

日本標準商品分類番号

872499

## 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 2013 に準拠して作成

GLP-1受容体作動薬  
リキシセナチド製剤**リクスミア<sup>®</sup>**皮下注 300 $\mu$ g  
**Lyxumia S.C.Injection**

剤形	注射剤（医薬品ペン型注入器）
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	1キット（3mL）中にリキシセナチド 300 $\mu$ g 含有
一般名	和名：リキシセナチド（JAN） 洋名：Lixisenatide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年6月28日 薬価基準収載年月日：2013年8月27日 発売年月日：2013年9月17日
開発・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 <a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a>

本IFは2023年2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」<http://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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する独立行政法人 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」が公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF 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。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) 電解質の濃度	6	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	
(5) その他	6	
3. 注射剤の調製法	7	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	
6. 溶解後の安定性	7	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	
8. 生物学的試験法	7	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	
11. 力価	8	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	
14. その他	8	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	10	
3. 臨床成績	11	
(1) 臨床データパッケージ	11	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験	15	
(4) 探索的試験	16	
(5) 検証的試験	18	
1) 無作為化並行用量反応試験	18	
2) 比較試験	20	
3) 安全性試験	45	
4) 患者・病態別試験	45	
(6) 治療的使用	46	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	46	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	46	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	47	
2. 薬理作用	47	
(1) 作用部位・作用機序	47	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	50	
(3) 作用発現時間・持続時間	56	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	57	
(1) 治療上有効な血中濃度	57	
(2) 最高血中濃度到達時間	57	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	57	
(4) 中毒域	60	
(5) 食事・併用薬の影響	60	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	62	
2. 薬物速度論的パラメータ	62	
(1) 解析方法	62	
(2) 吸収速度定数	62	
(3) バイオアベイラビリティ	62	
(4) 消失速度定数	62	

(5) クリアランス	63
(6) 分布容積	63
(7) 血漿蛋白結合率	63
3. 吸収	63
4. 分布	63
(1) 血液－脳関門通過性	63
(2) 血液－胎盤関門通過性	63
(3) 乳汁への移行性	64
(4) 髄液への移行性	64
(5) その他の組織への移行性	64
5. 代謝	64
(1) 代謝部位及び代謝経路	64
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	65
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	65
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	65
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	65
6. 排泄	65
(1) 排泄部位及び経路	65
(2) 排泄率	65
(3) 排泄速度	65
7. トランスポーターに関する情報	65
8. 透析等による除去率	65
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	66
2. 禁忌内容とその理由	66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	66
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	66
5. 重要な基本的注意とその理由	67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
(1) 合併症・既往歴等のある患者	68
(2) 腎機能障害患者	69
(3) 肝機能障害患者	69
(4) 生殖能を有する者	69
(5) 妊婦	70
(6) 授乳婦	70
(7) 小児等	70
(8) 高齢者	70
7. 相互作用	71
(1) 併用禁忌とその理由	71
(2) 併用注意とその理由	71
8. 副作用	73
(1) 重大な副作用と初期症状	73
(2) その他の副作用	74
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	82
10. 過量投与	82
11. 適用上の注意	83
12. その他の注意	84
(1) 臨床使用に基づく情報	84

(2) 非臨床試験に基づく情報	84
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	85
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	85
(2) 副次的薬理試験	85
(3) 安全性薬理試験	87
(4) その他の薬理試験	88
2. 毒性試験	88
(1) 単回投与毒性試験	88
(2) 反復投与毒性試験	88
(3) 生殖発生毒性試験	89
(4) その他の特殊毒性	91
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	93
2. 有効期間又は使用期限	93
3. 貯法・保存条件	93
4. 薬剤取扱い上の注意点	93
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	93
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	93
(3) 調剤時の留意点について	94
5. 承認条件等	94
6. 包装	94
7. 容器の材質	94
8. 同一成分・同効薬	94
9. 国際誕生年月日	94
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	95
11. 薬価基準収載年月日	95
12. 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	95
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
14. 再審査期間	95
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	95
16. 各種コード	95
17. 保険給付上の注意	95
<b>XI. 文 献</b>	
1. 引用文献	96
2. その他の参考文献	97
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	98
2. 海外における臨床支援情報	100
<b>XIII. 備 考</b>	
その他の関連資料	102

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) は、栄養素の摂取によって小腸下部から分泌される消化管ホルモンです。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・グルカゴン分泌の抑制及び胃内容排出の抑制により血糖をコントロールするだけでなく、摂食抑制並びに満腹感の増加などの作用を有している<sup>1,2)</sup>。このような GLP-1 の血糖コントロール作用を示す薬剤の開発を目指し、Zealand Pharma A/S において創製されたのが GLP-1 受容体作動薬のリキスミア® [一般名：リキシセナチド] である。GLP-1 は、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) により速やかに分解されてしまうが、本剤はこの分解に抵抗性を示す exendin-4 に類似した構造を持つことで作用の持続化を図っており、臨床試験において、インスリン分泌作用・グルカゴン分泌抑制作用・胃内容排出遅延作用により、食後血糖降下作用を示すことが報告されている。また、基礎インスリンとの併用試験では、血糖コントロールの更なる改善と良好な忍容性が報告されている。

日本では、こうした臨床試験成績に基づき、「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用 ②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用」を効能・効果として承認を取得した。

その後、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付薬食審査発 0709 第 1 号）に準じた臨床試験を国内で実施した。その臨床試験成績から、単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法において、本剤の安全性及び有効性が確認されたことから、効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請を行い、2016 年 12 月に「2 型糖尿病」を効能・効果として承認を取得した。

2022 年 12 月に医薬品、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 第 14 条第 2 項 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない（「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし）との再審査結果が公示された。

注) 重要な基本的注意（一部抜粋）

(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤による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。

# I. 概要に関する項目

---

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 1日1回朝食前の投与で優れた食後血糖低下作用が認められ、HbA1cを有意に改善する。(P12～43)
2. 臨床試験において、単独療法、並びに経口血糖降下薬及びインスリンとの併用療法により、食後血糖値及びHbA1cを改善した。(P12～43)
3. 1日1回朝食前1時間以内の投与であり、基礎インスリン<sup>※1</sup>と同じタイミングで投与することが可能である。(P10)
4. 持効型溶解インスリンアナログ製剤ランタスと同じソロスタータイプのペンを使用した製剤である。
5. 国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、日本人905例を含む3,327例に本剤が投与された。3,327例中、副作用が報告された症例は1,598例(48.0%)であった。主な副作用は、悪心870例(26.1%)、低血糖症314例(9.4%)、嘔吐284例(8.5%)であった。

日本人905例中、副作用が報告された症例は548例(60.6%)であった。主な副作用は、悪心323例(35.7%)、嘔吐80例(8.8%)、食欲不振65例(7.2%)、低血糖症61例(6.7%)、であった。(効能又は効果の一変承認時)

重大な副作用として、**低血糖**、**急性膵炎<sup>※2</sup>**、**アナフィラキシー反応<sup>※2</sup>**、**血管浮腫<sup>※2</sup>**があらわれることがある。また、**類薬の重大な副作用として、腸閉塞**がある。(承認時)(P71～74)

※1：基礎インスリンの用法及び用量は製剤によって異なる。各製剤の添付文書をご参照ください。

※2：頻度不明：海外において認められている副作用のため頻度不明

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

リキスミア®皮下注 300μg

(2) 洋名

LYXUMIA

(3) 名称の由来

一般名の“lixisenatide”と「照らす」を意味する“illuminate”に由来

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リキシセナチド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Lixisenatide（JAN）

lixisenatide（INN）

(3) ステム

ペプチド/糖ペプチド：-tide

### 3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列：

1  
His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-<sup>20</sup>  
21  
Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-<sup>40</sup>  
41  
Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub><sup>44</sup>

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>215</sub>H<sub>347</sub>N<sub>61</sub>O<sub>65</sub>S

分子量：4858.49



## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)

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

開発コード : AVE0010

### 7. CAS 登録番号

320367-13-3

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

水に溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性である

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

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

等電点：pH 10.3

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. 原薬の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	期 間	保存形態	結 果
長期保存試験	-20±5℃	36 ヶ月	ガラス瓶	規格に適合した。
苛酷試験 (温度)	5±3℃	6 ヶ月		規格に適合した。
	25±2℃/ 60±5%RH	1 ヶ月		規格に適合しなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

アミノ酸配列及び分子量により確認する。

#### 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

3mL ガラスカートリッジを、使い捨てタイプの専用注入器に予め装着したキット製剤である。  
[「X. 管理的事項に関する項目 7. 容器の材質」の項 外観図 (98 頁) 参照]

性状：無色澄明の液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.4～4.7

浸透圧：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

粘度：該当資料なし

安定な pH 域：該当資料なし

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 キット (3mL) 中にリキシセナチド 300  $\mu$ g 含有

#### (2) 添加物

1 キット (3mL) 中

L-メチオニン : 9.0mg

酢酸ナトリウム水和物 : 10.5mg

グリセリン : 54.0mg

*m*-クレゾール : 8.1mg

pH 調節剤 2 成分 : 適量

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. リキスミアの各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	包装形態	結果	
長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	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	規格に適合した。	
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH	6 ヶ月		3 ヶ月後まで規格に適合した。	
苛酷試験	温度	40±2℃/ 75±5%RH		1 ヶ月	類縁物質、高分子タンパク質及びリキシセナチド含量が規格に適合しなかった。
	光	キセノンランプ (120 万 lx・hr、 200W・h/m <sup>2</sup> )		—	
使用時の安定性試験※1	25±2℃/ 65±5%RH	30 日		規格に適合した。	

※1：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した。

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は他の製剤と混合して使用することを想定していないため、配合変化試験は実施されていない。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーにより確認する。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

### 11. 力価

該当しない

### 12. 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

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 2型糖尿病

##### <5. 効能又は効果に関連する注意>

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

##### <解説>

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の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。

## V. 治療に関する項目

### 2. 用法及び用量

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

#### <7. 用法及び用量に関連する注意>

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

#### <解説>

- 7.1 日本人が組み入れられた国内臨床試験において、本剤は朝食摂取前1時間以内に1日1回投与されていることから設定している。なお、1日1回投与としたのは1日1回、1回 $20\mu\text{g}$ 投与と1日2回、1回 $10\mu\text{g}$ 投与の用法・用量の違いによる有効性及び安全性について臨床上の差はなく、1日1回投与の方が利便性が高く、長期的なコンプライアンスに優れると考えられたことから1日1回投与とした。
- 7.2 日本人が組み入れられた第Ⅲ相国際共同プラセボ対照試験（EFC6018試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（LTS10888試験）では増量法の違いによる胃腸障害の安全性が比較検討された。EFC6018試験では、12週間の投与期間中の日本人での胃腸障害の発現率は $10\mu\text{g}$ で開始して1週間後に $15\mu\text{g}$ へ増量して更に1週間投与し、その後 $20\mu\text{g}$ に増量した2段階増量法では41.2%（7/17例）であったのに対して、 $10\mu\text{g}$ で開始して2週間後に $20\mu\text{g}$ に増量した1段階増量法では75.0%（12/16例）であり、2段階増量法の方が低い発現率となる結果が示された。LTS10888試験では、24週間の投与期間中の日本人での胃腸障害の発現率は、2段階増量群では63.6%（21/33例）に対し、1段階増量群では77.8%（28/36例）であり、EFC6018試験と同様に2段階増量法の方が低い発現率となる結果が示された。

また第Ⅲ相国際共同試験で用量維持期間に一時的に $20\mu\text{g}$ 未満の用量に減量し、その後 $20\mu\text{g}$ の維持用量に戻して治験を完了した患者は、12週間投与のEFC6018試験では4/202例〔2段階増量群では1/104例（1.0%）、1段階増量群では3/98例（3.1%）〕、24週間投与のEFC10887試験では16/117例（13.7%）、76週間以上の投与が行われたEFC6015試験では44/381例（11.5%）という結果が示された。

以上の結果から、本剤の用法及び用量を設定している。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ (評価資料)

試験	対象	試験の目的	[例数]試験デザイン	試験期間
第Ⅲ相試験：日本を含むアジア4カ国 (EFC10887) <sup>3,5)</sup> GetGoal-L-Asia	基礎インスリン(スルホニルウレア剤との併用を含む)で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	リキシセナチドを基礎インスリン(スルホニルウレア剤との併用を含む)と24週間併用した際の血糖コントロールについてプラセボと比較する [安全性、忍容性、抗体、PK]	[リキシセナチド(n=154)、プラセボ(n=157)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較	24週間
第Ⅲ相試験：日本を含む16カ国 (EFC6015) <sup>6,8)</sup> GetGoal-S	スルホニルウレア剤(メトホルミンとの併用を含む)で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	リキシセナチドをSU剤(メトホルミンとの併用を含む)と24週間併用した際の血糖コントロールについてプラセボと比較する [安全性、忍容性、抗体、PK]	[リキシセナチド(n=573)、プラセボ(n=286)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較	76週間以上 (24週間の投与期間及び延長投与期間)
第Ⅲ相試験：日本を含む12カ国単独療法 (EFC6018) <sup>9,10)</sup> GetGoal-Mono	糖尿病治療薬を使用していない2型糖尿病患者(食事療法、運動療法のみ)	リキシセナチドを2段階増量で12週間投与した際の血糖コントロールについてプラセボと比較する [安全性、忍容性、抗体、PK]	[リキシセナチド2段階増量(n=120)、1段階増量(n=119)、プラセボ2段階増量(n=61)、プラセボ1段階増量(n=61)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、不均等割付け、4群、並行群間比較	12週間
第Ⅲ相試験：日本単独療法 (SFY13476) <sup>11)</sup>	日本人2型糖尿病患者	リキシセナチドを1日1回24週間又は52週間単独投与した際の安全性を評価する [有効性(副次目的)、抗体]	[52週間(n=140:Group1)、24週間(n=361:Group1+2)] 非盲検、非対照	24週間 52週間
第Ⅲ相試験：日本 (LTS12809) <sup>12)</sup>	経口血糖降下薬1剤で血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者	リキシセナチドと経口血糖降下薬*を52週間併用したときの安全性を評価する [有効性(副次目的)、抗体]	[ビッグアナイド系薬剤(n=73)、チアゾリジン系薬剤(n=73)、α-グルコシダーゼ阻害剤(n=73)、速効型インスリン分泌促進剤(n=75)] 非盲検、非対照、4群	24週間 52週間
第Ⅲ相試験：日本長期投与試験 (LTS10888) <sup>13,14)</sup> GetGoal-Mono-Japan	日本人2型糖尿病患者	リキシセナチドを1日1回、1段階増量法又は2段階増量法で単独投与した際の安全性を評価する [有効性(副次目的)、抗体、PK]	[2段階増量(n=33)、1段階増量(n=36)] ランダム化、非盲検、非対照、2群、並行群間比較	76週間
第Ⅱ相試験：日本を含む5カ国 (PDY6797) <sup>15,16)</sup>	SU剤(メトホルミンとの併用を含む)で血糖コントロール不十分な日本人及び白人の2型糖尿病患者	リキシセナチドを1日1回投与及び1日2回漸増投与したとき、標準食朝食PPGの上昇に対する最大忍容量の効果を評価する [用法と人種(日本人、白人)の交互作用、PD、安全性、忍容性、PK]	[1日1回(n=39)、1日2回(n=41)、プラセボ(n=40)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	単回投与期間： 1日 反復漸増投与期： 6週±2日及び 5週±2日
海外第Ⅱ相試験：7カ国 (DRI6012) <sup>17,18)</sup>	メトホルミンで血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	リキシセナチドを1日1回及び1日2回連日投与したときの用量反応関係について評価する [有効性、安全性、忍容性、PK]	[1日1回：5μg(n=55)、10μg(n=52)、20μg(n=55)、30μg(n=54)、1日2回：5μg(n=53)、10μg(n=56)、20μg(n=54)、30μg(n=54)、プラセボ(n=109)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	13週間
海外第Ⅰ相試験：仏 (TES6865)	健康被験者	リキシセナチドを1日1回及び1日2回反復投与したときのQTcF間隔に及ぼす影響を陽性対照のモキシフロキサシン及びプラセボと比較する	[20μg1日1回(n=24)、30μg1日2回(n=23)、プラセボ(n=22)、プラセボ/モキシフロキサシン400mg(n=22)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、4群、並行群間比較	28日間
海外第Ⅰ相試験：独 (TES11807)	健康被験者	リキシセナチドを反復投与したときのQTcF感覚に対する影響を陽性対照のモキシフロキサシン及びプラセボと比較する	[20μg1日1回(n=68)、30μg1日2回(n=65)、プラセボ(n=66)、プラセボ/モキシフロキサシン400mg(n=65)] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、4群、並行群間比較	28日間

QTc：QT interval automatically corrected by the electrocardiogram machine

※：ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤



## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

いずれの試験も LOCF (Last observation carried forward) 法を適用し、HbA1c 値は NGSP 値で表記している。

#### 1) 単独療法 (国際共同試験) <sup>9, 10)</sup>

食事療法・運動療法でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者 361 例 (日本人 43 例含む) を対象として、本剤 20  $\mu$ g [120 例 (日本人 17 例) <sup>注</sup>] 又はプラセボ [122 例 (日本人 10 例)] を 1 日 1 回、12 週間投与した (注: 10  $\mu$ g で開始し、1 週間後に 15  $\mu$ g、さらに 1 週間後に 20  $\mu$ g へ増量した投与群)。主要有効性評価項目であるベースラインから投与 12 週までの HbA1c (NGSP 値) の変化量は、本剤 20  $\mu$ g 群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した ( $p < 0.0001$ )。また、ベースラインから投与 12 週までの食事負荷後の血糖値 (2 時間後) の変化量は、本剤 20  $\mu$ g 群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した [群間差 [95%信頼区間]: -69.6 [-96.83, -42.40] ( $p < 0.0001$ )]。(下表参照)

表 V-1. ベースラインから投与 12 週<sup>注1)</sup> までの変化量 (最小二乗平均値  $\pm$  標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤 20 $\mu$ g 群	プラセボ群	本剤 20 $\mu$ g 群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	-0.73 $\pm$ 0.116	-0.19 $\pm$ 0.121	-0.77 $\pm$ 0.235	-0.36 $\pm$ 0.340
PPG (mg/dL) <sup>注3)</sup>	-81.2 $\pm$ 10.30	-11.6 $\pm$ 10.14	-103.7 $\pm$ 21.82	-3.4 $\pm$ 31.34
FPG (mg/dL) <sup>注4)</sup>	-12.2 $\pm$ 4.45	3.4 $\pm$ 4.60	-5.2 $\pm$ 8.41	4.8 $\pm$ 12.08

注 1) LOCF、注 2) NGSP 値

注 3) 食事負荷後の血糖値 (2 時間後)、注 4) 空腹時血糖値

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

9) Fonseca V.A. : Diabetes Care 35(6) : 1225-1231, 2012

10) 第 III 相試験 単独療法 (国際共同試験)

#### 2) 単独療法 (国内試験) <sup>11)</sup>

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

また、ベースラインから投与 52 週までの HbA1c (NGSP 値) の変化量 (平均値  $\pm$  標準偏差) は、-0.76  $\pm$  0.88% であった。

V-2. ベースラインから投与 24 週<sup>注)</sup> までの変化量 (平均値  $\pm$  標準偏差)

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

注) LOCF

## V. 治療に関する項目

症候性低血糖症の発現割合及び 100 人年あたりの件数は、361 例を対象とした 24 週間投与では 1.9% (7/361 例)、8.2 件、最初に登録された 140 例を対象とした 52 週間投与では 2.1% (3/140 例)、4.6 件であった。重症症候性低血糖症は 1 例に認められた。

11) 社内資料：第Ⅲ相試験 単独療法（国内試験）

### 3) スルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用を含む）との併用療法（国際共同試験）<sup>6-8)</sup>

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

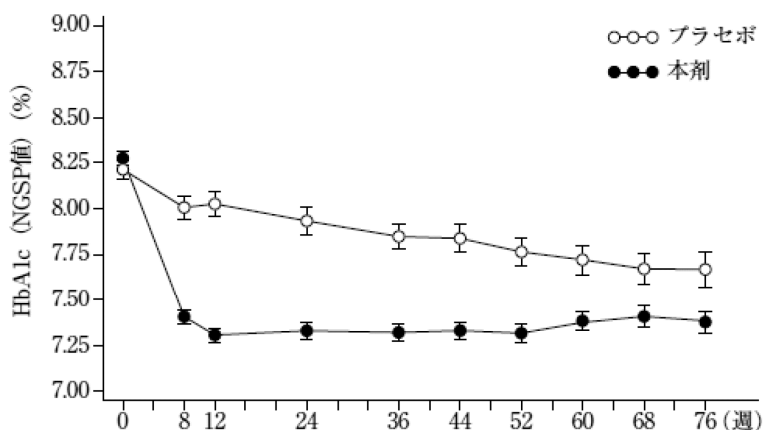


図 V - 1. HbA1c (NGSP 値) (%) の推移 (平均値 ± 標準誤差) [全集団]

表 V - 3. ベースラインから投与 24 週<sup>注1)</sup> までの変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	-0.85 ± 0.061	-0.10 ± 0.071	-0.87 ± 0.106	0.24 ± 0.135
PPG (mg/dL) <sup>注3)</sup>	-111.5 ± 7.35	-3.8 ± 8.82	-131.6 ± 9.82	21.8 ± 12.57
FPG (mg/dL) <sup>注4)</sup>	-17.8 ± 2.51	-6.4 ± 2.91	-15.8 ± 3.89	-4.1 ± 5.02

注1) LOCF、注2) NGSP値 注3) 食事負荷後の血糖値 (2時間後)、注4) 空腹時血糖値

## V. 治療に関する項目

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

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

6) Rosenstock J., et al. : J. Diabetes Complications 28(3) : 386-392, 2014

7) Onishi Y., et al. : J. Diabetes Investig. 6(2) : 201-209, 2015

8) 社内資料：第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤(ビグアナイド薬との併用含む)との併用療法 (国際共同治験)

### 4) 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)<sup>3-5)</sup>

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

表 V-4. ベースラインから投与 24 週<sup>注1)</sup> までの変化量 (最小二乗平均値  $\pm$  標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	-0.77 $\pm$ 0.137	0.11 $\pm$ 0.131	-0.67 $\pm$ 0.140	0.45 $\pm$ 0.135
PPG (mg/dL) <sup>注3)</sup>	-143.5 $\pm$ 10.77	-2.4 $\pm$ 10.14	-137.3 $\pm$ 10.56	18.3 $\pm$ 10.16
FPG (mg/dL) <sup>注4)</sup>	-7.6 $\pm$ 5.66	4.4 $\pm$ 5.44	1.8 $\pm$ 5.64	19.1 $\pm$ 5.24

注 1) LOCF、注 2) NGSP 値

注 3) 食事負荷後の血糖値 (2 時間後)、注 4) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び 100 人年あたりの件数は、中間型又は持効型溶解インスリン製剤との併用では、本剤 20  $\mu$ g で 32.6% (15/46 例)、147.9 件、プラセボ群で 28.3% (13/46 例)、135.7 件であった。日本人では本剤 20  $\mu$ g 群で 32.3% (10/31 例)、137.4 件、プラセボ群で 22.9% (8/35 例)、103.5 件であった。

中間型又は持効型溶解インスリン製剤及びスルホニルウレア剤との併用では、本剤 20  $\mu$ g 群で 47.2% (51/108 例)、353.5 件、プラセボ群で 21.6% (24/111 例)、147.8 件であった。日本人では本剤 20  $\mu$ g 群で 39.0% (16/41 例)、301.8 件、プラセボ群で 13.5% (7/52 例)、51.0 件であった。中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。

3) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. 14(10) : 910-917, 2012

4) Seino Y., et al : Hom. Metab. Res. 47(12) : 895-900, 2015

5) 社内資料：第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)との併用療法(国際共同治験)

## V. 治療に関する項目

### 5) 経口血糖降下薬との併用療法 (国内試験)<sup>12)</sup>

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

表 V-5. ベースラインから投与 52 週<sup>注)</sup> までの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

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

注) LOCF

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

12) 社内資料：第Ⅲ相試験 経口血糖降下薬との併用療法 (国内試験)

### (3) 臨床薬理試験

#### 第Ⅱ相プラセボ対照試験 (PDY6797 試験) (日本・海外)<sup>15, 16)</sup>

SU 剤又は SU 剤とメトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な日本人 63 例及び白人 57 例の 2 型糖尿病患者に対するリキシミア 5  $\mu$ g 及び 10  $\mu$ g 単回投与時及び反復投与時の安全性を検討した。薬剤との因果関係が否定できない主な副作用としては、悪心及び低血糖であった。

15) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. 16(8) : 739-747, 2014

16) 社内資料：2 型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験 (スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤＋メトホルミン併用)

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験

#### 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相プラセボ対照試験 (DRI6012) (海外)<sup>17,18)</sup>

試験目的	メトホルミン塩酸塩で治療中の2型糖尿病患者に対して、リクスマアを1日1回投与 (QD) 又は1日2回投与 (BID) <sup>注)</sup> した際の用量反応関係、及び5 $\mu$ g、10 $\mu$ g、20 $\mu$ g又は30 $\mu$ g <sup>注)</sup> を投与した際の用量反応関係について評価
試験デザイン	国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較
実施医療機関	7カ国(ブラジル、カナダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国)の133施設
対象患者	スクリーニング前の少なくとも3ヵ月間、1日1g以上の一定用量のメトホルミン塩酸塩で治療を受けている患者。 リクスマア群： 5 $\mu$ g 1日1回投与群 <sup>注)</sup> : 安全性評価症例 55例、有効性評価症例 55例 10 $\mu$ g 1日1回投与群 : 安全性評価症例 52例、有効性評価症例 51例 20 $\mu$ g 1日1回投与群 : 安全性評価症例 55例、有効性評価症例 53例 30 $\mu$ g 1日1回投与群 <sup>注)</sup> : 安全性評価症例 54例、有効性評価症例 52例 5 $\mu$ g 1日2回投与群 <sup>注)</sup> : 安全性評価症例 53例、有効性評価症例 51例 10 $\mu$ g 1日2回投与群 <sup>注)</sup> : 安全性評価症例 56例、有効性評価症例 54例 20 $\mu$ g 1日2回投与群 <sup>注)</sup> : 安全性評価症例 54例、有効性評価症例 52例 30 $\mu$ g 1日2回投与群 <sup>注)</sup> : 安全性評価症例 54例、有効性評価症例 53例 プラセボ群： 安全性評価症例 109例、有効性評価症例 108例
投与方法	用量：5 $\mu$ g、10 $\mu$ g、20 $\mu$ g又は30 $\mu$ gをBID投与 <sup>注)</sup> (朝食前及び夕食前投与)(1日用量10 $\mu$ g、20 $\mu$ g、40 $\mu$ g又は60 $\mu$ gに相当)、又はQD投与(朝食前投与。夕食前には相当する容量のプラセボ投与)。20 $\mu$ g又は30 $\mu$ g群に割り付けられた患者は10 $\mu$ gから開始し、割り付けられた用量まで1週間ごとに5 $\mu$ gずつ増量し、13週間投与する。 投与方法：朝食前 (BID及びQD)及び夕食前 (BIDのみ) 0~60分に皮下投与
評価基準	HbA1c、血漿フルクトサミン、FPG、平均自己測定7点血糖値、体重、ウエスト周囲長、脂質

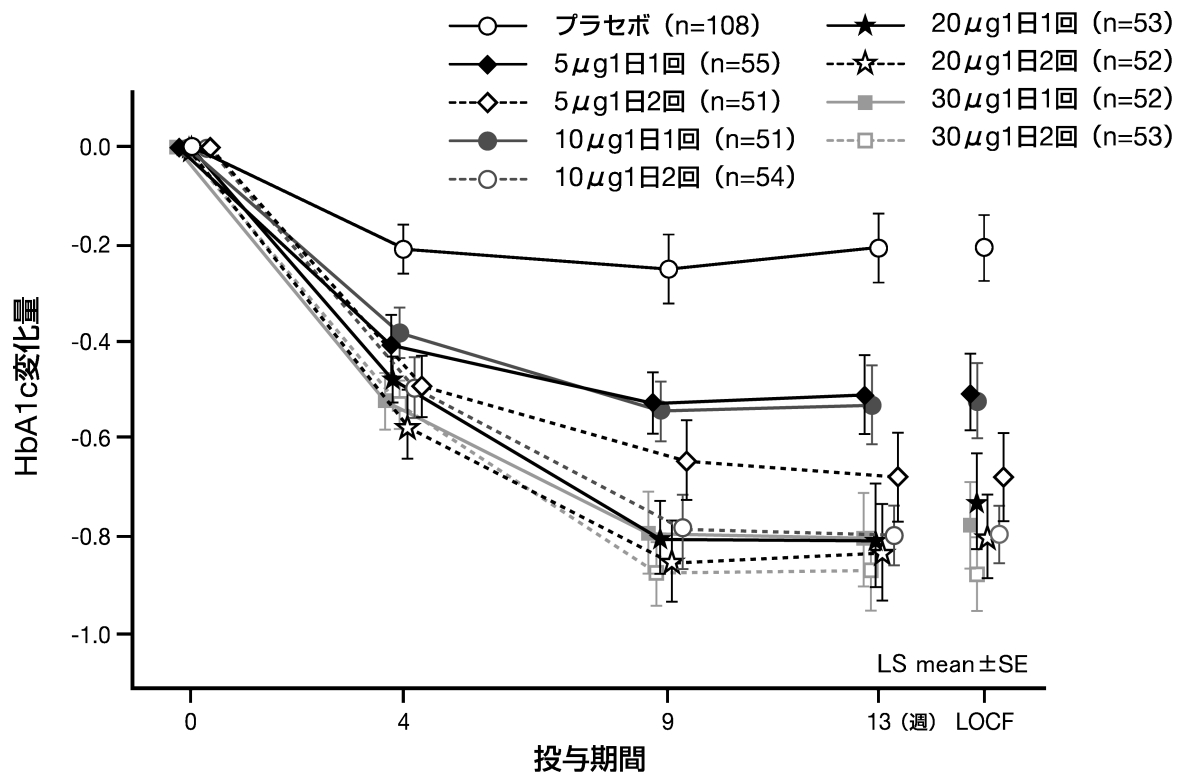
注意：本剤の用法及び用量

通常、成人には、リクセンサチドとして、20 $\mu$ gを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10 $\mu$ gから開始し、1週間以上投与した後1日1回15 $\mu$ gに増量し、1週間以上投与した後1日1回20 $\mu$ 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 $\mu$ gを超えないこと。

#### HbA1cの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)

すべての群においてHbA1cはベースラインから最終評価時まで低下した。リクスマア全群においてプラセボ群に対し有意に改善した(5 $\mu$ g QD群で $p=0.0056$ 、10 $\mu$ g QD群で $p=0.0033$ 、それ以外の群ではすべて $p<0.0001$  linear trend test)。

## V. 治療に関する項目



図V-2. HbA1c 変化量の推移

17) Ranter R. E., et al. : Diabet Med. 27(9) : 1024-1032, 2010

18) 社内資料 : 2型糖尿病患者対象第II相プラセボ対照試験

## V. 治療に関する項目

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### 2 型糖尿病患者対象第Ⅱ相プラセボ対照試験(PDY6797) (日本・海外)<sup>15, 16)</sup>

試験目的	スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩併用でコントロール不十分な日本人及び白人の2型糖尿病患者に対して、リクスマアを1日1回(QD)又は1日2回(BID) <sup>注)</sup> にて5週間又は6週間漸増投与時の有効性、安全性の評価
試験デザイン	国際多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与及び反復漸増投与混合、並行群間比較試験
実施医療機関	5カ国(日本、ドイツ、オランダ、オーストラリア、南アフリカ)の30施設
対象患者	スルホニルウレア剤の単独又はスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩で治療を行っており、症状が安定している2型糖尿病患者。スクリーニング時点の少なくとも3カ月前から用法及び用量を変更しておらず、かつ、その他の糖尿病治療薬を使用していない患者  日本人 リクスマア QD 群：安全性評価症例 20 例、主要有効性評価症例 17 例 リクスマア BID 群 <sup>注)</sup> ：安全性評価症例 22 例、主要有効性評価症例 20 例 プラセボ群：安全性及び有効性評価症例 21 例  白人 リクスマア QD 群：安全性評価症例 19 例、主要有効性評価症例 17 例 リクスマア BID 群 <sup>注)</sup> ：安全性評価症例 19 例、有効性評価症例 17 例 プラセボ群：安全性評価症例 19 例、主要有効性評価症例 18 例
投与方法	用量： ・単回投与期：5 $\mu$ g 又は 10 $\mu$ g ・反復漸増投与期： 開始用量を1回5 $\mu$ g 又は 10 $\mu$ g として QD 又は BID 投与し、1週間ごとに1回あたりの投与量を5 $\mu$ g ずつ増加して、QD 群では1日量として最大30 $\mu$ g、BID 群では1日量として最大60 $\mu$ g まで増量した <sup>注)</sup> 。QD 群ではリクスマアを朝食前に投与し、プラセボを夕食前に投与した。BID 群ではリクスマアを朝食前及び夕食前に投与した。 投与方法： 朝食前及び夕食前30分に皮下投与 投与期間： 6週間±2日間(第1コホート：開始用量は1回5 $\mu$ g)及び5週間±2日間(第2コホート：開始用量は1回10 $\mu$ g)
主要評価項目	標準食朝食 PPG-AUC <sub>[0:29-4:30hr]</sub> (hr・mg/dL) のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)

注意：本剤の用法及び用量

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

## V. 治療に関する項目

### ① 食後血漿グルコース-時間曲線下面積

PPG-AUC<sub>[0:29-4:30hr]</sub>のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）について、プラセボ群との差を検討したところ、リキスミア QD 群で-333.4hr.mg/dL、BID 群で-288.8hr.mg/dLであり、いずれも有意であった。

表 V-6. 食後血漿グルコース-時間曲線下面積の変化量

	プラセボ (n=39)	リキスミア	
		QD(n=34)	BID(n=37)
変化量	-94.1±19.58	-427.5±20.40	-382.9±19.80
p 値*		<0.0001	

LS mean±SE

\*ANCOVA (vs プラセボ)

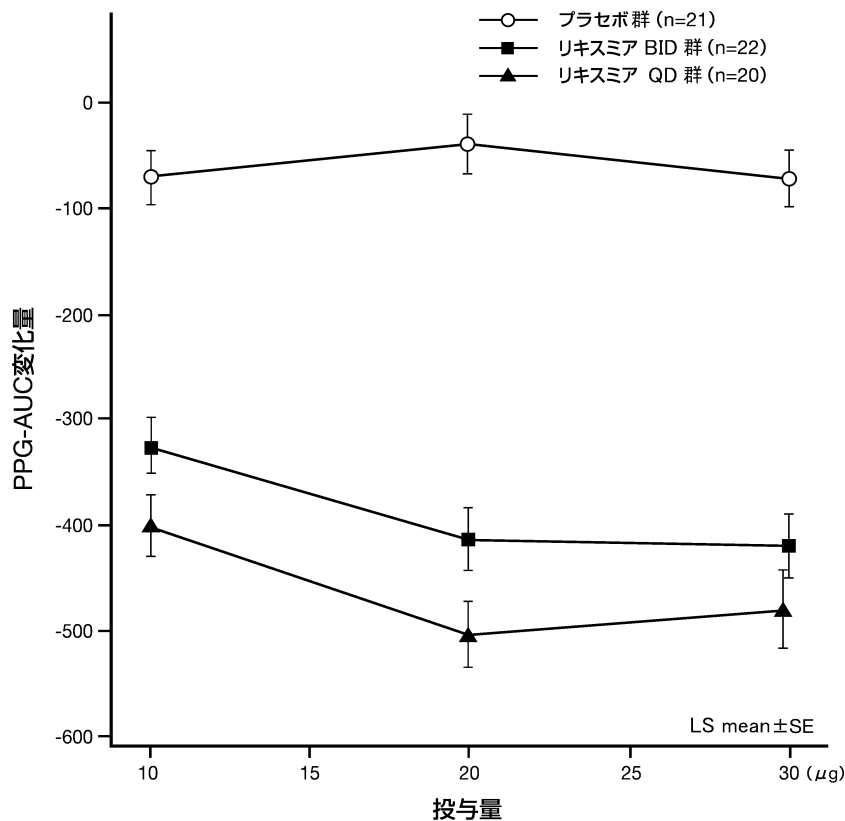


図 V-3. 各用量での食後血漿グルコース時間曲線下面積の変化量（日本人）

### ② 副作用

日本人における副作用発現率は、リキスミア QD 群70.0%(14/20例)、BID 群72.7%(16/22例)、プラセボ群38.1%(8/21例)であり、主な副作用は、悪心及び低血糖症であった。

- 15) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. 16(8) : 739-747, 2014  
 16) 社内資料 : 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



## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験

#### ① 単独療法（国際共同試験）

(EFC6018 試験：プラセボ対照、ランダム化二重盲検、並行群間比較試験)<sup>9, 10)</sup>

目的：糖尿病治療薬を使用していない 2 型糖尿病患者に対して、リクスミアを 2 段階増量法で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する。

対象：食事療法・運動療法で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 361 例[日本人 43 例（2 段階増量群 17 例、1 段階増量群 16 例、プラセボ 10 例）を含む]。  
スクリーニング前 3 ヶ月間に糖尿病治療薬の投与を受けておらず、スクリーニング時点の HbA1c 値は 7.0%~10%とした。

方法：リクスミア 2 段階増量群（リクスミア 20  $\mu$ g 群：120 例）、リクスミア 1 段階増量群（119 例）又はプラセボ群（122 例）にランダムに割り付け、リクスミア 20  $\mu$ g 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下注射し、12 週間投与した。なお、リクスミア 2 段階増量群の投与は 10  $\mu$ g で開始し、1 週間後に 15  $\mu$ g、さらに 1 週間後に 20  $\mu$ g へ増量した。  
なお、標準試験食は 400 mL の飲料とし、一食 600 キロカロリー（炭水化物 53.8%、タンパク質 16.7%、脂質 29.5%）とした。

投与期間：12 週間

評価項目：＜有効性＞

主要評価項目は 12 週後におけるベースラインからの HbA1c の変化量

副次評価項目は 12 週後におけるベースラインからの食後 2 時間血糖値の変化量、体重の変化量、空腹時血糖値の変化量などとした。

＜安全性＞

有害事象、症候性低血糖の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図などとした。

＜その他＞

抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度とした。

解析：有効性解析対象は、mITT 集団（試験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の試験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者）とし、359 例とした。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試験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者とし、361 例とした。主要有効性評価項目について、投与群、ランダム化時の層別因子[スクリーニング時の HbA1c (8.0%未満、8.0%以上) 及びスクリーニング時の BMI (30kg/m<sup>2</sup> 未満、30kg/m<sup>2</sup> 以上)] 及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。段階的な検定手順を適用し、リクスミア 2 段階増量群とプラセボ群を比較した。検定結果が統計的に有意であった場合、次にリキシセナチド 1 段階増量群とプラセボ群を比較した。なお、日本人集団のサブグループ解析を行った。

#### A) 主要評価項目：HbA1c に対する改善効果

ベースライン時から投与後 12 週時までの HbA1c の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リクスミア 2 段階増量群 $-0.73 \pm 0.116\%$ 、1 段階増量群 $-0.85 \pm 0.119\%$ 、プラセボ群 $-0.19 \pm 0.121\%$ であった。HbA1c の変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、リクスミア 2 段階増量群 $-0.54\%$ （ $-0.785, -0.300\%$ ）、1 段階増量群 $-0.66\%$ （ $-0.903, -0.423\%$ ）であり、プラセボ群に比べてリクスミア群では HbA1c が統計的に有意に低下した（リクスミア両群とも  $p < 0.0001$ ）。

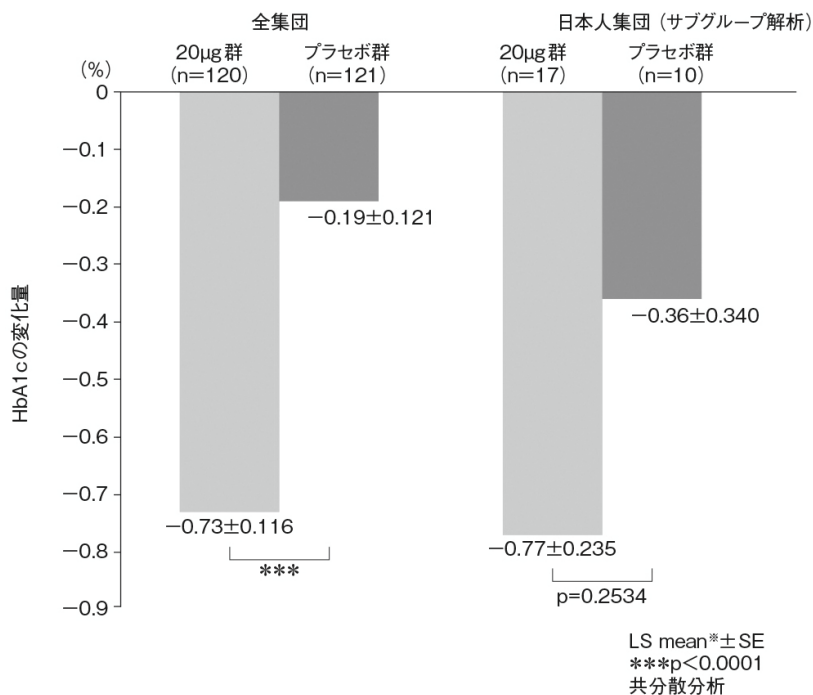
注) 本剤の用法及び用量

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

## V. 治療に関する項目

日本人集団では、ベースライン時から投与後12 週時までのHbA1c の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リクスマア2 段階増量群 $-0.77 \pm 0.235\%$ 、1 段階増量群 $-1.49 \pm 0.315\%$ 、プラセボ群 $-0.36 \pm 0.340\%$ であった。HbA1c の変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、リクスマア2段階増量群 $-0.41\%$ （ $-1.123, 0.306\%$ ）、1 段階増量群 $-1.12\%$ （ $-1.862, -0.381\%$ ）であった。

主要有効性評価項目の結果について、全集団と日本人集団の間で一貫性が認められた。



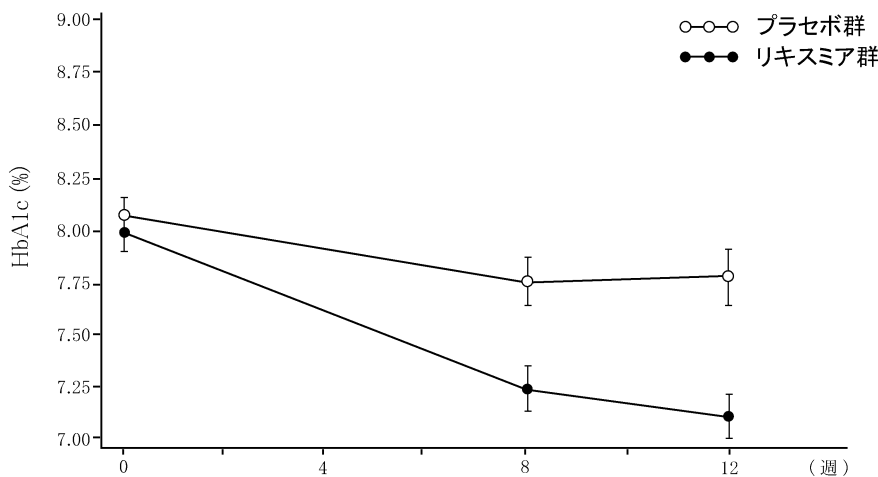
※LS mean：最小二乗平均値

図V-4. HbA1c の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

図は国内承認の用法及び用量である2段階増量群

### B) 副次評価項目：HbA1c の推移

リクスマア2 段階増量群では、試験終了時まで HbA1c の低下が認められた。



図V-5. HbA1cの推移（平均値±標準誤差）[全集団]

## V. 治療に関する項目

### C) 副次評価項目：HbA1c の推移

投与12週後におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、リキスマア2段階増量群 $-15.63$  mg/dL（ $-24.752$ ,  $-6.510$  mg/dL）、1段階増量群 $-19.48$  mg/dL（ $-28.573$ ,  $-10.392$  mg/dL）であり、リキスマア群ではプラセボ群に比べて有意に低下した。

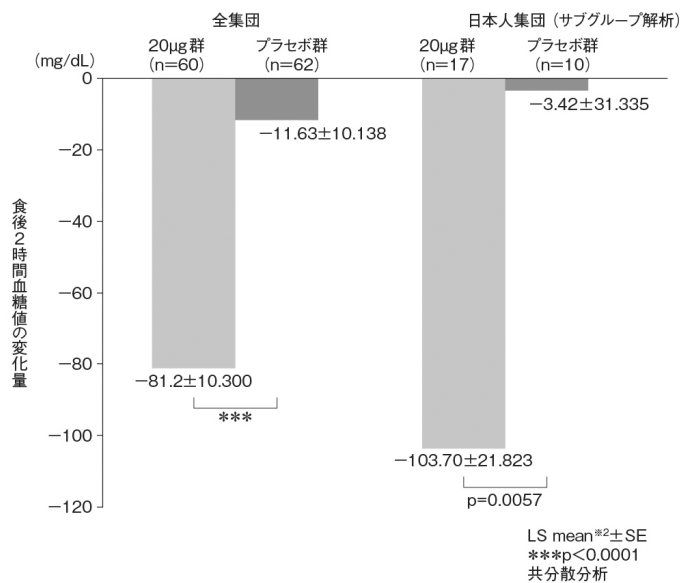
日本人集団では、空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、リキスマア2段階増量群 $-10.02$  mg/dL（ $-35.708$ ,  $15.676$  mg/dL）、1段階増量群 $-29.27$  mg/dL（ $-54.963$ ,  $-3.570$  mg/dL）であった。

### D) 副次評価項目：食後2時間血糖値に対する改善効果

投与12週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リキスマア2段階増量群 $-81.24 \pm 10.300$  mg/dL、1段階増量群 $-98.53 \pm 9.896$  mg/dL、プラセボ群 $-11.63 \pm 10.138$  mg/dLであった。食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は、リキスマア2段階増量群 $-69.62$  mg/dL（ $-96.836$ ,  $-42.397$  mg/dL）、1段階増量群 $-86.90$  mg/dL（ $-113.250$ ,  $-60.549$ ）であり、両群ともプラセボ群に比べて有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

日本人集団において、投与12週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リキスマア2段階増量群 $-103.70 \pm 21.823$  mg/dL、1段階増量群 $-163.90 \pm 26.471$  mg/dL、プラセボ群 $-3.42 \pm 31.335$  mg/dLであった。

食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は、リキスマア2段階増量群 $-100.28$  mg/dL（ $-169.260$ ,  $-31.302$  mg/dL）、1段階増量群 $-160.48$  mg/dL（ $-231.889$ ,  $-89.070$  mg/dL）であった。



※1 標準試験朝食後  
※2 LS mean：最小二乗平均値

図V-6. 食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

図は国内承認の用法及び用量である2段階増量群

注) 本剤の用法及び用量

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

## V. 治療に関する項目

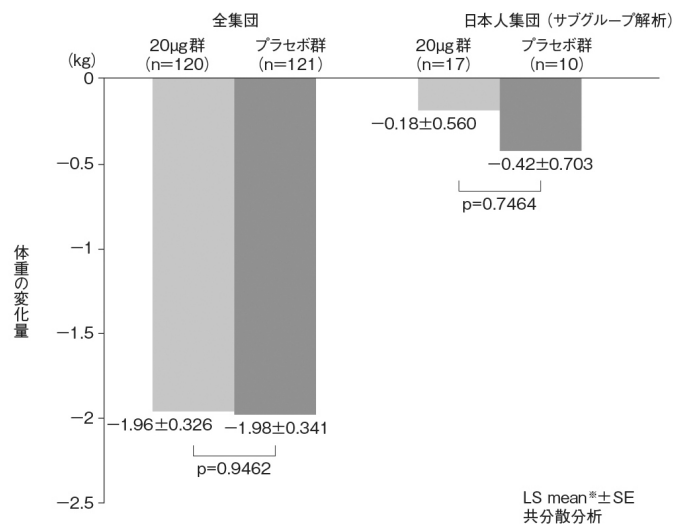
表V-7. ベースラインから投与12週までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

項目	全集団		日本人	
	リキスミア2段階増量群	プラセボ群	リキスミア2段階増量群	プラセボ群
HbA1c (%)	-0.73±0.116	-0.19±0.121	-0.77±0.235	-0.36±0.340
食後2時間血糖値 (mg/dL)	-81.2±10.30	-11.6±10.14	-103.7±21.82	-3.4±31.34
空腹時血糖値 (mg/dL)	-12.2±4.45	3.4±4.60	-5.2±8.41	4.8±12.08

### E) 副次評価項目：体重への影響

投与 12 週後におけるベースラインからの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リキスミア 2 段階増量群 $-1.96\pm 0.326\text{kg}$ 、1 段階増量群 $-1.92\pm 0.338\text{kg}$ 、プラセボ群 $-1.98\pm 0.341\text{kg}$ であった。

日本人集団において、投与 12 週後におけるベースラインからの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リキスミア 2 段階増量群 $-0.18\pm 0.560\text{kg}$ 、1 段階増量群 $-1.01\pm 0.585\text{kg}$ 、プラセボ群 $-0.42\pm 0.703\text{kg}$ であった。



図V-7. 体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

図は国内承認の用法及び用量である 2 段階増量群

### F) 安全性

有害事象の発現率はリキスミア 2 段階増量群 52.5% (63/120 例)、1 段階増量群 54.6% (65/119 例)、プラセボ群 45.1% (55/122 例) であった。最も多く報告された有害事象は悪心であり (2 段階増量群 24.2% [29/120 例]、1 段階増量群 20.2% (24/119 名)、プラセボ群 4.1% [5/122 例])、次いで頭痛 (2 段階増量群 8.3% [10/120 例]、1 段階増量群 7.6% [9/119 例]、プラセボ群 11.5% [14/122 例]) であった。

症候性低血糖症の発現率及び100人年あたりの発現件数は、リキスミア2段階増量群2.5% (3/120例)、14.5件、1段階増量群0.8% (1/119例)、7.2件、プラセボ群1.6% (2/122例)、7.1件であり、症候性低血糖症が認められた。重症症候性低血糖症は認められず、投与中止に至った症候性低血糖症も認められなかった。

また、日本人集団ではリキスミア群及びプラセボ群ともに症候性低血糖症及び重症症候性低血糖症は見られなかった。

9) Fonseca V.A. : Diabetes Care 35(6) : 1225-1231, 2012

10) 第Ⅲ相試験 単独療法 (国際共同治験)

## V. 治療に関する項目

### ②単独療法（国内試験）

（SFY13476 試験：非盲検、非対照）<sup>11)</sup>

目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象に、リキスミアを 1 日 1 回 24 週間又は 52 週間単独投与したときの安全性及び有効性を評価する。

対象：食事療法・運動療法で血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 361 例。スクリーニング時点の年齢が 20 歳以上、HbA1c 値は 7.0%～9.5%（経口血糖降下薬投与中の HbA1c 値は 6.5%～8.5%、若しくは観察期間終了時の HbA1c 値は 7.0%～9.5%）、空腹時血糖値が 250 mg/dL 未満とした。

方法：リキスミア 20  $\mu$ g を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下注射し、24 週間投与した。リキスミアの投与は 10  $\mu$ g で開始し、1 週間後に 15  $\mu$ g、さらに 1 週間後に 20  $\mu$ g へ増量する 2 段階増量法とした。また、最初に登録された 140 例には、リキスミア 20  $\mu$ g を 1 日 1 回、52 週間投与した。

投与期間：52 週間（Group1）、24 週間（Group2）

評価項目：主要評価項目＜安全性＞

有害事象及び重篤な有害事象、症候性低血糖症、注射部位反応、アレルギー反応、膵炎などとした。

副次評価項目＜有効性＞

24 週後及び 52 週後におけるベースラインからの HbA1c、空腹時血糖値、体重の変化量などとした。

＜その他＞

抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度とした。

解析：安全性及び有効性の評価は、24 週間の評価を Group 1 と Group 2 の併合データ、52 週間の評価を Group 1 のみのデータで各評価期間の解析を行った。

安全性解析対象集団（登録され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者）及び有効性解析対象集団（mITT 集団：治験実施計画書の遵守状況を問わず、登録され、治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者）はともに、24 週間の評価期間では 361 例、52 週間の評価期間では 140 例とした。安全性の結果については、24 週間及び 52 週間の評価期間別に示した。有効性の結果については、24 週間及び 52 週間の評価期間における LOCF を用いて記述統計量を用いて評価した。

#### A) 主要評価項目：安全性

有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、24 週間の評価期間で 74.2%（268/361 例）、1.9%（7/361 例）であり、52 週間の評価期間で 83.6%（117/140 例）、5.0%（7/140 例）であった。両評価期間において、最も多く報告された有害事象は、悪心[24 週間：33.2%（120/361 例）、52 週間：31.4%（44/140 例）]であった。

## V. 治療に関する項目

症候性低血糖症の発現率及び100人年あたりの発現件数は、24週間投与では1.9%（7/361例）、8.2件、52週間投与では2.1%（3/140例）、最初に登録された140例を対象とした52週間投与では2.1%（3/140例）、4.6件であった。24週間の評価期間中に重症症候性低血糖症は1例に認められた。

表V-8. 有害事象及び重篤な有害事象の発現率

有害事象	24 週解析対象 <sup>※1</sup> (n=361)	52 週解析対象 <sup>※2</sup> (n=140)
すべての有害事象	268 (74.2%)	117 (83.6%)
重篤な有害事象	7 (1.9%)	7 (5.0%)
投与中止に至った有害事象	34 (9.4%)	11 (7.9%)
症候性低血糖症	7 (1.9%)	3 (2.1%)
血糖値が60mg/dL 未満の症候性低血糖症	3 (0.8%)	1 (0.7%)
重症症候性低血糖症 <sup>※3</sup>	1 (0.3%)	1 (0.7%)

例数 (%)

※1 : Group1 + Group2

※2 : Group1

※3 : 他人の介助を必要とした事象のうち、血漿グルコース値36mg/dL未満又は血漿グルコース値が測定されていない場合は必要な措置により速やかに回復した事象

表V-9. 主な有害事象の発現率

主な有害事象	24 週解析対象 <sup>※1</sup> (n=361)	52 週解析対象 <sup>※2</sup> (n=140)
悪心	120 (33.2%)	44 (31.4%)
鼻咽頭炎	60 (16.6%)	44 (31.4%)
嘔吐	29 (8.0%)	16 (11.4%)
便秘	28 (7.8%)	8 (5.7%)
腹部不快感	25 (6.9%)	8 (5.7%)
下痢	17 (4.7%)	7 (5.0%)
食欲減退	18 (5.0%)	4 (2.9%)

例数 (%)

※1 : Group1 + Group2

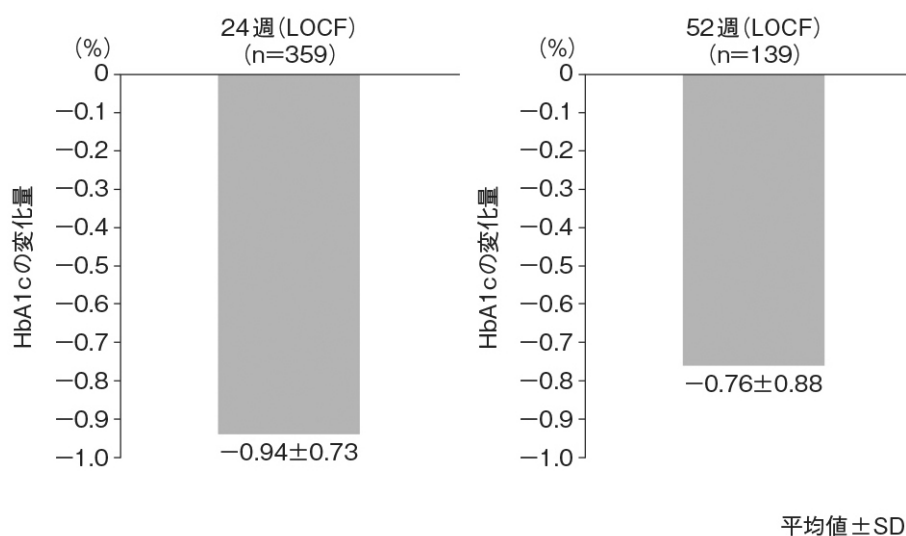
※2 : Group1

※3 : 24週間解析対象又は52週間解析対象のいずれかにおいて、5.0%以上の発現率が認められた有害事象

### B) 副次評価項目：有効性（HbA1c に対する改善効果）

ベースラインからの HbA1c の変化量(平均値±標準偏差)は、投与 24 週後 $-0.94 \pm 0.73\%$ 、投与 52 週後 $-0.76 \pm 0.88\%$ であった。

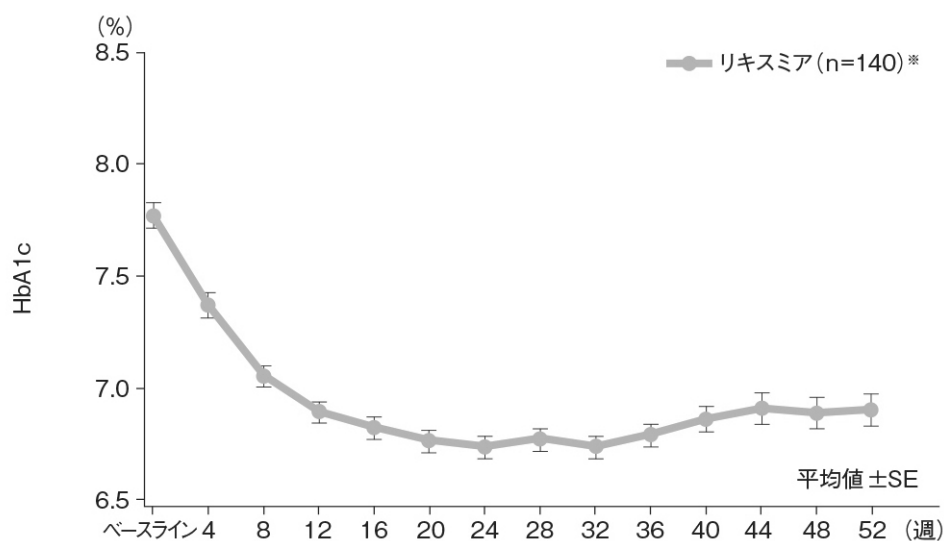
## V. 治療に関する項目



図V-8. HbA1cの変化量（平均値±標準偏差）

### C) 副次評価項目：有効性（HbA1cの推移）

リクスマアのHbA1cの低下は、投与52週後においても維持された。



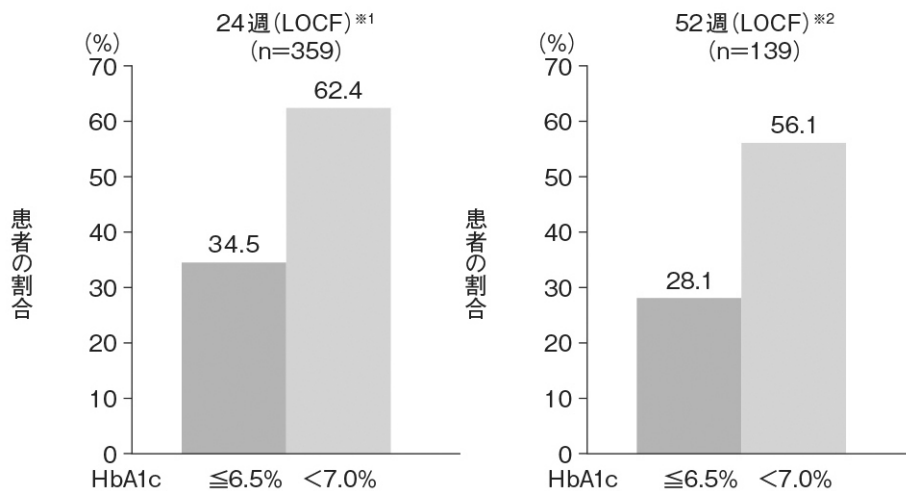
※ Group 1 ベースライン時

図V-9. HbA1cの推移（平均値±標準誤差）

### D) 副次評価項目：有効性（HbA1cの達成率）

HbA1c 6.5%以下の達成率は、投与24週後 34.5%（124/359例）、投与52週後 28.1%（39/139例）であった。HbA1c 7.0%未満の達成率は、投与24週後 62.4%（224/359例）、投与52週後 56.1%（78/139例）であった。

## V. 治療に関する項目



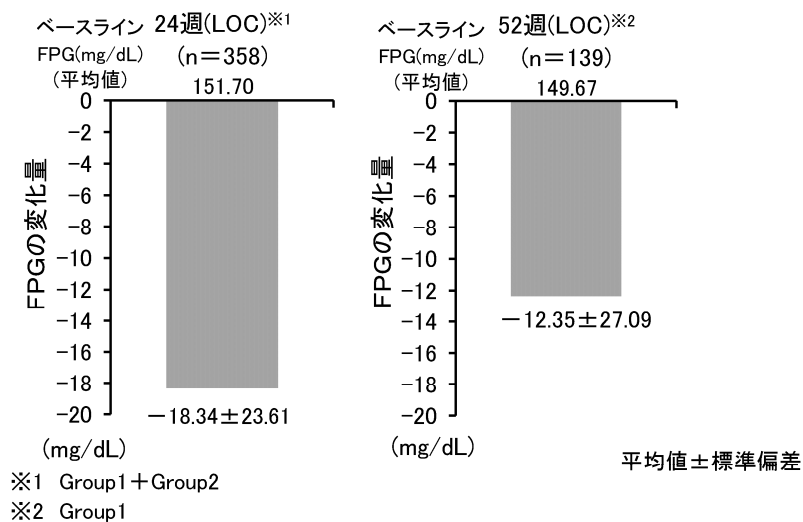
※1 Group 1+Group 2

※2 Group 1

図 V - 1 0. HbA1c の達成率

### E) 副次評価項目：有効性（空腹時血糖値の変化量）

ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 24 週後  $-18.34 \pm 23.61$  mg/dL (95% 信頼区間： $-20.79, -15.88$  mg/dL)、投与 52 週後  $-12.35 \pm 27.09$  mg/dL (95% 信頼区間： $-16.89, -7.80$  mg/dL) であった。



※1 Group 1+Group 2

※2 Group 1

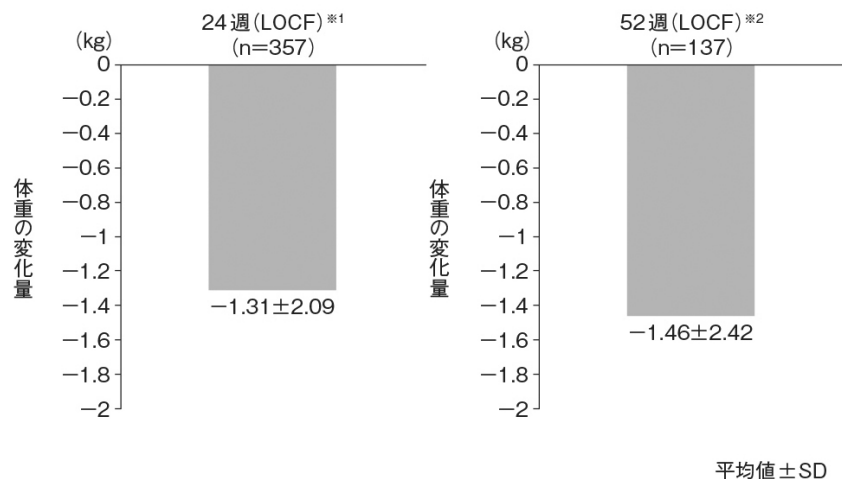
図 V - 1 1. 空腹時血糖値の変化量（平均値±標準偏差）



## V. 治療に関する項目

### F) 副次評価項目：有効性（体重への影響）

ベースラインからの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、投与 24 週後 $-1.31\pm 2.09\text{kg}$ 、投与 52 週後 $-1.46\pm 2.42\text{kg}$ であった。

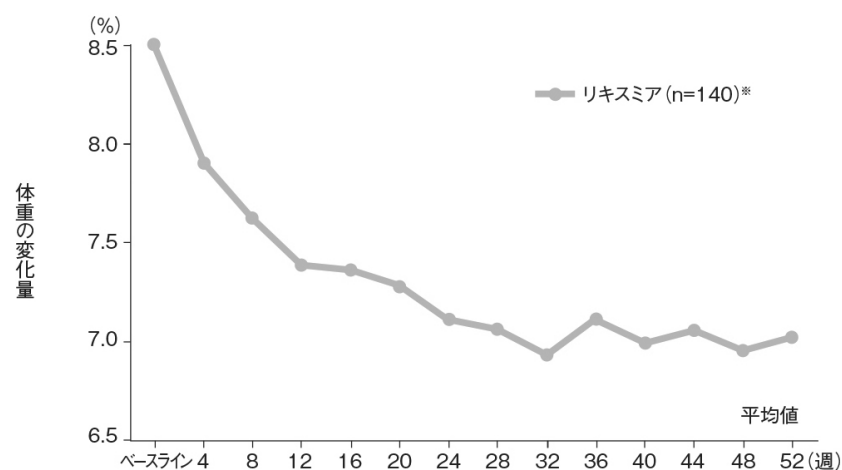


※ 1 Group1+Group2  
 ※ 2 Group2

図 V - 1 2. 体重の変化量（平均値±標準偏差）

### G) 副次評価項目：有効性（体重の変化量の推移）

ベースラインからの体重の変化量の推移は、次のとおりであった。



※ Group1 ベースライン時

図 V - 1 3. 体重の変化量の推移（平均値±標準偏差）

11) 社内資料：第Ⅲ相試験 単独療法（国内試験）

## V. 治療に関する項目

### ③スルホニルウレア剤（ビッグアナイド薬との併用を含む）との併用療法（国際共同治験） （EFC6015 試験：プラセボ対照、ランダム化二重盲検、並行群間比較試験）<sup>6-8)</sup>

- 目的：**スルホニルウレア剤（ビッグアナイド薬との併用含む）で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、リキスミアを2段階増量法で76週間以上に上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討する。
- 対象：**スルホニルウレア剤（ビッグアナイド薬との併用含む）の服用においても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者859例（日本人127例を含む）。スルホニルウレア剤はスクリーニング前3ヵ月間は一定の用量で投与していること。メトホルミン塩酸塩を使用している場合は、スクリーニング前3ヵ月間1.5g/日以上（日本では0.75g/日以上、韓国では1.0g/日以上）の一定の用量で投与とした。また、スクリーニング時点のHbA1c値は7.0%~10%とした。
- 方法：**リキスミア群[573例（日本人76例）]又はプラセボ群[286例（日本人51例）]にランダムに割り付け、リキスミア20 $\mu$ g又はプラセボを1日1回朝食前1時間以内に皮下投与した。なお、リキスミアの投与は10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量する2段階増量法とした。なお、標準試験食は400mLの飲料とし、一食600キロカロリー（炭水化物53.8%、タンパク質16.7%、脂質29.5%）とした。
- 投与期間：**76週間以上（24週間の投与期間及び延長投与期間）
- 評価項目：**<有効性>  
主要評価項目は24週後におけるベースラインからのHbA1cの変化量  
副次評価項目は24週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量、空腹時血糖値の変化量、体重の変化量などとした。
- <安全性>  
有害事象、症候性低血糖症の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図などとした。
- <その他>  
抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度とした。
- 解析：**有効性解析対象は、mITT集団（治験実施計画書の遵守を問わず、ランダム化され、二重盲検下で治験薬を少なくとも1回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも1つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者）とし、856例（リキスミア群570例、プラセボ群286例）、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少なくとも1回投与されたすべての患者とし、859例（リキスミア群574例、プラセボ群285例）とした。主要評価項目について、パラメトリックな共分散分析（ANCOVA）モデルを主要な解析法として事前に規定した。投与後24週時のHbA1c値が欠測の場合は、LOCF法を用いて補完した。ANCOVAモデルでは、投与群、ランダム化時の層別因子[スクリーニング時点のHbA1c（8.0%未満、8.0%以上）及びメトホルミン塩酸塩の使用の有無]、及び実施国を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量として解析した。なお、日本人集団のサブグループ解析を行った。

#### A) 主要評価項目：HbA1cに対する改善効果

投与24週後におけるベースラインからのHbA1cの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-0.85 \pm 0.061\%$ 、プラセボ群 $-0.10 \pm 0.071\%$ であった。HbA1cの変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-0.74\%$ （ $-0.867, -0.621$ ）であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

日本人集団において、投与24週後におけるベースラインからのHbA1cの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-0.87 \pm 0.106\%$ 、プラセボ群 $0.24 \pm 0.135\%$ であった。HbA1cの変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-1.10\%$ （ $-1.407, -0.803\%$ ）であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

## V. 治療に関する項目

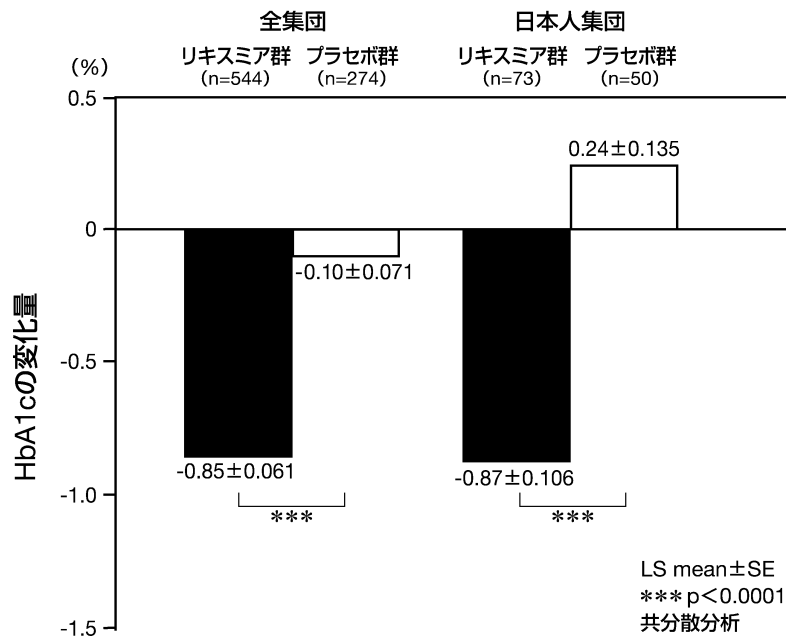


図 V - 1 4. HbA1c の変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差)

### B) 副次評価項目：HbA1c の推移

リクスマミア群のHbA1cの低下は、投与76週間にわたって維持された。

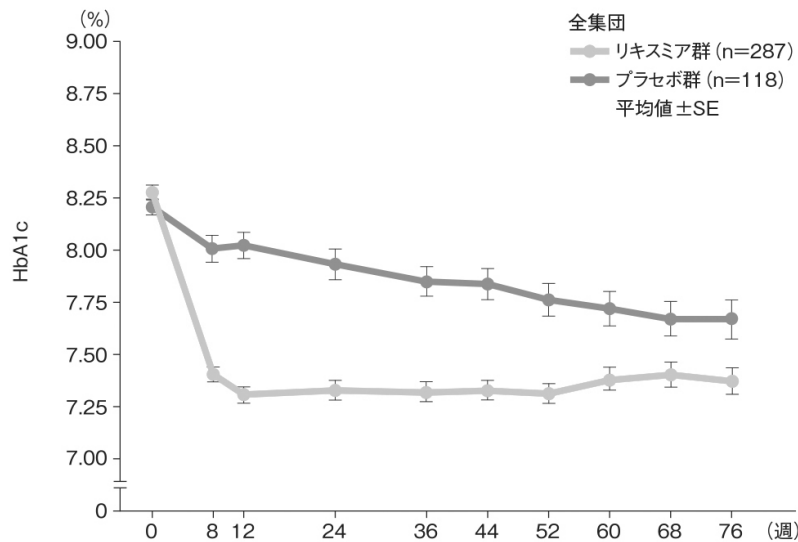


図 V - 1 5. HbA1c の推移 (平均値 ± 標準誤差) [全集団]

### C) 副次評価項目：空腹時血糖値の変化量

投与 24 週後におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値) は、リクスマミア群 -17.84 mg/dL、プラセボ群 -6.44 mg/dL であった。プラセボ群と比較した変化量 (最小二乗平均値) との群間差 (95% 信頼区間) は -11.40 mg/dL (-16.563, -6.241 mg/dL) であり、リクスマミア群の空腹時血糖値の低下はプラセボ群と比較して統計的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。

## V. 治療に関する項目

日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-11.71 \text{ mg/dL}$  ( $-23.179, -0.246 \text{ mg/dL}$ ) であり、リキシセナチド群はプラセボ群に比べて低下した。

### D) 副次評価項目：食後 2 時間血糖値に対する改善効果

投与24週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリクスマリア群 $-111.48 \pm 7.346 \text{ mg/dL}$ 、プラセボ群 $-3.80 \pm 8.817 \text{ mg/dL}$ であった。食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）との群間差（95%信頼区間）は $-107.68 \text{ mg/dL}$  ( $-124.516, -90.843 \text{ mg/dL}$ ) であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた ( $p < 0.0001$ )。

日本人集団において、投与24週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリクスマリア群 $-131.56 \pm 9.816 \text{ mg/dL}$ 、プラセボ群 $21.77 \pm 12.565 \text{ mg/dL}$ であった。食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-153.33 \text{ mg/dL}$  ( $-182.453, -124.212 \text{ mg/dL}$ ) であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた ( $p < 0.0001$ )。

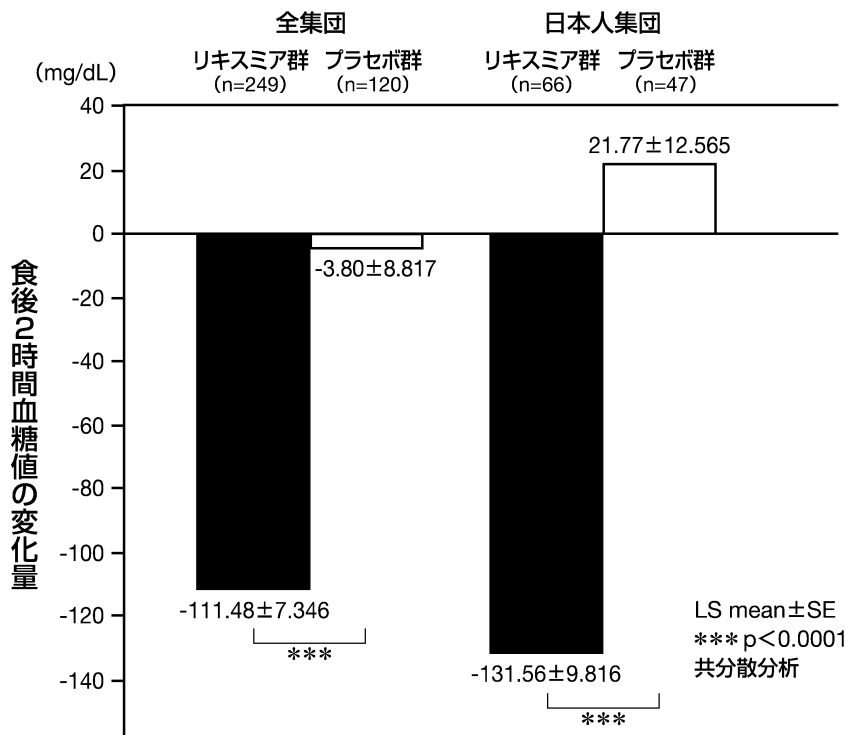


図 V-16. 食後\*2 時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

※標準試験朝食後

表 V-10. ベースラインから投与24週までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

項目	全集団		日本人	
	リクスマリア群	プラセボ群	リクスマリア群	プラセボ群
HbA1c (%)	$-0.85 \pm 0.061$	$-0.10 \pm 0.071$	$-0.87 \pm 0.106$	$0.24 \pm 0.135$
食後2時間血糖値 (mg/dL)	$-111.5 \pm 7.35$	$-3.8 \pm 8.82$	$-131.6 \pm 9.82$	$21.8 \pm 12.57$
空腹時血糖値 (mg/dL)	$-17.8 \pm 2.51$	$-6.4 \pm 2.91$	$-15.8 \pm 3.89$	$-4.1 \pm 5.02$

## V. 治療に関する項目

### E) 副次評価項目：体重への影響

投与 24 週後におけるベースラインからの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-1.76\pm 0.202\text{kg}$ 、プラセボ群 $-0.93\pm 0.234\text{kg}$ であった。リキスミア群とプラセボ群との変化量（最小二乗平均値）を比較した群間差（95%信頼区間）は $-0.84\text{ kg}$ （ $-1.250, -0.421$ ）であり、リキスミア群の体重減少は、プラセボ群と比較して統計的に有意であった（ $p<0.0001$ ）。日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群で $-1.12\pm 0.227\text{kg}$ 、プラセボ群で $-1.02\pm 0.301\text{kg}$ であった。

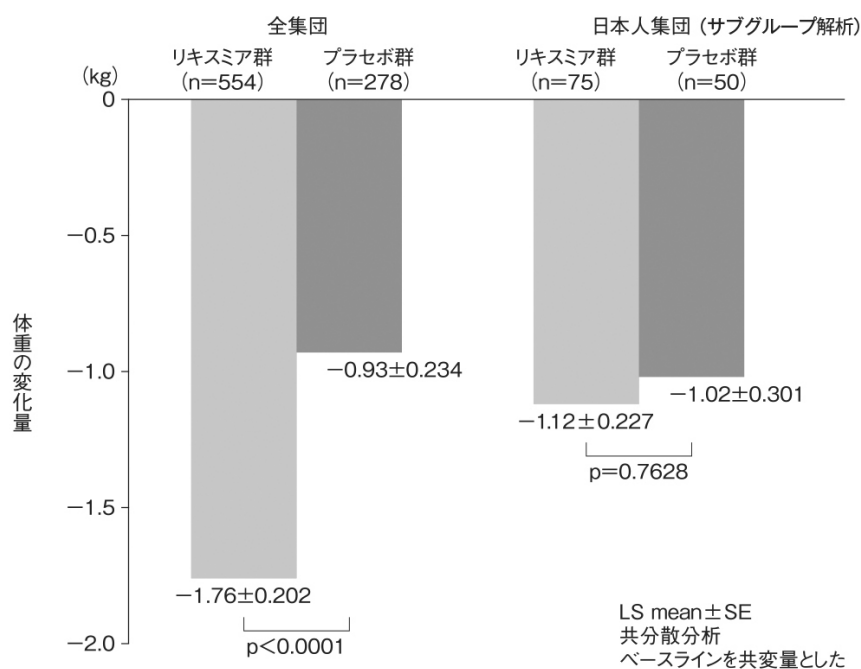


図 V-17. 体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

### F) 安全性

有害事象の発現率はリキスミア群で 81.5%（468/574 例）、プラセボ群で 75.8%（216/285 例）であった。リキスミア群で最も多く報告された有害事象は悪心であり（リキスミア群 28.0% [161/574 例]、プラセボ群で 8.8% [25/285 例]）、次いで低血糖症（リキスミア群 24.6% [141/574 例]、プラセボ群 19.3% [55/285 例]）であった。

重篤な有害事象の発現率はリキスミア群で 10.1%（58/574 例）、プラセボ群で 12.3%（35/285 例）であった。最も多く報告された重篤な有害事象は心臓障害（器官別大分類）に属するもので、リキスミア群で 2.1%（12/574 例）、プラセボ群で 1.8%（5/285 例）であった。

症候性低血糖症の発現率及び 100 人年あたりの発現件数は、スルホニルウレア剤との併用では、リキスミア群で 22.7%（20/88 例）、61.5 件、プラセボ群で 15.2%（7/46 例）、32.4 件であった。日本人ではリキスミア群で 24.1%（7/29 例）、99.7 件、プラセボ群で 20.0%（3/15 例）、14.8 件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

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

6) Rosenstock J., et al. : J. Diabetes Complications 28(3) : 386-392, 2014

7) Onishi Y., et al. : J. Diabetes Investig. 6(2) : 201-209, 2015

8) 社内資料：第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤(ビグアナイド薬との併用含む)との併用療法 (国際共同治験)

## V. 治療に関する項目

### ④持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）との併用療法（EFC10887 試験：プラセボ対照、ランダム化二重盲検、並行群間比較試験、国際共同試験）<sup>3-5)</sup>

目的：基礎インスリン※（スルホニルウレア剤との併用含む）で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、リキスミアを2段階増量法で24週間上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討する。

※基礎インスリン：持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤

対象：基礎インスリン（スルホニルウレア剤との併用含む）を10単位以上（試験期間中は一定用量±20%以内）投与中においても血糖コントロールが不十分なアジア人2型糖尿病患者311例（日本人159例を含む）。

スクリーニング時点のHbA1c値が7.0%～10%、また、スクリーニング前3ヵ月以上基礎インスリンを投与し、スクリーニング前少なくとも2ヵ月間は10単位/日以上の上乗せした用量の投与とした。

方法：リキスミア群[154例（日本人72例）]又はプラセボ群[157例（日本人87例）]にランダムに割り付け、リキスミア20 $\mu$ g又はプラセボを1日1回朝食前1時間以内に皮下注射した。なお、リキスミアの投与は10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量する2段階増量法とした。

標準試験食は400 mLの飲料とし、一食600キロカロリー（炭水化物53.8%、タンパク質16.7%、脂質29.5%）とした。

投与期間：24週間

評価項目：＜有効性＞

主要評価項目は24週間後におけるベースラインからHbA1cの変化量

副次評価項目は24週間後におけるベースラインからの1日の基礎インスリン投与量の変化量、食後2時間血糖値の変化量、体重の変化量などとした。

＜安全性＞

有害事象、症候性低血糖症の発現、局所の忍容性、アレルギー反応又はアレルギー様反応、膵炎の疑い、又は主要な心血管事象の徴候などとした。

＜その他＞

抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度とした。

解析：有効性解析対象は、mITT集団（治験実施計画書の遵守を問わず、ランダム化され、二重盲検下で治験薬を少なくとも1回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースライン値及び少なくとも1つのベースライン後の値の両方を有するすべての患者）とし、311例（リキスミア群154例、プラセボ群157例）、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少なくとも1回投与されたすべての患者とし、311例（リキスミア群154例、プラセボ群157例）とした。主要評価項目について、パラメトリックな共分散分析（ANCOVA）モデルを主要な解析法として事前に規定した。投与後24週時のHbA1c値が欠測の場合は、LOCF法を用いて補完した。ANCOVAモデルでは、投与群、ランダム化時の層別因子[スクリーニング時のHbA1c（8.0%未満、8.0%以上）及びスクリーニング時のスルホニルウレア剤の使用の有無]、及び実施国を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量として解析した。なお、日本人集団のサブグループ解析を行った。

#### A) 主要評価項目：HbA1cに対する改善効果

投与24週間後におけるベースラインからのHbA1cの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リキスミア群 $-0.77 \pm 0.137\%$ 、プラセボ群 $0.11 \pm 0.131\%$ であった。HbA1cの変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-0.88\%$ （ $-1.116, -0.650\%$ ）であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

## V. 治療に関する項目

日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの HbA1c の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、リキスミア群 $-0.67\pm 0.140\%$ 、プラセボ群 $0.45\pm 0.135\%$ であった。HbA1c の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-1.12\%$ （ $-1.429, -0.809\%$ ）であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた（ $p<0.0001$ ）。

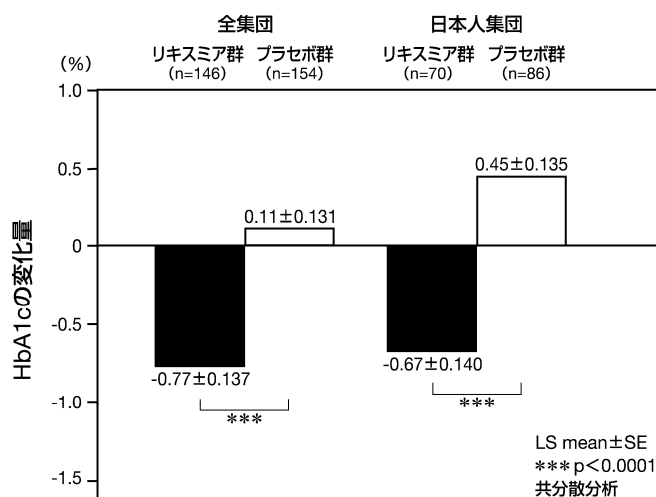


図 V-18. HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

### B) 副次評価項目：空腹時血糖値の変化量

投与 24 週後におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-12.04$  mg/dL（ $-22.062, -2.015$  mg/dL）であり、リキスミア群はプラセボ群と比べて低下が認められた。

日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-17.27$  mg/dL（ $-30.781, -3.763$  mg/dL）であり、リキスミア群はプラセボ群と比べて改善した。

### C) 副次評価項目：食後 2 血糖値に対する改善効果

投与24週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-143.46\pm 10.769$ mg/dL、プラセボ群 $-2.44\pm 10.140$ mg/dLであった。食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-141.02$ mg/dL（ $-160.099, -121.941$ mg/dL）であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた（ $p<0.0001$ ）。

日本人集団において、投与24週後におけるベースラインからの食後2時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-137.33\pm 10.556$ mg/dL、プラセボ群 $18.32\pm 10.159$ mg/dLであった。食後2時間血糖値の変化量との群間差（95%信頼区間）は $-155.65$ mg/dL（ $-181.036, -130.261$ mg/dL）であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた（ $p<0.0001$ ）。

## V. 治療に関する項目

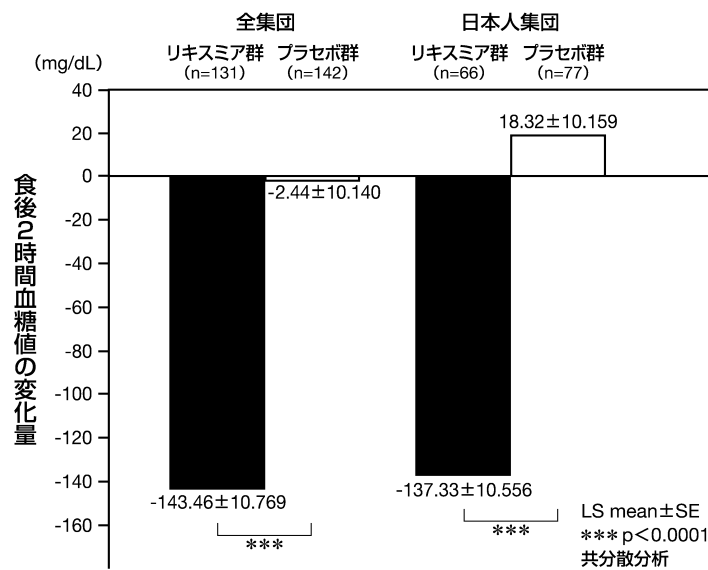


図 V-19. 食後※2 時間血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

※標準試験朝食後

表 V-11. ベースラインから投与24週までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

項目	全集団		日本人	
	リキスミア群	プラセボ群	リキスミア群	プラセボ群
HbA1c (%)	-0.77 ± 0.137	0.11 ± 0.131	-0.67 ± 0.140	0.45 ± 0.135
食後2時間血糖値 (mg/dL)	-143.5 ± 10.77	-2.4 ± 10.14	-137.3 ± 10.56	18.3 ± 10.16
空腹時血糖値 (mg/dL)	-7.6 ± 5.66	4.4 ± 5.44	1.8 ± 5.64	19.1 ± 5.24

### D) 副次評価項目：7点自己測定血漿グルコース

投与 24 週後におけるベースラインからの 7 点自己測定血漿グルコースのプラセボ群と比較したリキスミア群の変化量との群間差（95%信頼区間）は、 $-24.36 \text{ mg/dL}$  ( $-33.198$ ,  $-15.512 \text{ mg/dL}$ ) であり、低下が認められた。各時点までのプラセボ群と比較した変化量との群間差（95%信頼区間）は、朝食後 2 時間  $-85.56 \text{ mg/dL}$  ( $-100.048$ ,  $-71.080 \text{ mg/dL}$ )、昼食前  $-31.25 \text{ mg/dL}$  ( $-43.144$ ,  $-19.350 \text{ mg/dL}$ )、昼食後 2 時間  $-27.19 \text{ mg/dL}$  ( $-42.597$ ,  $-11.786 \text{ mg/dL}$ ) であり、明らかな低下が認められた。

日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの 7 点自己測定血漿グルコースのプラセボ群と比較したリキスミア群の平均値の変化量との群間差（95%信頼区間）は、 $-31.67 \text{ mg/dL}$  ( $-44.102$ ,  $-19.244 \text{ mg/dL}$ ) であった。



## V. 治療に関する項目

### E) 副次評価項目：体重への影響

投与 24 週後におけるベースラインからの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-0.38\pm 0.284\text{kg}$ 、プラセボ群 $0.06\pm 0.271\text{kg}$ であった。

日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-0.85\pm 0.315\text{kg}$ 、プラセボ群 $-0.27\pm 0.293\text{kg}$ であった。

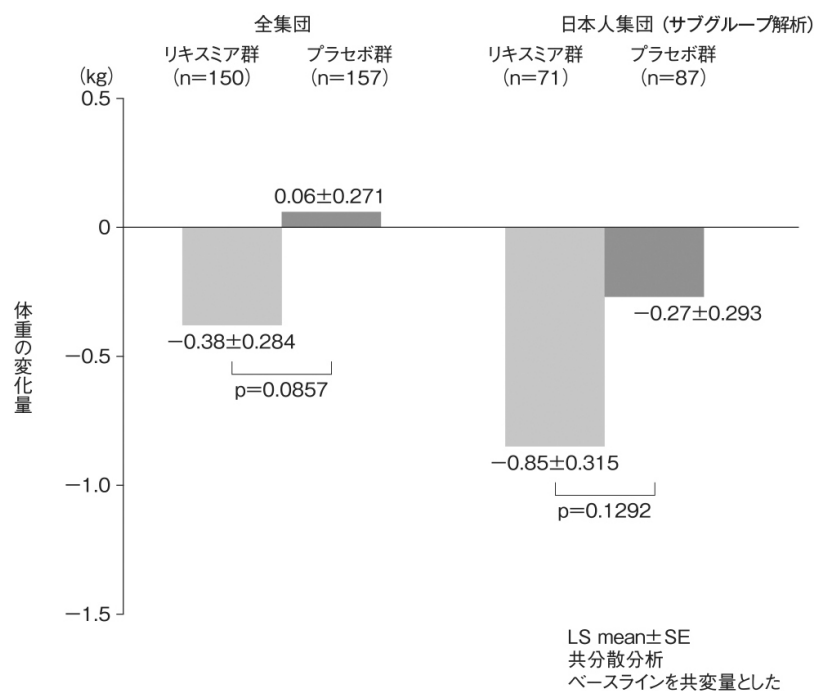


図 V-20. 体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

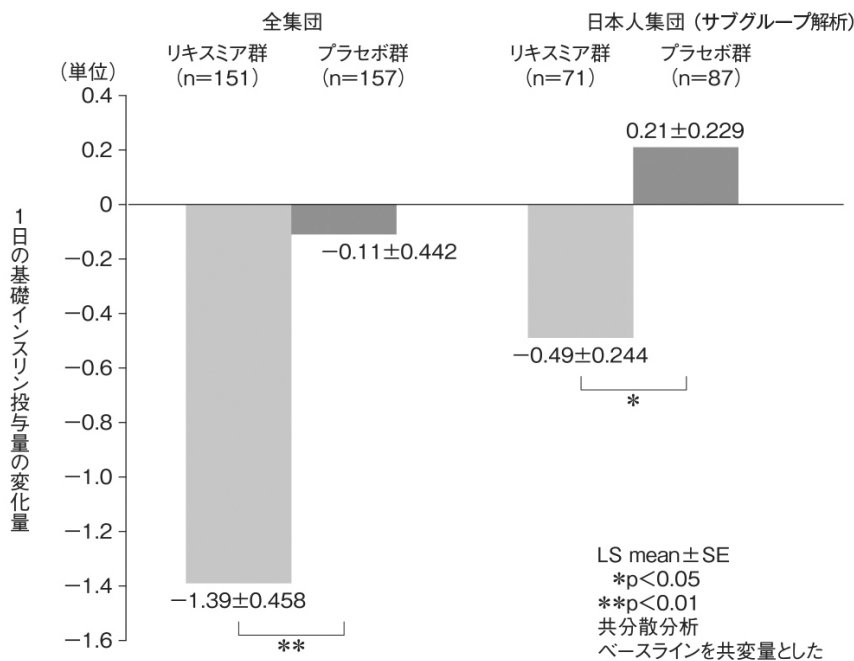
### F) 副次評価項目：1日の基礎インスリン投与量の変化量

投与 24 週後におけるベースラインからの 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-1.39\pm 0.458$  単位、プラセボ群 $-0.11\pm 0.442$  単位であった。1 日基礎インスリン投与量の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-1.29$  単位（ $-2.097, -0.477$  単位）であり、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（ $p=0.0019$ ）。

日本人集団において、投与 24 週後におけるベースラインからの 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はリキスミア群 $-0.49\pm 0.244$  単位、プラセボ群 $0.21\pm 0.229$  単位であった。

1 日基礎インスリン投与量の変化量（最小二乗平均値）との群間差（95%信頼区間）は $-0.70$  単位（ $-1.297, -0.112$  単位）であり、プラセボ群に比べて有意な減少が認められた（ $p=0.0201$ ）。

## V. 治療に関する項目



図V-21. 1日の基礎インスリン投与量の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

### G) 安全性

有害事象の発現率はリキシミア群で 89.0% (137/154 例)、プラセボ群で 70.1% (110/157 例) であった。リキシミア群で最も多く報告された有害事象は低血糖症であり[リキシミア群 43.5% (67/154 例)、プラセボ群 23.6% (37/157 例)]、次いで悪心[リキシミア群 39.6% (61/154 例)、プラセボ群 4.5% (7/157 例)]であった。

重篤な有害事象は、リキシミア群 10 例（脳梗塞 2 例、上気道感染/手骨折、耳帯状疱疹、結腸ポリープ、悪心、子宮脱、軟骨損傷、関節損傷、嘔吐/高血圧クリーゼ、各 1 例）とプラセボ群 9 例（自殺既遂、肺炎、乳癌、喘息、鼻中隔湾曲、結腸ポリープ/直腸癌、肝障害、下肢骨折、皮膚裂傷/網膜出血/前房出血、各 1 例）に発現した。

症候性低血糖症の発現率及び 100 人年あたりの発現件数は、基礎インスリン製剤との併用では、リキシミア群で 32.6% (15/46 例)、147.9 件、プラセボ群で 28.3% (13/46 例)、135.7 件であった。日本人ではリキシミア群で 32.3% (10/31 例)、137.4 件、プラセボ群で 22.9% (8/35 例)、103.5 件であった。

基礎インスリン製剤及びスルホニルウレア剤との併用では、リキシミア群で 47.2% (51/108 例)、353.5 件、プラセボ群で 21.6% (24/111 例)、147.8 件であった。日本人ではリキシミア群で 39.0% (16/41 例)、301.8 件、プラセボ群で 13.5% (7/52 例)、51.0 件であった。基礎インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。

3) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. 14(10) : 910-917, 2012

4) Seino Y., et al : Hom. Metab. Res. 47(12) : 895-900, 2015

5) 社内資料：第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）との併用療法（国際共同治験）

## V. 治療に関する項目

### ⑤経口血糖降下薬との併用療法(国内試験)

(LTS12809 試験：非盲検、非対照)<sup>12)</sup>

目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象に、リキスミアと経口血糖降下薬<sup>\*</sup>を 52 週間併用したときの安全性及び有効性を検討する。

※経口血糖降下薬は、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤のいずれか 1 剤

対象：食事療法・運動療法に加えビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、又は速効型インスリン分泌促進剤で血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 294 例。

スクリーニング前の 3 ヶ月間に経口血糖降下薬<sup>\*</sup>が通常の用量で安定しており、スクリーニング時点の年齢は 20 歳以上、HbA1c 値は 7.0~9.5%、空腹時血糖値は 250 mg/dL 未満とした。

方法：リキスミア 20  $\mu$ g を 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に皮下注射した。なお、リキスミアの投与は 10  $\mu$ g で開始し、1 週間後に 15  $\mu$ g、さらに 1 週間後に 20  $\mu$ g へ増量する 2 段階増量法とした。

投与期間：52 週間

評価項目：主要評価項目<安全性>

有害事象及び重篤な有害事象（症候性低血糖症、注射部位の局所忍容性、アレルギー反応、膵炎の関連事象）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）などとした。

副次評価項目<有効性>

24 週間におけるベースラインからの HbA1c、空腹時血糖値、体重及び 7 点自己測定血漿グルコース (SMPG) の変化量などとした。

なお、52 週間においても副次評価項目を評価した。

<その他>

抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度とした。

解析：安全性解析対象集団（登録され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者）及び有効性解析対象集団（mITT 集団：治験実施計画書の遵守状況を問わず、登録後に治験薬を少なくとも 1 回投与され、いずれかの有効性評価変数についてベースラインの測定値及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者）はともに 294 例であった。安全性の結果については、経口血糖降下薬群ごとに記述統計量を用いて、さらに有害事象の解析では安全性解析対象集団全体について提示した。有効性については、統計的比較はせず、経口血糖降下薬群ごとにした。予定された各来院時点でのすべての連続変数ならびにベースライン時から各来院時点までの変化量について記述統計量を用いて、24 週間及び 52 週間において LOCF 法による解析を行った。

#### A) 主要評価項目：安全性

投与 52 週間における有害事象の発現率は、83.6% (61/73 例：チアゾリジン系薬剤群及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤群) から 90.4% (66/73 例：ビグアナイド系薬剤群) であった。最も多く報告された有害事象は、悪心、鼻咽頭炎などであった。重篤な有害事象は 8 例の報告で、ビグアナイド系薬剤群 4.1% (3/73 例)、速効型インスリン分泌促進剤群 4.0% (3/75 例)、チアゾリジン系薬剤群 2.7% (2/73 例) であった。

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

## V. 治療に関する項目

表V-12. 有害事象及び重篤な有害事象の発現率

有害事象	ビグアナイド系薬剤群 (n=73)	チアゾリジン系薬剤群 (n=73)	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤群 (n=73)	速効型インスリン分泌促進剤群 (n=75)
すべての有害事象	66 (90.4%)	61 (83.6%)	61 (83.6%)	64 (85.3%)
重篤な有害事象	3 (4.1%)	2 (2.7%)	0	3 (4.0%)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.4%)	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (4.1%)	10 (13.7%)	8 (11.0%)	9 (12.0%)
症候性低血糖症	4 (5.5%)	0	1 (1.4%)	8 (10.7%)
血糖値が60mg/dL未満の症候性低血糖症	2 (2.7%)	0	1 (1.4%)	6 (8.0%)
重症症候性低血糖症*	0	0	0	0

平均値 (%)

\* 他人の介助を必要とした事象のうち、血漿グルコース値36mg/dL未満又は血漿グルコース値が測定されていない場合は必要な措置により速やかに回復した事象

表V-13. 主な有害事象の発現率

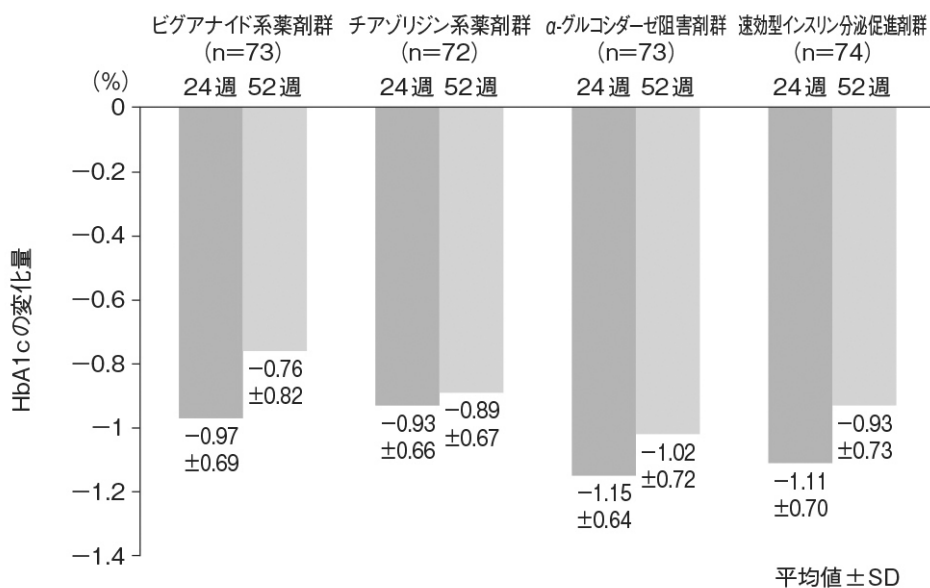
主な有害事象*	ビグアナイド系薬剤群 (n=73)	チアゾリジン系薬剤群 (n=73)	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤群 (n=73)	速効型インスリン分泌促進剤群 (n=75)
悪心	23 (31.5%)	33 (45.2%)	31 (42.5%)	30 (40.0%)
鼻咽頭炎	33 (45.2%)	24 (32.9%)	24 (32.9%)	24 (32.0%)
便秘	5 (6.8%)	4 (5.5%)	6 (8.2%)	12 (16.0%)
嘔吐	4 (5.5%)	8 (11.0%)	7 (9.6%)	6 (8.0%)
下痢	5 (6.8%)	3 (4.1%)	8 (11.0%)	5 (6.7%)
背部痛	8 (11.0%)	3 (4.1%)	5 (6.8%)	1 (1.3%)
低血糖症	4 (5.5%)	0	3 (4.1%)	9 (12.0%)

平均値 (%)

\* 52週間解析対象のいずれかの群において、10.0%以上の発現率が認められた有害事象

### B) 副次評価項目：有効性 (HbA1c に対する改善効果)

ベースラインからのHbA1cの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与24 週後及び投与52 週後において、次のとおりであった。

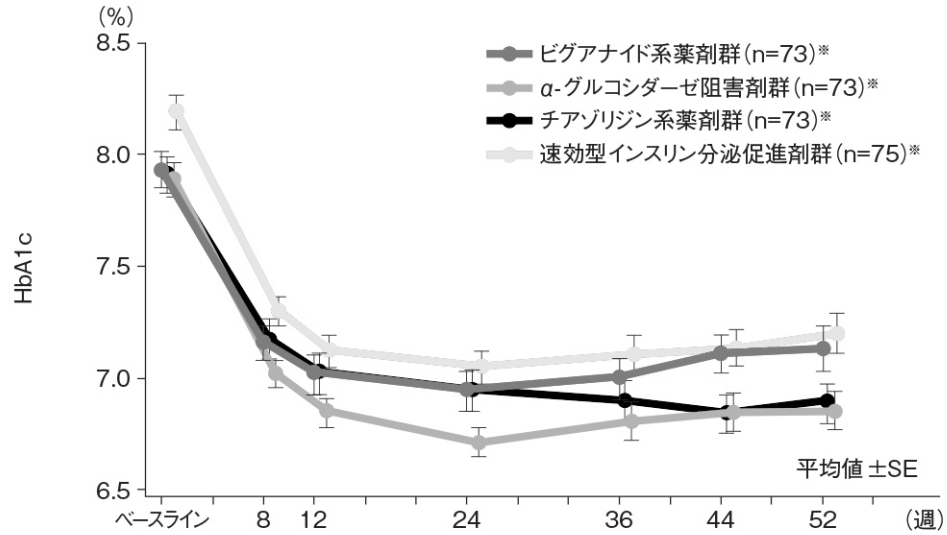


図V-22. HbA1c の変化量 (平均値±標準偏差)

## V. 治療に関する項目

### C) 副次評価項目：有効性（HbA1c の推移）

リキスミアの HbA1c の低下は、投与 52 週後においても維持された。



※ ベースライン時

図 V-23. HbA1c の推移

### D) 副次評価項目：有効性（HbA1c の達成率）

投与 24 週後における HbA1c 6.5% 以下の達成率は 24.3~38.4%、HbA1c 7.0% 未満の達成率は 48.6~68.5%であった。

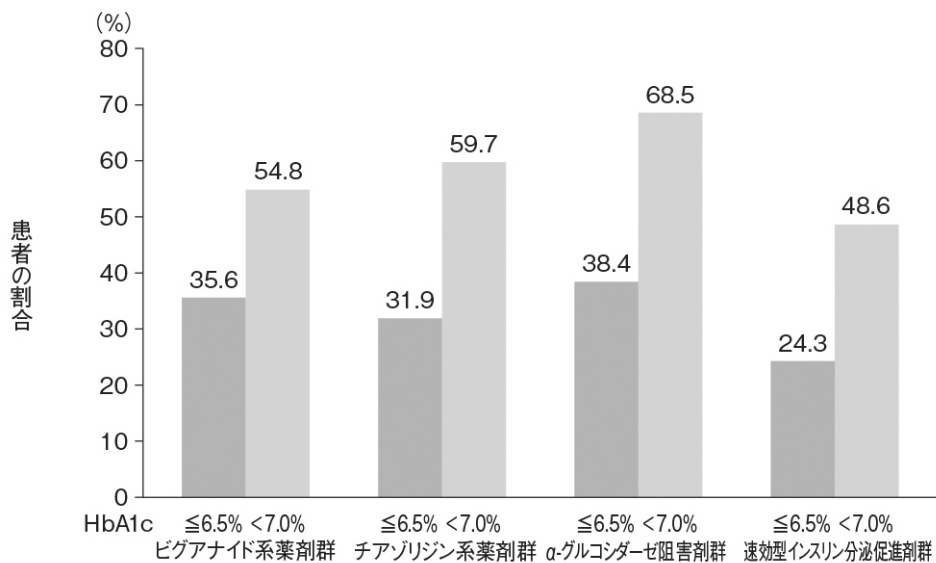


図 V-24. HbA1c の達成率（投与 24 週後）

## V. 治療に関する項目

投与 52 週後における HbA1c 6.5%以下の達成率は 20.3～34.2%、HbA1c7.0% 未満の達成率は 41.1～58.9%であった。

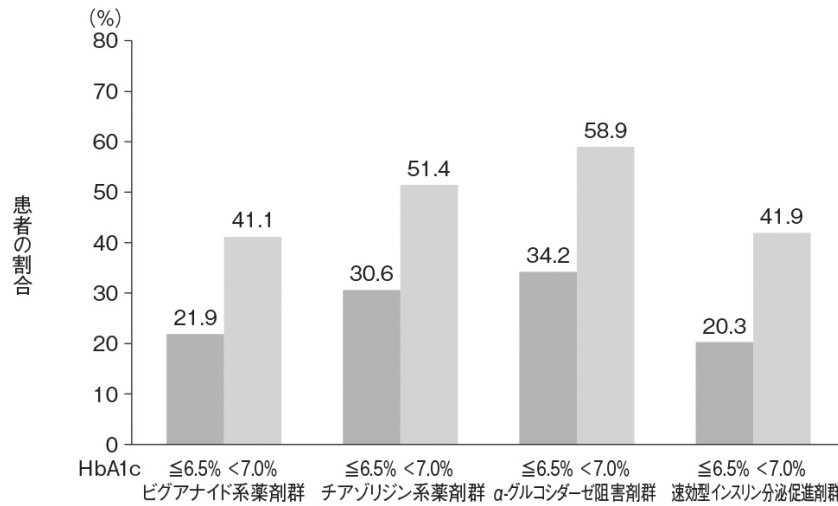


図 V-25. HbA1c の達成率 (投与 52 週後)

### E) 副次評価項目：有効性 (空腹時血糖値の変化)

ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 24 週間後 -13.51～-21.18mg/dL、投与 52 週間後 -12.06～-20.04mg/dL であった。

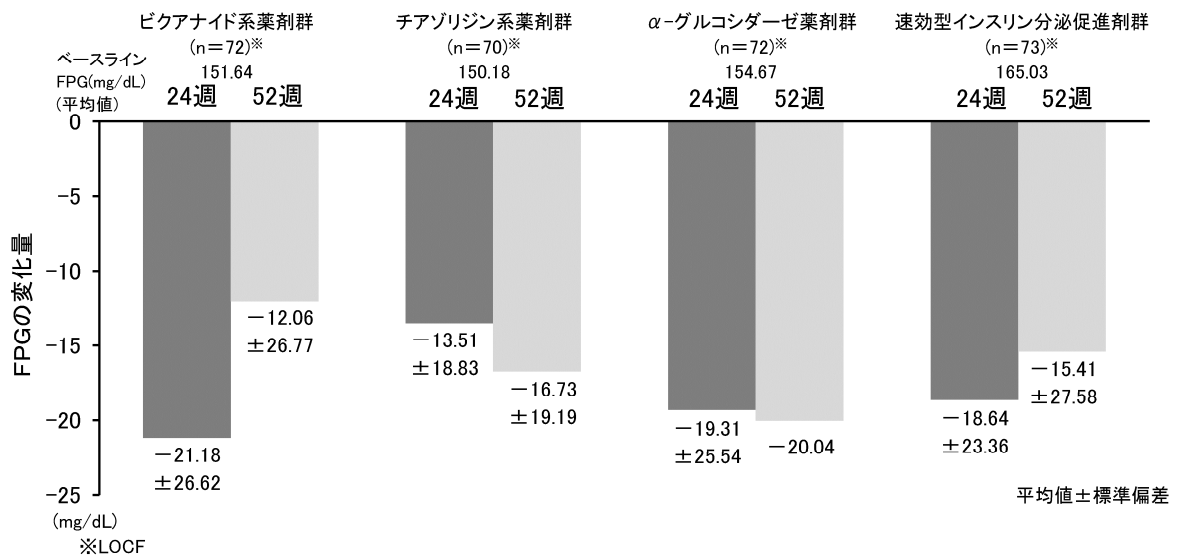


図 V-26. 空腹時血糖値 の変化量 (平均値±標準偏差)

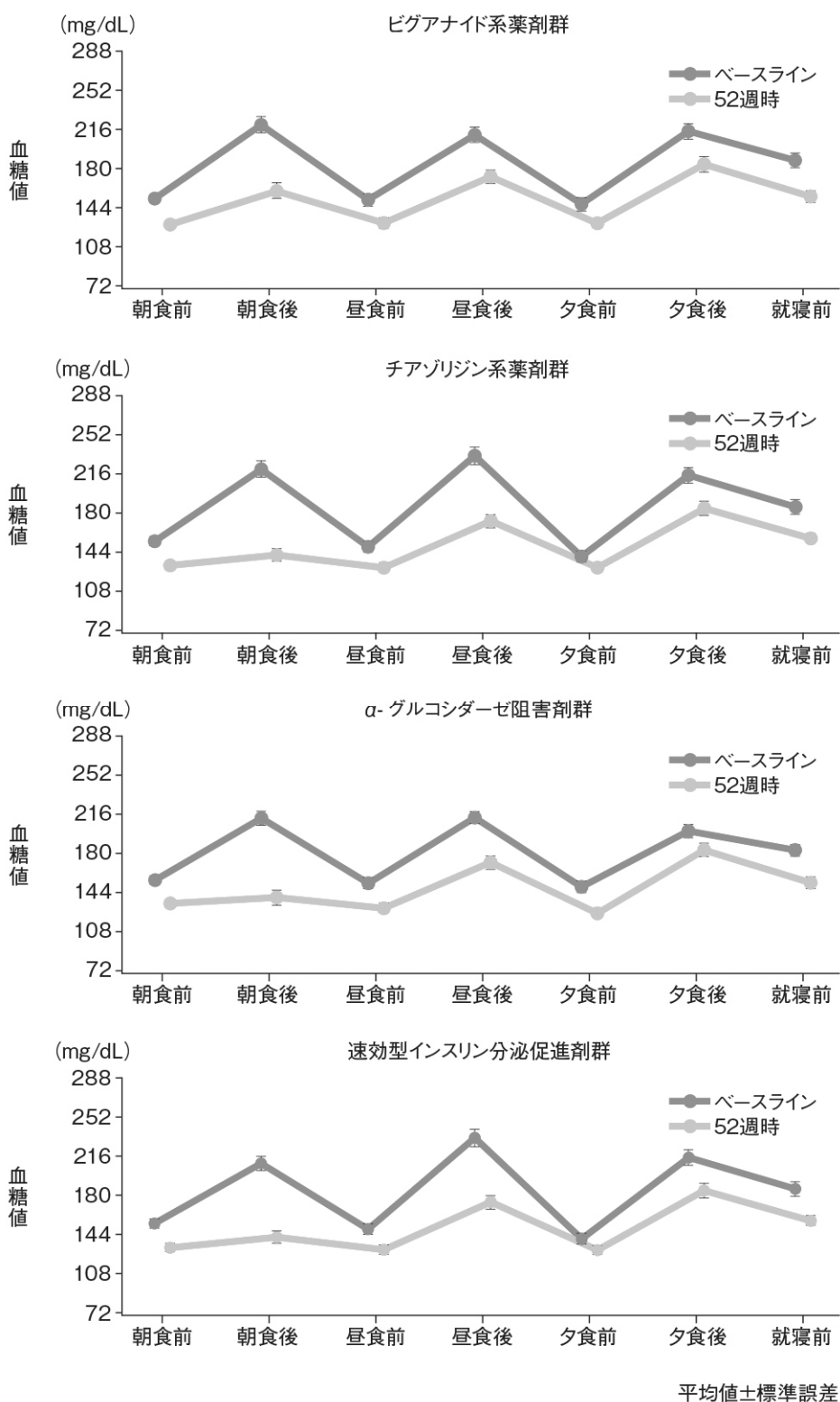
表 V-14. ベースラインから投与52週までの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)

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

## V. 治療に関する項目

### F) 副次評価項目：有効性（7点自己測定血漿グルコース）

7点SMPG（7時点の平均値）は、投与24週後、投与52週後の各時点においてベースラインから低下し、その変化量の平均値は各基礎治療薬の間で同程度であった。いずれの基礎治療薬群においても朝食後2時間及び昼食後2時間の時点で最大の低下が見られた。



図V-27. ベースラインおよび投与52週後の7点SMPGプロフィール（平均値±標準誤差）

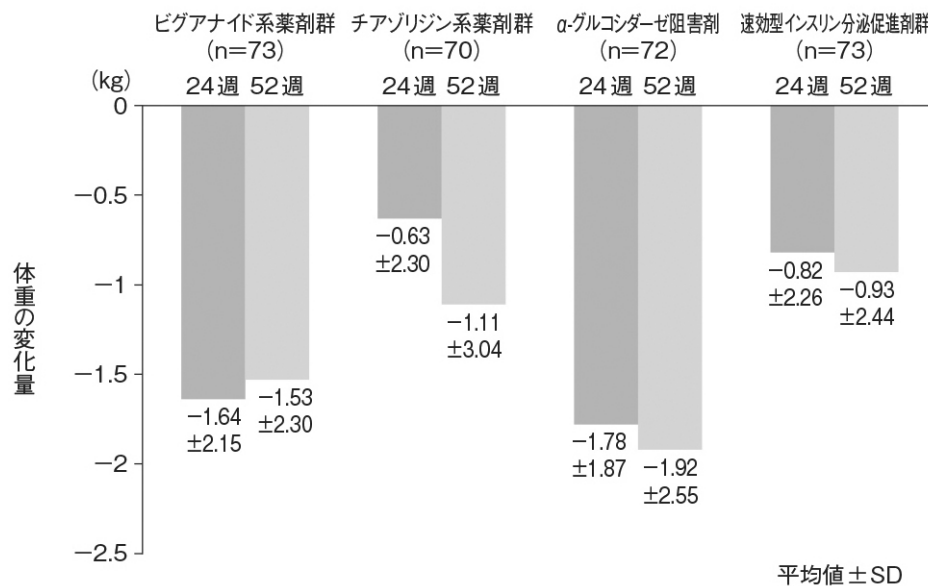
## V. 治療に関する項目

表V-15. ベースラインから7点自己測 SMPG の変化量 (平均値±標準誤差)

項目	ビグアナイド系 薬剤群	チアゾリジン系 薬剤群	α-グルコシダー ゼ阻害剤群	速効型インスリン 分泌促進剤群
投与後24週時	-35.51 mg/dL	-35.44 mg/dL	-33.39 mg/dL	-37.20 mg/dL
投与後52週時	-31.50 mg/dL	-34.38 mg/dL	-33.20 mg/dL	-33.75 mg/dL

### G) 副次評価項目：体重への影響

ベースラインからの体重の変化量(平均値±標準偏差)は、投与24週後-0.63から-1.7kg、投与52週後-0.93から-1.92kgであった。



図V-28. 体重の変化量 (平均値±標準偏差)

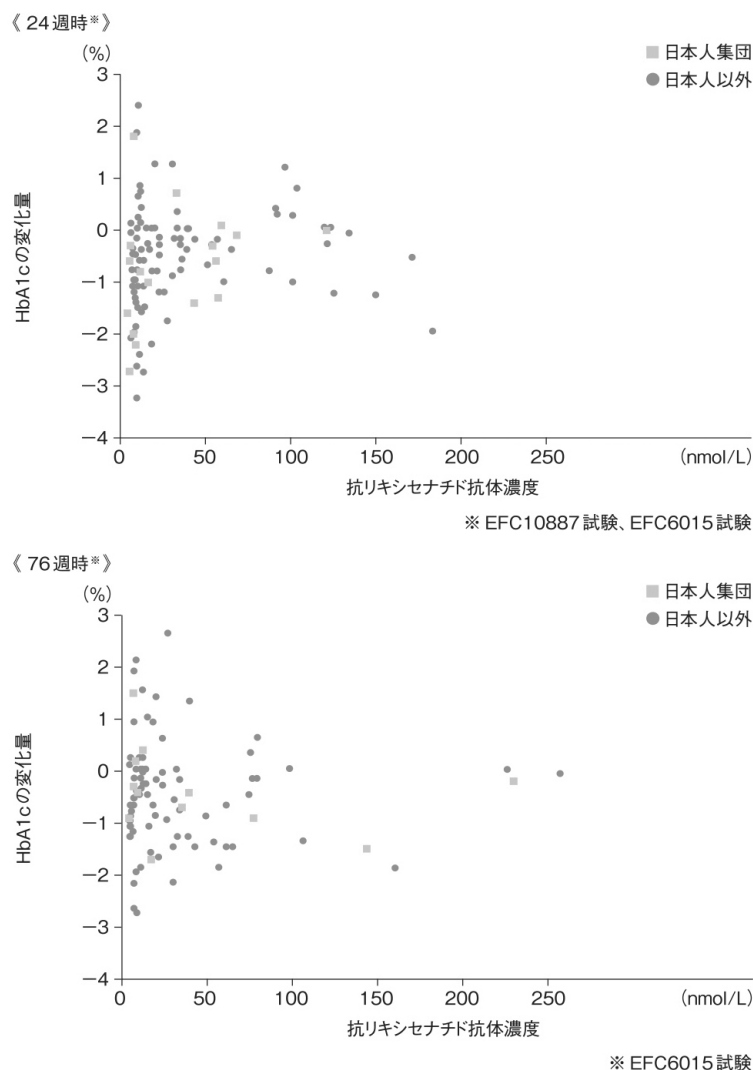
12) 社内資料：第Ⅲ相試験 経口血糖降下薬との併用療法(国内試験)



## V. 治療に関する項目

### ⑥抗リキシセナチド抗体<sup>3-8)</sup>

第Ⅲ相試験併合データ (EFC10887 試験<sup>3-5)</sup>、EFC6015 試験<sup>6-8)</sup> のリキシミア投与群における日本人及び外国人の抗リキシセナチド抗体発現率は、それぞれ、ベースライン時で 1.6% (4/244 例) 及び 5.3 % (97/1,840 例)、投与後 24 週時で 68.9 % (122/177 例) 及び 70.6 % (1,002/1,419 例)、投与後 76 週時で 77.1% (64/83 例) 及び 70.6% (731/1,036 例) であったが、抗リキシセナチド抗体の有無別による有害事象の発現率は、おおむね同程度であった。また、抗リキシセナチド抗体の有効性への影響を検討した結果、抗体濃度と HbA1c の変化量との間に関連は認められなかった。



図V-29. 抗リキシセナチド抗体濃度とHbA1cの変化量

3) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. 14(10) : 910-917, 2012

4) Seino Y., et al : Hom. Metab. Res. 47(12) : 895-900, 2015

5) 社内資料：第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)との併用療法(国際共同治験)

6) Rosenstock J., et al. : J. Diabetes Complications 28(3) : 386-392, 2014

7) Onishi Y., et al. : J. Diabetes Investig. 6(2) : 201-209, 2015

8) 社内資料：第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤(ビグアナイド薬との併用含む)との併用療法(国際共同治験)

## V. 治療に関する項目

### 3) 安全性試験

#### 日本人 2 型糖尿病患者対象長期投与試験 (LTS10888) <sup>13, 14)</sup>

試験目的	2 型糖尿病患者に対してリキシミアを 52 週間 (及び 24 週間の延長期間) 単独投与した際の安全性及び忍容性の評価
試験デザイン	ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験
実施医療機関	多施設共同 (日本の 9 施設)
対象患者	スクリーニング時点の 2 ヶ月以上前に 2 型糖尿病と診断され、スクリーニング前 3 ヶ月間に一定用量のスルホニルウレア剤又は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 (いずれか 1 剤) を除き糖尿病治療薬が投与されていない (スルホニルウレア剤又は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬はプラセボ導入期間前に中止) 患者。  日本人 リキシミア 2 段階増量群 : 安全性及び有効性評価症例 33 例 リキシミア 1 段階増量群 <sup>注</sup> : 安全性及び有効性評価症例 36 例
投与方法	リキシミア 2 段階増量群 : 1 日 1 回 10 $\mu$ g で開始し、1 週後に 1 日 1 回 15 $\mu$ g、さらに 1 週後に 1 日 1 回 20 $\mu$ g へ増量  リキシミア 1 段階増量群 <sup>注</sup> : 10 $\mu$ g で開始し、2 週後に 20 $\mu$ g へ増量
主要評価項目	24 週目での 1 段階増量群及び 2 段階増量群それぞれの全般的安全性

注意 : 本剤の用法及び用量

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

### 副作用

日本人における副作用発現頻度は、2 段階増量群で 66.7% (22/33 例)、1 段階増量群で 80.6% (29/36 例) であった。24 週間及び 76 週間の投与期間ともに、主な副作用としては悪心、次いで食欲減退であった。

13) Seino Y., et al. : J. Diabetes Complications 29(8) : 1304-1309, 2015

14) 社内資料 : 第 III 相試験 2 型糖尿病患者対象長期投与試験

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)  
該当しない

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

医薬品リスク管理計画に基づき実施する。

#### 【特定使用成績調査(長期使用)】

##### 1. 調査の目的

本剤を新規に投与する 2 型糖尿病患者において、以下の事項を把握することを目的とした特定使用成績調査を実施する。

- ・心血管イベント(心血管死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、非致死性脳卒中、心不全)
- ・未知の副作用
- ・本剤の長期使用実態下における副作用の発生状況の把握
- ・安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因

##### 2. 調査を予定する症例数

調査予定症例数：3,000 例(安全性解析対象症例数)

##### 3. 調査の対象となる患者

1 年以上の SU 剤又は SU 剤及びメトホルミン塩酸塩との併用症例数として 800 例以上、1 年以上の基礎インスリン製剤との併用症例数として 800 例以上、及び 1 年以上のリキスミアによる単独療法もしくは他の糖尿病薬との併用症例数として 800 例以上を含む。

## 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

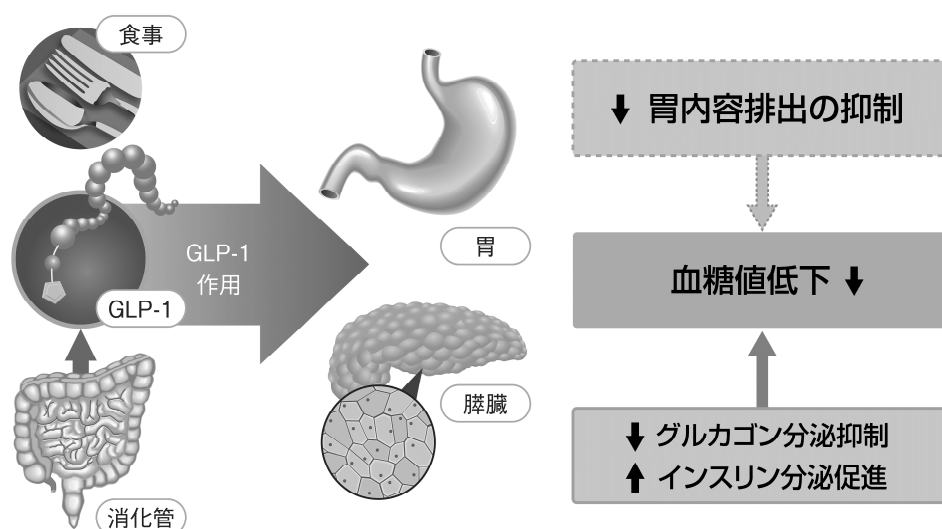
リラグルチド、エキセナチド

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1,2,19-22)</sup>

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ジペプチジルペプチダーゼ 4 (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。本剤は、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を有しており、これらによって血糖値を低下させる。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1) GLP-1 受容体に対する結合 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

ヒトの GLP-1 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において、GLP-1 受容体アゴニストであるリキシセナチドは、天然型ヒト GLP-1 より約 4 倍高い結合親和性を示した。

表VI-1. GLP-1 受容体に対する [<sup>125</sup>I]GLP-1<sub>(7-36)</sub> アミド結合のリキシセナチドによる置換

化合物	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	Ki (nmol/L)
リキシセナチド	1.43 ± 0.24	1.33 ± 0.22
GLP-1	5.48 ± 1.28	5.09 ± 1.19

3 回アッセイの平均値 ± SE

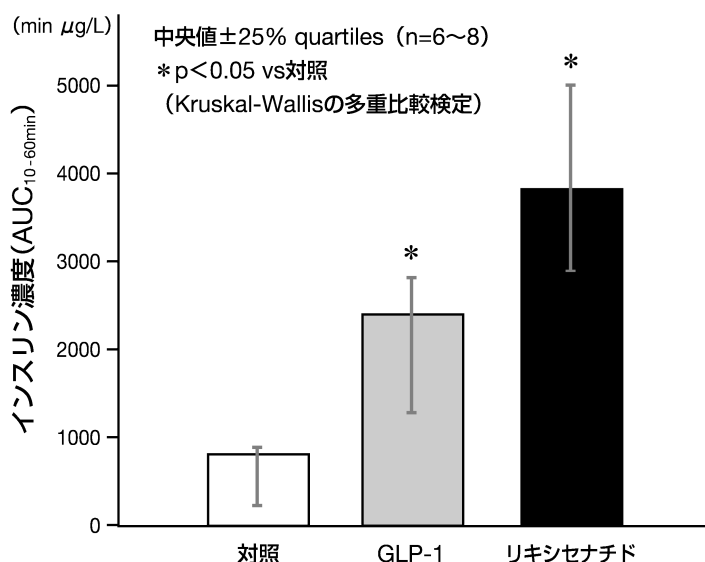
試験方法：チャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させたヒト GLP-1 受容体に対するリキシセナチドの結合親和性について評価した。

### 2) GLP-1 受容体に対する結合選択性 (*in vitro*)<sup>1)</sup>

リキシセナチドと GLP-1 以外の受容体、トランスポーターおよびイオンチャネルとの相互作用を評価するため、89 種類の放射性リガンド結合試験ならびに 2 種類の細胞機能試験を実施したところ、リキシセナチドの各種受容体、トランスポーターおよびイオンチャネルに対する親和性は非常に低く、阻害率は N 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル以外のほとんどの受容体に対して 10%未満であった。これにより、リキシセナチドは選択的な GLP-1 受容体アゴニストであると考えられた。

### 3) グルコース応答性インスリン分泌 (GSIS) への影響 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

天然型ヒト GLP-1 及びリキシセナチドのいずれも、生理的グルコース濃度 (5.6mmol/L) におけるインスリン分泌には作用を示さなかったが、高グルコース濃度 (16.5mmol/L) によるインスリン分泌を有意に増加させた。この結果は、間接的に、リキシセナチドが GLP-1 受容体に対してアゴニスト効果を有することを示しているおり、中央値と比較すると、リキシセナチド (10 nmol/L) の高グルコース濃度におけるインスリン分泌促進作用は、同濃度の天然型ヒト GLP-1 よりも強い傾向を示した。



図VI-1. GSIS に対するリキシセナチドの作用

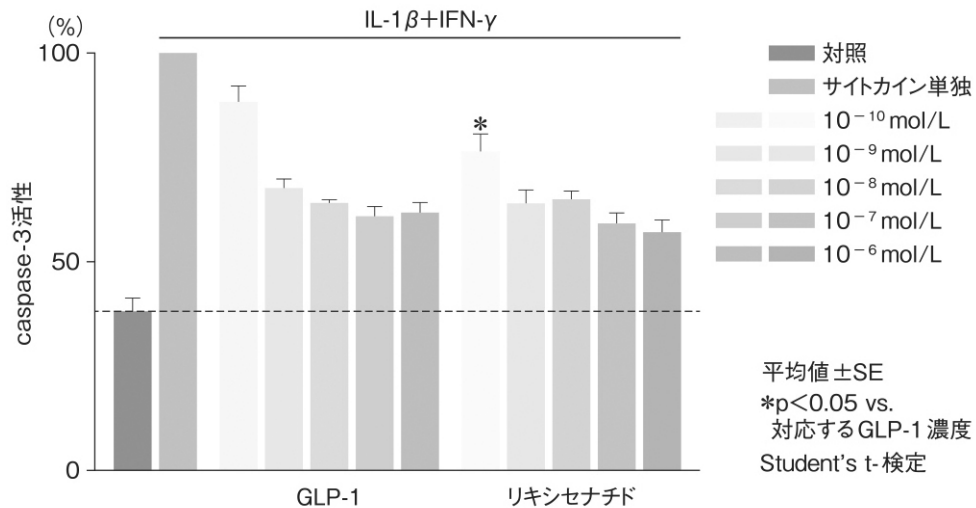
試験方法：正常血糖値を示す Wistar ラット (雄、n=6~8) から摘出した灌流膵標本に、複数の濃度のグルコースを含む標準緩衝液を灌流させた。第一段階では 5.6mmol/L 濃度のグルコースに加え、10nmol/L のリキシセナチド、あるいは 10nmol/L の GLP-1 を添加したもの、あるいは薬剤添加なしの条件で灌流した。その 10 分後、グルコース濃度のみを 16.5mmol/L に増加し、膵臓のグルコース刺激による GSIS を誘導した。その 30 分後に、グルコース濃度を 5.6mmol/L に下げ 20 分間灌流した。灌流排出液のインスリン濃度を測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

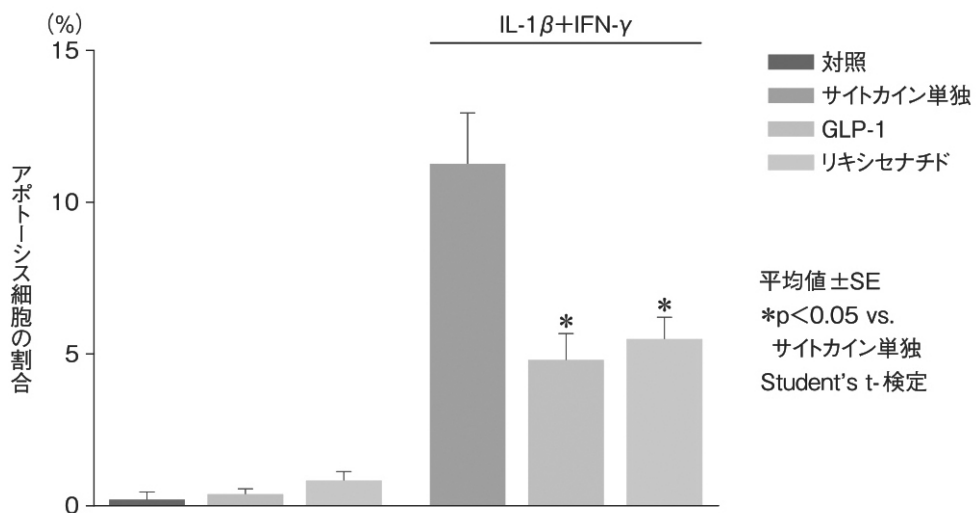
### 4) $\beta$ 細胞に対する影響 (*in vitro*)

#### ① アポトーシスへの影響 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

GLP-1 及びリキシセナチドで前処置したラット膵  $\beta$  細胞株 INS-1 を用いて、サイトカイン刺激 (IL-1 $\beta$  及び IFN- $\gamma$ ) による caspase-3 活性を評価したところ、リキシセナチド前処置により活性の低下を示した。また、サイトカイン誘導アポトーシスはリキシセナチド前処置により約 50% の抑制を示した。



図VI-2. Caspase-3 活性への影響



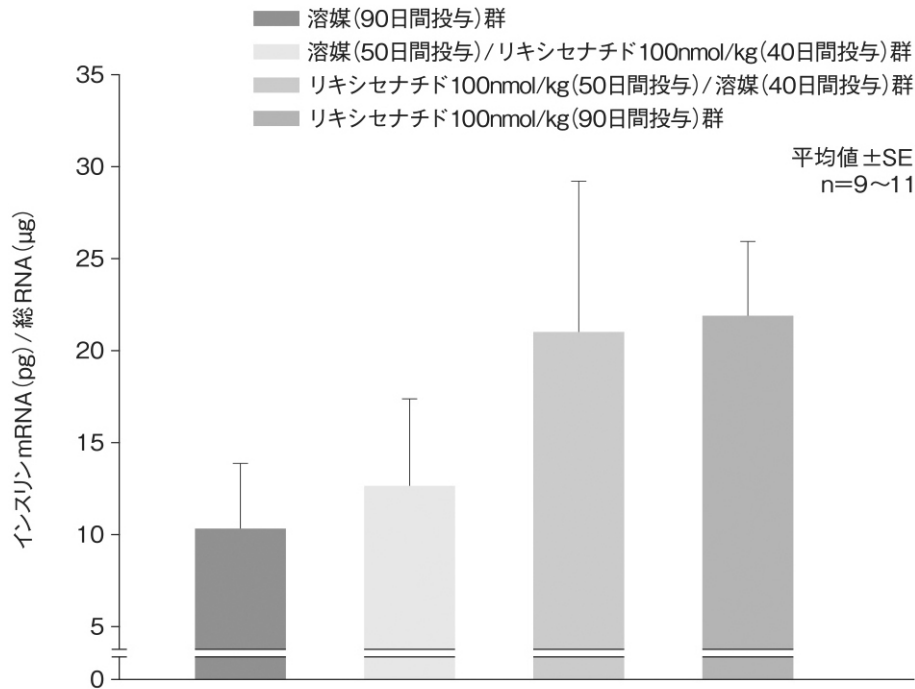
図VI-3. アポトーシス細胞への影響

試験方法：GLP-1 及びリキシセナチドで 5 時間前処置したラット膵  $\beta$  細胞株 INS-1 をサイトカイン (1ng/mL IFN- $\gamma$  及び 4ng/mL IL-1 $\beta$ ) に 22 時間暴露し、caspase-3 活性及び  $\beta$  細胞数を指標にアポトーシスを評価した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② インスリン生合成に対する影響（マウス）<sup>28)</sup>

糖尿病モデルである db/db マウスにリキシセナチドを投与したところ、膵β細胞におけるインスリン mRNA 発現の増加傾向が認められた。また、こうした作用は投与中止後も維持することが示唆された。



図VI-4. 膵臓のインスリン発現に対するリキシセナチドの影響

試験方法：糖尿病モデルである db/db マウス（雄、9～11 例/群）を用いて、リキシセナチド 100nmol/kg を 90 日間腹腔内投与、又は、50 日間腹腔内投与後に溶媒を 40 日間投与し、膵β細胞におけるインスリン mRNA 発現の変化を評価した。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 血糖降下作用

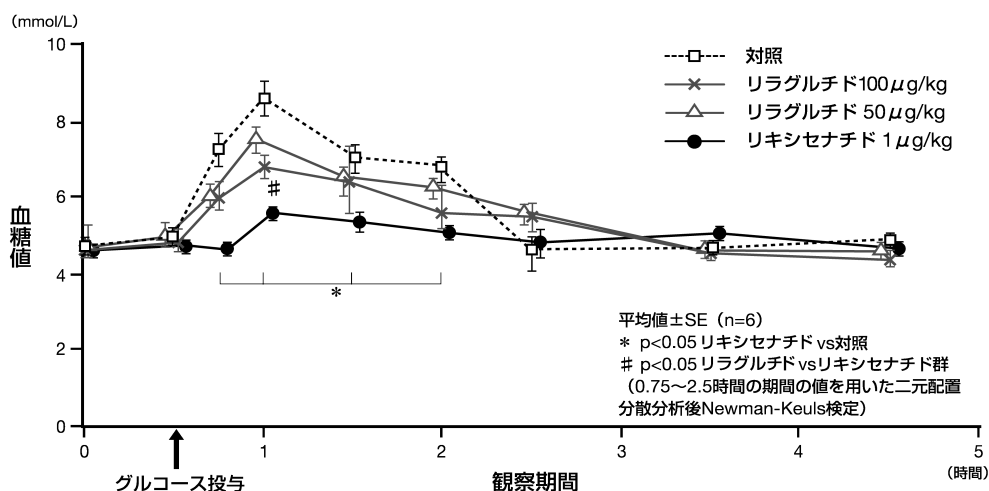
2 型糖尿病患者において、本剤の投与により、食後血糖値及び空腹時血糖値の低下がみられ、血糖コントロールの改善が認められた。本剤の作用発現は投与後速やかに認められ、持続的であった。（「V-(2) 臨床効果」の項参照）

#### <参考>

##### 耐糖能に対する作用（イヌ）<sup>23)</sup>

健康で正常血糖値を示すビーグル犬にリキシセナチドを単回皮下投与したときの経口耐糖能に対する作用を検討した。リキシセナチド投与群の投与後 0.75、1、1.5 及び 2 時間での血糖値は、対照群に比べて有意に低かった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

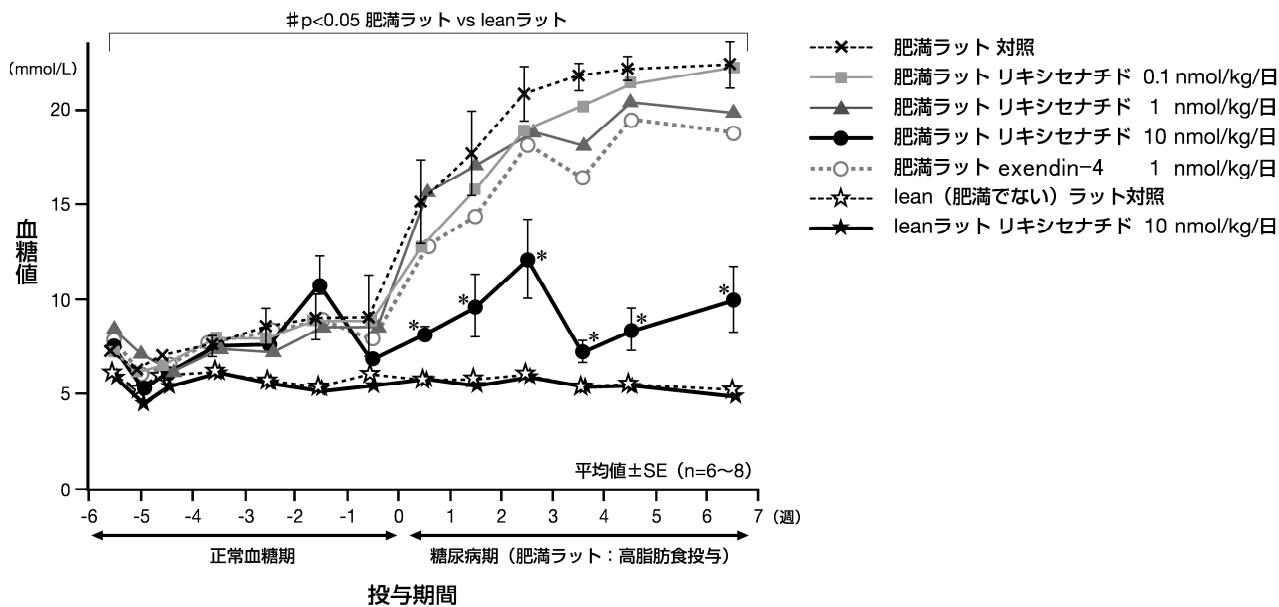


図VI-5. 各薬剤の耐糖能に及ぼす影響

試験方法：健康で正常血糖値を示すビーグル犬（雄、6例/群）にリキシセナチド1µg/kg (=0.206nmol/kg) を単回皮下投与したときの経口耐糖能に対する作用を検討した。OGTTにおいては、リキシセナチドを皮下投与した30分後に、2g/kgのグルコースを強制経口投与し、血糖値、血清中インスリン濃度、血清中Cペプチド濃度、血清中グルカゴン濃度に対する作用を溶媒投与群（対照群）と比較した。

### 2) グルコース依存性血糖降下作用（ラット）<sup>24)</sup>

糖尿病疾患モデルであるZDFラットを用いた *in vivo* 試験において、リキシセナチドは肥満ラット（obese ZDFラット）の血糖値及びHbA1cを対照群に比べて有意に低下させ、耐糖能を改善した。一方、肥満でない正常血糖ラット（lean ZDFラット）においては、血糖値及びHbA1cに作用を示さなかった。



\*p<0.05 vs 肥満ラット対照群

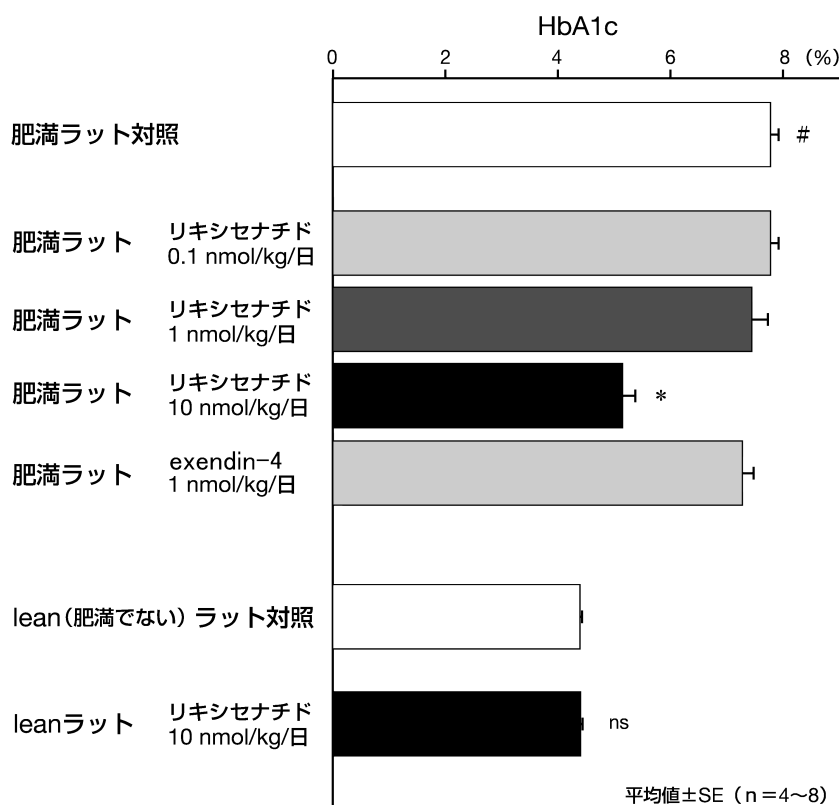
#p<0.05 肥満ラット対照群及びleanラットリキシセナチド群 vs leanラット対照群

(順位変換データの二元配置分散分析後Dunnnett検定)

図VI-6. 糖尿病疾患モデルにおける血糖値への影響



## VI. 薬効薬理に関する項目



\* p<0.05 vs 肥満ラット対照群 (生データの一元配置分散分析)

# p<0.05 : 肥満ラット対照群及びleanラット リキシセナチド群 vs leanラット対照群 (kruskal-Wallis検定)

ns : not significant (有意差なし)

図VI-7. 糖尿病疾患モデルにおける HbA1c への影響

試験方法 : リキシセナチドの 0.1、1 及び 10nmol/kg/日を浸透圧ミニポンプにより、obese (ZDF/Gmi-fa/fa) 及び lean (ZDF/Gmi-fa/?) ZDF ラット (雄、8 例/群、8 週齢) に 12 週間持続皮下投与した。obeseZDF ラットは途中から高脂肪食 (HFD : 脂肪を 30%含有する高脂肪食) で飼育 (投与開始 5.5 週目に標準食から切り換え) した。非絶食動物の尾端から採血して測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) グルカゴン分泌抑制作用

#### ① 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相実薬対照試験 (PDY10931) (海外) <sup>25)</sup>

2型糖尿病患者にリキシセナチドを投与したところ、28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度  $AUC_{0:30-4:30hr}$  は、投与開始前に比べ低下した。

表VI-2. グルカゴンのベースラインからの変化量 (推定値)

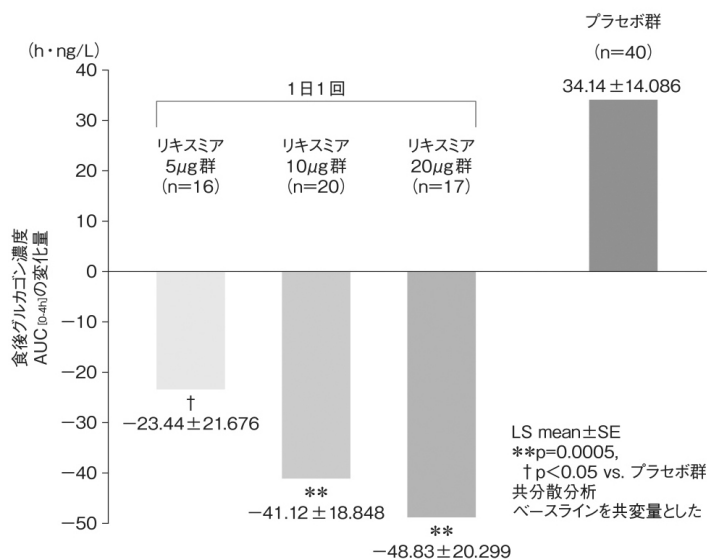
	食前値を基準とした食後 $AUC_{0:30-4:30hr}$ 変化量
リキシセナチド (n=75)	-46.71 ± 7.52

平均値 ± SE

試験方法：2型糖尿病患者 (ランダム化、非盲検) に、リクスマア (開始用量  $10\mu\text{g}$  を1日1回2週間投与、その後維持量  $20\mu\text{g}$  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日目の標準朝食摂取開始時 (本剤投与後30分;  $0:30\text{hr}$ ) から朝食摂取後4時間 (本剤投与後4時間30分;  $4:30\text{hr}$ ) まで測定した食後血漿中グルカゴン濃度の補正済みの (食前値を基準とした)  $AUC_{0:30-4:30hr}$  のベースラインからの変化量を検討した。

#### ② 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相プラセボ対照試験 (DRI6012) (海外) <sup>16,17)</sup>

2型糖尿病患者にリクスマアを投与したところ、プラセボ群と比較したグルカゴン血漿中濃度  $AUC_{0-4hr}$  は、プラセボと比較し有意に低下した ( $p < 0.05$ 、共分散分析)。



図VI-8. 2型糖尿病患者における食後グルカゴン濃度  $AUC_{[0-4h]}$  の変化量

試験方法：メトホルミン単剤療法中で  $HbA1c$  7.0~9.0%未満の2型糖尿病患者542例に、プラセボ対照二重盲検比較試験。リクスマア 5、10、20、 $30\mu\text{g}$  及びプラセボに無作為に割り付け、1日1回又は1日2回投与にて13週間投与した。20又は $30\mu\text{g}$ に割り付けられた患者は $10\mu\text{g}$ から開始し、割り付け用量まで1週間ごとに $5\mu\text{g}$ ずつ増量した。

#### <参考>

グルカゴン分泌抑制作用 (イヌ) <sup>23)</sup>

健康で正常血糖値を示すビーグル犬にリキシセナチドを単回皮下投与し、30分後に経口糖負荷を行ったところ、プラセボ群でみられた血清グルカゴン濃度の変動が抑制され、ベースラインより低く維持された。

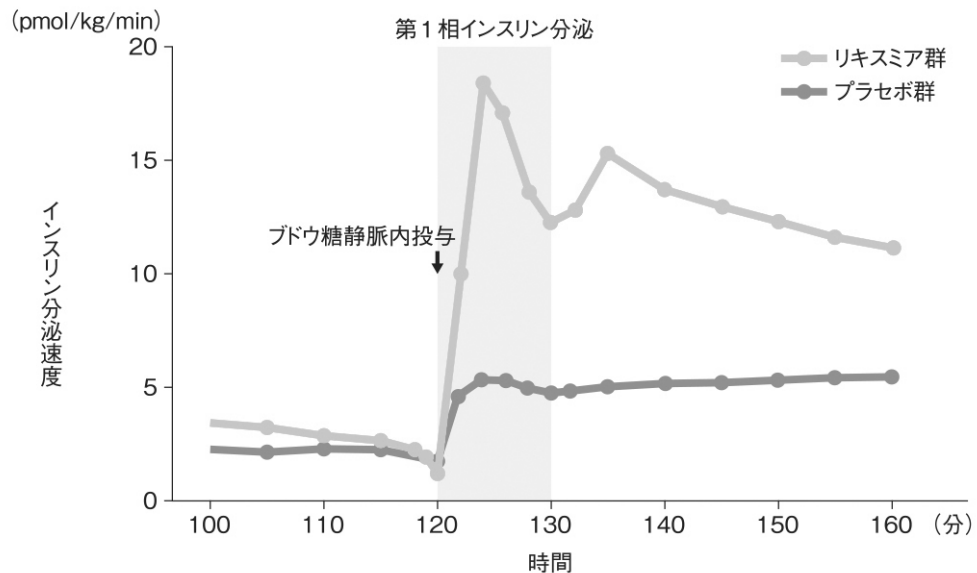
試験方法：健康で正常血糖値を示すビーグル犬 (雄、6例/群) にリキシセナチドを $1\mu\text{g/kg}$ 単回皮下投与し、30分後に $2\text{g/kg}$ のグルコースを経口投与して、血清中グルカゴン濃度の推移を検討した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) インスリン分泌促進作用

#### ① 静注グルコース負荷試験(海外)<sup>26)</sup>

2 型糖尿病患者にリキシミア 20  $\mu\text{g}$  を単回皮下投与後、グルコース負荷したところ、インスリン分泌速度の増加が示された。また、インスリン分泌の第 1 相及び第 2 相は、プラセボ投与時に比べそれぞれ 6 倍以上及び約 3 倍に増加した。



図VI-9. 2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌に対する作用

試験方法：2 型糖尿病患者 22 例に、正常血糖クランプ条件下においてリキシミア 20  $\mu\text{g}$  とプラセボを単回皮下投与し、インスリン分泌反応を評価した。リキシミアもしくはプラセボを投与した 2 時間後に静脈内グルコース負荷を行った。

#### ② 第 1/2 相インスリン分泌反応(PDY10433) (海外)<sup>27)</sup>

プラセボ対照クロスオーバー試験では、糖尿病患者 18 例におけるリキシセナチド 20  $\mu\text{g}$  の単回皮下投与によって、グルコース負荷試験によるインスリン分泌反応が回復した。第 1 相及び第 2 相インスリン分泌はそれぞれ約 6 倍及び 3 倍の上昇、第 1 相及び第 2 相 C-ペプチド分泌はそれぞれ約 6 倍及び 2 倍の上昇を示し、更に、グルコース消失速度定数の 2 倍の上昇が示された。

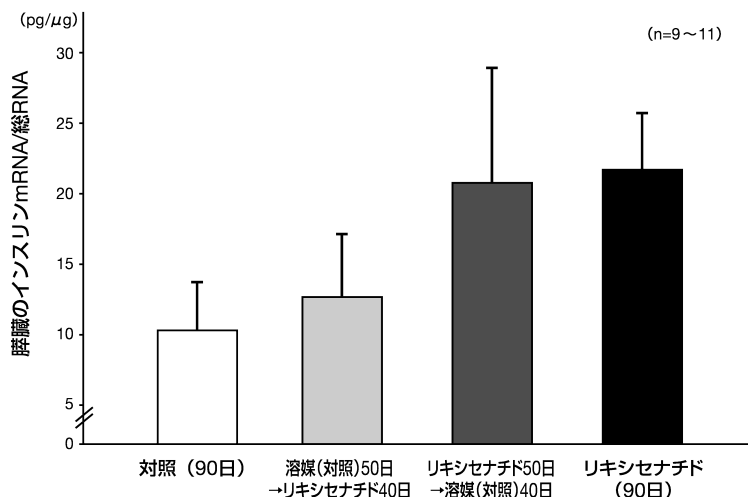
第 1 相インスリン分泌反応：グルコース負荷後 0～10 分間のインスリン AUC<sub>(0-10min)</sub>

第 2 相インスリン分泌反応：グルコース負荷後 10～120 分間のインスリン AUC<sub>(10-120min)</sub>

#### ③ 糖尿病モデルマウス (マウス)<sup>28)</sup>

糖尿病モデルである db/db マウスにリキシセナチドを投与したところ、耐糖能の改善、空腹時血糖値及び飲水量の減少がみられ、糖尿病の進行が抑制された。合わせて、HbA1c の低下、膵  $\beta$  細胞におけるインスリン mRNA 発現の増加傾向が認められた。50 日間でリキシセナチド投与を打ち切り、その後 40 日間溶媒を投与したマウスにおいても、溶媒を 90 日間投与したマウスと比べ、試験 90 日における耐糖能の改善、空腹時血糖値の低下及びインスリン mRNA 発現の増加傾向が認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目



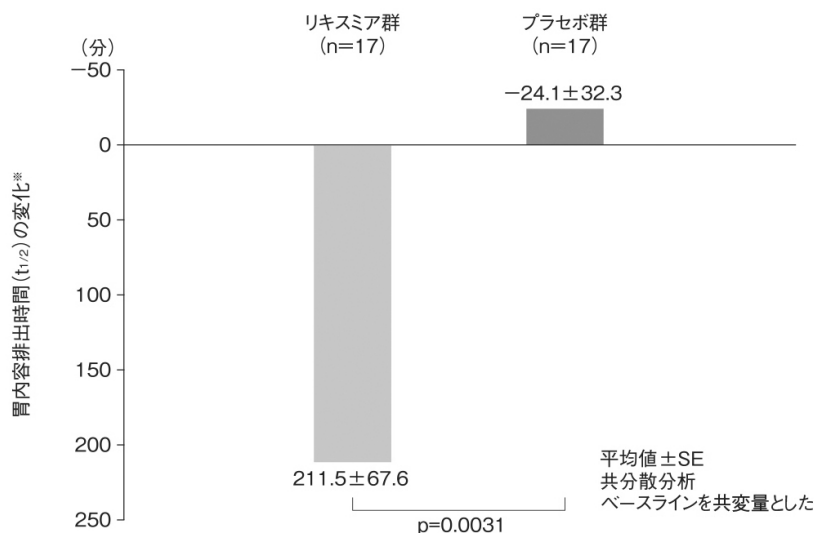
図VI-10. 膵臓のインスリン mRNA 発現割合

試験方法：糖尿病モデルである db/db マウス（雄、9~11 例/群）を用いて、にリキシセナチドを 100nmol/kg を 90 日間腹腔内投与、又は、50 日間腹腔内投与後に溶媒を 40 日間投与し、膵β細胞におけるインスリン mRNA の変化を評価した。

### 5) 胃内容排出遅延作用

#### ① 2 型糖尿病患者の胃内容排出に及ぼす影響（海外）<sup>29)</sup>

2 型糖尿病患者にリキシセナチドを投与し、<sup>13</sup>C 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 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> 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。



図VI-11. 2 型糖尿病患者における胃内容排出時間 (t<sub>1/2</sub>) の変化

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、リクスマリア 5 μg 1 日 1 回から皮下投与を開始し、5 日ごとに 2.5 μg ずつ最大 20 μg まで増量した。投与開始 1 日前と第 28 日目において、標準食朝食を摂取後に胃内容排出速度評価のための <sup>13</sup>C-オクタン酸呼気テストを実施した。

※<sup>13</sup>C-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 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### ② 胃内容排出遅延作用（マウス）<sup>30)</sup>

一晚絶食した NMRI マウスにリキシセナチドを腹腔内投与して胃内容排出速度を検討したところ、リキシセナチドの 0.0005~1,000nmol/kg (=0.0024~4,859 $\mu$ g/kg) 投与は、NMRI マウスの胃内容排出速度を低下させ、その ED<sub>50</sub> は 6.39[3.38~12.1]nmol/kg (=31.05[16.42~58.79] $\mu$ g/kg) であった。この効果は、比較対照薬 exendin-4 (ED<sub>50</sub> は 12.9[5.72~29.1]nmol/kg=54.001 [23.95~121.83] $\mu$ g/kg) と同レベルであった。リキシセナチドは胃内容排出を抑制し、食事由来のグルコースが血中に取り込まれる速度を低下させる可能性が考えられた。

試験方法：一晚絶食した NMRI マウス（雄、5~15 例/群）に、リキシセナチド 0.0005~1000nmol/kg (=0.0024~4859 $\mu$ 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。

### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

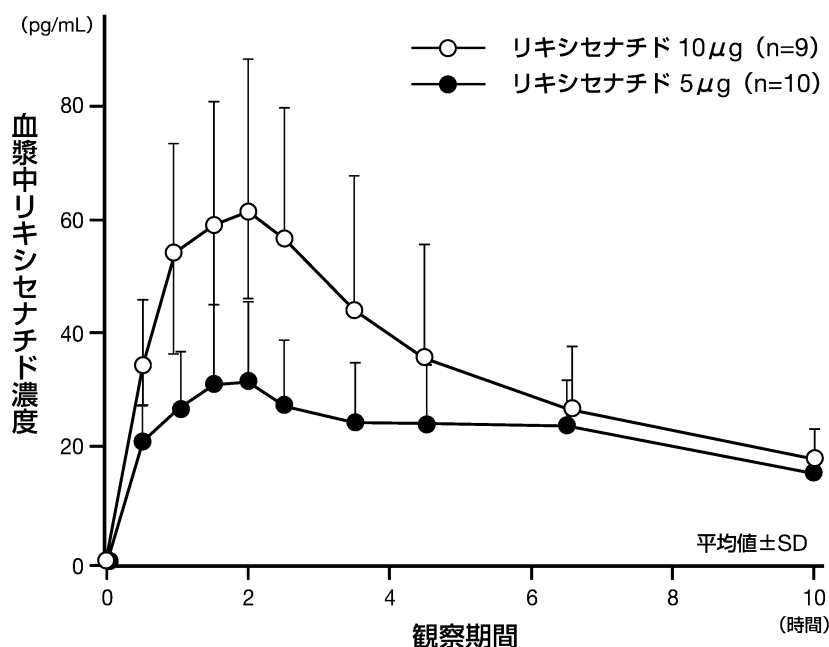
#### (2) 最高血中濃度到達時間

日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチド 10 $\mu$ g を単回皮下投与したとき、血漿中リキシセナチド濃度は速やかに上昇し、投与後 1.5 時間（範囲：0.570～3.50 時間）で最高血漿中濃度 61.9pg/mL に達した。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>16)</sup>

日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチド 5 $\mu$ g<sup>注)</sup> 又は 10 $\mu$ g を単回皮下投与（空腹時）した際の血漿中リキシセナチド濃度は、投与後 1.5 時間にそれぞれ最高濃度は 28.8、61.9pg/mL、 $t_{1/2z}$  は 3.64、2.01 時間を示した。



図VII-1. 日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチド 5 及び 10 $\mu$ g を単回皮下投与したときの血漿中リキシセナチド濃度推移（平均値±標準偏差）

表VII-1. 日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチドを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用法・用量（例数）	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>1)</sup> (hr)	t <sub>1/2z</sub> (hr)	AUC (pg·hr/mL)	CL/F (L/hr)
リキシセナチド 5 $\mu$ g <sup>注)</sup> (n=10)	28.8 (44.9%)	1.50 (1.00, 2.00)	3.64 (86.9%)	219 <sup>2)</sup> (30.4%)	22.8 <sup>2)</sup> (30.4%)
リキシセナチド 10 $\mu$ g (n=9)	61.9 (36.3%)	1.50 (0.570, 3.50)	2.01 (61.6%)	264 <sup>3)</sup> (54.8%)	37.9 <sup>3)</sup> (60.9%)

幾何平均値（変動係数） 1) 中央値（最小値、最大値）、2)n=3 3)n=8

試験方法：日本人 2 型糖尿病患者 9～10 例に、リキシセナチド 5 $\mu$ g 又は 10 $\mu$ g を単回皮下投与し（空腹時）、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。

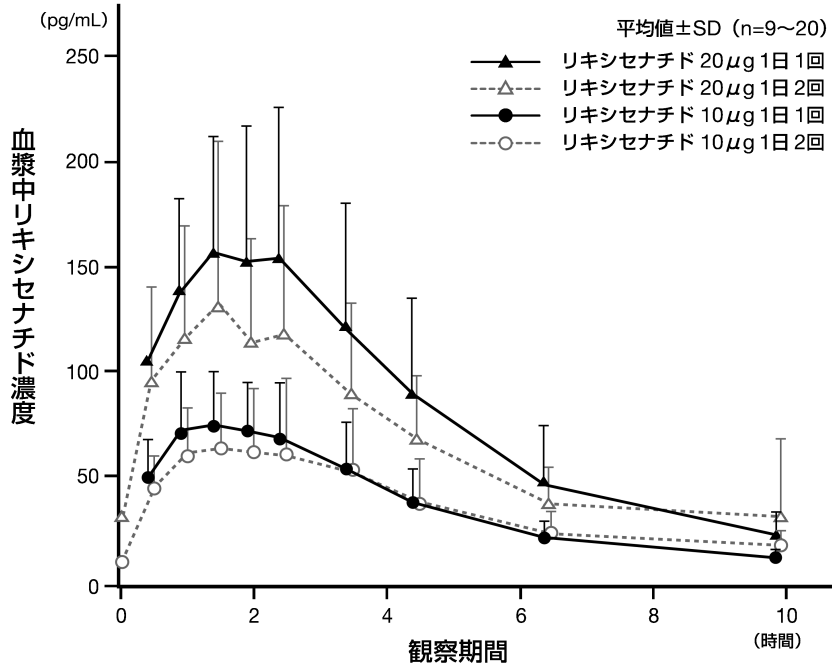
注) 本剤の用法及び用量

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与<sup>16)</sup>

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



図VII-2. 日本人2型糖尿病患者にリキシセナチドを反復皮下投与したときの定常状態におけるリキシセナチド濃度推移(平均値±標準偏差)

表VII-2. 日本人2型糖尿病患者に本剤を反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

用法・用量(例数)		$C_{max,ss}$ (pg/mL)	$t_{max,ss}$ <sup>1)</sup> (hr)	$t_{1/2z,ss}$ (hr)	$AUC_{t,ss}$ (pg·hr/mL)	$CL_{ss}/F$ (L/hr)
1日1回投与	リキシセナチド10 $\mu$ g (n=20)	76.5 (31.3%)	1.50 (0.480, 2.50)	2.12 (27.4%)	340 (38.0%)	29.4 (50.6%)
	リキシセナチド20 $\mu$ g (n=16)	163 (35.5%)	1.75 (0.480, 2.50)	2.45 (21.5%)	785 (46.6%)	25.5 (45.0%)
1日2回投与	リキシセナチド10 $\mu$ g (n=18)	67.1 (45.4%)	1.50 (0.470, 2.50)	2.60 (33.6%)	285 (51.1%)	35.0 (99.8%)
	リキシセナチド20 $\mu$ g (n=16)	125 (56.8%)	1.50 (0.00, 4.50)	2.56 (29.1%)	588 (45.7%)	34.0 (59.3%)

幾何平均値(変動係数) 1) 中央値(最小値, 最大値)

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 $\mu$ g又は20 $\mu$ 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、各種パラメータを算出した。リキシセナチドは5 $\mu$ gもしくは10 $\mu$ gから投与開始し、1週間ごとに5 $\mu$ gずつ漸増した。

注) 本剤の用法及び用量

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 腎機能障害患者における薬物動態(POP6053) (海外) <sup>31)</sup>

腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者各 8 例にリキシセナチド 5  $\mu$ g を単回皮下投与した際、血漿中リキシセナチド濃度の  $C_{max}$  は、腎機能正常患者に比べて、それぞれ約 1.0、1.0 及び 1.3 倍であり、 $AUC_{\infty}$  はそれぞれ 1.1、1.2 及び 1.5 倍であった。 $t_{1/2z}$  は腎機能低下に伴う変化は認められなかった。

表VII-3. 腎機能障害患者別の薬物動態パラメータ

被験者	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{1/2z}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (pg·hr/mL)
腎機能正常患者 CL <sub>CR</sub> >80mL/min	54.4±28.2	2.62±0.996	270±92.6
軽度腎機能障害患者 50≤CL <sub>CR</sub> ≤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 <sub>CR</sub> ≤50 mL/min	54.1±27.0	2.62±0.844	336±104
重度腎機能障害患者 CL <sub>CR</sub> <30mL/min	64.4±15.3	2.87±1.15	397±129

平均値±標準偏差 (n=8)

CL<sub>CR</sub> : クレアチニンクリアランス

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 5  $\mu$ 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。

### 4) 高齢者における薬物動態(POP11814) (海外) <sup>32)</sup>

高齢健康成人及び若年健康成人各 18 例に、リキシセナチド 20  $\mu$ g を単回皮下投与したとき、血漿中リキシセナチド濃度の  $C_{max}$  は同様であったが、高齢健康成人群では  $AUC_{\infty}$  が約 1.3 倍増加し、 $t_{1/2z}$  は約 1.6 倍延長した。

表VII-4. 高齢者及び若年者における薬物動態パラメータ

被験者	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{1/2z}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (pg·hr/mL)
高齢健康成人 (65~79 歳、CL <sub>CR</sub> : 50.5~91.8mL/min)	173±46.1	2.83±0.607	1060±440
若年健康成人 (24~44 歳、CL <sub>CR</sub> : 82.4~163.9mL/min)	179±50.0	1.77±0.379	776±297

平均値±標準偏差 (n=18)

CL<sub>CR</sub> : クレアチニンクリアランス

試験方法 : 高齢健康成人 (65~79 歳、CL<sub>CR</sub> 50.5~91.8mL/min) 及び若年健康成人 (24~44 歳、CL<sub>CR</sub> 82.4~163.9mL/min) 各 18 例に、リキシセナチド 20  $\mu$ 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。

### 5) 注射部位別の薬物動態(BDR6864) (海外) <sup>33)</sup>

過体重及び肥満被験者 43 例の異なる部位 (腹部、大腿部又は上腕部) にリキシセナチド 10  $\mu$ g を単回皮下投与した際の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。また、投与部位にかかわらず同様の安全性及び忍容性プロファイルを示した。

表VII-5. 注射部位別の薬物動態パラメータ

投与部位 (例数)	$C_{max}$ (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±SD

投与方法 : 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 10  $\mu$ g を皮下投与し、バイオアベイラビリティを評価した。



## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

#### 1) アセトアミノフェン(INT6863) (海外)<sup>34)</sup>

健康成人に、リキシセナチド 10 $\mu$ g 投与の 1 時間後又は 4 時間後にアセトアミノフェン 1,000mg を単回投与したとき、プラセボ投与時と比較して、アセトアミノフェンの  $t_{max}$  はそれぞれ 4.50 時間及び 2.00 時間に延長し、 $C_{max}$  はそれぞれ 71%及び 69%であったが、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。

表VII-6. 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 $\pm$ SD n=15 1)中央値 (最小値, 最大値) AA : アセトアミノフェン

#### 2) 経口避妊薬(INT6052) (海外)<sup>35)</sup>

閉経後健康女性に、本剤 10 $\mu$ 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薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討したところ、本剤投与の 1 時間前又は 11 時間後の経口避妊薬の投与は経口避妊薬の薬物動態に影響を与えなかった。

表VII-7. 経口避妊薬の薬物動態パラメータ比 (本剤投与時/本剤非投与時)

経口避妊薬	投与時期 <sup>1)</sup> (時間)	$C_{max}$ 比 [90%信頼区間]	AUC 比 [90%信頼区間]	$t_{max}$ 差 <sup>2)</sup> (範囲)
エチニルエスト ラジオール (0.03mg)	1 時間前	0.93 [0.84, 1.02]	1.01 [0.9, 1.14]	0 (-1.50, 1.03)
	1 時間後	0.48 [0.43, 0.53]	0.96 [0.85, 1.09]	2.00 (-0.07, 10.00)
	11 時間後	0.99 [0.90, 1.09]	1.00 [0.89, 1.13]	0 [-1.03, 1.03]
レボノルゲス トレル (0.15mg)	1 時間前	1.01 [0.89, 1.16]	1.01 [0.85, 1.20]	0 (-1.03, 1.03)
	1 時間後	0.54 [0.48, 0.62]	1.00 [0.84, 1.19]	3.00 (-0.50, 7.03)
	11 時間後	1.00 [0.88, 1.15]	1.03 [0.87, 1.22]	0 [-1.03, 4.00]

n=25

1) 投与時期: 本剤投与前後の経口避妊薬の投与時期

2) 差: 本剤併用投与時 (中央値) - 本剤非投与時 (中央値)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) ワルファリン (INT10408) (海外) <sup>36)</sup>

健康男性成人に、リキシセナチド 10  $\mu$ g から投与を開始し、維持用量としては 20  $\mu$ g を 1 日 1 回反復投与したときのワルファリン 25mg の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、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  $t_{max}$  は遅延したが、その他のパラメータに影響がないことが確認された。

表VII-8. 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±SD (n=16)

1) 中央値 (最小値, 最大値)

### 4) ラミプリル (INT10782) (海外) <sup>37)</sup>

健康成人に、リキシセナチド 20  $\mu$ g を 1 日 1 回反復皮下投与したときのラミプリル (5mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与) の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、ラミプリル (プロドラッグ) の薬物動態パラメータへの影響が認められた。しかし、活性代謝物であるラミプリラートの吸収には影響はなかったため、リキシセナチドとの併用で臨床的に問題となるラミプリルとの相互作用はないと考える。

表VII-9. 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±6.60	0.50 (0.25, 0.75)	9.04±4.27
	リキシセナチド+ラミプリル	5.09±4.32	2.78 (0.52, 6.02)	11.1±5.02
血中ラミプリラート	ラミプリル単独	9.03±3.45	2.50 (1.50, 5.00)	88.8±17.0
	リキシセナチド+ラミプリル	8.74±2.98	5.02 (2.03, 8.02)	96.6±19.8

平均値±SD (n=26)

1) 中央値 (最小値, 最大値)

### 5) アトルバスタチン (INT10409) (海外) <sup>38)</sup>

健康男性成人に、リキシセナチド 10  $\mu$ g から投与を開始し、維持用量としては 20  $\mu$ g を 1 日 1 回反復投与したときのアトルバスタチン 40mg の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、リキシセナチド投与 60 分後にアトルバスタチンを投与した場合においては薬物動態パラメータに影響がみられなかった。ただし、アトルバスタチンをリキシセナチド投与 12 時間後に遅らせて投与した場合、AUC 及び  $C_{max}$  が明らかに増加した。

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-10. アトルバスタチンの薬物動態パラメータ比（リキシセナチド投与時／リキシセナチド非投与時）

経口薬	投与時期	例数	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]	AUC 比 [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> 差 <sup>1)</sup> (範囲)
アトルバスタチン	60分後	36	0.69 [0.55, 0.86]	1.08 [0.99, 1.18]	3.25 (-0.97, 9.00)
	12時間後	36	1.66 [1.36, 2.03]	1.27 [1.18, 1.36]	-0.36 (-2.98, 2.52)

投与時期：リキシセナチド投与前後のアトルバスタチンの投与時期

1) 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）

### 6) ジゴキシシン（INT10783）（海外）<sup>39)</sup>

健康成人に、リキシセナチド 10 μg から投与を開始し、維持用量としては 20 μg を 1 日 1 回反復投与したときのジゴキシシン 0.25mg の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、ジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響はみられなかった。

表VII-11. ジゴキシシンの薬物動態パラメータ比（リキシセナチド投与時／リキシセナチド非投与時）

経口薬	投与時期	例数	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]	AUC 比 [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> 差 <sup>1)</sup> (範囲)
ジゴキシシン	30分後	24	0.74 [0.64, 0.86]	0.94 [0.87, 1.01]	1.24 (-4.98, 3.52)

投与時期：本剤投与前後のジゴキシシンの投与時期

1) 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）

### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

共変量として、クレアチニンクリアランス及び体重が認められた。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

1-コンパートメントモデルが最も適合した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考> <sup>40)</sup>

リキシセナチド皮下投与による絶対バイオアベイラビリティは、イヌで約 90%、ブタで約 70%、マウスで 36～50%、ウサギで 30%超、ラットで約 3%であった。

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (5) クリアランス

日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチド 10  $\mu$ g 又は 20  $\mu$ g を反復皮下投与したときの全身クリアランスは 29.4、25.5L/hr であった。(「VII-1-(3)-2 反復投与」の項参照)

### (6) 分布容積<sup>16)</sup>

日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチド 10  $\mu$ g を単回皮下投与したときの分布容積は 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  $\mu$ g を単回皮下投与した際の分布容積を評価した。

### (7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>41)</sup>

リキシセナチドのヒト血漿たん白質への結合率は、約 500~50,000pg/mL の濃度において 55 $\pm$ 2% であった。

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。

## 3. 吸収

本剤は皮下より吸収される。

「VII-1-(3)-5 注射部位別の薬物動態」の項参照

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考><sup>42)</sup>

[<sup>3</sup>H]-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 [<sup>3</sup>H]-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

該当資料なし

<参考><sup>43)</sup>

[<sup>14</sup>C]-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。

[<sup>14</sup>C]-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 0.2~1  $\mu$ gEq/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 [<sup>14</sup>C]-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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 44)

分娩後 11 日の授乳中雌ラットに [<sup>14</sup>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。

試験方法：分娩後 11 日目の授乳中雌ラットに [<sup>14</sup>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

該当資料なし

<参考> 42)

[<sup>3</sup>H]-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 μg eq./g) は脾臓、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 μg 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 μg eq./g) に近かった。

試験方法：ラットに [<sup>3</sup>H]-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。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 45)

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*) 46)

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。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 <sup>47)</sup>

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

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物は薬力学的作用を有しない

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路 <sup>45)</sup>

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

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターへの影響 <sup>47)</sup>

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。

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]

2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

2.1 一般的留意事項として設定した。国際共同臨床試験においてアナフィラキシー、血管浮腫等の重篤な過敏症が報告されている。

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者はインスリン製剤により治療されるべき患者であり、GLP-1受容体作動薬では効果の期待できない疾患である。

2.3 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GLP-1受容体作動薬では効果は期待できないことから、インスリン製剤を使用すること。

### 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. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- 8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 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り替えを行うこと。
- 8.3 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.4 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.5 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.6 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.4 参照]
- 8.7 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - ・すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.8 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]
- 8.9 本剤と DPP-4 阻害薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.10 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]

(解説)

- 8.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン依存状態の患者ではインスリン製剤から本剤への切り替えは行わないこと。類薬の GLP-1 受容体作動薬において、インスリン製剤からの切り替えにより糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖が報告されている。
- 8.2 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）、尿糖の定期的に検査を実施し、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り替えを考慮すること。
- 8.3 承認時までの臨床試験成績と、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験成績に基づき、血糖降下作用を増強する薬剤の中でも特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤との併用において本剤単独療法及び他の併用療法と比べて低血糖及び症候性低血糖の発現頻度が高い傾向が認められたこと



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

から、速効型インスリン分泌促進剤との併用の注意喚起を追記した（詳細は「V-3. 臨床試験」の項参照）。

- 8.4 臨床試験において急性膵炎が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。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。
- 8.5 初期症状が類似している胃腸障害は、急性膵炎の可能性もある。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など慎重に対応すること。
- 8.6 GLP-1 受容体作動薬の薬理機序から、胆石発生が促され、胆嚢炎等の急性胆道系疾患が引き起こされる可能性があり、急性胆道系疾患関連症例（胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸）の発現が認められている。腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。
- 8.7 自己注射における一般的留意事項として設定している。
- 8.8 他の GLP-1受容体作動薬同様にラット及びマウスの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。国際共同第Ⅲ相臨床試験においては甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった（「その他の注意」の項参照）が、本剤の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ことより設定した。
- 8.9 「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験について検討を行った結果、有効性及び安全性が確認されたことから、併用する糖尿病用薬の記載を削除した。ただし、DPP-4阻害薬との併用についての臨床試験は実施していないことから、その旨を明記した。
- 8.10 糖尿病薬では副作用として低血糖がみられ、低血糖症状への注意喚起がされており、低血糖症状の発現は自動車運転に影響を及ぼすことが想定されることから、自動車運転等に関する記載を追記した。

### 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

[8.4、8.5、11.1.2 参照]

##### 9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取

[8.3、11.1.1 参照]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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、本剤の臨床試験で悪心、嘔吐等の胃腸障害が報告されている。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。

9.1.2 本剤の臨床試験で急性膵炎が報告されており、GLP-1受容体作動薬の使用により急性膵炎の発症リスクが現時点では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。

9.1.3

- ・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、脳下垂体また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ことから、慎重に投与すること。
- ・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ことから、慎重に投与すること。
- ・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。

### (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（クレアチニンクリアランス：30mL/min未満）又は末期腎不全の患者  
重度の腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。末期腎不全の患者は臨床試験では除外されている。

（解説）

9.2.1 本剤を重度腎不全患者で使用した経験はないことから、慎重に投与すること。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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。ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトに1回20 $\mu$ 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）

9.5 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラット、ウサギを用いた生殖試験において催奇形性が報告されていることから設定した。

### (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。

（解説）

9.6 授乳中の婦人での使用経験はない。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ことから設定した。

### (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）

9.7 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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

（解説）

9.8 本剤の国内外で実施された臨床試験において、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）における副作用発現頻度に大きな差異は認められなかったが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が起りやすいために注意が必要である。

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

(解説)

#### (1) 糖尿病用薬

これらの薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるため、低血糖がおこるおそれがあり、十分に注意すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (2) 血糖降下作用が増強される薬剤

モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤：モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤は、 $\beta_2$ -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血糖降下作用を示すと考えられている。

サリチル酸誘導体：サリチル酸誘導体は糖に対する $\beta$ 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している。

### (3) 血糖降下作用が減弱される薬剤

アドレナリン：アドレナリン (エピネフリン) は、末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生の促進やインスリン分泌抑制などにより血糖値を上昇させると考えられている。

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。

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タンパク同化（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を有している。血糖コントロールにも影響し、腸管からの糖吸収の促進、肝グリコーゲンの分解促進などにより血糖降下作用が減弱される。

### (4) 血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤

$\beta$ -遮断剤：通常低血糖になるとエピネフリンが遊離され、血糖値を上昇させる。肝の糖新生には $\beta_1$ 受容体が関与し、グリコーゲン分解による糖の産生、血中遊離には $\beta_2$ 受容体が関与している。このため特に非選択性の $\beta$ 遮断剤は低血糖からの回復を遅延させる。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。

### (5) 吸収遅延により効果が減弱される薬剤

本剤の胃内容物排泄遅延作用で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。

### (6) クマリン系化合物

本剤の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（「VII. 薬物動態」の項参照）が、ワルファリンと本剤の併用によるプロトロンビン時間国際標準比 (INR) への影響はみられなかった。しかし、類薬（エキセナチド）でプロトロンビン時間国際標準比 (INR) の延長が報告されていることから設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

#### (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（6.7%）

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

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

###### 11.1.2 急性膵炎（頻度不明）

GLP-1受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。[8.4、8.5、9.1.2 参照]

###### 11.1.3 アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明）

###### 11.1.4 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）[8.6 参照]

（解説）

##### 11.1.1 低血糖

承認時までの臨床試験成績と、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験成績に基づき、血糖降下作用を増強する薬剤の中でも特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤との併用において本剤単独療法及び他の併用療法と比べて低血糖及び症候性低血糖の発現頻度が高い傾向が認められたことから、速効型インスリン分泌促進剤との併用の注意喚起を追記した。また、本剤でもスルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症があらわれた例が報告されたことから、DPP-4阻害剤の文言を削除した。

##### 11.1.2 急性膵炎

国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における本剤が投与された日本人250例において、膵炎、急性膵炎の報告は認められなかった。一方、日本人と外国人を併せた2,672例においては、外国人で「膵炎」2例、「急性膵炎」2例が報告された。

（初回申請評価資料）

##### 11.1.3 アナフィラキシー反応、血管浮腫

国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における本剤が投与された日本人250例において、血管浮腫の副作用の報告は認められなかった。一方、日本人と外国人を併せた2,672例においては、外国人で「アナフィラキシー反応」1例、「血管浮腫」1例が報

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

告された。

（初回申請評価資料）

### 11.1.4 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸

市販後報告において、GLP-1 受容体作動薬との因果関係が否定できない急性胆道系疾患関連症例（胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸）が認められており、注意喚起が必要であることから設定した。

#### <初期症状>

低血糖：ふらつき、脱力感、冷や汗、めまい、頭痛、動悸（どうき）、空腹感、手足のふるえ等  
 急性膵炎：発熱、吐き気、嘔吐（おうと）、急に激しくおなかが痛む、急に激しく腰や背中が痛む  
 アナフィラキシー反応：からだのだるい、ふらつき、意識の低下、考えがまとまらない、ほてり、眼と口唇のまわりのはれ、しゃがれ声、息苦しい、息切れ、動悸（どうき）、じんましん、判断力の低下等  
 血管浮腫：まぶたのはれ、唇のはれ、舌のはれ、息苦しい、じんましん等

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

注) ほとんどが投与 12 週までに認められた。

#### (解説)

日本人が組み入れられた第Ⅲ相国際共同試験の結果に基づき設定した。

悪心及び嘔吐は、GLP-1 受容体作動薬に比較的多く見られる副作用である。以下に初回申請評価資料（EFC6018 試験、EFC6105 試験、EFC10887 試験、LTS10888 試験）での悪心及び嘔吐について解説する。

なお、承認時までの臨床試験成績に、「効能又は効果」を「2 型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験成績を追加し、発現頻度を再集計しました。また、インフルエンザ

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

と上気道感染については、日本人での副作用の報告はないものの、海外臨床試験及び海外市販後でも報告されており、本剤の企業中核データシート (CCDS) にも記載されていることから、海外において認められている副作用として追記しました。背部痛については、臨床試験及び市販後において日本人での報告があること、本剤の CCDS にも記載があることから、追記した。胆石症については、海外の市販後報告に基づき追記した。

### ・悪心

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での日本人の「悪心」の有害事象発現率は、プラセボ群で 2.7% (4/148 例) であったのに対し、リキシセナチド群では 33.1% (60/181 例) であった。

「悪心」を発現したリキシセナチド群の日本人の大部分は軽度又は中等度であり、「悪心」の初回発現は 48 例が投与後 3 週間以内に認められた。また、全評価期間での「悪心」の有害事象発現頻度を週ごとにみると投与後 3 週間でピークに達し、それ以降は低下した。

(初回申請評価資料)

悪心の発現時期別（全評価期間）の有害事象発現頻度

発現時期（週）	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24 -
症例数（例）	16	17	21	4	7	7	4	6	3

(初回申請評価資料)

### ・嘔吐

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での日本人の「嘔吐」の有害事象発現率は、プラセボ群で 3.4% (5/148 例) であったのに対し、リキシセナチド群では 13.3% (24/181 例) であった。

「嘔吐」を発現したリキシセナチド群の日本人の大部分は軽度又は中等度であり、「嘔吐」の初回発現は 16 例が投与後 4 週間以内に認められた。また、全評価期間での「嘔吐」の有害事象発現頻度を週ごとにみると投与後 3 週間でピークに達し、それ以降は低下した。

(初回申請評価資料)

嘔吐の発現時期別（全評価期間）の有害事象発現頻度

発現時期（週）	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24 -
症例数（例）	2	3	9	2	4	1	6	2	1

(初回申請評価資料)

悪心、嘔吐を含む胃腸障害については「V-2. 用法及び用量」の項 参照。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 副作用発現頻度一覧表等

表VIII-1. 副作用発現状況一覧表

安全性評価対象例数	3,327 例(うち日本人 905 例)		副作用発現例数	1,598 例	副作用発現率	48.0%
副作用	日 本 人			全 体		
	2 段階増量群 <sup>a</sup> 853 例	1 段階増量群 <sup>b</sup> 52 例	計 <sup>a</sup> 905 例	2 段階増量群 <sup>c</sup> 3,011 例	1 段階増量群 <sup>d</sup> 316 例	計 <sup>e</sup> 3,327 例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合 計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
胃腸障害						
小計	426 (49.9%)	38 (73.1%)	464 (51.3%)	1,082 (35.9%)	97 (30.7%)	1,179(35.4%)
悪心	297 (34.8%)	26 (50.0%)	323 (35.7%)	795 (26.4%)	75 (23.7%)	870 (26.1%)
嘔吐	75 (8.8%)	5 (9.6%)	80 (8.8%)	257 (8.5%)	27 (8.5%)	284 (8.5%)
下痢	29 (3.4%)	1 (1.9%)	30 (3.3%)	137 (4.5%)	5 (1.6%)	142 (4.3%)
便秘	67 (7.9%)	4 (7.7%)	71 (7.8%)	94 (3.1%)	5 (1.6%)	99 (3.0%)
消化不良	36 (4.2%)	3 (5.8%)	39 (4.3%)	88 (2.9%)	4 (1.3%)	92 (2.8%)
腹痛	11 (1.3%)	3 (5.8%)	14 (1.5%)	71 (2.4%)	5 (1.6%)	76 (2.3%)
腹部膨満	29 (3.4%)	3 (5.8%)	32 (3.5%)	71 (2.4%)	4 (1.3%)	75 (2.3%)
腹部不快感	56 (6.6%)	7 (13.5%)	63 (7.0%)	67 (2.2%)	7 (2.2%)	74 (2.2%)
胃腸炎	6 (0.7%)	0	6 (0.7%)	22 (0.7%)	2 (0.6%)	24 (0.7%)
逆流性食道炎	6 (0.7%)	0	6 (0.7%)	20 (0.7%)	0	20 (0.6%)
おくび	10 (1.2%)	2 (3.8%)	12 (1.3%)	15 (0.5%)	3 (0.9%)	18 (0.5%)
放屁	0	0	0	16 (0.5%)	2 (0.6%)	18 (0.5%)
口内乾燥	0	0	0	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
流涎過多	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
便通不規則	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
軟便	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
排便回数増加	0	0	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
痔核	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
胃酸過多	0	0	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
膵炎	0	0	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
急性膵炎	0	0	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
レッチング	0	0	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
異常便	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
十二指腸潰瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
嚥下障害	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
硬便	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
消化管運動過剰	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (<0.1%)
消化管運動障害	0	1 (1.9%)	1 (0.1%)	0	1 (0.3%)	1 (<0.1%)
胃腸音異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
舌炎	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
舌痛	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
血便排泄	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
大腸ポリープ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
口唇浮腫	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
口の錯感覚	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
口内炎	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯痛	0	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害						
小計	104 (12.2%)	13 (25.0%)	117 (12.9%)	411 (13.6%)	24 (7.6%)	435 (13.1%)
低血糖症	59 (6.9%)	2 (3.8%)	61 (6.7%)	308 (10.2%)	6 (1.9%)	314 (9.4%)
食欲不振	53 (6.2%)	12 (23.1%)	65 (7.2%)	110 (3.7%)	19 (6.0%)	129 (3.9%)
食欲亢進	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	7 (0.2%)	0	7 (0.2%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用	日本人			全体		
	2段階増量群 <sup>a</sup> 853例	1段階増量群 <sup>b</sup> 52例	計 <sup>a</sup> 905例	2段階増量群 <sup>c</sup> 3,011例	1段階増量群 <sup>d</sup> 316例	計 <sup>e</sup> 3,327例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
高血糖	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
痛風	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
糖尿病	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
脂質異常症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
食物渴望	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
高脂血症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
無自覚性低血糖	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
ビタミンB12欠乏	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
小計	81(9.5%)	6(11.5%)	87(9.6%)	268(8.9%)	24(7.6%)	292(8.8%)
倦怠感	24(2.8%)	1(1.9%)	25(2.8%)	81(2.7%)	4(1.3%)	85(2.6%)
疲労	10(1.2%)	2(3.8%)	12(1.3%)	37(1.2%)	2(0.6%)	39(1.2%)
注射部位そう痒感	12(1.4%)	2(3.8%)	14(1.5%)	31(1.0%)	8(2.5%)	39(1.2%)
注射部位疼痛	7(0.8%)	0	7(0.8%)	29(1.0%)	3(0.9%)	32(1.0%)
注射部位紅斑	5(0.6%)	2(3.8%)	7(0.8%)	19(0.6%)	5(1.6%)	24(0.7%)
注射部位反応	3(0.4%)	1(1.9%)	4(0.4%)	17(0.6%)	2(0.6%)	19(0.6%)
悪寒	4(0.5%)	1(1.9%)	5(0.6%)	10(0.3%)	2(0.6%)	12(0.4%)
注射部位内出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	10(0.3%)	1(0.3%)	11(0.3%)
注射部位発疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)	9(0.3%)	1(0.3%)	10(0.3%)
異常感	6(0.7%)	0	6(0.7%)	7(0.2%)	1(0.3%)	8(0.2%)
注射部位出血	4(0.5%)	0	4(0.4%)	7(0.2%)	1(0.3%)	8(0.2%)
空腹感	4(0.5%)	0	4(0.4%)	5(0.2%)	0	5(0.2%)
適用部位疼痛	0	0	0	4(0.1%)	0	4(0.1%)
注射部位血腫	0	0	0	3(<0.1%)	1(0.3%)	4(0.1%)
不快感	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
顔面浮腫	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
冷感	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
注射部位不快感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
注射部位刺激感	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
注射部位斑	0	0	0	1(<0.1%)	2(0.6%)	3(<0.1%)
注射部位蕁麻疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
びくびく感	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
炎症	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
注射部位過敏反応	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
注射部位硬結	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
注射部位炎症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
浮腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
口渇	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
適用部位発疹	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
胸痛	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
薬物不耐性	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
熱感	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
歩行障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
注射部位皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
注射部位乾燥	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
注射部位結節	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
注射部位丘疹	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
疼痛	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
末梢腫脹	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 副作用発現状況一覧表(つづき)

副作用	日本人			全体		
	2段階増量群 <sup>a</sup> 853例	1段階増量群 <sup>b</sup> 52例	計 <sup>a</sup> 905例	2段階増量群 <sup>c</sup> 3,011例	1段階増量群 <sup>d</sup> 316例	計 <sup>e</sup> 3,327例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
発熱	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
異物感	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
温度変化不耐症	0	0	0	0	1(0.3%)	1(<0.1%)
神経系障害						
小計	55(6.4%)	7(13.5%)	62(6.9%)	251(8.3%)	30(9.5%)	281(8.4%)
頭痛	19(2.2%)	3(5.8%)	22(2.4%)	99(3.3%)	12(3.8%)	111(3.3%)
めまい	14(1.6%)	2(3.8%)	16(1.8%)	96(3.2%)	13(4.1%)	109(3.3%)
振戦	11(1.3%)	0	11(1.2%)	33(1.1%)	1(0.3%)	34(1.0%)
傾眠	7(0.8%)	2(3.8%)	9(1.0%)	19(0.6%)	3(0.9%)	22(0.7%)
味覚異常	5(0.6%)	0	5(0.6%)	16(0.5%)	1(0.3%)	17(0.5%)
錯感覚	0	0	0	5(0.2%)	0	5(0.2%)
注意力障害	1(0.1%)	1(1.9%)	2(0.2%)	3(<0.1%)	1(0.3%)	4(0.1%)
嗜眠	0	0	0	2(<0.1%)	2(0.6%)	4(0.1%)
緊張性頭痛	0	0	0	3(<0.1%)	1(0.3%)	4(0.1%)
灼熱感	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
過眠症	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
低血糖性意識消失	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
嗅覚錯誤	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
味覚消失	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
意識変容状態	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
無嗅覚	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
自律神経失調	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
平衡障害	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
脳梗塞	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
糖尿病性ニューロパチー	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
筋緊張低下	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
片頭痛	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
神経痛	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
失神寸前の状態	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
臨床検査						
小計	8(0.9%)	0	8(0.9%)	93(3.1%)	5(1.6%)	98(2.9%)
リバーゼ増加	4(0.5%)	0	4(0.4%)	32(1.1%)	1(0.3%)	33(1.0%)
血中ブドウ糖減少	2(0.2%)	0	2(0.2%)	29(1.0%)	1(0.3%)	30(0.9%)
血中カルシウム増加	0	0	0	13(0.4%)	1(0.3%)	14(0.4%)
アミラーゼ増加	0	0	0	8(0.3%)	2(0.6%)	10(0.3%)
体重減少	2(0.2%)	0	2(0.2%)	7(0.2%)	0	7(0.2%)
アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	4(0.1%)	1(0.3%)	5(0.2%)
腓酵素増加	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
血中アカリホスファターゼ増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
血圧低下	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
血中尿酸増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
リンパ球数減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 副作用発現状況一覧表(つづき)

副作用	日 本 人			全 体		
	2段階増量群 <sup>a</sup> 853例	1段階増量群 <sup>b</sup> 52例	計 <sup>a</sup> 905例	2段階増量群 <sup>c</sup> 3,011例	1段階増量群 <sup>d</sup> 316例	計 <sup>e</sup> 3,327例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合 計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
単球数減少	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
マフィー徴候陽性	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
白血球数減少	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮膚および皮下組織障害						
小計	13(1.5%)	3(5.8%)	16(1.8%)	81(2.7%)	10(3.2%)	91(2.7%)
多汗症	4(0.5%)	0	4(0.4%)	25(0.8%)	0	25(0.8%)
蕁麻疹	0	1(1.9%)	1(0.1%)	8(0.3%)	2(0.6%)	10(0.3%)
そう痒症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	7(0.2%)	0	7(0.2%)
冷汗	3(0.4%)	0	3(0.3%)	6(0.2%)	0	6(0.2%)
湿疹	4(0.5%)	0	4(0.4%)	6(0.2%)	0	6(0.2%)
発疹	0	2(3.8%)	2(0.2%)	4(0.1%)	2(0.6%)	6(0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	4(0.1%)	1(0.3%)	5(0.2%)
全身性そう痒症	0	0	0	5(0.2%)	0	5(0.2%)
脱毛症	0	0	0	2(<0.1%)	2(0.6%)	4(0.1%)
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
紅斑	0	0	0	1(<0.1%)	1(0.3%)	2(<0.1%)
紅斑性皮膚疹	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
皮膚刺激	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
ざ瘡	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
血管浮腫	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
頭部批糠疹	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮膚炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
薬疹	0	0	0	0	1(0.3%)	1(<0.1%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1(0.3%)	1(<0.1%)
斑状出血	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
多形紅斑	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮下出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
そう痒性皮膚疹	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
酒さ	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮膚反応	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
精神障害						
小計	5(0.6%)	0	5(0.6%)	29(1.0%)	3(0.9%)	32(1.0%)
不安	1(0.1%)	0	1(0.1%)	8(0.3%)	0	8(0.2%)
食物嫌悪	0	0	0	3(<0.1%)	2(0.6%)	5(0.2%)
神経過敏	0	0	0	4(0.1%)	0	4(0.1%)
落ち着きのなさ	0	0	0	3(<0.1%)	1(0.3%)	4(0.1%)
無為	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
激越	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
無感情	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
強迫行為	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
錯乱状態	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
うつ病	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
失見当識	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
不快気分	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
不眠症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
リビドー亢進	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
消極的思考	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
睡眠障害	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現状況一覧表(つづき)

副作用	日 本 人			全 体		
	2段階増量群 <sup>a</sup> 853例	1段階増量群 <sup>b</sup> 52例	計 <sup>a</sup> 905例	2段階増量群 <sup>c</sup> 3,011例	1段階増量群 <sup>d</sup> 316例	計 <sup>e</sup> 3,327例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合 計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
身体化障害	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
眼障害						
小計	7(0.8%)	0	7(0.8%)	24(0.8%)	0	24(0.7%)
霧視	2(0.2%)	0	2(0.2%)	13(0.4%)	0	13(0.4%)
糖尿病網膜症	3(0.4%)	0	3(0.3%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
白内障	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
複視	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
眼刺激	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
緑内障	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
老視	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
網膜症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
視力低下	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
視力障害	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
心臓障害						
小計	6(0.7%)	1(1.9%)	7(0.8%)	18(0.6%)	2(0.6%)	20(0.6%)
動悸	3(0.4%)	1(1.9%)	4(0.4%)	8(0.3%)	2(0.6%)	10(0.3%)
頻脈	0	0	0	7(0.2%)	0	7(0.2%)
上室性期外収縮	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
狭心症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
左脚ブロック	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害						
小計	6(0.7%)	0	6(0.7%)	20(0.7%)	0	20(0.6%)
背部痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
筋肉痛	2(0.2%)	0	2(0.2%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
関節痛	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
筋痙縮	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
筋骨格痛	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
筋骨格硬直	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
変形性関節症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
滑液包炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
四肢不快感	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
四肢痛	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
変形性脊椎症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
腱鞘炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
血管障害						
小計	2(0.2%)	1(1.9%)	3(0.3%)	18(0.6%)	2(0.6%)	20(0.6%)
高血圧	0	1(1.9%)	1(0.1%)	8(0.3%)	1(0.3%)	9(0.3%)
ほてり	0	0	0	4(0.1%)	0	4(0.1%)
低血圧	0	0	0	2(<0.1%)	1(0.3%)	3(<0.1%)
潮紅	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
末梢冷感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
末梢動脈閉塞性疾患	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
小計	5(0.6%)	1(1.9%)	6(0.7%)	16(0.5%)	3(0.9%)	19(0.6%)
あくび	4(0.5%)	1(1.9%)	5(0.6%)	4(0.1%)	1(0.3%)	5(0.2%)
咳嗽	1(0.1%)	0	1(0.1%)	3(<0.1%)	1(0.3%)	4(0.1%)
鼻漏	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
鼻出血	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 副作用発現状況一覧表(つづき)

副作用	日 本 人			全 体		
	2段階増量群 <sup>a</sup> 853例	1段階増量群 <sup>b</sup> 52例	計 <sup>a</sup> 905例	2段階増量群 <sup>c</sup> 3,011例	1段階増量群 <sup>d</sup> 316例	計 <sup>e</sup> 3,327例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合 計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
しゃっくり	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
息詰まり感	0	0	0	0	1(0.3%)	1(<0.1%)
鼻閉	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
湿性咳嗽	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
くしゃみ	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
感染症および寄生虫症						
小計	1(0.1%)	0	1(0.1%)	18(0.6%)	0	18(0.5%)
インフルエンザ	0	0	0	4(0.1%)	0	4(0.1%)
上気道感染	0	0	0	4(0.1%)	0	4(0.1%)
鼻咽頭炎	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
気管支炎	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
副鼻腔炎	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
カンジダ感染	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
結膜炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
耳感染	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮膚真菌感染	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
歯肉炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
注射部位感染	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
迷路炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
尿路感染	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
血液およびリンパ系障害						
小計	4(0.5%)	2(3.8%)	6(0.7%)	9(0.3%)	2(0.6%)	11(0.3%)
好中球減少	4(0.5%)	2(3.8%)	6(0.7%)	6(0.2%)	2(0.6%)	8(0.2%)
貧血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
好中球増加症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
耳および迷路障害						
小計	2(0.2%)	0	2(0.2%)	8(0.3%)	2(0.6%)	10(0.3%)
回転性めまい	0	0	0	4(0.1%)	1(0.3%)	5(0.2%)
耳鳴	2(0.2%)	0	2(0.2%)	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
乗物酔い	0	0	0	1(<0.1%)	1(0.3%)	2(<0.1%)
肝胆道系障害						
小計	1(0.1%)	0	1(0.1%)	8(0.3%)	0	8(0.2%)
脂肪肝	0	0	0	3(<0.1%)	0	3(<0.1%)
胆嚢炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
急性胆嚢炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
慢性胆嚢炎	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
胆石症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
薬物性肝障害	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
免疫系障害						
小計	1(0.1%)	0	1(0.1%)	7(0.2%)	0	7(0.2%)
過敏症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	5(0.2%)	0	5(0.2%)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
薬物過敏症	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
腎および尿路障害						
小計	3(0.4%)	0	3(0.3%)	6(0.2%)	1(0.3%)	7(0.2%)
頻尿	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
尿管結石	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現状況一覧表(つづき)

副作用	日 本 人			全 体		
	2段階増量群 <sup>a</sup> 853例	1段階増量群 <sup>b</sup> 52例	計 <sup>a</sup> 905例	2段階増量群 <sup>c</sup> 3,011例	1段階増量群 <sup>d</sup> 316例	計 <sup>e</sup> 3,327例
	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)	発現例数(率)
合 計	506(59.3%)	42(80.8%)	548(60.6%)	1,470(48.8%)	128(40.5%)	1,598(48.0%)
黄疸尿	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
排尿困難	0	0	0	0	1(0.3%)	1(<0.1%)
血尿	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
尿臭異常	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
小計	1(0.1%)	0	1(0.1%)	6(0.2%)	0	6(0.2%)
甲状腺新生物	0	0	0	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
胃癌	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
遠隔転移を伴う新生物	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
膵癌	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
腎新生物	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症						
小計	1(0.1%)	0	1(0.1%)	5(0.2%)	0	5(0.2%)
挫傷	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
肉離れ	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
処置による悪心	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
処置による疼痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
皮下血腫	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
内分泌障害						
小計	1(0.1%)	0	1(0.1%)	2(<0.1%)	0	2(<0.1%)
甲状腺C細胞過形成	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
慢性甲状腺炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
生殖系および乳房障害						
小計	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
自発陰茎勃起	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
外科および内科処置						
小計	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)
抜歯	0	0	0	1(<0.1%)	0	1(<0.1%)

安全性評価試験のすべての有害事象を ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョン 17.1 を用いてコード化した。

a：EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験、LTS10888 試験、SFY13476 試験、LTS12809 試験

b：EFC6018 試験、LTS10888 試験

c：EFC618 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験、EFC6014 試験、EFC6016 試験、EFC10743 試験、EFC6019 試験、EFC10780 試験、LTS10888 試験、SFY13476 試験、LTS12809 試験

d：EFC6108 試験、EFC10743 試験、LTS10888 試験

### 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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場所より 2～3 cm 離して注射すること。

14.2.3 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(解説)

14.1.1 本剤を使用する際には、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を行うこと。

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など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。

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。

14.2.3 本剤は必ず皮下に注射する。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。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

15.1 本剤はペプチド製剤であり、臨床試験において抗リキシセナチド抗体の発現が認められている。しかしながら、抗体陽性患者と陰性患者では HbA1c 変化量は類似しており、かつ全般的な安全性プロファイルに差は認められなかった。

なお、承認時までの臨床試験成績に、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験成績を追加し、注射部位反応の発生頻度を更新した。

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

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

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.8 参照]

15.2.2 ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イ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 µg、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部への影響（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 類薬と同様にラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験において、臨床用量に比べ高用量で非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。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。臨床試験においては甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった。

他の GLP-1 受容体作動薬同様にラット及びマウスの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おり、本剤の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ことより設定した。

15.2.2 ラットでの生殖試験では精巣及び精巣上部に影響は認められなかったが、イヌにリキシセナチドを投与すると精巣及び精巣上部に可逆的な影響が認められた。しかしながら、健康成人男性に投与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。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目項目

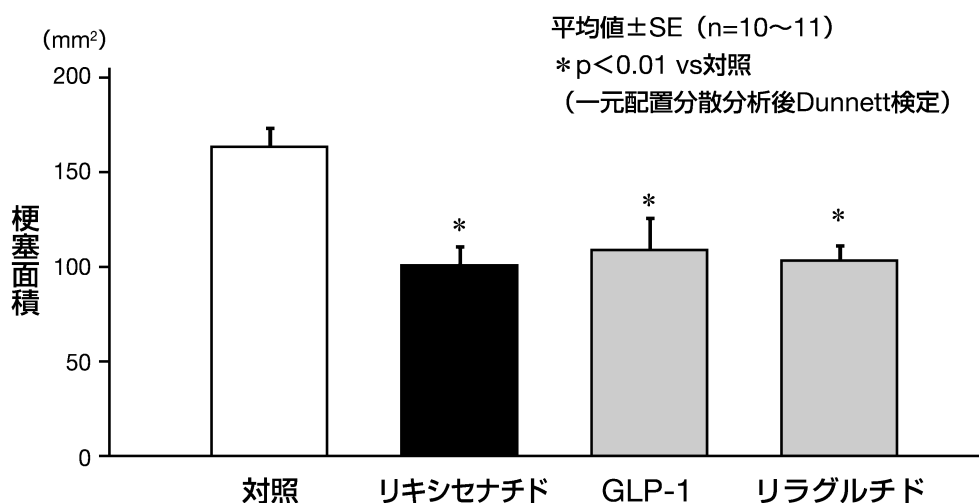
### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

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）<sup>48)</sup>

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。



図Ⅷ-1. 左心室の梗塞面積に対する各薬剤の影響

試験方法: 左冠動脈の左前下行枝 (LAD) 閉塞の 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）<sup>49)</sup>

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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目項目

表Ⅸ-1. 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 3.6 μg/マウス/日で、その後の 12 週間は 5.04 μg/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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 安全性薬理試験<sup>50)</sup>

#### ① 中枢神経系に及ぼす影響（ラット、マウス）

ラットにリキシセナチド 0.1～500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したところ、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与で1例に一過性の筋緊張がみられ、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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 20～2,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与した結果では、すべ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。

#### ② 心血管系に及ぼす影響（ラット、イヌ）

無麻酔ラットにおいて、リキシセナチド 50～500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与したところ、わずかな平均動脈圧の上昇が認められた。

麻酔イヌにおいて、リキシセナチド 0.1～10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与したところ、いずれの用量においてもリキシセナチドの影響は認められなかった。

#### ③ 呼吸器系に及ぼす影響（イヌ）

麻酔イヌにおいて、リキシセナチド 0.1～10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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。

表Ⅸ-2. 一般薬理作用一覧表<sup>50)</sup>

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	
中枢神経系に対する作用	一般行動	Irwin's テスト	ラット雄(6)	静脈内	0.1～500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	影響なし
	自律神経系	Irwin's テスト	ラット雄(6)	静脈内	0.1～500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ：一過性の筋緊張の低下 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	影響なし
	運動機能	Irwin's テスト	ラット雄(6)	静脈内	0.1～500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	影響なし
心血管系に対する作用	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	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	<i>in vitro</i>	10, 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$	hERG 電流抑制率 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ：12.5% 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ：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, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	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, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上：平均動脈圧 (MAP) 及び血糖値上昇,
			ラット雄(4)	静脈内	500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	影響なし
			ラット雄(4)	静脈内	50, 150, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	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), 心電図 (ECG) パラメータ	イヌ雄(2) 雌(2)	静脈内	0.1, 1.0, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	影響なし
	インスリン・グルカゴンとの併用	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	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	心拍数：リキシセナチド単独 (リ単)： +5±1.6bpm インスリン単独 (イ単)： +15±5.2 併用：+16±5.3 QT 間隔：リ単：影響なし イ単：+15±4.5 ms 併用：+15±4.5 K 濃度：リ単：影響なし イ単：-1.0±0.25 mmol/L 併用：-1.1±0.25
対呼吸器系に及ぼす作用	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, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	影響なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-3. 単回投与毒性<sup>51)</sup>

動物種	投与経路	概略の致死量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
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

### (2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-4. 反復投与毒性試験<sup>52)</sup>

動物種	投与経路	投与期間	投与量 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID]	無毒性量 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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ヵ月間	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 <sup>a</sup>	250(雌) 20(雄)	雌はなし 精巢の精子低形成及び精子うっ滞
	皮下	12ヵ月間	0, 2, 200, 1000 <sup>b</sup>	1000(雌) 2(雄)	雌はなし 精細管の空胞化と萎縮を伴う精巢の精子低形成及び精子うっ滞、精巢上体管の拡張と変性を伴う精巢上体の精子減少/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 $2\mu\text{g}/\text{kg}$  BIDから始め3日ごとに増量し、31日後に最高用量の $200\mu\text{g}/\text{kg}$  BIDとなるようにした。高用量は $2\mu\text{g}/\text{kg}$  BIDから始め3日ごとに増量し、85日後に最高用量の $1000\mu\text{g}/\text{kg}$  BIDとなるようにした。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>53)</sup>

Sprague Dawley ラットにリキシセナチドを 2、29、414  $\mu$ g/kg BID の用量及び 1 mL/kg (2  $\times$  0.5 mL/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  $\mu$ g/kg BID であった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験<sup>54)</sup>

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  $\mu$ 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  $\mu$ g/kg BID 群においてのみ統計学的有意差が見られたが、3 g 未満及び 2.5 g 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、2.5  $\mu$ g/kg BID 群の 1 例に小眼球症が、35  $\mu$ g/kg BID 群の 1 例に無眼球症が見られ、35  $\mu$ g/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 35  $\mu$ g/kg BID 群における各 1 例の発育遅延生存胎児並びに 500  $\mu$ g/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 (35  $\mu$ g/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 500  $\mu$ g/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 35  $\mu$ g/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 2.5  $\mu$ g/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、250  $\mu$ g/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。

250  $\mu$ g/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 (2.5  $\mu$ g/kg BID 群の 1 例及び 25  $\mu$ g/kg BID 群の 1 例)、全体幹の欠損、内臓の部分的な存在 (25  $\mu$ g/kg BID 群の 1 例)、臍帯ヘルニア (250  $\mu$ g/kg BID 群の 1 例) 及び神経管の閉鎖不全 (二分脊椎) (2.5

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

$\mu$  g/kg BID 群の 1 例)であった。なお、250  $\mu$  g/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(250  $\mu$  g/kg BID 群の 1 例)及び胆嚢欠損(25  $\mu$  g/kg BID 群の 1 例及び 250  $\mu$  g/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。

25  $\mu$  g/kg BID 群の 1 例及び 250  $\mu$  g/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 25  $\mu$  g/kg BID 群に認められ、250  $\mu$  g/kg BID 群では顕著に増加していた。2.5  $\mu$  g/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、250  $\mu$  g/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、2.5  $\mu$  g/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、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 0.15  $\mu$  g/kg BID、胎児に関する無毒性量は 2.5  $\mu$ g/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<sup>55)</sup>

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、200  $\mu$  g/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 200  $\mu$  g/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 200  $\mu$  g/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 200  $\mu$  g/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 2  $\mu$  g/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。包皮開裂及び膈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 2  $\mu$  g/kg BID であった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ－５．生殖発生毒性試験<sup>53-55)</sup>

試験名	動物種	投与経路	投与期間	投与量 ( $\mu$ g/kg BID)	無毒性量 ( $\mu$ g/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日～17日	0、2.5、35、500	2.5未満
	ウサギ 20例×4群	皮下	妊娠6日～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日～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

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性<sup>56)</sup>

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。

#### 2) がん原性<sup>57)</sup>

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、1000 $\mu$ g/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 40  $\mu$ g/kg BID で最も高く、同様な抗体価が 200 及び 1000  $\mu$ g/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、触知可能な腫瘤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。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

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。1000  $\mu$ g/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、200  $\mu$ g/kg BID（曝露量比：272 倍）投与群の雄及び 1000  $\mu$ g/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 40  $\mu$ g/kg BID（曝露量比：9.3 倍）、雌では 200  $\mu$ g/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、1000  $\mu$ g/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 40  $\mu$ g/kg BID で最も高く、同様な抗体価が 200 及び 1000  $\mu$ g/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、触知可能な腫瘤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 C 細胞癌がヒトの 4000 倍以上の曝露量比である 200 及び 1000  $\mu$ g/kg BID 群で見られたが、40  $\mu$ g/kg BID 群では認められなかった。

ADA：抗薬物（リキシセナチド）抗体（Anti-drug antibody）

## 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：リキシセナチド 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

- ・使用前は凍結を避け、2～8℃に遮光して保存。
- ・使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。
- ・使用開始後30日以内に使用すること。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

##### 20. 取扱い上の注意

20.1 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。

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

「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

<留意事項>

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること。

〔VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目〕参照

- ・本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（重要な基本的注意(5)一部抜粋）
- ・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。（重要な基本的注意(6)一部抜粋）
- ・本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。（重要な基本的注意(8)）
  - 1) 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。
  - 2) 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。
  - 3) 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

<患者用使用説明書>

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

取扱説明書：有り

## X. 管理的事項に関する項目

下記資料は、医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR にも掲載  
<https://e-mr.sanofi.co.jp/>

### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

300  $\mu$ g/3mL $\times$ 2 本

## 7. 容器の材質

カートリッジ：ガラス

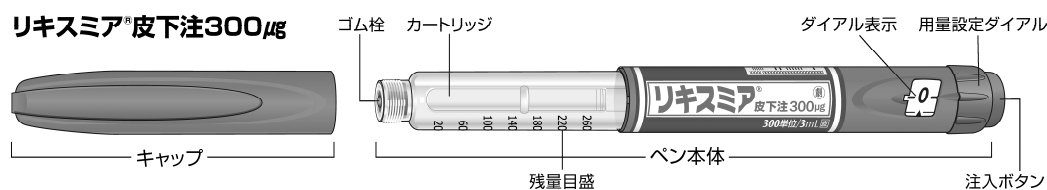
針刺し部の施栓：ゴム栓

キャップ：アルミニウム

注入器部分：ポリプロピレン、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

ラベル：ポリプロピレン

袋：ポリエチレン、ポリプロピレン



## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：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）

## 9. 国際誕生年月日

2013年1月7日（メキシコ）

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
リクスミア皮下注 300 $\mu$ g	2013年（平成25年）6月28日	22500AMX01003000

### 11. 薬価基準収載年月日

2013年（平成25年）8月27日

### 12. 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

効能又は効果追加年月日：2016年12月（平成28年）12月19日

効能又は効果：2型糖尿病

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日：2022年12月7日

再審査結果：「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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない」と公示され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

### 14. 再審査期間

8年：2013年（平成25年）6月28日～2021年（平成33年）6月27日

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
リクスミア皮下注 300 $\mu$ g	9桁：122670601	2499415G1024	622267001
	13桁：1226706010101		

### 17. 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) Drucker D.J. : Cell Metab. **3**(3) : 153-165, 2006 [LYX0027]
  - 2) Jones K.L, et al. : J. Nucl. Med. **37**(10) : 1643-1648, 1996 [LYX0028]
  - 3) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. **14**(10) : 910-917, 2012 [LYX0001]
  - 4) Seino Y., et al : Hom. Metab. Res. **47**(12) : 895-900, 2015 [LYX0598]
  - 5) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法 (国際共同治験) (EFC10887) [LYX-01]
  - 6) Rosenstock J., et al. : J. Diabetes Complications **28**(3) : 386-392, 2014 [LYX0454]
  - 7) Onishi Y., et al. : J. Diabetes Investig. **6**(2) : 201-209, 2015 [LYX0507]
  - 8) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法 (国際共同治験) (EFC6015) [LYX-02]
  - 9) Fonseca V.A. : Diabetes Care **35**(6) : 1225-1231, 2012 [LYX0006]
  - 10) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 単独療法 (国際共同治験) (EFC6018) [LYX-03]
  - 11) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 単独療法 (国内試験) (SFY13476) [LYX-39]
  - 12) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 経口血糖降下薬との併用療法 (国内試験) (LTS12809) [LYX-40]
  - 13) Seino Y., et al. : J. Diabetes Complications **29**(8) : 1304-1309, 2015 [LYX0600]
  - 14) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 2型糖尿病患者対象長期投与試験 (LTS10888) [LYX-06]
  - 15) Seino Y., et al. : Diabetes Obes. Metab. **16**(8) : 739-747, 2014 [LYX0465]
  - 16) 社内資料 : 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) [LYX-04]
  - 17) Ranter R. E., et al. : Diabet. Med. **27**(9) : 1024-1032, 2010 [LYX0013]
  - 18) 社内資料 : 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相プラセボ対照試験 (DRI6012) [LYX-05]
  - 19) 社内資料 : 薬理試験 GLP-1 受容体結合試験 (in vitro) [LYX-07]
  - 20) 社内資料 : 薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (in vitro) [LYX-08]
  - 21) Kapitza C., et al. : Diabetes Obes. Metab. **15**(7) : 642-649, 2013 [LYX0005]
  - 22) Tews D., et al. : Horm. Metab. Res. **40**(3) : 172-180, 2008 [LYX0098]
  - 23) 社内資料 : 薬理試験 血糖降下作用 (イヌ) [LYX-09]
  - 24) 社内資料 : 薬理試験 血糖降下作用 (ラット) [LYX-10]
  - 25) 社内資料 : 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相実薬対照試験 (PDY10931) [LYX-11]
  - 26) Becker R.H., et al. : Diabetes Obes. Metab. **16**(9) : 793-800, 2014 [LYX0466]
  - 27) 社内資料 : 2型糖尿病患者対象第Ⅰ相プラセボ対照試験 (PDY10433) [LYX-13]
  - 28) 社内資料 : 薬理試験 インスリン分泌促進作用 (マウス) [LYX-12]
  - 29) Lorenz M., et al. : Regul. Pept. **185** : 1-8, 2013 [LYX0010]
  - 30) 社内資料 : 薬理試験 胃内容物排出遅延作用 (マウス) [LYX-14]
  - 31) 社内資料 : 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [LYX-15]
  - 32) 社内資料 : 高齢健康被験者 単回皮下投与試験 [LYX-16]
  - 33) 社内資料 : 過体重及び肥満被験者 投与部位の検討 [LYX-17]

## XI. 文 献

---

- 34) 社内資料：健康被験者 アセトアミノフェンとの相互作用試験 [LYX-18]
- 35) 社内資料：健康被験者 経口避妊薬との相互作用試験 [LYX-19]
- 36) 社内資料：健康被験者 ワルファリンとの相互作用試験 [LYX-20]
- 37) 社内資料：健康被験者 ラミプリルとの相互作用試験 [LYX-21]
- 38) 社内資料：健康被験者 アトルバスタチンとの相互作用試験 [LYX-22]
- 39) 社内資料：健康被験者 ジゴキシンの相互作用試験 [LYX-23]
- 40) 社内資料：薬物動態試験（参考：バイオアベイラビリティ） [LYX-41]
- 41) 社内資料：ヒト血漿タンパク結合率（in vitro）（LPR0930試験） [LYX-24]
- 42) 社内資料：薬物動態試験（ラット） [LYX-25]
- 43) 社内資料：胎盤関門通過性薬物動態試験（ラット） [LYX-26]
- 44) 社内資料：乳汁移行性薬物動態試験（ラット） [LYX-27]
- 45) 社内資料：薬物動態試験（代謝部位及び経路） [LYX-42]
- 46) 社内資料：薬物動態試験（in vitro） [LYX-28]
- 47) 社内資料：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） [LYX-43]
- 48) 社内資料：虚血再灌流誘発性傷害検討試験（ラット） [LYX-29]
- 49) 社内資料：アテローム動脈硬化性プラーク形成試験（マウス） [LYX-30]
- 50) 社内資料：一般薬理作用 [LYX-31]
- 51) 社内資料：単回投与毒性試験 [LYX-32]
- 52) 社内資料：反復投与毒性試験 [LYX-33]
- 53) 社内資料：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 [LYX-34]
- 54) 社内資料：生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験 [LYX-35]
- 55) 社内資料：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 [LYX-36]
- 56) 社内資料：遺伝毒性試験 [LYX-37]
- 57) 社内資料：がん原性試験 [LYX-38]

### 2. その他の参考文献

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

本剤は世界各国で同時期に申請をおこない、2013年1月7日にメキシコで承認を取得した。

欧州では2013年2月に承認され、米国では2016年7月に承認した。現在では、多くの欧州諸国をはじめとし、79カ国以上で承認を取得し、40カ国以上の国と地域で発売されている。

(2016年9月現在)

国名	米国	欧州
販売名	Adlyxin™	Lyxumia®
規格 ・ 含量	10 $\mu$ g 投与用 (green) : 1キット 3mL (リキシセナチド 50mg/mL) 20 $\mu$ g 投与量 (burgundy) : 1キット 3mL (リキシセナチド 100mg/mL)	10 $\mu$ g 投与用 (green) : 1キット 3mL (リキシセナチド 50mg/mL) 20 $\mu$ g 投与量 (purple) : 1キット 3mL (リキシセナチド 100mg/mL)
効能 ・ 効果	アドリキシンは食事及び運動療法に加えて成人2型糖尿病における血糖コントロールの改善のために使用する。	リクスマリアは食事及び運動療法で血糖がコントロールされない成人2型糖尿病患者において、経口血糖降下薬及び/又は基礎インスリン製剤と併用して血糖値をコントロールするために使用する。
用法 ・ 用量 (要約)	<p>開始用量:10<math>\mu</math>g を1日1回投与から開始し、14日間投与する。</p> <p>維持用量:15日目から20<math>\mu</math>g を1日1回投与する。</p> <p>投与方法に関する重要な注意</p> <p>アドリキシンの初回使用に先立ち、患者及びその介護者にペンの使用方法に関する指導を行うこと。</p> <p>指導には、注射訓練を含めること。</p> <p>使用前に目視にて確認すること。アドリキシンは無色澄明である。</p> <p>粒子や変色が認められる場合には使用しないこと。</p> <p>皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に1日1回行うこと。</p> <p>注射部位は毎回変更し、同じ部位を使用しないこと。</p> <p>1日の最初の食事の前1時間以内に投与し、可能な限り、毎日同じ食事前とするよう患者に指導すること。</p> <p>投与を忘れた場合は、次の食事の前1時間以内に投与する。</p> <p>個装箱に入れ、遮光して保管し、使用開始から14日経過したものは破棄するよう指導すること。</p> <p>アドリキシンをスルホニルウレア剤又は基礎インスリンに追加する場合、低血糖の潜在的リスクがある。併用投与するスルホニルウレア剤又は基礎インスリンの減量が必要となることがある。</p>	<p>開始用量:10<math>\mu</math>g を1日1回投与から開始し、14日間投与する。</p> <p>維持用量:15日目から20<math>\mu</math>g を1日1回投与する。開始用量としてリクスマリア10<math>\mu</math>g含有製剤が用意されている。</p> <p>維持用量としてリクスマリア20<math>\mu</math>g含有製剤が用意されている。</p> <p>リクスマリアは1日1回、食前1時間以内に注射する。</p> <p>いずれの食事前でもよいが、どれか1つを選択し、毎日同じ食事の前に注射することが望ましい。</p> <p>リクスマリアを注射し忘れた場合は次の食事の前1時間以内に注射する。</p> <p>リクスマリアをメトホルミンに追加する場合、メトホルミンの現行用量は変えなくともよい。</p> <p>リクスマリアをスルホニルウレア剤あるいは基礎インスリンに追加する場合、低血糖のリスクを回避するためにスルホニルウレア剤あるいは基礎インスリンの減量を考慮することがある。</p> <p>低血糖を回避するためにリクスマリアとスルホニルウレア剤及び基礎インスリンとを併用してはならない。</p> <p>リクスマリア投与の際に血糖値の測定は特に必要ない。しかしながら、経口血糖降下薬あるいは基礎インスリンと併用する場合は、スルホニルウレア剤あるいは基礎インスリンの用量調節のために血糖値の測定あるいは自己測定が必要になることがある。</p>

## XII. 参考資料

	<p><u>特別な患者集団</u></p> <p><u>高齢者</u> 第Ⅱ相及び第Ⅲ相対照臨床試験では、治験薬の投与を受けた患者のうち 1837 例 (25%) が 65 歳以上であり、288 例 (4%) は 75 歳以上であった。これら的高齢者と若年者との間に安全性及び有効性の全般的な差はみられなかったが、個々の感受性については除外できない。</p> <p><u>腎機能障害</u> 軽度の腎機能障害患者 (eGFR : 60 ~ 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) では、用量調整は不要であるが、このような患者には低血糖、悪心及び嘔吐が高確率で認められるため、アドリキシンによる副作用及び腎機能の変化に対する十分な観察が推奨される。 心血管アウトカム試験では、アドリキシンの投与を受けた 665 例 (22%) の患者は中等度の腎機能障害 (eGFR : 30 ~ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) であった。中等度の腎機能障害患者に対しては、用量調整は不要であるが、このような患者では脱水、急性腎不全及び慢性腎不全悪化に至る可能性があるため、本剤による消化器系の副作用及び腎機能の変化に対する十分な観察が推奨される。重度の腎機能患者における臨床試験例は少なく、すべての対照試験で本剤の投与を受けた重度の腎機能患者 (eGFR : 15 ~ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) は 5 例しかない。これらの患者ではリキシセナチドの曝露量は多かった。本剤の投与を受けた重度の腎機能患者に対しては、消化器系の副作用及び腎機能の変化の発現について十分に観察すること。 末期の腎疾患患者 (eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) における治療例がないため、これらの患者へのアドリキシンの使用は推奨されない。</p> <p><u>小児への投与</u> 18 歳未満の小児患者におけるアドリキシンの安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>(2016 年 7 月)</p>	<p><u>特別な患者集団</u></p> <p><u>高齢者 (65 歳以上)</u> 用量調節の必要はない。75 歳以上の患者における使用経験は限られている。</p> <p><u>腎障害患者</u> 軽度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 50-80mL/min) では用量調節の必要はない。中等度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 30-50mL/min) での使用経験は限られているので、注意して使用すること。重度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下) あるいは末期腎障害患者では使用経験がないので、これらの患者での使用は推奨されない。</p> <p><u>肝障害患者</u> 用量調節の必要はない。</p> <p><u>小児患者</u> 小児及び 18 歳未満の思春期患者における安全性及び有効性は確立していない。データがない。</p> <p><u>投与方法</u> リキシミアは大腿、腹部あるいは上腕に皮下注射する。静脈内あるいは筋肉内に投与してはならない。</p> <p>(2016 年 5 月)</p>
承認年月	2013 年 7 月	2013 年 2 月

### 本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	2 型糖尿病
用法及び用量	通常、成人には、リキシセナチドとして、20 µg を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 10 µg から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 µg に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 µg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 20 µg を超えないこと。



## 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）

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3（2013年4月オーストラリア添付文書）
---	------------------------

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(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.

記載内容：USE IN PREGNANCY (CATEGORY B3)

There are no adequate data from the use of Lyxumia in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown. Lyxumia should not be used during pregnancy and the use of insulin is recommended instead.

If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Lyxumia should be discontinued.

Foetal growth retardation, skeletal abnormalities and delayed ossification occurred in rats treated during gestation to maternally toxic doses resulting in exposures  $\geq 0.5$ -fold the mean exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). In rabbits, impaired ossification and increased incidences of sternebrae abnormalities and rib variations were observed at maternally toxic doses ( $\geq 50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  subcutaneously) yielding exposures  $\geq 40$ -fold the mean exposure at the MRHD.

In the pre-/postnatal toxicity study in rats subcutaneous treatment with lixisenatide during gestation and lactation caused slightly increased pup mortality at  $200\mu\text{g}/\text{kg}$  BID and decreased growth in male pups, and slightly decreased suckling and minor developmental delay in fur growth at 20 and  $200\mu\text{g}/\text{kg}$  BID (occurring in conjunction with maternal toxicity). No functional or behavioural toxicity was observed in the offspring of rats administered lixisenatide at doses up to  $200\mu\text{g}/\text{kg}$  BID.

## XII. 参考資料

米国添付文書：Pregnancy

### Risk Summary

The limited available data with lixisenatide in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations]. Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to lixisenatide during pregnancy. ADLYXIN should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

### Clinical Considerations

#### Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.

本邦における妊婦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。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトに1回20 $\mu$ 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。

### (2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年7月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of ADLYXIN have not been established in pediatric patients below 18 years of age.
欧州の添付文書 (2016年5月)	Paediatric population The safety and efficacy of lixisenatide in children and adolescents less than 18 years of age have not yet been established. No data are available. Method of administration Lyxumia is to be injected subcutaneously in the thigh, abdomen or upper arm. Lyxumia should not be administered intravenously or intramuscularly.

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

