

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 に準拠して作成

持効型溶解インスリンアナログ製剤/GLP-1受容体作動薬
 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド配合製剤

ソリクア[®] 配合注ソロスター[®]
SOLIQUA[®] Injection SoloStar[®]

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ソリクア配合注ソロスター： 1キット（3mL）中に日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300 単位及びリキシセナチド 300µg含有
一般名	和名：インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（JAN） /リキシセナチド（JAN） 洋名：Insulin Glargine（Genetical Recombination）（JAN） /Lixisenatide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年 3月 25日 薬価基準収載年月日：2020年 5月 20日 販売開始年月日：2020年 6月 8日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
 - (1) 和名…………… 5
 - (2) 洋名…………… 5
 - (3) 名称の由来…………… 5
2. 一般名…………… 5
 - (1) 和名 (命名法) …… 5
 - (2) 洋名 (命名法) …… 5
 - (3) ステム…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 6
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
 - (1) 剤形の区別…………… 9
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 9
 - (3) 識別コード…………… 9
 - (4) 製剤の物性…………… 9
 - (5) その他…………… 9
2. 製剤の組成…………… 9
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 9
 - (2) 電解質等の濃度…………… 9
 - (3) 熱量…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10

6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 11
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 11
 - (2) 包装…………… 11
 - (3) 予備容量…………… 11
 - (4) 容器の材質…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 12
3. 用法及び用量…………… 12
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 18
 - (3) 用量反応探索試験…………… 22
 - (4) 検証的試験…………… 23
 - 1) 有効性検証試験…………… 23
 - 2) 安全性試験…………… 61
 - (5) 患者・病態別試験…………… 61
 - (6) 治療的使用…………… 61
 - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 61
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 61
 - (7) その他…………… 61

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 63
2. 薬理作用…………… 63
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 63
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 64
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 68

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 69
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 69
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 69
 - (3) 中毒域…………… 71
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 71

2. 薬物速度論的パラメータ	76
(1) 解析方法	76
(2) 吸収速度定数	76
(3) 消失速度定数	76
(4) クリアランス	76
(5) 分布容積	76
(6) その他	77
3. 母集団（ポピュレーション）解析	77
(1) 解析方法	77
(2) パラメータ変動要因	77
4. 吸収	77
5. 分布	78
(1) 血液－脳関門通過性	78
(2) 血液－胎盤関門通過性	78
(3) 乳汁への移行性	79
(4) 髄液への移行性	80
(5) その他の組織への移行性	80
(6) 血漿蛋白結合率	80
6. 代謝	81
(1) 代謝部位及び代謝経路	81
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	81
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	81
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	82
7. 排泄	82
8. トランスポーターに関する情報	83
9. 透析等による除去率	83
10. 特定の背景を有する患者	83
11. その他	84

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	85
2. 禁忌内容とその理由	85
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	85
5. 重要な基本的注意とその理由	86
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	89
(1) 合併症・既往歴等のある患者	89
(2) 腎機能障害患者	90
(3) 肝機能障害患者	91
(4) 生殖能を有する者	91
(5) 妊婦	91
(6) 授乳婦	91
(7) 小児等	92
(8) 高齢者	92
7. 相互作用	93
(1) 併用禁忌とその理由	93
(2) 併用注意とその理由	93
8. 副作用	98

(1) 重大な副作用と初期症状	98
(2) その他の副作用	100
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	100
10. 過量投与	100
11. 適用上の注意	101
12. その他の注意	102
(1) 臨床使用に基づく情報	102
(2) 非臨床試験に基づく情報	103

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	104
(1) 薬効薬理試験	104
(2) 安全性薬理試験	104
(3) その他の薬理試験	107
2. 毒性試験	109
(1) 単回投与毒性試験	109
(2) 反復投与毒性試験	110
(3) 遺伝毒性試験	111
(4) がん原性試験	112
(5) 生殖発生毒性試験	113
(6) 局所刺激性試験	116
(7) その他の特殊毒性	116

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	118
2. 有効期間	118
3. 包装状態での貯法	118
4. 取扱い上の注意	118
5. 患者向け資材	118
6. 同一成分・同効薬	118
7. 国際誕生年月日	119
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	119
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	119
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	119
11. 再審査期間	119
12. 投薬期間制限に関する情報	119
13. 各種コード	120
14. 保険給付上の注意	120

XI. 文献

1. 引用文献	121
2. その他の参考文献	125

XII. 参考文献

1. 主な外国での発売状況	126
2. 海外における臨床支援情報	128

XIII. 備考

その他の関連資料	131
----------	-----

略語一覧

略語	略語内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	抗薬物抗体
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
α -GI	α -グルコシダーゼ阻害剤
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	投与後 0~24 時間の薬物濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₃₀	投与後 0~30 時間の薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0:30-4:30hr}	標準朝食摂取開始時(本剤投与後 30 分 ; 0:30hr)から朝食摂取後 4 時間(本剤投与後 4 時間 30 分 ; 4:30hr)まで測定したグルカゴン血漿中濃度 AUC
AUC _∞	濃度-時間曲線下面積 (無限大時間まで外挿)
AUC _{last}	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
BMI	体格指数
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CCDS	企業中核データシート
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CLCR	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CMH	コ克蘭-マンテル-ヘンツェル検定
CYP	チトクローム P450
DFT	タンク内二重ろ過
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	50%有効活性化濃度
ECG	心電図
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	欧州医薬品庁
FPG	空腹時血糖
GFR	糸球体濾過量
GIR	グルコース注入率
GIR-AUC ₀₋₂₄	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 ₀₋₃₀	投与後 0~30 時間のグルコース注入率-時間曲線下面積
GIR _{max}	最大グルコース注入率
GLP-1	グルカゴン様ペプチド 1
γ -GTP	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GSIS	グルコース刺激性インスリン分泌
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HR	心拍数
IC ₅₀	50%阻害濃度
IGF-1R	インスリン様成長因子-1 受容体
IL- β	インターロイキン- β
INF- γ	インターフェロン- γ
INR	国際標準比
k _a	吸収速度定数
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO	モノアミン酸化酵素
MAP	平均動脈圧
MCP	大腸菌由来蛋白質
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MFH	悪性線維性組織球腫
mITT	Modified Intent-To-Treat

略語	略語内容
PD	薬力学
PK	薬物動態
PPG	食後血糖
PPG-AUC ₀₋₂	朝食後 0~2 時間の血糖値 - 時間曲線下面積
PPG-AUC _{max}	食後血糖の最高値
PPK	母集団薬物動態
RIA	ラジオイムノアッセイ
SC	皮下
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SGLT2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMPG	自己測定血糖
SOC	器官別大分類
SU	スルホニルウレア
t _{1/2z}	終末相消失半減期
t _{lag}	投与後最初に血漿中に薬物が定量されるまでの時間（定量値が得られた時点のひとつ前の時点）
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNF α	腫瘍壊死因子
V/F、V _{ss} /F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

2 型糖尿病治療の基本は食事療法及び運動療法であり、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始される。

糖尿病治療薬として、以前より作用機序の異なる様々な血糖降下薬（経口剤及び注射剤）が使用されていたが、近年、インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬）や SGLT2 阻害剤といった新たな作用機序を持つ治療薬が使用可能となり、さらに選択肢が増えたことで、個々の患者の病態に応じた治療が可能となった。

2018 年度の調査で、インスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬を使用している患者において糖尿病学会の定める合併症予防のための目標値 HbA1c 7.0%未満を達成している割合は約 3 割であることが報告されている¹⁾。また、経口血糖降下薬でコントロール不良な日本人患者に基礎インスリン製剤を使用した際、空腹時血糖は目標値を達成したものの HbA1c 7.0%未満を達成できていない患者が 35.6%存在していることが報告されており²⁾、空腹時血糖と食後血糖を同時に改善することが求められている。

持効型溶解インスリンは、個々の患者の状態に合わせて用量調節することで主に空腹時の血糖コントロールを改善するが、低血糖及び体重増加に注意が必要である。一方で、GLP-1 受容体作動薬は、体重増加の頻度を高めず主に食後の血糖コントロールを改善するが、胃腸障害に注意が必要である。また、両剤を併用した場合、注射回数が増えることで投与が複雑になることが懸念されている。

ソリクア®配合注ソロスター®（以下、ソリクア配合注）は、新規で糖尿病用注射剤を導入する患者及び持効型溶解インスリン製剤から切り替える患者両者に対し、1 日 1 回の投与で空腹時血糖と食後血糖を同時にコントロールし、HbA1c を改善することを目指した薬剤である。

ソリクア配合注は、持効型溶解インスリン製剤の「インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（以下、インスリン グラルギン）」100 単位/mL と GLP-1 受容体作動薬である「リキシセナチド」100 μ g/mL が配合されている。海外では、インスリン グラルギンとリキシセナチドが 3 単位：1 μ g 及び 2 単位：1 μ g の配合比の製剤が承認されているが、本邦では、日本人 2 型糖尿病患者の病態を考慮して独自の配合比（1 単位：1 μ g）とした。

また、インスリン グラルギンの特定使用成績調査並びに処方データベースに基づく集計の結果から、国内実臨床の持効型溶解インスリン製剤の投与量においてインスリン グラルギンの最大用量は 20 単位が適切と判断し、リキシセナチドの最大用量を国内で承認されている 20 μ g とした。以上のように日本人 2 型糖尿病患者の病態及び実臨床下の投与量を考慮し、ソリクア配合注は 20 単位/20 μ g 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 の配合比として開発された。

インスリン グラルギンが主に空腹時血糖をコントロールするのに対して、リキシセナチドは主に食後血糖をコントロールすることにより、1 日 1 回の投与で空腹時血糖と食後血糖のいずれも改善し、投与の複雑さを低減する。

I. 概要に関する項目

国内第 3 相臨床試験において、各単剤投与時と比較して良好な血糖コントロールが得られ、ソリクア配合注が治療強化の必要な日本人 2 型糖尿病患者に対する新たな選択肢として期待できることが示された。

ソリクア配合注は、国内第 1 相臨床試験及び国内第 3 相臨床試験等の成績に基づき、2020 年 3 月に「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ソリクア配合注は、1 日 1 回朝食前 1 時間以内の使用で基礎インスリン製剤（インスリン グラルギン）と GLP-1 受容体作動薬（リキシセナチド）を同時に投与できる。（12 頁参照）
- (2) 経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験（GLP-1 受容体作動薬との比較試験）において、ベースラインから投与 26 週時の変化量は HbA1c -1.58% 、空腹時血糖 -42.89mg/dL 、また投与 26 週時に HbA1c 7%未満を達成した患者は 65.2%であった。（23 頁参照）
- (3) 経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験（基礎インスリン製剤との比較試験）において、ベースラインから投与 26 週時の変化量は HbA1c -1.40% 、空腹時血糖 -31.84mg/dL 、食後 2 時間血糖 -109.60mg/dL 、また投与 26 週時に HbA1c 7%未満を達成した患者は 71.5%であった。（38 頁参照）
- (4) インスリン既治療 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験において、インスリン グラルギンからソリクア配合注に切り替え後 26 週時の変化量は HbA1c -1.27% 、空腹時血糖 -14.54mg/dL 、食後 2 時間血糖 -127.79mg/dL 、また投与 26 週時に HbA1c 7%未満を達成した患者は 51.8%であった。（50 頁参照）
- (5) ソリクア配合注の投与により、重大な副作用として、低血糖、急性膵炎、ショック、アナフラキシーが発現する恐れがある。また、主な副作用としては、本剤を投与した 5%以上の患者に悪心、1~5%未満の患者に腹部不快感、下痢、嘔吐、消化不良、便秘、胃腸炎、食欲不振、めまい、振戦、注射部位反応（内出血、紅斑、浮腫、そう痒等）、疲労、1%未満の患者に腹部膨満、腹痛、多汗症、傾眠、倦怠感、空腹感が報告されている。
詳細は、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①~③」の副作用及び「V-8. 副作用」の項参照。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) ソリクア配合注は、インスリン グラルギン 100 単位/mL とリキシセナチド 100 μ g/mL を日本独自の配合比 1 単位 : 1 μ g で配合した製剤である。(9 頁参照)
- (2) ソリクア配合注の 1 ドーズには、インスリン グラルギン 1 単位、リキシセナチド 1 μ g が含まれており、個々の患者の状態に合わせて、1 ドーズごとの調節が可能である。(12 頁参照)
- (3) 本剤は、薬液が充填・密封された 3mL ガラスカートリッジを使い捨てタイプの専用ペン型注入器にあらかじめ装着したコンビネーション製品(キット製品)である。(9 頁参照)
- (4) 本剤で使用する使い捨てタイプの専用ペン型注入器の基本構造は、既承認のランタス注ソロスターに使用されているインスリンペン型注入器「ソロスター」と同じである。本剤のペン型注入器の 1 回の推奨使用量は、5~20 ドーズ(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 μ g)である。(12 頁参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資材 (「X. 管理的事項に関する項目」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 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。
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
胃腸障害（悪心、嘔吐等）	悪性新生物	重度の腎機能障害患者での使用
過敏症反応	膵癌	GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤切替え時の安全性
低血糖	甲状腺髄様癌	
膵炎	投薬過誤（新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病用薬との取り違えを含む）	
	免疫原性／中和作用	
	急性腎障害	
	腸閉塞	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
製造販売後データベース調査①（検討中）
製造販売後データベース調査②（検討中）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び取扱説明書に記載して注意喚起・情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材の作成・配布
患者向け資材の作成・配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソリクア®配合注ソロスター®

(2) 洋名

SOLIQUA® Injection SoloStar®

(3) 名称の由来

ラテン語の「太陽 (Solis)」及び「水 (Aqua)」を掛け合わせ命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) (JAN) / リキシセナチド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

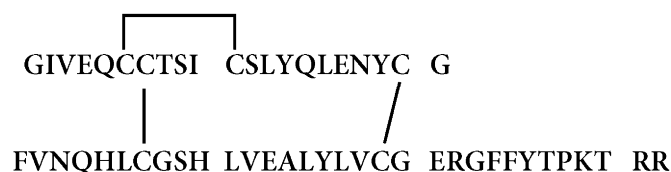
Insulin Glargine (Genetical Recombination) (JAN) / Lixisenatide (JAN)
insulin glargine (INN) / lixisenatide (INN)

(3) ステム

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当しない
リキシセナチド : ペプチド / 糖ペプチド -tide

3. 構造式又は示性式

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) :



リキシセナチド :

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

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 分子式 $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$ 、分子量 6062.89

リキシセナチド : 分子式 $C_{215}H_{347}N_{61}O_{65}S$ 、分子量 4858.49

5. 化学名(命名法)又は本質

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) :

21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg-human insulin

リキシセナチド :

合成エキセンジン-4 類縁体であり、38 番目の Pro 残基が欠失し、C 末端に 6 個の Lys 残基が結合している。リキシセナチドは、44 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

HOE901/AVE0010

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：白色の粉末である。光により徐々に分解する。
リキシセナチド：白色の粉末である。

(2) 溶解性

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：
水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくい。
リキシセナチド：水に溶けやすい。

(3) 吸湿性

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：吸湿性である。
リキシセナチド：吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし
リキシセナチド：融点 210℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：等電点 約 pH6.7
リキシセナチド：等電点 pH10.3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

インスリン グラルギンの各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-20±5℃	無色ガラス アンプル	24 ヶ月	規格内
加速試験		5±3℃		24 ヶ月	規格内
苛酷 試験	温度	25±2℃/ 60±5%RH		6 ヶ月	高分子量たん白質及び関連たん 白質の増加が認められた。
	光	キセノンランプ (120 万 lx・hr、 200W・hr/m ²)		—	高分子量たん白質、関連たん白質 の増加及びインスリン グラルギ ン含量の低下が認められた。

リキシセナチドの各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-20±5℃	ガラス瓶	36 ヶ月	規格内
苛酷試験		5±3℃		6 ヶ月	規格内
(温度)		25±2℃/ 60±5%RH		1 ヶ月	規格外となった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：

日本薬局方「インスリン グラルギン（遺伝子組換え）」の確認試験法及び定量法による。

リキシセナチド：

アミノ酸配列及び分子量により確認する。液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

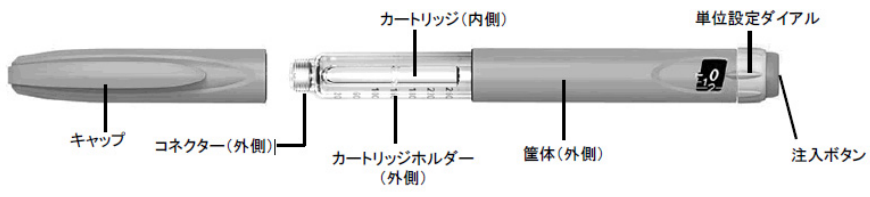
(1) 剤形の区別

溶液（注射剤）

本剤は、薬液が充填・密封された 3mL ガラスカートリッジを使い捨てタイプの専用ペン型注入器にあらかじめ装着したコンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

本剤の外観及び性状

販売名	ソリクア配合注ソロスター®
有効成分	1 キット（3mL）中 日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：300単位 リキシセナチド：300µg
外観	
性状	無色澄明の液

注入ボタンの色：マゼンタ

(3) 識別コード

特になし

(4) 製剤の物性

pH：4.0～5.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.8～1.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ソリクア配合注ソロスター®
有効成分	1 キット（3mL）中 日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：300単位 リキシセナチド：300µg
添加剤	グリセリン 60mg、L-メチオニン 9.0mg、 <i>m</i> -クレゾール 8.1mg、 塩化亜鉛（亜鉛含量として） 0.09mg、pH調節剤2成分適量

日局インスリン グラルギンは大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤 1mL あたりインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 100 μ g を含有する。
インスリン グラルギン 1 単位は約 36.38 μ g に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子タンパク質、類縁物質（インスリン グラルギン由来及びリキシセナチド由来）

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の各種条件下における安定性

<キット（ペン型注入器入り）>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5 \pm 3 $^{\circ}$ C	ゴム栓付き アルミニウム 製フランジ キャップ付き 無色ガラス カートリッジ を、ペン型 注入器に装着	30 ヶ月	規格内
加速試験	25 \pm 2 $^{\circ}$ C /60 \pm 5%RH		6 ヶ月	3 ヶ月間保存後まで規格内
苛酷試験	30 \pm 2 $^{\circ}$ C /65 \pm 5%RH		1 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lx \cdot hr 以上、総近紫外放射 エネルギー 200W \cdot hr/m ² 以上		—	<u>注入器のキャップ無し</u> ： 照射後、類縁物質（リキシセナチド由来） 及び高分子タンパク質がいずれも増加し、 規格外となった。 <u>注入器のキャップ有り</u> ： 規格内
使用時の 安定性試験	25 \pm 2 $^{\circ}$ C /60 \pm 5%RH		31 日	規格内

測定項目：性状、pH、純度試験、含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

3mL×2本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	構成名称	原材料名	
ガラス カートリッジ	カートリッジ	3 mL 無色ガラス (日局注射剤用ガラス容器 試験法適合品)	
	針刺し部	フランジキャップ	アルミニウム
		ゴム栓	接液側：プロモブチルゴム 非接液側：イソブレンゴム
	注入器との接触面	ゴムピストン	プロモブチルゴム
専用ペン型 注入器	キャップ	ポリプロピレン	
	カートリッジホルダー	ポリプロピレン	
	筐体	ポリプロピレン	
	内部部品	ポリオキシメチレン、ポリカー ボネート、ポリブチレンテレフ タレート、ステンレス鋼	
	単位設定ダイヤル	ポリカーボネート	
	注入ボタン	ポリブチレンテレフタレート	

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。 [17.1 参照]

<解説>

国内第3相試験では、食事療法・運動療法に加え、糖尿病治療薬で効果不十分な患者を対象としたことから、設定した。

糖尿病治療は、食事療法と運動療法が治療の基本である。食事療法と運動療法で効果不十分な場合に糖尿病用薬を使用するが、薬物療法を行う場合でも、適切な食事療法及び運動療法を継続することが必須である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には、5～20 ドーズ（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 μ g）を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回 5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1日 20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 1 μ g が含まれる。

<解説>

本剤は、薬液が充填されたカートリッジを使い捨てタイプの専用ペン型注入器にあらかじめ装着したコンビネーション製品（キット製品）であり、投与時に希釈及び溶解は不要である。

また、本剤の有効成分であるインスリン グラルギン（100 単位/mL）及びリキシセナチド（100 μ g/mL）は、本邦において、それぞれ皮下投与用製剤（ランタス®注及びリクスミア®皮下注）として承認されており、その配合製剤である本剤も皮下投与とした。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本邦において、インスリン グラルギン製剤（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、リキシセナチド製剤（リクスミア®皮下注）は、通常、固定用量で投与され、開始用量を1日1回 10 μ g とし、同 15 μ g に増量後に同 20 μ g まで2段階で増量する。さらに、日本人2型糖尿病患者の病態及び各製剤における特定使用成績調査の結果、実臨床での投与量を考慮して、インスリン グラルギンの最大用量は20 単位が適切と判断し、一方、リキシセナチドの最大用量は最大維持用量である 20 μ g を超えない用量とすることとし、本剤は、インスリン グラルギン/リキシセナチド 20 単位/20 μ g 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。

V. 治療に関する項目

また、本邦において、インスリン グラルギン製剤は、朝食前又は就寝前に投与し、リキシセナチド製剤は朝食前に投与することから、本剤の用法は、各単剤の用法を満たす投与タイミングである朝食前投与とした。

さらに、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験（EFC14112 試験、EFC14113 試験及び EFC14114 試験）では、本剤の 1 日の開始用量の下限をインスリン グラルギン/リキシセナチド 5 単位/5 μ g とし、20 単位/20 μ g 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節を行った結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法及び用量は「1 日 1 回朝食前の皮下注射において、1 日 1 回 5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1 日 20 ドーズを超えない」とすることは妥当であると考え設定した。

国内第 3 相試験については、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①～③」の項を参照。

注) インスリン グラルギン製剤（ランタス®注）の承認されている用法及び用量は

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。

リキシセナチド製剤（リクスマア®皮下注）の承認されている用法及び用量は

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 本剤はインスリン グラルギンとリキシセナチドを配合した製剤であるため、患者の状態に応じて用量を増減するなど、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は 1 ドーズ刻みで調節可能である。
- 7.3 インスリン製剤以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合、5 ドーズを目安として投与を開始すること。
 - 7.3.1 GLP-1 受容体作動薬による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた GLP-1 受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週 1 回投与などの持続性 GLP-1 受容体作動薬から本剤に変更する場合、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
- 7.4 基礎インスリン製剤による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の種類に応じ、以下を参考に本剤の投与を開始すること。なお、いずれの場合も本剤の初期用量として 10 ドーズを超えないこと。[17.1.3 参照]
 - 7.4.1 インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療のインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
 - 7.4.2 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤又は 1 日 2 回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量よりも低用量を目安として投与を開始する。

V. 治療に関する項目

- 7.4.3 インスリン グラルギン以外の 1 日 1 回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
- 7.4.4 本剤の投与にあたっては、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の投与を中止し、本剤と併用しないこと。
- 7.5 本剤の 1 日用量として 20 ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切替えを検討すること。

<解説>

- 7.1 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験（EFC14112 試験、EFC14113 試験及び EFC14114 試験）において、リキスマアの添付文書に従い、本剤は朝食前 1 時間以内に 1 日 1 回皮下投与されていることから、本剤の投与は朝食前 1 時間以内に行うこととした。
国内第 3 相試験については、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①～③」の項を参照。
- 7.2 本剤を投与する際の一般的な注意として設定した。
- 7.3 本剤の国内第 3 相試験及び海外第 3b 相臨床試験（EFC13794 試験）の成績に基づき設定した。
- 7.4 インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合には、本剤の国内第 3 相試験成績に基づき設定した。それ以外の前治療から本剤に変更する場合には、本剤の企業中核データシート（CCDS）を基に、インスリン グラルギン製剤の添付文書を参考に設定した。
- 7.5 最大用量（20 ドーズ）を投与しても、効果不十分な場合の注意喚起をすることが適切であると考え、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2 型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド配合製剤（本剤）の臨床データパッケージは以下のとおりである。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相試験 1 試験、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第 3 相試験 2 試験、及び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第 3 相試験 1 試験の計 4 試験を評価資料とした。

また、海外で実施し、健康被験者を対象とした第 1 相試験 3 試験（そのうち 1 試験はリキシセナチド製剤の単回投与による臨床薬理試験）、1 型糖尿病患者を対象とした第 1 相試験 2 試験、インスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相試験 1 試験、並びにインスリン未治療又はインスリン既治療の 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験の各 1 試験の計 8 試験を参考資料とした。

有効性は、評価資料の第 3 相試験 3 試験から得られた結果に基づき評価した。また、安全性は、評価資料及び参考資料の 12 試験から得られた結果に基づき評価した。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ

<評価資料>

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数)	概要 (主な試験目的)
PDY14115 日本	第1相： ランダム化、非盲 検、プラセボ又は 実薬対照、4投与 順序、4剤4期クロ スオーバー試験 単回投与	日本人2型糖尿病患者 (20例) 本剤 (インスリン グラルギン/リキシセナチ ド配合剤) 群 ^a ： 5単位/5 μ g (20例) 10単位/10 μ g (20例) 対照群： プラセボ ^a (20例) インスリン グラルギン5単位 ^b (20例)	本剤 [1:1] 単回皮下投与時 の食後血糖に対する作用、安 全性、忍容性及びリキシセ ナチドの薬物動態の検討
EFC14112 日本	第3相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、並 行群間試験 26週間投与 (その後26週間 の安全性継続投与 試験)	インスリン未治療 (経口血糖降下薬で血糖コ ントロール不十分) の日本人2 型糖尿病患者 (321例) 本剤群 ^a ： 5~20単位/5~20 μ g (161例) 対照群 ^c ： リキシセナチド10~20 μ g (160例)	本剤 [1:1] 26週間皮下投与 時の HbA1c の変化量などの 有効性、安全性及びリキシセ ナチドの薬物動態の検討ま た、52週間皮下投与時の安 全性及びリキシセナチドの薬 物動態の検討
EFC14114 日本	第3相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、並 行群間試験 26週間投与	インスリン未治療 (経口血糖降下薬で血糖コ ントロール不十分) の日本人2 型糖尿病患者 (521例) 本剤群 ^a ： 5~20単位/5~20 μ g (260例) 対照群 ^b ： インスリン グラルギン5~20単位 (261例)	本剤 [1:1] 26週間皮下投与 時の HbA1c の変化量などの 有効性及び安全性の検討
EFC14113 日本	第3相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、並 行群間試験 26週間投与	インスリン既治療 (基礎インスリン及び経口 血糖降下薬の投与で血糖コントロール不十 分) の日本人2 型糖尿病患者 (512例) 本剤群 ^a ： 5~20単位/5~20 μ g (255例) 対照群 ^b ： インスリン グラルギンをランダム化前日 と同単位~20単位 (257例)	本剤 [1:1] 26週間皮下投与 時の HbA1c の変化量などの 有効性及び安全性の検討

[] : インスリン グラルギン及びリキシセナチドの配合比

a : 再利用可能なペン型注入器 (イタンゴ) 使用

b : デ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

c : デスポーザブルのペン型注入器使用

V. 治療に関する項目

<参考資料>

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数)	概要 (主な試験目的)
BDR10880 ドイツ	第1相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、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 単回投与	外国人1型糖尿病患者（43例）： 本剤群： 0.4単位/kg・0.264µg/kg（21例） 0.4単位/kg・0.100µg/kg（21例） 対照群： インスリン グラルギン及びリキシセナチ ドを同時投与 0.4単位/kg 及び0.264µg/kg（21例） 0.4単位/kg 及び0.100µg/kg（21例）	配合比の異なる本剤2製剤 [3：2及び4：1] ^a 単回皮下 投与時のインスリン グラル ギン及びリキシセナチド同 時単回皮下投与に対する相 対バイオアベイラビリティ、 安全性及び忍容性の検討
BDR11540 ドイツ	第1相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、6投 与順序、3剤3期ク ロスオーバー試験 単回投与	外国人健康成人被験者（24例）： 本剤群： 5単位/20µg（24例） 10単位/20µg（24例） 対照群： リキシセナチド20µg（24例）	配合比の異なる本剤2製剤 [1：4及び1：2] ^b 単回皮下 投与時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
BDR12547 フランス	第1相： ランダム化、非盲 検、非対照、4投与 順序、4剤4期クロ スオーバー試験 単回投与	外国人健康成人被験者（16例）： 本剤 A：10単位/20µg（16例） 本剤 B：20単位/20µg（16例） 本剤 C：40単位/20µg（16例） 本剤 D：40単位/20µg（16例） (10単位/5µg を同時に4投与)	配合比の異なる本剤3製剤 [1：2、1：1及び2：1] ^c 単 回皮下投与時のインスリン 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
BDR11578 ドイツ	第1相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、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 単回投与	外国人1型糖尿病患者（23例） 本剤群： 0.6単位/kg+20µg（22例） 対照群： 0.6単位/kg 及び20µg を同時に投与（23例）	本剤 [0.6単位/kg：20µg] ^d 単 回皮下投与時のインスリン 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
PDY12545 ドイツ	第1相： 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、正 常血糖クランプ試 験 単回投与	外国人健康被験者（20例） リキシセナチド群： 2.5µg（20例） 5µg（20例） 10µg（20例） 20µg（19例） プラセボ群（20例）	リキシセナチド4用量各単回 皮下投与時の薬力学及び薬 物動態の検討
ACT12374 海外13カ国	第2相： ランダム化、非盲 検、実薬対照、並行 群間試験 24週間投与	インスリン未治療（メトホルミンで血糖コン トロール不十分）の外国人2型糖尿病患者 (323例) 本剤群 ^e ： 10～60単位/5～30µg（161例） 対照群 ^f ： インスリン グラルギン10単位から開始し、 60単位を超える投与可（162例）	本剤 [2：1] ^g 24週間皮下時の HbA1c の変化量などの有効 性、安全性及びリキシセナチ ドの薬物動態の検討

V. 治療に関する項目

EFC12404 海外23カ国	第3相： ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間試験 30週間投与	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剤で血糖コントロール不十分）の外国人2型糖尿病患者（1170例） 本剤群 ^f ： 10～60単位/5～20 μ g（469例） 対照群： インスリン グラルギン ^f 10～60単位（467例） リキシセナチド ^h 10～20 μ g（234例）	本剤 [2：1及び3：1] ⁱ 30週間皮下投与時の HbA1c の変化量などの有効性及び安全性、忍容性及びリキシセナチドの薬物動態の検討
EFC12405 海外18カ国	第3相： ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間試験 30週間投与	インスリン既治療（基礎インスリン又は基礎インスリンと経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分）の外国人2型糖尿病患者（736例） 本剤群 ^f ： 20～60単位/10～20 μ g（367例） 対照群 ^f ： インスリン グラルギンをランダム化前日と同単位から開始し、最大60単位まで（369例）	本剤 [2：1及び3：1] ⁱ 30週間反復皮下投与時の HbA1c の変化量などの有効性、安全性及び忍容性の検討

[]：インスリン グラルギン及びリキシセナチドの配合比

- a：本邦で承認されている配合比とは異なる（インスリン グラルギン/リキシセナチドの含有量 [mL] は、100 単位/66 μ g 又は 100 単位/25 μ g）
- b：本邦で承認されている配合比とは異なる（インスリン グラルギン 100 単位/mL とリキシセナチド 800 μ g/mL の pre-mixed 製剤をインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤で希釈してリキシセナチド 400 μ g/mL 又は 200 μ g/mL に調製）
- c：本邦で承認されている配合比とは異なる製剤を含む（インスリン グラルギン 100 単位/mL に 3 種のリキシセナチド 50、100 又は 200 μ g/mL をそれぞれ配合した製剤）
- d：本邦で承認されている配合比とは異なる（固定用量のインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 800 μ g/mL pre-mixed 製剤と体重換算用量のインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤で調製）
- e：再利用可能なペン型注入器（TactiPen）使用
- f：ディスポーザブルのペン型注入器（ソロスター）使用
- g：本邦で承認されている配合比とは異なる（インスリン グラルギン/リキシセナチドの含有量 [mL] は、100 単位/50 μ g）
- h：ディスポーザブルのペン型注入器使用
- i：本邦で承認されている配合比とは異なる（インスリン グラルギン/リキシセナチドの含有量 [mL] は、100 単位/50 μ g 又は 100 単位/33 μ g）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は
インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

本剤の承認されている用法及び用量は

通常、成人には、5～20 ドーズ（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 μ g）を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1 日 20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 1 μ g が含まれる。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相試験の PDY14115 試験で、本剤（配合比 1 : 1）の臨床薬理的な検討がなされ、また、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした第 1 相試験の BDR10880 試験でも、本剤（配合比 3 : 2 及び 4 : 1）の臨床薬理的な検討がなされた。以下にこれらの臨床薬理試験での忍容性及び薬力学的作用を示す。

1) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（PDY14115 試験）³⁾⁴⁾

本試験では、日本人 2 型糖尿病患者 20 例に、本剤の 2 用量（5 ドーズ及び 10 ドーズ）、プラセボ及びインスリン グラルギン（5 単位）を 4 剤 4 期クロスオーバー法（4 投与順序）にて、それぞれ単回皮下投与し、本剤（2 用量）の食後血糖値に対する作用を検討した。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の投与 1 時間後に朝食を開始した。

有害事象は、本剤 10 ドーズ投与時に悪心が 3/20 例に認められた（3 例とも治験薬との因果関係は否定されなかった）が、プラセボ、本剤 5 ドーズ及びインスリン グラルギン投与時には有害事象は認められなかった。本試験では、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。また、無症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）は、本剤（10 ドーズ）投与後 1.5～3 時間に 3 例で認められた。これらの患者の血糖値の最低値は、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。

本剤（2 用量）投与時の主要評価項目である PPG-AUC₀₋₂ 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、また、PPG-C_{max} も本剤（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。

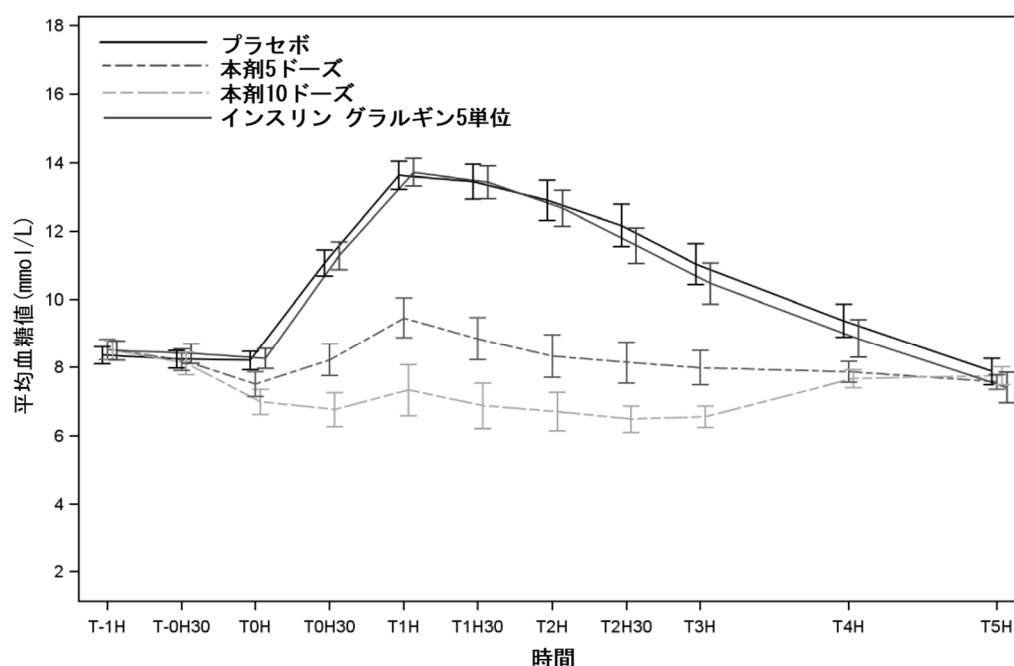
食後血糖値（PPG-AUC₀₋₂、PPG-C_{max}）

		プラセボ (n=20)	本剤 5 ドーズ (n=20)	本剤 10 ドーズ (n=20)	インスリン グラルギン 5 単位 (n=20)
PPG-AUC ₀₋₂ (mmol/hr/L)	平均値±標準偏差	24.36±3.36	17.23±4.63	13.92±5.12	24.46±3.34
	プラセボとの差 ^a	—	-7.48±0.65	-10.75±0.65	—
	95%信頼区間	—	(-8.78, -6.17)	(-12.06, -9.45)	—
	p 値	—	<0.0001	<0.0001	—
PPG-C _{max} (mmol/L)	平均値±標準偏差	14.23±1.79	10.18±2.34	9.40±2.28	14.02±1.90
	プラセボとの差 ^a	—	-4.21±0.37	-4.97±0.37	—
	95%信頼区間	—	(-4.96, -3.47)	(-5.71, -4.23)	—
	p 値	—	<0.0001	<0.0001	—

a : 調整平均値±標準誤差

V. 治療に関する項目

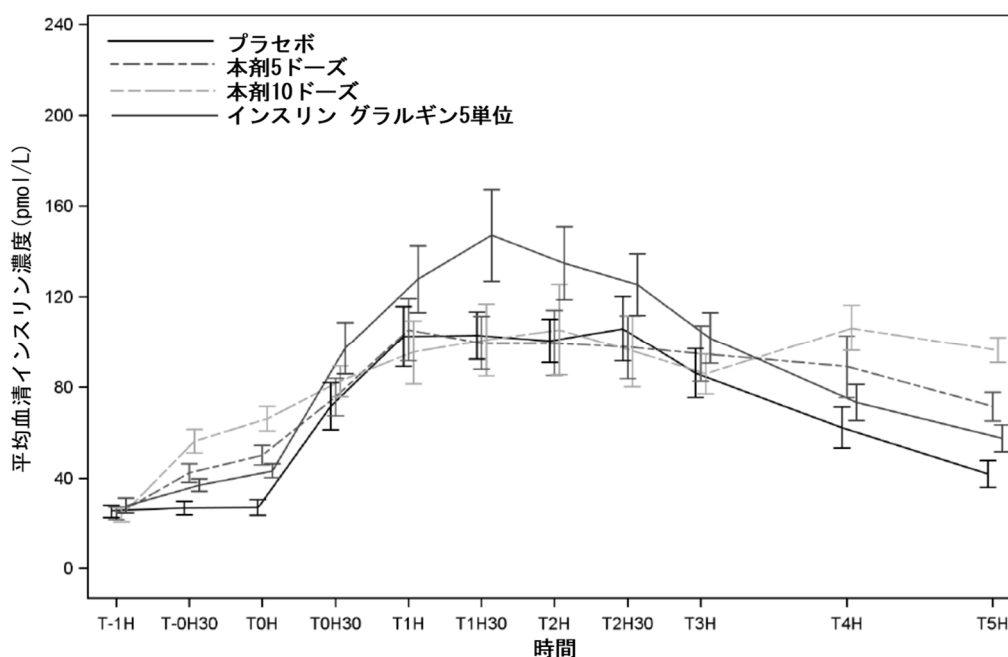
本剤（2用量）を単回皮下投与したとき、平均血糖値は、プラセボと比較して用量依存的に低下した。



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）、平均値±標準誤差

平均血糖値

本剤の平均血清インスリン濃度は、朝食前（T-1H～T0H）でインスリン グラルギン及びプラセボと比較して用量依存的に上昇し、また、本剤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。



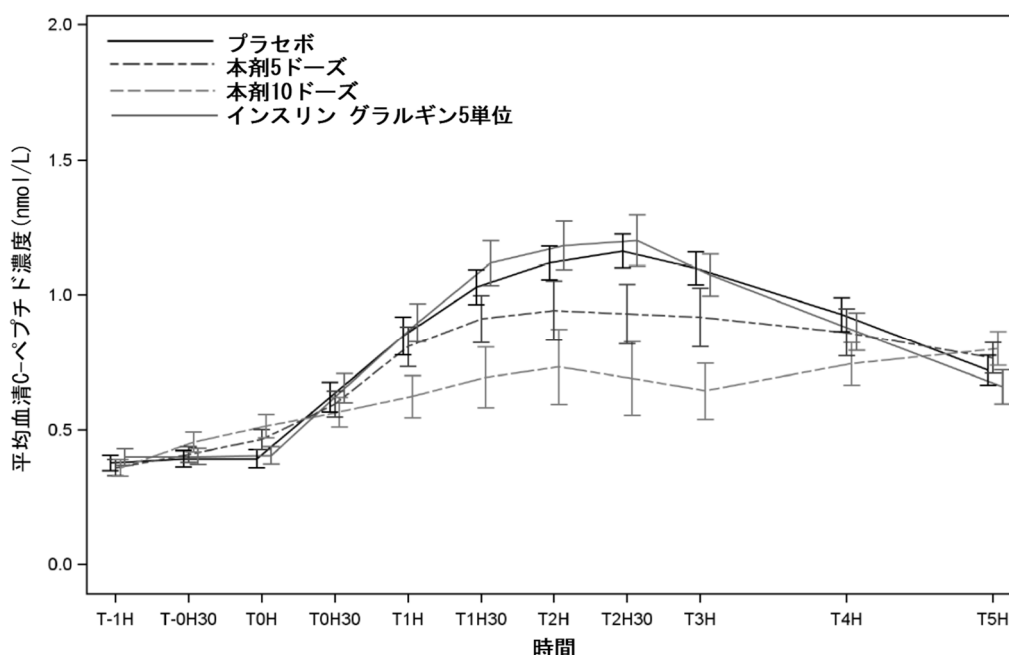
治験薬は朝食開始前1時間（T-1H）に投与、T0Hは朝食開始時（治験薬投与後1時間）、平均値±標準誤差

平均血清インスリン濃度

V. 治療に関する項目

血清インスリン AUC_{0-2} の調整平均は、本剤 2 用量とプラセボとで同程度であり、統計的な有意差はなかったが、本剤 5 ドーズとインスリン グラルギンの間では統計的な有意差が示された ($p=0.0263$)。

本剤の平均血清 C-ペプチド濃度は、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。



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)、平均値±標準誤差

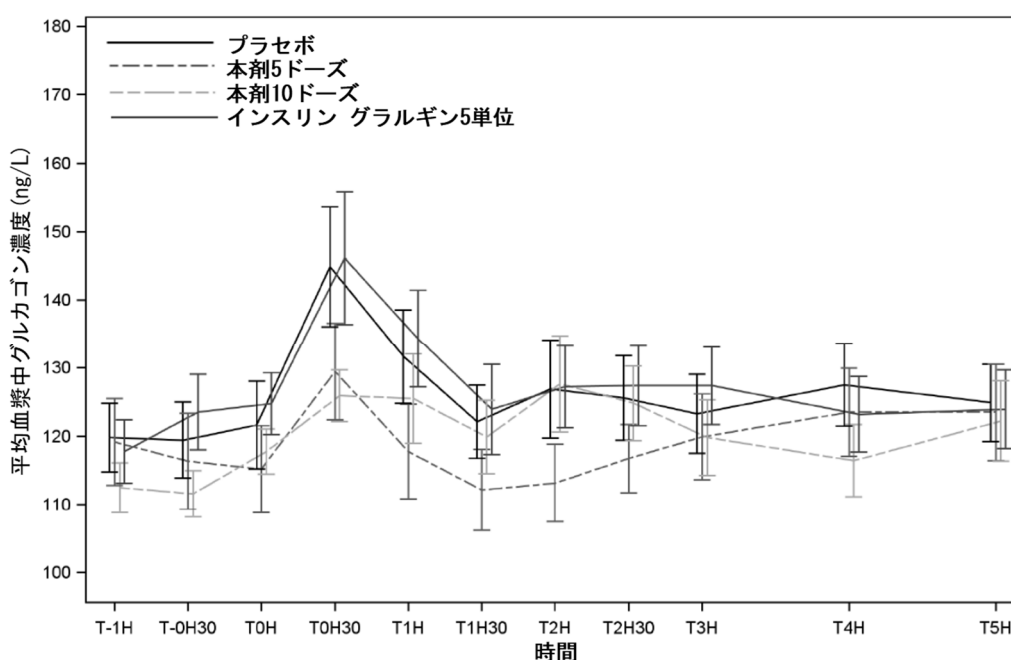
平均血清 C-ペプチド濃度

血清 C-ペプチドの AUC_{0-2} の調整平均の差は、本剤 5 ドーズとプラセボ間で統計的な有意差はなかった： -0.07 nmol.h/L (95%信頼区間： $-0.26 \sim 0.11$ nmol/L, $p=0.4462$)。一方、本剤 10 ドーズでは、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%信頼区間： $-0.52 \sim -0.15$ nmol.h/L, $p=0.0007$) であった。

本剤の 2 用量間での調整平均の差 (10 ドーズ及び 5 ドーズの比較) は -0.26 nmol.h/L (95%信頼区間： $-0.44 \sim -0.08$ nmol.h/L, $p=0.0065$) であった。

V. 治療に関する項目

本剤の平均血漿中グルカゴン濃度は、プラセボ及びインスリン グラルギンと比較して低下した。



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)、平均値±標準誤差

平均血漿中グルカゴン濃度

本剤 5 ドーズ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、本剤 10 ドーズ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なかった。

2) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (BDR10880 試験) (外国人データ) ⁵⁾

外国人 1 型糖尿病患者^{注1)}を対象とした非盲検、2 期クロスオーバー法 (ランダム化、2 投与順序、2 並行群) にて、GIR- AUC_{0-24} により本剤の薬力学的作用を検討した。

第 1 期又は第 2 期に、本剤 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 0.264 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を含有) を配合剤として投与又は対照薬 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 0.264 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をそれぞれ同時に投与し、また、同様に、第 1 期又は第 2 期に、本剤 T2 (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を含有) を配合剤として投与又は対照薬 R2 (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$) をそれぞれ同時に投与した^{注2)}。

第 1 期と第 2 期の間 5~18 日間 (可能な限り 7 日間) の休薬期間を設けた。

治験薬は 42 例に投与され、41 例が 2 投与期を完了 (薬力学解析対象例数例 41 例) し、2 例が試験を中止した (治験薬投与前に発現した有害事象による 1 例及び第 1 期終了後、治験実施計画書不遵守による 1 例)。

V. 治療に関する項目

有害事象は、T1 (0.4 単位/kg/0.264 μ g/kg) 投与時に 8/21 例にみられ、悪心 3 例及び頭痛 2 例、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、倦怠感及び発熱が各 1 例であり、R1 (0.4 単位/kg 及び 0.264 μ g/kg) 投与時には 5/21 例にみられ、頭痛及び悪心が各 2 例、注射部位血腫が 1 例であった。

T2 (0.4 単位/kg/0.100 μ g/kg) 投与時には 5/20 例にみられ、頭痛 4 例及び下痢 1 例であり、R2 (0.4 単位/kg 及び 0.100 μ g/kg) 投与時には 7/21 例にみられ、頭痛が 5 例、下痢及び静脈穿刺部位血栓が各 1 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与群にかかわらず、クランプ試験では既知の副作用である頭痛が最も多く認められた (10 例に 13 件)。また、リキシセナチドに関連して最も多く認められた有害事象は、消化器症状 (悪心、嘔吐、下痢、消化不良及び上腹部痛) であり、患者 9 例で 10 件報告された。

GIR パラメータの投与間の比は、以下の通りであった。

GIR-AUC₀₋₂₄ の結果から評価した T1 の薬力学的作用は、R1 と同程度 (T1/R1 : 0.95、90%信頼区間 : 0.76~1.18) であり、また、T2 と R2 についても同程度であった (T2/R2 : 0.83、90%信頼区間 : 0.61~1.12) であった。

GIR パラメータ : 投与間の比 (配合製剤投与/単剤同時投与の比)

	T1/R1	T2/R2
GIR-AUC ₀₋₂₄ (mg/kg)	0.95 (0.76, 1.18)	0.83 (0.61, 1.12)
GIR _{max} (mg/kg/min)	0.99 (0.86, 1.14)	0.85 (0.76, 0.95)

n=42、点推定値 (平均値の比) (90%信頼区間)

GIR-AUC₀₋₂₄ : 投与後 0~24 時間のグルコース注入率の時間曲線下面積、GIR_{max} : 最大グルコース注入率

注 1) 本剤の承認されている効能又は効果は
インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

注 2) 本剤の承認されている用法及び用量は
通常、成人には、5~20 ドーズ (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 μ g) を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 5~10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1 日 20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 1 μ g が含まれる。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ①【LixiLan JP-O1試験】経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療例を対象とした国内第3相試験（GLP-1受容体作動薬との比較）：EFC14112⁶⁾⁷⁾

目的：**主要目的：**

ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量について、リキシセナチドに対する本剤（インスリン グラルギン/リキシセナチド配合製剤）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本剤の有効性を評価する。また、各投与群における26週間及び52週間の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン：ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間、多施設共同第3相試験

対象：

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬^{*1}の投与で血糖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321例（本剤群：161例、リキシセナチド群：160例）

^{*1}：メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、 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

主な選択基準：

1. 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
2. スクリーニング来院前3ヵ月間、1剤又は2剤の経口血糖降下薬^{*1}を一定した通常の維持用量で投与されている患者

^{*1}：メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、 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

主な除外基準：

1. スクリーニング時、HbA1c が7.5%未満又は10%超の患者
2. スクリーニング時、FPG が250mg/dL 超の患者
3. スクリーニング時、BMI が15kg/m²未満又は40kg/m²超の患者
4. スクリーニング来院前3ヵ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
5. スクリーニング時、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）

試験方法：

対象患者を本剤群又はリキシセナチド群に1：1の割合で割付け、本剤又はリキシセナチドを1日1回朝食前1時間以内に、52週間（26週間の主要投与期間+26週間の継続投与期間）皮下投与した。

治療薬及び投与方法：

<本剤の用法及び用量>

- ・ 開始時：本剤5ドーズを1日1回（朝食前1時間以内）、1週間投与した。
- ・ 用量調節：1週後からは、用量調節アルゴリズム^{*2}に従い1週間に1回用量調節した。1日最大投与量は、20ドーズとした。

＜リキシセナチドの用法及び用量＞

- ・ 開始時：リキシセナチド10 μ g を1日1回（朝食前1時間以内）、1週間投与した。
- ・ 用量調節：1週間からは、15 μ g を1週間投与し、2週間から維持用量として20 μ g を投与期間終了まで継続した。20 μ g 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 μ g 又は10 μ g で継続することとし、10 μ g で忍容性が認められなかった場合は投与を中止した。

＜併用薬＞

- ・ 基礎治療：経口血糖降下薬^{※3}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。DPP-4阻害薬はランダム化時に中止した。
- ・ 救済治療：HbA1c が事前に規定した基準値（12～26週：8.5%、26～52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本剤群で20ドーズを超える1日投与量が必要な場合は、救済治療の追加を検討できることとした。

※2：用量調節アルゴリズム

空腹時の SMPG（3回測定中央値）の目標範囲：80～100mg/dL

3回測定の SMPG の中央値	本剤
140mg/dL 超	+2ドーズ
100mg/dL 超 140mg/dL 以下	+1ドーズ
80mg/dL 以上 100mg/dL 以下	変更なし
60mg/dL 以上 80mg/dL 未満	-2ドーズ
60mg/dL 未満又は 前週に2件以上の症候性低血糖あるいは1件の重症低血糖が発現した場合	-3ドーズ以上 又は医師の判断で調節

※3：メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、 α -GI、SGLT2阻害剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤

評価項目：

有効性：

＜主要評価項目＞

- ・ ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量

＜副次評価項目＞

- ・ 26週時に HbA1c が7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合
 - ・ ベースラインから26週時までの FPG の変化量
 - ・ ベースラインから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）
 - ・ 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割合
 - ・ ベースラインから26週時までの体重の変化量
 - ・ 26週時までに救済治療を必要とした患者割合
 - ・ 投与1日目から26週時までの本剤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。

安全性：

低血糖、有害事象^{※4}、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性 等

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。

※4：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ソリクア配合注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。

薬物動態：

血漿中総リキシセナチド濃度

統計解析：

有効性解析は、mITT集団を対象に行った。mITT集団は、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、ベースライン時と1つ以上のベースライン後測定値の両方を有する患者の集団とし、割付けられた投与群に基づいて解析した。

有効性の主要解析：

主要評価項目の解析は、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%未満、8%以上]、スクリーニング時の DPP-4阻害剤の使用の有無）を固定効果、ベースライン時の HbA1c を共変量とした共分散分析を行った。26週時の HbA1c が欠測の場合は LOCF 法を用いて、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。統計的検定は有意水準5%での両側検定とした。

有効性の副次解析：

連続変数は、インスリン グラルギンの1日投与量の変化量を除き、主要評価項目の解析と同様に共分散分析を行った。投与群間の差及びその95%信頼区間も共分散分析モデルを用いて推定した。インスリン グラルギンの1日投与量の変化量の解析は記述的に行い、カテゴリー変数は、ランダム化時の割付け因子（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 DPP-4阻害剤の使用の有無）を層とした CMH 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。26週時に評価した全ての有効性評価項目について、52週時の評価では記述的に解析した。

安全性解析：

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し、割付けら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日後までに発現、悪化又は重篤化した有害事象を治験薬投与期に発現した有害事象として評価した。

試験成績：

＜対象集団＞

日本人2型糖尿病患者321例が本剤群161例又はリキシセナチド群160例にランダム化され、全例に治験薬が投与された（ランダム化集団）。

ランダム化集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。

ベースラインの年齢（平均値±標準偏差）は、本剤群58.3±9.9歳及びリキシセナチド群で57.7±11.5歳であり、65歳以上の患者の割合は、本剤群28.6%（46/161例）及びリキシセナチド群31.3%（50/160例）であった。男性の割合は、本剤群64.6%（104/161例）及びリキシセナチド群63.8%（102/160例）で、両群共に女性よりも多かった。

ベースラインの BMI（平均値±標準偏差）は、本剤群26.79±4.44 kg/m²及びリキシセナチド群26.85±4.17 kg/m²であり、BMI が25 kg/m²以上の患者の割合は、本剤群61.5%（99/161例）及びリキシセナチド群67.5%（108/160例）であった。

糖尿病の罹病期間（平均値±標準偏差）は、本剤群8.12±6.04年及びリキシセナチド群9.22±6.39年であった。

スクリーニング時の HbA1c（平均値±標準偏差）は、本剤群で8.43±0.62%及びリキシセナチド群8.42±0.64%であり、HbA1c が8%以上の患者の割合は、本剤群73.3%（118/161例）及びリキシセナチド群73.1%（117/160例）であった。

スクリーニング時の FPG（平均値±標準偏差）は、本剤群178.2±27.5mg/dL 及びリキシセナチド群177.3±31.0mg/dL であった。

スクリーニング時に経口血糖降下薬を1剤使用していた患者の割合は、本剤群37.9%（61/161例）及びリキシセナチド群36.3%（58/160例）、2剤使用していた患者の割合は、本剤群62.1%（100/161例）及びリキシセナチド群63.8%（102/160例）であり、経口血糖降下薬の中ではビッグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多く、本剤群54.7%（88/161例）及びリキシセナチド群51.9%（83/160例）であった。ベースライン時に経口血糖降下薬を使用していない患者の割合は、リキシセナチド群1.3%（2/160例）、1剤使用していた患者の割合は、本剤群38.5%（62/161例）及びリキシセナチド群35.0%（56/160例）、2剤使用していた患者の割合は、本剤群61.5%（99/161例）及びリキシセナチド群63.8%（102/160例）であった。

患者背景（ランダム化集団）

		本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
年齢 (歳)		58.3±9.9	57.7±11.5
性別	男性	104 (64.6%)	102 (63.8%)
	女性	57 (35.4%)	58 (36.3%)
糖尿病の罹患期間 (年)		8.12±6.04	9.22±6.39
2型糖尿病発症年齢 (歳)		50.1±10.0	48.5±10.3
スクリーニング時の HbA1c (%)		8.43±0.62	8.42±0.64
ベースライン時の BMI (kg/m ²)		26.79±4.44	26.85±4.17
スクリーニング時の DPP-4阻害薬使用患者		72 (44.7%)	71 (44.4%)
ベースライン時の 経口血糖降下薬の使用患者	使用なし	0	2 (1.3%)
	1剤使用	62 (38.5%)	56 (35.0%)
	2剤使用	99 (61.5%)	102 (63.8%)

平均値±標準偏差又は例数 (%)

<有効性の結果>

主要評価項目(検証的解析結果) :

主要評価項目 (ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量) の結果を以下に示す。

主要評価項目の結果 (mITT 集団、LOCF)

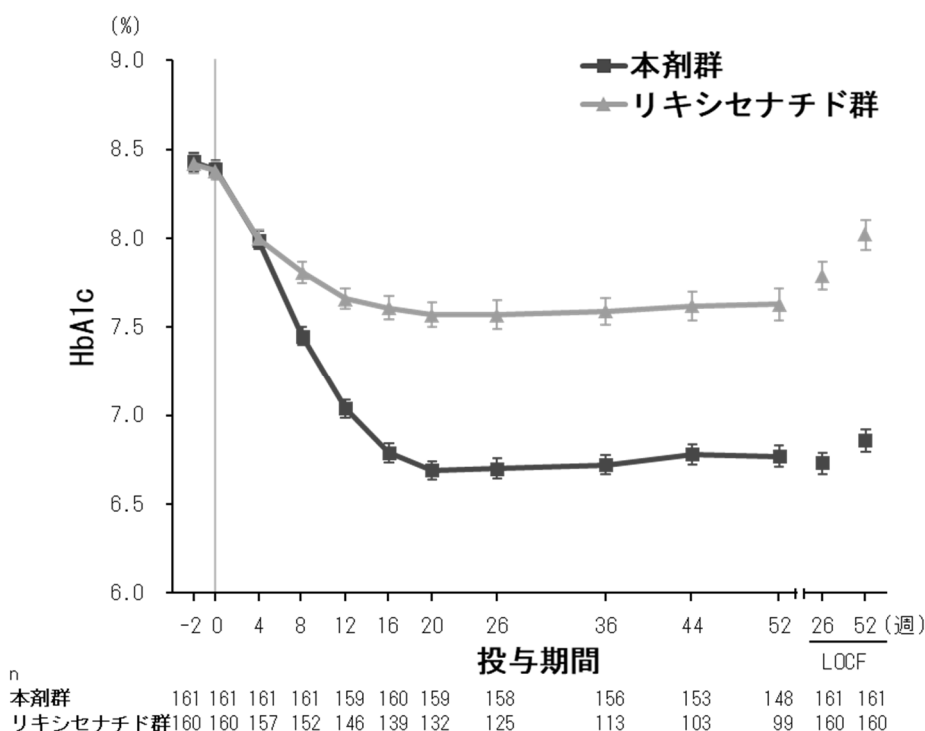
	本剤群 (n=161)			リキシセナチド群 (n=160)			群間差 ^b [95%信頼区間]
	開始時 ^a	26週時 ^a	52週時 ^a	開始時 ^a	26週時 ^a	52週時 ^a	
	変化量 ^b			変化量 ^b			26週時
HbA1c* (%)	8.39±0.64	6.73±0.75	6.86±0.80	8.38±0.63	7.79±1.00	8.02±1.05	-1.07±0.092
	—	-1.58±0.072	-1.53±0.072	—	-0.51±0.073	-0.36±0.088	[-1.251~-0.889]

a : 平均値±標準偏差、b : 調整平均±標準誤差

* : 主要評価項目は、ベースラインから26週時までの変化量。

ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量 (調整平均±標準誤差) は、本剤群で -1.58±0.072%、リキシセナチド群で -0.51±0.073%、変化量の群間差は、-1.07% (95%信頼区間 : -1.251~-0.889%) であり、リキシセナチド群と比較して本剤群で HbA1c が有意に低下し、リキシセナチド群に対する本剤群の優越性が検証された (p<0.0001)。

52週時までの HbA1c の推移は、図の通りであった。



平均値±標準誤差

52 週時までの HbA1c の推移 (mITT 集団)

副次評価項目 :

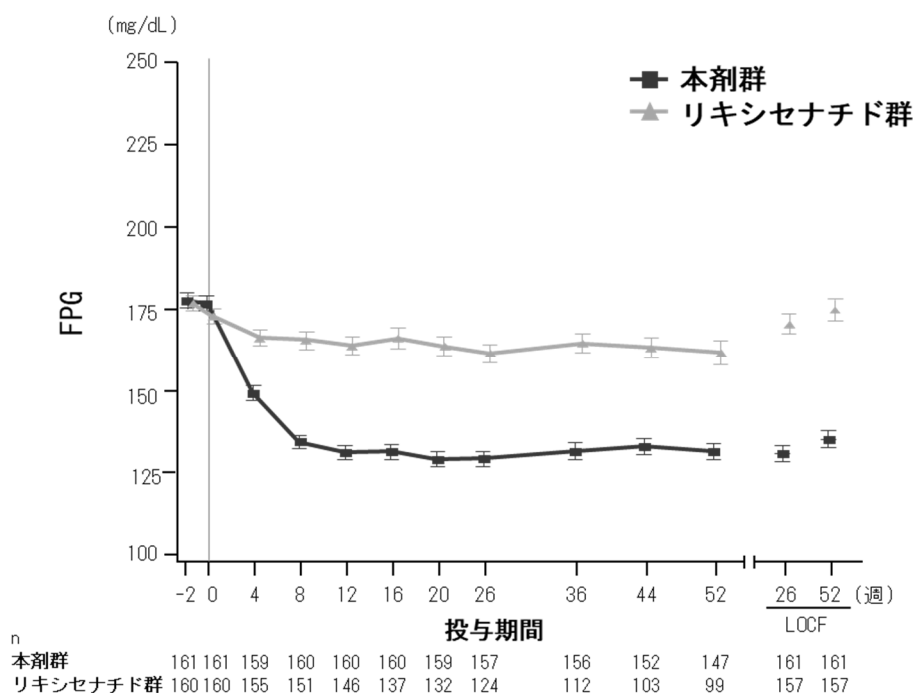
副次評価項目の結果概要 [26週時 (主要投与期間) 及び52週時 (全投与期間)] を表に示す。

副次評価項目の結果 (mITT 集団、LOCF)

	本剤群 (n=161)			リキシセナチド群 (n=160)			群間差 ^d	
	開始時 ^a	26週時 ^a	52週時 ^a	開始時 ^a	26週時 ^a	52週時 ^a	[95%信頼区間]	
	変化量 ^b 又は例数 ^c			変化量 ^b 又は例数 ^c			26週時	52週時
HbA1c 7%未満を達成した患者	—	105 (65.2%)	99 (61.5%)	—	31 (19.4%)	25 (15.6%)	45.90% [36.71~55.09%]	—
HbA1c 6.5%以下を達成した患者	—	69 (42.9%)	66 (41.0%)	—	10 (6.3%)	7 (4.4%)	36.65% [28.37~44.93%]	—
FPG(mg/dL) ^e	177.12±29.01	131.44±30.86	135.62±31.50	173.74±30.73	170.83±37.84	174.99±40.32	-41.23±3.422 [-47.968~-34.501]	—
7点 SMPG(1日平均)(mg/dL) ^f	205.12±35.74	150.68±28.85	151.81±31.38	201.61±35.43	184.32±42.92	191.80±46.11	-34.99±3.870 [-42.604~-27.372]	—
体重増加を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者	—	48 (29.8%)	47 (29.2%)	—	28 (17.5%)	24 (15.0%)	12.39% [3.36~21.43%]	14.23% [5.33~23.13%]
体重の変化(kg) ^e	72.26±14.80	72.91±15.02	73.26±14.96	72.99±14.88	71.70±15.06	71.46±15.02	1.94±0.236 [1.479~2.407]	—
救済治療を必要とした患者	—	1 (0.6%)	3 (1.9%)	—	19 (11.9%)	37 (23.1%)	-11.21% [-16.46~-5.96%]	-21.23% [-28.00~-14.46%]
インスリン投与量(単位/日) ^g	5.00±0.00	16.69±4.19	17.01±4.04	—	—	—	—	—

a: 平均値±標準偏差、b: 26週時 調整平均±標準誤差/52週時 平均値±標準誤差、c: 例数 (%)、
 d: 調整平均±標準誤差又は割合の差、e: 本剤群 (n=161) / リキシセナチド群 (n=157)、
 f: 本剤群 (n=160) / リキシセナチド群 (n=148)、g: 変化量 平均値±標準誤差

ベースラインから26週時までの FPG の変化量 (調整平均±標準誤差) は、本剤群で-42.89 ± 2.575mg/dL、リキシセナチド群で-1.65 ± 2.638mg/dL、変化量の群間差は-41.23mg/dL (95%信頼区間: -47.968~-34.501mg/dL) であり、リキシセナチド群と比較して有意に低下した。52週時までの FPG の推移は、図の通りであった。



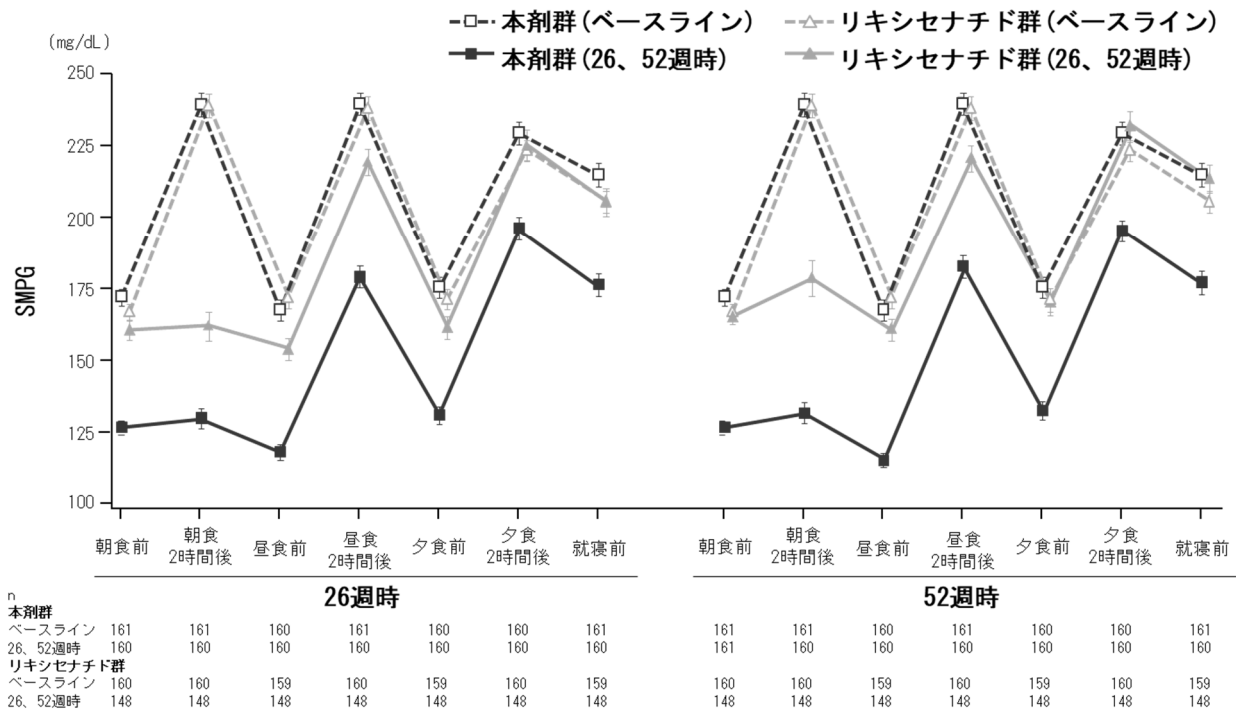
平均値±標準誤差

52週時までの FPG の推移 (mITT 集団)

V. 治療に関する項目

ベースラインから26週時までの7点 SMPG（1日平均）の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群で $-51.90 \pm 2.881\text{mg/dL}$ 、リキシセナチド群で $-16.91 \pm 3.020\text{mg/dL}$ 、変化量の群間差は -34.99mg/dL （95%信頼区間： $-42.604 \sim -27.372\text{mg/dL}$ ）であり、リキシセナチド群と比較して有意に低下した。

26週時及び52週時の7点 SMPG の推移は、図の通りであった。

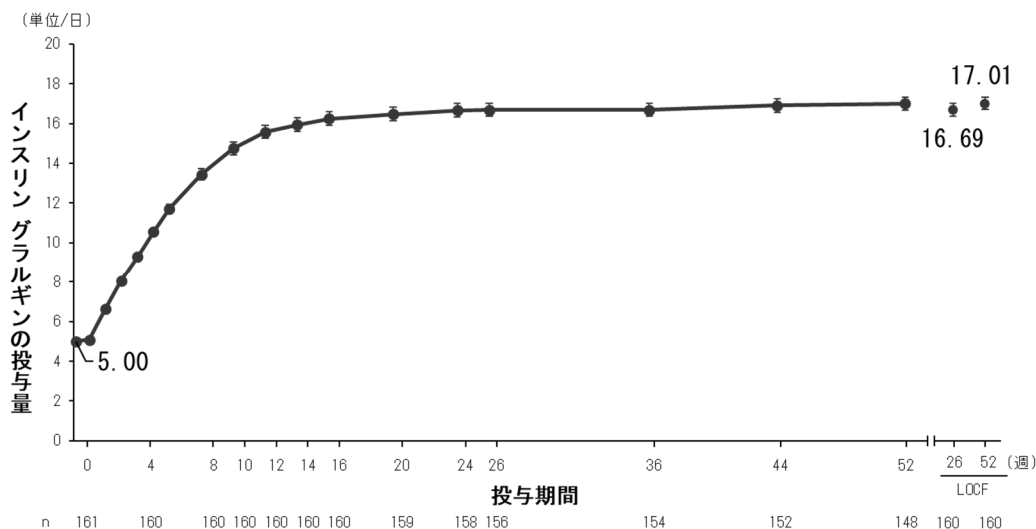


平均値±標準誤差

ベースライン時、26 週時及び 52 週時の 7 点 SMPG の推移 (mITT 集団)

本剤群におけるインスリン グラルギンの1日投与量（平均値±標準誤差）は、26週時で 16.69 ± 0.330 単位、52週時で 17.01 ± 0.318 単位であった。

52週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の推移は、図の通りであった。



平均値±標準誤差

52 週時までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の推移 (mITT 集団)

評価時における投与量

		本剤群 (n=161)		
		投与開始時 (Day1)	26週時 (LOCF)	52週時 (LOCF)
平均値±標準誤差 (ドーズ)		5.00±0.000	16.69±0.330	17.01±0.318
		リキシセナチド群 (n=160)		
		投与開始時 (Day1)	26週時	52週時
例数 (%)	10µg	160 (100.0%)	12 (7.5%)	12 (7.5%)
	15µg	—	11 (6.9%)	10 (6.3%)
	20µg	—	137 (85.6%)	138 (86.3%)

<安全性の結果>

安全性解析対象集団は、321例であった（本剤群161例、リキシセナチド群160例）。

有害事象：

主要投与期間（26週間）及び全投与期間（52週間）の有害事象の要約について、表に示す。

主要投与期間（26週間）及び全投与期間（52週間）の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		主要投与期間（26週間）		全投与期間（52週間）	
		本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)	本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
有害事象	全て	109 (67.7%)	122 (76.3%)	129 (80.1%)	139 (86.9%)
	重篤	5 (3.1%)	4 (2.5%)	7 (4.3%)	13 (8.1%)
	治験薬の投与中止	4 (2.5%)	17 (10.6%)	4 (2.5%)	20 (12.5%)
	死亡	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
副作用	全て	47 (29.2%)	76 (47.5%)	51 (31.7%)	77 (48.1%)
	重篤	0	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)
	治験薬の投与中止	1 (0.6%)	16 (10.0%)	1 (0.6%)	18 (11.3%)
	死亡	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)

例数 (%)

副作用：治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象

主要投与期間（26週間）に有害事象を発現した患者の割合は、本剤群で67.7%（109/161例）、リキシセナチド群で76.3%（122/160例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が2%以上発現した有害事象について表に示す。

主な有害事象は、上咽頭炎が本剤群23.6%（38例）、リキシセナチド群21.9%（35例）、悪心が本剤群14.3%（23例）、リキシセナチド群26.9%（43例）、嘔吐が本剤群5.6%（9例）、リキシセナチド群5.0%（8例）、下痢が本剤群5.0%（8例）、リキシセナチド群6.3%（10例）、便秘が本剤群1.2%（2例）、リキシセナチド群5.6%（9例）及び消化不良が本剤群2.5%（4例）、リキシセナチド群5.6%（9例）であった。

重篤な有害事象は、本剤群3.1%（5例）及びリキシセナチド群2.5%（4例）に認められた。本剤群では、舌の悪性新生物（病期不明）、皮膚良性新生物、皮膚潰瘍、心筋虚血・心房中隔欠損症及び胆管結石が0.6%（各1例）、リキシセナチド群では、急性膵炎、コントロール不良の糖尿病、うっ血性心不全・肺胞出血及び心臓挫傷・胸骨骨折が0.6%（各1例）にみられた。これらのうち、重篤な副作用は、リキシセナチド群のうっ血性心不全1例であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群では認められなかったが、リキシセナチド群ではうっ血性心不全・肺胞出血の0.6%（1例）が認められ、これらのうち、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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群2.5%（4例）及びリキシセナチド群10.6%（17例）に認められ、本剤群では、悪心1.2%（2例）、舌の悪性新生物及び皮膚潰瘍0.6%（各1例）、リキシセナチド群では、悪心4.4%（7例）、舌不快感、嘔吐、好中球減少症、消化不良、胆管閉塞・急性膵炎・ALT増加、うっ血性心不全、注射部位反応、全身性皮疹、下痢・悪心及び便秘・食欲減退・神経痛が0.6%（各1例）であった。これらのうち、治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群では、悪心が0.6%（1例）、リキシセナチド群では、悪心が4.4%（7例）、舌不快感、嘔吐、好中球減少症、消化不良、うっ血性心不全、注射部位反応、全身性皮疹、下痢・悪心及び食欲減退が0.6%（各1例）であった。

主要投与期間（26週間）の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）
（安全性解析対象集団）

基本語	本剤群（161例）	リキシセナチド群（160例）
全ての有害事象	109 (67.7%)	122 (76.3%)
上咽頭炎	38 (23.6%)	35 (21.9%)
結膜炎	5 (3.1%)	0
胃腸炎	5 (3.1%)	6 (3.8%)
気管支炎	4 (2.5%)	6 (3.8%)
膀胱炎	2 (1.2%)	4 (2.5%)
インフルエンザ	0	7 (4.4%)
食欲減退	5 (3.1%)	5 (3.1%)
傾眠	6 (3.7%)	1 (0.6%)
浮動性めまい	4 (2.5%)	2 (1.3%)
悪心	23 (14.3%)	43 (26.9%)
嘔吐	9 (5.6%)	8 (5.0%)
下痢	8 (5.0%)	10 (6.3%)
腹部不快感	7 (4.3%)	2 (1.3%)
消化不良	4 (2.5%)	9 (5.6%)
便秘	2 (1.2%)	9 (5.6%)
湿疹	4 (2.5%)	3 (1.9%)
背部痛	5 (3.1%)	5 (3.1%)
注射部位反応	1 (0.6%)	4 (2.5%)
靭帯捻挫	7 (4.3%)	3 (1.9%)
挫傷	2 (1.2%)	5 (3.1%)

例数（%）、MedDRA 20.1.

全投与期間（52週間）に有害事象を発現した患者の割合は、本剤群80.1%（129/161例）及びリキシセナチド群86.9%（139/160例）に発現した。

いずれかの投与群で発現割合が2%以上発現した有害事象について表に示す。

主な有害事象は、上咽頭炎が本剤群29.2%（47例）及びリキシセナチド群33.1%（53例）、悪心は本剤群14.9%（24例）及びリキシセナチド群28.1%（45例）とリキシセナチド群よりも本剤群で低かった。嘔吐は本剤群6.2%（10例）、リキシセナチド群5.0%（8例）、下痢は本剤群8.1%（13例）、リキシセナチド群6.9%（11例）、便秘は本剤群2.5%（4例）、リキシセナチド群6.3%（10例）及び消化不良は本剤群3.1%（5例）、リキシセナチド群5.6%（9例）であった。

いずれの投与群でも多くの有害事象は主要投与期間（26週間）に認められ、その後の52週までの継続投与期間中に新たな有害事象が発現する傾向は認められず、全投与期間（52週間）の有害事象は、主要投与期間（26週間）と概ね同様であった。

全投与期間（52週間）に発現した副作用は、本剤群31.7%（51例）及びリキシセナチド群48.1%（77例）に認められた。

主な副作用は、悪心が本剤群12.4%（20例）、リキシセナチド群26.9%（43例）、下痢が本剤群4.3%（7例）、リキシセナチド群4.4%（7例）、嘔吐は本剤群2.5%（4例）、リキシセナチド群4.4%（7例）、食欲減退が本剤群2.5%（4例）、リキシセナチド群3.1%（5例）、消化不良が本剤群1.9%（3例）、リキシセナチド群5.0%（8例）及び便秘が本剤群1.2%（2例）、リキシセナチド群3.1%（5例）であった。全投与期間（52週間）の副作用は、主要投与期間（26週間）と概ね同様であり、26週以降は、いずれの投与群でも少数であった。

重篤な有害事象は、本剤群4.3%（7例）及びリキシセナチド群8.1%（13例）に認められた。本剤群では、舌の悪性新生物（病期不明）、坐骨骨折、変形性関節症、皮膚良性新生物、皮膚潰瘍、心筋虚血・心房中隔欠損症及び胆管結石が0.6%（各1例）、リキシセナチド群では、上腕骨骨折、肺炎、胆汁うっ滞性黄疸、急性膵炎、コントロール不良の糖尿病・冠動脈狭窄、うっ血性心不全・肺胞出血、虫垂炎、腎盂腎炎、狭心症、大腿骨頸部骨折、変形性関節症。肝膿瘍及び心臓挫傷・胸骨骨折が0.6%（各1例）みられた。これらのうち、重篤な副作用は、本剤群ではみられず、リキシセナチド群のうっ血性心不全及び胆汁うっ滞性黄疸が0.6%（各1例）であった。

また、死亡に至った有害事象は、主要投与期間中にみられたリキシセナチド群のうっ血性心不全1例（治験薬との因果関係が否定されなかった）のみであった。26週以降に本剤群での死亡例は認められなかった。

全投与期間の重篤な有害事象に特定の臨床的傾向を認めず、また、本剤の52週までの長期投与に重篤な有害事象の発現リスクの増加を認めなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群2.5%（4例）及びリキシセナチド群12.5%（20例）に認められ、リキシセナチド群と比べ本剤群では少なかった。本剤群では26週以降に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現を認めなかったが、リキシセナチド群では、悪心が4.4%（7例）、注射部位反応が4.4%（2例）、舌不快感、嘔吐、好中球減少症、消化不良、胆汁うっ滞性黄疸・ALT増加、胆管閉塞・急性膵炎・ALT増加、うっ血性心不全、全身性皮疹、下痢・悪心、便秘・食欲減退・神経痛及び変形性関節症が0.6%（各1例）に認められた。これらのうち、治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群で、悪心0.6%（1例）、リキシセナチド群で、悪心が4.4%（7例）、注射部位反応が1.3%（2例）、舌不快感、嘔吐、好中球減少症、消化不良、胆汁うっ滞性黄疸・ALT増加、うっ血性心不全、全身性皮疹、下痢・悪心及び食欲減退が0.6%（各1例）であった。

リキシセナチド群では26週以降に治験薬の投与中止に至った有害事象を新たに認めたが、本剤群では26週以降に当該有害事象の発現を認めず、また、全投与期間中の当該有害事象の発現割合も小さかった。

全投与期間（52 週間）の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）

（安全性解析対象集団）

基本語	本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
全ての有害事象	129 (80.1%)	139 (86.9%)
上咽頭炎	47 (29.2%)	53 (33.1%)
気管支炎	9 (5.6%)	9 (5.6%)
結膜炎	7 (4.3%)	0
咽頭炎	7 (4.3%)	4 (2.5%)
胃腸炎	6 (3.7%)	10 (6.3%)
インフルエンザ	5 (3.1%)	9 (5.6%)
膀胱炎	3 (1.9%)	4 (2.5%)
食欲減退	5 (3.1%)	6 (3.8%)
浮動性めまい	7 (4.3%)	3 (1.9%)
傾眠	6 (3.7%)	1 (0.6%)
頭痛	4 (2.5%)	3 (1.9%)
上気道の炎症	7 (4.3%)	2 (1.3%)
喘息	1 (0.6%)	4 (2.5%)
悪心	24 (14.9%)	45 (28.1%)
下痢	13 (8.1%)	11 (6.9%)
嘔吐	10 (6.2%)	8 (5.0%)
腹部不快感	8 (5.0%)	5 (3.1%)
消化不良	5 (3.1%)	9 (5.6%)
便秘	4 (2.5%)	10 (6.3%)
齲歯	3 (1.9%)	5 (3.1%)
湿疹	6 (3.7%)	3 (1.9%)
背部痛	6 (3.7%)	12 (7.5%)
関節周囲炎	2 (1.2%)	4 (2.5%)
注射部位反応	1 (0.6%)	5 (3.1%)
リパーゼ増加	1 (0.6%)	4 (2.5%)
靱帯捻挫	8 (5.0%)	4 (2.5%)
挫傷	4 (2.5%)	8 (5.0%)
転倒	3 (1.9%)	7 (4.4%)

例数 (%)、MedDRA 20.1.

52 週時までに発現が認められた副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)	器官別大分類 基本語	本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
全ての副作用	51 (31.7%)	77 (48.1%)	肝胆道系障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	脂肪肝	1 (0.6%)	0
胃腸炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	胆石症	0	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.6%)
貧血	1 (0.6%)	0	皮膚および皮下組織障害	6 (3.7%)	1 (0.6%)
好中球減少症	0	1 (0.6%)	多汗症	2 (1.2%)	0
代謝および栄養障害	4 (2.5%)	5 (3.1%)	冷汗	2 (1.2%)	0
食欲減退	4 (2.5%)	5 (3.1%)	そう痒症	1 (0.6%)	0
神経系障害	8 (5.0%)	5 (3.1%)	発疹	1 (0.6%)	0
浮動性めまい	3 (1.9%)	2 (1.3%)	全身性皮疹	0	1 (0.6%)
傾眠	3 (1.9%)	0	一般・全身障害および 投与部位の状態	11 (6.8%)	11 (6.9%)
振戦	2 (1.2%)	0	疲労	3 (1.9%)	2 (1.3%)
体位性めまい	1 (0.6%)	0	空腹	2 (1.2%)	0
味覚異常	1 (0.6%)	2 (1.3%)	注射部位反応	1 (0.6%)	4 (2.5%)
頭痛	0	1 (0.6%)	注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)
眼障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	無力症	1 (0.6%)	0
糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	異常感	1 (0.6%)	0
心臓障害	0	1 (0.6%)	注射部位内出血	1 (0.6%)	0
うっ血性心不全	0	1 (0.6%)	注射部位腫脹	1 (0.6%)	0
胃腸障害	35 (21.7%)	58 (36.3%)	注射部位そう痒感	0	2 (1.3%)
悪心	20 (12.4%)	43 (26.9%)	歩行障害	0	1 (0.6%)
下痢	7 (4.3%)	7 (4.4%)	注射部位疼痛	0	1 (0.6%)
嘔吐	4 (2.5%)	7 (4.4%)	注射部位発疹	0	1 (0.6%)
腹部不快感	5 (3.1%)	2 (1.3%)	臨床検査	3 (1.9%)	5 (3.1%)
消化不良	3 (1.9%)	8 (5.0%)	リパーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
便秘	3 (1.9%)	5 (3.1%)	体重増加	1 (0.6%)	0
腹痛	0	3 (1.9%)	血中トリブシン増加	1 (0.6%)	0
上腹部痛	2 (1.2%)	0	膵酵素増加	1 (0.6%)	0
腹部膨満	1 (0.6%)	1 (0.6%)	γ-GTP 増加	0	1 (0.6%)
心窩部不快感	1 (0.6%)	0	体重減少	0	1 (0.6%)
おくび	1 (0.6%)	0	ALT 増加	0	1 (0.6%)
舌不快感	0	1 (0.6%)	血中ブドウ糖増加	0	1 (0.6%)

例数 (%)、MedDRA 20.1.

低血糖：

26週時及び52週時までの低血糖について、表に示す。

26週時までに血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、本剤群13.0%、リキシセナチド群2.5%であった。

52週時までに血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、本剤群18.0%、リキシセナチド群4.4%、1人・年あたりの発現件数は本剤群0.80件、リキシセナチド群0.10件であった。

重症低血糖、重篤な副作用として報告された低血糖及び投与中止に至った症候性低血糖は、52週間の投与期間を通じていずれの投与群においても認められなかった。

26 週時及び 52 週時までに発現が認められた全ての低血糖（安全性解析対象集団）

		本剤群 (n=161)		リキシセナチド群 (n=160)	
		26週時	52週時	26週時	52週時
全ての低血糖		62 (38.5%) —	78 (48.4%) 2.97	11 (6.9%) —	15 (9.4%) 0.23
重症低血糖		0 —	0 0	0 —	0 0
症候性低血糖	血糖値70mg/dL 以下	21 (13.0%) —	29 (18.0%) 0.80	4 (2.5%) —	7 (4.4%) 0.10
無症候性低血糖	血糖値70mg/dL 以下	52 (32.3%) —	67 (41.6%) 2.17	8 (5.0%) —	9 (5.6%) 0.13

上段：発現例数（%）、下段：発現件数 [人・年]

全ての低血糖：重症低血糖及び血糖値70mg/dL 以下（低血糖症状の有無は問わない）のいずれかが認められた場合。

重症低血糖：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。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。

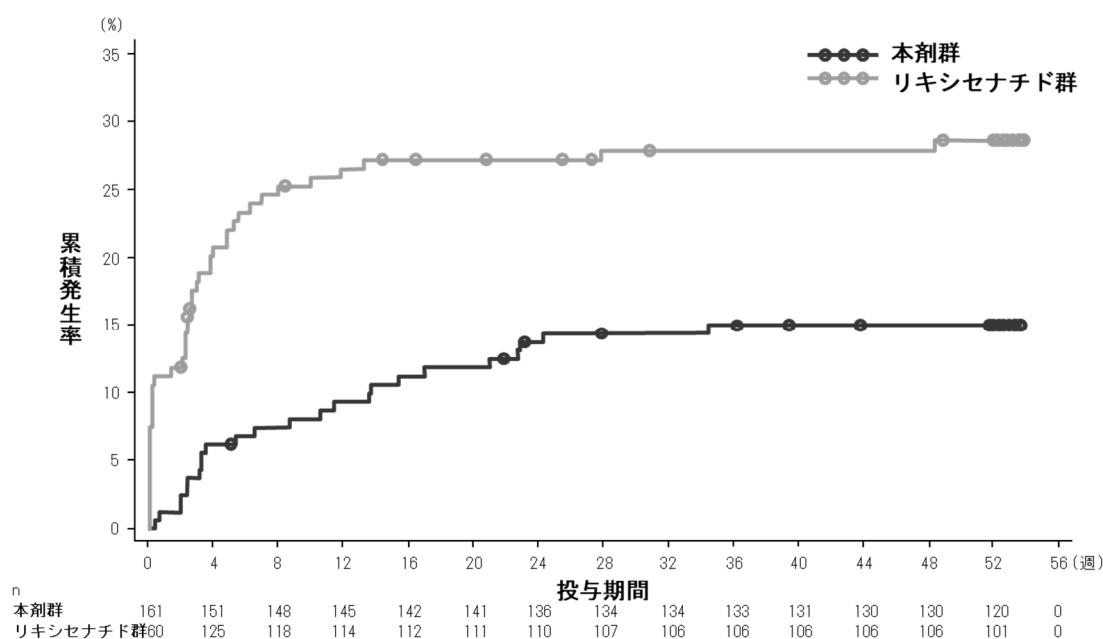
症候性低血糖：血糖値が70mg/dL 以下で典型的な低血糖症状を伴う事象。低血糖の発現に起因すると考えられる臨床症状は、多汗、神経過敏、無力症、振戦、浮動性めまい、食欲亢進、動悸、頭痛、睡眠障害、錯乱、痙攣発作、意識消失、昏睡など。

無症候性低血糖：典型的な低血糖症状は伴わないが、血糖値が70mg/dL 以下の事象。

胃腸障害：

52週時までに胃腸障害を発現した患者の割合は、本剤群36.0%（58/161例）、リキシセナチド群50.0%（80/160例）であった。最も多く認められた有害事象は、悪心 [本剤群14.9%（24例）、リキシセナチド群28.1%（45例）] であった。26週時までに胃腸障害を発現した患者の割合は、本剤群29.2%（47/161例）、リキシセナチド群42.5%（68/160例）であり、いずれの投与群においても胃腸障害の多くは26週時までに認められた。

52週時までに胃腸障害のために治験薬の投与中止に至った患者の割合は、本剤群1.2%（2例）、リキシセナチド群8.1%（13例）で、全て26週時までに認められた。重篤な胃腸障害及び胃腸障害による死亡例はいずれの群においても認められなかった。



悪心の初回発現までの期間（安全性解析対象集団）

悪心の週ごとの発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群		リキシセナチド群			本剤群		リキシセナチド群	
	曝露患者数	例数(%)	曝露患者数	例数(%)		曝露患者数	例数(%)	曝露患者数	例数(%)
0-1週	161	2(1.2%)	160	18(11.3%)	26-27週	157	0	141	1(0.7%)
1-2週	161	2(1.2%)	159	1(0.6%)	27-28週	157	0	140	1(0.7%)
2-3週	161	2(1.2%)	156	12(7.7%)	28-29週	155	0	138	0
3-4週	161	5(3.1%)	154	5(3.2%)	29-30週	155	0	138	0
4-5週	161	0	154	3(1.9%)	30-31週	155	0	137	0
5-6週	161	1(0.6%)	154	3(1.9%)	31-32週	155	0	136	0
6-7週	160	1(0.6%)	153	3(2.0%)	32-33週	155	0	136	0
7-8週	160	0	152	2(1.3%)	33-34週	155	0	136	0
8-9週	160	1(0.6%)	152	1(0.7%)	34-35週	155	1(0.6%)	136	0
9-10週	160	0	151	1(0.7%)	35-36週	155	0	136	0
10-11週	160	1(0.6%)	149	1(0.7%)	36-37週	155	0	136	0
11-12週	160	1(0.6%)	148	1(0.7%)	37-38週	154	0	136	0
12-13週	160	0	147	1(0.7%)	38-39週	154	0	135	0
13-14週	160	2(1.3%)	147	1(0.7%)	39-40週	154	0	135	0
14-15週	160	1(0.6%)	147	0	40-41週	153	0	135	0
15-16週	160	1(0.6%)	146	0	41-42週	153	0	135	0
16-17週	160	2(1.3%)	146	0	42-43週	153	0	135	1(0.7%)
17-18週	160	1(0.6%)	144	1(0.7%)	43-44週	153	0	135	0
18-19週	160	0	143	0	44-45週	152	0	135	0
19-20週	160	0	143	0	45-46週	152	0	135	0
20-21週	160	1(0.6%)	143	1(0.7%)	46-47週	152	1(0.7%)	135	0
21-22週	159	0	142	0	47-48週	151	0	135	0
22-23週	158	2(1.3%)	142	0	48-49週	151	0	135	1(0.7%)
23-24週	158	0	142	0	49-50週	151	0	134	0
24-25週	157	1(0.6%)	142	0	50-51週	151	0	134	0
25-26週	157	0	142	0	51-52週	151	0	134	0
					>52週	136	0	126	0

免疫原性：

本剤群の抗インスリングルルギン抗体がベースライン時に陽性の患者は存在せず、治験薬投与後に陽性が認められた患者の割合は、26週時で47.8%（76/159例）、52週時で51.3%（80/156例）であった。

26週時及び52週時の抗インスリン グルルギン抗体の発現割合

	本剤群 (n=161)
ベースライン時に陽性だった患者	0/161
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	76/159 (47.8%)
ベースライン時に陰性で52週時に陽性だった患者	80/156 (51.3%)

例数 (%)

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、26週時で本剤群63.5%（101/159例）及びリキシセナチド群73.8%（110/149例）、52週時で本剤群57.1%（89/156例）及びリキシセナチド群79.4%（108/136例）であった。

26週時及び52週時までの抗リキシセナチド抗体の発現割合

	本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
ベースライン時に陽性だった患者	12/161 (7.5%)	12/160 (7.5%)
26週時に陽性だった患者	111/159 (69.8%)	120/149 (80.5%)
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	101/159 (63.5%)	110/149 (73.8%)
52週時に陽性だった患者	100/156 (64.1%)	117/136 (86.0%)
ベースライン時に陰性で52週時に陽性だった患者	89/156 (57.1%)	108/136 (79.4%)

例数 (%)

HbA1c の変化量に対する本剤群での抗インスリングルルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の影響は認められなかった。本剤群で、抗インスリングルルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無による安全性プロファイルに明らかな違いは認められず、本剤の安全性に対するこれらの抗体の有無による臨床的影響は示されなかった。

<薬物動態の結果>

本剤群及びリキシセナチド群ともに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、いずれの投与群でも、抗体陽性患者及び陰性患者ともに、26週時から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、本剤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。

②【LixiLan JP-O2 試験】経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療例を対象とした国内
第3相試験（基礎インスリン製剤との比較）：EFC14114 試験⁸⁾⁹⁾

目的：

主要目的：

ベースラインから26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本剤（インスリン グラルギン/リキシセナチド配合製剤）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本剤の有効性を評価する。また、各投与群における26週間の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン：ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間、多施設共同第3相試験

対象：

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬^{*1}の投与で血糖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521例（本剤群：260例、インスリン グラルギン群：261例）

^{*1}：メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、 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

主な選択基準：

1. 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
2. スクリーニング来院前3ヵ月間、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^{*1}を一定した通常の維持用量で投与されている患者

^{*1}：メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、 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

主な除外基準：

1. スクリーニング時、HbA1c が7.5%未満又は9.5%超の患者
2. スクリーニング来院時かつランダム化前の再検査で、FPG が180mg/dL 超の患者
3. スクリーニング時、BMI が15kg/m²未満又は40kg/m²超の患者
4. スクリーニング来院前3ヵ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
5. スクリーニング時、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）

試験方法：

対象患者を本剤群又はインスリン グラルギン群に1：1の割合で割付け、本剤を1日1回朝食前、インスリン グラルギンを1日1回朝食前又は就寝前に、26週間皮下投与した。

治療薬及び投与方法：

<本剤の用法及び用量>

- ・ 開始時：本剤5ドーズを1日1回（朝食前1時間以内）、1週間投与した。
- ・ 用量調節：1週後からは、用量調節アルゴリズム^{*2}に従い1週間に1回用量調節した。1日最大投与量は、20ドーズとした。

<インスリン グラルギンの用法及び用量>

- 開始時：インスリン グラルギン5単位を1日1回（朝食前又は就寝前）、毎日ほぼ同時刻に1週間投与した。
- 用量調節：1週後は、本剤と同一の用量調節アルゴリズム^{※2}に従い1週間に1回用量調節した。許容される1日最大投与量は20単位とした。

<併用薬>

- 基礎治療：経口血糖降下薬^{※3}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。DPP-4阻害薬はランダム化時に中止した。
- 救済治療：HbA1cが事前に規定した基準値（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本剤群で20ドーズ又はインスリン 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は、救済治療の追加を検討できることとした。

※2：用量調節アルゴリズム

空腹時の SMPG（3回測定中央値）の目標範囲：80～100mg/dL

3回測定の SMPG の中央値	本剤	インスリン グラルギン
140mg/dL 超	+2ドーズ	+2単位
100mg/dL 超 140mg/dL 以下	+1ドーズ	+1単位
80mg/dL 以上 100mg/dL 以下	変更なし	変更なし
60mg/dL 以上 80mg/dL 未満	-2ドーズ	-2単位
60mg/dL 未満又は 前週に2件以上の症候性低血糖あるいは1件の重症低血糖が発現した場合	-3ドーズ以上 又は医師の判断で調節	-3単位 又は医師の判断で調節

※3：メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、 α -GI、SGLT2阻害剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤

評価項目：

有効性：

<主要評価項目>

- ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量

<副次評価項目>

- 26週時に HbA1c が7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合
- ベースラインから26週時までの食後2時間 PPG 及びグルコースエクスカージョン^{※4}の変化量
- ベースラインから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）
- 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割合
- ベースラインから26週時までの体重の変化量
- 26週時に体重増加を伴わずに HbA1c が7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合
- 投与1日目から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
- 26週時に HbA1c が7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合
- ベースラインから26週時までの FPG の変化量
- 26週時まで救済治療を必要とした患者割合

※4：FPG とそれに対応する食後2時間 PPG の差

安全性：

低血糖、有害事象^{※5}、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性 等

※5：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ソリクア配合注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。

統計解析：

有効性解析は、mITT 集団を対象に行った。mITT 集団は、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、ベースライン時と1つ以上のベースライン後測定値の両方を有する患者の集団とし、割付けられた投与群に基づいて解析した。

有効性の主要解析：

主要評価項目の解析は、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%未満、8%以上]、スクリーニング時の DPP-4阻害剤の使用の有無）を固定効果、ベースライン時の HbA1c を共変量とした共分散分析を行った。26週時の HbA1c が欠測の場合は、LOCF 法を用いて、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。統計的検定は、有意水準5%での両側検定とした。

有効性の副次解析：

連続変数は、主要評価項目の解析と同様に共分散分析を行った。投与群間の差及びその95%信頼区間も共分散分析モデルを用いて推定した。カテゴリー変数は、ランダム化時の割付け因子（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 DPP-4阻害剤の使用の有無）を層とした CMH 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し、割付けら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日後までに発現、悪化又は重篤化した有害事象を治験薬投与期に発現した有害事象として評価した。

試験成績：**<対象集団>**

日本人2型糖尿病患者521例の患者が本剤群260例又はインスリン グラルギン群261例にランダム化され、全例に治験薬が投与された（ランダム化集団）。

ランダム化集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。

ベースラインの年齢（平均値±標準偏差）は、本剤群59.2±11.0歳及びインスリン グラルギン群60.2±10.3歳であり、65歳以上の患者は、本剤群35.4%（92/260例）及びインスリン グラルギン群38.3%（100/261例）であった。男性の割合は、本剤群66.9%（174/260例）及びインスリン グラルギン群64.0%（167/261例）で、両群共に女性よりも多かった。

BMI（平均値±標準偏差）は、本剤群26.20±4.30kg/m²及びインスリン グラルギン群25.87±4.33kg/m²であり、BMIが25kg/m²以上の患者は、本剤群57.3%（149/260例）及びインスリン グラルギン群55.2%（144/261例）であった。

糖尿病の罹病期間（平均値±標準偏差）は、本剤群8.88±6.49年及びインスリン グラルギン群9.61±6.74年であった。

スクリーニング時のHbA1c（平均値±標準偏差）は、本剤群8.18±0.52%及びインスリン グラルギン群8.12±0.46%であり、HbA1cが8%以上の患者の割合は、本剤群57.7%（150/260例）及びインスリン グラルギン群58.2%（152/261例）であった。

スクリーニング時のFPG（平均値±標準偏差）は、本剤群154.3±16.0mg/dL及びインスリン グラルギン群157.0±17.0mg/dLであった。

スクリーニング時の経口血糖降下薬を1剤使用していた患者の割合は、本剤群38.5%（100/260例）及びインスリン グラルギン群30.7%（80/261例）、2剤使用していた患者の割合は本剤群48.1%（125/260例）及びインスリン グラルギン群55.2%（144/261例）、3剤使用していた患者の割合は本剤群13.5%（35/260例）及びインスリン グラルギン群14.2%（37/261例）であり、経口血糖降下薬の中ではビッグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多く、本剤群53.1%（138/260例）及びインスリン グラルギン群57.1%（149/261例）であった。

ベースライン時に経口血糖降下薬を使用していない患者の割合は、本剤群1.2%（3/260例）及びインスリン グラルギン群0.4%（1/261例）、1剤使用していた患者の割合は、本剤群38.1%（99/260例）及びインスリン グラルギン群31.4%（82/261例）、2剤使用していた患者の割合は本剤群47.3%（123/260例）及びインスリン グラルギン群54.0%（141/261例）、3剤使用していた患者の割合は本剤群13.5%（35/260例）及びインスリン グラルギン群14.2%（37/261例）であった。

患者背景（ランダム化集団）

		本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
年齢 (歳)		59.2±11.0	60.2±10.3
性別	男性	174 (66.9%)	167 (64.0%)
	女性	86 (33.1%)	94 (36.0%)
糖尿病の罹患期間 (年)		8.88±6.49	9.61±6.74
2型糖尿病発症年齢 (歳)		50.3±10.3	50.6±10.5
スクリーニング時の HbA1c (%)		8.18±0.52	8.12±0.46
ベースライン時の BMI (kg/m ²)		26.20±4.30	25.87±4.33
スクリーニング時の DPP-4阻害薬使用患者		130 (50.0%)	133 (51.0%)
ベースライン時の経口血糖降下薬の使用患者	使用なし	3 (1.2%)	1 (0.4%)
	1剤使用	99 (38.1%)	82 (31.4%)
	2剤使用	123 (47.3%)	141 (54.0%)
	3剤使用 ^(注)	35 (13.5%)	37 (14.2%)

平均値±標準偏差又は例数 (%) 注) 3剤使用のうち、DPP4-阻害薬は割付け時に中止し、投与期間中は2剤使用であった。

<有効性の結果>

主要評価項目(検証的解析結果) :

主要評価項目 (ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量) の結果を表に示す。

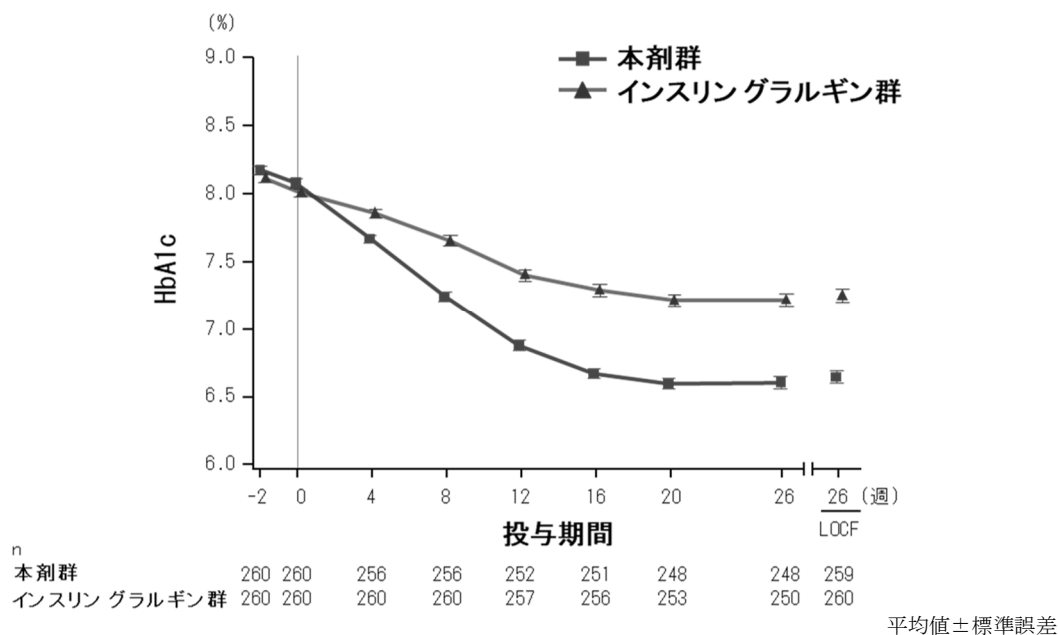
主要評価項目の結果 (mITT 集団、LOCF)

	本剤群 (n=259)		インスリン グラルギン群 (n=260)		群間差 ^b [両側95%信頼区間]
	開始時 ^a	26週時 ^a	開始時 ^a	26週時 ^a	
	変化量 ^b		変化量 ^b		
HbA1c (%)	8.08±0.51	6.66±0.68	8.01±0.44	7.26±0.77	-0.63±0.060 [-0.749~-0.514]
	-1.40±0.042		-0.76±0.043		

a : 平均値±標準偏差、b : 調整平均±標準誤差

ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量 (調整平均±標準誤差) は、本剤群で-1.40±0.042%、インスリン グラルギン群で-0.76±0.043%、変化量の群間差は、-0.63% (95%信頼区間: -0.749~-0.514%) であり、インスリン グラルギン群と比較して本剤群で HbA1c が有意に低下し、インスリン グラルギン群に対する本剤群の優越性が検証された(p<0.0001)。

26週時までの HbA1c の推移は、図の通りであった。



26 週時までの HbA1c の推移 (mITT 集団)

V. 治療に関する項目

EFC14114 試験

副次評価項目：

副次評価項目の結果概要（26週時）を表に示す。

副次評価項目の結果（mITT 集団、LOCF）

	本剤群 (n=260)		インスリン グラルギン群 (n=261)		群間差 ^d [両側95%信頼区間]
	開始時 ^a	26週時 ^a	開始時 ^a	26週時 ^a	
	変化量 ^b 又は例数 ^c		変化量 ^b 又は例数 ^c		
HbA1c 7%未満を達成した患者 ^f	186 (71.5%)		100 (38.5%)		32.94% [25.08~40.80%]
HbA1c 6.5%以下を達成した患者 ^f	137 (52.7%)		47 (18.1%)		34.49% [26.96~42.03%]
食後2時間 PPG (mg/dL) ^g	241.39±42.91	131.01±46.94	238.53±42.40	216.49±50.96	-86.07±4.183 [-94.289~-77.853]
	-109.60±2.987		-23.53±2.959		
グルコースエクスカージョン (mg/dL) ^g	84.46±37.76	6.06±42.86	78.81±37.93	83.97±42.03	-80.15±3.500 [-87.027~-73.273]
	-76.77±2.496		3.38±2.473		
7点 SMPG (1日平均) (mg/dL) ^h	184.50±27.84	141.86±23.63	183.34±25.77	166.16±33.21	-24.56±2.425 [-29.324~-19.795]
	-42.38±1.732		-17.82±1.718		
体重増加を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した患者 ^f	92 (35.4%)		30 (11.5%)		23.86% [16.93~30.79%]
体重の変化 (kg) ^e	70.72±14.08	70.97±14.02	69.10±13.19	70.45±13.13	-1.06±0.221 [-1.498~-0.630]
	0.26±0.157		1.33±0.157		
体重増加及び低血糖 ⁱ を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した患者 ^f	80 (30.8%)		26 (10.0%)		20.78% [14.15~27.41%]
インスリン投与量 (単位/日) ^f	5.00±0.00	15.10±5.01	5.00±0.00	17.30±4.21	-2.20±0.407 [-3.004~-1.406]
	10.11±0.289		12.31±0.290		
低血糖 ⁱ を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した患者 ^f	156 (60.0%)		90 (34.6%)		25.28% [17.14~33.41%]
FPG (mg/dL) ^j	156.93±24.90	125.79±25.37	158.34±23.61	133.35±30.50	-7.09±2.376 [-11.756~-2.422]
	-31.84±1.693		-24.75±1.687		
救済治療を必要とした患者 ^f	2 (0.8%)		4 (1.5%)		-0.76% [-2.98~1.45%]

a：平均値±標準偏差、b：調整平均±標準誤差、c：例数（%）、d：調整平均±標準誤差又は割合の差、

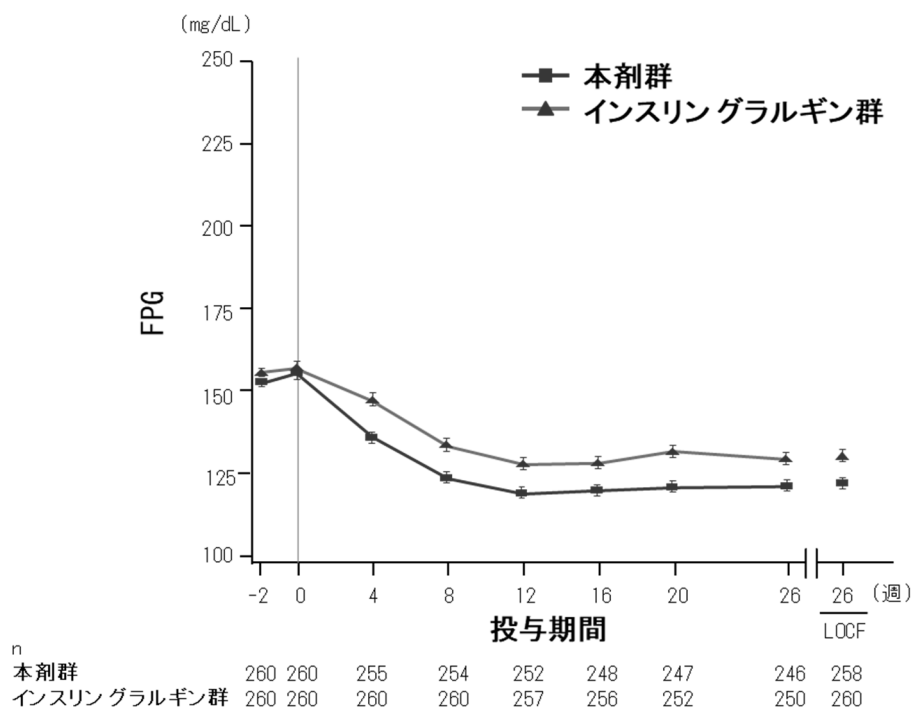
e：本剤群（n=259）/インスリン グラルギン群（n=260）、f：本剤群（n=260）/インスリン グラルギン群（n=260）、

g：本剤群（n=248）/インスリン グラルギン群（n=252）、h：本剤群（n=250）/インスリン グラルギン群（n=255）、

i：血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖、j：本剤群（n=258）/インスリン グラルギン群（n=260）

ベースラインから26週時までの FPG の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群で $-31.84 \pm 1.693\text{mg/dL}$ 、インスリン グラルギン群で $-24.75 \pm 1.687\text{mg/dL}$ 、変化量の群間差は -7.09mg/dL （95%信頼区間： $-11.756 \sim -2.422\text{mg/dL}$ ）であり、インスリン グラルギン群と比較して有意に低下した。

26週時までの FPG の推移は、図の通りであった。



平均値±標準誤差

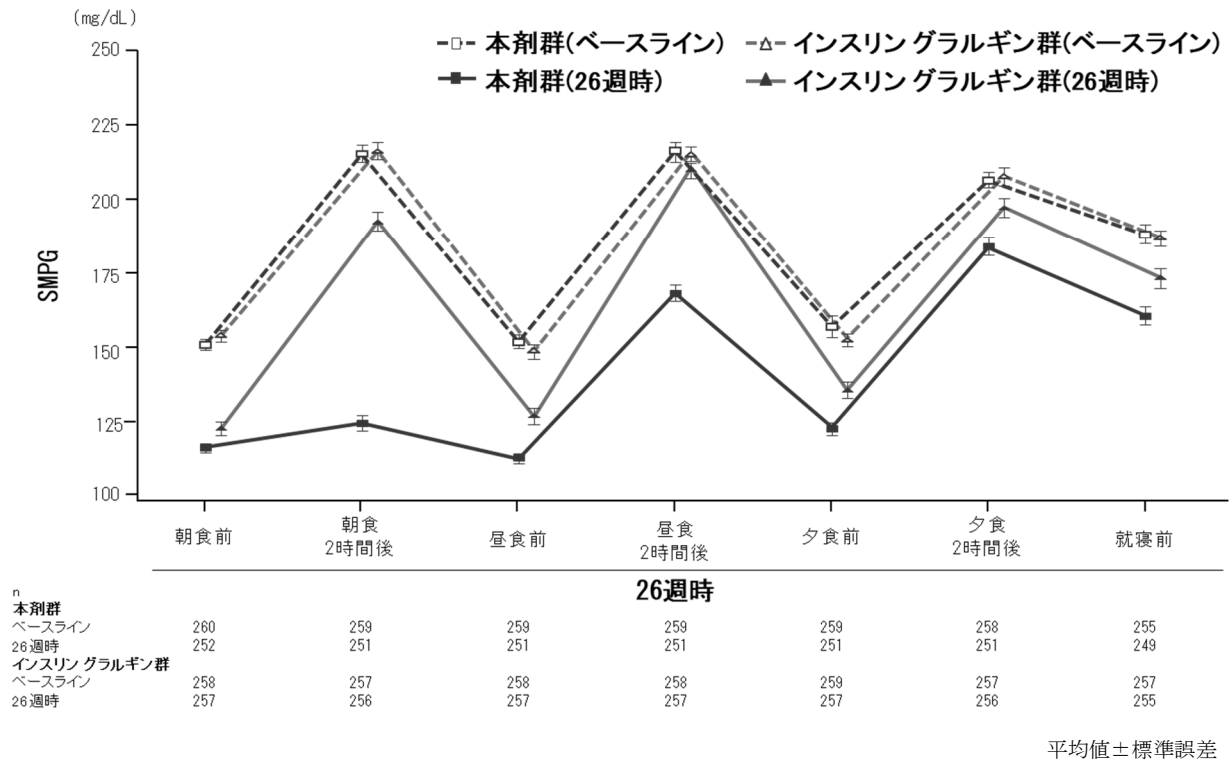
26 週時までの FPG の推移 (mITT 集団)

ベースラインから26週時までの7点 SMPG（1日平均）の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群で $-42.38 \pm 1.732\text{mg/dL}$ 、インスリン グラルギン群で $-17.82 \pm 1.718\text{mg/dL}$ 、変化量の群間差は -24.56mg/dL （95%信頼区間： $-29.324 \sim -19.795\text{mg/dL}$ ）であり、インスリン グラルギン群と比較して有意に低下した。

26週時の7点 SMPG の推移は、図の通りであった。

V. 治療に関する項目

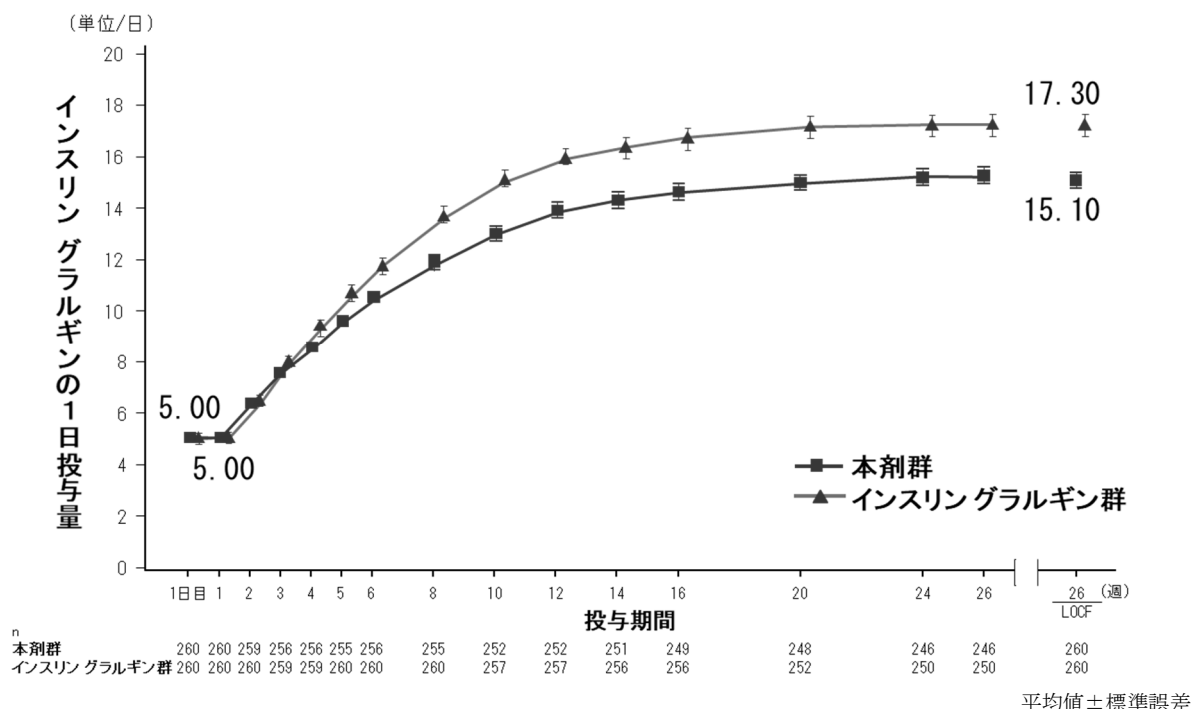
EFC14114 試験



ベースライン時及び 26 週時の 7 点 SMPG の推移 (mITT 集団)

投与1日目から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(平均値±標準誤差)は、本剤群で 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(95%信頼区間: $-3.004 \sim -1.406$ 単位)であり、インスリン グラルギン群と比較して有意に低かった($p < 0.0001$)。

26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量は、図の通りであった。



投与 1 日目から 26 週時までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の推移 (mITT 集団)

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団は、521例であった（本剤群260例、インスリン グラルギン群261例）。

有害事象：

有害事象の要約について、表に示す。

有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
有害事象	全て	163 (62.7%)	166 (63.6%)
	重篤	6 (2.3%)	8 (3.1%)
	治験薬の投与中止	4 (1.5%)	2 (0.8%)
	死亡	1 (0.4%)	0
副作用	全て	69 (26.5%)	16 (6.1%)
	重篤	1 (0.4%)	0
	治験薬の投与中止	2 (0.8%)	0
	死亡	0	0

例数 (%)

副作用：治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象

26週時までに有害事象が発現した患者の割合は、本剤群で62.7%（163/260例）、インスリン グラルギン群で63.6%（166/261例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が2%以上発現した有害事象について表に示す。

主な有害事象は上咽頭炎が本剤群18.8%（49例）、インスリン グラルギン群23.8%（62例）、悪心が本剤群9.6%（25例）、インスリン グラルギン群1.9%（5例）であった。

副作用は、本剤群で26.5%（69/260例）、インスリン グラルギン群で6.1%（16/261例）に認められた。

主な副作用は、悪心が本剤群7.7%（20例）、インスリン グラルギン群0.8%（2例）、腹部不快感が本剤群3.1%（8例）、インスリン グラルギン群0.0%（0例）、食欲減退が本剤群2.7%（7例）、インスリン グラルギン群0.0%（0例）であった。

重篤な有害事象は、本剤群で2.3%（6例）及びインスリン グラルギン群で3.1%（8例）に認められた。本剤群では、発熱、心障害、肺炎、白内障、狭心症・冠動脈解離・血管ステント再狭窄及び大腸ポリープが0.4%（各1例）、インスリン グラルギン群では、水中毒、半月板損傷、出血性腸憩室炎、子宮頸部癌第4期、脳梗塞、自殺企図・乳酸アシドーシス、手首関節骨折、ラクナ梗塞が0.4%（各1例）にみられた。これらのうち、重篤な副作用は、本剤群の大腸ポリープ0.4%（1例）のみであった。

また、死亡に至った有害事象は、本剤群の心障害0.4%（1例；治験薬との因果関係は否定）のみであり、インスリン グラルギン群ではみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群1.5%（4例）及びインスリン グラルギン群0.8%（2例）に認められた。本剤群では、悪心、好中球減少症、心障害及び腹部膨満・悪心が0.4%（各1例）、インスリン グラルギン群では、子宮頸部癌第4期及び甲状腺クリーゼ・脱水・水中毒・精神症状・肘部管症候群が0.4%（各1例）であった。これらのうち、治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群の悪心及び腹部膨満・悪心0.4%（各1例）であり、インスリン グラルギン群ではみられなかった。

V. 治療に関する項目

EFC14114 試験

有害事象（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）（安全性解析対象集団）

基本語	本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
全ての有害事象	163 (62.7%)	166 (63.6%)
上咽頭炎	49 (18.8%)	62 (23.8%)
咽頭炎	8 (3.1%)	5 (1.9%)
インフルエンザ	7 (2.7%)	4 (1.5%)
食欲減退	7 (2.7%)	0
浮動性めまい	8 (3.1%)	7 (2.7%)
頭痛	6 (2.3%)	7 (2.7%)
悪心	25 (9.6%)	5 (1.9%)
下痢	12 (4.6%)	6 (2.3%)
腹部不快感	11 (4.2%)	0
便秘	9 (3.5%)	3 (1.1%)
消化不良	6 (2.3%)	1 (0.4%)
齲歯	4 (1.5%)	6 (2.3%)
多汗症	3 (1.2%)	7 (2.7%)
背部痛	11 (4.2%)	9 (3.4%)
疲労	6 (2.3%)	4 (1.5%)

例数 (%)、MedDRA 20.1.

副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)	器官別大分類 基本語	本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
全ての副作用	69 (26.5%)	16 (6.1%)	心窩部不快感	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	3 (1.2%)	0	硬便	1 (0.4%)	0
帯状疱疹	1 (0.4%)	0	軟便	1 (0.4%)	0
胃腸炎	1 (0.4%)	0	胃炎	1 (0.4%)	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	肝胆道系障害	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	8 (3.1%)	3 (1.1%)	脂肪肝	0	1 (0.4%)
食欲減退	7 (2.7%)	0	皮膚および皮下組織障害	5 (1.9%)	4 (1.5%)
食欲亢進	1 (0.4%)	2 (0.8%)	多汗症	3 (1.2%)	4 (1.5%)
食欲障害	0	1 (0.4%)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
精神障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	蕁麻疹	1 (0.4%)	0
不快気分	1 (0.4%)	0	一般・全身障害および 投与部位の状態	19 (7.3%)	10 (3.8%)
易刺激性	0	1 (0.4%)	疲労	5 (1.9%)	3 (1.1%)
神経系障害	6 (2.3%)	3 (1.1%)	異常感	1 (0.4%)	0
浮動性めまい	4 (1.5%)	1 (0.4%)	注射部位反応	4 (1.5%)	0
頭痛	0	1 (0.4%)	無力症	2 (0.8%)	0
振戦	2 (0.8%)	2 (0.8%)	胸部不快感	1 (0.4%)	0
眼障害	1 (0.4%)	0	注射部位内出血	2 (0.8%)	2 (0.8%)
視力障害	1 (0.4%)	0	末梢性浮腫	1 (0.4%)	0
胃腸障害	47 (18.1%)	2 (0.8%)	歩行障害	1 (0.4%)	0
悪心	20 (7.7%)	2 (0.8%)	空腹	1 (0.4%)	2 (0.8%)
下痢	6 (2.3%)	0	注射部位不快感	1 (0.4%)	0
腹部不快感	8 (3.1%)	0	注射部位出血	1 (0.4%)	2 (0.8%)
便秘	6 (2.3%)	0	注射部位そう痒感	1 (0.4%)	0
消化不良	6 (2.3%)	0	穿刺部位腫脹	0	1 (0.4%)
嘔吐	4 (1.5%)	0	臨床検査	1 (0.4%)	0
慢性胃炎	1 (0.4%)	0	体重増加	1 (0.4%)	0
下腹部痛	1 (0.4%)	0	傷害、中毒および 処置合併症	0	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	0	偶発的過量投与	0	1 (0.4%)
大腸ポリープ	1 (0.4%)	0			
腹部膨満	1 (0.4%)	0			
上腹部痛	1 (0.4%)	0			

例数 (%)、MedDRA 20.1.

低血糖：

26週時までの低血糖について、以下に示す。

26週時までに血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、本剤群14.2%、インスリン グラルギン群12.3%、1人・年あたりの発現件数は本剤群0.73件、インスリン グラルギン群0.54件であった。重症低血糖及び重篤な副作用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投与中止は、インスリン グラルギン群の1例に認められた。

26週時までに発現が認められた低血糖（安全性解析対象集団）

		本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
全ての低血糖		112 (43.1%) 3.06	89 (34.1%) 2.52
重症低血糖		0 0	0 0
症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	37 (14.2%) 0.73	32 (12.3%) 0.54
無症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	97 (37.3%) 2.33	78 (29.9%) 1.98

上段：発現例数（%）、下段：発現件数 [人・年]

全ての低血糖：重症低血糖及び血糖値70mg/dL以下（低血糖症状の有無は問わない）のいずれかが認められた場合。

重症低血糖：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。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。

症候性低血糖：血糖値が70mg/dL以下で典型的な低血糖症状を伴う事象。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。

無症候性低血糖：典型的な低血糖症状は伴わないが、血糖値が70mg/dL以下の事象。

胃腸障害：

26週時までに胃腸障害を発現した患者の割合は、本剤群26.2%（68/260例）、インスリン グラルギン群14.9%（39/261例）であった。最も多く認められた事象は、悪心 [本剤群9.6%（25例）、インスリン グラルギン群1.9%（5例）] であった。

胃腸障害のため治験薬の投与中止に至った患者の割合は、本剤群0.8%（2例）で、インスリン グラルギン群では認められなかった。

重篤な胃腸障害及び胃腸障害による死亡例はいずれの群においても認められなかった。

免疫原性：

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26週時に陽性が認められた患者の割合は、本剤群で37.5%（95/253例）、インスリン グラルギン群で28.0%（72/257例）であった。

26週時の抗インスリン グラルギン抗体の発現割合

	本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
ベースライン時に陽性だった患者	0/260	1/261 (0.4%)
26週時に陽性だった患者	95/253 (37.5%)	72/257 (28.0%)
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	95/253 (37.5%)	72/257 (28.0%)

例数（%）

抗リキシセナチド抗体がベースライン時に陰性で26週時に陽性が認められた患者の割合は、本剤群で58.0%（148/255例）であった。

26 週時までの抗リキシセナチド抗体の発現割合

	本剤群 (n=260)
ベースライン時に陽性だった患者	12/260 (4.6%)
26週時に陽性だった患者	160/255 (62.7%)
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	148/255 (58.0%)

例数 (%)

ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量は、本剤群及びインスリングラルギン群のいずれの投与群でも、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。

ベースラインから26週時までの本剤群の HbA1c の変化量は、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。

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でも、抗体陽性患者及び陰性患者の有害事象に違いは認められなかった。また、血糖値70 mg/dL 以下の症候性低血糖の発現にも抗体の有無による違いを認めなかった。

③【LixiLan JP-L 試験】インスリン既治療例を対象とした国内第3相試験（基礎インスリン製剤との比較）：EFC14113 試験¹⁰⁾¹¹⁾

目的：

主要目的：

ベースラインから26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本剤（インスリン グラルギン/リキシセナチド配合製剤）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本剤の有効性を評価する。また、各投与群における26週間の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン：ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間、多施設共同第3相試験

対象：

基礎インスリン製剤及び経口血糖降下薬^{*1}で血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者512例（本剤群：255例、インスリン グラルギン群：257例）

※1：メトホルミン、 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

主な選択基準：

1. 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
2. スクリーニング来院前3ヵ月以上、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ヵ月以上基礎インスリンの1日総投与量が一定（ $\pm 20\%$ ）かつ15単位/日未満の患者
3. スクリーニング来院前の3ヵ月間、1剤又は2剤の経口血糖降下薬^{*1}を一定の用量で投与されている患者

※1：メトホルミン、 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

主な除外基準：

スクリーニング時：

1. HbA1c が7.5%未満又は9.5%超の患者
2. スクリーニング来院時かつ導入期前の再検査で、FPG が180mg/dL 超の患者
3. スクリーニング時、BMI が15kg/m²未満又は40kg/m²超の患者
4. スクリーニング来院前3ヵ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
5. 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）

ランダム化前：

1. ランダム化前1週時の HbA1c が7.5%未満又は9.5%超の患者
2. 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160mg/dL 超の患者
3. 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/日以上以上の患者

試験方法：

対象患者を本剤群又はインスリン グラルギン群に1：1の割合で割付け、本剤を1日1回朝食前、インスリン グラルギンを1日1回朝食前又は就寝前に、26週間皮下投与した。

導入期:

インスリン グラルギン100単位/mL 製剤^{※2}及びメトホルミンを12週間投与した。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開始時にインスリン グラルギンに切り替え、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開始時に中止し、メトホルミンのみを継続した。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、導入期開始時よりメトホルミンの投与を開始した。

治療薬及び投与方法:

＜本剤の用法及び用量＞

- 開始時：ランダム化前日のインスリン グラルギンの1日用量が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本剤5～10ドーズとし、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ドーズを1日1回（朝食前1時間以内）、1週間投与した。
- 用量調節：1週間からは、用量調節アルゴリズム^{※3}に従い1週間に1回用量調節した。1日最大投与量は、20ドーズとした。

＜インスリン グラルギンの用法及び用量＞

- 開始時：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、1日1回（朝食前又は就寝前）、毎日ほぼ同時刻に1週間投与した。
- 用量調節：1週間からは、本剤と同一の用量調節アルゴリズム^{※3}に従い1週間に1回用量調節した。許容される1日最大投与量を20単位とした。

＜併用薬＞

- 基礎治療：メトホルミン経口投与を基礎治療薬として、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は導入期開始時に中止した。
- 救済治療：HbA1c が事前に規定した基準値（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本剤群で20ドーズ又はインスリン 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は、救済治療の追加を検討できることとした。

※2：導入期用量

スクリーニング開始前の基礎インスリン製剤	インスリン グラルギン開始時	期間中用量調節
インスリン グラルギン100単位/mL 製剤	導入期開始前日の1日用量と同単位	低血糖を伴うことなく、空腹時 SMPG（週3回 [導入期終了時には週4回] 以上測定）の平均値が160mg/dL 以下になるよう用量調節
インスリン グラルギン300単位/mL 製剤	減量	
インスリン グラルギン以外	導入期開始前日の基礎インスリン1日用量と同単位	

※3：用量調節アルゴリズム

空腹時の SMPG（3回測定中央値）の目標範囲：80～100mg/dL

3回測定の SMPG の中央値	本剤	インスリン グラルギン
140mg/dL 超	+2ドーズ	+2単位
100mg/dL 超 140mg/dL 以下	+1ドーズ	+1単位
80mg/dL 以上 100mg/dL 以下	変更なし	変更なし
60mg/dL 以上 80mg/dL 未満	-2ドーズ	-2単位
60mg/dL 未満又は 前週に2件以上の症候性低血糖あるいは1件の重症低血糖が発現した場合	-3ドーズ以上 又は医師の判断で調節	-3単位 又は医師の判断で調節

評価項目：**有効性：****<主要評価項目>**

- ・ ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量

<副次評価項目>

- ・ 26週時に HbA1c が7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合
- ・ ベースラインから26週時までの食後2時間 PPG 及びグルコースエクスカージョン^{※4}の変化量
- ・ ベースラインから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）
- ・ 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割合
- ・ ベースラインから26週時までの体重の変化量
- ・ 26週時に体重増加を伴わずに HbA1c が7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合
- ・ 26週時に HbA1c が7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合
- ・ ベースラインから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26週時までの FPG の変化量
- ・ 26週時までに救済治療を必要とした患者割合

※4：FPG とそれに対応する食後2時間 PPG の差

安全性：

低血糖、有害事象^{※5}、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性 等

※5：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ソリクア配合注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。

統計解析：

有効性解析は、mITT 集団を対象に行った。mITT 集団は、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、ベースライン時と少なくとも1つのベースライン後測定値の両方を有する患者の集団とし、割付けられた投与群に基づいて解析した。

有効性の主要解析：

主要評価項目の解析は、投与群、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時の HbA1c [8%未満、8%以上]、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析を行った。26週時の HbA1c が欠測の場合は、LOCF 法を用いて、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。統計的検定は、有意水準5%での両側検定とした。

有効性の副次解析：

連続変数は、主要評価項目の解析と同様に共分散分析を行った。投与群間の差及びその95%信頼区間も共分散分析モデルを用いて推定した。カテゴリ変数は、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時の HbA1c [8%未満、8%以上]、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無）を層とした CMH 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し、割付けら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日後までに発現、悪化又は重篤化した有害事象を治験薬投与期に発現した有害事象として評価した。

試験成績：

<対象集団>

日本人2型糖尿病患者512例の患者が本剤群255例又はインスリン グラルギン群257例にランダム化され、全例に治験薬が投与された（ランダム化集団）。

ランダム化集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、全般的に投与群間で不均衡は認められなかった。

ベースラインの年齢（平均値±標準偏差）は本剤群59.4±10.5歳及びインスリン グラルギン群60.2±10.4歳であり、65歳以上の患者は、本剤群35.7%（91/255例）及びインスリン グラルギン群37.7%（97/257例）であった。男性の割合は、本剤群62.4%（159/255例）及びインスリン グラルギン群57.2%（147/257例）と両群ともに女性よりも多かった。

ベースラインのBMI（平均値±標準偏差）は、本剤群25.32±4.18 kg/m²及びインスリン グラルギン群24.88±3.85kg/m²であり、BMIが25 kg/m²以上の患者の割合は、本剤群47.5%（121/255例）及びインスリン グラルギン群41.6%（107/257例）であった。

糖尿病の罹病期間（平均値±標準偏差）は、本剤群11.86±7.50年及びインスリン グラルギン群12.02±7.27年であった。

スクリーニング時のHbA1c（平均値±標準偏差）は、本剤群8.24±0.50%及びインスリン グラルギン群で8.25±0.51%であり、HbA1cが8%以上の患者の割合は、本剤群64.7%（165/255例）及びインスリン グラルギン群63.8%（164/257例）であった。

スクリーニング時のFPG（平均値±標準偏差）は、本剤群138.4±25.8mg/dL及びインスリン グラルギン群140.0±24.4mg/dLであった。

スクリーニング時に経口血糖降下薬1剤を使用していた患者の割合は、本剤群54.9%（140/255例）及びインスリン グラルギン群56.4%（145/257例）、2剤使用していた患者の割合は、本剤群45.1%（115/255例）及びインスリン グラルギン群43.6%（112/257例）であり、経口血糖降下薬の中ではビッグアナイド系薬剤（メトホルミン）の使用が最も多く、本剤群80.0%（204/255例）及びインスリン グラルギン群81.7%（210/257例）であった。

患者背景（ランダム化集団）

		本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
年齢 (歳)		59.4±10.5	60.2±10.4
性別	男性	159 (62.4%)	147 (57.2%)
	女性	96 (37.6%)	110 (42.8%)
糖尿病の罹患期間 (年)		11.86±7.50	12.02±7.27
2型糖尿病発症年齢 (歳)		47.6±10.2	48.1±10.2
スクリーニング時の HbA1c (%)		8.24±0.50	8.25±0.51
ベースライン時の BMI (kg/m ²)		25.32±4.18	24.88±3.85
スクリーニング時の経口血糖降下薬の使用患者	1剤使用	140 (54.9%)	145 (56.4%)
	2剤使用	115 (45.1%)	112 (43.6%)
スクリーニング時のメトホルミン使用患者		216 (84.7%)	217 (84.4%)
基礎インスリン前治療期間 (年)		2.23±2.07	2.47±2.46
基礎インスリン投与量 (単位/日)		10.8±3.2	10.2±3.2
前治療の基礎インスリン製剤	インスリン グラルギン100単位/mL	137 (53.7%)	128 (49.8%)
	インスリン グラルギン300単位/mL	37 (14.5%)	46 (17.9%)
	インスリン デグルデク	80(31.4%)	82 (31.9%)
	インスリン デテムル	1 (0.4%)	1 (0.4%)

平均値±標準偏差又は例数 (%)

<有効性の結果>

主要評価項目 (検証的解析結果) :

主要評価項目 (ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量) の結果を表に示す。

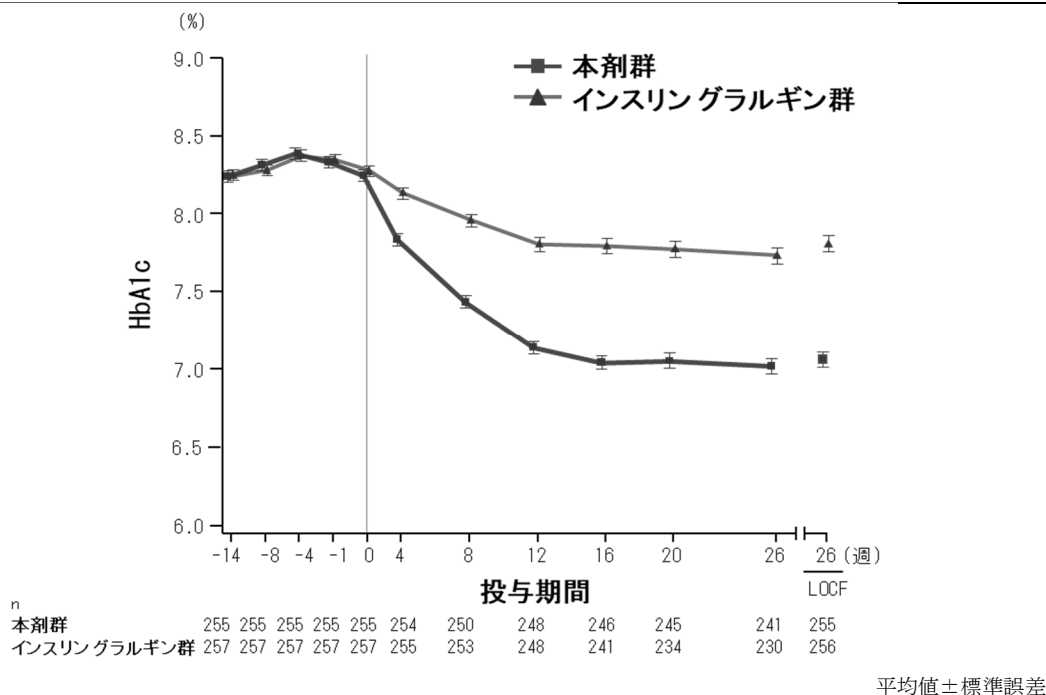
主要評価項目の結果 (mITT 集団、LOCF)

	本剤群 (n=255)		インスリン グラルギン群 (n=256)		群間差 ^b [両側95%信頼区間]
	開始時 ^a	26週時 ^a	開始時 ^a	26週時 ^a	
	変化量 ^b		変化量 ^b		
HbA1c (%)	8.25±0.51	7.05±0.77	8.27±0.49	7.81±0.81	-0.74±0.063 [-0.865~-0.617]
	-1.27±0.059		-0.53±0.058		

a : 平均値±標準偏差、b : 調整平均±標準誤差

ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量(調整平均±標準誤差)は、本剤群で-1.27±0.059%、インスリン グラルギン群で-0.53±0.058%、変化量の群間差は、-0.74% (95%信頼区間：-0.865~-0.617%) であり、インスリン グラルギン群と比較して本剤群で HbA1c が有意に低下し、インスリン グラルギン群に対する本剤群の優越性が検証された(p<0.0001)。

26週時までの HbA1c の推移は、図の通りであった。



26 週時までの HbA1c の推移 (mITT 集団)

副次評価項目：

副次評価項目の結果概要 (26週時) を表に示す。

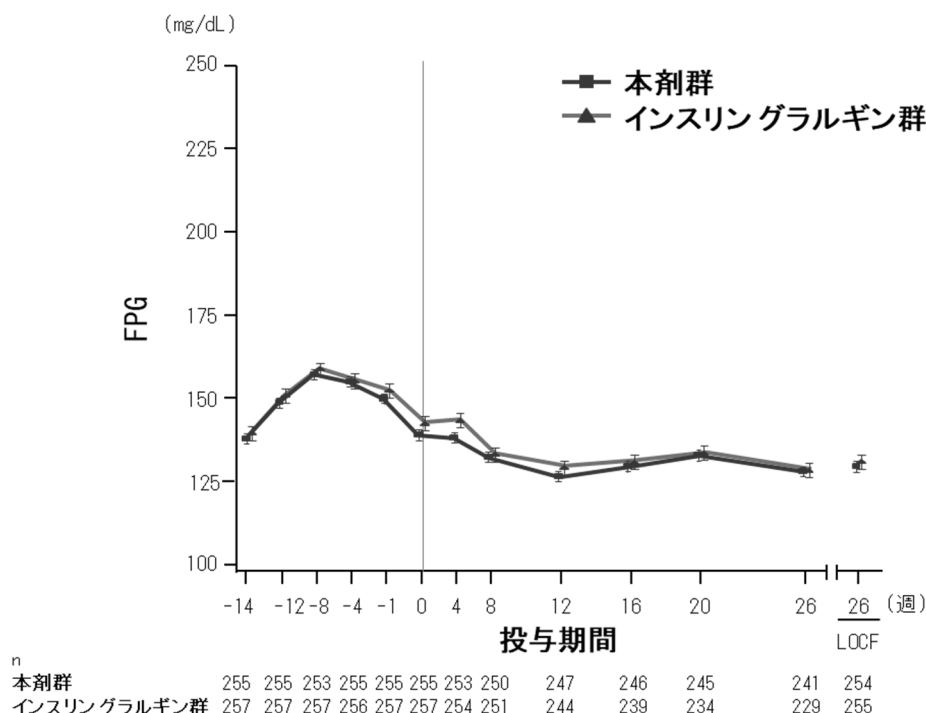
副次評価項目の結果 (mITT 集団、LOCF)

	本剤群 (n=255)		インスリン グラルギン群 (n=257)		群間差 ^d [両側95%信頼区間]
	開始時 ^a	26週時 ^a	開始時 ^a	26週時 ^a	
	変化量 ^b 又は例数 ^c		変化量 ^b 又は例数 ^c		
HbA1c 7%未満を達成した患者	132 (51.8%)		41 (16.0%)		35.99% [28.77~43.21%]
HbA1c 6.5%以下を達成した患者	71 (27.8%)		11 (4.3%)		23.64% [17.75~29.54%]
食後2時間 PPG (mg/dL) ^e	256.12±51.64	138.44±52.51	269.01±52.24	236.71±56.14	-93.45±4.591 [-102.466~-84.425]
グルコースエクスカージョン (mg/dL) ^f	105.71±48.85	10.00±43.62	115.50±46.14	105.30±47.68	-90.84±3.673 [-98.052~-83.619]
7点 SMPG(1日平均) (mg/dL) ^g	180.12±27.97	151.94±28.23	181.56±26.18	177.17±32.70	-25.01±2.600 [-30.119~-19.901]
体重増加を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した患者	89 (34.9%)		24 (9.3%)		25.67% [18.98~32.37%]
体重の変化 (kg) ^h	67.41±13.42	67.03±13.78	65.93±13.60	66.58±13.82	-1.05±0.171 [-1.389~-0.715]
体重増加及び低血糖 ⁱ を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した患者	69 (27.1%)		21 (8.2%)		19.01% [12.76~25.26%]
低血糖 ⁱ を伴わずに HbA1c 7%未満を達成した患者	103 (40.4%)		35 (13.6%)		26.96% [19.95~33.97%]
インスリン投与量 (単位/日) ^j	11.84±2.88	16.78±4.07	11.54±3.01	17.03±4.18	-0.49±0.304 [-1.084~0.111]
FPG (mg/dL) ^k	139.67±27.36	129.73±32.46	142.75±29.72	131.36±34.32	-0.76±2.833 [-6.325~4.808]
救済治療を必要とした患者	3 (1.2%)		15 (5.8%)		-4.69% [-8.04~-1.34%]

a：平均値±標準偏差、b：調整平均±標準偏差、c：例数 (%)、d：調整平均±標準偏差又は割合の差、
 e：本剤群 (n=241) / インスリン グラルギン群 (n=239)、f：本剤群 (n=241) / インスリン グラルギン群 (n=238)、
 g：本剤群 (n=247) / インスリン グラルギン群 (n=246)、h：本剤群 (n=254) / インスリン グラルギン群 (n=256)、
 i：血糖値70mg/dL 以下の症候性低血糖、j：開始時のインスリン投与量は無作為割付け前直近3日間のインスリン グラルギン平均投与量を示している。本剤群 (n=255) / インスリン グラルギン群 (n=256)、k：本剤群 (n=254) / インスリン グラルギン群 (n=255)

ベースラインから26週時までの FPG の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群で $-14.54 \pm 2.541\text{mg/dL}$ 、インスリン グラルギン群で $-13.79 \pm 2.519\text{mg/dL}$ 、変化量の群間差は -0.76mg/dL （95%信頼区間： $-6.325 \sim 4.808\text{mg/dL}$ ）であった。

26週時までの FPG の推移は、図の通りであった。

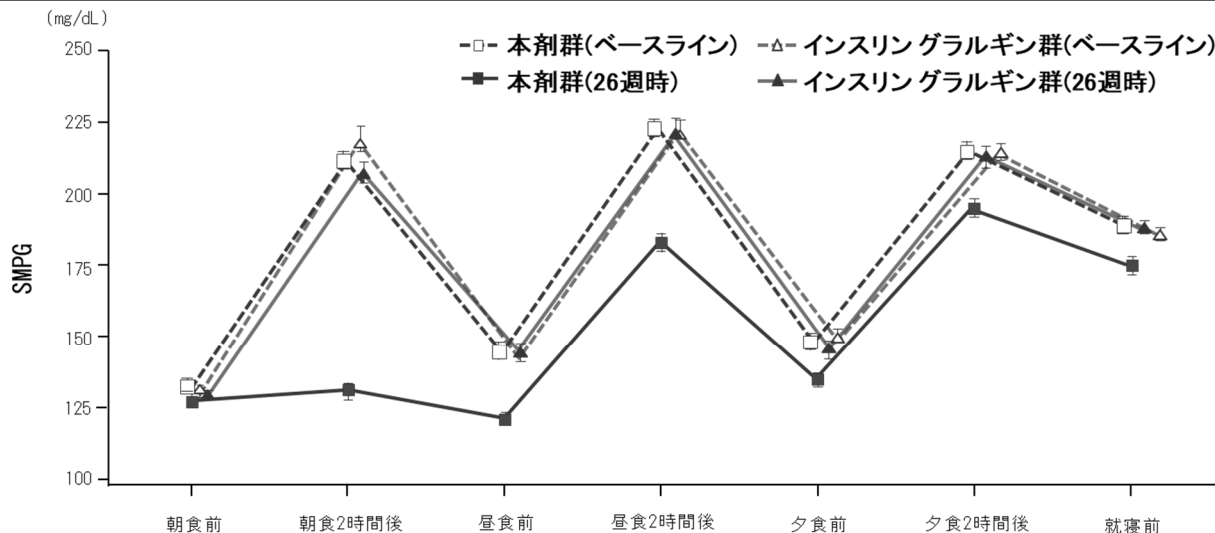


平均値±標準誤差

26 週時までの FPG の推移 (mITT 集団)

ベースラインから26週時までの7点 SMPG（1日平均）の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群で $-34.24 \pm 2.335\text{mg/dL}$ 、インスリン グラルギン群で $-9.23 \pm 2.321\text{mg/dL}$ 、変化量の群間差は -25.01mg/dL （95%信頼区間： $-30.119 \sim -19.901\text{mg/dL}$ ）であり、インスリン グラルギン群と比較して有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。

26週時の7点 SMPG の推移は、図の通りであった。

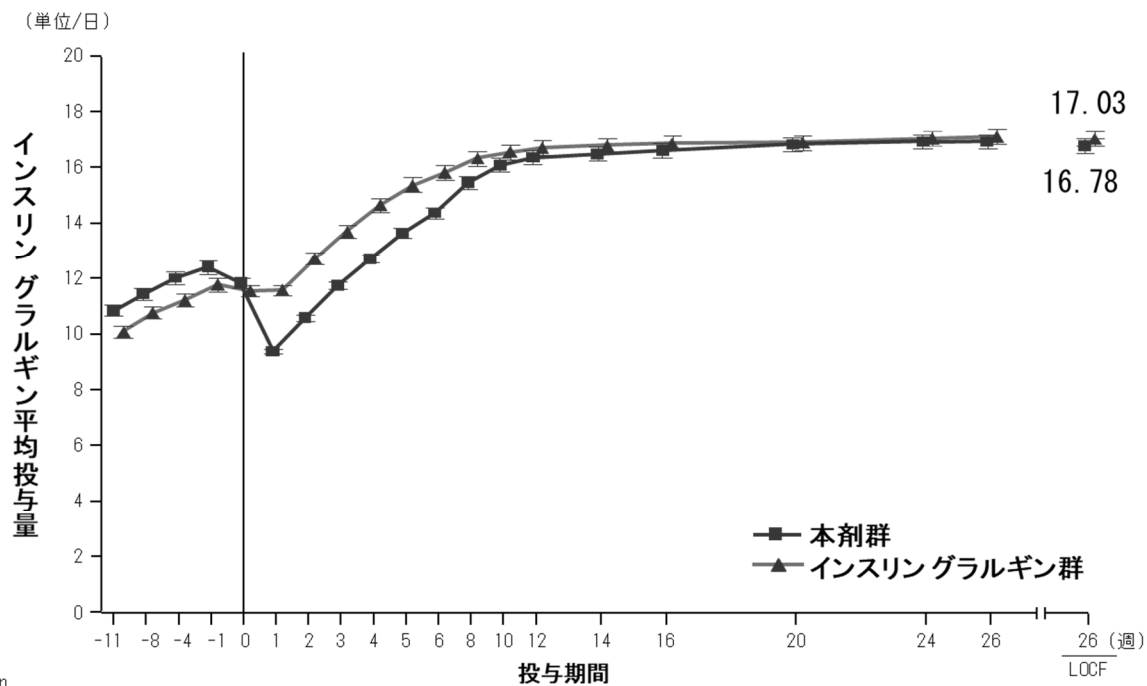


		26週時						
n		朝食前	朝食2時間後	昼食前	昼食2時間後	夕食前	夕食2時間後	就寝前
本剤群	ベースライン	255	255	255	255	255	255	252
	26週	248	247	248	246	247	247	244
インスリン	グラルギン群	ベースライン	252	252	252	252	253	252
	26週	250	250	249	249	249	249	248

平均値±標準誤差

ベースラインから26週時の7点SMPGの推移 (mITT 集団)

ベースラインから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 (平均値±標準誤差) は、本剤群で 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 (95%信頼区間: $-1.084 \sim 0.111$ 単位) であり、有意な差は認められなかった ($p = 0.1105$)。26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量は、図の通りであった。



		投与期間																				26 (週)
n		-11	-8	-4	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	20	24	26	LOCF	
本剤群	インスリン	243	243	243	243	255	255	254	252	251	250	250	249	247	247	246	246	245	242	241	255	
	グラルギン群	240	240	240	242	257	255	255	253	253	253	253	253	249	248	243	241	234	231	228	256	

平均値±標準誤差

ベースラインから26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の推移 (mITT 集団)

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団は、512例であった（本剤群255例、インスリン グラルギン群257例）。

有害事象：

有害事象の要約について、表に示す。

有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
有害事象	全て	156 (61.2%)	149 (58.0%)
	重篤	6 (2.4%)	11 (4.3%)
	治験薬の投与中止	5 (2.0%)	4 (1.6%)
	死亡	0	0
副作用	全て	74 (29.0%)	6 (2.3%)
	重篤	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	治験薬の投与中止	3 (1.2%)	1 (0.4%)
	死亡	0	0

例数 (%)

副作用：治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象

26週時までに有害事象が発現した患者の割合は、本剤群で61.2% (156/255例)、インスリン グラルギン群で58.0% (149/257例) であった。

いずれかの投与群で発現割合が2%以上発現した有害事象について表に示す。

主な有害事象は上咽頭炎が本剤群16.9% (43例)、インスリン グラルギン群21.8% (56/257例)、悪心が本剤群16.9% (43/255例)、インスリン グラルギン群0.8% (2/257例) であった。

副作用は、本剤群29.0% (74/255例)、インスリン グラルギン群2.3% (6/257例) に認められた。

主な副作用は、本剤群では悪心16.9% (43例)、食欲減退3.5% (9例)、嘔吐3.1% (8例)、腹部不快感2.7% (7例)、下痢、消化不良が2.0% (各5例)、便秘1.6% (4例)、振戦、腹部膨満、疲労が1.2% (各3例)、胃腸炎、傾眠が0.8% (各2例) であり、インスリン グラルギン群では食欲亢進0.8% (2例) であった。

重篤な有害事象は、本剤群2.4% (6例) 及びインスリン グラルギン群4.3% (11例) に認められた。本剤群では、白内障が0.8% (2例)、急性腎盂腎炎・尿管結石症、硝子体出血、低血糖及び脳梗塞が0.4% (各1例)、インスリン グラルギン群では、失神、狭心症・血管偽動脈瘤、浸潤性乳管癌、大腸ポリープ、乳癌、子宮頸部上皮異形成、インフルエンザ、咽頭膿瘍、蜂巣炎、胃腸炎、企図的過量投与・低血糖性意識消失・自殺企図・誤嚥性肺炎・低血糖性脳症が0.4% (各1例) にみられた。これらのうち、重篤な副作用は、本剤群の低血糖0.4% (1例)、インスリン グラルギン群の低血糖性意識消失・誤嚥性肺炎・低血糖性脳症0.4% (1例) であった。

死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群2.0% (5例)、インスリン グラルギン群1.6% (4例) に認められた。本剤では、悪心が3例、細菌性尿路感染及び好中球減少症が各1例、インスリン グラルギン群では、乳癌、企図的過量投与・過量投与・自殺企図・低血糖性意識消失及び網膜出血、半月板損傷が各1例) であった。これらのうち、治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群の悪心1.2% (3例)、インスリン グラルギン群の低血糖性意識消失0.4% (1例) であった。

有害事象（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）（安全性解析対象集団）

基本語	本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
全有害事象又は副作用	156 (61.2%)	149 (58.0%)
上咽頭炎	43 (16.9%)	56 (21.8%)
インフルエンザ	8 (3.1%)	4 (1.6%)
胃腸炎	5 (2.0%)	5 (1.9%)
食欲減退	9 (3.5%)	0
糖尿病網膜症	6 (2.4%)	6 (2.3%)
上気道の炎症	3 (1.2%)	6 (2.3%)
悪心	43 (16.9%)	2 (0.8%)
下痢	13 (5.1%)	3 (1.2%)
腹部不快感	10 (3.9%)	0
嘔吐	9 (3.5%)	1 (0.4%)
慢性胃炎	7 (2.7%)	1 (0.4%)
便秘	6 (2.4%)	2 (0.8%)
消化不良	6 (2.4%)	0
背部痛	10 (3.9%)	10 (3.9%)

例数 (%)、MedDRA 20.1.

副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)	器官別大分類 基本語	本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
全ての副作用	74 (29.0%)	6 (2.3%)	胃腸障害	64 (25.1%)	0
感染症および寄生虫症	2 (0.8%)	0	悪心	43 (16.9%)	0
胃腸炎	2 (0.8%)	0	嘔吐	8 (3.1%)	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	腹部不快感	7 (2.7%)	0
膝管内乳頭粘性性腫瘍	1 (0.4%)	0	下痢	5 (2.0%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0	消化不良	5 (2.0%)	0
貧血	1 (0.4%)	0	便秘	4 (1.6%)	0
代謝および栄養障害	10 (3.9%)	3 (1.2%)	腹部膨満	3 (1.2%)	0
食欲減退	9 (3.5%)	0	慢性胃炎	1 (0.4%)	0
食欲亢進	1 (0.4%)	2 (0.8%)	腹痛	1 (0.4%)	0
低血糖	1 (0.4%)	0	胃炎	1 (0.4%)	0
低カリウム血症	0	1 (0.4%)	皮膚および皮下組織障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)	0	湿疹	1 (0.4%)	0
無為	1 (0.4%)	0	発疹	1 (0.4%)	0
神経系障害	6 (2.4%)	2 (0.8%)	全身性そう痒症	1 (0.4%)	0
振戦	3 (1.2%)	0	多汗症	0	1 (0.4%)
傾眠	2 (0.8%)	0	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4%)
頭部不快感	1 (0.4%)	0	変形性関節症	0	1 (0.4%)
浮動性めまい	0	1 (0.4%)	変形性脊椎症	0	1 (0.4%)
低血糖性脳症	0	1 (0.4%)	一般・全身障害および 投与部位の状態	5 (2.0%)	1 (0.4%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.4%)	疲労	3 (1.2%)	0
心臓障害	0	1 (0.4%)	注射部位湿疹	1 (0.4%)	0
洞性頻脈	0	1 (0.4%)	注射部位反応	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4%)	悪寒	0	1 (0.4%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.4%)	臨床検査	1 (0.4%)	0
			胸部 X 線異常	1 (0.4%)	0

例数 (%)、MedDRA 20.1.

低血糖：

26週時までの低血糖について、表に示す。

26週時までに血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、本剤群18.8%、インスリン グラルギン群16.7%、1人・年あたりの発現件数は本剤群1.64件、インスリン グラルギン群0.95件であった。重症低血糖は本剤群では認められなかったが、インスリン グラルギン群で1例に認められ、投与を中止した。また、症候性低血糖による投与中止が本剤群で2例に認められた。

26 週時までに発現が認められた低血糖（安全性解析対象集団）

		本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
全ての低血糖		118 (46.3%) 5.80	110 (42.8%) 5.40
重症低血糖		0 0	1 (0.4%) <0.01
症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	48 (18.8%) 1.64	43 (16.7%) 0.95
無症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	105 (41.2%) 4.16	97 (37.7%) 4.44

上段：発現例数 (%)、下段：発現件数 [人・年]

全ての低血糖：重症低血糖及び血糖値70mg/dL以下（低血糖症状の有無は問わない）のいずれかが認められた場合。

重症低血糖：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。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。

症候性低血糖：血糖値が70mg/dL以下で典型的な低血糖症状を伴う事象。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。

無症候性低血糖：典型的な低血糖症状は伴わないが、血糖値が70mg/dL以下の事象。

胃腸障害：

26週時までに胃腸障害を発現した患者の割合は、本剤群33.3%（85/255例）、インスリン グラルギン群8.6%（22/257例）であった。最も多く認められた事象は、悪心 [本剤群16.9%（43例）、インスリン グラルギン群0.8%（2例）] であった。

胃腸障害のため治験薬の投与中止に至った患者の割合は、本剤群1.2%（3例）で、インスリン グラルギン群では認められなかった。

重篤な胃腸障害及び胃腸障害による死亡例はいずれの群においても認められなかった。

免疫原性：

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26週時に陽性が認められた患者の割合は、本剤群で8.4%（21/251例）、インスリン グラルギン群で4.3%（11/255例）であった。

26 週時までの抗インスリン グラルギン抗体の発現割合

	本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
ベースライン時に陽性だった患者	63/253 (24.9%)	88/257 (34.2%)
26週時に陽性だった患者	70/251 (27.9%)	86/255 (33.7%)
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	21/251 (8.4%)	11/255 (4.3%)

例数 (%)

抗リキシセナチド抗体がベースライン時に陰性で26週時に陽性が認められた患者の割合は、本剤群で53.4%（134/251例）であった。

26 週時までの抗リキシセナチド抗体の発現割合

	本剤群 (n=255)
ベースライン時に陽性だった患者	31/254 (12.2%)
26週時に陽性だった患者	158/251 (62.9%)
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	134/251 (53.4%)

例数 (%)

ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量は、本剤群及びインスリン グラルギン群のいずれの投与群でも、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。ベースラインから26週時までの本剤群の HbA1c の変化量は、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。

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でも、抗体陽性患者及び陰性患者の有害事象に違いは認められなかった。また、血漿グルコース70 mg/dL 以下の症候性低血糖の発現にも抗体の有無による違いを認めなかった。

2) 安全性試験

① 国内第 3 相臨床試験^{6~11)}

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、非盲検で実施された国内第 3 相臨床試験 3 試験で本剤の長期投与時の安全性が評価された。インスリン未治療患者を対象とした第 3 相臨床試験 (EFC14112) では、本剤を 26 週間及び 52 週間長期投与した時の安全性がリキシセナチドを対照薬として、また、同様にインスリン未治療患者を対象とした第 3 相臨床試験 (EFC14114) では、本剤 26 週間投与時の安全性がインスリン グラルギンを対照薬として比較検討された。インスリン既治療患者を対象とした第 3 相臨床試験 (EFC14113) では、本剤 26 週間投与時の安全性がインスリン グラルギンと比較検討された。これら 3 試験の安全性の臨床成績は、「V-5. (4) 1) 非盲検法による国内第 3 相臨床試験」の項を参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

リクスミア®皮下注 300µg 特定使用成績調査

リクスミア®皮下注 300µg 特定使用成績調査 (長期使用) の中間データを用いて、リキシセナチド (リクスミア®皮下注) 投与開始時にインスリン グラルギン (ランタス®注) を併用していた

V. 治療に関する項目

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。

リキシセナチドとインスリン グラルギンが併用された患者は、896例であった（本調査登録：2013年9月17日～2018年1月6日まで）。副作用は181例219件報告され、主な副作用（SOC）は、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（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、臨床検査が各1例）報告された。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：各種インスリン製剤

リキシセナチド：リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド（遺伝子組換え）、セマグルチド

2. 薬理作用

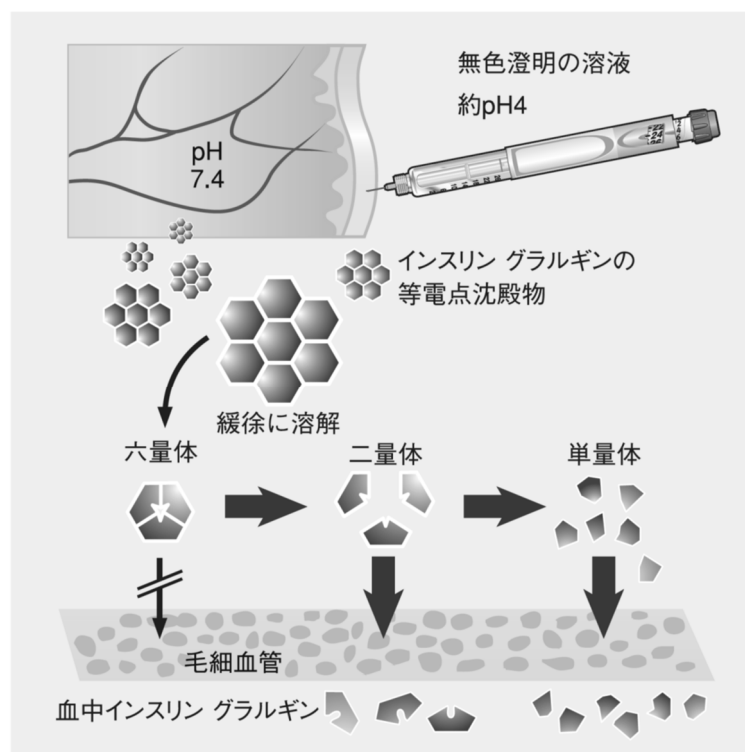
(1) 作用部位・作用機序

本剤は、持効型溶解インスリンアナログ製剤のインスリン グラルギンと GLP-1 受容体作動薬のリキシセナチドを含有する配合剤である。

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：

インスリン グラルギンは中性の pH 領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログであり、約 pH4 の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると直ちに生理的 pH により微細な沈殿物を形成する。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行することから、24 時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。

インスリン及びインスリン グラルギンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を低下させる。更に、たん白分解を阻害し、たん白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。



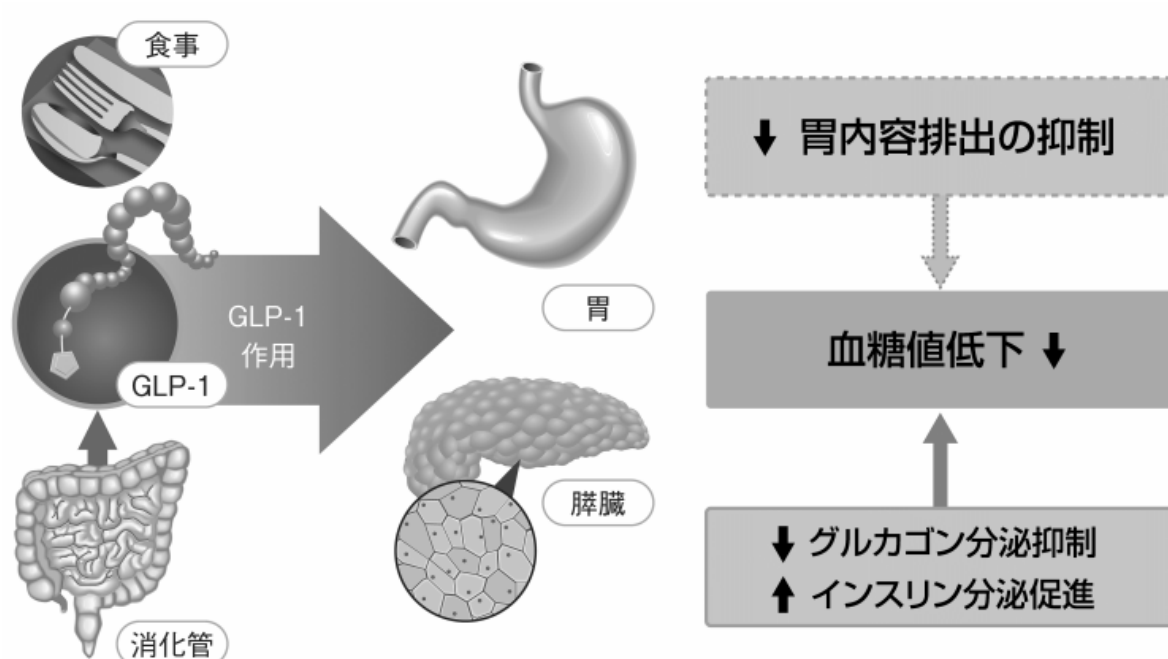
インスリン グラルギンの作用機序（イメージ図）

VI. 薬効薬理に関する項目

リキシセナチド^{12~17)}：

内因性インクレチンホルモンである GLP-1 は、膵β細胞の GLP-1 受容体と結合することによってグルコース依存性のインスリン分泌を促進する。

GLP-1 受容体作動薬のリキシセナチドも GLP-1 と同様の作用を有するが、体内に広く存在する内因性タンパク分解酵素の DPP-4 による切断に抵抗性を示す exendin-4 に類似した特徴的な構造をしている。リキシセナチドは、GLP-1 受容体に強力かつ特異的に結合することによって細胞内 cAMP レベルを上昇させ、グルコース濃度に依存した膵島からのインスリン分泌の促進、高血糖状態におけるグルカゴン分泌の抑制とともに、胃内容排出の遅延などの作用も有しており、これらによって血糖値を低下させる。



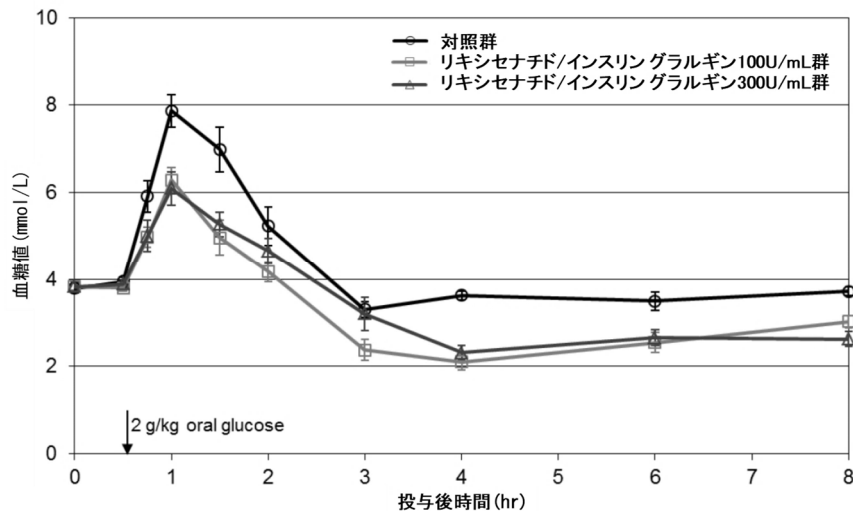
リキシセナチドの作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖降下作用（マウス、イヌ）¹⁸⁾

インスリン グラルギンとリキシセナチドとの併用投与により、2型糖尿病マウスの基礎血糖コントロール及び経口耐糖能が改善され、正常血糖イヌを用いた経口糖負荷試験において血糖値上昇が抑制された。空腹時血糖に対するインスリン グラルギンの効果に加えて、リキシセナチドにより食後血糖に対する強力な効果が示されたことから、インスリン グラルギンとリキシセナチドとの配合剤の補完的作用が示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目



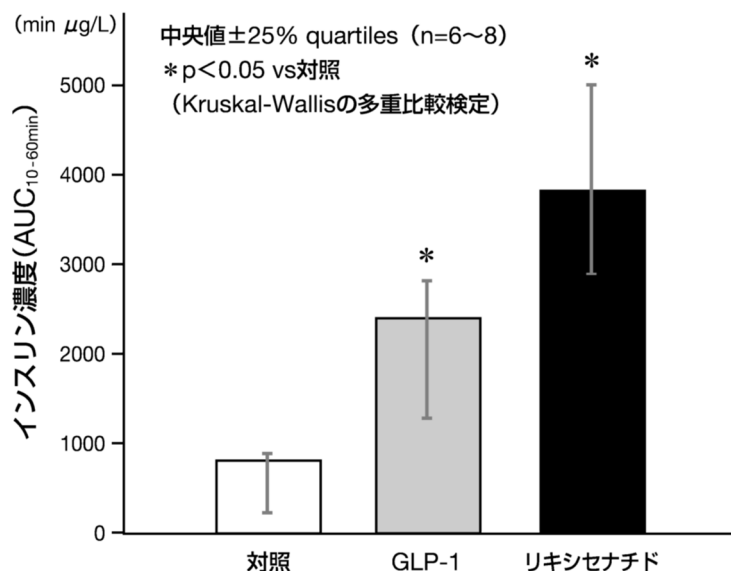
平均値±標準誤差、n=8

試験方法：健康で正常血糖値を示すイヌ（雄、n=8）にリキシセナチド 0.15 μ g/kg と 100 又は 300U/mL のインスリン グラルギン（0.3U/kg）を併用皮下投与し、グルコース 2g/kg 経口投与時の耐糖能を検討した。対照群は、プラセボを単独投与した。

経口耐糖能に対するリキシセナチド/インスリン グラルギン併用による作用（雄イヌ）

2) グルコース応答性インスリン分泌（GSIS）作用（*in vitro*）¹³⁾

リキシセナチドでの灌流ラット膵標本を用いた *in vitro* インスリン分泌能試験において、リキシセナチド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（同濃度の天然型ヒト GLP-1）と比較して有意に増加させた。



試験方法：正常血糖値を示す Wistar ラット（雄、n=6~8）から摘出した灌流膵標本に、複数の濃度のグルコースを含む標準緩衝液を灌流させた。第一段階では 5.6mmol/L 濃度のグルコースに加え、10nmol/L のリキシセナチド、あるいは 10nmol/L の GLP-1 を添加したもの、あるいは薬剤添加なしの条件で灌流した。その 10 分後、グルコース濃度のみを 16.5mmol/L に増加し、膵臓のグルコース刺激による GSIS を誘導した。その 30 分後に、グルコース濃度を 5.6mmol/L に下げ 20 分間灌流した。灌流排出液のインスリン濃度を測定した。

GSIS に対するリキシセナチドの作用

VI. 薬効薬理に関する項目

3) グルカゴン分泌抑制作用（外国人データ）¹⁷⁾

2型糖尿病患者にリキシセナチドを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_{0:30-4:30hr}^{注)} は、投与開始前に比べ低下した。

注) AUC_{0:30-4:30hr}：標準朝食摂取開始時（本剤投与後30分；0:30hr）から朝食摂取後4時間（本剤投与後4時間30分；4:30hr）まで測定したグルカゴン血漿中濃度 AUC

グルカゴンに対するリキシセナチドの作用（推定値）

	食前値を基準とした食後 AUC _{0:30-4:30hr} 変化量
リキシセナチド (n=75)	-46.71 \pm 7.52

平均値 \pm 標準誤差

試験方法：2型糖尿病患者（ランダム化、非盲検）に、リキシセナチド（開始時10 μ gを1日1回2週間投与、その後維持量20 μ gを1日1回2週間投与）を4週間投与し、プロインスリン、インスリン、C-ペプチドの血清中濃度、グルカゴンの血漿中濃度を測定した。28日目の AUC_{0:30-4:30hr} のベースラインからの変化量を検討した。

4) 胃内容排出遅延作用

外国人データ¹⁹⁾

2型糖尿病患者にリキシセナチドを投与し、¹³C呼気試験法により胃内容排出能を評価し、パラメータである ¹³CO₂/¹²CO₂ 半減期がプラセボと比較して235.6分延長したことから、リキシセナチドは胃内容排出を抑制することを示した。

試験方法：スルホニルウレア剤又はメトホルミン単独、もしくはスルホニルウレア剤とメトホルミンの併用で治療中の2型糖尿病患者43例に、リキシミア5 μ g1日1回から皮下投与を開始し、5日ごとに2.5 μ gずつ最大20 μ gまで増量した。投与開始1日前と第28日目において、標準朝食を摂取後に胃内容排出速度評価のための¹³C-オクタン酸呼気テストを実施した。

※¹³C-オクタン酸は胃から吸収されず腸では速やかに吸収され、肝で代謝されることにより¹³CO₂が生成され肺から呼気中に排泄されるため、胃内容排出速度の指標として使われる。

マウス²⁰⁾

リキシセナチドでのマウスを用いた *in vivo* 試験において、リキシセナチドは用量依存的に胃内容排出を抑制した。

試験方法：一晩絶食したNMRIマウス（雄、5～15例/群）に、リキシセナチド0.0005～1000nmol/kg（=0.0024～4859 μ g/kg）、exendin-4（GLP-1受容体アゴニスト）あるいは溶媒を腹腔内投与し、その10分後に色素（メチルレッド）を経口投与した。色素投与30分後に胃に残った色素濃度を測定し、胃内容排出速度を評価した。

5) インスリン受容体に対する結合（*in vitro*）²¹⁾

CHO細胞を用いてインスリン受容体サブタイプBに対する親和性を測定したとき、インスリン グラルギン単独では親和性を示したが（IC₅₀：1.116nmol/L）、高濃度リキシセナチド（1 μ mol/L）単独では親和性を示さなかった。また、インスリン グラルギンとリキシセナチド（1 μ mol/L）を併用したとき、インスリン グラルギンの濃度-反応曲線に明らかな影響は認められなかった。したがって、リキシセナチドにはインスリン受容体サブタイプBに対する親和性はなく、インスリン グラルギンの親和性に影響を及ぼさないことが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) GLP-1 受容体に対する結合 (*in vitro*)²²⁾

ヒト GLP-1 受容体を遺伝子導入した CHO 細胞において、GLP-1 受容体アゴニストのリキシセナチドは、天然ヒト GLP-1 より約 4 倍高い結合親和性を示した。

マウス膵臓β細胞株βTC6において、インスリン グラルギン (100nmol/L) は、GLP-1 受容体に対するリガンド結合を阻害しなかった。

7) GLP-1 受容体における機能的活性 (*in vitro*)²³⁾

GLP-1 受容体作動薬のリキシセナチド及びインスリンアナログのインスリン グラルギン並びにそれらの併用による *in vitro* 活性を、ラット甲状腺 C 細胞株 RTC6-23 (クローン 6) 及びヒト膵臓β細胞株 1.1 B4 を用いて評価した。cAMP 生成を GLP-1R 下流シグナル伝達の機能的指標として測定した。

ラット甲状腺 C 細胞株 6-23 において、インスリン グラルギン単独では、GLP-1 受容体における機能的活性を示さなかった。対照的に、GLP-1 受容体作動薬のリキシセナチドは、同じアッセイ条件で高い活性を示した。また、リキシセナチドとインスリン グラルギンの間で、細胞シグナル伝達における相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ヒト膵臓β細胞株 1.1B4 をインスリン グラルギン単独で処理したところ、cAMP 反応は検出されなかったことから、cAMP を介した GLP-1R 下流シグナル伝達に対してインスリン グラルギンは不活性と考えられた。対照的に、リキシセナチドは、同アッセイにおいて単独で高い活性を示した。また、リキシセナチドとインスリン グラルギンの間で細胞シグナル伝達における相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

8) インスリン受容体のリン酸化に対する作用 (*in vitro*)²⁴⁾

CHO 細胞を用いてインスリン受容体の自己リン酸化活性を測定したとき、インスリン グラルギン単独では活性を示したが (EC₅₀: 8.741nmol/L)、リキシセナチド単独では活性を示さなかった。インスリン グラルギンとリキシセナチド (100nmol/L) を併用したとき、インスリン グラルギンの自己リン酸化活性は単独時と同程度であった。したがって、リキシセナチドにはインスリン受容体に対する活性はなく、インスリン グラルギンの活性にも影響を及ぼさないことが示唆された。

9) IGF-1R のリン酸化に対する作用 (*in vitro*)²⁵⁾

MEF-IGF1R 細胞を用いて IGF-1R の自己リン酸化活性を測定したとき、インスリン グラルギン単独では活性を示したが (EC₅₀: 166.3nmol/L)、リキシセナチド単独では活性を示さなかった。インスリン グラルギンとリキシセナチド (100nmol/L) を併用したとき、インスリン グラルギンの IGF-1R の自己リン酸化活性は単独時と同程度であった。したがって、リキシセナチドには IGF-1R に対する活性はなく、インスリン グラルギンの活性にも影響を及ぼさないことが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

10) インスリン受容体の下流シグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

ラット甲状腺 C 細胞株 6-23 及びヒト膵臓 β 細胞株 1.1B4 を用いてインスリン受容体の下流シグナル AKT のリン酸化を測定したとき、インスリン グラルギン単独では、いずれの試験系においても活性を示したが (EC_{50} : 1.035nmol/L 及び 13.33nmol/L)、リキシセナチド単独では活性を示さなかった。インスリン グラルギンとリキシセナチド (100pmol/L 及び 10nmol/L) を併用したとき、インスリン グラルギンの AKT リン酸化活性は単独時と同程度であった。したがって、リキシセナチドには AKT 刺激活性はなく、インスリン グラルギンの活性にも影響を及ぼさないことが示唆された。

11) 細胞アポトーシスに対する作用 (*in vitro*)²⁷⁾

炎症性サイトカイン誘発性アポトーシスを評価するために、ラット甲状腺 C 細胞株 6-23 及びヒト膵臓 β 細胞株 1.1B4 を用いて、それぞれの細胞株をサイトカイン (ラット甲状腺 C 細胞株 6-23 : $TNF\alpha$ 、ヒト膵臓 β 細胞株 1.1B4 細胞の場合 : $TNF\alpha$ 、 $IL-\beta$ 、 $INF-\gamma$) と共にインキュベートした後、アポトーシスの指標であるカスパーゼ 3/7 活性化を測定した。いずれの細胞株においても、単独時の作用が、併用により影響を受けることはなかった。したがって、インスリン グラルギンとリキシセナチド併用による相乗的及び相加的な抗アポトーシス作用は検出されないと示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

本剤は、2つの成分（インスリン グラルギンとリキシセナチド）の作用プロファイルを併せもつ製剤である。

〔「VI. 薬効薬理に関する項目」参照〕

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（PDY14115 試験）³⁾⁴⁾

日本人 2 型糖尿病患者 20 例を対象に本剤 2 用量（5 ドーズ及び 10 ドーズ）、プラセボ及びインスリン グラルギン（5 単位）を 4 剤 4 期クロスオーバー法（4 投与順序）にて、それぞれ単回皮下投与し、血漿中リキシセナチド濃度を測定した。

本剤 2 用量（5 ドーズ及び 10 ドーズ）の単回皮下投与後、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} 、 AUC_{last} 及び AUC ）は、用量に比例して増加した。

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での V_{ss}/F は、5 ドーズ及び 10 ドーズでそれぞれ 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 ドーズ及び 10 ドーズでそれぞれ 2.50 時間及び 2.73 時間であった。

なお、インスリン グラルギンの薬物動態プロファイルは、本剤 2 用量（5 ドーズ及び 10 ドーズ）のインスリン グラルギンが低用量（5 及び 10 単位）であること並びに 2 型糖尿病患者の内因性インスリン濃度を考慮して検討しなかった。

リキシセナチドの薬物動態パラメータ

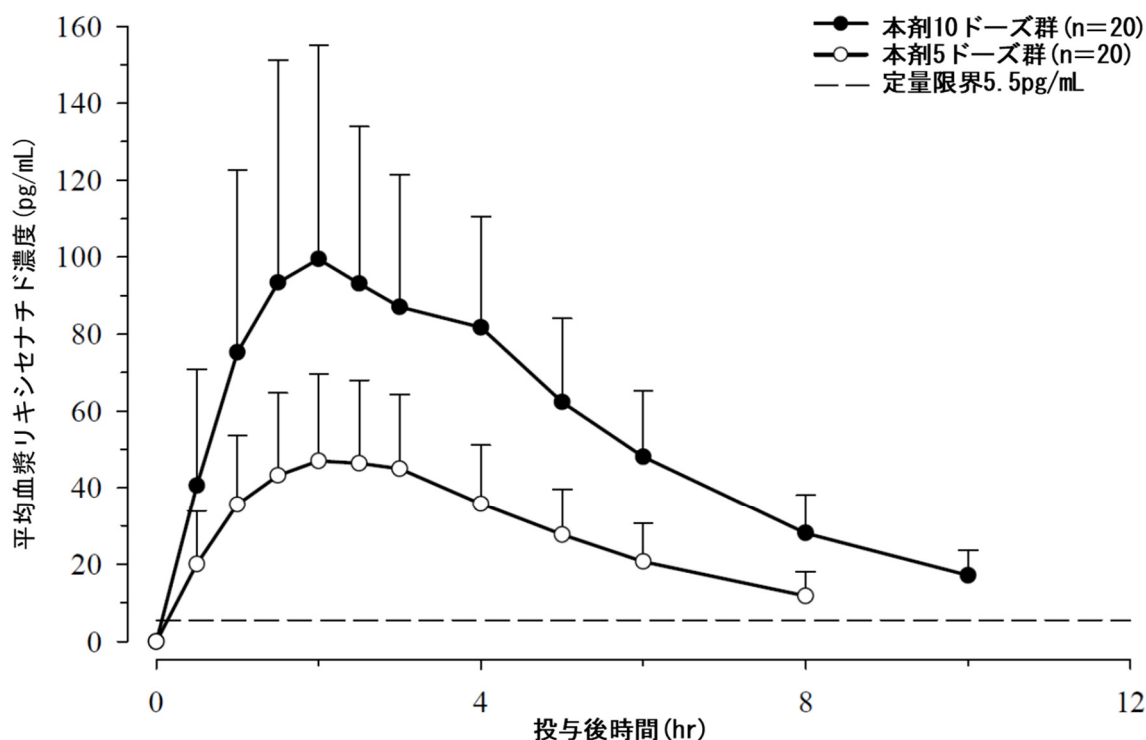
投与量	n	C_{max} (pg/mL)	t_{max}^a (hr)	$t_{1/2z}$ (hr)	AUC^b (pg·hr/mL)	CL/F^b (L/hr)
5 ドーズ	20	51.6±22.1	2.50 (1.00, 5.00)	2.50±0.843	286±101	19.9±7.99
10 ドーズ	20	110±54.9	2.00 (1.00, 5.00)	2.73±0.747	630±225	18.2±7.76

平均値±標準偏差、a：中央値（最小値、最大値）、b：n=17

注）本剤の承認されている用法及び用量は

通常、成人には、5～20 ドーズ（インスリン グラルギン/リキシセナチドとして 5～20 単位/5～20µg）を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1 日 20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 1µg が含まれる。

VII. 薬物動態に関する項目



平均値+標準偏差

単回皮下投与後の血漿中リキシセナチド濃度推移

2) 外国人1型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (BDR10880 試験) (外国人データ) ⁵⁾

外国人1型糖尿病患者^{注1)}を対象とした非盲検、2期クロスオーバー法 (ランダム化、2投与順序、2並行群) にて、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの薬物動態を検討した。

第1期又は第2期に、本剤 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 0.264 µg/kg を含有) を配合剤として投与又は対照薬 R1 としてインスリン グラルギン 0.4 単位/kg 及びリキシセナチド 0.264 µg/kg をそれぞれ同時に投与し、また、同様に、第1期又は第2期に、本剤 T2 (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 を含有) を配合剤として投与又は対照薬 R2 (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) をそれぞれ同時に投与した^{注2)}。

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。

治験薬は42例に投与され、41例が2投与期を完了 (薬力学解析対象例数例41例) し、2例が試験を中止した (治験薬投与前に発現した有害事象による1例及び第1期終了後、治験実施計画書不遵守による1例)。

本剤投与後のリキシセナチドの 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、配合剤投与で2.5~3.0時間であったのに対し、同時投与では約2.0時間であった。

インスリン グラルギンの AUC₀₋₂₄ の50%到達時間 (T_{50%-AUC0-24}) は、リキシセナチドの用量には依存しなかった。T1 及び T2 とともにインスリン グラルギンの t_{max} は10時間であり、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。

本剤 (インスリン グラルギン/リキシセナチド 0.4 単位/kg・0.264µg/kg) ^{注2)} を単回皮下投与したときのインスリン グラルギンの薬物動態パラメータは表の通りであった。

VII. 薬物動態に関する項目

インスリン グラルギンの薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (μU/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} ^b (μU・h/mL)
0.4単位/kg・ 0.264μg/kg	20	13.8±6.99	10.00 (0.25, 16.00)	221±87.3

平均値±標準偏差、AUC_{0-24hr}：投与後0～24時間の濃度-時間曲線下面積、a：中央値（最小値、最大値）、b：n=19

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は
インスリン療法が適応となる2型糖尿病

注2) 本剤の承認されている用法及び用量は
通常、成人には、5～20ドーズ（インスリン グラルギン/リキシセナチドとして5～20単位/5～20μg）を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回5～10ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1日20ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン グラルギン1単位及びリキシセナチド1μgが含まれる。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は皮下投与製剤であるため、該当しない

2) 併用薬の影響²⁸⁻³³⁾

該当資料なし

<参考>

リキシセナチドと各薬剤の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) ^a	+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：リキシセナチド投与前後の経口薬の投与時期、AUC：AUC_{last}又はAUC_τ、比：リキシセナチド併用投与時/リキシセナチド非投与時、差：リキシセナチド併用投与時（中央値）-リキシセナチド非投与時（中央値）、a：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

VII. 薬物動態に関する項目

① アセトアミノフェン（INT6863 試験）（外国人データ）²⁸⁾

健康被験者を対象とした非盲検、プラセボ対照、単回投与、5 期クロスオーバー法（ランダム化、5 投与順序、5 投与方法）にて、リキシセナチド 10 μ g 皮下投与に対して異なる時点で単回経口投与したアセトアミノフェンの PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を検討した。リキシセナチド 10 μ g 又はプラセボを朝単回投与し、リキシセナチド投与の 1 時間前、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。各アセトアミノフェン投与の間に 2 日以上以上の休薬期間を設けた。

治験薬は 15 例に投与され、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC 、 $t_{1/2z}$ を測定した。

リキシセナチド 10 μ g 投与^{注)}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、プラセボ投与時と比較して、アセトアミノフェンの 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。リキシセナチド投与の 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。

リキシセナチド併用時のアセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

薬剤投与	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{1)}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
プラセボ+AA (プラセボ投与の1時間前)	18700 \pm 5890	0.25 (0.25, 2.00)	51900 \pm 19000
リキシセナチド+AA (プラセボ投与の1時間前)	18600 \pm 7180	0.50 (0.25, 2.00)	50500 \pm 18300
リキシセナチド+AA (本剤投与の1時間後)	6770 \pm 1800	4.50 (0.50, 6.00)	46000 \pm 18800
リキシセナチド+AA (本剤投与の4時間後)	13100 \pm 5170	2.00 (0.50, 4.00)	50100 \pm 20100
プラセボ+AA (プラセボ投与の1時間後)	9710 \pm 3250	2.00 (0.75, 4.00)	48100 \pm 19100

平均値 \pm 標準偏差、n=15、1) 中央値（最小値、最大値）、AA：アセトアミノフェン

注) リキシセナチド製剤（販売名：リキスマア®皮下注）の承認されている用法及び用量は

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。

② 経口避妊薬（INT6052 試験）（外国人データ）²⁹⁾

閉経後健康女性被験者を対象とした単盲検、プラセボ対照、5 期クロスオーバー法（ランダム化、5 投与方法）にて、リキシセナチド 10 μ g の皮下投与に対して異なる時点で単回投与したときの経口避妊薬の PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を検討した。

各投与期にリキシセナチド 10 μ g 皮下投与^{注)}の 11 時間後、1 時間前、1 時間後及び 4 時間後に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg+レボノルゲストレル 0.15mg）をそれぞれ単回経口投与し、また、別の投与期に経口避妊薬を単独（プラセボ）投与した。

治験薬は 25 例に投与され、エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ を測定した。

リキシセナチド 10 μ g の投与 1 時間前又は 11 時間後に経口避妊薬投与したとき、リキシセナチドは経口避妊薬の PK に影響を与えなかった。

リキシセナチド 10 μ g の投与 1 時間後又は 4 時間後に当該経口避妊薬を単回経口投与したとき、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの t_{max} は延長し、エチニルエス

VII. 薬物動態に関する項目

トラジオールの C_{max} は、それぞれ 52%及び 39%減少した。また、レボノルゲストレルの C_{max} はそれぞれ 46%及び 20%減少した。エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの AUC_{last} 、 AUC 及び $t_{1/2}$ には変化はなかった。

注) リキシセナチド製剤 (販売名: リクスマリア®皮下注) の承認されている用法及び用量は通常、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。

③ ワルファリン (INT10408 試験) (外国人データ)³⁰⁾

健康男性被験者を対象とした非盲検、2 期クロスオーバー法 (ランダム化、2 投与順序、2 投与方法) にてリキシセナチド 20 μ g/日を反復皮下投与したときの S-ワルファリンの PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を検討した。

各投与期にワルファリン 25 mg (1 日目) の単独投与及びリキシセナチド反復投与^{注)} とワルファリン 25 mg (単独投与) の併用投与 (11 日目) をそれぞれ行った。

治験薬は 16 例に投与され、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC を測定した。

S-ワルファリンの AUC の比の点推定値 (ワルファリンに対するワルファリン及びリキシセナチドの併用の比) は、1.01 (90%信頼区間: 0.85~1.21) で、事前に規定された範囲 (0.80~1.25) 内であり、リキシセナチド 20 μ g の反復投与がワルファリン単回投与後の S-ワルファリンの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

C_{max} の比の点推定値は、0.81 (90%信頼区間: 0.68~0.96) であったが、これは、被験者 1 例で併用投与期の曝露が著明に減少していたことによると考えられた (ワルファリン単独投与時と比較して C_{max} が約 20%に減少)。当該被験者を除外した場合、比の点推定値は、0.88 (90%信頼区間: 0.82~0.95) であった。

リキシセナチドによる胃内容排出遅延作用により S-ワルファリンの t_{max} は遅延した (ワルファリン単剤時の中央値は 1 時間、リキシセナチドとの併用時では 8 時間)。

INR の平均値と最高値の比の点推定値 (ワルファリンに対するワルファリン及びリキシセナチドの併用の比) は、それぞれ 1.04 (90%信頼区間: 1.01~1.07) と 1.04 (90%信頼区間: 0.97~1.11) で、いずれも事前に規定した範囲内 (0.80~1.25) であり、ワルファリンの PD 作用に対するリキシセナチド併用投与の影響は示唆されなかった。

リキシセナチド併用時の S-ワルファリンの薬物動態パラメータ

薬剤投与	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ¹⁾ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
ワルファリン単独	1160±173	1.00 (1.00, 8.00)	47200±15700
リキシセナチド+ワルファリン	970±244	8.00 (1.00, 12.05)	49400±17400

平均値±標準偏差、n=16、1) 中央値 (最小値, 最大値)

注) リキシセナチド 10 μ g を 1 日 1 回 7 日間投与し、その後、リキシセナチド 20 μ g を維持用量として 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与した。

リキシセナチド製剤 (販売名: リクスマリア®皮下注) の承認されている用法及び用量は通常、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。

VII. 薬物動態に関する項目

④ ラミプリル（INT10782 試験）（外国人データ）³¹⁾

健康被験者を対象とした非盲検、2期クロスオーバー法（ランダム化、2投与順序、2投与方法）にて、リキシセナチド 20 μ g を反復皮下投与したときのラミプリル及びその活性代謝物ラミプリラートの PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を検討した。

各投与期にラミプリル 5mg の単独 6 日間反復投与及びリキシセナチド反復投与^{注)} 時の第 9～14 日にラミプリル 5mg の 1 日 1 回 6 日間反復経口投与をそれぞれ行った。第 1 期ラミプリル最終観測日～第 2 期ラミプリル初回投与日の間に 23 日間以上の休薬期間を設けた。

治験薬は 30 例に投与され、 C_{max} 、 t_{max} 、 C_{trough} 、 AUC_{0-24} を測定した。

活性代謝物ラミプリレートについて、 C_{max} と AUC に関する比（ラミプリル単独に対するラミプリル及びリキシセナチド併用の比）の点推定値は、それぞれ 1.02（90%信頼区間：0.92～1.14）及び 1.11（90%信頼区間：1.06～1.16）であり、リキシセナチド 20 μ g 1 日 1 回投与は、ラミプリル 5 mg 1 日 1 回投与時による定常状態でのラミプリラートの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ラミプリルについては、AUC の比の点推定値は、1.21（90%信頼区間：1.06～1.39）であり、 C_{max} の比の点推定値は 0.37（90%信頼区間：0.29～0.46）であった。

リキシセナチド併用時のラミプリル及び活性代謝物ラミプリラートの薬物動態パラメータ

測定対象	薬剤投与	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{1)}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
血中ラミプリル	ラミプリル単独	12.1 \pm 6.60	0.50 (0.25, 0.75)	9.04 \pm 4.27
	リキシセナチド+ ラミプリル	5.09 \pm 4.32	2.78 (0.52, 6.02)	11.1 \pm 5.02
血中ラミプリレート	ラミプリル単独	9.03 \pm 3.45	2.50 (1.50, 5.00)	88.8 \pm 17.0
	リキシセナチド+ ラミプリル	8.74 \pm 2.98	5.02 (2.03, 8.02)	96.6 \pm 19.8

平均値 \pm 標準偏差、n=26、1) 中央値（最小値、最大値）

注) リキシセナチド 10 μ g を 1 日 1 回 7 日間投与し、その後、リキシセナチド 20 μ g を維持用量として 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与した。

リキシセナチド製剤（リクスマリア®皮下注）の承認されている用法及び用量は通常、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。

VII. 薬物動態に関する項目

⑤ アトルバスタチン (INT10409 試験) (外国人データ) ³²⁾

健康成人男性 36 例を対象に非盲検法によるクロスオーバー試験 (ランダム化、反復投与、2 期、1 投与順序) で、

健康男性被験者を対象とした非盲検、2 期クロスオーバー法 (ランダム化、1 投与順序、並行) にて、アトルバスタチンを反復投与したときのアトルバスタチンの PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を検討した。

アトルバスタチン 40mg を単独で 6 日間投与 (朝又は夕) し、その後、リキシセナチド反復投与^{注)} (朝食前) の最後の 6 日間にアトルバスタチン 40mg を 1 日 1 回投与 (朝又は夕) し、リキシセナチド反復投与^{注)} した。

治験薬は 36 例に投与され、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-24} を測定した。

アトルバスタチンを朝に投与したとき、アトルバスタチンの AUC に関する比 (アトルバスタチン単独に対するリキシセナチド及びアトルバスタチン併用の比) の点推定値は、1.08 (90%信頼区間: 0.99~1.18) であり、リキシセナチド投与によるアトルバスタチン曝露量への影響はないことが示された。 C_{max} に関する比の点推定値は、0.69 (90%信頼区間: 0.55~0.86) で併用により低下し、 t_{max} (中央値) は、アトルバスタチン単独投与時の 1.50 時間から、リキシセナチド併用投与時には 4.03 時間に延長した。

アトルバスタチンを夕に投与し、リキシセナチドを朝に投与したとき、アトルバスタチンの AUC 及び C_{max} に関する比の点推定値は、それぞれ 1.27 (90%信頼区間: 1.18~1.36) 及び 1.66 (90%信頼区間: 1.36~2.03) であり、明らかに増加した。

注) リキシセナチド 10 μ g を 1 日 1 回 7 日間投与し、その後、リキシセナチド 20 μ g を維持用量として 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した。

リキシセナチド製剤 (リクスマア[®]皮下注) の承認されている用法及び用量は通常、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。

⑥ ジゴキシシン (INT10783 試験) (外国人データ) ³³⁾

健康成人 24 例を対象に非盲検法によるクロスオーバー試験 (ランダム化、反復投与、2 投与法、2 期、2 投与順序) で、

健康被験者を対象とした非盲検、2 期クロスオーバー法 (ランダム化、2 投与順序、2 投与法) にて、リキシセナチド 20 μ g を反復皮下投与したときのジゴキシシンの PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を検討した。

各投与期にジゴキシシン 0.25mg を 7 日間単独投与及びリキシセナチド反復投与^{注)} 時の第 11~17 日にジゴキシシン 0.25mg を 7 日間併用投与をそれぞれ行った。2 期の間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。

治験薬は 24 例に投与され、ジゴキシシンの C_{max} 、 AUC_{0-24} を測定した。

ジゴキシシンの AUC の比 (リキシセナチド+ジゴキシシン併用とジゴキシシン単独の比較) の点推定値は、0.94 (90%信頼区間: 0.87~1.01) で、リキシセナチド 20 μ g 投与は、ジゴキシシン 0.25 mg 投与後のジゴキシシンの薬物動態に影響しないことが示された。ジゴキシシンの C_{max} の比の点推定値は、0.74 (90%信頼区間: 0.64~0.86) であり、低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

ジゴキシンの t_{max} の中央値は、単独投与時の 0.5 時間からリキシセナチド併用投与時には 2 時間に延長した。

注) 第 1~7 日は 10 μ g を 1 日 1 回投与し、その後、20 μ g を 1 日 1 回 10 日間朝食前投与

リキシセナチド製剤 (リクスミア®皮下注) の承認されている用法及び用量は通常、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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

リキシセナチド : ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

リキシセナチド³⁴⁾ :

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、リキシセナチド 10 μ g 及び 20 μ g をそれぞれ反復皮下投与した試験での全身クリアランスはそれぞれ 29.4 及び 25.5L/hr であった。

試験方法 : 日本人 2 型糖尿病患者 16~20 例に、リキシセナチド 10 μ g 又は 20 μ g を 1 日 1 回反復皮下投与したとき (空腹時)、各投与量の投与 7 日目における血漿中リキシセナチド濃度を測定するとともに、クリアランスを算出した。リキシセナチドは 5 μ g もしくは 10 μ g から投与開始し、1 週間ごとに 5 μ g ずつ漸増した。

注) リキシセナチド製剤 (リクスミア®皮下注) の承認されている用法及び用量は通常、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。

(5) 分布容積

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

リキシセナチド³⁴⁾ :

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、リキシセナチド 10 μ g を単回皮下投与した試験での分布容積は 96L (幾何平均値) であった。

試験方法 : 日本人 2 型糖尿病患者 9 例に、リキシセナチド 10 μ g を単回皮下投与した際の分布容積を評価した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) その他

① バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁵⁾

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした試験において、42 例に本剤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を検討した（投与量は、インスリン グラルギン 0.4 単位/kg/リキシセナチド 0.264µg/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 0.100µg/kg）。

本剤投与時のリキシセナチドの AUC は、同時投与と同程度であり、リキシセナチドの C_{max} は同時投与と比較してやや有意に低く、 t_{max} は遅延した。

本剤を投与したときのインスリン グラルギンの曝露量は、同時投与したインスリン グラルギンと比較してほぼ同等であった。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：構築なし

インスリン グラルギン単剤投与又は本剤投与時のインスリン グラルギン用量は、患者の状態に応じて個別に調整するため、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：ポピュレーション PK 解析

第 1 相試験 2 試験（BDR6864 試験及び POP6053 試験）、第 2 相試験 2 試験（PDY6797 試験及び DRI6012 試験）及び第 3 相試験 3 試験（EFC6015 試験、EFC6018 試験及び EFC10887 試験）の 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 モデルを構築して、PPK 解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

リキシセナチド：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。

4. 吸収

(1) 吸収部位

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：皮下組織

リキシセナチド：本剤は皮下より吸収される。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 投与部位による比較（外国人データ）

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）^{35) 36)} :

健康成人男子 12 例に、^[125I]-インスリン グラルギン 0.2 単位/kg を上腕部、大腿部及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度の AUC 及び C_{max}、血糖値の AUC 及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった。これらのことから本剤の薬理作用に投与部位による差はないと考えられた。

リキシセナチド³⁷⁾ :

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）にリキシセナチド 10µg 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。

注射部位別リキシセナチドの薬物動態パラメータ

投与部位	C _{max} (pg/mL)	t _{1/2z} (hr)	AUC (pg·hr/mL)
腹部 (n=42)	60.3±21.1	3.15±2.18	396±121
大腿部 (n=43)	51.4±16.9	3.57±1.65	410±143
上腕部 (n=42)	60.5±22.8	2.88±0.946	391±127

平均値±標準偏差

試験方法：過体重及び肥満被験者 43 例に、仰臥位で臍周囲の腹部（臍から約 5cm 右又は左に離れた位置）、大腿部（股関節と膝関節の中間にあたる太腿前部の垂直につまんだ部分）又は上腕部（肩峰と肘頭の間にあたる上腕 [三頭筋] の垂直につまんだ部分）にリキシセナチド 10µg を皮下投与し、バイオアベイラビリティを評価した。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

リキシセナチド：該当資料なし

<参考（ラット）³⁸⁾>

^[3H]-リキシセナチドを Long Evans ラットに単回皮下投与（1mg/kg）し ELISA で測定したところ、平均で血漿中リキシセナチド濃度の 2.4%が脳内に認められたが、これは脳血管内の血漿量から予想される量と比較してほとんど差がなかった。したがって、リキシセナチドは血液—脳関門を通過しないと考えられる。

試験方法：ラットに^[3H]-リキシセナチドを 1mg/kg 単回皮下投与し、放射能の脳通過性を評価した。

(2) 血液—胎盤関門通過性

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

<参考（ラット）³⁹⁾>

ラット胎児への移行性

妊娠 18 日目の SD 系ラットに^[125I]-インスリン グラルギンを約 41 単位/kg 皮下投与したとこ

VII. 薬物動態に関する項目

ろ、1、4、24 時間のいずれの時点でも羊水への移行は低く、胎児の血漿及び組織内放射能濃度は母動物血漿の 18%以下であった。

試験方法：妊娠 18 日目のラットに^[125I]-インスリン グラルギンを約 41 単位/kg (1.5mg/kg) 皮下投与し、母動物及び胎児の組織内放射能濃度を測定した。

リキシセナチド：該当資料なし

<参考 (ラット、ウサギ) 40>

[¹⁴C]-リキシセナチドを 1mg/kg の用量で雌ラット (母動物) に皮下投与したとき、放射能は母動物の体内に広く分布した。最も高い濃度がみられたのは投与部位及び腎臓であった。胎児組織では、投与の 0.25 時間後及び 24 時間後に定量可能な放射能濃度が認められた。母動物当たりの胎児数を 10 と想定すると、投与放射能の約 4.3%が投与 24 時間後 (妊娠 17 日) の総胎児組織内に認められた。

[¹⁴C]-リキシセナチドを 0.5mg/kg の用量で雌ウサギ (母動物) に皮下投与したとき、放射能は全例の動物に認められた (妊娠 12 日及び妊娠 18 日の胎児における投与 3 時間後及び 24 時間後の値：約 0.2~1µgEq/g)。母動物当たりの胎児数を 6 と想定すると、投与放射能の約 0.5%が投与 24 時間後 (妊娠 18 日) の総胎児組織内に認められた。

皮下投与 3 時間後に胎児及び母動物の血漿中濃度を ELISA で測定したところ、胎児及び母動物の血漿中におけるリキシセナチド濃度比は 0.01%未満から 0.3%の範囲であった。

試験方法：雌ラット及びウサギに [¹⁴C]-リキシセナチドを 1 及び 0.5mg/kg 単回皮下投与し、放射能の胎盤通過性を評価した。

(3) 乳汁への移行性

インスリン グラルギン (遺伝子組換え)：該当資料なし

<参考 (ラット) 41>

ラット乳汁中への移行性

哺育中の SD 系ラット (分娩後 7~14 日) に^[125I]-インスリン グラルギンを 50 単位/kg 皮下投与したところ、総放射能の移行は血漿に比して乳汁において高かったが、検出されたインスリン グラルギンは乳汁中に移行した放射能の 7.8%以下であり、他は遊離の^[125I]又は^[125I]-ペプチドであった。

リキシセナチド：該当資料なし

<参考 (ラット) 42>

分娩後 11 日の授乳中雌ラットに^{[14}C]-リキシセナチドを 1mg/kg の用量で単回皮下投与したところ、乳児への放射能移行量から、投与放射能の約 9.4%が 24 時間以内に乳汁中に移行したと推定された。乳児における放射能分布では、投与 4 時間後までは胃の部分にごく微量の放射能がみられたのみであった。投与 24 時間後には、放射能は乳児の体内に広く分布し、最も高い放射能量は胃内容物中に認められた。

母動物に投与されたリキシセナチド未変化体の 0.0004%が、投与 24 時間後の乳児の胃内容物中に ELISA により検出された。胃内容物中にみられた放射能の約 0.01%が未変化体に相当するものであった。

VII. 薬物動態に関する項目

以上のように、乳汁を介して乳児に移行した放射能のうち、リキシセナチド未変化体によると考えられるのはごく一部であった。

試験方法：分娩後 11 日目の授乳中雌ラットに [^{14}C] -リキシセナチドを 1mg/kg 単回皮下投与し、放射能の乳汁中移行を評価した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

<参考（ラット）⁴³⁾>

Wister 系ラットに [^{125}I]-インスリン グラルギンを約 41 単位/kg 皮下投与し、その放射能分布を経時的に全身オートラジオグラフィで検討したところ、投与 1 時間後には甲状腺、副腎皮質、膀胱、胃、肝臓、膵臓、脾臓及び投与部位に放射能の分布がみられた。放射能濃度は投与 4 時間後に多くの組織・臓器で最高値を示し、投与 24 時間後では甲状腺、投与部位、胃、皮膚、消化管及び肝臓において放射能が認められた。

リキシセナチド：該当資料なし

<参考（ラット）³⁸⁾>

[^3H]-リキシセナチドを Long Evans ラットに単回皮下投与（2mg/kg）したところ、少量の放射能のみが体内に広く分布し、その大部分は投与部位（頸部）に局在した。投与 15 分後の最高濃度（0.4～0.7 $\mu\text{g eq./g}$ ）は膵臓、腎皮質、肺及び腺組織に認められた。血液、心筋及び副腎は中等度の放射能値（0.15～0.2 $\mu\text{g eq./g}$ ）を示した。脂肪、骨格筋、精巣及び脊髄における放射能濃度はバックグラウンド値（0.01～0.09 $\mu\text{g eq./g}$ ）に近かった。

試験方法：ラットに [^3H] -リキシセナチドを 1mg/kg 単回皮下投与し、放射能の組織内分布を評価した。

(6) 血漿蛋白結合率

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

<参考（*in vitro*）⁴⁴⁾>

[^{125}I]-インスリン グラルギン及び [^{125}I]-ヒトインスリンのヒト血漿蛋白との結合を、Sephadex G-75 カラムにおける放射能の溶出パターンから検討したところ、インスリン グラルギンはヒトインスリンと同様に、ヒト血漿蛋白との結合をほとんど示さなかった。

リキシセナチド：

リキシセナチド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±2%であった（*in vitro*）⁴⁵⁾。

試験方法：ヒト血漿におけるリキシセナチドの *in vitro* たん白結合率を、超遠心法で測定した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) ⁴⁶⁾ :

健康成人にインスリン グラルギン 0.6 単位/kg (0.022mg/kg) を単回皮下投与し、投与部位の皮下組織を分析したところ、インスリン グラルギン及び代謝物 (M1^{*}又は M2^{*}) のみが検出され、投与 6 時間後には投与部位におけるインスリン グラルギンと代謝物 (M1 及び M2 の総量) との存在比は 57 : 43 であった。血漿中にはインスリン グラルギン及び代謝物 (M1 又は M2) さらに M3^{*}も検出された。

試験方法：健康成人 4 例にインスリン グラルギン 0.6 単位/kg (0.022mg/kg) を単回皮下投与し、6 時間後に血漿及び投与部位の皮下組織を採取して分析した。

※M1 : 21^A-Gly-ヒトインスリン、M2 : 21^A-Gly-des-30^B-Thr-ヒトインスリン、M3 : 21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-ヒトインスリン

リキシセナチド ⁴⁷⁾ :

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

<参考 (*in vitro*) ⁴⁸⁾>

ヒト由来の肝臓及び腎臓の S9 画分において、60 分後に残存するリキシセナチドの未変化体の比率はそれぞれ 8%及び 11%であった。また、28 個のリキシセナチドの代謝物がヒトの肝臓及び腎臓画分中に検出され、全て分解されたリキシセナチドのペプチドであった。

ヒトの腎臓 S9 画分中において、リキシセナチドは速やかに代謝され、リキシセナチド (22~44)、リキシセナチド (1~18)、リキシセナチド (1~14) 及びリキシセナチド (7~18) が、リキシセナチドの代謝物として確認された。

試験方法：ラット、イヌ、ウサギ、マウス、ヒトの試料から調製した肝臓と腎臓の 9,000×g 上清 (S9) を用いて、リキシセナチドの *in vitro* における安定性を検討した。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当しない

リキシセナチド ⁴⁹⁾ :

リキシセナチドは、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*) 。

試験方法：初代ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて、主なチトクロム P450 (CYP) 酵素に対するリキシセナチドの誘導能及び阻害能を評価した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当しない

リキシセナチド : 該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) ⁵⁰⁾ :

1 型糖尿病患者 34 例を対象に、グラルギン 0.3 単位/kg (12 例)、0.6 単位/kg (11 例)、1.2 単位/kg (11 例) を投与し、30 時間のグルコースクランプ試験を実施した。グルコース注入率は、グラルギン用量依存性に上昇し、グラルギンの主要代謝物である M1 の血中濃度が用量依存性に上昇した。M1 血中濃度の AUC₀₋₃₀ 値は、GIR・AUC₀₋₃₀ 値と正の相関を示した。

<参考 (ラット) ⁵¹⁾>

絶食下のラットにおいて、インスリン グラルギン、代謝物 M1 及び M2 をそれぞれ 2 単位/kg 単回皮下投与後の血糖降下作用はインスリン グラルギンとほぼ同様の推移を示した。

リキシセナチド :

代謝物は薬力学的作用を有しない。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

<参考 (ラット、イヌ) >

1) 尿中排泄

Wistar 系ラットにインスリン グラルギンを約 55 単位/kg 皮下投与したとき、尿中にインスリン グラルギンは検出されなかった ⁵²⁾。

ビーグル犬にインスリン グラルギンを約 1.4 単位/kg 皮下投与したとき、投与後 24 時間までに、投与量の 0.37% がインスリン グラルギンとして尿中に排泄された ⁵³⁾。

2) 胆汁中排泄 ⁵⁴⁾

Wistar 系ラットに [¹²⁵I]-インスリン グラルギンを約 25~44 単位/kg 皮下投与したとき、投与後 8 時間までに投与量の約 0.9% の放射能が胆汁中に排泄された。

リキシセナチド ⁴⁷⁾ :

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

(2) 排泄率

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

リキシセナチド : 該当資料なし

(3) 排泄速度

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

リキシセナチド : 該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

リキシセナチド⁴⁹⁾：

リキシセナチドは、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*）。

試験方法：ヒト有機カチオントランスポーター2（hOCT2；腎）及びヒト有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（hOATP1B1；肝）の2種類のトランスポーターについて、リキシセナチドの阻害能を評価した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

リキシセナチド：

腎機能障害患者でのリキシセナチドの薬物動態(POP6053試験)（外国人データ）⁵⁵⁾

リキシセナチド^{注)}を腎機能正常被験者（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例に単回皮下投与したとき、リキシセナチドの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_∞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_{1/2z}はそれぞれ2.62、2.41、2.62及び2.87時間であった。

注) リキシセナチド単剤の開始用量は1日1回10μg、最大量は1日1回20μgである。

腎機能障害患者別のリキシセナチドの薬物動態パラメータ

被験者	C _{max} (pg/mL)	t _{1/2z} (hr)	AUC _∞ (pg·hr/mL)
腎機能正常患者 CL _{CR} >80mL/min	54.4±28.2	2.62±0.996	270±92.6
軽度腎機能障害患者 50≤CL _{CR} ≤80 mL/min	50.4±18.7	2.41±1.21	285±94.2
中等度腎機能障害患者 30≤CL _{CR} ≤50 mL/min	54.1±27.0	2.62±0.844	336±104
重度腎機能障害患者 CL _{CR} <30mL/min	64.4±15.3	2.87±1.15	397±129

平均値±標準偏差、n=8

試験方法：腎機能正常な外国人2型糖尿病患者及び軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する外国人2型糖尿病患者各8例に、リキシセナチド5μg単回皮下投与し、血漿中リキシセナチド濃度を測定するとともに、各種パラメータを算出した。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 高齢者

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：該当資料なし

リキシセナチド：

高齢者でのリキシセナチドの薬物動態(POP11814 試験) (外国人データ) ⁵⁶⁾

リキシセナチド 20 μ g を高齢健康被験者（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_∞が約 1.3 倍増加し、t_{1/2z} は約 1.6 倍延長した。

高齢者及び若年者におけるリキシセナチドの薬物動態パラメータ

被験者	C _{max} (pg/mL)	t _{1/2z} (hr)	AUC _∞ (pg·hr/mL)
高齢健康成人 (65～79 歳、CL _{CR} ：50.5～91.8mL/min)	173 ± 46.1	2.83 ± 0.607	1060 ± 440
若年健康成人 (24～44 歳、CL _{CR} ：82.4～163.9mL/min)	179 ± 50.0	1.77 ± 0.379	776 ± 297

平均値 ± 標準偏差、n=18

試験方法：高齢健康成人（65～79 歳、CL_{CR} 50.5～91.8mL/min）及び若年健康成人（24～44 歳、CL_{CR} 82.4～163.9mL/min）各 18 例に、リキシセナチド 20 μ g 単回皮下投与し、血漿中リキシセナチド濃度を測定するとともに、各種パラメータを算出した。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 参照]
- 2.3 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 [インスリンのみを含有する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。]
- 2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリンのみを含有する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。]

<解説>

- 2.1 本剤又は他のインスリン グラルギン製剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症があらわれるおそれがあるので、一般的な注意事項として設定した。（平成13年8月21日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）
また、リキシセナチド製剤の国際共同臨床試験においてアナフィラキシー、血管性浮腫等の重篤な過敏症が報告されている⁵⁷⁾。
- 2.2 本剤に含まれるインスリン グラルギンは血糖降下作用を有するインスリンアナログ製剤である。低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、低血糖症状を悪化させ、重篤な低血糖が発現するおそれがある。このような患者には本剤の投与を避けること。（平成13年8月21日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）
- 2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者はインスリン製剤による速やかな治療が必須であり、本剤では効果が期待できないことから、インスリン製剤を単独で使用する。
- 2.4 重症感染症、手術、外傷等のストレスは、脳下垂体-副腎系に働き、抗インスリン作用の内分泌系を刺激し血糖値を上昇させる。その結果、インスリン需要量が増加するが、インスリンの供給が十分でないと血中ケトン体が増加して代謝性アシドーシスをきたし、昏睡に陥ることがある。このような患者には、本剤のような持効型溶解インスリンアナログ製剤/GLP-1受容体作動薬配合製剤では効果は期待できないことから、インスリン製剤を単独で使用する。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

- 8.1 投与する場合には、血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が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切替えを行うこと。
- 8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量の基礎インスリン製剤を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。
[8.11参照]
- 8.3 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。
 - ・本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。
 - ・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。
- 8.4 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。
[9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- 8.6 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]
- 8.7 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]
- 8.8 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]
- 8.9 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]
- 8.10 本剤の有効成分の一つであるリキシセナチドと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。本剤とDPP-4阻害薬との併用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。
- 8.11 GLP-1 受容体作動薬又は基礎インスリンとして1日15単位以上による治療で効果不十分な場合に本剤へ切り替えた際の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。[8.2、17.1参照]
- 8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
- 8.13 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所には皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
 - ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2~3cm離すこと。[14.2.2参照]
 - ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
- 8.14 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- 8.1 リキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
経口糖尿病薬と同様な注意を記載している。本剤投与時には血糖（HbA1c 等）の定期的な検査を実施し、本剤の薬効を確認すること。3～4 ヶ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替えを考慮すること。
- 8.2 他の糖尿病用薬から本剤へ切り替える際に、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから設定した。
- 8.3 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
自己注射における一般的留意事項として設定している。
インスリン製剤の自己注射を行うにあたっては、患者自身が適切な注射方法と低血糖の症状及び対処方法について十分理解していることが重要となる。患者への説明を十分行い、患者教育を行うこと。なお、器具の廃棄方法についても各自自治体のルールに従い廃棄するよう、指導を行うこと。
- 8.4 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
食事の時間が遅れたり、食事量又は炭水化物の摂取が少ない場合や、いつもより激しい運動や長時間に渡る身体活動を行った場合は、低血糖が起りやすくなる。低血糖が無処置のまま進行すると、言葉が出ない、おかしな振る舞いをする、うまく歩けない等の症状がみられ、さらには意識を失い、痙攣を起こして昏睡に陥ることがある。
このような低血糖をきたしたときは、直ちにブドウ糖又はグルカゴンの投与が必要となるので、医療機関に運ぶ等、家族や周囲の人の協力が必要となる。低血糖に関する注意について、患者だけでなくその家族にも十分徹底すること。
「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。
- 8.5 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
急激な血糖降下により、網膜症や神経障害が悪化する可能性があることから設定している。
（平成 13 年 8 月 21 日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）特に血糖コントロールの長期不良例では注意が必要である。
- 8.6 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
糖尿病用薬では副作用として低血糖がみられ、低血糖を起こすと、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）等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発現した場合、事故につながるおそれがあるので注意すること。
「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。
- 8.7 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
リキシセナチド製剤の臨床試験において急性膵炎が報告されている⁵⁸⁾。膵炎が発現した場合は投与を中止し、再投与しないこと。また、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の急性膵炎の初期症状が認められた場合は速やかに医師の診断を受けるよう患者を指導すること。
「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項を参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.8 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
胃腸障害と急性膵炎の初期症状は類似しているため、胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性がある。必要に応じ膵酵素値の検査、画像検査等の実施を考慮する等、慎重に対応すること。
「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項を参照。
- 8.9 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
リキシセナチド製剤では、他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、動物実験（ラット及びマウスを用いたがん原性試験）で非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められている⁵⁹⁾。また、リキシセナチド製剤の国際共同第 3 相試験においては、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⁵⁸⁾が、国内外の臨床試験においても甲状腺関連の有害事象が報告されている^{57)58)60~64)}ことから設定した。
「VIII-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1」並びに「IX-2. (4) がん原性試験」の項を参照。
- 8.10 本剤と DPP-4 阻害薬との併用患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は検討されていないことから、リキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
- 8.11 海外では、GLP-1 受容体作動薬により血糖コントロールが不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3b 相試験（EFC13794 試験）を実施しており、本試験の結果、GLP-1 受容体作動薬から本剤とインスリン グラルギン/リキシセナチドの配合比が異なる製剤（海外承認製剤）に切り替えたときの有効性及び安全性が確認されている。
一方、国内においては GLP-1 受容体作動薬により血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施されていない。また、基礎インスリンとして 1 日 15 単位以上による治療で効果不十分な場合に本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施されていないことから設定した。
- 8.12 インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
本剤は、他のインスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬製剤と同様に無色澄明な液剤であり、取り違えによる重大な事故の防止のため、毎回注射する前に本剤のラベルを確認するよう患者に指導を行うこと。
- 8.13、8.14 国内において、インスリン含有製剤との関連性が否定できない皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが報告され、これらの報告において、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーに続発して血糖コントロール不良に至った症例や、血糖コントロール不良の結果増量されたインスリン製剤が正常な箇所投与されたことにより低血糖に至った症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。
これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があるかと判断された。
上記を踏まえ、インスリン含有製剤の投与時における患者指導事項や皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが発現した際の措置に関する周知を行うため、本剤の添付文書を改訂することとなった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

[8.7、8.8、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
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
- ・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

[8.4、11.1.1 参照]

9.1.4 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

<解説>

9.1.1 重度胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者に使用した経験はなく、本剤及びリキシセナチド製剤の臨床試験で悪心、嘔吐等の胃腸障害が報告されている^{5~11)57)58)65)}。症状が悪化するおそれがあるので、これらの患者には慎重に投与すること。

本剤の国内第3相試験については、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①~③」の項を参照。

9.1.2 リキシセナチド製剤の臨床試験で急性膵炎が報告されており⁵⁸⁾、GLP-1受容体作動薬配合製剤の使用により急性膵炎の発症リスクが否定できないことから、膵炎の既往のある患者には慎重に投与すること。

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①~③」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.7及び8.8」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項を参照。

9.1.3 これらの患者又は状態では、以下のような理由により低血糖を起こしやすい傾向にある。

- ・脳下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはアドレナリン（エピネフリン）〔髄質〕、グルココルチコイド〔皮質〕が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、脳下垂体又は副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、食物の吸収不全、脱水等により低血糖を起こすおそれがある。
- ・これらの栄養状態が不良の患者では、糖質原料の摂取不足により低血糖を起こすおそれがある。
- ・筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。運動により末梢のインスリン感受性の増加がみられるため、運動後数時間経過した後、中等度あるいは重度の低血糖を起こす例が報告されている。運動前の炭水化物の摂取量増加あるいはインスリンの減量の必要性等、遅発性低血糖に関

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

する患者教育を十分に行う必要がある。

- ・アルコールは、肝グリコーゲンの分解を促進し、糖新生を抑制する作用がある。このため、食事を十分に摂らずに飲酒を続けると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、一方、糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすおそれがある。また、アルコールは脳、末梢神経に直接作用するため、患者は低血糖状態にあることの自覚が乏しい場合が多く、過度のアルコール摂取は特に危険であるため、注意が必要である。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。

- 9.1.4 通常は、血糖値が低血糖域にまで低下してくると、カテコールアミンが分泌され、動悸・冷汗・手のふるえ・空腹感等の自覚症状が出現する。しかし、糖尿病性の自律神経障害が存在すると、低血糖に対するカテコールアミン反応の低下～欠乏のため、低血糖を自覚しにくくなる。したがって、何の前駆症状もなく低血糖に陥る（これを無自覚性低血糖という）可能性が高くなる。また、強化インスリン療法を行い、正常に近い血糖値が達成できていればいほど低血糖を自覚しにくいということがあるので、注意が必要である。

上記のような、自律神経障害のある患者では、カテコールアミンだけでなく、グルカゴン・コルチゾール・成長ホルモン等の血糖を上昇させるホルモンの分泌も障害されていることが多い。その結果、低血糖からの自然回復が遅れて遷延性の低血糖に陥り、不可逆的な脳機能障害を起こしたり、生命にもかかわることがあるので、注意しなければならない。このような患者には、必ずグルカゴンを処方しておいて、患者が低血糖昏睡に陥った場合には、近医でグルコースの静注～点滴をうけるまでのとりあえずの救急処置として、家人がグルカゴン注射をするよう指導しておくこと⁶⁶⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチンクリアランス：30mL/min 未満）又は末期腎不全の患者

低血糖を起こすおそれがある。

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。[11.1.1 参照]

<解説>

軽度の腎機能障害（GFR>40mL/min）では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFRが15～20mL/min以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期が延長することが知られており、このために低血糖を起こすおそれがあることから、重篤な腎機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

「VII-10. (1) 腎機能障害患者」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。

重度の肝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。 [11.1.1 参照]

<解説>

重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のためにインスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が低下したり、低血糖が遷延することがある。このため、重篤な肝機能障害のある患者では用量の設定を慎重に行う必要がある。

「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。リキシセナチドのヒトにおける潜在的なリスクは不明である。リキシセナチドにおける動物実験では、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、ラットではヒトにリキシセナチドを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。

<解説>

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。リキシセナチド製剤における動物実験（ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験）において、催奇形性が報告されている⁶⁷⁾。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤は使用せず、インスリン製剤を使うこと。

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」並びに「XII-2. (1) 妊婦への投与に関する情報」の項を参照。

(6) 授乳婦

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。授乳を継続する場合、授乳期にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

リキシセナチド製剤における動物実験（ラットを用いた乳汁移行性薬物動態試験）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⁴²⁾が、ヒトでの乳汁移行及びヒトでの哺乳中の児への影響に関するデータは得られていない。

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項を参照。

(7) 小児等

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。

<解説>

本剤の小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確認されていないことから設定した。

「XII-2. (2) 小児等への投与に関する情報」の項を参照。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。[11.1.1、16.6.2 参照]

<解説>

高齢者では生理機能が低下していることから、一般的な注意事項として設定した。

「VII-10. (2) 高齢者」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリン系薬剤 DPP-4 阻害薬 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。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。[11.1.1 参照] 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。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。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。[11.1.1 参照]	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対する β 細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クロラムフェニコール		機序不明
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。	カリウム喪失が関与すると考えられている。 カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起す。
経口避妊薬 ニコチン酸		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
濃グリセリン		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
イソニアジド		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
ダナゾール		インスリン分泌抑制作用を有する。
フェニトイン		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
ブセレリン酢酸塩	機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。	
フェノチアジン誘導体	機序不明	
たん白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ペンタミジンイセチオン酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩 等	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。	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
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	リキシセナチド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。 [16.7 参照]	リキシセナチド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	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 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。 [11.1.1 参照]	機序不明
	プロトロンビン時間国際標準比 (INR) の延長がリキシセナチドの類薬(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。 [16.7 参照]	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

①糖尿病用薬

他の糖尿病用薬と併用した場合は、血糖降下作用が増強されるため、低血糖を起こすおそれがある。

「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。

②モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤

MAO 阻害剤が、 β_2 -アドレナリン受容体を刺激し、内因性インスリン分泌促進、糖新生抑制作用によりインスリンの作用を増強すると考えられている⁶⁸⁾⁶⁹⁾。

③三環系抗うつ剤

三環系抗うつ剤が低血糖に対する反応を変化させる、あるいはインスリンに対する組織の感受性を増加させると考えられている⁶⁹⁾。

④サリチル酸誘導体

サリチル酸誘導体は、インスリン分泌を増加させる等の作用による血糖降下作用を有する⁶⁸⁾。

⑤抗腫瘍剤

シクロホスファミドは、インスリン抗体の生成を抑制し、インスリン抗体の結合部位からインスリンを遊離させる作用を有することが示唆されている⁷⁰⁾。

⑥クロラムフェニコール

クロラムフェニコールは、肝ミクロソーム酵素活性を抑え、トルブタミドの代謝阻害を起こすという報告がある⁶⁸⁾。インスリン作用への機序は不明である。

⑦サルファ剤

サルファ剤は、膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる⁷¹⁾。

⑧シベンゾリンコハク酸塩、ジソピラミド、ピルメノール塩酸塩水和物

動物実験において、ジソピラミドは ATP 感受性 K^+ チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することを認めたとの報告がある⁷²⁾⁷³⁾。

⑨フィブラート系薬剤

フィブラート系薬剤は、インスリン感受性増強等の作用により、インスリン製剤の作用を増強する⁷⁴⁾⁷⁵⁾。

⑩レセルピン

レセルピンは、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

⑪チアジド系利尿剤、ループ利尿剤

チアジド系利尿剤によるカリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある⁶⁸⁾。フロセミドも低カリウム血症による2次的なインスリン分泌低下が報告されている⁷⁶⁾。

⑫副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは、末梢及び肝で糖新生を促進して血糖値を上昇させる作用をもち、インスリンの作用に拮抗すると考えられている⁶⁸⁾⁶⁹⁾。

⑬ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）

ACTH は、副腎皮質刺激作用により、糖質コルチコイドの産生を促進することにより血糖上昇作用を示す⁶⁸⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

⑭アドレナリン

アドレナリン（エピネフリン）は、肝での糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有すると考えられている⁶⁸⁾。

⑮グルカゴン

グルカゴンは、糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する⁶⁸⁾。

⑯甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンには、カテコラミン感受性の亢進やたん白同化（過剰時には異化）の促進、糖・脂質分解の促進といった代謝亢進作用がある。血糖コントロールにも影響し、腸管からの糖吸収の促進、肝グリコーゲン分解促進等により血糖降下作用が減弱される⁷⁷⁾。

⑰成長ホルモン

成長ホルモンは、肝の糖新生増加、筋肉の糖利用抑制により血糖上昇作用をもち、インスリンに拮抗する⁶⁸⁾。

⑱卵胞ホルモン、経口避妊薬

卵胞ホルモンあるいは経口避妊薬は、血糖上昇作用を有する。末梢組織でインスリンの作用に拮抗すると考えられている⁶⁸⁾。

⑲ニコチン酸

ニコチン酸は、末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす⁷⁸⁾。

⑳濃グリセリン

濃グリセリンは、代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する⁷⁹⁾⁸⁰⁾。

㉑イソニアジド

イソニアジドは、炭水化物代謝を阻害し、血中ブドウ糖値上昇及び糖耐性障害を引き起こす。この影響は健常人よりも糖尿病患者で著しい⁶⁸⁾。

㉒ダナゾール

ダナゾールは、インスリン抵抗性を増強するおそれがある⁸¹⁾。

㉓フェニトイン

フェニトインは、膵からのインスリン分泌抑制に働くことが示唆されている⁷⁶⁾。

㉔ブセレリン酢酸塩

ブセレリン酢酸塩は、機序は不明であるが、耐糖能を悪化させることがある⁸²⁾。

㉕フェノチアジン誘導体

フェノチアジン誘導体は、機序は不明であるが、動物実験（ラット）において、フェノチアジン誘導体によりインスリン分泌が低下したとの報告がある⁸³⁾。

㉖たん白同化ステロイド

たん白同化ステロイドは、機序は不明であるが、一部の糖尿病患者はたん白同化ステロイドのみで血糖降下を起こすことが報告されている⁶⁸⁾。

㉗ソマトスタチンアナログ製剤

オクトレオチドによって、インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等、互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある⁸⁴⁾。

㉘ペンタミジンイセチオン酸塩

ペンタミジンイセチオン酸塩は、膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある⁷⁶⁾⁸⁵⁾。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②9 β-遮断剤

通常、低血糖になると、アドレナリン（エピネフリン）が遊離され、血糖を上昇させる。肝の糖新生には β_1 受容体が関与し、グリコーゲン分解には β_2 受容体が関与する。ゆえにβ-遮断剤は、低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は、薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている⁶⁸⁾⁸⁶⁾。

③0 炭酸リチウム

機序は不明であるが、炭酸リチウムにより、インスリン分泌が減少したとの報告⁸⁴⁾、逆に低血糖が発現したとの報告⁸⁸⁾がある。

③1 クロニジン

機序は不明であるが、クロニジンにより血糖値が低下したとの報告⁸⁹⁾、逆に血糖値を上昇させたとの報告⁹⁰⁾がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある⁹¹⁾。

③2 吸収遅延により効果が減弱される薬剤

リキシセナチドが有する胃内容物排泄遅延作用により、経口剤の胃内滞留時間が延長すると、経口剤の吸収が変化する可能性があることから、有効性が血中濃度に依存する薬剤と併用すると、併用する薬剤の効果が減弱するおそれがある。

「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項を参照。

③3 クマリン系化合物

リキシセナチドが有する胃内容物排泄遅延作用により、ワルファリンの t_{max} は遅延したが、ワルファリンとリキシセナチド製剤の併用によるプロトロンビン時間 INR への影響はみられなかった。しかし、リキシセナチドの類薬（エキセナチド）でプロトロンビン時間 INR の延長が報告されている³⁰⁾。また、クマリン系化合物は、SU 剤の肝臓での代謝を阻害することにより、血糖降下作用が増強されると考えられている⁶⁸⁾。インスリン作用への機序は不明である。

「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項を参照。

8. 副作用

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。

<解説>

11. 副作用発現時の一般的な注意事項として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、視覚異常、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

あらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 β -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので、継続的に観察すること。

臨床試験で報告された重篤な低血糖の発現割合は、0.1%（1/676例）であった。[2.2、8.4、8.6、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 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。

[8.7、8.8、9.1.2 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止すること。

<解説>

11.1 本剤の CCDS 及び国内第 III 相試験成績に基づき、インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。

11.1.1 低血糖の諸症状は、既存のインスリン製剤を参考に記載した。本剤の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験⁶⁻¹⁰で報告された重篤な低血糖の発現割合は、0.1%（1/676 例）であった。（重篤な低血糖の詳細については、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験③」の項を参照。）

<低血糖の初期症状>

冷や汗、嘔吐、急激な強い空腹感、寒気、動悸、手足のふるえ、目がちらつく、ふらつく、脱力感、頭痛、ぼんやりする、目の前が真っ暗になって倒れそうになる、めまい 等

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①～③」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4 及び 8.6」「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3、(2) 腎機能障害患者 9.2.1、(3) 肝機能障害患者 9.3.1 及び (8) 高齢者 9.8」並びに「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項を参照。

11.1.2 本剤の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験⁶⁻¹⁰では、急性膵炎の副作用の報告はなかったが、リキシセナチド製剤の国際共同臨床試験において、膵炎及び急性膵炎が報告されている⁵⁸。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ことから、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。

<急性膵炎の初期症状>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

発熱、吐き気、嘔吐、急激な腹痛、急激な腰背部痛 等

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①～③」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.7 及び 8.8」並びに「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項を参照。

11.1.3 本剤の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験^{6~10)}では、ショック、アナフィラキシーの副作用の報告はなかったが、本剤の有効成分と同じインスリン グラルギン製剤（ランタス[®]注）の市販後、及びリキシセナチド製剤の国際共同臨床試験⁵⁶⁾において、報告されている。

<ショック・アナフィラキシーの初期症状>

皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①～③」の項を参照。

(2) その他の副作用

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	腹部不快感、下痢、嘔吐、消化不良、便秘、胃腸炎、食欲不振	腹部膨満、腹痛	
皮膚			多汗症	蕁麻疹
精神神経系		めまい、振戦	傾眠	頭痛
注射部位		注射部位反応（内出血、紅斑、浮腫、そう痒等）		リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
感染				上咽頭炎、上気道感染
その他		疲労	倦怠感、空腹感	

<解説>

本剤の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相試験^{6~10)}の結果に基づき、設定した。また、本剤の海外で認められている副作用、インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤で認められている副作用、並びに本剤の CCDS に記載されている副作用等を頻度不明として記載した。

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①～③」の項を参照。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

本剤の過量投与により、低血糖及び胃腸障害が発現する可能性がある。

本剤の日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第3相試験（EFC14113試験）¹⁰⁾¹¹⁾において、偶発的過量投与による重篤な低血糖が1例報告されている。

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験③」「VII-10. (2) 高齢者」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.7、8.8」「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1、(8) 高齢者 9.8」並びに「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照。

11. 適用上の注意

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箇所より 2~3cm 離して注射すること。[8.13 参照]

14.2.3 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

<解説>

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤を使用する際の使い捨て注射針は、必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いること。

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 本剤に他の製剤を補充したりしないこと。

14.1.4 本剤は無色澄明な溶液であるが、高温にさらされる、凍結されるといった保存状態が適切でなかった場合には、液中に粒子の塊が生じるおそれがある。そのため、薬液が濁っていたり、変色していたり、液中に浮遊物のようなもの、あるいはカートリッジ内壁に付着物等がみられた場合には使用しないこと。

14.1.5 薬剤が充填されているカートリッジにひびが入っている場合、薬剤が汚染されている可能性があるため、使用しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 血液による感染症を防止するために、1本を複数の患者に使用しないこと。
- 14.2.2 本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射するが、同じ部位に繰り返し注射すると、注射局所の皮下脂肪の萎縮・肥厚等を症状とするリポジストロフィーが起こることがある。そのため、同一部位内に注射する場合は前回の注射部位から2～3cm離すことにより予防することができる。
- 14.2.3 本剤は皮下注射専用の注射剤であるため、必ず皮下に注射すること。静脈内に投与すると直ちに血糖降下作用があらわれ、低血糖を起こすおそれがある。また、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、低血糖があらわれることがあるので注意すること。本剤の静脈内あるいは筋肉内での投与は検討されておらず、安全性及び有効性は確立していない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- 15.1.2 インスリンとピオグリタゾンを併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。
- 15.1.3 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがある。また、本剤の投与により、インスリン グラルギン又はリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。まれに、これらの抗体による血糖値の変動があらわれ、用量調節が必要となることがある。

<解説>

- 15.1.1 インスリン グラルギン製剤の添付文書を参考に記載した。
アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤にはインスリン抵抗性改善作用があることが示唆されている。インスリン製剤又は経口血糖降下薬で治療中の糖尿病患者で ACE 阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告がある⁹²⁾。（平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡）
- 15.1.2 本剤の国内第3相試験成績及びリキシセナチド製剤の添付文書に基づき記載した。
ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用した場合、浮腫が多く報告されていることから、併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候・症状がないか十分観察を行うこと。
また、症状が現れた場合には、ピオグリタゾンの投与を中止すること。
- 15.1.3 本剤の CCDS に基づき、インスリン グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
ヒトインスリンに対する獲得抗体を有している患者では、薬の効果発現が遅延したり、インスリンの必要量が増えることがある。また、一般的にインスリン製剤の切り替え時には、一時的に血糖値が不安定になることがある。これらのことより、他のインスリン製剤から本剤に変更した際、インスリンの需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 リキシセナチドにおいて、ラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験にて、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。

本剤の国内第3相試験で評価した甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象について、本剤群、リキシセナチド群及びインスリングルルギン群のいずれの投与群においても全般的に臨床的に意味のある変動はみられず、投与群間における明らかな違いは認められなかった。

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。[8.9 参照]

15.2.2 リキシセナチドにおいて、ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イヌ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。

<解説>

15.2.1 リキシセナチド製剤では、他のGLP-1受容体作動薬同様に、動物実験(ラット及びマウスを用いた2年間のがん原性試験)において、臨床用量に比べ高用量で非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が報告されている⁵⁹⁾(これらの変化は齧歯類に特異的なものであると考えられている)。なお、本剤の国内第3相試験^{6~10)}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本剤群、リキシセナチド投与群及びインスリングルルギン群のいずれの投与群においても、全般的な臨床的に意味のある変動は認められなかった。

また、本剤では、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安全性は確立していないが、リキシセナチド製剤における前述の動物実験(ラット及びマウスを用いた2年間のがん原性試験)⁵⁹⁾、及び国内外の臨床試験において、甲状腺関連の有害事象が報告されている^{57)58)60~64)}ことから設定した。

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①~③」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.9」並びに「IX-2. (4) がん原性試験」の項を参照。

15.2.2 リキシセナチド製剤では、ラットを用いた生殖発生毒性試験では精巣及び精巣上体に影響は認められなかった⁹³⁾が、イヌを用いた反復投与毒性試験では、リキシセナチド投与により精巣及び精巣上体に可逆的な影響が認められた⁹⁴⁾。一方、リキシセナチド製剤における健康成人男性を対象とした臨床薬理試験では、精子形成に影響は認められなかった³⁴⁾。

「IX-2. (4) がん原性試験、(5) 生殖発生毒性試験」の項を参照。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照。

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系⁹⁵⁾

麻酔下イヌを用いてインスリン グラルギンとリキシセナチドとの静脈内併用投与による心血管系安全性試験を実施した。インスリン グラルギンとリキシセナチドを併用投与したとき、インスリン グラルギン単独投与でみられた影響には変化が認められなかった。すなわち、最大の血糖低下作用は同程度であり、QT 間隔延長及び T 波形態の変化に関連する血漿中カリウムの変化は同程度であった。したがって、両化合物を併用投与した場合、単独投与と比較して、リスクの増加は認められなかった。

麻酔イヌの心血管系機能に及ぼすインスリン グラルギンとリキシセナチドとの併用単回静脈内投与の影響

パラメータ	リキシセナチド	インスリン グラルギン	リキシセナチド+インスリン グラルギン併用
心拍数	+ 5±1.6 bpm ^a	+ 15±5.2 bpm ^b	+ 16±5.3 bpm ^b
QT 間隔	変化なし	+ 15±4.5 ms ^c	+ 15±4.5 ms ^c
QTcF 間隔	変化なし	+ 23±3.5 ms ^c	+ 26±3.5 ms ^c
QTcW 間隔	変化なし	+ 17±3.2 ms ^c	+ 19±3.2 ms ^c
血清中グルコース濃度	-1.43±0.22 mmol/L ^d	-3.69±0.32 mmol/L ^e	-3.78±0.32 mmol/L ^e
血清中カリウム濃度	リキシセナチド関連の 変化なし	-1.0±0.25 mmol/L ^e	-1.1±0.25 mmol/L ^e

a：点滴中、b：急速投与 45 分後、c：急速投与 15 分後、d：点滴終了時、e：急速投与 30 分後

試験方法：麻酔した雄イヌに、リキシセナチドを単独又はインスリン グラルギンとの併用で 30 分間点滴静脈内投与し、リキシセナチドとインスリン グラルギンを併用したときの影響を検討した。インスリン グラルギンは急速静脈内投与した。

<参考>

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（ラット、イヌ）⁸²⁾：

循環器系の異常は低血糖に起因しているものと考えられた。

心血管系機能に及ぼすインスリン グラルギンの影響

動物種	投与経路	投与量	パラメータ	結果
麻酔ラット	皮下	3~30 単位/kg	血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）	投与後 30~60 分以降、ほぼ用量に依存して下降。 影響は認められなかった。
			心拍数	
麻酔イヌ	静脈内	0.3~3 単位/kg	末梢血管抵抗	血糖値の低下に伴い、減少。
			血圧（収縮期血圧・拡張期血圧・平均血圧）	
			心拍数	血糖値の低下に伴い、増加。
			心収縮力（dp/dt max）	
拍出量				

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

リキシセナチド⁹⁶⁾：

心血管系機能に及ぼすリキシセナチドの影響

試験項目	実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
Ikr 電流への影響	hERG チャネル電流ホールセルパッチクランプ法	CHO 細胞	<i>in vitro</i>	10, 30µg/mL	hERG 電流抑制率 10µg/mL : 12.5% 30µg/mL : 37.3%
電気生理学的試験	静止膜電位又は活動電位パラメータ	ウサギブルキンエ線維(6)	<i>in vitro</i>	0.01, 0.1, 1µg/mL	影響なし
昇圧及び血糖値上昇作用	動脈圧/血糖値	ラット雄(7)	静脈内	50, 150, 500µg/kg	50µg/kg 以上 : MAP 及び血糖値上昇
		ラット雄(4)	静脈内	500µg/kg	影響なし
		ラット雄(4)	静脈内	50, 150, 500µg/kg	速やかかつ有意な MAP 上昇, 持続的な血糖値の上昇
心血管系への影響	心拍数、動脈圧(収縮期圧、拡張期圧、平均血圧)、ECG パラメータ	イヌ雄(2)雌(2)	静脈内	0.1, 1.0, 10µg/kg	影響なし
インスリン グラルギンとの併用	心拍数、ECG パラメータ、血清中のグルコース濃度/カリウム濃度、体温	イヌ雄(8)	静脈内	10µg/kg	心拍数 : リキシセナチド単独(リ単) +5±1.6 bpm, インスリン単独(イ単) +15±5.2 bpm, 併用 +16±5.3 bpm QT 間隔 : リ単 影響なし, イ単 +15±4.5 ms, 併用 +15±4.5 ms K 濃度 : リ単 影響なし, イ単 -1.0±0.25 mmol/L, 併用 -1.1±0.25 mmol/L,

2) 中枢神経系

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) (マウス)：

中枢神経系機能に及ぼすインスリン グラルギンの影響

動物種	投与経路	投与量	結果
マウス ⁷⁶⁾	皮下	3~30 単位/kg	鎮静、呼吸抑制、伏臥姿勢などの症状が認められた。30 単位/kg 投与群では更に 6 例中 1 例に強い呼吸抑制を伴って死亡がみられた。これら一般症状は、インスリン グラルギンの血糖降下作用による二次的な作用と推察された。
マウス ⁷⁷⁾	皮下	0.3~3 単位/kg	0.3 及び 1 単位/kg 投与群でペントバルビタール睡眠時間が短縮したが、用量に依存した影響は認められなかった。また 3 単位/kg 投与群で、エチルアルコール睡眠時間が短縮したが、睡眠時間の延長はみられなかった。

リキシセナチド⁹⁶⁾：

ラットにリキシセナチド 0.1~500µg/kg を単回静脈内投与したところ、1µg/kg 投与で 1 例に一過性の筋緊張がみられ、10µg/kg 以上の投与では軽度の無関心、自発運動及び筋緊張の低下、ケージ内での異常な離散行動及び軽度から中等度の正向反射障害が認められた。

マウスにリキシセナチド 20~2,000µg/kg を単回皮下投与した結果では、全ての用量においてリキシセナチドの影響は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

中枢神経系機能に及ぼすリキシセナチドの影響

試験項目	実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
一般行動	Irwin's テスト	ラット雄(6)	静脈内	0.1~500µg/kg	10µg/kg 以上：軽度の無関心、ケージ内での異常な離散行動
		マウス雄(8)	皮下	20,200,2000µg/kg	影響なし
自律神経系	Irwin's テスト	ラット雄(6)	静脈内	0.1~500µg/kg	1µg/kg：一過性の筋緊張の低下 10µg/kg 以上：筋緊張の低下、軽度から中等度の正向反射障害
		マウス雄(8)	皮下	20,200,2000µg/kg	影響なし
運動機能	Irwin's テスト	ラット雄(6)	静脈内	0.1~500µg/kg	10µg/kg 以上：軽度かつ可逆性の自発運動の低下
		マウス雄(8)	皮下	20,200,2000µg/kg	影響なし

3) 呼吸器系

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（モルモット）⁸²⁾：

0.3~3 単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔モルモットに静脈内投与したとき、呼吸に対しては特に影響を及ぼさなかった。

リキシセナチド⁹⁶⁾：

麻酔イヌにおいて、リキシセナチド 0.1~10µg/kg を静脈内投与したところ、いずれの用量においても呼吸器系（呼吸数、1 回換気量、毎分換気量、最大吸気流量及び最大呼気流量）に影響は認められなかった。

呼吸器系機能に及ぼすリキシセナチドの影響

試験項目	実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
呼吸器系への影響	呼吸数、1 回換気量、毎分換気量、最大吸気流量、最大呼気流量	イヌ雄(2) 雌(2)	静脈内	0.1, 1.0, 10µg/kg	影響なし

4) 自律神経系及び平滑筋

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（モルモット、ラット *in vitro*）⁸¹⁾：

回腸、輸精管あるいは気管の摘出臓器にインスリン グラルギンを曝露させたとき、ヒスタミン作用に対して摘出回腸でのみ拮抗したが、カルバコール、アンギオテンシン及びアドレナリン作用に対してはいずれの臓器も特異的な作用は認められなかった。

リキシセナチド： 該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

5) 水及び電解質代謝

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) (ラット) ⁸³⁾ :

1~10 単位/kg のインスリン グラルギンをラットに皮下投与したとき、10 単位/kg 投与時に尿 Na⁺及び Cl の排泄増加、尿浸透圧及び Na⁺/K⁺比の増大をもたらした。

これは低血糖に起因した変化と考えられる。

リキシセナチド : 該当資料なし

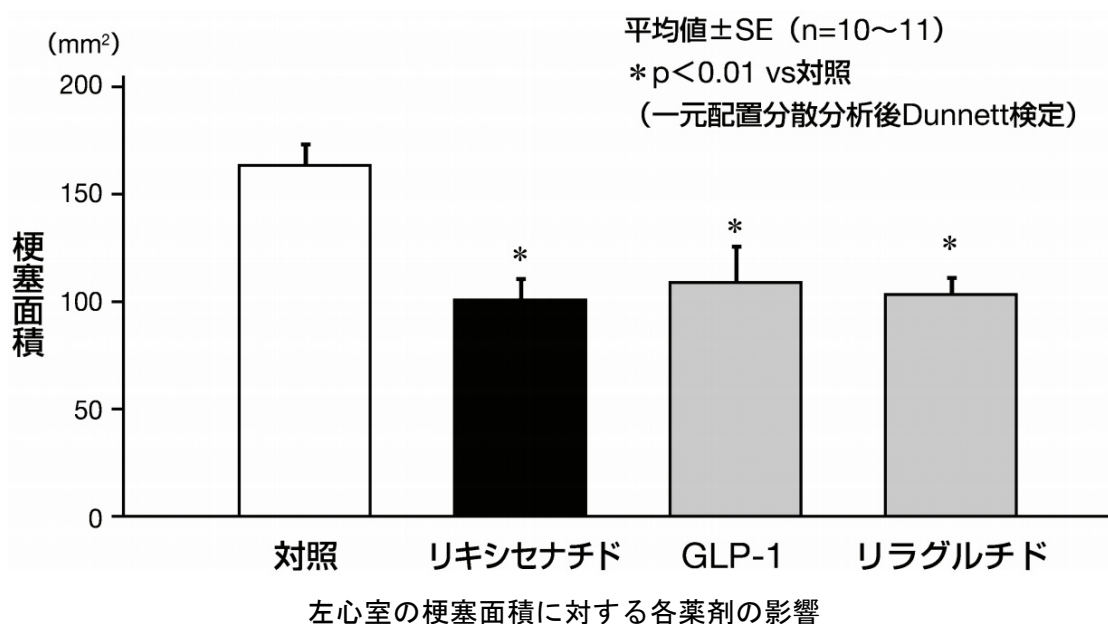
(3) その他の薬理試験

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) : 該当資料なし

リキシセナチド :

1) 摘出心臓の虚血再灌流誘発性傷害に対する影響 (ラット) ⁹⁷⁾

局所的虚血再灌流を行ったラットランゲンドルフ摘出灌流心におけるリキシセナチドの作用を検討したところ、リキシセナチド投与により一過性の LAD 閉塞及び再灌流によって誘発された心筋梗塞の発現が有意に減少した。リキシセナチドは摘出ラット心臓において心筋の虚血再灌流傷害に対し保護作用を示した。



試験方法 : 左冠動脈の左前下行枝 (LAD) 閉塞 35 分後にリキシセナチド(0.3nmol/L)、天然型 GLP-1 (GLP-1(7-36)アミド) (0.3nmol/L)又はリラグルチド(0.3nmol/L)の添加を開始し、その 10 分後に再灌流し、心筋梗塞を誘発させた。

2) アテローム動脈硬化性プラーク形成に対する影響 (マウス) ⁹⁸⁾

アテローム動脈硬化モデルマウスを用い、アテローム硬化性プラーク形成に対するリキシセナチドの作用を検討した。リキシセナチドによりアテローム硬化性プラーク形成が対照に比べて約 30%減少した。また、動脈の全内表面 (27%減少) 及び大動脈基部半月弁部 (29%減少) におけるアテローム動脈硬化性病変が減少した。

投与中 (試験 35 日) 及び投与終了時 (試験 112 日) の両時点において、血清総コレステロール値及び血糖値はリキシセナチドによって有意に低下した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

プラーク面積比

	プラーク面積比 (%)
動脈硬化モデルマウス＋対照（溶媒投与）	8.54±0.80
動脈硬化モデルマウス＋リキシセナチド	6.20±0.92*
無処理マウス	0.38±0.18

平均値±標準誤差 * $p < 0.05$ (student t-検定 : vs 対照)

試験方法：ヒトのアテローム動脈硬化に類似した形態を持つアテローム硬化性プラーク形成を発現する動物モデルである ApoE ノックアウト (ApoE KO) マウスの皮下に埋め込んだ浸透圧ミニポンプ (アルゼット™) を介してリキシセナチドを 16 週間持続皮下投与した。リキシセナチドは、最初の 4 週間は 3.6µg/マウス/日で、その後の 12 週間は 5.04µg/マウス/日の用量で投与した。ApoE 対照マウスには、リキシセナチドを含まない溶媒を同容量投与した。無処置のバックグラウンド (C57BL6/J) マウスも対照として用いた。ApoE KO マウスにリキシセナチドを 16 週間投与した後、独立した 3 種の測定方法を用いて、アテローム硬化性プラーク形成を定量した。侵襲的 (組織学的検査) 及び非侵襲的 (MRI 画像検査) 方法を用いた。プラーク面積比は、大動脈におけるオイルレッド染色によって決定したプラーク面積の全内表面積に対する比 (%) とした。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

インスリン グラルギン (遺伝子組換え)⁹⁹⁾ :

インスリン グラルギンをマウス、ラット及びイヌに単回皮下投与したとき、マウス及びラットの概略の致死量は 1000 単位/kg あるいはそれ以上、イヌの概略の致死量は 10 単位/kg 未満であった。一般状態では、マウスでは呼吸異常及び一過性の体重減少、ラットでは腹臥、振戦及び歩行失調など、イヌでは自発運動の減少及び低血糖が認められた。

インスリン グラルギンをラットに静脈内投与したとき、概略の致死量は 1000 単位/kg 以上であった。一般状態では、歩行失調が認められた。

インスリン グラルギンの単回投与毒性試験成績

動物種	投与経路	性 投与量 (単位/kg)	死亡数	成績
マウス	皮下	♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	異常所見なし 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂1/2 ♀1/2	呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少 概略致死量：1000 単位/kg
ラット	皮下	♂♀ 1000	♂1/2 ♀1/2	腹臥、振戦、流涙 概略致死量：1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	異常所見なし 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	歩行失調 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 500, 1000	♂0/5 ♀0/5	軟便 (1000 単位/kg)、一過性の体重増加 (投与後 1 日目)、一過性の摂餌量増加 (投与後 1 日目) 及び一過性の摂餌量減少 (投与後 2~3 日目) 概略致死量：>1000 単位/kg
イヌ	皮下	♂ 10, 20	10 : 2/2 20 : 2/2	全例死亡 (投与翌日)、自発運動減少、投与前の血糖値の 1/3 まで低下 (投与後 3~8 時間)、低血糖による二次的変化 概略致死量：<10 単位/kg

リキシセナチド¹⁰⁰⁾ :

リキシセナチドの単回投与毒性試験成績

動物種	投与経路	概略の致死量 (µg/kg)
マウス	皮下	♂, ♀ : >500
	静脈内	♂, ♀ : >500
ラット	皮下	♂, ♀ : >5000
	静脈内	♂, ♀ : >5000
イヌ	皮下	♂, ♀ : >200
	静脈内	♂, ♀ : >100

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）¹⁰¹：

インスリン グラルギンをマウス、ラットあるいはイヌに 1 ヶ月から 12 ヶ月間反復皮下投与したときの毒性発現について検討した。動物種及び投与期間のいずれにおいても、膵臓のβ細胞内顆粒数の減少が認められ、また、ラットの 3 及び 6 ヶ月間、並びにイヌの 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験において、脳に神経細胞壊死あるいは海綿状変化が認められた。これらの変化は、インスリン グラルギン投与による低血糖に起因したものと考えられた。これらの所見以外に、溶媒に起因した投与部位の炎症性反応あるいは円形細胞の浸潤などが認められた。

インスリン グラルギンの反復投与毒性試験成績

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (単位/kg/日)	成績
マウス	皮下 3 ヶ月	5, 10, 20	投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数の減少 無毒性量：5単位/kg/日
ラット	皮下 1 ヶ月	100/50	プロラクチン及び成長ホルモンに影響なし 投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数の減少
ラット	皮下 3 ヶ月	4, 12.5, 40	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少 脳に神経細胞壊死及び梗塞形成 無毒性量：4 単位/kg/日
ラット	皮下 6 ヶ月	2, 6.3, 20	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少 脳神経細胞壊死、大脳皮質の海綿状変化 無毒性量：2 単位/kg/日
ラット	皮下 12 ヶ月	40/20	体重増加の亢進 投与部位に円形細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少
イヌ	皮下 3 ヶ月	1, 5	ALPの高値、投与部位に円形細胞あるいは顆粒球浸潤 無毒性量：1 単位/kg/日
イヌ	皮下 6 ヶ月	1, 3	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少、大脳皮質の海綿状変化 無毒性量：1 単位/kg/日未満

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

リキシセナチド⁹⁴⁾：

リキシセナチドの反復投与毒性試験成績

動物種	投与経路	投与期間	投与量 [μg/kg BID]	無毒性量 [μg/kg BID]	主な所見
マウス	皮下	13 週間	16.6, 165.6, 828.2, 1656	1656	なし
ラット	皮下	2 週間	0, 2, 20, 200	200	なし
	静脈内	4 週間	0, 3, 10, 30	30	なし
	皮下	13 週間	0, 4.1, 16.6, 165.6, 828.8, 1656.4	1656.4	なし
	皮下	6 ヶ月間	0, 5, 100, 2000	2000	なし
イヌ	皮下	4 週間	0, 10, 40, 200	200	なし
	皮下	13 週間	0, 20, 300/100, 1000/400/250 ^a	250(雌) 20(雄)	雌はなし 精巣の精子低形成及び精子うっ滞
	皮下	12 ヶ月間	0, 2, 200, 1000 ^b	1000(雌) 2(雄)	雌はなし 精細管の空胞化と萎縮を伴う精巣の精子低形成及び精子うっ滞、精巣上体管の拡張と変性を伴う精巣上体の精子減少／無精子症

a 中及び高用量群の投与量は、明らかな体重減少のために減量した。

b 摂餌量及び体重への明らかな影響を避けながら、その後の投与量を増量するために、中用量は 2μg/kg BID から始め 3 日ごとに増量し、31 日後に最高用量の 200μg/kg BID となるようにした。高用量は 2μg/kg BID から始め 3 日ごとに増量し、85 日後に最高用量の 1000μg/kg BID となるようにした。

(3) 遺伝毒性試験

インスリン グラルギン (遺伝子組換え)¹⁰²⁾：

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞 V79 を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験 (*in vivo*) を実施した結果、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

リキシセナチド¹⁰³⁾：

リキシセナチドの非哺乳類動物細胞系における変異原性について、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び大腸菌 WP2 uvrA 株を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) により検討した。リキシセナチドはこれらの細菌を用いる変異原性試験において、変異原性を示さなかった。リキシセナチドの染色体異常誘発能を検討するために、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施した。リキシセナチドは、ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験で染色体構造異常誘発能及び異数体誘発能を示さなかった。リキシセナチドの染色体損傷作用の有無について、マウス骨髄細胞小核試験を用いて評価した。リキシセナチドはマウス骨髄細胞小核試験において染色体異常誘発性を示さなかった。

リキシセナチドは一連の標準的な遺伝毒性試験 (Ames 試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、マウス骨髄小核試験) において陰性であった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) ¹⁰⁴⁾ :

マウス及びラットに、生理食塩液 (pH7.0)、溶媒 (pH4.0)、インスリン グラルギン (pH4.0) 2、5、12.5 単位/kg、HOE36H (NPH ヒトインスリン、pH7.3) を 24 ヶ月間皮下投与し、発がん性の有無について検討した。マウスにおいて、インスリン グラルギン投与群で投与部位での悪性線維性組織球腫 (MFH) 及び肝細胞腺腫の発生頻度が高値であったが、用量に依存した変化ではなかったこと、雄のみに認められたこと、また溶媒投与群にも発生していたことから、インスリン グラルギンによる影響とは考えられなかった。

一方、ラットにおいて、溶媒、インスリン グラルギン及び NPH ヒトインスリン投与群の生存率が雄で低下した。投与部位の MFH が、インスリン グラルギン投与群の雄に高頻度でみられたが、溶媒投与群にも高頻度に発生していた。これらのことから、マウス及びラットにみられた MFH の発生原因は、pH の低い溶媒を長期間にわたりほぼ同一部位に皮下投与したことによるものと考えられた。MFH 以外には、腫瘍発現頻度の増加はみられなかった。

以上のことから、インスリン グラルギンはがん原性を有する可能性は少ないと考えられた。

リキシセナチド ⁵⁹⁾ :

CD-1 マウス (6~7 週齢、60 例/用量/性/群) に、リキシセナチドを 40、200、1000µg/kg BID の用量で 2 年間皮下投与した。これに加えて同じ動物数の 2 つの対照群を設け、溶媒 (生理食塩液) をリキシセナチド投与群と同様に投与した。リキシセナチドの長期投与により持続的 (第 86~359 日) かつ一定した免疫反応 (ADA 産生) が全ての用量の全例に見られ、抗体価は 40µg/kg BID で最も高く、同様な抗体価が 200 及び 1000µg/kg BID で認められた。ADA と GLP-1 及びグルカゴンとの交差反応は示唆されなかった。

リキシセナチドに関連した剖検所見は見られず、触知可能な腫瘍及び観察可能な腫瘍の発現率には統計学的に有意な増加は認められなかった。

病理組織学的検査において、リキシセナチド関連の増殖性所見が甲状腺に認められた。

1000µg/kg BID (曝露量比: 2760 倍) 投与群の雄で C 細胞腺腫発現頻度の増加が認められ、200µg/kg BID (曝露量比: 272 倍) 投与群の雄及び 1000µg/kg BID (曝露量比: 5060 倍) 投与群の雌で C 細胞の巣状過形成が認められた。無毒性量は雄では 40µg/kg BID (曝露量比: 9.3 倍)、雌では 200µg/kg BID (曝露量比: 97 倍) であった。マウスにおいては全ての用量群で C 細胞癌は認められなかった (最大曝露量比: 5060 倍)。

Sprague ラット (6~7 週齢) にリキシセナチドを 40、200、1000µg/kg BID の用量で 2 年間皮下投与した。これに加えて同じ動物数の 2 つの対照群を設け、溶媒 (生理食塩液) をリキシセナチド投与群と同様に投与した。リキシセナチドの長期 BID 投与により持続的 (第 86 から 359 日) かつ一定した免疫反応 (ADA 産生) が全ての用量の全例に見られ、抗体価は 40µg/kg BID で最も高く、同様な抗体価が 200 及び 1000µg/kg BID で認められた。ADA と GLP-1 及びグルカゴンとの交差反応は示唆されなかった。

リキシセナチドに関連した剖検所見は見られず、触知可能な腫瘍及び観察可能な腫瘍の発現率には統計学的に有意な増加は認められなかった。

病理組織学的検査において、リキシセナチド関連の増殖性所見が甲状腺に認められた。全投与群において巣状 C 細胞過形成及び C 細胞腺腫の発現頻度が、同時対照群に比し増加した。少数の

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

C 細胞癌がヒトの 4000 倍以上の曝露量比である 200 及び 1000 μ g/kg BID 群で見られたが、40 μ g/kg BID 群では認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) ¹⁰⁵⁾ :

雌雄のラットにインスリン グラルギンを投与した単一試験計画法において、雌雄ともに低血糖がみられ、10 単位/kg 投与群の母動物に低血糖による死亡が認められた。しかしながら、親動物の生殖能、次世代の発育、行動及び生殖能に影響は認められなかった。また雄親ラットの精子運動能にも影響はみられなかった。

ラット胎児の器官形成期にインスリン グラルギンを投与したとき、一過性の低血糖がみられたが、母動物の妊娠状態、胎児の発育に影響は認められず、また奇形もみられなかった。

ウサギ胎児の器官形成期にインスリン グラルギンを投与したとき、低血糖に起因した所見 (低血糖症状、流産増加、奇形) が母動物及び胎児に認められた。

インスリン グラルギンの生殖・発生毒性試験成績

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (単位/kg)	成績
ラット	皮下 雄：交配前 4 週間～交配期間中 雌：交配前 2 週間～出産 21 日目	1, 3, 10	痲皮、低血糖、死亡 無毒性量：(雄親動物) 10 単位/kg (雌親動物) 3 単位/kg (次世代児) 10 単位/kg
	皮下 妊娠 7～18 日目	2, 6.3, 20	異常所見なし 無毒性量：(母動物) 20 単位/kg (胎児) 20 単位/kg
ウサギ	皮下 妊娠 6～18 日目	0.5, 1.0, 2.0	死亡、流産、胎児奇形 (脳室拡張) 無毒性量：(母動物) 0.5 単位/kg (胎児) 0.5 単位/kg

(ランタス注申請時評価資料)

リキシセナチド :

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ¹⁰⁶⁾

Sprague Dawley ラットにリキシセナチドを 2、29、414 μ g/kg BID の用量及び 1mL/kg (2 \times 0.5mL/kg、約 8 時間の間隔) で皮下投与し、受胎能及び初期胚発生への影響を検討した。雄には、交配前 4 週間、交配期間中及び雌の剖検完了の前日まで投与を行った。雌には、交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日まで投与を行った。

リキシセナチドのいずれの用量においても受胎能又は初期胚発生への毒性作用は認められず、受胎能及び初期発生に対する無毒性量は 414 μ g/kg BID であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験 ⁶⁷⁾

交尾が確認された雌ラットを、主試験群 (1 群 30 例の 3 投与群及び 32 例の対照群) 及び TK 群 (1 群 15 例の 3 投与群及び 3 例の対照群) に分けた。雌動物に、リキシセナチドを 2.5、35、500 μ g/kg BID の用量で妊娠 6 日から 17 日まで投与した。

妊娠、生存及び死亡胎児数、胎児の性比並びに早期及び後期吸収胚数には、リキシセナチド投与の影響は認められなかった。胎児体重の減少は 500 μ g/kg BID 群においてのみ統計学的

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

有意差が見られたが、3g 未満及び 2.5g 未満の低体重胎児の数は同時対照群に比べてより多く、胎児成長の遅延傾向が示唆された。

形態学的検査では、2.5µg/kg BID 群の 1 例に小眼球症が、35µg/kg BID 群の 1 例に無眼球症が見られ、35µg/kg BID 群の別の 1 例に横隔膜ヘルニアが認められた。2.5 及び 35µg/kg BID 群における各 1 例の発育遅延生存胎児並びに 500µg/kg BID 群における 1 例の発育遅延死亡胎児において、全身の浮腫（35µg/kg BID 群のみ）、多発性の骨格奇形（前肢及び後肢の長骨の短小及び湾曲、肩帯骨の欠損及び軽度の骨盤帯の欠損）を伴う骨化遅延が認められた。これらの動物では波状肋骨も顕著に見られた。最高用量である 500µg/kg BID では骨化遅延を示す胎児数が有意に増加していた。この骨化遅延の所見としては、4 個未満の尾椎椎体の骨化、胸骨核の骨化不全又は未骨化、第 5 中手骨の未骨化及び頭蓋骨の骨化不全又は未骨化が見られる胎児数の増加であった。2.5 及び 35µg/kg BID 群においても同様の傾向が見られた。これらの骨化所見は、摂餌量の減少に起因する二次的なものであり、骨発生に対するリキシセナチドの一次的な作用ではないと考えられる。

母動物及び発生毒性に関する無毒性量は 2.5µg/kg BID 未満であった。

交尾が確認された雌ウサギを、主試験群（1 群 20 例、4 群）及び TK 群（投与群は 1 群 9 例、対照群は 3 例）に分けた。リキシセナチドの用量は 0、2.5、25、250µg/kg BID とし、妊娠 6 日から 18 日の期間、リキシセナチド水溶液をほぼ 8 時間の間隔で 1 日 2 回皮下注射した。250µg/kg BID 群において胚・胎児死亡率がわずかに増加し、その結果、母動物当りの生存胎児数がわずかに減少した。帝王切開時の胎児体重及び胎児性比は、いずれの投与群においても対照群との差は見られなかった。

形態学的検査では、5 例において主に体幹の形成あるいは閉鎖不全による多発性の奇形が認められた。それらは、2 例における短く部分的に痕跡的体幹を伴う胸腹部破裂（2.5µg/kg BID 群の 1 例及び 25µg/kg BID 群の 1 例）、全体幹の欠損、内臓の部分的な存在（25µg/kg BID 群の 1 例）、臍帯ヘルニア（250µg/kg BID 群の 1 例）及び神経管の閉鎖不全（二分脊椎）（2.5µg/kg BID 群の 1 例）であった。なお、250µg/kg BID 群の 1 例に見られた臍帯ヘルニアは、試験終了後に行われた再評価の結果、多発性奇形ではないと判断されたことから最終的には本試験でみられた多発性奇形の胎児数は 4 例であった。心室中隔欠損（250µg/kg BID 群の 1 例）及び胆嚢欠損（25µg/kg BID 群の 1 例及び 250µg/kg BID 群の 2 例）も認められた。これらの所見は偶発的なものと考えられた。

25µg/kg BID 群の 1 例及び 250µg/kg BID 群の 2 例に胆嚢の小型化が認められた。胸骨の異常を示す胎児数の増加傾向が 25µg/kg BID 群に認められ、250µg/kg BID 群では顕著に増加していた。2.5µg/kg BID 群の 2 例に肋骨異常が見られ、同群の 2 例には尾椎椎体の異常が認められた。軽微な胎児異常として、250µg/kg BID 群で第 13 肋骨過剰（短い又は完全な）を示す胎児数が増加した。これらの所見は、過度の薬理作用により誘発された摂餌量の減少に起因する重度かつ用量依存的な母動物毒性により生じたものと考えられた。上記試験で認められた多発性の奇形（主として体幹の形成又は閉塞不全及び神経管の閉鎖不全から成る）の原因を検討するため、また被験物質関連であった場合の無毒性量を決定するために、ウサギを用いた追加の胚・胎児発生に関する追加試験を、同一試験デザインで 0.15、1、2.5µg/kg BID の用量により実施した。本試験においては、多発性の骨格及び内臓奇形が、発育遅延の著しい対照群の 1 例（体重 14g）に認められた。観察された奇形は、無脳症、胸腹部破裂、

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

気管欠損、心臓のいくつかの大血管の欠損・短小及び位置異常、小型心臓及び胆嚢欠損であった。体幹部の多発性骨格奇形（脊柱及び胸骨）並びに肩帯、前肢及び骨盤帯の奇形も認められた。胎児における毒性変化はリキシセナチドのいずれの用量においても認められなかった。母動物に関する無毒性量は 0.15µg/kg BID、胎児に関する無毒性量は 2.5µg/kg BID と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁹³⁾

交尾が確認された雌 Sprague Dawley ラット（9～11 週齢）を 1 群 24 例の 4 群に分け、リキシセナチド 2、20、200µg/kg BID を妊娠 6 日から分娩、授乳期間及び分娩後 20 日の離乳時まで 1 日 2 回投与し、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に対する影響を検討した。

母動物：

妊娠、妊娠期間及び出産にはリキシセナチドの影響はみられなかった。出生児への哺乳は、20 及び 200µg/kg BID 群で授乳期間の中頃にわずかに減少した。

出生児：

出生児死亡率は 200µg/kg BID 群でわずかに高かった。被毛の成長（発育の指標）が 20 及び 200µg/kg BID 群でわずかながら有意差を伴う遅延を示した。眼瞼開裂、切歯萌出及び耳介開展には対照群との差はみられなかった。正向反射、聴覚機能及び視覚機能には、リキシセナチドの影響は認められなかった。無毒性量は 2µg/kg BID であった。

離乳後：

リキシセナチド関連の死亡又は一般状態の変化は、試験期間を通じて認められなかった。体重及び摂餌量は、F1 の雌雄ともに試験期間を通じて影響を受けなかった。包皮開裂及び膻開口を指標とする性成熟にも被験物質投与の影響は見られなかった。学習、記憶及び再学習又は協調運動に関する被験物質投与の影響も認められなかった。生殖能、雌の性周期、雌雄の性行動、受胎能及び生殖能並びに初期胚発生には障害は見られなかった。無毒性量は 2µg/kg BID であった。

リキシセナチドの生殖・発生毒性試験成績

試験名	動物種	投与経路	投与期間	投与量 [µg/kg BID]	無毒性量 [µg/kg BID]
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット 48 例×4 群	皮下	雄：交配前4週間、交配期間中及び雌の剖検完了の前日まで 雌：交配2週間前、交配期間中及び妊娠6日まで	0, 2, 29, 414	414
胚・胎児発生に関する試験	ラット 30例×3群 対照群 32 例	皮下	妊娠 6～17 日	0, 2.5, 35, 500	2.5 未満
	ウサギ 20 例×4 群	皮下	妊娠 6～18 日	0, 2.5, 25, 250	決定できず
	ウサギ (追加試験) 20 例×4 群	皮下	妊娠 6～18 日	0, 0.15, 1, 2.5	母動物：0.15 胎児：2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット 24 例×4 群	皮下	妊娠6日～分娩、授乳期間及び分娩後20日の離乳時	0, 2, 20, 200	母動物：決定できず 出生児：2

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験¹⁰⁷⁾

インスリン グラルギン/リキシセナチドプレミックス製剤をウサギに皮下投与したときの忍容性は良好であった。筋肉内又は静脈内など、誤って投与する可能性がある注射経路での忍容性も良好であったが、静脈周囲投与での忍容性は良好ないし中等度であった。

インスリン グラルギン/リキシセナチドプレミックス製剤をウサギに筋肉内投与した試験において、1/4 例が、注射後の夜間に死亡した。観察された一般状態の変化に基づくと、この死亡はインスリン グラルギン関連の低血糖に起因するものと考えられた。

これらの局所刺激性試験の結果において、本剤をヒトに使用したときのリスクは示唆されなかった。

ウサギを用いた局所刺激性試験成績

製剤及び説明	試験番号	経路、用量	結果
インスリン グラルギン3.6mg/mL/ リキシセナチド70µg/mL配合剤 (ポリソルベート及び酢酸緩衝液を含む、 pH 4.0)	TOL1122	静脈内 0.5mL	良好な忍容性
インスリン グラルギン3.7mg/mL/ リキシセナチド66µg/mL配合剤 (最終臨床用製剤)		皮下 0.1mL 筋肉内 0.5mL 静脈周辺 0.1mL	良好な忍容性 良好な忍容性 良好な忍容性
インスリン グラルギン3.6mg/mL/ リキシセナチド0.8mg/mL配合剤	TOL1145	皮下 0.1mL 静脈内 0.5mL 筋肉内 0.5mL 静脈周辺 0.1mL	良好な忍容性 良好な忍容性 良好な忍容性 中等度の忍容性

(7) その他の特殊毒性

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：

1) 抗原性試験¹⁰⁸⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験において、インスリン グラルギン、21A-Gly-ヒトインスリン及び 21A-Glydes-30B-Thr-ヒトインスリン投与群では、いずれも陽性を示した。しかしながら、インスリン グラルギンと大腸菌由来蛋白質（MCP）との交叉性は認められなかった。

マウス-ラットの系を用いた受身皮膚アナフィラキシー反応試験は陰性であった。

2) 免疫原性試験¹⁰⁹⁾

ブタ、ウサギ及びモルモットを用いて、インスリン グラルギンに対する抗体産生を検討した結果、インスリン グラルギンの免疫原性はヒトインスリンと同等もしくはそれより弱いことが示唆された。

3) 発熱性試験¹¹⁰⁾

ウサギを用いて、インスリン グラルギン製剤の 50 及び 100 単位/kg を静脈内投与し、発熱性物質の有無を検討した結果、発熱性は認められなかった。

4) 不純物の安全性確認（ラット）¹¹¹⁾

苛酷条件下で劣化させ、関連たん白質及び高分子たん白質を増加させたインスリン グラルギ

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

ン 300 単位/mL 製剤と本剤の毒性について、13 週間反復皮下投与毒性試験により比較検討した。両製剤投与群間では顕著な毒性学的相違も認められず、無毒性量は両者とも 8 単位/kg/日と判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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
有効成分： インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、劇薬
リキシセナチド、劇薬

2. 有効期間

30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存
（「X－4. 取り扱い上の注意」の項参照）

4. 取り扱い上の注意

1. 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、キャップ等により遮光して保存すること。
2. 使用開始後 31 日以内に使用すること。使用時の安定性試験（25℃±2）に基づく。

5. 患者向け資材

- 1) 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
- 2) その他患者向け資材：ソリクア配合注ソロスター正しい使い方、取扱説明書、ソリクア配合注ソロスター 取扱い時の注意について
医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR：<http://e-mr.sanofi.co.jp/>参照

6. 同一成分・同効薬

1) 同一成分薬

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：

ランタス XR 注ソロスター、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
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、インスリン グラルギン BS ミリオペン
「リリー」、インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」

リキシセナチド：

リキスミア皮下注 300µg

X. 管理的事項に関する項目

2) 同効薬

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）：
各種インスリン製剤

リキシセナチド：

リラグルチド（遺伝子組換え）、エキセナチド、デュラグルチド（遺伝子組換え）、セマグルチド（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2016年11月21日（「SOLIQUA 100/33[※]」米国承認日）

※配合比は異なる。

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	ソリクア配合注ソロスター
製造販売承認年月日	2020年3月25日
承認番号	30200AMX00426000
薬価基準収載年月日	2020年5月20日
販売開始年月日	2020年6月8日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年：2020年3月25日～2024年3月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	ソリクア配合注ソロスター
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3969501G1023
個別医薬品コード (YJ コード)	3969501G1023
HOT (13 桁) 番号	1990768010101
レセプト電算処理システム用コード	629907601

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

- 1) 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会 基礎集計資料 (2018 年度)
(<http://jddm.jp/data/index-2018.html>)
- 2) Raccach D, et al.: *Diabetes Metab Res Rev.* 33(3): 1-10, 2017 (PMID: 27606888)
[SLQ0001]
- 3) 社内資料: 日本人 2 型糖尿病患者対象臨床薬理試験 (PDY14115 試験)
(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2) [SLQ-01]
- 4) Inoue M, et al.: *Diabetes Obes Metab.* 21(8):2001-2005, 2019 (PMID: 31050109)
[SLQ0002]
- 5) 社内資料: 外国人 1 型糖尿病患者対象生物薬剤学試験 (BDR10880 試験)
(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2) [SLQ-02]
- 6) 社内資料: インスリン未治療例を対象とした国内第 3 相試験 (GLP-1 受容体作動薬との比較)
(EFC14112 試験) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2) [SLQ-03]
- 7) Watada H, et al.: *Diabetes Care.* Apr 15, 2020 (PMID: 32295808) [SLQ0006]
- 8) 社内資料: インスリン未治療例を対象とした国内第 3 相試験 (基礎インスリン製剤との比較)
(EFC14114 試験) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2) [SLQ-04]
- 9) Terauchi Y, et al.: *Diabetes Obes Metab.* Apr 14, 2020 (PMID: 32291880)
[SLQ0005]
- 10) 社内資料: インスリン既治療例を対象とした国内第 3 相試験 (基礎インスリン製剤との比較)
(EFC14113 試験) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2) [SLQ-05]
- 11) Kaneto H, et al.: *Diabetes Obes Metab.* Feb 19, 2020 (PMID: 32072742) [SLQ0003]
- 12) 社内資料: リキシセナチド 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) [LYX-07]
- 13) 社内資料: リキシセナチド 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) [LYX-08]
- 14) Drucker DJ.: *Cell Metab.* 3(3): 153-165, 2006 (PMID: 16517403) [LYX0027]
- 15) Jones KL, et al.: *J Nucl Med.* 37(10): 1643-1648, 1996 (PMID: 8862300) [LYX0028]
- 16) Tews D., et al. : *Horm Metab Res.* 40(3): 172-180, 2008 (PMID: 18348079)
[LYX0098]
- 17) Kapitza C, et al.: *Diabetes Obes Metab.* 15(7): 642-649, 2013 (PMID: 23368510)
[LYX0005]
- 18) 社内資料: 薬理試験血糖降下作用 (マウス及びイヌ)
(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-06]
- 19) Lorenz M., et al. : *Regul. Pept.* 185 : 1-8, 2013 [LYX0010]
- 20) 社内資料: リキシセナチド 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) [LYX-14]
- 21) 社内資料: 薬理試験 インスリン受容体に対する結合 (*in vitro*)
(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-07]
- 22) 社内資料: 薬理試験 GLP-1 受容体に対する結合 (*in vitro*)
(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-08]

XI. 文献

- 23) 社内資料：薬理試験 GLP-1 受容体における機能的活性 (*in vitro*)
(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-09]
- 24) 社内資料：薬理試験 インスリン受容体のリン酸化に対する作用 (*in vitro*)
(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-10]
- 25) 社内資料：薬理試験 インスリン様成長因子-1 受容体のリン酸化に対する作用 (*in vitro*)
(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-11]
- 26) 社内資料：薬理試験 インスリン受容体の下流シグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)
(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-12]
- 27) 社内資料：薬理試験 細胞アポトーシスに対する作用 (*in vitro*)
(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2) [SLQ-13]
- 28) 社内資料：リキシセナチドとアセトアミノフェンとの相互作用試験 (INT6863 試験)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-18]
- 29) 社内資料：リキシセナチドと経口避妊薬との相互作用試験 (INT6052 試験)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-19]
- 30) 社内資料：リキシセナチドとワルファリンとの相互作用試験 (INT10408 試験)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-20]
- 31) 社内資料：リキシセナチドとラミプリルとの相互作用試験 (INT10782 試験)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-21]
- 32) 社内資料：リキシセナチドとアトルバスタチンとの相互作用試験 (INT10409 試験)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-22]
- 33) 社内資料：リキシセナチドとジゴキシンとの相互作用試験 (INT10783 試験)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-23]
- 34) 社内資料：リキシセナチド 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相 (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) 試験 (PDY6797) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
[LYX-04]
- 35) Owens D, et al.: Diabetes Care. 23(6): 813-819, 2000 (PMID: 10841002) [LTS0013]
- 36) 社内資料：Tinberger J.: 腹部、大腿部及び上腕部に ¹²⁵I 標識 HOE901[30]を皮下投与したときの吸収速度の比較 (1010 試験) (2008年9月25日承認) [LTS-13]
- 37) 社内資料：リキシセナチド 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) [LYX-17]
- 38) 社内資料：リキシセナチド 薬物動態試験 (ラット)
(2013年6月28日承認、CTD2.6.4.5) [LYX-25]
- 39) 社内資料：Hammerl R.: 妊娠18日目のラットに ¹²⁵I-HOE901 を約 1.5mg/kg 単回皮下投与後の組織内分布試験 (2008年9月25日承認) [LTS-14]
- 40) 社内資料：リキシセナチド 胎盤関門通過性薬物動態試験 (ラット)
(2013年6月28日承認、CTD2.6.4.5) [LYX-26]
- 41) 社内資料：高力 豊: ¹²⁵I-HOE901 の薬物動態試験—ラットにおける単回皮下投与後の乳汁中移行— (2008年9月25日承認) [LTS-15]
- 42) 社内資料：リキシセナチド 乳汁移行性薬物動態試験 (ラット)
(2013年6月28日承認、CTD2.6.4.7) [LYX-27]

XI. 文献

- 43) 社内資料：Maas J.: 雄性ラットに ^{125}I -HOE901 を約 1.5mg/kg 単回静脈内又は皮下投与後のラジオルミノグラフを用いた分布試験 (2008年9月25日承認) [LTS-16]
- 44) 社内資料：Kuerzel GU.: ^{125}I -HOE901 及び ^{125}I -ヒトインスリンのヒト血漿蛋白結合試験 (2008年9月25日承認) [LTS-12]
- 45) 社内資料：リキシセナチドのヒト血漿タンパク結合率 (*in vitro*) (LPR0930 試験) (2013年6月28日承認、CTD2.7.2.2) [LYX-24]
- 46) 社内資料：Kuerzel GU.: 健康成人男子に HOE901 を 0.6IU/kg 皮下投与後の血漿中及び投与部位での代謝パターン (2008年9月25日承認) [LTS-17]
- 47) 社内資料：リキシセナチド薬物動態試験 (代謝部位及び経路) (2013年6月28日承認、CTD2.5.3.1) [LYX-42]
- 48) 社内資料：リキシセナチド 薬物動態試験 (*in vitro*) (2013年6月28日承認、CTD2.6.4.6) [LYX-28]
- 49) 社内資料：リキシセナチド 薬物動態試験 (チトクロム P450 誘導能・阻害能/ヒトトランスポーター阻害能) (2013年6月28日承認、CTD2.6.4.8) [LYX-43]
- 50) Bolli G, et al.: Diabetes Care. 2012; 35(12): 2626-2630 (PMID: 23093664) [LTS1603]
- 51) 社内資料：Herling A. W.: 絶食雄ウィスターラットの血糖値に対する HOE901 とその代謝産物 M1 及び M2 の薬力学効果 (2008年9月25日承認) [LTS-18]
- 52) 社内資料：Kuerzel G. U.: 雄性ラットに HOE901 を約 2mg/kg 単回皮下投与後の薬物動態及び代謝 (2008年9月25日承認) [LTS-19]
- 53) 社内資料：Kuerzel GU.: 雄イヌに HOE901 を約 50 μ /kg 単回皮下投与後の薬物動態及び代謝 (2008年9月25日承認) [LTS-20]
- 54) 社内資料：Krone V.: 雄性ラットに ^{125}I -HOE901 を約 1.5mg/kg 単回皮下投与後の胆汁排泄 (2008年9月25日承認) [LTS-21]
- 55) 社内資料：リキシセナチド 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、CTD2.7.6.2.5) [LYX-15]
- 56) 社内資料：リキシセナチド 高齢健康被験者 単回皮下投与試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2.4) [LYX-16]
- 57) 社内資料：リキシセナチド 第Ⅲ相試験 単独療法 (国際共同治験) (EFC6018) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-03]
- 58) 社内資料：リキシセナチド 第Ⅲ相 (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) (国際共同治験) (EFC6015) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-02]
- 59) 社内資料：リキシセナチド がん原性試験 (2013年6月28日承認、CTD 2.6.6.5) [LYX-38]
- 60) 社内資料：リキシセナチド 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相プラセボ対照試験 (DRI6012) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-05]
- 61) 社内資料：リキシセナチド 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験 (EFC6016) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-44]
- 62) 社内資料：リキシセナチド 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験 (EFC10743) (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-45]

XI. 文献

- 63) 社内資料：リキシセナチド 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験 (EFC6019)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-46]
- 64) 社内資料：リキシセナチド 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相実薬対照試験 (EFC10780)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-47]
- 65) 社内資料：リキシセナチド 第Ⅲ相 (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) (国際共同治験) (EFC10887)
(2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2) [LYX-01]
- 66) 岩本 安彦, 他編集：糖尿病、専門医に聞く最新の臨床, 中外医学社：103,1997 [LTS0155]
- 67) 社内資料：リキシセナチド 生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験
(2013年6月28日承認、CTD2.6.6.6) [LYX-35]
- 68) 仲川 義人編：医薬品相互作用 (第2版), 医薬ジャーナル社：626-637, 1998 [LYX0275]
- 69) 堀 美智子監修：医薬品相互作用ハンドブック (改訂2版), じほう：39-49, 2002
[LTS1899]
- 70) Hartshorn ED.: Drug Intelligence. 196-197, 1969 [LTS0164]
- 71) Lee AJ, et al.: Ann Pharmacother. 31(6): 727-732, 1997 (PMID: 9184713) [LTS0166]
- 72) Hayashi S, et al.: Am J Physiol. 265(2 Pt1): C337-C342, 1993 (PMID: 8368263)
[LTS0167]
- 73) Bertrand G, et al.: Eur J Pharmacol. 214(2-3): 159-163, 1992 (PMID: 1516637)
[LTS0168]
- 74) Kobayashi M, et al.: Diabetes Care. 11(6): 495-499, 1988 (PMID: 3042317)
[LTS0169]
- 75) Murakami K, et al.: Br J Clin Pharmacol. 17(1): 89-91, 1984 (PMID: 6362704)
[LTS0170]
- 76) 加来 浩平, 他: 臨床と研究. 72(6): 1330-1333, 1995 [LTS0171]
- 77) 木島 弘道: medicina. 39(11): 354-355, 2002 [LTS0174]
- 78) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュウ. 311, 1995 [LTS0176]
- 79) Hurwitz BJ, et al.: Lancet. 2(7930): 369, 1975 (PMID: 51177) [LTS0177]
- 80) Sears ES.: Neurology. 26(1): 89-94, 1976 (PMID: 942774) [LTS0178]
- 81) Stockley IH.: Drug Interactions (third edition). 557, 1994 [LTS0179]
- 82) Imai A, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 76(1): 121-122, 1998
(PMID: 9481560) [LTS0180]
- 83) Proakis AG, et al.: Biochem Pharmacol. 23(12): 1693-1700, 1974
(PMID: 4152197) [LTS0181]
- 84) Koop BL, et al.: Eur J Endocrinol. 130(6): 581-586, 1994 (PMID: 8205258)
[LTS0183]
- 85) Osei K, et al.: Am J Med. 77(1): 41-46, 1984 (PMID: 6331162) [LTS0184]
- 86) Jacob S, et al.: J Hypertens. 14(4): 489-494, 1996 (PMID: 8761899) [LTS0186]
- 87) Caviezel F, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 25(4): 188-193, 1987
(PMID: 3108170) [LTS0187]
- 88) Saran AS.: J Clin Psychiatry. 43(9): 383-384, 1982 (PMID: 6811566) [LTS0188]

XI. 文献

- 89) Giugliano D, et al.: Am J Hypertens. 11(2): 184-189, 1998 (PMID: 9524046) [LTS0189]
- 90) Okada S, et al.: J Int Med Res. 14(6): 299-302, 1986 (PMID: 3542627) [LTS0192]
- 91) Stockley IH.: Drug Interactions (third edition). 555, 1994 [LTS0191]
- 92) Herings RM, et al.: Lancet. 345(8959): 1195-1198, 1995 (PMID: 7739305) [LTS0039]
- 93) 社内資料：リキシセナチド 生殖発生毒性試験 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2013年6月28日承認、CTD2.6.6.6) [LYX-036]
- 94) 社内資料：リキシセナチド 反復投与毒性試験 (2013年6月28日承認、CTD2.6.6.3) [LYX-33]
- 95) 社内資料：安全性薬理試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4) [SLQ-14]
- 96) 社内資料：リキシセナチド 一般薬理作用 (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.4) [LYX-31]
- 97) 社内資料：リキシセナチド 虚血再灌流誘発性傷害検討試験 (ラット) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.3) [LYX-29]
- 98) 社内資料：リキシセナチド アテローム動脈硬化性プラーク形成試験 (マウス) (2013年6月28日承認、CTD2.6.6.3) [LYX-30]
- 99) 社内資料：インスリン グラルギン 単回投与毒性試験 (2008年9月25日承認) [LTS-45]
- 100) 社内資料：リキシセナチド 単回投与毒性試験 (2013年6月28日承認、CTD2.6.6.2) [LYX-32]
- 101) 社内資料：インスリン グラルギン 反復投与毒性試験 (2008年9月25日承認) [LTS-46]
- 102) 社内資料：インスリン グラルギン 遺伝毒性試験 (2008年9月25日承認) [LTS-51]
- 103) 社内資料：リキシセナチド 遺伝毒性試験 (2013年6月28日承認、CTD2.6.6.4) [LYX-37]
- 104) Stammberger I, et al.: Int J Toxicol. 2002; 21(3): 171-179 (PMID: 12055018) [LTS0038]
- 105) Hofmann T, et al.: Int J Toxicol. 2002; 21(3): 181-189 (PMID: 12055019) [LTS0037]
- 106) 社内資料：リキシセナチド 生殖発生毒性試験 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2013年6月28日承認、CTD2.6.6.6) [LYX-34]
- 107) 社内資料：局所刺激性試験 (ウサギ) (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8) [SLQ-15]
- 108) 社内資料：インスリン グラルギン 抗原性試験 (2008年9月25日承認) [LTS-48]
- 109) 社内資料：インスリン グラルギン 免疫原生試験 (2008年9月25日承認) [LTS-49]
- 110) 社内資料：インスリン グラルギン 発熱性試験 (2008年9月25日承認) [LTS-50]
- 111) 社内資料：インスリン グラルギン不純物の安全性試験 (2008年9月25日承認) [LTS-52]

2. その他の参考文献

糖尿病治療ガイド 2018-2019, 日本糖尿病学会編, 文光堂, 2018年
糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病 55(7)：485-504, 2012

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では、本剤（インスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド配合製剤）と同一配合比の製剤は未承認である。

本剤は、本邦では、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 100µg/mL を 1:1 の配合比で混合した製剤であるが、海外では、異なる配合比の製剤を開発し、製造販売承認を取得している。米国では、2016 年 11 月に「SOLIQUA 100/33」（1mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33µg 含有）として、世界で初めて承認され、欧州では、2017 年 1 月に「Suliqua」（1mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 50µg、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 33µg 含有）として、承認を取得している。2020 年 5 月現在、米国及び欧州を含む 60 以上の国と地域で承認されている。

主な外国における承認状況

地域	米国	欧州																				
販売名	SOLIQUA® 100/33	Suliqua プレフィルドペン入り注射剤 100 単位/mL+50µg/mL	Suliqua プレフィルドペン入り注射剤 100 単位/mL+33µg/mL																			
規格・含量	注射剤： インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びリキシセナチド 33µg/mL の 3mL 単一患者用ペン	注射液（注射剤）：SoloStar プレフィルドペン 1 本に含まれる液剤 3mL 中にインスリン グラルギン 300 単位及びリキシセナチド 150µg を含有する。 1mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 50µg を含有する。 1 目盛り中にインスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 0.5µg を含有する。																				
効能又は効果	SOLIQUA 100/33 は持効型ヒトインスリンアナログと GLP-1 受容体作動薬の配合剤であり、成人 2 型糖尿病患者における食事療法・運動療法を行った上での血糖値コントロールの改善を適応とする	Suliqua は、メトホルミン単独療法、メトホルミンと他の経口血糖降下薬 1 剤の併用療法又は基礎インスリンとの併用療法で血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンとの併用での血糖コントロールの改善を適応とする。																				
用法及び用量（要約）	<ul style="list-style-type: none"> 1 日 1 回、最初の食事の開始前 1 時間以内に皮下注射する。 SOLIQUA 100/33 ペンは、1 回の注射で 15～60 単位を投与可能である。 最大用量は 60 単位である（インスリン グラルギン 60 単位及びリキシセナチド 20µg）。 SOLIQUA 100/33 開始前に基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬を用いた治療を中止する。 基礎インスリン又は 	<p>用量</p> <p>用量は臨床症状に基づいて個々に調節し、患者のインスリンの必要性に応じて調節する。リキシセナチドの用量は、使用するペンに応じてインスリン グラルギンの用量とともに増量又は減量する。</p> <p>開始用量</p> <p>基礎インスリン又はメトホルミン以外の経口血糖降下薬を使用した治療は、本剤の投与開始前に中止すること。本剤の開始用量は糖尿病に対する前治療に基づいて設定し、リキシセナチドの推奨開始用量である 10µg を超えないようにすること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">前治療</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">開始用量及びペン</th> <th rowspan="2">Suliqua (10～40) ペン</th> <th>経口血糖降下薬 (インスリン 未投与患者)</th> <th>インスリン グラルギン (100 単位/mL) ^a</th> </tr> <tr> <th></th> <th>20～30 未満単位</th> <th>30～60 単位</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始用量</td> <td>Suliqua (10～40) ペン</td> <td>10 目盛り (10 単位/5µg) ^b</td> <td>20 目盛り (20 単位/10µg) ^b</td> </tr> <tr> <td>及びペン</td> <td>Suliqua (30～60) ペン</td> <td></td> <td>30 目盛り (30 単位/10µg) ^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a：他の基礎インスリンを使用していた場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 日 2 回投与の基礎インスリン又はインスリン グラルギン (300 単位/mL) を使用していた場合、Suliqua の開始用量は、前治療で使用していたインスリンの 1 日総用量の 20% 減量した用量を選択する。 		前治療				開始用量及びペン	Suliqua (10～40) ペン	経口血糖降下薬 (インスリン 未投与患者)	インスリン グラルギン (100 単位/mL) ^a		20～30 未満単位	30～60 単位	開始用量	Suliqua (10～40) ペン	10 目盛り (10 単位/5µg) ^b	20 目盛り (20 単位/10µg) ^b	及びペン	Suliqua (30～60) ペン		30 目盛り (30 単位/10µg) ^b
前治療																						
開始用量及びペン	Suliqua (10～40) ペン	経口血糖降下薬 (インスリン 未投与患者)	インスリン グラルギン (100 単位/mL) ^a																			
			20～30 未満単位	30～60 単位																		
開始用量	Suliqua (10～40) ペン	10 目盛り (10 単位/5µg) ^b	20 目盛り (20 単位/10µg) ^b																			
及びペン	Suliqua (30～60) ペン		30 目盛り (30 単位/10µg) ^b																			

XII. 参考資料

	<p>GLP-1 受容体作動薬にて未治療の患者、基礎インスリン 30 単位未満又はリキシセナチド使用中の患者では、開始用量として 15 単位 1 日 1 回皮下注射を推奨する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎インスリン 30～60 単位でコントロール不十分な患者では、開始用量として 30 単位を 1 日 1 回皮下投与する。 用量調節の推奨基準は、添付文書全文を参照する。 腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射し、毎回注射部位を変更する。 静脈内注射、筋肉注射又は輸液ポンプによる投与は行わない。 他のインスリン製剤又は溶液を用いて希釈又は混和しない。 <p>(2019 年 11 月)</p>	<ul style="list-style-type: none"> その他の基礎インスリンの場合、インスリン グラルギン (100 単位/mL) と同じ規定を適用する。 <p>b: リキシセナチド量 (µg) あたりのインスリン グラルギン (100 単位/mL) の単位量</p> <p>1 日の最大用量は、60 目盛りに相当するインスリン グラルギン 60 単位及びリキシセナチド 20µg とする。</p> <p>Suliqua の注射は 1 日 1 回、食事前 1 時間以内に行うこと。食前注射は、投与が最も行いやすい食事のタイミングを選択し、毎日同じタイミングの食前に行うことが好ましい。</p> <p><u>用量調節</u></p> <p>本剤は個々の患者のインスリンの必要性に応じて投与する。空腹時血糖値に基づいて用量を調節し、血糖コントロールを最適化することが推奨される。切り替え時及びそれ以降の数週間は、注意深い血糖モニタリングの実施が推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> Suliqua (10～40) ペンで投与を開始した場合は、同ペンを使用し最大 40 目盛りまでの増量が可能である。 40 目盛り/日を超える増量は、Suliqua (30～60) ペンを使用して継続する。 Suliqua (30～60) ペンで投与を開始した場合は、同ペンを使用し最大 60 目盛りまでの増量が可能である。 1 日総用量が 60 目盛り/日を超える場合は、Suliqua を使用してはならない。 <p>患者が用量又は投与時期の調節を行う場合は、適切な血糖モニタリングを用いた医学的管理の下でのみ行うこと。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>Suliqua は腹部、三角筋又は大腿部に皮下注射する。注射部位は、リポディストロフィーや皮膚アミロイドーシスのリスクを低減させるため、同じ部位内（腹部、三角筋又は大腿部）で前回の注射と次の注射の場所を変更すること。</p> <p>常に新しい注射針を使用するよう患者に指示すること。インスリンペンの注射針を再使用すると、注射針が詰まるリスクがあり、過少量投与又は過量投与の原因となるおそれがある。注射針が詰まった場合は、添付文書に付属の使用説明書に記載されている指示に従うよう患者を指導すること。</p> <p>投与過誤及び過量投与の可能性を防ぐため、Suliqua をプレフィルドペンのカートリッジからシリンジに移し替えてはならない。</p> <p>(2020 年 3 月)</p>
承認日	2016 年 11 月 21 日	2017 年 1 月 11 日

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。本邦で承認された内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病
用法及び用量	通常、成人には、5～20 ドーズ（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 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1 日 20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 1 µg が含まれる。

「V-1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy.	B3（2017年10月オーストラリア添付文書）
--	-------------------------

<参考>

オーストラリア分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書

Risk Summary

Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to lixisenatide, a component of SOLIQUA 100/33, during pregnancy. SOLIQUA 100/33 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The limited available data with SOLIQUA 100/33 and lixisenatide in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Published studies with insulin glargine use during pregnancy have not reported a clear association with insulin glargine and major birth defect or miscarriage risk [see Data]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations].

Lixisenatide administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis was associated with visceral closure and skeletal defects at systemic exposures that decreased maternal food intake and weight gain during gestation, and that are 1-time and 6-times higher than the 20 mcg/day highest clinical dose, respectively, based on plasma AUC [see Data].

The estimated background risk of major birth defects is 6%-10% in women with pregestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20%-25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

XII. 参考資料

欧州添付文書

Pregnancy

There is no clinical data on exposed pregnancies from controlled clinical studies with use of Suliqua, insulin glargine, or lixisenatide.

A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) with insulin glargine indicate no specific adverse effects of insulin glargine on pregnancy and no specific malformative nor fetoneonatal toxicity of insulin glargine. Animal data do not indicate reproductive toxicity with insulin glargine.

There are no adequate data from the use of lixisenatide in pregnant women. Studies with lixisenatide in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Suliqua should not be used during pregnancy. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Suliqua should be discontinued.

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

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。リキシセナチドのヒトにおける潜在的なリスクは不明である。リキシセナチドにおける動物実験では、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、ラットではヒトにリキシセナチドを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。授乳を継続する場合、授乳期にはインスリンの需要量に変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調節すること。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年11月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of SOLIQUA 100/33 have not been established in pediatric patients below 18 years of age.
欧州添付文書 (2020年3月)	Paediatric population 4.2 Posology and method of administration There is no relevant use of Suliqva in the paediatric population. 5.1 Pharmacodynamic properties The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Suliqva in all subsets of the paediatric population for treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use). 5.2 Pharmacokinetic properties No studies have been performed with Suliqva in children and adolescents below 18 years of age.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

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。

XII. 備考

その他の関連資料

医療従事者向け資材「ソリクア配合注ソロスター 取扱い時の注意について」等については、患者向け資材と同様、医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR：<http://e-mr.sanofi.co.jp/>参照

