<1500	0	0	0	10
≥ 1500-< 2500	112 (69.6%)	117 (72.2%)	229 (70.9%)	
≥ 2500-< 3000	37 (23.0%)	32 (19.8%)	69 (21.4%)	
≥ 3000	12 (7.5%)	13 (8.0%)	25 (7.7%)	
GLP-1受容体アゴニストの 以前の使用 [n (%)]				
数	161	162	323	
あり	5 (3.1%)	8 (4.9%)	13 (4.0%)	
なし	156 (96.9%)	154 (95.1%)	310 (96.0%)	
インスリンの以前の使用 [n (%)]				20
数	161	162	323	
あり	2 (1.2%)	9 (5.6%)	11 (3.4%)	
なし	159 (98.8%)	153 (94.4%)	312 (96.6%)	
糖尿病性網膜症 [n (%)]				
数	161	162	323	
あり	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)	
なし	153 (95.0%)	149 (92.0%)	302 (93.5%)	
不明	5 (3.1%)	6 (3.7%)	11 (3.4%)	
糖尿病性感覚または運動 ニューロパチー [n (%)]				30
数	161	162	323	
あり	26 (16.1%)	25 (15.4%)	51 (15.8%)	
なし	127 (78.9%)	133 (82.1%)	260 (80.5%)	
不明	8 (5.0%)	4 (2.5%)	12 (3.7%)	
糖尿病性自律神経ニューロパチー [n (%)]				
数	161	162	323	
あり	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)	
なし	146 (90.7%)	151 (93.2%)	297 (92.0%)	
不明	14 (8.7%)	9 (5.6%)	23 (7.1%)	40

【 0 1 1 6 】

【表 1 2】

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ		合計 (N=323)
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)	
糖尿病性腎症 [n (%)]			
数	161	162	323
あり	8 (5.0%)	8 (4.9%)	16 (5.0%)
なし	141 (87.6%)	148 (91.4%)	289 (89.5%)
不明	12 (7.5%)	6 (3.7%)	18 (5.6%)

GLP-1 = グルカゴン様ペプチド-1。

10

## 【 0 1 1 7 】

## 3 . 1 . 4 用量および期間

治療曝露および最終インスリン用量を表 5 および 6 にまとめる。治療曝露期間の中央値は各治療群で 1 6 9 . 0 日であった。

## 【 0 1 1 8 】

## 【表 1 3】

表 5 - 被験品への曝露 - 安全性対象集団

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)
治療への累積曝露 (患者年)	71.8	74.3
研究治療の期間 (日)		
数	161	162
平均 (SD)	162.9 (27.5)	167.5 (18.2)
中央値	169.0	169.0
最小値 : 最大値	1 : 181	2 : 219
カテゴリー別研究治療期間 [n (%)]		
欠測期間	0	0
1-14 日	2 (1.2%)	1 (0.6%)
15-28 日	0	1 (0.6%)
29-56 日	1 (0.6%)	0
57-84 日	3 (1.9%)	0
85-168 日	31 (19.3%)	42 (25.9%)
>168 日	124 (77.0%)	118 (72.8%)

20

30

## 【 0 1 1 9 】

【表 1 4】

	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ	
	組み合わせ (N=161)	インスリングルルギン (N=162)
欠測期間	0	0
≥1日	161 (100%)	162 (100%)
≥15日	159 (98.8%)	161 (99.4%)
≥29日	159 (98.8%)	160 (98.8%)
≥57日	158 (98.1%)	160 (98.8%)
≥85日	155 (96.3%)	160 (98.8%)
≥169日	124 (77.0%)	118 (72.8%)

注記：患者は、ランダム化の際に実際に投与された治療薬群にいて考えられる  
曝露期間 = (最終オープンラベル I M P 注射の日付 - 初回オープンラベル I M P 注射の日付) + 1。

10

【 0 1 2 0】

組み合わせ群において、治療期間終了時の最終1日用量は患者70人(43.5%)について20U/10µg超40U/20µg以下、患者68人(42.2%)について40U/20µg超60U/30µg以下であった。インスリングルルギン群(16人[9.9%])よりも、組み合わせ群でより多くの患者(23人[14.3%])が20U以下のカテゴリーの最終1日用量を投与された。組み合わせ群(プロトコルにより必要とされた患者0人)と比較して、インスリングルルギン群(27人[16.7%])でより多くの患者が、60U超の最終1日用量を投与された。

20

【 0 1 2 1】

【表 1 5】

表 6 - オープンラベル治療終了時の最終インスリン用量別患者数(%) - 安全性対象集団

最終インスリン用量	インスリングルルギン/ リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	組み合わせ (N=161)	インスリングルルギン (N=162)
≤20 U	23 (14.3%)	16 (9.9%)
>20 U ~ ≤40 U	70 (43.5%)	73 (45.1%)
>40 U ~ ≤60 U	68 (42.2%)	46 (28.4%)
>60 U	0	27 (16.7%)

注記：パーセンテージは、安全性対象患者数を分母として使用して算出されている。

30

【 0 1 2 2】

3.2 効能

3.2.1 主要効能エンドポイント(primary efficacy endpoint)

主要分析(main analysis)

表7は、主要効能エンドポイント、つまり、欠測データが最終観察繰越(LOCF)法を使用して帰属されるANCOVA分析を使用した、HbA1cのベースラインから24週目までの変化の結果をまとめている。HbA1cの、ベースラインから24週目までの最小二乗(LS)平均変化は、組み合わせ群で-1.82%、インスリングルルギン群で-1.64%であった(インスリングルルギンに対するLS平均差=-0.17%、95%CI:-0.312%~-0.037%)。LS平均差の両側95%CIの上限が所定の非劣性マージン0.4%未満であったため、所定の主要分析に基づき、インスリングルルギン群と比較した組み合わせ群の非劣性が実証された。インスリングルルギンに対する組み合わせの統計上優位性も実証された(インスリングルルギンに対するLS平均差=-0.17%、p値=0.0130)。

40

【 0 1 2 3】

50

図2は、24週の治療期間中の経時的なHbA1cの平均(±SE)を示す。両治療群において、HbA1c平均の最大の減少が24週目で観察された。

【0124】

【表16】

表7ー ベースラインから24週目までのHbA1c(%)の平均変化ー mITT対象集団

HbA1c(%)	インスリングルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)
ベースライン		
数	160	161
平均(SD)	8.06(0.79)	8.01(0.81)
中央値	7.90	7.80
最小値：最大値	6.3：10.2	6.7：10.0
24週目(LOCF)		
数	160	161
平均(SD)	6.31(0.72)	6.47(0.64)
中央値	6.15	6.40
最小値：最大値	5.1：9.1	5.1：8.7
ベースラインから24週目(LOCF)までの変化		
数	160	161
平均(SD)	-1.76(0.84)	-1.54(0.87)
中央値	-1.60	-1.40
最小値：最大値	-4.3：0.4	-3.7：0.9
LS平均(SE) <sup>a</sup>	-1.82(0.058)	-1.64(0.057)
インスリングルルギンに対するLS平均差(SE) <sup>a</sup>	-0.17(0.070)	
95% CI	(-0.312～-0.037)	

【0125】

【表17】

HbA1c(%)	インスリングルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)
p値	0.0130	

LOCF=最終観察値。

<sup>a</sup>治療群(インスリングルルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリングルルギン)、スクリーニングHbA1cのランダム化層(<8.0%, ≥8.0%)、スクリーニングBMIのランダム化層(<30, ≥30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とし、ベースラインHbA1c値を共変量とする共分散分析(ANCOVA)モデル。

分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射14日後までに得られた測定値を含めた。ベースラインおよび24週目(LOCF)両方の測定値を有する患者が含まれている。

【0126】

表8は、それぞれ24週目でのHbA1c6.5%以下または7%未満の応答者の割合を提示する。割合の差の95%CIで示されるように、群間の差は統計上有意ではなかったが、インスリングルルギン群と比較して、組み合わせ群のより高いパーセンテージの患者が目標HbA1c6.5%以下(71.9%対64.6%)または7%未満(84.4%対78.3%)に達した。

【0127】

10

20

30

40

## 【表 18】

表 8 - 24週目で、それぞれHbA1c値 $\leq 6.5\%$ または $< 7\%$ の患者数(%) - mITT対象集団

HbA1c (%)	インスリングルルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリングルルギン (N=162)
数	160	161
$\leq 6.5\%$	115 (71.9%)	104 (64.6%)
インスリングルルギンに対する割合の差(95% CI) <sup>a</sup>	7.3% (-2.63% ~ 17.28%)	-
数	160	161
$< 7.0\%$	135 (84.4%)	126 (78.3%)
インスリングルルギンに対する割合の差(95% CI) <sup>a</sup>	6.2% (-2.16% ~ 14.47%)	-

<sup>a</sup>コクラン-マンテル-ヘンツェル (CMH) 重みを使用した、各層 (スクリーニングHbA1cのランダム化層 [ $< 8.0$ 、 $\geq 8.0\%$ ]、スクリーニングBMIのランダム化層 [ $< 30$ または $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ]) からの、治療群間 (インスリングルルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリングルルギン) の割合の差の重み付き平均。

割合の差=それぞれHbA1c値 $\leq 6.5\%$ または $< 7\%$ に達した患者の割合の差。

分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射14日後までに得られた測定値を含めた。

10

## 【0128】

## 3.2.2 他の重要な効能エンドポイント

表9~表14は、2時間PPG、PG変動幅、平均7ポイントSMPGプロファイル、体重、平均インスリン1日用量、およびFPGそれぞれのANCOVA分析をまとめている。図3~5は、治療期間中の経時的な平均7ポイントSMPGプロファイル、体重、および平均インスリン1日用量を示す。

## 【0129】

2時間PPGおよびPG変動幅の結果に示されるように、組み合わせによる治療は、インスリングルルギンと比較して食後血糖コントロールを有意に改善した。2時間PPGについては(表9)、ベースラインから24週目までのLS平均変化が、組み合わせ群で $-7.49 \text{ mmol/L}$ 、インスリングルルギン群で $-4.33 \text{ mmol/L}$ であった(インスリングルルギンに対するLS平均差 =  $-3.17 \text{ mmol/L}$ ; p値.0001未満)。2時間PG変動幅については(表10)、ベースラインから24週目までのLS平均変化が、組み合わせ群で $-3.91 \text{ mmol/L}$ 、インスリングルルギン群で $-0.67 \text{ mmol/L}$ であった(インスリングルルギンに対するLS平均差 =  $-3.24 \text{ mmol/L}$ ; p値.0001未満)。

## 【0130】

20

30

## 【表 19】

表 9 - ベースラインから 24 週目までの食後 2 時間血漿ブドウ糖 (mmol/L) の平均変化 -  
mITT 対象集団

食後 2 時間血漿ブドウ糖 (mmol/L)	インスリン グラルギン / リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	インスリン グラルギン (N=162)
ベースライン		
数	151	153
平均 (SD)	16.08 (3.62)	15.51 (3.88)
中央値	15.90	15.40
最小値 : 最大値	7.8 : 26.6	5.6 : 24.8
24 週 (LOCF)		
数	151	153
平均 (SD)	8.51 (3.23)	11.55 (2.83)
中央値	7.80	11.10
最小値 : 最大値	3.4 : 19.7	3.5 : 20.3
ベースラインから 24 週目 (LOCF) までの変化		
数	151	153
平均 (SD)	-7.56 (4.34)	-3.96 (4.05)
中央値	-7.50	-3.90
最小値 : 最大値	-18.2 : 5.1	-14.9 : 14.1
LS 平均 (SE) <sup>a</sup>	-7.49 (0.283)	-4.33 (0.274)
インスリン グラルギン に対する LS 平均差 (SE) <sup>a</sup>		
95% CI	-3.17 (0.337) (-3.832 ~ -2.504)	
p 値	<.0001	

LOCF = 最終観察線越。

<sup>a</sup> 治療群 (インスリン グラルギン / リキシセナチド 固定用量組み合わせ、インスリン グラルギン)、スクリーニング HbA1c のランダム化層 (< 8.0%、≥ 8.0%)、スクリーニング BMI のランダム化層 (< 30、≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とし、ベースライン 食後 2 時間血漿ブドウ糖値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデル。

分析には 救援治療の導入前、および 被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。

ベースライン および 24 週目 (LOCF) 両方の測定値を有する患者が含まれている。

## 【 0 1 3 1 】

10

20

30

## 【表 20】

表10ー ベースラインから24週目までの2時間血漿ブドウ糖変動幅 (mmol/L) の平均変化 – mITT対象集団

2時間血漿ブドウ糖変動幅 (mmol/L)	インスリングルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)
ベースライン		
数	151	152
平均 (SD)	6.04 (2.67)	5.94 (2.95)
中央値	5.90	5.80
最小値：最大値	-3.1：13.6	-4.3：13.3
24週 (LOCF)		
数	151	152
平均 (SD)	2.15 (3.18)	5.33 (2.79)
中央値	1.90	5.05
最小値：最大値	-7.1：12.8	-3.4：11.1
ベースラインから24週 (LOCF)までの変化		
数	151	152
平均 (SD)	-3.89 (3.75)	-0.61 (3.03)
中央値	-3.70	-0.75
最小値：最大値	-13.2：7.5	-7.6：13.7
LS 平均 (SE) <sup>a</sup>	-3.91 (0.277)	-0.67 (0.269)
インスリングルルギンに対するLS平均差 (SE) <sup>a</sup>	-3.24 (0.331)	
95% CI	(-3.895～-2.592)	
p 値	<.0001	

LOCF = 最終観察線越。

<sup>a</sup>治療群 (インスリングルルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリングルルギン)、スクリーニングHbA1cのランダム化層 (<8.0%、≥8.0%)、スクリーニングBMIのランダム化層 (<30、≥30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とし、ベースライン2時間血漿ブドウ糖変動幅値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデル。

分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。

ベースラインおよび24週目 (LOCF) 両方の測定値を有する患者が含まれている。

## 【0132】

平均7ポイントSMPGについて (表11)、組み合わせにより治療された患者ではインスリングルルギンにより治療された患者と比較して、統計上有意に大きく減少した (LS平均差 - 0.30 mmol/L; p値 = 0.0154)。図3はベースラインおよび24週目 (LOCF) の各時点についての7ポイントSMPGを示す。

## 【0133】

10

20

30

## 【表 2 1】

表 1 1 - ベースラインから 24 週目までの平均 7 ポイント自己測定血漿ブドウ糖 (SMPG) プロファイル (mmol/L) の平均変化 - mITT 対象集団

平均 7 ポイント自己測定血漿ブドウ糖 (SMPG) (mmol/L)	インスリングルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)
ベースライン		
数	149	155
平均 (SD)	10.01 (2.49)	9.82 (2.10)
中央値	9.56	9.47
最小値 : 最大値	6.0 : 24.2	5.7 : 17.3
24 週目 (LOCF)		
数	149	155
平均 (SD)	6.74 (1.12)	7.01 (1.15)
中央値	6.57	6.94
最小値 : 最大値	4.7 : 11.4	4.8 : 10.6
ベースラインから 24 週目 (LOCF) までの変化		
数	149	155
平均 (SD)	-3.27 (2.59)	-2.81 (2.18)
中央値	-2.80	-2.31
最小値 : 最大値	-17.4 : 2.3	-12.0 : 0.8
LS 平均 (SE) <sup>a</sup>	-3.23 (0.104)	-2.93 (0.101)
インスリングルルギンに対する LS 平均差 (SE) <sup>a</sup>	-0.30 (0.125)	
95% CI	(-0.550 ~ -0.058)	
p 値	0.0154	

LOCF = 最終観察繰越。

<sup>a</sup> 治療群 (インスリングルルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリングルルギン)、スクリーニング HbA1c のランダム化層 (< 8.0%、≥ 8.0%)、スクリーニング BMI のランダム化層 (< 30、≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とし、ベースライン 7 ポイント SMPG 値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデル。

分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。

ベースラインおよび 24 週目 (LOCF) 両方の測定値を有する患者が含まれている。

## 【 0 1 3 4 】

LS 平均体重は、組み合わせにより治療された患者ではベースラインから 24 週目までに 0.97 kg 減少し、インスリングルルギンにより治療された患者では 0.48 kg 増加し (インスリングルルギンに対する LS 平均差 = -1.44 kg)、治療群間で統計上有意な差が観察された (p 値 .0001 未満) (表 1 2)。

## 【 0 1 3 5 】

10

20

30



## 【表 2 2】

表 1 2 - ベースラインから 2 4 週目までの体重 (k g) の平均変化 - m I T T 対象集団

体重 (kg)	インスリングルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	インスリングルルギン (N=162)
ベースライン		
数	159	160
平均 (SD)	90.26 (17.63)	91.70 (16.62)
中央値	90.60	91.20
最小値 : 最大値	45.7 : 138.0	54.2 : 173.6
2 4 週 (LOCF)		
数	159	160
平均 (SD)	89.10 (16.89)	92.09 (16.30)
中央値	90.60	91.00
最小値 : 最大値	44.1 : 129.0	56.3 : 173.4
ベースラインから 2 4 週目 (LOCF) までの変化		
数	159	160
平均 (SD)	-1.16 (3.45)	0.39 (2.96)
中央値	-1.00	0.35
最小値 : 最大値	-12.0 : 7.2	-10.0 : 8.2
LS 平均 (SE) <sup>a</sup>	-0.97 (0.289)	0.48 (0.282)
インスリングルルギンに対する LS 平均差 (SE) <sup>a</sup>	-1.44 (0.340)	
95% CI	(-2.110 ~ -0.773)	
p 値	<.0001	

LOCF = 最終観察繰越。

<sup>a</sup>治療群 (インスリングルルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリングルルギン)、スクリーニング HbA1c のランダム化層 (< 8.0%、≥ 8.0%)、スクリーニング BMI のランダム化層 (< 30、≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とし、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデル。  
分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射 3 日後までに得られた測定値を含めた。ベースラインおよび 2 4 週目 (LOCF) 両方の測定値を有する患者が含まれている。

## 【 0 1 3 6 】

2 4 週目での平均インスリングルルギン 1 日用量の LS 平均は、組み合わせ群で 3 6 . 0 8 U、インスリングルルギン群で 3 9 . 3 2 U であり、治療群間の差はほぼ有意であった (インスリングルルギンに対する LS 平均差 = - 3 . 2 4 U ; p 値 = 0 . 0 5 8 3 ) (表 1 3 )。

## 【 0 1 3 7 】

10

20

30

## 【表 2 3】

表 1 3 - 2 4 週目での平均 1 日インスリンララルギン用量 (U) - m I T T 対象集団

平均 1 日インスリンララルギン用量 (U)	インスリンララルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ	
	(N=161)	(N=162)
2 4 週目 (LOCF)		
数	161	162
平均 (SD)	37.90 (14.56)	41.54 (18.37)
中央値	38.00	38.00
最小値 : 最大値	10.0 : 64.0	10.0 : 98.6
LS 平均 (SE) <sup>a</sup>	36.08 (1.415)	39.32 (1.384)
インスリンララルギンに対する LS 平均差 (SE) <sup>a</sup>	-3.24 (1.704)	
95% CI	(-6.592 ~ 0.114)	
p 値	0.0583	

LOCF = 最終観察線越。

<sup>a</sup>治療群 (インスリンララルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリンララルギン)、スクリーニング HbA1c のランダム化層 (< 8.0%、≥ 8.0%)、スクリーニング BMI のランダム化層 (< 30、≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とする共分散分析 (ANCOVA) モデル。

分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。

## 【 0 1 3 8 】

ベースラインから 2 4 週目までの平均変化 FPG において、同様の減少 (LS 平均 : 組み合わせ群で - 3 . 3 5 mmol / L ; インスリンララルギン群で - 3 . 5 1 mmol / L ) が観察された。

## 【 0 1 3 9 】

2 4 週の治療期間中、インスリンララルギン群の患者 1 人にのみ救援治療が必要であった。

## 【 0 1 4 0 】

10

20

## 【表 2 4】

表 1 4 - ベースラインから 2 4 週目までの空腹時血漿ブドウ糖 (mmol/L) の平均変化 -  
m I T T 対象集団

空腹時血漿ブドウ糖 (mmol/L)	インスリングルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ		インスリングルルギン (N=162)
	(N=161)		
ベースライン			
数	159		160
平均 (SD)	9.79 (2.19)		9.48 (2.16)
中央値	9.40		9.10
最小値 : 最大値	6.2 : 23.0		3.8 : 18.4
2 4 週 (LOCF)			
数	159		160
平均 (SD)	6.39 (1.58)		6.20 (1.35)
中央値	6.20		5.95
最小値 : 最大値	4.2 : 15.1		3.1 : 10.9
ベースラインから 2 4 週目 (LOCF) までの変化			
数	159		160
平均 (SD)	-3.40 (2.09)		-3.28 (2.39)
中央値	-3.30		-3.00
最小値 : 最大値	-14.9 : 2.8		-13.6 : 4.4
LS 平均 (SE) <sup>a</sup>	-3.35 (0.130)		-3.51 (0.128)
インスリングルルギンに対する LS 平均差 (SE) <sup>a</sup>			
95% CI	0.16 (0.156)		
p 値	(-0.143 ~ 0.471)		
	0.2940		

LOCF = 最終観察線越。

<sup>a</sup>治療群 (インスリングルルギン/リキシセナチド固定用量組み合わせ、インスリングルルギン)、スクリーニング Hb A1c のランダム化層 (< 8.0%、≥ 8.0%)、スクリーニング BMI のランダム化層 (< 30、≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)、および国を固定効果とし、ベースラインの空腹時血漿ブドウ糖を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデル。

分析には救援治療の導入前、および被験医薬品の最終注射 1 日後までに得られた測定値を含めた。

ベースラインおよび 2 4 週目 (LOCF) 両方の測定値を有する患者が含まれている。

## 【 0 1 4 1】

## 3.3 安全性

症候性低血糖事象は、A E C R F ページではなく特定の低血糖事象フォーム (hypoglycemia event form) で文書化し、ゆえに T E A E 概要には含めなかった。それらは T E A E とは別にまとめる (セクション 3.3.5 を参照のこと)。

## 【 0 1 4 2】

## 3.3.1 治療下で発現した有害事象

表 1 5 は、2 4 週のオープンラベル治療期間中に有害事象を有した患者の全般的な概要を提示する。インスリングルルギン群 (82 人 [50.6%]) よりも、組み合わせ群 (86 人 [53.4%]) でわずかに多くの患者が T E A E を報告し、これは主に胃腸障害 S O C 事象の差によるものと考えられる (組み合わせ群で 25 人 [15.5%] 対インスリングルルギン群で 15 人 [9.3%])。表 1 6 に示されるように、組み合わせ群で最も高頻度で報告された T E A E は悪心であり (インスリングルルギン群での 0 人に対し、12 人 [7.5%])、インスリングルルギン群では頭痛であった (組み合わせ群での 8 人 [5.0%] に対し、12 人 [7.4%])。

## 【 0 1 4 3】

10

20

30

40

## 【表 2 5】

表 1 5 - 有害事象プロファイルの概要：治療下で発現した有害事象 - 安全性対象集団

	インスリングラルギン/ リキシセナチド固定比率 組み合わせ	
	(N=161)	(N=162)
任意のTEAEを有した患者	86 (53.4%)	82 (50.6%)
任意の、治療下で発現したSAEを有した患者	9 (5.6%)	6 (3.7%)
死亡につながる任意のTEAEを有した患者	0	0
恒久的な治療中止につながるTEAEを有した患者	6 (3.7%)	0

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SAE: 重篤な有害事象。  
n (%) = 少なくとも1つのTEAEを有した患者の数およびパーセンテージ。

10

## 【0 1 4 4】

## 【表 2 6】

表 1 6 - プライマリーSOC、HLGT、HLTおよびPT別の、任意の治療群において  
PT ≥ 1%で発生したTEAE (複数可) を有する患者数 (%) - 安全性対象集団

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 n(%)	インスリン グラルギン/リキシ セナチド固定比率 組み合わせ	
	(N=161)	(N=162)
任意のTEAE	86 (53.4%)	82 (50.6%)
感染症および寄生虫症	33 (20.5%)	38 (23.5%)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	27 (16.8%)	31 (19.1%)
HLT: 腹部および消化管感染 胃腸炎	5 (3.1%)	1 (0.6%)

20

## 【0 1 4 5】

30

【表 27】

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 n(%)	インスリン グルルギン/リキシ セナチド 固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グルルギン (N=162)	
HLT: 歯牙および口腔軟部組織感染 歯膿瘍	0	3 (1.9%)	
HLT: 下気道および肺感染 気管支炎	3 (1.9%)	1 (0.6%)	
HLT: 上気道感染 鼻咽頭炎	15 (9.3%)	21 (13.0%)	10
鼻炎	9 (5.6%)	9 (5.6%)	
副鼻腔炎	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
上気道感染	0	3 (1.9%)	
HLT: 尿路感染 膀胱炎	3 (1.9%)	5 (3.1%)	
尿路感染	4 (2.5%)	3 (1.9%)	
HLGT: ウイルス感染症 HLT: インフルエンザウイルス感染 インフルエンザ	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
	6 (3.7%)	8 (4.9%)	20
	4 (2.5%)	6 (3.7%)	
	4 (2.5%)	6 (3.7%)	
代謝および栄養障害 HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害 HLT: 食欲障害 食欲減退	6 (3.7%)	1 (0.6%)	
	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
	2 (1.2%)	0	
HLGT: 脂質代謝障害 HLT: トリグリセリド上昇 高トリグリセリド血症	4 (2.5%)	0	
	2 (1.2%)	0	
	2 (1.2%)	0	
精神障害 HLGT: 抑うつ性気分障害 HLT: うつ病性障害 うつ病	6 (3.7%)	2 (1.2%)	
	0	2 (1.2%)	
	0	2 (1.2%)	30
	0	2 (1.2%)	
HLGT: 睡眠障害 HLT: 入眠および睡眠維持障害 不眠症	4 (2.5%)	0	
	3 (1.9%)	0	
	3 (1.9%)	0	
神経系障害 HLGT: 頭痛 HLT: 頭痛 NEC 頭痛	19 (11.8%)	20 (12.3%)	
	9 (5.6%)	13 (8.0%)	
	8 (5.0%)	12 (7.4%)	
	8 (5.0%)	12 (7.4%)	
HLGT: 神経学的障害 NEC HLT: 神経学的徴候および症状 NEC 浮動性めまい	7 (4.3%)	5 (3.1%)	
	3 (1.9%)	3 (1.9%)	
	3 (1.9%)	1 (0.6%)	40

【 0 1 4 6 】

【表 28】

プライマリー器官別大分類	インスリン グラルギン/リキシ セナチド固定比率 組み合わせ	インスリン グラルギン	
HLGT: 高位グループ語	(N=161)	(N=162)	
HLT: 高位語			
基本語 n(%)			
失神寸前の状態	0	2 (1.2%)	
HLGT: 末梢性ニューロパチー	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
HLT: 慢性多発ニューロパチー	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
糖尿病性ニューロパチー	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
HLGT: 脊髄および神経根障害	2 (1.2%)	2 (1.2%)	10
HLT: 腰髄および腰椎神経根障害	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
坐骨神経痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
眼障害	4 (2.5%)	7 (4.3%)	
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	3 (1.9%)	4 (2.5%)	
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	3 (1.9%)	2 (1.2%)	
結膜炎	2 (1.2%)	2 (1.2%)	
耳および迷路障害	0	2 (1.2%)	
HLGT: 内耳および第8脳神経障害	0	2 (1.2%)	
HLT: 内耳微候および症状	0	2 (1.2%)	20
耳鳴	0	2 (1.2%)	
心臓障害	4 (2.5%)	1 (0.6%)	
HLGT: 不整脈	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
HLT: 上室性不整脈	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
心房細動	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
血管障害	3 (1.9%)	3 (1.9%)	
HLGT: 高血圧性血管障害	1 (0.6%)	2 (1.2%)	
HLT: 高血圧性血管障害 NEC	1 (0.6%)	2 (1.2%)	
高血圧	1 (0.6%)	2 (1.2%)	30
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.7%)	4 (2.5%)	
HLGT: 呼吸器系障害 NEC	3 (1.9%)	2 (1.2%)	
HLT: 咳嗽および関連症状	2 (1.2%)	0	
咳嗽	2 (1.2%)	0	
胃腸障害	25 (15.5%)	15 (9.3%)	
HLGT: 消化管運動および排泄障害	8 (5.0%)	7 (4.3%)	
HLT: 下痢 (感染性を除く)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	
下痢	5 (3.1%)	6 (3.7%)	
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC	4 (2.5%)	1 (0.6%)	
便秘	3 (1.9%)	0	40

【 0 1 4 7 】

【表 29】

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 n(%)	インスリン グラルギン/リキシ セナチド 固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)		
HLGT: 消化管徴候および症状	18 (11.2%)	7 (4.3%)	10	
HLT: 消化不良徴候および症状	2 (1.2%)	1 (0.6%)		
消化不良	2 (1.2%)	1 (0.6%)		
HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満	1 (0.6%)	2 (1.2%)		
腹部膨満	1 (0.6%)	2 (1.2%)		
HLT: 悪心および嘔吐症状	14 (8.7%)	1 (0.6%)		
悪心	12 (7.5%)	0		
嘔吐	4 (2.5%)	1 (0.6%)		
筋骨格系および結合組織障害	21 (13.0%)	13 (8.0%)		20
HLGT: 関節障害	6 (3.7%)	6 (3.7%)		
HLT: 関節関連徴候および症状	4 (2.5%)	3 (1.9%)		
関節痛	4 (2.5%)	3 (1.9%)		
HLT: 骨関節症	1 (0.6%)	2 (1.2%)		
変形性関節症	1 (0.6%)	2 (1.2%)		
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形(椎間板障害を含む)	3 (1.9%)	2 (1.2%)		
HLT: 椎間板障害 NEC	2 (1.2%)	2 (1.2%)		
椎間板障害	1 (0.6%)	2 (1.2%)		
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害 NEC	10 (6.2%)	3 (1.9%)		
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	10 (6.2%)	3 (1.9%)		
背部痛	5 (3.1%)	2 (1.2%)		
筋骨格痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)		
四肢痛	6 (3.7%)	0		
腎および尿路障害	1 (0.6%)	2 (1.2%)	30	
HLGT: 尿石症	1 (0.6%)	2 (1.2%)		
HLT: 腎結石症	0	2 (1.2%)		
腎結石症	0	2 (1.2%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.5%)	5 (3.1%)	40	
HLGT: 投与部位反応	5 (3.1%)	1 (0.6%)		
HLT: 注射部位反応	5 (3.1%)	1 (0.6%)		
注射部位そう痒感	2 (1.2%)	0		
HLGT: 全身障害 NEC	8 (5.0%)	4 (2.5%)		
HLT: 無力症	7 (4.3%)	0		
無力症	2 (1.2%)	0		
疲労	5 (3.1%)	0		

【 0 1 4 8 】

【表 3 0】

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 n(%)	インスリン グラルギン/リキシ セナチド固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)
HLT: 浮腫 NEC	1 (0.6%)	3 (1.9%)
浮腫	0	2 (1.2%)
臨床検査	3 (1.9%)	5 (3.1%)
HLGT: 消化管検査	2 (1.2%)	2 (1.2%)
HLT: 消化酵素 リパーゼ増加	2 (1.2%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.3%)	11 (6.8%)
HLGT: 損傷 NEC	2 (1.2%)	9 (5.6%)
HLT: 皮膚損傷 NEC	0	5 (3.1%)
挫傷	0	2 (1.2%)
裂傷	0	3 (1.9%)

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SOC: 器官別大分類、HLGT: 高位グループ語、HLT: 高位語、PT: 基本語

MedDRA 15.1

n (%) = 少なくとも1つのTEAEを有した患者の数およびパーセンテージ

注記: 表はSOC国際同意順、およびアルファベット順のHLGT、HLT、PTによってソートした。

少なくとも1つの群において少なくとも1つのPT ≥ 1%を有するSOCのみが提示されている。

## 【0149】

## 3.3.2 死亡、治療下で発現した重篤な有害事象

本研究で死亡は報告されなかった。治療下で発現したSAEを有する患者数は、組み合わせ群で9人(5.6%)、インスリングラルギン群で6人(3.7%)であり、これらは任意の特定のSOCにおいて著しく増加することなく、多様なSOCに分布していた(表17)。

## 【0150】

## 【表 3 1】

表17 - プライマリーSOC、HLGT、HLTおよびPT別に提示される、治療下で発現したSAEを有する患者の数(%) - 安全性対象集団

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 [n(%)]	インスリン グラルギン/リキシ セナチド固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)
任意の TEAE	9 (5.6%)	6 (3.7%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
HLGT: 細菌感染症	1 (0.6%)	0
HLT: 細菌感染 NEC	1 (0.6%)	0
蜂巣炎	1 (0.6%)	0

## 【0151】



【表 3 2】

プライマリー 器官別大分類	インスリン グラルギン/リキシ セナチド 固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)	
HLGT: 高位グループ語			
HLT: 高位語			
基本語 [n(%)]			
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	0	1 (0.6%)	
HLT: 尿路感染	0	1 (0.6%)	
尿路感染	0	1 (0.6%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	0	10
HLGT: 悪性および詳細不明の女性生殖系新生物	1 (0.6%)	0	
HLT: 悪性卵巣新生物（胚細胞腫瘍を除く）	1 (0.6%)	0	
卵巣がん	1 (0.6%)	0	
精神障害	0	1 (0.6%)	
HLGT: 抑うつ性気分障害	0	1 (0.6%)	
HLT: うつ病性障害	0	1 (0.6%)	
うつ病	0	1 (0.6%)	
神経系障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	20
HLGT: 神経学的障害 NEC	0	1 (0.6%)	
HLT: 神経学的徴候および症状 NEC	0	1 (0.6%)	
失神寸前の状態	0	1 (0.6%)	
HLGT: 末梢性ニューロパチー	1 (0.6%)	0	
HLT: 慢性多発ニューロパチー	1 (0.6%)	0	
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6%)	0	
HLGT: 脊髄および神経根障害	1 (0.6%)	0	
HLT: 腰髄および腰椎神経根障害	1 (0.6%)	0	
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0	
心臓障害	3 (1.9%)	1 (0.6%)	30
HLGT: 不整脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
HLT: 心拍障害 NEC	1 (0.6%)	0	
徐脈	1 (0.6%)	0	
HLT: 上室性不整脈	0	1 (0.6%)	
心房細動	0	1 (0.6%)	
HLGT: 冠動脈障害	2 (1.2%)	0	
HLT: 虚血性冠動脈障害	2 (1.2%)	0	
狭心症	1 (0.6%)	0	
不安定狭心症	1 (0.6%)	0	

【 0 1 5 2 】

40

【表 3 3】

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 [n(%)]	インスリン グラルギン/リキシ セナチド 固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)	
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	
HLGT: 関節障害	0	1 (0.6%)	
HLT: 骨関節症	0	1 (0.6%)	
変形性関節症	0	1 (0.6%)	10
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む)	1 (0.6%)	0	
HLT: 椎間板障害 NEC	1 (0.6%)	0	
椎間板突出	1 (0.6%)	0	
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害 NEC	1 (0.6%)	0	
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (0.6%)	0	
四肢痛	1 (0.6%)	0	
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0	
HLGT: 尿石症	1 (0.6%)	0	
HLT: 尿路結石 (腎結石を除く)	1 (0.6%)	0	
尿管結石	1 (0.6%)	0	20
臨床検査	0	1 (0.6%)	
HLGT: 心血管系検査 (酵素検査を除く)	0	1 (0.6%)	
HLT: ECG 検査	0	1 (0.6%)	
心筋虚血の心電図所見	0	1 (0.6%)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6%)	0	
HLGT: 骨および関節損傷	1 (0.6%)	0	
HLT: 上肢骨折および脱臼	1 (0.6%)	0	
橈骨骨折	1 (0.6%)	0	

SAE: 重篤な有害事象、SOC: 器官別大分類、HLGT: 高位グループ語、HLT: 高位語、PT: 基本語

MedDRA 15.1

n (%) = 少なくとも1つの治療下で発現したSAEを有した患者の数およびパーセンテージ

注記: 表はSOC国際同意順、およびアルファベット順のHLGT、HLT、PTによって分類した。

## 【0153】

## 3.3.3 中止 (withdrawal) につながる有害事象

インスリングラルギン群の0人と比較して、組み合わせ群の患者6人(3.7%)がTEAEのため治療を中止した(表18)。これらの患者のうち2人について、治療中止につながったTEAEは、胃腸障害SOC(悪心および/または嘔吐)によるものであった。悪心および嘔吐を有した患者1人、ならびに悪心および頭痛を有した患者1人が、66日目および53日目にIMPを中止し、彼らの最終インスリン1日用量はそれぞれ、52 U(リキシセナチド26 μg)および18 U(リキシセナチド9 μg)であった。

## 【0154】

過敏症を有した患者は初回の投与日にIMPを中止した。この事象はARACによりアレルギー反応と明確に判定され(positively adjudicated)なかった。各患者における錯乱状態および浮動性めまいは、症候性低血糖と無関係であると確認された。

## 【0155】

30

40

## 【表 3 4】

表 1 8 - 治療期間中の、プライマリーSOC、HLGT、HLTおよびPT別の、恒久的な治療中止につながるTEAE（複数可）を経験した患者数（%） - 安全性対象集団

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 [n(%)]	インスリン グラルギン/リキシ セナチド 固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)	
任意のTEAE	6 (3.7%)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	0	10
HLGT: 悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物	1 (0.6%)	0	
HLT: 悪性卵巣新生物（胚細胞腫瘍を除く）	1 (0.6%)	0	
卵巣がん	1 (0.6%)	0	
免疫系障害	1 (0.6%)	0	
HLGT: アレルギー性疾患	1 (0.6%)	0	
HLT: アレルギー性疾患 NEC	1 (0.6%)	0	
過敏症	1 (0.6%)	0	
精神障害	1 (0.6%)	0	20
HLGT: 譫妄（錯乱を含む）	1 (0.6%)	0	
HLT: 錯乱および失見当識	1 (0.6%)	0	
錯乱状態	1 (0.6%)	0	
神経系障害	2 (1.2%)	0	
HLGT: 頭痛	1 (0.6%)	0	
HLT: 頭痛 NEC	1 (0.6%)	0	
頭痛	1 (0.6%)	0	
HLGT: 神経学的障害 NEC	1 (0.6%)	0	
HLT: 神経学的徴候および症状 NEC	1 (0.6%)	0	
浮動性めまい	1 (0.6%)	0	30
胃腸障害	2 (1.2%)	0	
HLGT: 消化管徴候および症状	2 (1.2%)	0	
HLT: 悪心および嘔吐症状	2 (1.2%)	0	
悪心	2 (1.2%)	0	

## 【 0 1 5 6 】

## 【表 3 5】

プライマリー器官別大分類 HLGT: 高位グループ語 HLT: 高位語 基本語 [n(%)]	インスリン グラルギン/リキシ セナチド 固定比率 組み合わせ (N=161)	インスリン グラルギン (N=162)	
嘔吐	1 (0.6%)	0	40

TEAE: 治療下で発現した有害事象、SOC: 器官別大分類、HLGT: 高位グループ語、HLT: 高位語、PT: 基本語

MedDRA 15.1

n (%) = 恒久的な治療中止につながる少なくとも1つのTEAEを有した患者の数およびパーセンテージ

注記: 表はSOC国際同意順、およびアルファベット順のHLGT、HLT、PTによって分類した。

過敏症: ARACによりアレルギー性事象ではないと判定された。

## 【 0 1 5 7 】

## 3.3.4 他の重要な有害事象

合計6人の患者（組み合わせ群で患者5人、インスリングラルギン群で患者1人）が、

注射部位反応を経験した(表19)。これらの反応のいずれも、重篤もしくは重度でない、または治療中止につながらないと考えられた。

【0158】

【表36】

表19 - TEAE期間中、注射部位反応を経験した患者数(%) - 安全性対象集団

事象源 (Event source)	インスリン グラルギン/リキシ セナチド固定比率 組み合わせ		インスリン グラルギン
	(N=161)	(N=162)	
基本語			
任意の注射部位反応	5 (3.1%)	1 (0.6%)	
治験責任医師が報告した語からコード化されたPT	5 (3.1%)	1 (0.6%)	
注射部位そう痒感	2 (1.2%)	0	
注射部位疼痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
注射部位発疹	1 (0.6%)	0	
注射部位蕁麻疹	1 (0.6%)	0	
ARAC診断語 (ARAC diagnosis terms) からコード化されたPT	1 (0.6%)	0	
注射部位反応	1 (0.6%)	0	

ARAC=アレルギー反応評価委員会。PT=基本語。

【0159】

合計2人の患者(各群で1人[0.6%])が、アレルギー性鼻炎と同じ診断でのARACによりアレルギー反応と明確に判定される6つの事象を報告した。いずれもIMPと関連している可能性があるかと判定されなかった(表20)。

【0160】

【表37】

表20 - TEAE期間中、ARACによりアレルギー反応と判定された事象を有した患者数(%) - 安全性対象集団

研究治療との 関連性 (ARACによる)	ARAC診断について MedDRAでコード化 された語 (PT)		インスリン グラルギン/リキシ セナチド固定比率 組み合わせ		インスリン グラルギン
	ARAC 診断		(N=161)	(N=162)	
全て	ARACアレルギー性鼻炎 によりアレルギー反応 と判定された事象	アレルギー性鼻炎	1 (0.6%) 1 (0.6%)	1 (0.6%) 1 (0.6%)	
IMPと無関係	ARACアレルギー性鼻炎 によりアレルギー反応 と判定された事象	アレルギー性鼻炎	1 (0.6%) 1 (0.6%)	1 (0.6%) 1 (0.6%)	

ARAC=アレルギー反応評価委員会。IMP=被験医薬品。

【0161】

プロトコルによると、反復測定で確認された、正常の範囲の上限(ULN)の2倍超のアミラーゼおよび/もしくはリパーゼの、またはカルシトニン20pg/mL以上の任意の増加は、測定し特定のAEフォームで文書化することになっていた。治療期間中、患者3人(組み合わせ群で2人[1.2%]、インスリングラルギン群で1人[0.6%])がリパーゼ増加(2ULN超)のTEAEを有し、患者1人(インスリングラルギン群)がアミラーゼ増加(2ULN超)のTEAEを有し、これらを特定のAEフォームで報告した。カルシトニン増加(20pg/mL以上)のTEAEを報告した患者はいなかった

【 0 1 6 2 】

治療期間中 (on-treatment period)、3 U L N以上のリパーゼもしくはアミラーゼ値を少なくとも1つ有した、または20 p g / m l以上のカルシトニン値を少なくとも1つ有した患者数もまとめた。インスリングルルギン群の患者1人が3 U L N以上のアミラーゼ値を少なくとも1つ有し、患者5人(組み合わせ群で4人、インスリングルルギン群で1人)が3 U L N以上のリパーゼ値を少なくとも1つ有した。インスリングルルギン群の患者1人が20 p g / m l以上(ただし50 p g / m l未満)のカルシトニン値を1つ有したが、再試験した値は正常範囲内であった。

【 0 1 6 3 】

組み合わせ群の患者1人およびインスリングルルギン群の患者1人がそれぞれ、心血管事象判定委員会(CAC)により主要心血管事象と判定される、2つの事象(不安定狭心症および経皮的冠インターベンション(percutaneous coronary intervention) [PCI]による入院)ならびに1つの事象(PCI)を有した。

【 0 1 6 4 】

3.3.5 他の安全性観察 - 症候性低血糖

症候性低血糖事象(文書化される、推定の、および重度の症候性低血糖を含む)が、インスリングルルギンにより治療された患者40人(24.7%)と比較して、組み合わせにより治療された患者40人(24.8%)で報告された。患者年あたりの症候性低血糖事象数は両治療群で1.11であった。どのグループでも重度症候性低血糖は報告されなかった(表21)。

【 0 1 6 5 】

血漿ブドウ糖70 m g / d L (3.9 m m o l / L)以下の、文書化される症候性低血糖の比率は両治療群で同様であった(組み合わせ群およびインスリングルルギン群でそれぞれ35人[21.7%]対37人[22.8%])。血漿ブドウ糖60 m g / d L (3.3 m m o l / L)未満の、文書化される症候性低血糖については、インスリングルルギン群に対して組み合わせ群で比率がより高かった[20人(12.4%)対9人(5.6%)]。

【 0 1 6 6 】

【表38】

表21 - TEAE期間中、専用eCRFに記録された、プロトコルの定義を満たす症候性低血糖の概要 - 安全性対象集団

タイプ	インスリン グルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ (N=161)	インスリン グルルギン (N=162)
合計患者年	73.1	75.6
症候性低血糖		
事象を有した患者数、n(%)	40 (24.8%)	40 (24.7%)
事象数	81	84

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

【表 3 9】

タイプ	インスリン グルルギン/リキシセナチド 固定比率組み合わせ (N=161)	インスリン グルルギン (N=162)	
100患者年あたりの事象数 <sup>a</sup>	110.8	111.1	
文書化された症候性低血糖（血漿ブドウ糖 <=70 mg/dL [3.9 mmol/L]）			
事象を有した患者数、n (%)	35 (21.7%)	37 (22.8%)	10
事象数	71	79	
100患者年あたりの事象数 <sup>a</sup>	97.1	104.5	
文書化された症候性低血糖（血漿ブドウ糖 <60 mg/dL [3.3 mmol/L]）			
事象を有した患者数、n (%)	20 (12.4%)	9 (5.6%)	
事象数	30	18	
100患者年あたりの事象数 <sup>a</sup>	41.0	23.8	
文書化された症候性低血糖（血漿ブドウ糖 <54 mg/dL [3.0 mmol/L]）			
事象を有した患者数、n (%)	13 (8.1%)	4 (2.5%)	20
事象数	16	10	
100患者年あたりの事象数 <sup>a</sup>	21.9	13.2	
推定症候性低血糖			
事象を有した患者数、n (%)	9 (5.6%)	5 (3.1%)	
事象数	10	5	
100患者年あたりの事象数 <sup>a</sup>	13.7	6.6	
重度症候性低血糖			
事象を有した患者数、n (%)	0	0	30
事象数	0	0	
100患者年あたりの事象数 <sup>a</sup>	0.0	0.0	

<sup>a</sup>（事象数\*100 /（患者年での合計曝露日数+3日））として算出した。

症候性低血糖＝専用eCRFに記録された、重症または文書化された、または推定の症候性低血糖の  
プロトコル定義を満たす症候性低血糖。

## 【0168】

## 〔実施例2〕

T2DMの患者における、メトホルミンに加えての、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの効能および安全性を、インスリングルルギン単独、およびリキシセナチド単独と比較するランダム化30週実薬対照オープンラベル3治療アーム平行群多施設研究。

## 【0169】

【表 4 0】

化合物コード:	HOE901/AVE0010
---------	----------------

研究の表題および名称

表題:	T2DMを有する患者における、メトホルミンに加えての、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの効能および安全性を、インスリングルルギン単独、およびリキシセナチド単独と比較するランダム化30週実薬対照オープンラベル3治療アーム平行群多施設研究
略称:	T2DMを有する患者における、メトホルミンに加えての、インスリングルルギン単独、およびリキシセナチド単独に対する、インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの効能および安全性

10

医学的状态

治療領域	MedDRA 基本語	MedDRA 分類コード
栄養および代謝障害	2型糖尿病	10067585

20

研究目的

主要:	ベースラインから30週目までのHbA1c変化において、(メトホルミン治療に加えての)インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせをリキシセナチドおよびインスリングルルギンと比較すること。
副次:	2型糖尿病を有する患者において、30週の治療期間にわたる(メトホルミン治療に加えての)インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせの全般的な効能および安全性を、インスリングルルギンおよびリキシセナチド単独と比較すること。

主要目的:	治療	主要焦点:	安全性/効能
-------	----	-------	--------

30

治験の範囲:

<input type="checkbox"/> 診断	<input type="checkbox"/> 予防	<input checked="" type="checkbox"/> 療法	<input checked="" type="checkbox"/> 効能
<input checked="" type="checkbox"/> 安全性	<input type="checkbox"/> 薬力学	<input checked="" type="checkbox"/> 薬物動態	<input type="checkbox"/> 生物学的同等性
<input type="checkbox"/> 用量応答	<input type="checkbox"/> 薬理遺伝	<input type="checkbox"/> 薬理ゲノム	<input type="checkbox"/> 薬剤経済

【 0 1 7 0】

【表 4 1】

## 研究デザイン

相:	第3相	割り付け:	ランダム化
マスキング:	オープンラベル	デザイン:	平行

アーム数:	3		
アームラベル 研究スキームに おけるラベル	アームの説明 アームに特有の情報－ 具体的にはIMPおよび非IMP投与 に関する詳細(例えば、製品、投薬量、頻度、期間、摂取条 件)を提供する	アームのタイプ 研究化合物が投与される 場合「実験」を選択	
インスリングルルギン/ リキシセナチド 固定比率組み合わせ	インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせを 1日1回(OD)、s.c.(皮膚の下に)注射する。用量は 個別に調整する。メトホルミン治療は継続すべきである。	実験	
インスリングルルギン	インスリングルルギンを1日1回(OD)、s.c.(皮膚の 下に)注射する。用量は個別に調整する。メトホルミン治療は 継続すべきである。	実薬対照	
リキシセナチド	リキシセナチドを1日1回(OD)、s.c.(皮膚の下に) 注射する。開始用量は10 $\mu$ g、次いで2週間後に維持用量 20 $\mu$ gまで増加させる。メトホルミン治療は継続すべきであ る。	実薬対照	

10

20

## 【0171】

インスリングルルギン/リキシセナチド固定比率組み合わせは、インスリングルルギン100U/mLおよびリキシセナチド50 $\mu$ g/mLを含んでいた。インスリングルルギン製剤(Lantus)はインスリングルルギン100U/mLを含んでいた。リキシセナチド製剤(Lyxumia)はリキシセナチド50 $\mu$ g/mL(リキシセナチド10 $\mu$ g用量の投与用)、またはリキシセナチド100 $\mu$ g/mL(リキシセナチド20 $\mu$ g用量の投与用)を含んでいた。メトホルミンは少なくとも1.0g/日または少なくとも1.5g/日の用量で投与された。

30

## 【0172】

【表 4 2】

## 研究対象集団

対象集団	性別	年齢範囲	
		最小値	最大値
<input type="checkbox"/> 健康なボランティア	両方	18ユニット:年	ユニット:選択ユニット
<input checked="" type="checkbox"/> 患者		または <input type="checkbox"/> NA(制限なし)	または <input checked="" type="checkbox"/> NA(制限なし)

40

## 【0173】



【表 4 3】

組み入れ基準：	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング来院前に少なくとも1年間2型糖尿病と診断されており、1回目の来院前に少なくとも3カ月間、メトホルミン単独、またはメトホルミンおよびスルホニル尿素（SU）もしくはグリニド、もしくはSGLT-2阻害剤でありうる副次的経口抗糖尿病治療薬で治療され、これらの治療薬により十分にコントロールされない患者；</li> <li>・書面によるインフォームドコンセントへの署名</li> </ul>	
除外基準：	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング来院時で成人の法定年齢未満の年齢；</li> <li>・スクリーニング来院時でのHbA1c： メトホルミン単独で過去に治療を受けた患者については7.5%未満および10%超、 メトホルミンおよび副次的経口抗糖尿病治療薬で過去に治療を受けた患者については7.0%未満および9%超；</li> <li>・妊娠中または授乳中、有効な避妊法を使用していない、出産可能な女性；</li> <li>・スクリーニング前3カ月の期間中の、組み入れ基準で述べた以外の経口または注射血糖降下剤の使用。</li> <li>・3カ月以上前のインスリンによる治療（試験を行う医師の裁量による、妊娠性糖尿病を含む介入疾患のための短期治療を除く）</li> <li>・安全性／忍容性の問題または効能の不足のための、GLP-1受容体アゴニスト（GLP-1RA）による過去の治療中止歴；</li> <li>・リキシセナチドもしくはインスリングルルギン／リキシセナチド固定比率組み合わせによる任意の臨床試験に過去に参加したことがある、または過去にリキシセナチドを投与されたことがある患者。</li> <li>・ローカルラベリング（local labeling）による、メトホルミン使用に対する任意の禁忌</li> <li>・スクリーニング来院前3カ月以内の減量薬の使用。</li> <li>・スクリーニング来院前直前の6カ月以内の：脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、または入院を必要とする心不全の病歴。研究期間中に行われるべき、計画的な冠動脈、頸動脈、または末梢動脈の血行再建術。</li> <li>・膵炎（膵炎が胆石と関係している場合、および胆嚢摘出が既に行われている場合以外）、慢性膵炎、インクレチン治療、膵切除、腹部／胃手術（stomach/gastric surgery）による過去の治療中の膵炎の病歴。</li> <li>・甲状腺髄様がん（MTC）またはMTCの素因になる遺伝性状態（例えば多発性内分泌腫瘍症候群など）の本人または近親者の病歴。</li> <li>・スクリーニング来院時のコントロールされていないまたは不十分にコントロールされた高血圧（収縮期血圧180mmHg超または拡張期血圧95mmHg超）</li> <li>・スクリーニング来院時に肥満指数（BMI）20以下または35kg/m<sup>2</sup>超</li> <li>・スクリーニング来院時に検査値正常範囲の上限（ULN）の3倍以上のアミラーゼおよび／またはリパーゼ</li> <li>・スクリーニング来院時に3ULN以上のALTまたはAST</li> <li>・スクリーニング来院時に20pg/mL（5.9pmol/L）以上のカルシトニン</li> </ul> <p>スクリーニング期間終了時のランダム化の除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・4回目来院時（1週目）のHbA1c7%未満または10%超；</li> <li>・4回目来院時（1週目）の空腹時血漿ブドウ糖250mg/dL（13.9mmol/L）超；</li> </ul>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

【0174】

【表 4 4】

<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトホルミン最大耐量1500mg/日未満；</li> <li>・ランダム化1週間前に測定されたアミラーゼおよび/またはリパーゼが3倍ULN超；</li> </ul>
--

【 0 1 7 5】

【表 4 5】

特定の社会的弱者：

<input type="checkbox"/> 避妊をしていない、出産可能な女性		
<input checked="" type="checkbox"/> 避妊をしている、出産可能な女性		
<input type="checkbox"/> 妊婦	<input type="checkbox"/> 授乳婦	<input type="checkbox"/> 緊急事態

10

対象／患者の合計見込数

	参加者／登録者 (インフォームド・コンセントフォームに署名)	ランダム化*
対象／患者の計画数	2200	1125

\* 非ランダム化研究に対する治療を受けた

20

年齢範囲別の対象／患者概数：

成人：920人 (18～64歳)	高齢者：205人 (≥65歳)
---------------------	--------------------

医薬品（被験薬および非被験薬）

INN(可能であれば) またはプラセボ	化合物コード サノフィの化合物のみ	商品名 可能であれば	医薬形態 例えば錠剤、カプセル 剤、溶液剤など	投与経路 例えば経口、静脈内、 筋肉内、皮下など
インスリングル ギン／リキシセナ チド	HOE901/AVE0010		注射用液剤（使い捨て 自己注射器）	皮下注射
インスリングル ギン	HOE901	Lantus	注射用液剤（使い捨て 自己注射器）	皮下注射
リキシセナチド	AVE0010	Lyxumia	注射用液剤（使い捨て 自己注射器）	皮下注射

30

【 0 1 7 6】

【表 4 6】

## エンドポイント

エンドポイント表題 例えばパラメーターにおけるベースラインからの変化、 特定の事象までの時間、所定の事象を有した患者数、 特定の測定など	評価時間枠 測定評価時点または評価期間を記入	安全性問 題を評価 するか？
主要エンドポイント		
ベースラインからのHbA1c変化	30週目	<input type="checkbox"/> はい
		<input type="checkbox"/> はい
		<input type="checkbox"/> はい

10

副次的エンドポイント		
HbA1c目標に達した患者のパーセンテージ	30週目	<input type="checkbox"/> はい
		<input type="checkbox"/> はい
標準食試験中の、ベースラインからの食後2時間 ブドウ糖および血中ブドウ糖変動幅の変化	30週目	<input type="checkbox"/> はい
ベースラインからの体重変化	30週目	<input type="checkbox"/> はい
ベースラインからの7ポイント自己測定血漿ブドウ糖 プロファイルの変化	30週目	<input type="checkbox"/> はい
ベースラインからのインスリン用量1日用量の変化	30週目	<input type="checkbox"/> はい
ベースラインからのFPG変化	30週目	<input type="checkbox"/> はい

20

文書化された（血漿ブドウ糖70mg/dl以下） 症候性低血糖	30週	<input checked="" type="checkbox"/> はい
重度症候性低血糖	30週	<input checked="" type="checkbox"/> はい
		<input type="checkbox"/> はい

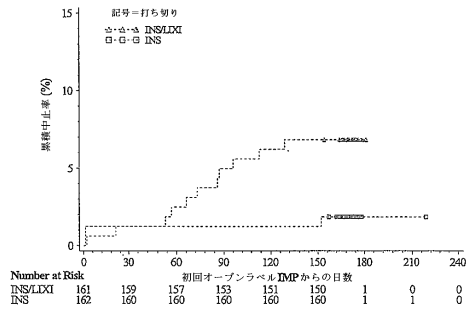
## 研究期間

30

対象／患者あたりの期間：	30週の治療期間を含めて約37週
--------------	------------------

【 図 1 】

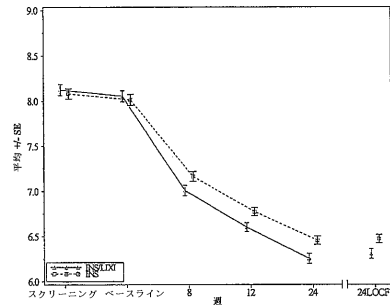
図 1 任意の理由による治療中止に対する時間についての Kaplan-Meier 累積罹患率曲線 - ランダム化された対象集団



INS/LDX = インスリン グラルギン / リキセナチド 固定比率組み合わせ、  
INS = インスリン グラルギン。

【 図 2 】

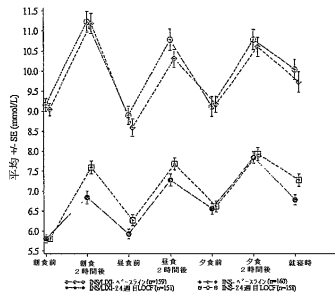
図 2 来院ごとの平均 HbA1c (%) のプロット - mITT 対象集団



LOCF = 最終観察値。  
注記：プロットには、救済治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の 14 日後までに得られた測定値を含めた。  
INS/LDX = インスリン グラルギン / リキセナチド 固定比率組み合わせ、  
INS = インスリン グラルギン。

【 図 3 】

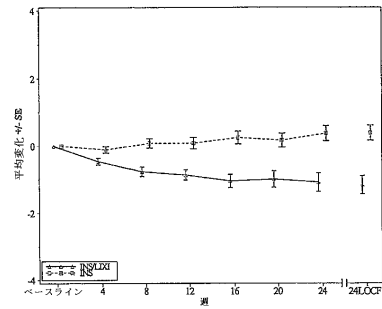
図 3 ベースラインおよび 24 週目 (LOCF) の平均 7 ポイント自己測定血糖プロファイル (SMPG) プロファイル (mmol/L) のプロット - mITT 対象集団



LOCF = 最終観察値。  
分析には、救済治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。  
INS/LDX = インスリン グラルギン / リキセナチド 固定比率組み合わせ、  
INS = インスリン グラルギン。

【 図 4 】

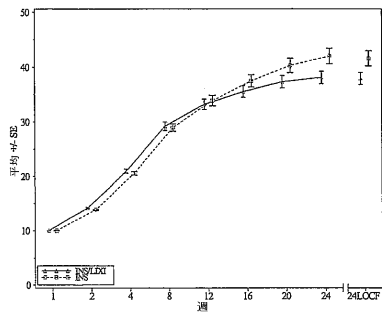
図 4 来院ごとの、ベースラインからの体重 (kg) の平均変化のプロット - mITT 対象集団



LOCF = 最終観察値。  
分析には、救済治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の 3 日後までに得られた測定値を含めた。  
INS/LDX = インスリン グラルギン / リキセナチド 固定比率組み合わせ、  
INS = インスリン グラルギン。

【 図 5 】

図5ー 来院ごとの平均1日インスリン用量(U)のプロット-mITT対象集団



LOCF = 最終観察値。  
分析には、救急治療の導入前、および被験医薬品の最終注射の日付までに得られた測定値を含めた。  
INS/LIXI = インスリン用量/リキシセナチド固定比率組み合わせ。  
INS = インスリン用量。

【 配 列 表 】

0006438944000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 K 14/47 (2006.01) C 0 7 K 14/47 Z N A  
C 0 7 K 14/62 (2006.01) C 0 7 K 14/62

(72)発明者 ルイーズ・シルヴェストル  
フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ・ラ・ボエテイ 5 4 . サノフィ . デパルテマン・プレヴェ

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 5 8 5 2 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 7 9 8 0 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 1 1 - 2 4 1 2 1 3 ( J P , A )  
特開 2 0 1 1 - 1 0 5 6 1 0 ( J P , A )  
DIABETES CARE , 2 0 1 3 年 4 月 , Vol.36, No.9, pp.2497-2503

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8  
A 6 1 K 3 1 / 1 5 5  
C 0 7 K 1 4 / 4 7  
C 0 7 K 1 4 / 6 2  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / R E G I S T R Y / W P I D S / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S  
( S T N )