

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：3年

GLP-1受容体作動薬**リキシセナチド製剤**

劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

リクスマリア[®]
皮下注300 μ g**Lyxumia S.C.Injection**

承認番号	22500AMX01003
販売開始	2013年9月

D0365309



SANOFI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。〕
- 2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。〕

3. 組成・性状**3.1 組成**

成 分	1キット（3 mL）中の分量
有効成分	リキシセナチド 300 μ g
添 加 剤	L-メチオニン 9.0mg
	酢酸ナトリウム水和物 10.5mg
	グリセリン 54.0mg
	m-クレゾール 8.1mg
	pH調節剤2成分 適量

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	4.4～4.7
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果**2型糖尿病****5. 効能又は効果に関連する注意**

本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、リキシセナチドとして、20 μ gを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10 μ gから開始し、1週間以上投与した後1日1回15 μ gに増量し、1週間以上投与した後1日1回20 μ g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 μ gを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与は朝食前1時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。
- 7.2 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。本剤20 μ gで良好な忍容性が得られない患者には、減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。減量又は休薬で症状が消失すれば、患者の状態を十分観察しながら再度増量又は投与を再開する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

- 8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.3 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.3、11.1.1 参照〕
- 8.4 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。〔9.1.2、11.1.2 参照〕
- 8.5 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。〔9.1.2、11.1.2 参照〕
- 8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.7 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。〔15.2.1 参照〕
- 8.8 本剤とDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔11.1.1 参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者
使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
 - 9.1.2 膵炎の既往歴のある患者
〔8.4、8.5、11.1.2 参照〕
 - 9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取
 〔8.3、11.1.1 参照〕
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30mL/min未満）又は末期腎不全の患者
重度の腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。末期腎不全の患者は臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラット

ではヒトに1回20 μ g、1日1回投与時の血漿中曝露量（AUC）の少なくとも約4.6倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約32倍で骨化遅延が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

経過を十分に観察し、慎重に投与すること。一般的に生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が起りやすい。[16.6.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 <i>a</i> -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等 [11.1.1 参照]	低血糖のリスクが増加するおそれがある。特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。これらの薬剤と併用する場合には、定期的な血糖測定を行うこと。また、低血糖のリスクを軽減するためこれらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 サリチル酸誘導体 等 [11.1.1 参照]	低血糖症状があらわれおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	高血糖症状があらわれおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤 β -遮断剤 等	低血糖症状、又は高血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強又は減弱される。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等 [16.7 参照]	本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム [16.7 参照]	プロトンポンプ時間国際標準比（INR）の延長が類薬（エキセナチド）で報告されている。本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時にINR値を測定するなど、観察を十分に行うこと。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（6.7%）

低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

また、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、*a*-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.3、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5 参照]

11.1.2 急性膵炎（頻度不明）

GLP-1受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。[8.4、8.5、9.1.2 参照]

11.1.3 アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心 ^(注) 、食欲不振、嘔吐 ^(注) 、腹部不快感、便秘	腹部膨満、下痢、腹痛、おくび、消化不良	逆流性食道炎、胃腸炎	
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害	
注射部位		注射部位反応（そう痒感、紅斑、疼痛等）		
感覚器			味覚異常、霧視、糖尿病性網膜症	
循環器			上室性期外収縮、動悸	
皮膚			多汗症、冷汗	
過敏症			発疹、じん麻疹	
血液			好中球減少	
その他		疲労、倦怠感	あくび、悪寒、異常感、空腹感、背部痛	インフルエンザ、上気道感染

注) ほとんどが投与12週までに認められた。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

14.1.2 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.3 本剤と他の製剤を混合しないこと。

14.1.4 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、又は変色や粒子を認める場合には使用しないこと。

14.1.5 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1本を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

14.2.3 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

潜在的な免疫原性を有する他のタンパク質もしくはペプチドを含む製剤と同様に、本剤の投与による抗リキシセナチド抗体の発現が国内外で実施された臨床試験において認められている。日本人での抗リキシセナチド抗体陽性患者と陰性患者の間の全般的な安全性プロファイルに差はなく、注射部位反応の発生頻度については抗リキシセナチド抗体陽性患者で7.5% (49/650例)であったのに対し、抗体陰性患者では2.5% (6/242例)と差がみられた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験において、ヒトでの治療用量に比べ高用量の投与により非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。

国際共同第Ⅲ相臨床試験においては甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.7 参照]

15.2.2 ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イスを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤1回20 μ g、1日1回投与したときの血漿中曝露量 (AUC) の117倍で精巣及び精巣上体への影響 (精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等) がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人2型糖尿病患者9例に本剤10 μ gを単回皮下投与したとき、 t_{max} は1.50時間、 $t_{1/2}$ は2.01時間であった¹⁾。

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	N	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (pg \cdot h/mL)	CL/F (L/h)
10	9	61.9 (36.3%)	1.50 ^(注1) (0.570, 3.50)	2.01 (61.6%)	264 ^(注2) (54.8%)	37.9 ^(注2) (60.9%)

CL/F: 見かけの全身クリアランス

幾何平均値 (変動係数)

注1) 中央値 (最小、最大)、注2) N=8

16.1.2 反復投与

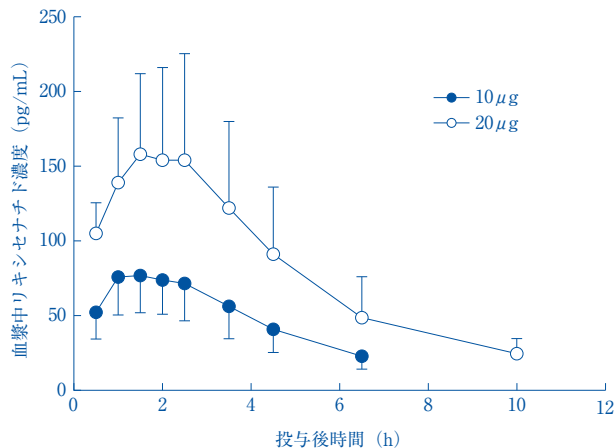
日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ g及び20 μ g (本剤5 μ g及び10 μ gを1日1回投与で1週間毎に5 μ gずつ、最大30 μ gまで増量したときの10 μ g及び20 μ gの最終投与日に測定)を1日1回反復皮下投与したとき、抗リキシセナチド抗体陰性患者の定常状態における血漿中リキシセナチド濃度の $t_{max, SS}$ はそれぞれ1.50時間及び1.75時間、 $t_{1/2, SS}$ はそれぞれ2.12時間及び2.45時間であった¹⁾。

日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 μ gを反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	N	$C_{max, SS}$ (pg/mL)	$t_{max, SS}$ (h)	$t_{1/2, SS}$ (h)	AUC $_{\tau, SS}$ (pg \cdot h/mL)	CL $_{SS}/F$ (L/h)
10	20	76.5 (31.3%)	1.50 (0.480, 2.50)	2.12 (27.4%)	340 (38.0%)	29.4 (50.6%)
20	16	163 (35.5%)	1.75 (0.480, 2.50)	2.45 (21.5%)	785 (46.6%)	25.5 (45.0%)

SS: 定常状態下、CL $_{SS}/F$: 定常状態における見かけの全身クリアランス、幾何平均値 (変動係数)

注3) 中央値 (最小、最大)



日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 μ gを1日1回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中リキシセナチド濃度推移 (平均値 \pm SD)

16.2 吸収

過体重及び肥満被験者43例の異なる部位 (腹部、上腕部、大腿部) に本剤10 μ gを単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ (AUC $_{last}$ 比 [90%信頼区間]) は、上腕部で1.06 [0.93, 1.21] 及び大腿部で1.00 [0.88, 1.14]であった²⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

日本人2型糖尿病患者9例に本剤10 μ gを単回皮下投与したときの分布容積 (幾何平均値) は96Lであった¹⁾。本剤のヒト血漿たん白質への結合は、約500~50,000pg/mLの濃度において、55%であった (*in vitro*)。

16.4 代謝

本剤は、CYP分子種 (CYP1A、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A) に対する誘導作用を示さなかった。また、CYP分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A) に対する阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

本剤のヒト血漿中における代謝は非常に緩徐 (半減期約35時間) であった (*in vitro*)。

16.5 排泄

ペプチドである本剤は、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド (平均分子量50kDa未満) は腎ろ過後の尿管再吸収と代謝により消失すると考えられる。

本剤は、ヒトトランスポーター (hOCT2、hOATP1B1) に対する阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能正常被験者 (クレアチニンクリアランス (CL $_{CR}$): >80mL/min)、軽度腎機能障害患者 (CL $_{CR}$: 50mL/min以上80mL/min以下)、中等度腎機能障害患者 (CL $_{CR}$: 30mL/min以上50mL/min未満) 及び重度腎機能障害患者 (CL $_{CR}$: 30mL/min未満) 各8例に本剤5 μ g^(注4)を単回皮下投与したとき、本剤の C_{max} は腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ約1.0、1.0及び1.3倍であり、AUC $_{\infty}$ は1.1、1.2及び1.5倍であった。また、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の $t_{1/2}$ はそれぞれ2.62、2.41、2.62及び2.87時間であった³⁾ (外国人データ)。

注4) 本剤の開始用量は1日1回10 μ g、最大量は1日1回20 μ gである。

16.6.2 高齢者

高齢健康被験者 (65~79歳、CL $_{CR}$: 50.5~91.8mL/min) 及び若年健康被験者 (24~44歳、CL $_{CR}$: 82.4~163.9mL/min) 各18例に本剤を20 μ g単回皮下投与したとき、 C_{max} は同様であったものの、高齢健康被験者群ではAUC $_{\infty}$ が約1.3倍増加し、 $t_{1/2}$ は約1.6倍延長した⁴⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

健康被験者15例に本剤10 μ g投与の1時間後又は4時間後にアセトアミノフェン1,000mgを単回投与したとき、本剤非投与時と比較して、アセトアミノフェンの t_{max} （中央値）はそれぞれ4.50時間及び2.00時間に延長し、 C_{max} はそれぞれ71%及び69%に低下したが、 AUC_{∞} に対する影響は認められなかった。本剤投与の1時間前にアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの薬物動態に変化はみられなかった⁵⁾（外国人データ）。また、本剤10 μ gと経口避妊薬、本剤20 μ gとワルファリン、ラミプリル、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果を下表に示す。本剤投与後に下表の経口薬を投与したとき、各経口薬の C_{max} は低下し t_{max} は遅延した。一方、本剤投与の1時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態に変化は見られなかった。なお、本剤とワルファリンを併用した相互作用試験において、INRの延長は認められなかった^{6~10)}（外国人データ）。[10.2 参照]

本剤10 μ gと経口避妊薬、本剤20 μ gとワルファリン、ラミプリル、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果

経口薬	投与時期(分)	N	C_{max} 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	t_{max} 差 (範囲)
アセトアミノフェン (1,000mg)	-60	15	0.97 [0.78, 1.19]	0.97 [0.93, 1.02]	0 (-1.50, 1.75)
	+60	15	0.71 [0.57, 0.87]	0.95 [0.90, 0.99]	2.00 (-2.00, 4.50)
アセトアミノフェン (1,000mg) ^{注5)}	+240	15	0.69 [0.56, 0.85]	0.96 [0.91, 1.01]	1.75 (0, 3.25)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール (0.03mg)	-60	25	0.93 [0.84, 1.02]	1.01 [0.90, 1.14]	0 (-1.50, 1.03)
	+60	25	0.48 [0.43, 0.53]	0.96 [0.85, 1.09]	2.00 (-0.07, 10.00)
レボノルゲストレル (0.15mg)	-60	25	1.01 [0.89, 1.16]	1.01 [0.85, 1.20]	0 (-1.03, 1.03)
	+60	25	0.54 [0.48, 0.62]	1.00 [0.84, 1.19]	3.00 (-0.50, 7.03)
ワルファリン (25mg)	+30				
S-ワルファリン		16	0.81 [0.68, 0.96]	1.01 [0.85, 1.21]	7.00 (-0.02, 11.00)
ラミプリル (5mg)	+30				
ラミプリル		26	0.37 [0.29, 0.46]	1.21 [1.06, 1.39]	2.27 (0.10, 5.75)
ラミプリラート		26	1.02 [0.92, 1.14]	1.11 [1.06, 1.16]	2.99 (-1.34, 5.00)
アトルバスタチン (40mg)	+60	36	0.69 [0.55, 0.86]	1.08 [0.99, 1.18]	3.25 (-0.97, 9.00)
	約12時間後	36	1.66 [1.36, 2.03]	1.27 [1.18, 1.36]	-0.36 (-2.98, 2.52)
ジゴキシシン (0.25mg)	+30	24	0.74 [0.64, 0.86]	0.94 [0.87, 1.01]	1.24 (-4.98, 3.52)

投与時期：本剤投与前後の経口薬の投与時期、AUC： AUC_{last} 又は AUC_{∞} 、比：本剤併用投与時/本剤非投与時、差：本剤併用投与時（中央値）-本剤非投与時（中央値）

注5) アセトアミノフェン単回投与（プラセボ投与の1時間前）との比較

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

いずれの試験もLOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験/単独療法

食事療法・運動療法でコントロール不十分な2型糖尿病患者361例（日本人43例含む）を対象として、本剤20 μ g〔120例（日本人17例）^{注1)}〕又はプラセボ〔122例（日本人10例）〕を1日1回、12週間投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与12週までのHbA1c(NGSP値)の変化量は、本剤20 μ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した($p<0.0001$)。また、ベースラインから投与12週までの食事負荷後の血糖値

(2時間後)の変化量は、本剤20 μ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した〔群間差 [95%信頼区間]：-69.6 [-96.83, -42.40] ($p<0.0001$)〕。(下表参照)

注1) 10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ gへ増量した投与群

ベースラインから投与12週^{注2)}までの変化量
(最小二乗平均値±標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 μ g群	プラセボ群	本剤20 μ g群	プラセボ群
HbA1c (%) ^{注3)}	-0.73±0.116	-0.19±0.121	-0.77±0.235	-0.36±0.340
PPG ^{注4)} (mg/dL)	-81.2±10.30	-11.6±10.14	-103.7±21.82	-3.4±31.34
FPG ^{注5)} (mg/dL)	-12.2±4.45	3.4±4.60	-5.2±8.41	4.8±12.08

注2) LOCF、注3) NGSP値、注4) 食事負荷後の血糖値（2時間後）

注5) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、本剤20 μ g群で2.5%（3/120例）、14.5件、プラセボ群で1.6%（2/122例）、7.1件であった。日本人集団では本剤20 μ g群及びプラセボ群ともに症候性低血糖症は見られなかった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

副作用発現割合は、本剤20 μ g群27.5%（33/120例）、プラセボ群13.1%（16/122例）であった。日本人での副作用発現割合は、本剤20 μ g群47.1%（8/17例）であり、プラセボ群では認められなかった。主な副作用は、悪心35.3%（6/17例）、嘔吐17.6%（3/17例）であった¹¹⁾。[11.1.1 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験/単独療法

食事療法・運動療法でコントロール不十分な日本人2型糖尿病患者361例を対象として、本剤20 μ gを1日1回、24週間投与した（10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ gへ増量）。また、最初に登録された140例を対象として、本剤20 μ gを1日1回、52週間投与した。ベースラインから投与24週までのHbA1c(NGSP値)、空腹時血糖値及び体重の変化量は、次のとおりであった。また、ベースラインから投与52週までのHbA1c(NGSP値)の変化量（平均値±標準偏差）は、-0.76±0.88%であった。

ベースラインから投与24週^{注6)}までの変化量
(平均値±標準偏差)

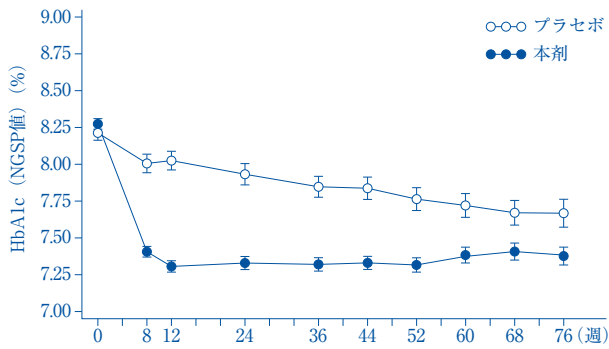
HbA1c(NGSP値)(%)	空腹時血糖値(mg/dL)	体重(kg)
-0.94±0.73	-18.34±23.61	-1.31±2.09

注6) LOCF

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、361例を対象とした24週間投与では1.9%（7/361例）、8.2件、最初に登録された140例を対象とした52週間投与では2.1%（3/140例）、4.6件であった。重症症候性低血糖症は1例に認められた。副作用発現割合は、24週間投与では、54.8%（198/361例）であり、主な副作用は、悪心33.0%（119/361例）、嘔吐7.8%（28/361例）、便秘6.9%（25/361例）、腹部不快感6.9%（25/361例）であった。52週間投与では、55.0%（77/140例）であり、主な副作用は、悪心30.7%（43/140例）、嘔吐10.7%（15/140例）、腹部不快感5.7%（8/140例）、便秘5.0%（7/140例）であった¹²⁾。[11.1.1 参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験/スルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用含む）との併用療法

食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用含む）でコントロール不十分な2型糖尿病患者859例（日本人127例含む）を対象として、本剤20 μ g〔573例（日本人76例）〕又はプラセボ〔286例（日本人51例）〕を1日1回、76週間以上投与した（10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ gへ増量）。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c(NGSP値)の変化量は本剤20 μ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した($p<0.0001$)。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値（2時間後）の変化量は、本剤20 μ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した〔群間差 [95%信頼区間]：-107.7 [-124.52, -90.84] ($p<0.0001$)〕。(下表参照)



HbA1c (NGSP値) (%) の推移 (平均値±標準誤差) [全集団]

ベースラインから投与24週^{注7)} までの変化量
(最小二乗平均値±標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 μ g群	プラセボ群	本剤20 μ g群	プラセボ群
HbA1c (%) ^{注8)}	-0.85±0.061	-0.10±0.071	-0.87±0.106	0.24±0.135
PPG ^{注9)} (mg/dL)	-111.5±7.35	-3.8±8.82	-131.6±9.82	21.8±12.57
FPG ^{注10)} (mg/dL)	-17.8±2.51	-6.4±2.91	-15.8±3.89	-4.1±5.02

注7) LOCF、注8) NGSP値、注9) 食事負荷後の血糖値 (2時間後)
注10) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数 (76週間以上) は、スルホニルウレア剤との併用では、本剤20 μ g群で22.7% (20/88例)、61.5件、プラセボ群で15.2% (7/46例)、32.4件であった。日本人では本剤20 μ g群で24.1% (7/29例)、99.7件、プラセボ群で20.0% (3/15例)、14.8件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

スルホニルウレア剤及びビグアナイドとの併用では、本剤20 μ g群で22.0% (107/486例)、44.3件、プラセボ群で18.4% (44/239例)、60.7件であった。日本人では本剤20 μ g群で23.4% (11/47例)、37.1件、プラセボ群で13.9% (5/36例)、21.1件であった。重症症候性低血糖症は、プラセボ群の日本人1例及び本剤20 μ g群の外国人2例に認められた。

副作用発現割合 (76週間以上) は、全集団では、本剤群48.4% (278/574例)、プラセボ群31.9% (91/285例)、日本人集団では、本剤群65.8% (50/76例)、プラセボ群45.1% (23/51例) であった。主な副作用は、全集団では、悪心 [本剤群23.3% (134/574例)、プラセボ群4.2% (12/285例)]、低血糖症 [本剤群19.3% (111/574例)、プラセボ群12.6% (36/285例)]、嘔吐 [本剤群7.1% (41/574例)、プラセボ群1.1% (3/285例)]、浮動性めまい [本剤群5.6% (32/574例)、プラセボ群1.8% (5/285例)]、日本人集団では、悪心 [本剤群25.0% (19/76例)、プラセボ群0% (0/51例)] 及び低血糖症 [本剤群25.0% (19/76例)、プラセボ群5.9% (3/51例)]、消化不良 [本剤群13.2% (10/76例)、プラセボ群0% (0/51例)]、便秘 [本剤群13.2% (10/76例)、プラセボ群9.8% (5/51例)]、食欲減退 [本剤群6.6% (5/76例)、プラセボ群0% (0/51例)]、浮動性めまい [本剤群6.6% (5/76例)、プラセボ群2.0% (1/51例)] であった¹³⁾。[11.1.1 参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験/持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法

食事療法・運動療法に加え中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) でコントロール不十分な2型糖尿病患者311例 (日本人159例含む) を対象として、本剤20 μ g [154例 (日本人72例)] 又はプラセボ [157例 (日本人87例)] を1日1回、24週間以上投与した (10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ gへ増量)。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c (NGSP値) の変化量は本剤20 μ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した ($p<0.0001$)。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量は、本剤20 μ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した [群間差 [95%信頼区間]: -141.0 [-160.10, -121.94] ($p<0.0001$)]。 (下表参照)

ベースラインから投与24週^{注11)} までの変化量
(最小二乗平均値±標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 μ g群	プラセボ群	本剤20 μ g群	プラセボ群
HbA1c (%) ^{注12)}	-0.77±0.137	0.11±0.131	-0.67±0.140	0.45±0.135
PPG ^{注13)} (mg/dL)	-143.5±10.77	-2.4±10.14	-137.3±10.56	18.3±10.16
FPG ^{注14)} (mg/dL)	-7.6±5.66	4.4±5.44	1.8±5.64	19.1±5.24

注11) LOCF、注12) NGSP値、注13) 食事負荷後の血糖値 (2時間後)
注14) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数 (全集団) は、中間型又は持効型溶解インスリン製剤との併用では、本剤20 μ gで32.6% (15/46例)、147.9件、プラセボ群で28.3% (13/46例)、135.7件であった。日本人では本剤20 μ g群で32.3% (10/31例)、137.4件、プラセボ群で22.9% (8/35例)、103.5件であった。中間型又は持効型溶解インスリン製剤及びスルホニルウレア剤との併用では、本剤20 μ g群で47.2% (51/108例)、353.5件、プラセボ群で21.6% (24/111例)、147.8件であった。日本人では本剤20 μ g群で39.0% (16/41例)、301.8件、プラセボ群で13.5% (7/52例)、51.0件であった。中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。

副作用発現割合は、全集団では、本剤20 μ g群66.2% (102/154例)、プラセボ群24.8% (39/157例)、日本人集団では、本剤20 μ g群72.2% (52/72例)、プラセボ群21.8% (19/87例) であった。主な副作用は、全集団及び日本人集団のいずれも悪心 [全集団: 35.7% (55/154例)、日本人集団: 34.7% (25/72例)]、低血糖症 [全集団: 29.2% (45/154例)、日本人集団: 23.6% (17/72例)]、嘔吐 [全集団: 16.9% (26/154例)、日本人集団: 18.1% (13/72例)] であった¹⁴⁾。[11.1.1 参照]

17.1.5 国内第Ⅲ相試験/経口血糖降下薬との併用療法

食事療法・運動療法に加えビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、又は速効型インスリン分泌促進剤でコントロール不十分な日本人2型糖尿病患者294例を対象として、本剤20 μ gを1日1回、52週間投与した (10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ gへ増量)。本剤と併用された経口血糖降下薬別のベースラインから投与52週までのHbA1c、空腹時血糖値及び体重の変化量は次のとおりであった。

ベースラインから投与52週^{注15)} までの変化量

項目	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤	α -グルコシダーゼ阻害剤	速効型インスリン分泌促進剤
HbA1c (NGSP値) (%)	-0.76±0.82	-0.89±0.67	-1.02±0.72	-0.93±0.73
空腹時血糖値 (mg/dL)	-12.06±26.77	-16.73±19.19	-20.04±29.84	-15.41±27.58
体重 (kg)	-1.53±2.30	-1.11±3.04	-1.92±2.55	-0.93±2.44

注15) LOCF

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、ビグアナイド系薬剤で5.5% (4/73例)、5.6件、 α -グルコシダーゼ阻害剤で1.4% (1/73例)、1.5件、及び速効型インスリン分泌促進剤で10.7% (8/75例)、20.8件であり、チアゾリジン系薬剤では認められなかった。重症症候性低血糖症は認められなかった。

副作用発現割合 (52週間) は、ビグアナイド系薬剤で54.8% (40/73例) であり、主な副作用は、悪心31.5% (23/73例)、低血糖症5.5% (4/73例)、食欲減退5.5% (4/73例)、腹部膨満5.5% (4/73例)、便秘5.5% (4/73例)、下痢5.5% (4/73例)、嘔吐5.5% (4/73例) であった。 α -グルコシダーゼ阻害剤では56.2% (41/73例) であり、主な副作用は、悪心42.5% (31/73例) で、下痢6.8% (5/73例)、嘔吐6.8% (5/73例)、便秘5.5% (4/73例)、消化不良5.5% (4/73例)、腹部不快感5.5% (4/73例) であった。速効型インスリン分泌促進剤では65.3% (49/75例) であり、主な副作用は、悪心40.0% (30/75例)、便秘14.7% (11/75例)、

低血糖症10.7% (8/75例)、嘔吐8.0% (6/75例)、腹部不快感8.0% (6/75例)、食欲減退5.3% (4/75例)であった。チアゾリジン系薬剤では57.5% (42/73例)であり、主な副作用は、悪心43.8% (32/73例)、嘔吐11.0% (8/73例)、食欲減退9.6% (7/73例)、腹部膨満6.8% (5/73例)、便秘5.5% (4/73例)であった¹⁵⁾。[11.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は44個のアミノ酸で構成されるペプチドであり、トカゲ (*Heloderma Suspectum*) 由来のエキセンディン4 (Exendin-4) と類似した合成GLP-1受容体アゴニストである。N末端を変換することにより、ジペプチジルペプチダーゼ4による分解に抵抗性を示すことに加え、C-末端を伸張することによりGLP-1よりも安定性が増していると考えられる。本剤は、GLP-1受容体に結合することにより細胞内cAMPを上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を刺激する^{16~18)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 血糖降下作用

2型糖尿病モデルであるZDFラットを用いた単回皮下投与試験において、本剤投与によりグルコース経口負荷 (2g/kg) 後の血糖値変動は対照群と比較して有意に低下した¹⁹⁾。

18.2.2 グルコース応答性インスリン分泌作用

灌流ラット臍標本を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤は低グルコース濃度下では作用を示さず、高グルコース濃度下ではインスリン分泌を対照と比較して有意に増加させた¹⁷⁾。

18.2.3 グルカゴン分泌抑制作用

2型糖尿病患者に本剤を1日1回、計28日間 (第1~14日目: 10 μ g、第15~28日目: 20 μ g) 皮下投与した場合に、第28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度AUC_{0.30-4.30h}^{注)}は、投与開始前に比べ低下した²⁰⁾ (外国人データ)。

注) AUC_{0.30-4.30h}: 標準朝食摂取開始時 (本剤投与後30分: 0.30h) から朝食摂取後4時間 (本剤投与後4時間30分: 4.30h) まで測定したグルカゴン血漿中濃度AUC

18.2.4 胃内容排出遅延作用

マウスを用いた*in vivo*試験において、本剤は用量依存的に胃内容排出を抑制した²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: リキシセナチド (Lixisenatide)

分子式: C₂₁₅H₃₄₇N₆₁O₆₅S

分子量: 4858.49

性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすい。

吸湿性である。

化学構造式: His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH₂

20. 取扱い上の注意

20.1 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。

20.2 使用開始後30日以内に使用すること。使用時の安定性試験 (25℃) に基づく。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

3 mL×2本

23. 主要文献

1) 社内資料: 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験 (スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤+メトホルミン併用) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

2) 社内資料: 過体重及び肥満被験者 投与部位の検討 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

3) 社内資料: 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

4) 社内資料: 高齢健康被験者 単回皮下投与試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

5) 社内資料: 健康被験者 アセトアミノフェンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

6) 社内資料: 健康被験者 経口避妊薬との相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

7) 社内資料: 健康被験者 ワルファリンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

8) 社内資料: 健康被験者 ラミプリルとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

9) 社内資料: 健康被験者 アトルバスタチンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

10) 社内資料: 健康被験者 ジゴキシンの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

11) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 単独療法 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

12) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 単独療法

13) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

14) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)

15) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 経口血糖降下薬との併用療法

16) 社内資料: 薬理試験 GLP-1受容体結合試験 (*in vitro*) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)

17) 社内資料: 薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (*in vitro*) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)

18) Drucker DJ. : Cell Metab. 2006 ; 3(3) : 153-165

19) 社内資料: 薬理試験 血糖降下作用 (ラット) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)

20) Kapitza, C., et al. : Diabetes. Obes. Metab. 2013 ; 15(7) : 642-649

21) 社内資料: 薬理試験 胃内容物排出遅延作用 (マウス) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号