

# リクスミア®皮下注300 $\mu$ g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

**サノフィ株式会社**

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

---

Total number of pages: 20

## 目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1
目 次 .....	2
表 目 次 .....	3
図 目 次 .....	3
略号と用語の定義 .....	3
起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	5
1 開発の背景 .....	5
1.1 背景 .....	5
1.2 本剤の薬理学的分類 .....	6
2 開発の経緯 .....	7
2.1 非臨床試験 .....	7
2.2 臨床試験 .....	8
2.2.1 臨床開発の概略 .....	9
2.2.2 主な臨床試験の概略 .....	11
2.2.2.1 第Ⅱ相試験 .....	11
2.2.2.2 第Ⅲ相試験 .....	11
2.2.3 開発の経緯図 .....	13
3 まとめ .....	17
4 海外で開発中の製剤 .....	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
- リクスミア皮下注

5	参考文献 .....	19
---	------------	----

## 表 目 次

表 1	リキシセナチドに係る開発の経緯図.....	14
-----	-----------------------	----

## 図 目 次

図 1	- リキシセナチドのアミノ酸配列.....	5
図 2	-臨床データパッケージ .....	10

## 略号と用語の定義

DPP-4:	dipeptidyl peptidase-4 / ジペプチジルペプチダーゼ 4
FPG:	fasting plasma glucose / 空腹時血漿グルコース
GLP-1:	glucagon-like peptide 1 / グルカゴン様ペプチド 1
HbA1c:	glycosylated hemoglobin / ヘモグロビン A1c
ICH:	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
PD:	pharmacodynamic(s) / 薬力学

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- リクスマミア皮下注

PK:	pharmacokinetic(s) / 薬物動態
PPG:	postprandial plasma glucose / 食後血漿グルコース
SU 剤:	sulfonylurea / スルホニルウレア剤
TEAE:	treatment-emergent adverse event
TTC:	Threshold of toxicological concern / 毒性学的懸念の閾値

## 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

リキシセナチド（開発コード：AVE0010）は44個のアミノ酸からなるペプチドで、C末端のアミノ酸がアミド化されており、exendin-4に類似した構造を持つ化合物である。リキシセナチドのアミノ酸配列は図1に示すとおりである。

図1 - リキシセナチドのアミノ酸配列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>

リキシセナチドは Zealand Pharma A/S により創製・開発され、その後はサノフィ・アベンティス社により2型糖尿病治療薬として開発されたグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 受容体作動薬である[2.2.3 開発の経緯図]。

## 1 開発の背景

### 1.1 背景

糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり、その成因から主に1型糖尿病及び2型糖尿病に分類される(1)。本邦の糖尿病患者の少なくとも90%以上を占める2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレス等の環境因子及び加齢が関与して発症する(2)。平成19年(2007年)国民健康・栄養調査結果の概要(健康局総務課生活習慣病対策室)によると、糖尿病有病者は“糖尿病が強く疑われる人〔ヘモグロビン A1c (HbA1c) (日本糖尿病学会：JDS 値)が6.1%以上、又は、質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人〕”が約890万人、“糖尿病の可能性を否定できない人〔HbA1c (JDS 値)が5.6%以上6.1%未満〕”が約1320万人と推計されている。この推計は、2002年の調査と比較しそれぞれ150万人及び440万人、また、1997年の調査と比較してそれぞれ200万人及び640万人と大幅に増加している(3)。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 - リクスミア皮下注

HbA1c の低下を指標とする血糖値の改善は、2 型糖尿病患者における細小血管合併症（糖尿病網膜症、糖尿病腎症、及び糖尿病神経障害）の発症及び進行防止につながるということが報告されている(4)。また、過体重、高血圧、及び脂質異常症等の合併症は、心血管系リスクを増加させるため、これらにも対処する必要がある。

2 型糖尿病の治療は、食事療法及び運動療法が基本であり、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始される(5)。薬物療法の選択肢として作用機序の異なった様々な血糖降下剤（経口剤及び注射剤）があり、個々の患者の病態に応じて、薬剤が選択される。単独療法において HbA1c の目標値に到達しない場合には、異なる作用機序による薬剤の上乗せ併用療法を考慮し、2 種類以上の薬剤による併用療法を検討する。しかし、このような併用療法を行っても、多くの患者で十分な血糖コントロールが得られていない(6)。また、糖尿病治療薬は、それぞれの薬剤の特性によって禁忌や副作用が異なり、注意が必要である。例えば、メトホルミン塩酸塩による胃腸障害及び乳酸アシドーシス、スルホニルウレア（SU）剤、グリニド系薬剤及びインスリンによる体重増加及び低血糖のリスク、チアゾリジン系薬剤による体重増加、体液貯留及び心不全のリスク、並びに  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤による胃腸障害が挙げられる(7)。このように、すべての患者に対して有効かつ安全な薬剤はなく、依然として新たな糖尿病治療のメディカルニーズがある。

したがって、体重増加を伴わずに HbA1c 値を改善し、低血糖のリスクが低く、心血管系に悪影響を及ぼさず、かつ、患者にとって使いやすい糖尿病治療薬が臨床上必要とされている。インクレチン関連薬はこの必要性に応じた治療選択肢であり(8)、(9)、インクレチン関連薬として開発されたリキシセナチドは、現在の治療法で効果不十分な患者に適した新たな治療選択肢であると考えている。

## 1.2 本剤の薬理学的分類

GLP-1 は、栄養素の代謝に関連するインクレチンホルモンであり、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、胃内容排出の遅延、及び体重の減少等の作用が知られている(10)。2 型糖尿病患者では GLP-1 の分泌量が低下しているが、GLP-1 を外部から投与した場合の作用は損なわれない(11)。GLP-1 の膵臓への作用はグルコース依存的であり、グルコース濃度が約 80 mg/dL (4.3 ~4.5 mmol/L) 未満ではインスリン分泌を増強しないため、低血糖の発現リスクを軽減すると考えられる(12),(13)。また、膵外作用としては、胃内容物排出の遅延、摂食抑制及び満腹感の増加がある。これらの作用により、血糖コントロールを改善するだけでなく体重を減少させる。非臨床試験により、GLP-1 の作用によって膵  $\beta$  細胞の増殖促進、 $\beta$  細胞機能改善作用、及びアポトーシス低下を起こすことも報告されている(14)。更に、非臨床及び臨床のエビデンスから、内因性の GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は、心血管系に好ましい影響を及ぼすことが示唆されている(15)、(16)。

ヒトにおける循環血中での GLP-1 の活性体は、GLP-1 (7-36) アミドである。GLP-1 は、体内に広く存在する内因性タンパク分解酵素、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) により N 末端がすばや

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### - リクスミア皮下注

く切断されるため、循環血中での消失半減期が極めて短い(90~120秒)(17)。GLP-1の血糖コントロールに対する多様な作用を期待して、インクレチン関連薬〔DPP-4阻害剤及びDPP-4分解に対して抵抗性のあるヒトGLP-1受容体作動薬〕の開発が精力的に行われてきた。

リキシセナチドはDPP-4による切断に抵抗性を示すexendin-4の構造に類似したGLP-1受容体作動薬であり、2型糖尿病患者で良好な血糖コントロールを得るための新たな治療選択肢として開発した。

リキシセナチドは、GLP-1受容体に結合することによってインスリン分泌を促進する。一方、現在、本邦で2型糖尿病患者に広く使われているSU剤は、SU受容体に結合することによってインスリン分泌を促進する。このような作用機序の違いから、リキシセナチドは、従来の糖尿病治療薬で良好な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対しても高血糖を改善すると考えられる。また、GLP-1受容体作動薬と経口血糖降下剤を併用した場合だけでなく、GLP-1受容体作動薬と基礎インスリンを併用した場合の有効性も明らかになってきていることから(18)、(19)、GLP-1受容体作動薬と基礎インスリンの併用は、体重を増やすことなく、GLP-1受容体作動薬による食後血糖のコントロールと基礎インスリンによる空腹時血糖のコントロールのいずれも期待でき、臨床的意義が大きいと考えられる。

このような状況を鑑みて、リキシセナチドの臨床開発では、2型糖尿病患者を対象にリキシセナチドの単独投与及び基礎インスリンを含む1剤又は2剤の他の糖尿病治療薬との併用療法による試験を実施し、良好な結果が得られたことから、今般リキシセナチドの製造販売承認申請を行うものである。

なお、本製造販売承認申請は、欧州、米国をはじめ、世界各国で同時期に申請をするものであり、欧州規制当局には2017年12月に申請を行った。

## 2 開発の経緯

### 2.1 非臨床試験

薬効薬理試験として、リキシセナチドの効力、選択性及び作用機序を明らかにするために、種々の*in vitro*及び*in vivo*試験を実施した。また、リキシセナチドの抗糖尿病薬としての可能性を評価するために、各種動物の様々な糖尿病及び非糖尿病モデル動物を用いた非臨床薬理試験を実施し、グルコース応答性インスリン分泌、経口耐糖能、胃内容排出、血糖値、摂餌量、体重及びHbA1cに対するリキシセナチドの作用を検討した。さらに、リキシセナチドの心臓保護作用及びアテローム動脈硬化抑制作用の有無を確認するため、ラット摘出心臓及びApoEノックアウトマウスを用いた試験を実施した。

薬物動態試験については、初期の試験実施時は十分に低い薬物濃度を定量できる測定法が確立されていなかったことから、多くの試験では、臨床用量を上回る高用量のリキシセナチドを投与し、評価

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 - リクスミア皮下注

を行った。リキシセナチドの組織内分布、胎盤通過性及び乳汁中分泌の検討は、放射性標識化合物を用いて実施した。また、ペプチドは代謝されてより低分子のペプチドとなり、最終的には個々のアミノ酸にまで分解されるため、代謝経路は一般的によく知られているものであるが、リキシセナチドの代謝経路の初期段階を確認するための試験を実施した。さらに薬物間相互作用の可能性を確認するため、ヒト CYP 阻害作用及び誘導作用並びにトランスポーター阻害作用についての試験を実施した。

全ての安全性薬理試験及び毒性試験については、開発初期のバッチを用いて実施したラットの心血管系に関する試験及びマウス単回投与毒性試験を除いて、臨床試験に用いられた代表的バッチを用いて実施した。

安全性薬理試験として、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン S7A 及び S7B に定められたコアバッテリー試験 (中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の機能に及ぼす影響) を実施した。リキシセナチドの毒性学的プロファイルは、ICH M3 ガイドラインに基づいて、標準的な動物種 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ) を用いた一連の *in vitro* 及び *in vivo* の標準的な試験により評価した。

リキシセナチドは合成ペプチドではあるが、低分子/新規化合物で要求されている薬理的性質に基づいた潜在的リスクを適切に評価するためのがん原性試験を含むすべての非臨床安全性試験について実施した。また、甲状腺、精巣及び精巣上体における GLP-1 受容体発現の作用機序に関する試験を実施した。

遺伝毒性不純物について TTC (毒性学的懸念の閾値) の概念を考慮し、予測される 1 日用量に基づき計算した許容濃度限界値を 1.5 µg/日と推定した。リキシセナチドの 20 µg (1 日最高投与量) を投与した場合、TTC 濃度計算値は 7.5% すなわち 75000 ppm であり、それは個別の未同定の不純物 (≤0.5%)、個別の同定された不純物 (≤1.0%) 及び特定された不純物の規格値よりも高く、さらに、ペプチドは遺伝毒性的性質を持たないと考えられることから、不純物/分解産物の遺伝毒性学的評価に関する試験は実施しなかった。

## 2.2 臨床試験

リキシセナチドは世界同時開発を行っている品目であり、20 年 月までに第 I 相試験 19 試験、第 II 相試験 4 試験、及び第 III 相試験 9 試験が完了した。このうち、第 II 相試験 1 試験 (PDY6797 試験) 及び第 III 相試験 3 試験 (EFC6018 試験、EFC6015 試験及び EFC10887 試験) は日本人患者を含む国際共同治験であり、第 III 相試験 1 試験 (LTS10888 試験) は日本のみで実施した試験である。

20 年 月 日 (カットオフ日) 時点で第 III 相試験 5 試験 (EFC6017 試験、EFC10781 試験、EFC11321 試験、EFC12261 試験、及び EFC11319 試験) が実施中であったことから、本申請においては補足的な安全性データとして死亡例及び重篤な有害事象のデータを示した。



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
- リクスミア皮下注

図 2 -臨床データパッケージ

	日本	海外	
第 I 相試験		単回投与試験 01-016 (2型糖尿病患者: ヒト初回投与試験) PDY10433 (2型糖尿病患者: インスリン初期分泌試験) BEQ11094 (健康被験者: BE試験: 50 µg/mL又は100 µg/mL) INT6052 (健康被験者: 経口避妊薬との相互作用試験) INT6863 (健康被験者: アセトアミノフェンとの相互作用試験) PDY11431 (健康被験者: 胆嚢駆出試験) PDY11941 (健康被験者: 低血糖クランプ法によるPD試験) PDY11824 (健康被験者: インスリン初期分泌試験) POP11814 (健康被験者[高齢者]: PK試験) POP6053 (腎機能障害者: PK試験) BDR6864 (非糖尿病肥満被験者: 投与部位別バイオアベイラビリティ試験)	
		反復投与試験 INT10408 (健康被験者: ワルファリンとの相互作用試験) INT10409 (健康被験者: アトルバスタチンとの相互作用試験) INT10782 (健康被験者: ラミプリルとの相互作用試験) INT10783 (健康被験者: ジゴキシンとの相互作用試験) TES6865 (健康被験者: QT延長試験) TES11807 (健康被験者: QT延長試験) POP11320 (健康被験者[中国人]: PK試験) TDR11215 (非糖尿病肥満被験者: 精子形成試験)	
	第 II 相試験		ACT6011 (2型糖尿病患者: 第II相プラセボ対照PK/PD試験: SU剤、メトホルミン、又はSU剤+メトホルミン併用) PDY10931 (2型糖尿病患者: 第II相実薬 [リラグルチド] 対照試験)
			PDY6797 (2型糖尿病患者: 第II相プラセボ対照PK/PD試験: SU剤又はSU剤+メトホルミン併用)
			DRI6012 (2型糖尿病患者: 第II相プラセボ対照用量反応試験: メトホルミン併用)
	第 III 相試験		EFC6018 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: 単独療法 [1段階増量法又は2段階増量法])
			EFC6015 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: SU剤又はSU剤+メトホルミン併用)
			EFC10887 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: 基礎インスリン又は基礎インスリン+SU剤併用)
			EFC6014 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: メトホルミン併用、朝投与又は夕投与)
			EFC6016 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: 基礎インスリン又は基礎インスリン+メトホルミン併用)
			EFC10743 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: メトホルミン併用、1段階増量法又は2段階増量法)
			EFC6019 (2型糖尿病患者: 第III相実薬 [エキセナチド] 対照試験: メトホルミン併用)
			EFC10780 (2型糖尿病患者: 第III相実薬 [シタグリブチン] 対照試験: メトホルミン併用)
			LTS10888 (2型糖尿病患者: 長期投与試験: 単独療法 [1段階増量法又は2段階増量法])
			評価資料 参考資料

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### - リクスミア皮下注

## 2.2.2 主な臨床試験の概略

### 2.2.2.1 第Ⅱ相試験

日本で最初の臨床試験である PDY6797 試験（二重盲検、ランダム化、並行群間比較、プラセボ対照）は、SU 剤単剤又は SU 剤+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 型糖尿病患者を対象に 20 年 月 から 20 年 月 まで実施され、リキシセナチド 5～30 µg 又は 10～30 µg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、5 週間又は 6 週間、段階的に用量増量して投与したときの、標準試験朝食によって誘導された血糖値の上昇に対するリキシセナチド最大忍容量の効果の評価を主要目的とした。また、主な副次目的として、日本人及び白人の 2 型糖尿病患者にリキシセナチドを 1 日 1 回及び 1 日 2 回、段階的に用量増量して投与したときの、標準試験朝食によって誘導された血糖値の上昇に対するリキシセナチド最大忍容量の効果について、投与群と人種の交互作用を評価した。

その結果、最大忍容量のリキシセナチド 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群共に、プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められ、この差は日本人及び白人のいずれでも統計的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。なお、投与群と人種の交互作用の検定は統計的に有意であった ( $p = 0.0074$ )。この交互作用は量的なもの、すなわち、両人種でリキシセナチドの治療効果が認められたが、その効果の大きさは白人患者よりも日本人患者の方が大きかった。これは、日本人患者ではベースライン時の BMI が低くインスリン感受性が高かったことから、より良好な薬力学的反応を示した可能性があると考えられた。日本人及び白人のいずれでも 10 µg と比べて 20 µg で効果が大きく、30 µg では 20 µg 以上の効果は認められなかった。

海外で実施された DRI6012 試験（二重盲検、ランダム化、並行群間比較、プラセボ対照）は 20 年 月 から 20 年 月 まで実施され、第Ⅲ相試験で使用する用量及び用法を決定するため、HbA1c の低下量を指標としてリキシセナチドの用量反応関係の探索を目的とした。この試験では、メトホルミン塩酸塩で治療中の 2 型糖尿病患者に対し、リキシセナチドの用量及び用法の組合せ 8 通り（5、10、20、30 µg を 1 日 1 回及び 5、10、20、30 µg を 1 日 2 回）又はプラセボを 13 週間投与して比較した結果、それぞれの投与方法（1 日 1 回又は 1 日 2 回）で用量反応関係が認められた。また、リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与による有効性及び良好な安全性プロファイルが示された。なお、20 µg より高用量を投与しても更なる有効性は得られず、胃腸障害の有害事象が増加した。

### 2.2.2.2 第Ⅲ相試験

国際共同治験である EFC6018 試験（二重盲検、ランダム化、4 群、並行群間比較、プラセボ対照）は 2 型糖尿病患者を対象に 20 年 月 から 20 年 月 まで実施され、リキシセナチドを 1 段階増量法（10 µg 1 日 1 回を 2 週間投与した後、維持用量 20 µg 1 日 1 回を投与）及び 2 段階増量法（10 µg 1

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### - リクスミア皮下注

日1回を1週間投与した後、15 µg 1日1回を1週間投与し、その後は維持用量 20 µg 1日1回を投与して12週間単剤投与したときの有効性及び安全性を検討した。

国際共同治験である EFC6015 試験（二重盲検、ランダム化、2群、並行群間比較、プラセボ対照）は20●●年●●月から20●●年●●月まで実施され、SU剤単剤又はSU剤+メトホルミン塩酸塩併用でコントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、リキシセナチドを2段階増量法で76週間以上、上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、有効性の主要評価は24週間とした。

国際共同治験である EFC10887 試験（二重盲検、ランダム化、2群、並行群間比較、プラセボ対照）は20●●年●●月から20●●年●●月まで実施され、基礎インスリン単剤又は基礎インスリン+SU剤併用でコントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、リキシセナチドを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した。基礎インスリンの用量は10単位/日以上とし、試験期間中は一定用量（±20%以内）で投与するものとした。

LTS10888 試験（非盲検、ランダム化、2群、並行群間比較、非対照）は20●●年●●月から20●●年●●月まで実施され、日本人2型糖尿病患者を対象に、リキシセナチドを1段階増量法及び2段階増量法で76週間単剤投与したときの安全性及び忍容性を検討した試験であった。なお、安全性の主要評価は24週間とした。

その結果、リキシセナチド1日1回投与は、他の糖尿病治療薬（SU剤又はSU剤+メトホルミン塩酸塩、基礎インスリン又は基礎インスリン+SU剤）との併用療法で、HbA1c値の低下を指標として良好な血糖コントロールが得られ、プラセボ対照試験3試験（EFC6018試験、EFC6015試験及びEFC10887試験）において、リキシセナチド群はプラセボ群と比較してHbA1c値の統計的に有意な低下を示した（いずれも  $p < 0.0001$ ）。なお、●●●●でも有効性が確認された。さらに、プラセボ対照試験3試験において、プラセボ群よりもリキシセナチド群で2時間食後血漿グルコース（PPG）値を統計的に有意に低下し（ $p < 0.0001$ ）、基礎インスリンを含む基礎治療でコントロール不十分な患者において、顕著な2時間PPG値の低下がみられた。また、空腹時血漿グルコース（FPG）値の低下でも、リキシセナチド群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差が認められた。

SU剤（メトホルミン塩酸塩との併用を含む）にリキシセナチドを上乗せして併用した EFC6015 試験において、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して体重の統計的に有意な減少を示した（ $p < 0.0001$ ）。日本人では体重の減少幅が小さかったが、これは主として体重のベースライン値が低かったためと考えられた。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### - リクスミア皮下注

EFC6018 試験及び EFC10887 試験では、体重減少で統計的に有意な差が認められなかったものの、単独療法又は基礎インスリン（SU 剤との併用を含む）との併用療法のいずれの場合でもリキシセナチド群で体重増加は認められなかった。

リキシセナチドは概して安全で良好な忍容性を示した。日本人及び外国人ともにリキシセナチドの投与により主に認められた TEAE は「悪心」及び「嘔吐」であったが、通常、投与開始後数週間以内に発現し、大部分は軽度で一過性のものであった。また、リキシセナチド単独療法の場合には、症候性低血糖症の発現率はプラセボ群と同程度であったが、リキシセナチドを SU 剤又は基礎インスリンと併用した場合には、症候性低血糖症の発現率がプラセボ群より高く、基礎インスリン及び SU 剤の両方を併用した場合には特に発現率が高かった。重症症候性低血糖症は、SU 剤又は基礎インスリンと併用した試験でのみ非常に低頻度で認められた。リキシセナチドを投与された日本人に、重症症候性低血糖症は認められなかった。膵炎又は甲状腺 C 細胞増殖に関連したリスクの増加を示唆する結果は認められなかった。注射部位反応の発現率は、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で高かったが、大部分が軽度で一過性のものであった。

### 2.2.3 開発の経緯図

本販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床の開発の経緯図を表 1 に示す

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
- リクスミア皮下注

表 1 リキシセナチドに係る開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
- リクスミア皮下注

表 1 -リキシセナチドに係る開発の経緯図（続き）



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
- リクスミア皮下注

表 1 -リキシセナチドに係る開発の経緯図（続き）



### 3 まとめ

2型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験成績によるリキシセナチドの有用性は以下のとおりである。

用量反応試験である DRI6012 試験において、リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与はベネフィット／リスク及び患者の利便性を考慮した至適用量として判断されたため、20 µg 1 日 1 回を第Ⅲ相試験の維持用量として選択した。また、日本人及び白人の 2 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験 (PDY6797 試験) で見られた用量-薬力学反応関係は、日本人集団でも 20 µg を維持用量とする妥当性を示した。この用量と薬力学反応との関係は DRI6012 試験で見られた関係と一致していたことから、DRI6012 試験で選択されたリキシセナチド 20 µg 1 日 1 回の有効性及び安全性を検証することを目的とした第Ⅲ相国際共同試験に、日本も参加した。

第Ⅲ相試験結果より、SU 剤 (メトホルミン塩酸塩との併用を含む) 又は基礎インスリン (SU 剤との併用を含む) との併用療法で、2 型糖尿病患者に対して 1 日 1 回 20 µg の皮下投与により、HbA1c 値、2 時間 PPG 値、及び FPG 値を低下させ、血糖コントロールを改善した。また、いずれの療法の場合でも体重を増加させることなく、特に SU 剤 (メトホルミン塩酸塩との併用を含む) との併用療法では体重減少効果が認められた。なお、本剤の単独療法でも同様に上述の血糖パラメータの改善が見られた。

このように、本邦で 2 型糖尿病患者に広く使われている SU 剤で良好な血糖コントロールが得られない患者に対して本剤を併用することで高血糖を改善し、また、基礎インスリンの併用においても、体重を増やすことなく血糖コントロールが可能であることは、2 型糖尿病の新たな治療の選択肢として期待できる。

また、第Ⅲ相試験の EFC6018 試験及び LTS10888 試験において増量法の違い (1 段階増量法と 2 段階増量法) による胃腸障害の安全性を比較した結果、いずれの増量法でも有効性に臨床的な差は見られなかったが、日本人の胃腸障害 (器官別大分類) の発現率は 2 段階増量法で 1 段階増量法に比べて低かった。このことから、胃腸障害の忍容性を改善するため、日本人患者に対しては 10 µg で開始して 1 週間以上投与した後に 15 µg へ増量して更に 1 週間以上投与し、その後 20 µg に増量する 2 段階増量法が推奨されると判断した。

以上のように 2 型糖尿病患者に対する有用性が確認されたことから、以下の効能又は効果、用法及び用量にて本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

#### 【効能又は効果】



## 5 参考文献

1. 日本糖尿病学会編. 糖尿病疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 8-15.
2. 加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 37-50.
3. 健康局総務課生活習慣病対策室. 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2007;1-12.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. 日本糖尿病学会編. 治療. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 24-37.
6. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B, on behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1345-55.
7. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes scientific review. *JAMA* 2002;287:360-72.
8. Kendall D, Cuddihy R. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutical potential, patient selection and clinical use. *Eur J Int Med*. 2009;20:S329-39.
9. Nauck M, Smith U. Incretin-based therapy: how do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:513-23.
10. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: 1 properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl):S3-18.
11. Salehi M, Aulinger B, Prigeon RL, D'Alessio DA. Effect of endogenous GLP-1 on insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes* 2010;59:1330-7.
12. Jia X, Brown JC, Ma P, Pederson RA, McIntosh CH. Effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I-(7-36) on insulin secretion. *Am J Physiol*. 1995;268:E645-51.
13. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
- リクスミア皮下注

- hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1239-46.
14. Wideman RD, Yu IL, Webber TD, Verchere CB, Johnson JD, Cheung AT, et al. Improving function and survival of pancreatic islets by endogenous production of glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(36):13468-73.
15. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther.* 2010 Dec 19:1-10.
16. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:302-12.
17. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Jun;284:E1072-9.
18. Garg SK. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes - a comprehensive Review. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2010;12:11-24.
19. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2011;154:103-12.

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

---

Total number of pages: 2

## 1 外国での承認(許可)及び使用状況

リキシセナチドは世界各国で同時期に申請をするものであり、欧州規制当局には20■■年■■月■■日に申請を行い、2013年2月1日に承認された。米国においては20■■年■■月■■日に申請を行った。その後2013年4月までに■■カ国で承認申請を行い、■■カ国で承認された。

なお、主要な国における申請・承認状況を表1に示す。

表1 主要な国における申請状況 (2013年4月調査)

	EU (中央審査方式)	米国
申請 (承認) 販売名	Lyxumia	■■■■
申請年月日	20■■年■■月■■日	20■■年■■月■■日
承認年月日	2013年2月1日	—
剤型・含量	・ 10 µg 注射液、プレフィルドペン ・ 20 µg 注射液、プレフィルドペン	■■■■ ■■■■

参考として、企業中核データシート (案) を以下に添付する。

## 欧州添付文書の概要

### 1. 名称

Lyxumia 10 $\mu$ g あるいは 20 $\mu$ g 注射溶液

### 2. 組成

0.2mL 溶液中にリキシセナチド 10 $\mu$ g あるいは 20 $\mu$ g を含有 (50 $\mu$ g /mL あるいは 100 $\mu$ g /mL)

既知の作用を有する添加物：メタクレゾール 54 $\mu$ g

全添加物のリストは 6.1 項参照。

### 3. 剤型

注射溶液。無色澄明。

### 4. 臨床関連

#### 4.1 適応症

リクスミ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、経口血糖降下剤及び/又は基礎インスリン製剤と併用して血糖値のコントロールするために使用する (他の製剤との併用に関しては 4.4 及び 5.1 項参照)。

#### 4.2 用法・用量

##### 用法・用量

開始用量：10 $\mu$ g を 1 日 1 回投与から開始し、14 日間投与する。

維持用量：15 日目から 20 $\mu$ g を 1 日 1 回投与する。維持用量用にリクスミア 20 $\mu$ g 含有製剤が用意されている。

リクスミアは 1 日 1 回、最初の食事あるいは夕食 1 時間前に注射する。リクスミアの注射を忘れた場合は次の食事の 1 時間前に注射する。

リクスミアをメトフォルミンに追加する場合、メトフォルミンの現行用量は変えなくともよい。

リクスミ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しても

よい。低血糖を回避するためにリクスミアとスルホニルウレア剤及び基礎インスリンと併用してはならない（4.4 項参照）。

リクスミア投与の際に特別な血糖値の測定は不要である。しかしながら、経口血糖降下剤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を考慮してもよいことがある。

#### 特別な患者集団

##### *高齢者 (65 歳以上)*

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（5.1 及び 5.2 項参照）。

##### *腎障害患者*

軽度の腎障害患者（クレアチンクリアランス 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（5.2 項参照）。

##### *肝障害患者*

用量調節の必要はない（5.2 項参照）。

##### *小児患者*

小児及び 18 歳以下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。

#### 投与方法

リクスミアは大腿、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。

### **4.3 禁忌**

本剤の有効成分あるいは 6.1 項に記載されている添加物に過敏症のある患者

### **4.4 特別な警告及び使用上の注意**

リキシセナチドの 1 型糖尿病患者での使用経験はないのでこれらの患者には使用しないこと。リキシセナチドは糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用しないこと。

### 急性膵炎

GLP-1 受容体作動薬の使用に関連して急性膵炎の発症リスクの増加が認められている。患者には持続する重度の腹痛等の急性すい炎の兆候について説明すること。急性膵炎が疑われた場合、リキシセナチドの投与を中止する。急性膵炎と診断された場合、リキシセナチドの投与を再開はしないこと。膵炎の既往を有する患者における使用は注意すること。

### 重度の消化器疾患

GLP-1 受容体作動薬の使用に関連する消化管での副作用が認められている。リキシセナチドの投与は重度の胃麻痺を含む重度の消化器疾患を有する患者での使用経験がないことから、これの患者における使用は推奨されない。

### 腎障害

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おり、また、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の使用経験はない。中等度の腎障害患者では注意して使用すること。重度の腎障害患者あるいは末期腎障害患者での使用は推奨されない（4.2 及び 5.2 項参照）。

### 低血糖

リクスミアをスルホニルウレア剤あるいは基礎インスリンと併用したとき、低血糖のリスクが増加するおそれがある（4.2 項参照）。低血糖を回避するためにリクスミアとスルホニルウレア剤及び基礎インスリンと併用してはならない。

### 医薬品との併用

リキシセナチドにより胃内容排出が遅延するために経口投与された医薬品の吸収率が低下するおそれがある。消化管から速やかな吸収を必要とする薬剤、慎重に自覚症状を観察する必要がある薬剤、治療域の狭い薬剤を投与されている患者では注意して使用すること。そのような薬剤の使用における詳細な注意は 4.5 項に記載してある。

### 検討されていない患者層

DPP-4 阻害剤との併用は治験で検討されていない。

うっ血性心不全患者での使用経験は限られている。

### 脱水

消化管における副作用と関連する脱水のリスクについて患者に説明し、体液枯渇について注意させること。

### 添加物

本剤にはアレルギー反応を惹起するおそれのある m-クレゾールを含有している。

## 4.5 相互作用

リキシセナチドはペプチドでありチトクローム P450 により代謝されない。*In vitro* 試験においてリキシセナチドはチトクローム P450 あるいはヒトトランスポーター活性に影響を示さなかった。リキシセナチドにより胃内容排出が遅延するために経口投与された医薬品の吸収率が低下するおそれがある。治療域の狭い薬剤、慎重なモニタリングを必要とする薬剤を投与されている患者ではリキシセナチドの投与開始時期等注意して使用すること。これらの薬剤との併用についてはリキシセナチドに関して一定の方法で行うこと。食事とともに摂取する必要のあるこれらの薬物を服用する場合、可能な限り、リキシセナチドを投与されない時に食事とともに服用することを患者に助言すること。

抗生物質の様な効果に濃度閾値のある薬剤については少なくともリキシセナチド注射 1 時間前あるいは 4 時間後にこれらの薬剤を服用するよう患者に説明すること。

胃での分解に注意を有する薬剤を含有する製剤は少なくともリキシセナチド注射 1 時間前あるいは 4 時間後に服用すること。

#### パラセタモール

リキシセナチドの胃排出阻害作用についてパラセタモールをモデル化合物として検討した。パラセタモール 1000mg 単回経口投与後のパラセタモールの AUC 及び  $t_{1/2}$  はその投与時期（リキシセナチド投与前あるいは後）を変えても違いはみられなかった。リキシセナチド 10 $\mu$ g 投与 1 あるいは 4 時間後に投与すると、パラセタモールの  $C_{max}$  はそれぞれ 29%及び 31%減少し、 $t_{max}$  はそれぞれ 2.0 時間及び 1.75 時間遅延した。リキシセナチドの維持量 20 $\mu$ g においても  $t_{max}$  の遅延及び  $C_{max}$  の低下がみられた。リキシセナチド投与 1 時間前にパラセタモールを投与した場合は  $C_{max}$  及び  $t_{max}$  に影響はみられなかった。

以上のことから、リキシセナチド投与 1-4 時間のパラセタモールをした時の  $t_{max}$  の遅延に関して用量調節は必要ないが、速やかな効果発現が必要な場合は本事象を考慮すべきである。

#### 経口避妊薬

リキシセナチド 10 $\mu$ g 投与 1 時間前あるいは投与 11 時間後に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg/レボノルゲストレル 0.15mg）を投与した時、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの  $C_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$  及び  $t_{max}$  に変化はみられなかった。リキシセナチド投与 1 あるいは 4 時間後に経口避妊薬を投与すると、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC 及び  $t_{1/2}$  に変化はみられなかったが、エチニルエストラジオールの  $C_{max}$  はそれぞれ 52%及び 39%減少し、レボノルゲストレルの  $C_{max}$  はそれぞれ 46%及び 20%減少し、 $t_{max}$ (中央値)は 1~3 時間遅延した。 $C_{max}$  低下の臨床的意義は限定的なものであり、経口避妊薬の投与量調節は必要ないものと考えられる。

#### アトルバスタチン

リキシセナチド 20 $\mu$ g 及びアトルバスタチン 40mg を 6 日間毎朝同時投与した時、 $C_{max}$  は 31%減少し、 $t_{max}$  は 3.25 時間遅延したもののアトルバスタチンの曝露は影響を受けなかった。アトルバスタチンを夕方、リキシセナチドを朝投与した時、 $t_{max}$  の増加は

みられなかったがアトルバスタチンの AUC 及び  $C_{max}$  はそれぞれ 27%及び 66%増加した。これらの変化の臨床的意義はないことから、アトルバスタチンとリキシセナチドを併用する場合、用量調節は必要としない。

#### ワーファリン及び他のクマリン系化合物

リキシセナチド 20 $\mu$ g 及びワーファリン 25mg を連続併用した時、AUC あるいは INR に変化はみられなかったが、 $C_{max}$  は 19%減少し、 $t_{max}$  は 7 時間延長した。これらの結果からリキシセナチドとワーファリンを併用する場合、用量調節は必要ないが、ワーファリン及び/あるいは他のクマリン系化合物を服用している患者にリキシセナチドを併用する場合はリキシセナチド投与開始時あるいは終了時には INR の頻繁な測定が推奨される。

#### ジゴキシン

リキシセナチド 20 $\mu$ g とジゴキシン 0.25mg 併用した時の定常状態時においてジゴキシンの AUC は影響をうけなかった。ジゴキシンの  $t_{max}$  は約 1.5 時間延長し、 $C_{max}$  は 26%減少した。これらのことからジゴキシンの用量調節は必要としない。

#### ラミプリル

リキシセナチド 20 $\mu$ g 及びラミプリル 5mg を 6 日間連続併用した時、ラミプリルの AUC は 21%増加したが  $C_{max}$  は 63%減少した。活性代謝物（ラミプリラート）の AUC 及び  $C_{max}$  は影響をうけなかった。ラミプリル及びラミプリラートの  $t_{max}$  は約 2.5 時間延長した。これらのことから、ラミプリルとリキシセナチドを併用する時、用量調節は必要としない。

## 4.6 受胎能、妊娠及び授乳

### 妊娠可能な女性

避妊処置をしていない妊娠可能な女性に対するリクスミアの投与は推奨されない。

### 妊娠

妊婦へのリクスミア投与の十分なデータはない。動物試験で生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。ヒトでのリスクは明らかではない。妊婦にリキシセナチドを投与すべきではない。代わりにインスリン投与が推奨される。患者が妊娠を望む場合は、リクスミアの投与は中止すべきである。

### 授乳

ヒトでのリクスミアの乳汁移行性は不明である。授乳中、リクスミアの投与は避けるべきである。

### 受胎能

動物試験では妊孕性に影響はみられていない。

## 4.7 自動車運転及び機械操作への影響

リクスミアの機械操作への影響はない。運転あるいは機械操作の際にはSU剤あるいは基礎インスリンと併用する場合は低血糖に注意するよう患者に説明すること。

#### 4.8 副作用

##### 安全性情報の要約

2,600名以上の患者にリクスミア単独あるいはメトフォルミン、SU剤（メトフォルミンと併用あるいは単独）あるいは基礎インスリン（メトフォルミンと併用あるいは単独、SU剤と併用あるいは単独）と併用した時のプラセボあるいは実薬対照 PIII 試験（8試験）を実施した。

臨床試験において最も頻繁にみられた副作用は嘔気、嘔吐及び下痢であった。これらの副作用は軽度、一過性であった。さらに、低血糖（SU剤に基礎インスリンを併用あるいはそれぞれ単独投与）及び頭痛もみられた。リクスミアを投与された患者0.4%でアレルギー反応がみられた。

##### 副作用表

プラセボあるいは実薬対照 PIII 試験でみられた副作用を表1に示した。表にはリクスミア投与群での頻度が全対照群よりも高かつ5%以上の副作用を示した。また、リクスミア投与群での頻度が全対照群よりも2倍以上高かつ頻度が1%以上の副作用を示した。

臨床試験あるいは市販後の自発報告で報告された副作用を下記の表に示した。副作用頻度は以下の用語を用いて定義した：頻繁に（very common）（=>1/10）、やや頻繁に（common）（=>1/100,<1/10）；ときに（uncommon）（=>1/1000,<1/100）；まれに（rare）（=>1/10000,<1/1000）；非常にまれに（very rare）（<1/10000）。各SOCのうち、副作用は頻度が高い順に記載した。

表1：全投与期間中にプラセボあるいは実薬対照 PIII 試験でみられた副作用（全投与期間76週以上の試験における主投与期間24週を超える期間を含む）

器官別大分類	発症頻度		
	10%以上	10%~1%	0.1%~1%
感染症および寄生虫症		インフルエンザ、上部呼吸器感染症、膀胱炎、ウイルス感染症	
免疫系障害			アナフィラキシー反応

器官別大分類	発症頻度		
	10%以上	10%~1%	0.1%~1%
代謝および栄養障害	低血糖（SU剤あるいは/及び基礎インスリンと併用時）	低血糖（メトフォルミン単独と併用時）	
神経系障害	頭痛	めまい、眠気	
胃腸障害	嘔気、嘔吐、下痢	消化不良	
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	
一般・障害および投与部位の状態		投与部位そう痒	

#### 特定の副作用の詳細

##### 低血糖

リクスミア単独投与患者における症候性低血糖発現率は1.7%であり、プラセボ投与患者においては1.6%であった。全投与期間におけるリクスミアをメトフォルミン単独と併用した時の症候性低血糖発現率はリキシセナチド投与群では7.0%であり、プラセボ投与群では4.8%であった。

SU剤及びメトフォルミンと併用した時、リキシセナチド投与群での症候性低血糖発現率は22.0%であり、プラセボ投与群では18.4%であった（3.6%の差）。メトフォルミンとの併用のある無にかかわらず、基礎インスリンと併用した時、リキシセナチド投与群での症候性低血糖発現率は42.1%であり、プラセボ投与群では38.9%であった（3.2%の差）。

全投与期間中、SU剤単独と併用した時、リキシセナチド投与群での症候性低血糖発現率は22.7%であり、プラセボ投与群では15.2%であった（7.5%の差）。SU剤及び基礎インスリンと併用した時、リキシセナチド投与群での症候性低血糖発現率は47.2%であり、プラセボ投与群では21.6%であった（25.6%の差）。

プラセボ対照 PIII 試験全般では全投与期間中、重度な症候性低血糖はときに認められたすぎなかった（リキシセナチド投与群で0.4%であり、プラセボ投与群では0.2%）。

##### 消化管障害

24週間の主投与期間中、最も認められた副作用は悪心及び嘔吐であった。悪心はプラセボ投与群（6.2%）よりもリキシセナチド投与群（26.1%）で多く認められた。嘔吐はプラセボ投与群（1.8%）よりもリキシセナチド投与群（10.5%）で多く認められた。ほ

とんどが軽度、一過性であり、投与開始3週間以内に認められた。投与開始3週間以降は投与期間が長くなるにつれて減少した。

#### 投与部位反応

24週間の主投与期間中、投与部位反応がリキシセナチド投与患者で3.9%、プラセボ投与患者で1.4%認められた。主な反応は軽度であり、ほとんどが投与中止に至らなかった。

#### 免疫原性

タンパクあるいはペプチドを含むたの医薬品と同様、リキシセナチド投与患者で抗リキシセナチド抗体が24週間の主投与期間後69.8%に認められた。抗体陽性患者の割合は76週間の投与期間でも変わらなかった。抗体の測定限界以上の抗体濃度を有する陽性患者の割合は、24週間後では32.2%であり、76週間後では44.7%であった。投与中止後、小数例の抗体陽性患者をフォローアップしたところ、3か月後で約90%、6か月を超えた時点で約30%まで減少した。

リキシセナチド投与患者において、HbA<sub>1c</sub>のベースラインからの変化は抗体陽性の有無にかかわらず同様であり、79.3%は抗体陰性あるいは測定限界以下であり、他の20.7%においては抗体が測定された。高濃度の抗体を有していた患者群(5.2%)では、24週あるいは76週のHbA<sub>1c</sub>は平均改善率は臨床的に意味のある範囲内であった。しかしながら、糖反応にばらつきが認められるとともに1.9%においてはHbA<sub>1c</sub>の改善は認められなかった。

個々の患者において抗体陽性の有無はHbA<sub>1c</sub>低下の予測因子とはなりえない。

抗体の有無は投与部位反応の増加を除き(抗体陽性患者での4.7%に対し陰性患者では2.5%)、全投与期間中の安全性プロファイルに差は認められなかった。主な投与部位反応は軽度であり、抗体の有無と関係がなかった。

内因性のグルカゴンあるいはGLP-1との交差反応は認められなかった。

#### アレルギー反応

24週間の主投与期間中、アナフィラキシー反応、血管浮腫及び蕁麻疹の様なアレルギー反応がリキシセナチド投与患者で0.4%、プラセボ投与患者で<0.1%認められた。アナフィラキシー反応はリキシセナチド投与患者で0.2%認められたが、プラセボ投与患者で認められなかった。ほとんどのアレルギー反応は軽度であった。リキシセナチドを用いた臨床試験中、1例でアナフィラキシー様反応が認められた。

#### 心拍数

健常志願者を用いた試験においてリキシセナチド20μg投与後に一過性の心拍数の増加が認められた。頻脈(0.8% vs <0.1%)及び動悸(1.5% vs 0.8%)などの不整脈がプラセボ投与患者に比べリキシセナチド投与患者でより認められた。

#### 試験からの離脱

24週間の主投与期間中の有害事象発現による投与中止例の発現割合は、リキシセナチド投与群で7.4%であり、プラセボ投与群では3.2%であった。投与中止例で最も多く認められた副作用は悪心（3.1%）及び嘔吐（1.2%）であった。

#### 4.9 過量投与

臨床試験中、2型糖尿病患者にリキシセナチド30 $\mu$ gを1日2回、13週間投与した。消化器障害の増加がみられた。

過量投与した場合は患者の臨床症候に応じて適切な処置を行い、リキシセナチドを通常用量まで減量すること。

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lyxumia 10 micrograms solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dose (0.2 ml) contains 10 micrograms (mcg) of lixisenatide (50 mcg per ml).

Excipient(s) with known effects:

Each dose contains 54 micrograms of metacresol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless solution.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Lyxumia is indicated for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to achieve glycaemic control in combination with oral glucose-lowering medicinal products and/or basal insulin when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4 and 5.1 for available data on the different combinations).

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

Starting dose: dosing is initiated at 10 mcg Lyxumia once daily for 14 days.

Maintenance dose: a fixed maintenance dose of 20 mcg Lyxumia once daily is started on Day 15.

Lyxumia 20 micrograms solution for injection is available for the maintenance dose.

Lyxumia is administered once daily, within the hour prior to the first meal of the day or the evening meal. If a dose of Lyxumia is missed, it should be injected within the hour prior to the next meal.

When Lyxumia is added to existing metformin therapy, the current metformin dose can be continued unchanged.

When Lyxumia is added to existing therapy of a sulphonylurea or a basal insulin, a reduction in the dose of the sulphonylurea or the basal insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. Lyxumia should not be given in combination with basal insulin and a sulphonylurea due to increased risk of hypoglycaemia (see section 4.4).

The use of Lyxumia does not require specific blood glucose monitoring. However, when used in combination with a sulphonylurea or a basal insulin, blood glucose monitoring or blood glucose self-monitoring may become necessary to adjust the doses of the sulphonylurea or the basal insulin.

#### Special populations

##### *Elderly patients (≥65 years)*

No dose adjustment is required based on age. The clinical experience in patients ≥75 years is limited (see sections 5.1 and 5.2).

##### *Patients with renal impairment*

No dose adjustment is required for patients with mild renal impairment (creatinine clearance : 50-80 ml/min).

There is limited therapeutic experience in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance: 30-50 ml/min) and Lyxumia should be used with caution in this population.

There is no therapeutic experience in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) or end-stage renal disease and therefore, it is not recommended to use Lyxumia in these populations (see section 5.2).

#### *Patients with hepatic impairment*

No dose adjustment is needed in patients with hepatic impairment (see section 5.2)

#### *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.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

There is no therapeutic experience with lixisenatide in patients with type 1 diabetes mellitus and it should not be used in these patients. Lixisenatide should not be used for treatment of diabetic ketoacidosis.

#### Acute pancreatitis

Use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. If pancreatitis is suspected, lixisenatide should be discontinued ; if acute pancreatitis is confirmed, lixisenatide should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

#### Severe gastrointestinal disease

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. Lixisenatide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis and therefore, the use of lixisenatide is not recommended in these patients.

#### Renal impairment

There is limited therapeutic experience in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance: 30-50 ml/min) and no therapeutic experience in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) or end-stage renal disease. Lyxumia should be used with caution in patients with moderate renal impairment. Use is not recommended in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see sections 4.2 and 5.2).

#### Hypoglycaemia

Patients receiving Lyxumia with a sulphonylurea or with a basal insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. Reduction of the dose of the sulphonylurea or the basal insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.2). Lyxumia should not be given in combination with basal insulin and a sulphonylurea due to increased risk of hypoglycaemia.

#### Concomitant medicinal products

The delay of gastric emptying with lixisenatide may reduce the rate of absorption of orally administered medicinal products. Lyxumia should be used with caution in patients receiving oral

medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption, require careful clinical monitoring or have a narrow therapeutic ratio. Specific recommendations regarding intake of such medicinal products are given in section 4.5.

#### Populations not studied

Lixisenatide has not been studied in combination with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. There is limited experience in patients with congestive heart failure.

#### Dehydration

Patients treated with Lyxumia should be advised of the potential risk of dehydration in relation to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion.

#### Excipients

This medicinal product contains metacresol, which may cause allergic reactions.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Lixisenatide is a peptide and is not metabolised by cytochrome P450. In *in vitro* studies, lixisenatide did not affect the activity of cytochrome P450 isozymes or human transporters tested.

The delay of gastric emptying with lixisenatide may reduce the rate of absorption of orally administered medicinal products. Patients receiving medicinal products of either a narrow therapeutic ratio or medicinal products that require careful clinical monitoring should be followed closely, especially at the time of initiation of lixisenatide treatment. These medicinal products should be taken in a standardised way in relation to lixisenatide. If such medicinal products are to be administered with food, patients should be advised to, if possible, take them with a meal when lixisenatide is not administered.

For oral medicinal products that are particularly dependent on threshold concentrations for efficacy, such as antibiotics, patients should be advised to take those medicinal products at least 1 hour before or 4 hours after lixisenatide injection.

Gastro-resistant formulations containing substances sensitive to stomach degradation, should be administered 1 hour before or 4 hours after lixisenatide injection.

#### Paracetamol

Paracetamol was used as a model medicinal product to evaluate the effect of lixisenatide on gastric emptying. Following administration of a single dose of paracetamol 1000 mg, paracetamol AUC and  $t_{1/2}$  were unchanged whatever the timing of its administration (before or after the lixisenatide injection). When administered 1 or 4 hours after 10 mcg lixisenatide,  $C_{max}$  of paracetamol was decreased by 29% and 31% respectively and median  $t_{max}$  was delayed by 2.0 and 1.75 hours respectively. A further delay in  $t_{max}$  and a reduced  $C_{max}$  of paracetamol have been predicted with the 20 mcg maintenance dose.

No effects on paracetamol  $C_{max}$  and  $t_{max}$  were observed when paracetamol was administered 1 hour before lixisenatide.

Based on these results, no dose adjustment for paracetamol is required but the delayed  $t_{max}$  observed when paracetamol is administered 1-4 hours after lixisenatide should be taken into account when a rapid onset of action is required for efficacy.

#### Oral contraceptives

Following administration of a single dose of an oral contraceptive medicinal product (ethinylestradiol 0.03 mg/levonorgestrel 0.15 mg) 1 hour before or 11 hours after 10 mcg lixisenatide, the  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  and  $t_{max}$  of ethinylestradiol and levonorgestrel were unchanged.

Administration of the oral contraceptive 1 hour or 4 hours after lixisenatide did not affect AUC and  $t_{1/2}$  of ethinylestradiol and levonorgestrel, whereas  $C_{max}$  of ethinylestradiol was decreased by 52% and 39% respectively and  $C_{max}$  of levonorgestrel was decreased by 46% and 20%, respectively and median  $t_{max}$  was delayed by 1 to 3 hours.

The reduction in  $C_{max}$  is of limited clinical relevance and no dose adjustment for oral contraceptives is required.

### Atorvastatin

When lixisenatide 20 mcg and atorvastatin 40 mg were co-administered in the morning for 6 days, the exposure to atorvastatin was not affected, while  $C_{max}$  was decreased by 31% and  $t_{max}$  was delayed by 3.25 hours.

No such increase for  $t_{max}$  was observed when atorvastatin was administered in the evening and lixisenatide in the morning but the AUC and  $C_{max}$  of atorvastatin were increased by 27% and 66% respectively.

These changes are not clinically relevant and therefore, no dose adjustment for atorvastatin is required when co-administered with lixisenatide.

### Warfarin and other coumarin derivatives

After concomitant administration of warfarin 25 mg with repeated dosing of lixisenatide 20 mcg, there were no effects on AUC or INR (International Normalised Ratio) while  $C_{max}$  was reduced by 19% and  $t_{max}$  was delayed by 7 hours.

Based on these results, no dose adjustment for warfarin is required when co-administered with lixisenatide; however, frequent monitoring of INR in patients on warfarin and/or coumarin derivatives is recommended at the time of initiation or ending of lixisenatide treatment.

### Digoxin

After concomitant administration of lixisenatide 20 mcg and digoxin 0.25 mg at steady state, the AUC of digoxin was not affected. The  $t_{max}$  of digoxin was delayed by 1.5 hour and the  $C_{max}$  was reduced by 26%.

Based on these results, no dose adjustment for digoxin is required when co-administered with lixisenatide.

### Ramipril

After concomitant administration of lixisenatide 20 mcg and ramipril 5 mg during 6 days, the AUC of ramipril was increased by 21% while the  $C_{max}$  was decreased by 63%. The AUC and  $C_{max}$  of the active metabolite (ramiprilat) were not affected. The  $t_{max}$  of ramipril and ramiprilat were delayed by approximately 2.5 hours.

Based on these results, no dose adjustment for ramipril is required when co-administered with lixisenatide.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential

Lyxumia is not recommended in women of childbearing potential not using contraception.

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Lyxumia in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lyxumia should not be used during pregnancy. The use of insulin is recommended instead. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Lyxumia should be discontinued.

### Breast-feeding

It is unknown if Lyxumia is excreted in human milk. Lyxumia should not be used during breast-feeding.

### Fertility

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to fertility.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Lyxumia has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When used in combination with a sulphonylurea or a basal insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

Over 2,600 patients have received Lyxumia either alone or in combination with metformin, a sulphonylurea (with or without metformin) or a basal insulin (with or without metformin, or with or without a sulphonylurea) in 8 large placebo- or active-controlled phase III studies.

The most frequently reported adverse reactions during clinical studies were nausea, vomiting and diarrhoea. These reactions were mostly mild and transient.

In addition, hypoglycaemia (when Lyxumia was used in combination with a sulphonylurea and/or a basal insulin) and headache occurred.

Allergic reactions have been reported in 0.4% of Lyxumia patients.

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported from placebo- and active-controlled phase III studies over the entire treatment period are presented in Table 1. The table presents adverse reactions that occurred with an incidence >5% if the frequency was higher among Lyxumia treated patients than patients treated with all comparators. The table also includes adverse reactions with a frequency  $\geq 1\%$  in the Lyxumia group if the frequency was greater than 2 times the frequency for all comparators group.

Frequencies of adverse reactions are defined as: very common:  $\geq 1/10$ ; common:  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ; uncommon:  $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ; rare:  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ; very rare:  $< 1/10,000$ .

Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1: Adverse reactions reported in placebo- and active-controlled phase III studies during the entire treatment period (including the period beyond the main 24-week treatment period in studies with  $\geq 76$  weeks of total treatment).

System Organ Class	Frequency of occurrence		
	Very common	Common	Uncommon
<b>Infections and infestations</b>		Influenza Upper respiratory tract infection Cystitis Viral infection	
<b>Immune system disorders</b>			Anaphylactic reaction
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Hypoglycaemia (in combination with a sulphonylurea and / or a basal insulin)	Hypoglycaemia (in combination with metformin alone)	
<b>Nervous system disorders</b>	Headache	Dizziness Somnolence	
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Nausea Vomiting Diarrhoea	Dyspepsia	
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			Urticaria
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		Back pain	
<b>General disorders and administration site conditions</b>		Injection site pruritus	

#### Description of selected adverse reactions

##### *Hypoglycaemia*

In patients taking Lyxumia in monotherapy, symptomatic hypoglycaemia occurred in 1.7% of lixisenatide treated patients and in 1.6% of placebo treated patients. When Lyxumia is used in combination with metformin alone, symptomatic hypoglycaemia occurred in 7.0% of lixisenatide patients and in 4.8% of placebo patients during the entire treatment period.

In patients taking Lyxumia in combination with a sulphonylurea and metformin, symptomatic hypoglycaemia occurred in 22.0% of lixisenatide treated patients and in 18.4% of placebo treated patients during the entire treatment period (3.6% absolute difference). When Lyxumia is used in combination with a basal insulin with or without metformin, symptomatic hypoglycaemia occurred in 42.1% of lixisenatide patients and in 38.9% of placebo patients during the entire treatment period (3.2% absolute difference).

During the entire treatment period, when Lyxumia was given with a sulphonylurea alone, symptomatic hypoglycaemia occurred in 22.7% of lixisenatide treated patients versus 15.2% with placebo (7.5% absolute difference). When Lyxumia was given with a sulphonylurea and a basal insulin, symptomatic hypoglycaemia occurred in 47.2% of lixisenatide treated patients compared to 21.6% with placebo (25.6% absolute difference).

Overall, the incidence of severe symptomatic hypoglycaemia was uncommon (0.4% in lixisenatide patients and 0.2% in placebo patients) during the entire treatment period of the Phase III placebo-controlled studies.

### *Gastrointestinal disorders*

Nausea and vomiting were the most frequently reported adverse reactions during the main 24-week treatment period. The incidence of nausea was higher in the lixisenatide group (26.1%) compared to the placebo group (6.2%) and the incidence of vomiting was higher in the lixisenatide group (10.5%) than in the placebo group (1.8%). They were mostly mild and transient and occurred during the first 3 weeks after starting treatment. Thereafter, they progressively decreased during the following weeks.

### *Injection site reactions*

Injection site reactions were reported in 3.9% of the patients receiving Lyxumia while they were reported in 1.4% of patients receiving placebo during the main 24-week treatment period. The majority of reactions were mild in intensity and usually did not result in discontinuation of the treatment.

### *Immunogenicity*

Consistent with the potentially immunogenic properties of medicinal products containing proteins or peptides, patients may develop anti-lixisenatide antibodies following treatment with Lyxumia and, at the end of the main 24-week treatment period in placebo-controlled studies, 69.8% of lixisenatide patients had a positive antibody status. The percentage of patients who were antibody positive was similar at the end of the entire 76-week treatment period. At the end of the main 24-week treatment period, 32.2% of the patients having a positive antibody status had an antibody concentration above the lower limit of quantification, and at the end of the entire 76-week treatment period, 44.7% of the patients had an antibody concentration above the lower limit of quantification. After stopping the treatment, few antibody positive patients were followed-up for antibody status; the percentage decreased to approximately 90% within 3 months and 30% at 6 months or beyond.

The change in HbA<sub>1c</sub> from baseline was similar regardless of the antibody status (positive or negative). Of lixisenatide-treated patients with HbA<sub>1c</sub> measurement, 79.3% had either a negative antibody status or an antibody concentration below the lower limit of quantification and the other 20.7% of patients had a quantified antibody concentration. In the subset of patients (5.2%) with the highest antibody concentrations, the mean improvement in HbA<sub>1c</sub> at Week 24 and at Week 76 was in a clinically relevant range; however there was variability in the glycaemic response and 1.9% had no decrease in HbA<sub>1c</sub>.

The antibody status (positive or negative) is not predictive of the reduction of HbA<sub>1c</sub> for an individual patient.

There was no difference in the overall safety profile in patients regardless of the antibody status with the exception of an increase of the incidence of injection site reactions (4.7% in antibody positive patients compared to 2.5% in antibody-negative patients during the entire treatment period). The majority of injection site reactions were mild, regardless of antibody status.

There was no cross-reactivity versus either native glucagon or endogenous GLP-1.

### *Allergic reactions*

Allergic reactions possibly associated with lixisenatide (such as anaphylactic reaction, angioedema and urticaria) have been reported in 0.4% of lixisenatide patients while possibly associated allergic reactions occurred in less than 0.1% of placebo patients during the main 24-week treatment period. Anaphylactic reactions were reported in 0.2% of the lixisenatide treated patients vs. none in the placebo group. Most of these reported allergic reactions were mild in severity. One case of anaphylactoid reaction was reported during clinical trials with lixisenatide.

### *Heart rate*

In a study in healthy volunteers, a transient rise in heart rate has been observed after administration of lixisenatide 20 mcg. Cardiac arrhythmias particularly tachycardia (0.8% vs <0.1%) and palpitations (1.5% vs 0.8%) have been reported in lixisenatide patients compared to placebo treated patients.

### *Withdrawal*

The incidence of treatment discontinuation due to adverse events was 7.4% for Lyxumia compared to 3.2% in the placebo group during the main 24-week treatment period. The most common adverse reactions which led to treatment discontinuation in the lixisenatide group were nausea (3.1%) and vomiting (1.2%).

## **4.9 Overdose**

During clinical studies, doses up to 30 mcg of lixisenatide twice a day were administered to type 2 diabetic patients in a 13-week study. An increased incidence of gastrointestinal disorders was observed.

In case of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms and the lixisenatide dose should be reduced to the prescribed dose.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: **Not yet assigned** ATC code: **Not yet assigned**

#### Mechanism of action

Lixisenatide is a selective GLP-1 receptor agonist. The GLP-1 receptor is the target for native GLP-1, an endogenous incretin hormone that potentiates glucose-dependent insulin secretion from the pancreatic beta cells.

Lixisenatide action is mediated via a specific interaction with GLP-1 receptors, leading to an increase in intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Lixisenatide stimulates insulin secretion when blood glucose is increased but not at normoglycaemia, which limits the risk of hypoglycaemia. In parallel, glucagon secretion is suppressed. In case of hypoglycaemia, the rescue mechanism of glucagon secretion is preserved.

Lixisenatide slows gastric emptying thereby reducing the rate at which meal-derived glucose appears in the circulation.

#### Pharmacodynamic effects

When administered once daily, lixisenatide improves glycaemic control through the immediate and sustained effects of lowering both post-prandial and fasting glucose concentrations in patients with type 2 diabetes.

This effect on post-prandial glucose was confirmed in a 4-week study versus liraglutide 1.8 mg once a day. Reduction from baseline in the AUC<sub>0:30-4:30h</sub> of plasma glucose after a test-meal was: -227.25 h\*mg/dL (-12,61 h\*mmol/L) in the lixisenatide group and -72.83 h\*mg/dL (-4.04 h\*mmol/L) in the liraglutide group.

#### Clinical efficacy and safety

The effects of Lyxumia on glycaemic control were evaluated in six randomised double-blind, placebo-controlled clinical studies and one randomised, open-label, active-controlled study versus exenatide.

These studies included 3,825 patients with type 2 diabetes (2,445 patients randomised to lixisenatide), 48.2% men and 51.8% women.

768 subjects (447 randomised to lixisenatide) were  $\geq 65$  years of age and 103 subjects (57 randomised to lixisenatide) were  $\geq 75$  years of age.

In the completed Phase III studies, it was observed that more than 90% of the patient population was able to remain on the once daily maintenance dose of 20 mcg Lyxumia at the end of the main 24-week treatment period.

- Glycaemic control

*Add-on combination therapy with oral antidiabetics*

Lyxumia in combination with metformin, a sulphonylurea, pioglitazone or a combination of these agents showed statistically significant reductions in HbA<sub>1c</sub>, in fasting plasma glucose and in 2-hour post-prandial glucose after a test-meal compared to placebo at the end of the main 24-week treatment period (tables 2 and 3). The HbA<sub>1c</sub> reduction was significant with once-daily administration, whether administered morning or evening.

This effect on HbA<sub>1c</sub> was sustained in long term studies for up to 76 weeks.

*Add-on treatment to metformin alone*

Table 2: Placebo-controlled studies in combination with metformin (24-week results).

	Metformin as background therapy				
	Lixisenatide 20 mcg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatide 20 mcg		Placebo (N= 170)
			Morning (N= 255)	Evening (N= 255)	
<b>Mean HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Baseline	7.99	8.03	8.07	8.07	8.02
LS mean change from baseline	-0.92	-0.42	-0.87	-0.75	-0.38
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	47.4	24.1	43.0	40.6	22.0
<b>Mean body weight (kg)</b>					
Baseline	90.30	87.86	90.14	89.01	90.40
LS mean change from baseline	-2.63	-1.63	-2.01	-2.02	-1.64

In an active-controlled study, Lyxumia once daily showed an HbA<sub>1c</sub> reduction of -0.79% compared to -0.96% with exenatide twice daily at the end of the main 24-week treatment period with a mean treatment difference of 0.17% (95% CI: 0.033, 0.297) and a similar percentage of patients achieved an HbA<sub>1c</sub> less than 7% in the lixisenatide group (48.5%) and in the exenatide group (49.8%).

The incidence of nausea was 24.5% in the lixisenatide group compared to 35.1% in the exenatide twice daily group and the incidence of symptomatic hypoglycaemia with lixisenatide was 2.5% during the 24-week main treatment period compared to 7.9% in the exenatide group.

*Add-on treatment to a sulphonylurea alone or in combination with metformin*

Table 3: Placebo-controlled study in combination with a sulphonylurea (24-week results)

	Sulphonylurea as background therapy with or without metformin	
	Lixisenatide 20 mcg (N= 570)	Placebo (N= 286)
<b>Mean HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Baseline	8.28	8.22
LS mean change from baseline	-0.85	-0.10
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	36.4	13.5
<b>Mean body weight (kg)</b>		
Baseline	82.58	84.52
LS mean change from baseline	-1.76	-0.93

*Add-on treatment to pioglitazone alone or in combination with metformin*

In a clinical study, the addition of lixisenatide to pioglitazone with or without metformin, in patients not adequately controlled with pioglitazone, resulted in an HbA<sub>1c</sub> decrease from baseline of 0.90%, compared to a decrease from baseline of 0.34% in the placebo group at the end of the 24-week main treatment period. At the end of the 24-week main treatment period, 52.3% of the lixisenatide patients achieved an HbA<sub>1c</sub> less than 7 % compared to 26.4% in the placebo group.

During the 24-week main treatment period, nausea was reported in 23.5% in the lixisenatide group compared to 10.6% in the placebo group and symptomatic hypoglycaemia was reported in 3.4% of the lixisenatide patients compared to 1.2% in the placebo group.

Add-on combination therapy with a basal insulin

Lyxumia given with a basal insulin alone, or with a combination of a basal insulin and metformin, or a combination of a basal insulin and a sulphonylurea resulted in statistically significant reductions in HbA<sub>1c</sub> and in 2-hour post-prandial glucose after a test-meal compared to placebo.

Table 4: Placebo-controlled studies in combination with a basal insulin (24-week results)

	Basal insulin as background therapy Alone or in combination with metformin		Basal insulin as background therapy Alone or in combination with a sulphonylurea *	
	Lixisenatide 20 mcg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatide 20 mcg (N= 154)	Placebo (N= 157)
<b>Mean HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Baseline	8.39	8.38	8.53	8.53
LS mean change from baseline	-0.74	-0.38	-0.77	0.11
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	28.3	12.0	35.6	5.2
<b>Mean duration of treatment with basal insulin at baseline (years)</b>	3.06	3.2	2.94	3.01
<b>Mean change in basal insulin dose (U)</b>				
Baseline	53.62	57.65	24.87	24.11
LS mean change from baseline	-5.62	-1.93	-1.39	-0.11
<b>Mean body weight (kg)</b>				
Baseline	87.39	89.11	65.99	65.60
LS mean change from baseline	-1.80	-0.52	-0.38	0.06

\*performed in Asian population

A clinical study was conducted in insulin-naïve patients insufficiently controlled on oral antidiabetic agents. This study consisted of a 12-week run-in period with introduction and titration of insulin glargine and of a 24-week treatment period during which patients receive either lixisenatide or placebo in combination with insulin glargine and metformin with or without thiazolidinediones. Insulin glargine was continuously titrated during this period.

During the 12-week run-in period, addition and titration of insulin glargine resulted approximately in an HbA<sub>1c</sub> decrease of 1%. The addition of lixisenatide led to a significantly greater HbA<sub>1c</sub> decrease of 0.71% in the lixisenatide group compared to 0.40% in the placebo group. At the end of the 24-week treatment period, 56.3% of the lixisenatide patients achieved an HbA<sub>1c</sub> less than 7 % compared to 38.5% in the placebo group.

During the 24-week treatment period, 22.4% lixisenatide patients reported at least one symptomatic hypoglycaemic event compared to 13.5% in the placebo group. The incidence of hypoglycaemia was mainly increased in the lixisenatide group during the first 6 weeks of treatment and thereafter, was similar to the placebo group.

- Fasting plasma glucose

The reductions in fasting plasma glucose obtained with Lyxumia treatment ranged from 0.42 mmol/L to 1.19 mmol/L from baseline at the end of the main 24-week treatment period in placebo-controlled studies.

- Post-prandial glucose

Treatment with Lyxumia resulted in reductions in 2-hour post-prandial glucose after a test-meal statistically superior to placebo whatever the background treatment.

The reductions with Lyxumia ranged from 4.51 to 7.96 mmol/L from baseline at the end of the main 24-week treatment period across all studies in which post-prandial glucose was measured; 26.2% to 46.8% of patients had a 2-hour post-prandial glucose value below 7.8 mmol/L.

- Body weight

Treatment with Lyxumia in combination with metformin and/or a sulphonylurea resulted in a sustained body weight change from baseline in all controlled studies in a range from -1.76 kg to -2.96 kg at the end of the main 24-week treatment period.

Body weight change from baseline in a range from -0.38 kg to -1.80 kg was also observed in lixisenatide patients receiving stable basal insulin dose, alone or in combination with metformin or a sulphonylurea.

In patients newly started on insulin, body weight remained almost unchanged in the lixisenatide group while an increase was shown in the placebo group.

Body weight reduction was sustained in long term studies up to 76 weeks.

The body weight reduction is independent from the occurrence of nausea and vomiting.

- Beta cell function

Clinical studies with Lyxumia indicate improved beta-cell function as measured by the homeostasis model assessment for beta-cell function (HOMA-β).

Restoration of first phase insulin secretion and improved second phase insulin secretion in response to an intravenous bolus of glucose were demonstrated in patients with type 2 diabetes (n=20) after a single dose of Lyxumia.

- Cardiovascular evaluation

No increase in mean heart rate in patients with type 2 diabetes was seen in all placebo controlled phase III studies.

Mean systolic and diastolic blood pressure reductions up to 2.1 mmHg and up to 1.5 mmHg respectively were observed in phase III placebo-controlled studies.

A meta-analysis of all independently adjudicated cardiovascular events (CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina, hospitalization for heart failure and coronary revascularization procedure) from 8 phase III placebo-controlled studies which included 2673 type 2 diabetes patients treated with lixisenatide and 1448 patients treated with placebo showed a hazard ratio of 1.03 (95% confidence interval 0.64, 1.66) for lixisenatide versus placebo. The number of events in the clinical studies was low (1.9% in lixisenatide treated patients and 1.8% in placebo treated patients), precluding firm conclusions. The incidence of the individual CV events (lixisenatide vs placebo) was: CV death (0.3% vs 0.3%), non-fatal myocardial infarction (0.4% vs 0.4%), non-fatal stroke (0.7% vs 0.4%), hospitalization for unstable angina (zero vs 0.1%), hospitalization for heart failure (0.1% vs zero), and coronary revascularization procedure (0.7% vs 1.0%).

### Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lyxumia in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Following subcutaneous administration to patients with type 2 diabetes, the rate of lixisenatide absorption is rapid and not influenced by the dose administered. Irrespective of the dose and whether lixisenatide was administered as single or multiple doses, the median  $t_{\max}$  is 1 to 3.5 hours in patients with type 2 diabetes. There are no clinically relevant differences in the rate of absorption when lixisenatide is administered subcutaneously in the abdomen, thigh, or arm.

### Distribution

Lixisenatide has a moderate level of binding (55%) to human proteins. The apparent volume of distribution after subcutaneous administration of lixisenatide ( $V_z/F$ ) is approximately 100 L.

### Biotransformation and elimination

As a peptide, lixisenatide is eliminated through glomerular filtration, followed by tubular reabsorption and subsequent metabolic degradation, resulting in smaller peptides and amino acids, which are reintroduced in the protein metabolism.

After multiple dose administration in patients with type 2 diabetes, mean terminal half-life was approximately 3 hours and the mean apparent clearance ( $CL/F$ ) about 35 L/h.

### Special populations

#### *Patients with renal impairment*

There were no relevant differences in mean  $C_{\max}$  and AUC of lixisenatide between subjects with normal renal function and subjects with mild impaired renal function (creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula 50-80 ml/min). In subjects with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min) AUC was increased by 24% and in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance 15-30 ml/min) AUC was increased by 46%.

#### *Patients with hepatic impairment*

As lixisenatide is cleared primarily by the kidney, no pharmacokinetic study has been performed in patients with acute or chronic hepatic impairment. Hepatic dysfunction is not expected to affect the pharmacokinetics of lixisenatide.

#### *Gender*

Gender has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide.

#### *Race*

Ethnic origin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide based on the results of pharmacokinetic studies in Caucasian, Japanese and Chinese subjects.

#### *Elderly*

Age has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide. In a pharmacokinetic study in elderly non-diabetic subjects, administration of lixisenatide 20 mcg resulted in a mean increase of lixisenatide AUC by 29% in the elderly population (11 subjects aged 65 to 74 years and 7 subjects aged  $\geq 75$  years) compared to 18 subjects aged 18 to 45 years, likely related to reduced renal function in the older age group.

#### *Body weight*

Body weight has no clinically relevant effect on lixisenatide AUC.

## **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicology.

In 2-year subcutaneous carcinogenicity studies, non-lethal C-cell thyroid tumors were seen in rats and mice and are considered to be caused by a non-genotoxic GLP-1 receptor-mediated mechanism to which rodents are particularly sensitive. C-cell hyperplasia and adenoma were seen at all doses in rats and a no observed adverse effect level (NOAEL) could be not defined. In mice, these effects occurred at exposure ratio above 9.3-fold when compared to human exposure at the therapeutic dose. No C-cell carcinoma was observed in mice and C-cell carcinoma occurred in rats with an exposure ratio relative to exposure at human therapeutic dose of about 900-fold. In 2-year subcutaneous carcinogenicity study in mice, 3 cases of adenocarcinoma in the endometrium were seen in the mid dose group with a statistically significant increase, corresponding to an exposure ratio of 97-fold. No treatment-related effect was demonstrated.

Animal studies did not indicate direct harmful effects with respect to male and female fertility in rats. Reversible testicular and epididymal lesions were seen in dogs treated with lixisenatide. No related effect on spermatogenesis was seen in healthy men.

In embryo-foetal development studies, malformations, growth retardation, ossification retardation and skeletal effects were observed in rats at all doses (5-fold exposure ratio compared to human exposure) and in rabbits at high doses (32-fold exposure ratio compared to human exposure) of lixisenatide. In both species, there was a slight maternal toxicity consisting of low food consumption and reduced body weight. Neonatal growth was reduced in male rats exposed to high doses of lixisenatide during late gestation and lactation, with a slightly increased pup mortality observed.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Glycerol 85%  
Sodium acetate trihydrate  
Methionine  
Metacresol  
Hydrochloric acid (for pH adjustment)  
Sodium hydroxide solution (for pH adjustment)  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

*After first use:* 14 days

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).  
Do not freeze.  
Store away from the freezer compartment.

*After first use*

Store below 30°C. Do not freeze.  
Do not store with attached needle. Keep the cap on the pen in order to protect from light.

### **6.5 Nature and contents of container**

Type I glass cartridge with a (bromobutyl) rubber plunger, flanged caps (aluminium) with inserted laminated sealing disks (bromobutyl rubber on the product side and polyisoprene on the outside). Each cartridge is assembled into a disposable pen.

Each green pre-filled pen contains 3 ml solution, delivering 14 doses of 10 mcg.  
Pack containing 1 green pre-filled pen.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Lyxumia should not be used if it has been frozen.

Lyxumia can be used with 29 to 32 gauge disposable pen needles. Pen needles are not included. The patient should be instructed to discard the needle after each use in accordance with local requirements and to store the pen without the needle attached. This helps prevent contamination and potential needle blockage. The pen is to be used for one patient only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

#### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paris  
France

#### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/12/811/001 (1 pre-filled pen)

#### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

#### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lyxumia 20 micrograms solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dose (0.2 ml) contains 20 micrograms (mcg) of lixisenatide (100 mcg per ml).

Excipient(s) with known effects:

Each dose contains 54 micrograms of metacresol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless solution.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Lyxumia is indicated for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to achieve glycaemic control in combination with oral glucose-lowering medicinal products and /or basal insulin when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4 and 5.1 for available data on the different combinations).

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

Starting dose: dosing is initiated at 10 mcg Lyxumia once daily for 14 days.

Maintenance dose: a fixed maintenance dose of 20 mcg Lyxumia once daily is started on Day 15.

Lyxumia 10 micrograms solution for injection is available for the starting dose.

Lyxumia is administered once daily, within the hour prior to the first meal of the day or the evening meal. If a dose of Lyxumia is missed, it should be injected within the hour prior to the next meal.

When Lyxumia is added to existing metformin therapy, the current metformin dose can be continued unchanged.

When Lyxumia is added to existing therapy of a sulphonylurea or a basal insulin, a reduction in the dose of the sulphonylurea or the basal insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. Lyxumia should not be given in combination with basal insulin and a sulphonylurea due to increased risk of hypoglycaemia (see section 4.4).

The use of Lyxumia does not require specific blood glucose monitoring. However, when used in combination with a sulphonylurea or a basal insulin, blood glucose monitoring or blood glucose self-monitoring may become necessary to adjust the doses of the sulphonylurea or the basal insulin.

#### Special populations

##### *Elderly patients (≥65 years)*

No dose adjustment is required based on age. The clinical experience in patients ≥75 years is limited (see sections 5.1 and 5.2).

##### *Patients with renal impairment*

No dose adjustment is required for patients with mild renal impairment (creatinine clearance : 50-80 ml/min).

There is limited therapeutic experience in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance: 30- 50 ml/min) and Lyxumia should be used with caution in this population.

There is no therapeutic experience in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) or end-stage renal disease and therefore, it is not recommended to use Lyxumia in these populations (see section 5.2).

#### *Patients with hepatic impairment*

No dose adjustment is needed in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

#### *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.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

There is no therapeutic experience with lixisenatide in patients with type 1 diabetes mellitus and it should not be used in these patients. Lixisenatide should not be used for treatment of diabetic ketoacidosis.

#### Acute pancreatitis

Use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. If pancreatitis is suspected, lixisenatide should be discontinued ; if acute pancreatitis is confirmed, lixisenatide should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

#### Severe gastrointestinal disease

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. Lixisenatide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis and therefore, the use of lixisenatide is not recommended in these patients.

#### Renal impairment

There is limited therapeutic experience in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance: 30-50 ml/min) and no therapeutic experience in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) or end-stage renal disease. Lyxumia should be used with caution in patients with moderate renal impairment. Use is not recommended in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see sections 4.2 and 5.2).

#### Hypoglycaemia

Patients receiving Lyxumia with a sulphonylurea or with a basal insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. Reduction of the dose of the sulphonylurea or the basal insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.2). Lyxumia should not be given in combination with basal insulin and a sulphonylurea due to increased risk of hypoglycaemia.

#### Concomitant medicinal products

The delay of gastric emptying with lixisenatide may reduce the rate of absorption of orally administered medicinal products. Lyxumia should be used with caution in patients receiving oral

medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption, require careful clinical monitoring or have a narrow therapeutic ratio. Specific recommendations regarding intake of such medicinal products are given in section 4.5.

#### Populations not studied

Lixisenatide has not been studied in combination with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. There is limited experience in patients with congestive heart failure.

#### Dehydration

Patients treated with Lyxumia should be advised of the potential risk of dehydration in relation to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion.

#### Excipients

This medicinal product contains metacresol, which may cause allergic reactions.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Lixisenatide is a peptide and is not metabolised by cytochrome P450. In *in vitro* studies, lixisenatide did not affect the activity of cytochrome P450 isozymes or human transporters tested.

The delay of gastric emptying with lixisenatide may reduce the rate of absorption of orally administered medicinal products. Patients receiving medicinal products of either a narrow therapeutic ratio or medicinal products that require careful clinical monitoring should be followed closely, especially at the time of initiation of lixisenatide treatment. These medicinal products should be taken in a standardised way in relation to lixisenatide. If such medicinal products are to be administered with food, patients should be advised to, if possible, take them with a meal when lixisenatide is not administered.

For oral medicinal products that are particularly dependent on threshold concentrations for efficacy, such as antibiotics, patients should be advised to take those medicinal products at least 1 hour before or 4 hours after lixisenatide injection.

Gastro-resistant formulations containing substances sensitive to stomach degradation, should be administered 1 hour before or 4 hours after lixisenatide injection.

#### Paracetamol

Paracetamol was used as a model medicinal product to evaluate the effect of lixisenatide on gastric emptying. Following administration of a single dose of paracetamol 1000 mg, paracetamol AUC and  $t_{1/2}$  were unchanged whatever the timing of its administration (before or after the lixisenatide injection). When administered 1 or 4 hours after 10-mcg lixisenatide,  $C_{max}$  of paracetamol was decreased by 29% and 31% respectively and median  $t_{max}$  was delayed by 2.0 and 1.75 hours respectively. A further delay in  $t_{max}$  and a reduced  $C_{max}$  of paracetamol have been predicted with the 20 mcg maintenance dose.

No effects on paracetamol  $C_{max}$  and  $t_{max}$  were observed when paracetamol was administered 1 hour before lixisenatide.

Based on these results, no dose adjustment for paracetamol is required but the delayed  $t_{max}$  observed when paracetamol is administered 1-4 hours after lixisenatide should be taken into account when a rapid onset of action is required..

#### Oral contraceptives

Following administration of a single dose of an oral contraceptive medicinal product (ethinylestradiol 0.03 mg/levonorgestrel 0.15 mg) 1 hour before or 11 hours after 10 mcg lixisenatide, the  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  and  $t_{max}$  of ethinylestradiol and levonorgestrel were unchanged.

Administration of the oral contraceptive 1 hour or 4 hours after lixisenatide did not affect AUC and  $t_{1/2}$  of ethinylestradiol and levonorgestrel, whereas  $C_{max}$  of ethinylestradiol was decreased by 52% and 39% respectively and  $C_{max}$  of levonorgestrel was decreased by 46% and 20%, respectively and median  $t_{max}$  was delayed by 1 to 3 hours.

The reduction in  $C_{max}$  is of limited clinical relevance and no dose adjustment for oral contraceptives is required.

### Atorvastatin

When lixisenatide 20 mcg and atorvastatin 40 mg were co-administered in the morning for 6 days, the exposure to atorvastatin was not affected, while  $C_{max}$  was decreased by 31% and  $t_{max}$  was delayed by 3.25 hours.

No such increase for  $t_{max}$  was observed when atorvastatin was administered in the evening and lixisenatide in the morning but the AUC and  $C_{max}$  of atorvastatin were increased by 27% and 66% respectively.

These changes are not clinically relevant and therefore, no dose adjustment for atorvastatin is required when co-administered with lixisenatide.

### Warfarin and other coumarin derivatives

After concomitant administration of warfarin 25 mg with repeated dosing of lixisenatide 20 mcg, there were no effects on AUC or INR (International Normalised Ratio) while  $C_{max}$  was reduced by 19% and  $t_{max}$  was delayed by 7 hours.

Based on these results, no dose adjustment for warfarin is required when co-administered with lixisenatide; however, frequent monitoring of INR in patients on warfarin and/or coumarin derivatives is recommended at the time of initiation or ending of lixisenatide treatment.

### Digoxin

After concomitant administration of lixisenatide 20 mcg and digoxin 0.25 mg at steady state, the AUC of digoxin was not affected. The  $t_{max}$  of digoxin was delayed by 1.5 hour and the  $C_{max}$  was reduced by 26%.

Based on these results, no dose adjustment for digoxin is required when co-administered with lixisenatide.

### Ramipril

After concomitant administration of lixisenatide 20 mcg and ramipril 5 mg during 6 days, the AUC of ramipril was increased by 21% while the  $C_{max}$  was decreased by 63%. The AUC and  $C_{max}$  of the active metabolite (ramiprilat) were not affected. The  $t_{max}$  of ramipril and ramiprilat were delayed by approximately 2.5 hours.

Based on these results, no dose adjustment for ramipril is required when co-administered with lixisenatide.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential

Lyxumia is not recommended in women of childbearing potential not using contraception.

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Lyxumia in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lyxumia should not be used during pregnancy. The use of insulin is recommended instead. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Lyxumia should be discontinued.

### Breast-feeding

It is unknown if Lyxumia is excreted in human milk. Lyxumia should not be used during breast-feeding.

### Fertility

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to fertility.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Lyxumia has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When used in combination with a sulphonylurea or a basal insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

Over 2,600 patients have received Lyxumia either alone or in combination with metformin, a sulphonylurea (with or without metformin) or a basal insulin (with or without metformin, or with or without a sulphonylurea) in 8 large placebo- or active-controlled phase III studies.

The most frequently reported adverse reactions during clinical studies were nausea, vomiting and diarrhoea. These reactions were mostly mild and transient.

In addition, hypoglycaemia (when Lyxumia was used in combination with a sulphonylurea and/or a basal insulin) and headache occurred.

Allergic reactions have been reported in 0.4% of Lyxumia patients.

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported from placebo- and active-controlled phase III studies over the entire treatment period are presented in Table 1. The table presents adverse reactions that occurred with an incidence >5% if the frequency was higher among Lyxumia treated patients than patients treated with all comparators. The table also includes adverse reactions with a frequency  $\geq 1\%$  in the Lyxumia group if the frequency was greater than 2 times the frequency for all comparators group.

Frequencies of adverse reactions are defined as: very common:  $\geq 1/10$ ; common:  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ; uncommon:  $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ; rare:  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ; very rare:  $< 1/10,000$ .

Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1 : Adverse reactions reported in placebo- and active-controlled phase III studies during the entire treatment period (including the period beyond the main 24-week treatment period in studies with  $\geq 76$  weeks of total treatment).

System Organ Class	Frequency of occurrence		
	Very common	Common	Uncommon
<b>Infections and infestations</b>		Influenza Upper respiratory tract infection Cystitis Viral infection	
<b>Immune system disorders</b>			Anaphylactic reaction
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Hypoglycaemia (in combination with a sulphonylurea and / or a basal insulin)	Hypoglycaemia (in combination with metformin alone)	
<b>Nervous system disorders</b>	Headache	Dizziness Somnolence	
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Nausea Vomiting Diarrhoea	Dyspepsia	
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			Urticaria
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		Back pain	
<b>General disorders and administration site conditions</b>		Injection site pruritus	

#### Description of selected adverse reactions

##### *Hypoglycaemia*

In patients taking Lyxumia in monotherapy, symptomatic hypoglycaemia occurred in 1.7% of lixisenatide treated patients and in 1.6% of placebo treated patients. When Lyxumia is used in combination with metformin alone, symptomatic hypoglycaemia occurred in 7.0% of lixisenatide patients and in 4.8% of placebo patients during the entire treatment period.

In patients taking Lyxumia in combination with a sulphonylurea and metformin, symptomatic hypoglycaemia occurred in 22.0% of lixisenatide treated patients and in 18.4% of placebo treated patients during the entire treatment period (3.6% absolute difference). When Lyxumia is used in combination with a basal insulin with or without metformin, symptomatic hypoglycaemia occurred in 42.1% of lixisenatide patients and in 38.9% of placebo patients during the entire treatment period (3.2% absolute difference).

During the entire treatment period, when Lyxumia was given with a sulphonylurea alone, symptomatic hypoglycaemia occurred in 22.7% of lixisenatide treated patients versus 15.2% with placebo (7.5% absolute difference). When Lyxumia was given with a sulphonylurea and a basal insulin, symptomatic hypoglycaemia occurred in 47.2% of lixisenatide treated patients compared to 21.6% with placebo (25.6% absolute difference).

Overall, the incidence of severe symptomatic hypoglycaemia was uncommon (0.4% in lixisenatide patients and 0.2% in placebo patients) during the entire treatment period of the Phase III placebo-controlled studies.

### *Gastrointestinal disorders*

Nausea and vomiting were the most frequently reported adverse reactions during the main 24-week treatment period. The incidence of nausea was higher in the lixisenatide group (26.1%) compared to the placebo group (6.2%) and the incidence of vomiting was higher in the lixisenatide group (10.5%) than in the placebo group (1.8%). They were mostly mild and transient and occurred during the first 3 weeks after starting treatment. Thereafter, they progressively decreased during the following weeks.

### *Injection site reactions*

Injection site reactions were reported in 3.9% of the patients receiving Lyxumia while they were reported in 1.4% of patients receiving placebo during the main 24-week treatment period. The majority of reactions were mild in intensity and usually did not result in discontinuation of the treatment.

### *Immunogenicity*

Consistent with the potentially immunogenic properties of medicinal products containing proteins or peptides, patients may develop anti-lixisenatide antibodies following treatment with Lyxumia and, at the end of the main 24-week treatment period in placebo-controlled studies, 69.8% of lixisenatide patients had a positive antibody status. The percentage of patients who were antibody positive was similar at the end of the entire 76-week treatment period. At the end of the main 24-week treatment period, 32.2% of the patients having a positive antibody status had an antibody concentration above the lower limit of quantification, and at the end of the entire 76-week treatment period, 44.7% of the patients had an antibody concentration above the lower limit of quantification. After stopping the treatment, few antibody positive patients were followed up for antibody status; the percentage decreased to approximately 90% within 3 months and 30% at 6 months or beyond.

The change in HbA<sub>1c</sub> from baseline was similar regardless of the antibody status (positive or negative). Of lixisenatide-treated patients with HbA<sub>1c</sub> measurement, 79.3% had either a negative antibody status or an antibody concentration below the lower limit of quantification and the other 20.7% of patients had a quantified antibody concentration. In the subset of patients (5.2%) with the highest antibody concentrations, the mean improvement in HbA<sub>1c</sub> at Week 24 and at Week 76 was in a clinically relevant range; however there was variability in the glycaemic response and 1.9% had no decrease in HbA<sub>1c</sub>.

The antibody status (positive or negative) is not predictive of the reduction of HbA<sub>1c</sub> for an individual patient.

There was no difference in the overall safety profile in patients regardless of the antibody status with the exception of an increase of the incidence of injection site reactions (4.7% in antibody-positive patients compared to 2.5% in antibody-negative patients during the entire treatment period). The majority of injection site reactions were mild, regardless of antibody status.

There was no cross-reactivity versus either native glucagon or endogenous GLP-1.

### *Allergic reactions*

Allergic reactions possibly associated with lixisenatide (such as anaphylactic reaction, angioedema and urticaria) have been reported in 0.4% of lixisenatide patients while possibly associated allergic reactions occurred in less than 0.1% of placebo patients during the main 24-week treatment period. Anaphylactic reactions were reported in 0.2% of the lixisenatide treated patients vs. none in the placebo group. Most of these reported allergic reactions were mild in severity. One case of anaphylactoid reaction was reported during clinical trials with lixisenatide.

### *Heart rate*

In a study in healthy volunteers, a transient rise in heart rate has been observed after administration of lixisenatide 20 mcg. Cardiac arrhythmias particularly tachycardia (0.8% vs <0.1%) and palpitations (1.5% vs 0.8%) have been reported in lixisenatide patients compared to placebo treated patients.

### *Withdrawal*

The incidence of treatment discontinuation due to adverse events was 7.4% for Lyxumia compared to 3.2% in the placebo group during the main 24-week treatment period. The most common adverse reactions which led to treatment discontinuation in the lixisenatide group were nausea (3.1%) and vomiting (1.2%).

## **4.9 Overdose**

During clinical studies, doses up to 30 mcg of lixisenatide twice a day were administered to type 2 diabetic patients in a 13-week study. An increased incidence of gastrointestinal disorders was observed.

In case of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms and the lixisenatide dose should be reduced to the prescribed dose.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: **Not yet assigned** ATC code: **Not yet assigned**

#### Mechanism of action

Lixisenatide is a selective GLP-1 receptor agonist. The GLP-1 receptor is the target for native GLP-1, an endogenous incretin hormone that potentiates glucose-dependent insulin secretion from the pancreatic beta cells.

Lixisenatide action is mediated via a specific interaction with GLP-1 receptors, leading to an increase in intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Lixisenatide stimulates insulin secretion when blood glucose is increased but not at normoglycaemia, which limits the risk of hypoglycaemia. In parallel, glucagon secretion is suppressed. In case of hypoglycaemia, the rescue mechanism of glucagon secretion is preserved.

Lixisenatide slows gastric emptying thereby reducing the rate at which meal-derived glucose appears in the circulation.

#### Pharmacodynamic effects

When administered once daily, lixisenatide improves glycaemic control through the immediate and sustained effects of lowering both post-prandial and fasting glucose concentrations in patients with type 2 diabetes.

This effect on post-prandial glucose was confirmed in a 4-week study versus liraglutide 1.8 mg once a day. Reduction from baseline in the AUC<sub>0:30-4:30h</sub> of plasma glucose after a test-meal was: -227.25 h\*mg/dL (-12.61 h\*mmol/L) in the lixisenatide group and -72.83 h\*mg/dL (-4.04 h\*mmol/L) in the liraglutide group.

#### Clinical efficacy and safety

The effects of Lyxumia on glycaemic control were evaluated in six randomised double-blind, placebo-controlled clinical studies and one randomised, open-label, active-controlled study versus exenatide.

These studies included 3,825 patients with type 2 diabetes (2,445 patients randomised to lixisenatide), 48.2% men and 51.8% women.

768 subjects (447 randomised to lixisenatide) were  $\geq 65$  years of age and 103 subjects (57 randomised to lixisenatide) were  $\geq 75$  years of age.

In the completed Phase III studies, it was observed that more than 90% of the patient population was able to remain on the once daily maintenance dose of 20 mcg Lyxumia at the end of the main 24-week treatment period.

- Glycaemic control

*Add-on combination therapy with oral antidiabetics*

Lyxumia in combination with metformin, a sulphonylurea, pioglitazone or a combination of these agents showed statistically significant reductions in HbA<sub>1c</sub>, in fasting plasma glucose and in 2-hour post-prandial glucose after a test-meal compared to placebo at the end of the main 24-week treatment period (tables 2 and 3). The HbA<sub>1c</sub> reduction was significant with once-daily administration, whether administered morning or evening.

This effect on HbA<sub>1c</sub> was sustained in long term studies for up to 76 weeks.

*Add-on treatment to metformin alone*

Table 2: Placebo-controlled studies in combination with metformin (24-week results).

	Metformin as background therapy				
	Lixisenatide 20 mcg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisenatide 20 mcg		Placebo (N= 170)
			Morning (N= 255)	Evening (N= 255)	
<b>Mean HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Baseline	7.99	8.03	8.07	8.07	8.02
LS mean change from baseline	-0.92	-0.42	-0.87	-0.75	-0.38
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	47.4	24.1	43.0	40.6	22.0
<b>Mean body weight (kg)</b>					
Baseline	90.30	87.86	90.14	89.01	90.40
LS mean change from baseline	-2.63	-1.63	-2.01	-2.02	-1.64

In an active-controlled study, Lyxumia once daily showed an HbA<sub>1c</sub> reduction of -0.79% compared to -0.96% with exenatide twice daily at the end of the main 24-week treatment period with a mean treatment difference of 0.17% (95% CI: 0.033, 0.297) and a similar percentage of patients achieved an HbA<sub>1c</sub> less than 7% in the lixisenatide group (48.5%) and in the exenatide group (49.8%).

The incidence of nausea was 24.5% in the lixisenatide group compared to 35.1% in the exenatide twice daily group and the incidence of symptomatic hypoglycaemia with lixisenatide was 2.5% during the 24-week main treatment period compared to 7.9% in the exenatide group.

*Add-on treatment to a sulphonylurea alone or in combination with metformin*

Table 3: Placebo-controlled study in combination with a sulphonylurea (24-week results)

	Sulphonylurea as background therapy with or without metformin	
	Lixisenatide 20 mcg (N= 570)	Placebo (N= 286)
<b>Mean HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Baseline	8.28	8.22
LS mean change from baseline	-0.85	-0.10
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	36.4	13.5
<b>Mean body weight (kg)</b>		
Baseline	82.58	84.52
LS mean change from baseline	-1.76	-0.93

*Add-on treatment to pioglitazone alone or in combination with metformin*

In a clinical study, the addition of lixisenatide to pioglitazone with or without metformin, in patients not adequately controlled with pioglitazone, resulted in an HbA<sub>1c</sub> decrease from baseline of 0.90%, compared to a decrease from baseline of 0.34% in the placebo group at the end of the 24-week main treatment period. At the end of the 24-week main treatment period, 52.3% of the lixisenatide patients achieved an HbA<sub>1c</sub> less than 7 % compared to 26.4% in the placebo group.

During the 24-week main treatment period, nausea was reported in 23.5% in the lixisenatide group compared to 10.6% in the placebo group and symptomatic hypoglycaemia was reported in 3.4% of the lixisenatide patients compared to 1.2% in the placebo group.

Add-on combination therapy with a basal insulin

Lyxumia given with a basal insulin alone, or with a combination of a basal insulin and metformin, or a combination of a basal insulin and a sulphonylurea resulted in statistically significant reductions in HbA<sub>1c</sub> and in 2-hour post-prandial glucose after a test-meal compared to placebo.

Table 4: Placebo-controlled studies in combination with a basal insulin (24-week results)

	Basal insulin as background therapy Alone or in combination with metformin		Basal insulin as background therapy Alone or in combination with a sulphonylurea *	
	Lixisenatide 20 mcg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatide 20 mcg (N= 154)	Placebo (N= 157)
<b>Mean HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Baseline	8.39	8.38	8.53	8.53
LS mean change from baseline	-0.74	-0.38	-0.77	0.11
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	28.3	12.0	35.6	5.2
<b>Mean duration of treatment with basal insulin at baseline (years)</b>	3.06	3.2	2.94	3.01
<b>Mean change in basal insulin dose (U)</b>				
Baseline	53.62	57.65	24.87	24.11
LS mean change from baseline	-5.62	-1.93	-1.39	-0.11
<b>Mean body weight (kg)</b>				
Baseline	87.39	89.11	65.99	65.60
LS mean change from baseline	-1.80	-0.52	-0.38	0.06

\*performed in Asian population

A clinical study was conducted in insulin-naive patients insufficiently controlled on oral antidiabetic agents. This study consisted of a 12-week run-in period with introduction and titration of insulin glargine and of a 24-week treatment period during which patients receive either lixisenatide or placebo in combination with insulin glargine and metformin with or without thiazolidinediones. Insulin glargine was continuously titrated during this period.

During the 12 week run-in period, addition and titration of insulin glargine resulted approximately in an HbA<sub>1c</sub> decrease of 1%. The addition of lixisenatide led to a significantly greater HbA<sub>1c</sub> decrease of 0.71% in the lixisenatide group compared to 0.40% in the placebo group. At the end of the 24-week treatment period, 56.3% of the lixisenatide patients achieved an HbA<sub>1c</sub> less than 7 % compared to 38.5% in the placebo group.

During the 24-week treatment period, 22.4% lixisenatide patients reported at least one symptomatic hypoglycaemic event compared to 13.5% in the placebo group. The incidence of hypoglycaemia was mainly increased in the lixisenatide group during the first 6 weeks of treatment and thereafter, was similar to the placebo group.

- Fasting plasma glucose

The reductions in fasting plasma glucose obtained with Lyxumia treatment ranged from 0.42 mmol/L to 1.19 mmol/L from baseline at the end of the main 24-week treatment period in placebo-controlled studies.

- Post-prandial glucose

Treatment with Lyxumia resulted in reductions in 2-hour post-prandial glucose after a test-meal statistically superior to placebo whatever the background treatment.

The reductions with Lyxumia ranged from 4.51 to 7.96 mmol/L from baseline at the end of the main 24-week treatment period across all studies in which post-prandial glucose was measured; 26.2% to 46.8% of patients had a 2-hour post-prandial glucose value below 7.8 mmol/L.

- Body weight

Treatment with Lyxumia in combination with metformin and/or a sulphonylurea resulted in a sustained body weight change from baseline in all controlled studies in a range from - 1.76 kg to - 2.96 kg at the end of the main 24-week treatment period.

Body weight change from baseline in a range from - 0.38 kg to - 1.80 kg was also observed in lixisenatide patients receiving stable basal insulin dose, alone or in combination with metformin or a sulphonylurea.

In patients newly started on insulin, body weight remained almost unchanged in the lixisenatide group while an increase was shown in the placebo group.

Body weight reduction was sustained in long term studies up to 76 weeks.

The body weight reduction is independent from the occurrence of nausea and vomiting.

- Beta cell function

Clinical studies with Lyxumia indicate improved beta-cell function as measured by the homeostasis model assessment for beta-cell function (HOMA-β).

Restoration of first phase insulin secretion and improved second phase insulin secretion in response to an intravenous bolus of glucose were demonstrated in patients with type 2 diabetes (n=20) after a single dose of Lyxumia.

- Cardiovascular evaluation

No increase in mean heart rate in patients with type 2 diabetes was seen in all placebo controlled phase III studies.

Mean systolic and diastolic blood pressure reductions up to 2.1 mmHg and up to 1.5 mmHg respectively were observed in phase III placebo-controlled studies.

A meta-analysis of all independently adjudicated cardiovascular events (CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina, hospitalization for heart failure and coronary revascularization procedure) from 8 phase III placebo-controlled studies which included 2673 type 2 diabetes patients treated with lixisenatide and 1448 patients treated with placebo showed a hazard ratio of 1.03 (95% confidence interval 0.64, 1.66) for lixisenatide versus placebo. The number of events in the clinical studies was low (1.9% in lixisenatide treated patients and 1.8% in placebo treated patients), precluding firm conclusions. The incidence of the individual CV events (lixisenatide vs placebo) was: CV death (0.3% vs 0.3%), non-fatal myocardial infarction (0.4% vs 0.4%), non-fatal stroke (0.7% vs 0.4%), hospitalization for unstable angina (zero vs 0.1%), hospitalization for heart failure (0.1% vs zero), and coronary revascularization procedure (0.7% vs 1.0%).

### Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lyxumia in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Following subcutaneous administration to patients with type 2 diabetes, the rate of lixisenatide absorption is rapid and not influenced by the dose administered. Irrespective of the dose and whether lixisenatide was administered as single or multiple doses, the median  $t_{max}$  is 1 to 3.5 hours in patients

with type 2 diabetes. There are no clinically relevant differences in the rate of absorption when lixisenatide is administered subcutaneously in the abdomen, thigh, or arm.

#### Distribution

Lixisenatide has a moderate level of binding (55%) to human proteins.

The apparent volume of distribution after subcutaneous administration of lixisenatide ( $V_z/F$ ) is approximately 100 L.

#### Biotransformation and elimination

As a peptide, lixisenatide is eliminated through glomerular filtration, followed by tubular reabsorption and subsequent metabolic degradation, resulting in smaller peptides and amino acids, which are reintroduced in the protein metabolism.

After multiple dose administration in patients with type 2 diabetes, mean terminal half-life was approximately 3 hours and the mean apparent clearance ( $CL/F$ ) about 35 L/h.

#### Special populations

##### *Patients with renal impairment*

There were no relevant differences in mean  $C_{max}$  and AUC of lixisenatide between subjects with normal renal function and subjects with mild impaired renal function (creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula 50-80 ml/min). In subjects with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min) AUC was increased by 24% and in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance 15-30 ml/min) AUC was increased by 46%.

##### *Patients with hepatic impairment*

As lixisenatide is cleared primarily by the kidney, no pharmacokinetic study has been performed in patients with acute or chronic hepatic impairment. Hepatic dysfunction is not expected to affect the pharmacokinetics of lixisenatide.

##### *Gender*

Gender has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide.

##### *Race*

Ethnic origin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide based on the results of pharmacokinetic studies in Caucasian, Japanese and Chinese subjects.

##### *Elderly*

Age has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide. In a pharmacokinetic study in elderly non diabetic subjects, administration of lixisenatide 20 mcg resulted in a mean increase of lixisenatide AUC by 29% in the elderly population (11 subjects aged 65 to 74 years and 7 subjects aged  $\geq 75$  years) compared to 18 subjects aged 18 to 45 years, likely related to reduced renal function in the older age group.

##### *Body weight*

Body weight has no clinically relevant effect on lixisenatide AUC.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicology.

In 2-year subcutaneous carcinogenicity studies, non-lethal C-cell thyroid tumors were seen in rats and mice and are considered to be caused by a non-genotoxic GLP-1 receptor-mediated mechanism to which rodents are particularly sensitive. C-cell hyperplasia and adenoma were seen at all doses in rats and a no observed adverse effect level (NOAEL) could be not defined. In mice, these effects occurred at exposure ratio above 9.3-fold when compared to human exposure at the therapeutic dose. No C-cell

carcinoma was observed in mice and C-cell carcinoma occurred in rats with an exposure ratio relative to exposure at human therapeutic dose of about 900-fold. In 2-year subcutaneous carcinogenicity study in mice, 3 cases of adenocarcinoma in the endometrium were seen in the mid dose group with a statistically significant increase, corresponding to an exposure ratio of 97-fold. No treatment-related effect was demonstrated.

Animal studies did not indicate direct harmful effects with respect to male and female fertility in rats. Reversible testicular and epididymal lesions were seen in dogs treated with lixisenatide. No related effect on spermatogenesis was seen in healthy men.

In embryo-foetal development studies, malformations, growth retardation, ossification retardation and skeletal effects were observed in rats at all doses (5-fold exposure ratio compared to human exposure) and in rabbits at high doses (32-fold exposure ratio compared to human exposure) of lixisenatide. In both species, there was a slight maternal toxicity consisting of low food consumption and reduced body weight. Neonatal growth was reduced in male rats exposed to high doses of lixisenatide during late gestation and lactation, with a slightly increased pup mortality observed.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Glycerol 85%  
Sodium acetate trihydrate  
Methionine  
Metacresol  
Hydrochloric acid (for pH adjustment)  
Sodium hydroxide solution (for pH adjustment)  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

*After first use:* 14 days

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).  
Do not freeze.  
Store away from the freezer compartment.

*After first use:*

Store below 30°C. Do not freeze.  
Do not store with attached needle. Keep the cap on the pen in order to protect from light.

### **6.5 Nature and contents of container**

Type I glass cartridge with a (bromobutyl) rubber plunger, flanged caps (aluminium) with inserted laminated sealing disks (bromobutyl rubber on the product side and polyisoprene on the outside). Each cartridge is assembled into a disposable pen.

Each purple pre-filled pen contains 3 ml solution, delivering 14 doses of 20 mcg.  
Packs containing 1, 2 and 6 purple pre-filled pens.  
Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Lyxumia should not be used if it has been frozen.

Lyxumia can be used with 29 to 32 gauge disposable pen needles. Pen needles are not included. The patient should be instructed to discard the needle after each use in accordance with local requirements and to store the pen without the needle attached. This helps prevent contamination and potential needle blockage. The pen is to be used for one patient only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paris  
France

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/12/811/002 (1 pre-filled pen)  
EU/1/12/811/003 (2 pre-filled pens)  
EU/1/12/811/004 (6 pre-filled pens)

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



サノフィ・アベンティス株式会社

## リクスミア皮下注

### 1.7 同種同効品一覧表

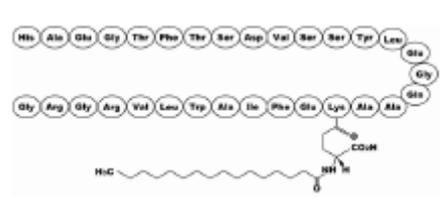
---

---

Total number of pages: 28

1.7 同種同効品一覧表  
リクスミア皮下注

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド (遺伝子組換え)
販売名	リクスミア皮下注 300 $\mu$ g	ビクトーザ <sup>®</sup> 皮下注 18mg
会社名	サノフィ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
承認年月日	—	2010年1月20日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	—	劇薬、処方せん医薬品
構造式	His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH <sub>2</sub>	
剤形・含量	注射剤・1カートリッジ (3mL) 中にリキシセナチドとして 300 $\mu$ g を含む。	注射剤・1筒 (3mL) 中にリラグルチド (遺伝子組換え) として 18.0mg を含む。

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<b>効能又は効果</b>	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	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、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
<b>効能又は効果に関連する使用上の注意</b>	1. 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 2. 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 3. 本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤単独療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤とスルホニルウレア剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。	2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
<b>用法及び用量</b>	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。	通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9 mgを1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3 mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日0.9 mgを超えないこと。
<b>用法及び用量に関連する使用上の注意</b>	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。 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 $\mu$ 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。減量また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または投与を再開する。	(1)本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。 (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0.9 mgで良好な忍容性が得られない患者には、0.6mgへの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。 1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9 mgの投与を再開できる。

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p><b>禁忌</b></p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者〔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。〕</p> <p>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。〕</p>
<p><b>使用上の注意</b></p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）又は末期腎不全の患者〔使用経験がない。【薬物動態】の項参照〕</p> <p>(3) 膵炎の既往歴のある患者〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(5)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態〔低血糖をおこすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>5) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔「3.相互作用」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)スルホニルウレア剤を投与中の患者〔DPP-4 阻害剤で、併用により重篤な低血糖症が報告されている。〕</p> <p>(2) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「4. 副作用」の項参照）。〕</p> <p>(3) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない(【薬物動態】の項参照)〕</p> <p>(4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照)</p> <p>(5) 膵炎の既往歴のある患者(「4. 副作用」の項参照)</p> <p>(6) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者〔十分な使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(7) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(8) 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〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(9) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p>

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合、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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製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。[「3. 相互作用」、 「4. 副作用」、 【臨床成績】 の項参照]</p>	<p>(10)過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)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。</p> <p>(2)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。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、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。</p> <p>(3)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(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。経口糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤</p>

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p><b>使用上の注意</b></p>	<p>(6) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(7) 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。〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(8) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(9) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。〔「10. その他の注意」の項参照〕</p> <p>(10) 速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤又はジペプチジルペプチダーゼ阻害剤との併用については、検討が行われていない。</p>	<p>による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「3. 相互作用」、「4. 副作用」、【臨床成績】の項参照）</p> <p>(6)急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(7)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。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(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。（「10. その他の注意」の項参照）</p>

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）																
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="414 510 906 1704"> <thead> <tr> <th data-bbox="414 510 579 562">薬剤名等</th> <th data-bbox="579 510 782 562">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="782 510 906 562">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="414 562 579 1126"> <p>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 インスリン製剤等</p> </td> <td data-bbox="579 562 782 1126"> <p>糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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。【「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」、「臨床成績」の項参照】</p> </td> <td data-bbox="782 562 906 1126"> <p>血糖降下作用が増強される。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="414 1126 579 1422"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="579 1126 782 1422"> <p>血糖降下作用の増強による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。【「4. 副作用」の項参照】</p> </td> <td data-bbox="782 1126 906 1422"> <p>血糖降下作用が増強される。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="414 1422 579 1704"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="579 1422 782 1704"> <p>血糖降下作用の減弱による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。</p> </td> <td data-bbox="782 1422 906 1704"> <p>血糖降下作用が減弱される。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>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 インスリン製剤等</p>	<p>糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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。【「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」、「臨床成績」の項参照】</p>	<p>血糖降下作用が増強される。</p>	<p>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</p>	<p>血糖降下作用の増強による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。【「4. 副作用」の項参照】</p>	<p>血糖降下作用が増強される。</p>	<p>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</p>	<p>血糖降下作用の減弱による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。</p>	<p>血糖降下作用が減弱される。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>【併用注意】 併用に注意すること</p> <table border="1" data-bbox="938 510 1430 1765"> <thead> <tr> <th data-bbox="938 510 1182 595">薬剤名等</th> <th data-bbox="1182 510 1430 595">臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="938 595 1182 1765"> <p>糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 スルホニルウレア剤 トルブタミド等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩</p> </td> <td data-bbox="1182 595 1430 1765"> <p>スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤と併用した際に低血糖症状発現の報告があり、その他の糖尿病用薬との併用でもそのおそれがあるため、これらの薬剤との併用時には、低血糖症状発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなる可能性がある。 低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。（「4. 副作用」の項参照）</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	<p>糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 スルホニルウレア剤 トルブタミド等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩</p>	<p>スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤と併用した際に低血糖症状発現の報告があり、その他の糖尿病用薬との併用でもそのおそれがあるため、これらの薬剤との併用時には、低血糖症状発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなる可能性がある。 低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。（「4. 副作用」の項参照）</p>
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
		<p>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 インスリン製剤等</p>	<p>糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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。【「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」、「臨床成績」の項参照】</p>	<p>血糖降下作用が増強される。</p>														
		<p>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</p>	<p>血糖降下作用の増強による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。【「4. 副作用」の項参照】</p>	<p>血糖降下作用が増強される。</p>														
<p>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</p>	<p>血糖降下作用の減弱による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。</p>	<p>血糖降下作用が減弱される。</p>																
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等																	
<p>糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 スルホニルウレア剤 トルブタミド等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩</p>	<p>スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤と併用した際に低血糖症状発現の報告があり、その他の糖尿病用薬との併用でもそのおそれがあるため、これらの薬剤との併用時には、低血糖症状発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなる可能性がある。 低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。（「4. 副作用」の項参照）</p>																	

1.7 同種同効品一覧表  
 リクスミア皮下注

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	リキシセナチド			リラグルチド (遺伝子組換え)
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤 β-遮断剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [「4. 副作用」の項参照]、又は減弱による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	本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。 血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容排出遅延作用による。	
	クマリン系化合物 ワルファリン ンカリウム	プロトロンビン時間国際標準比 (INR) の延長が類薬 (エキセナチド) で報告されている。本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時に INR 値を測定するなど、観察を十分に行うこと。 [【薬物動態】の項参照]		

同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>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250例を含む2,672例に本剤が投与された。2,672例中、副作用が報告された症例は1,225例（45.8%）であった。主な副作用は、悪心635例（23.8%）、低血糖症293例（11.0%）、嘔吐231例（8.6%）であった。</p> <p>日本人250例中、副作用が報告された症例は175例（70.0%）であった。主な副作用は、悪心88例（35.2%）、低血糖症41例（16.4%）、食欲不振31例（12.4%）、嘔吐27例（10.8%）であった。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国内において実施された臨床試験において、総症例635例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が214例404件（発現症例率33.7%）認められた。</p> <p>このうち主なものは便秘35例40件（発現症例率5.5%、このうち治験中止は1例）であった。（承認時）</p>
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖…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。特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。【臨床成績】の項参照]</p> <p>また、DPP-4阻害剤で、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ことから、本剤とスルホニルウレア剤、持効型インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖(頻度不明)：低血糖及び低血糖症状(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、知覚異常等)があらわれることがある。特に経口糖尿病用薬と併用した場合、多く発現することが報告されている(【臨床成績】の項参照)。</p> <p>低血糖症状が認められた場合は、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。</p> <p>また、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</p>

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p><b>使用上の注意</b></p>	<p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。</p> <p>2) 急性膵炎（頻度不明<sup>注</sup>）…急性膵炎があらわれることがある。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>3) アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明<sup>注</sup>）…アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注）海外において認められている副作用のため頻度不明</p>	<p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>2)膵炎(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3)腸閉塞(頻度不明)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照）</p>

同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）																																																																																																			
<p>使用上の注意</p>	<p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="416 696 906 1727"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心<sup>注)</sup>、食欲不振、嘔吐<sup>注)</sup>、腹部不快感、便秘、消化不良</td> <td>腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび</td> <td>逆流性食道炎</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい、頭痛、傾眠、振戦</td> <td>注意力障害</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>注射部位そう痒感、注射部位紅斑</td> <td>注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>糖尿病性網膜症</td> <td>味覚異常、霧視</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸</td> <td>上室性期外収縮</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>冷汗</td> <td>多汗症</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好中球減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>疲労、倦怠感、あくび、悪寒、異常感、空腹感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) ほとんどが投与 12 週までに認められた。</p>		5%以上	1～5%未満	1%未満	消化器	悪心 <sup>注)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注)</sup> 、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎	精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害	注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応	感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視	循環器		動悸	上室性期外収縮	皮膚		冷汗	多汗症	過敏症			発疹、蕁麻疹	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		<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="938 577 1428 1845"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>蕁麻疹、そう痒症</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>悪心、下痢、胃不快感、腹部膨満、逆流性食道炎</td> <td>上腹部痛、嘔吐、消化不良、胃炎、食欲減退、食欲不振、胃腸炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、感覚鈍麻</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>甲状腺結節</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病性網膜症</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td></td> <td>注射部位反応（紅斑、発疹等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>咳嗽</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>心室性期外収縮、高血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>胸痛、倦怠感</td> <td>体重減少、脱水</td> </tr> </tbody> </table>		副作用発現頻度				5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	過敏症			蕁麻疹、そう痒症	発疹	肝臓		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常			消化器	便秘	悪心、下痢、胃不快感、腹部膨満、逆流性食道炎	上腹部痛、嘔吐、消化不良、胃炎、食欲減退、食欲不振、胃腸炎		神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻		内分泌		甲状腺結節			眼		糖尿病性網膜症			注射部位			注射部位反応（紅斑、発疹等）		呼吸器			咳嗽		循環器			心室性期外収縮、高血圧		その他			胸痛、倦怠感	体重減少、脱水
			5%以上	1～5%未満	1%未満																																																																																																
消化器	悪心 <sup>注)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注)</sup> 、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎																																																																																																		
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害																																																																																																		
注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応																																																																																																		
感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視																																																																																																		
循環器		動悸	上室性期外収縮																																																																																																		
皮膚		冷汗	多汗症																																																																																																		
過敏症			発疹、蕁麻疹																																																																																																		
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																																																																																																			
	副作用発現頻度																																																																																																				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																																																																																	
過敏症			蕁麻疹、そう痒症	発疹																																																																																																	
肝臓		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常																																																																																																			
消化器	便秘	悪心、下痢、胃不快感、腹部膨満、逆流性食道炎	上腹部痛、嘔吐、消化不良、胃炎、食欲減退、食欲不振、胃腸炎																																																																																																		
神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻																																																																																																		
内分泌		甲状腺結節																																																																																																			
眼		糖尿病性網膜症																																																																																																			
注射部位			注射部位反応（紅斑、発疹等）																																																																																																		
呼吸器			咳嗽																																																																																																		
循環器			心室性期外収縮、高血圧																																																																																																		
その他			胸痛、倦怠感	体重減少、脱水																																																																																																	

同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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ので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすいため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に経口糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるため、注意すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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 µg、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。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔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。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約21倍の曝露量に相当する1.0 mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大推奨臨床用量の約1.7倍の曝露量に相当する0.05 mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。〕</p> <p>(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>1) 徴候、症状：2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 µgを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。</p> <p>2) 処置：過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>(1)徴候・症状 重度の悪心、嘔吐が起こることがある。</p> <p>(2)処置 経過を観察し、適切な処置を行うこと。</p>

同種同効品一覧表 (12)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p><b>使用上の注意</b></p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 本剤と他の製剤を混合しないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。</p> <p>(2) 投与部位</p> <p>皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。</p> <p>(3) 投与経路</p> <p>静脈内及び筋肉内に投与しないこと。</p> <p>(4) 保存時</p> <p>1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。</p> <p>2) 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。</p> <p>(5) その他</p> <p>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。]</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>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。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]</p> <p>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。</p> <p>3) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。</p> <p>(2) 保存時</p> <p>使用開始後は室温に保管し、30 日以内に使用すること。</p> <p>(3) 投与経路</p> <p>静脈内及び筋肉内に投与しないこと。</p> <p>(4) 投与部位</p> <p>皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より 2～3 cm 離すこと。</p> <p>(5) その他</p> <p>1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。</p> <p>2) カートリッジに薬液を補充してはならない。</p> <p>3) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]</p>

1.7 同種同効品一覧表  
リクスミア皮下注

同種同効品一覧表 (13)

一般的名称	リキシセナチド	リラグルチド（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)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8.2%（15/184例）であったのに対し、抗体陰性患者では3.3%（2/61例）と差がみられた。</p> <p>(2)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。</p> <p>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。</p> <p>(3)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20µg、1日1回投与したときの血漿中曝露量（AUC）の117倍で精巣及び精巣上体への影響（精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等）がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。</p> <p>(4)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。</p>	<p>4)カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。</p> <p>5)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。</p> <p>6)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1)ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。血中カルシウム値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群(3.3件/100人・年)及びプラセボ群(3.0件/100人・年)で同程度であった。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2)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。</p> <p>(3)本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。[類薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。]</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>—</p>	<p>2012年4月改訂（第5版）</p>
<p>備考</p>		



同種同効品一覧表 (15)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<b>効能又は効果</b>	2型糖尿病 ただし、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又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。	2型糖尿病 ただし、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及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。
<b>効能又は効果に関連する使用上の注意</b>	本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。〔本剤の単独療法に関する有効性及び安全性は確立していない。〕（「臨床成績」の項参照）	本剤は、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、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。
<b>用法及び用量</b>	通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5 $\mu$ g を1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回 10 $\mu$ g、1日2回投与に増量できる。	通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に1回、皮下注射する。
<b>用法及び用量に関連する使用上の注意</b>	1. 本剤の投与は原則として朝夕食前 60 分以内に行い、食後の投与は行わないこと。 2. 本剤の投与は1回 5 $\mu$ g、1日2回より開始すること。1回 5 $\mu$ g から 10 $\mu$ g に増量した後に、低血糖や胃腸障害が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から1ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1回 10 $\mu$ g、1日2回への増量の可否を慎重に判断すること。	—

1.7 同種同効品一覧表  
リクスミア皮下注

同種同効品一覧表 (16)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p><b>禁忌</b></p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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〔輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。〕</p> <p>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。〕</p> <p>4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。〕（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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〔輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。〕</p> <p>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。〕</p> <p>4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。〕（「薬物動態」の項参照）</p>
<p><b>使用上の注意</b></p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕</p> <p>(4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照）</p> <p>(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「副作用」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>(7) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕</p> <p>(4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照）</p> <p>(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「副作用」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>(7) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>

同種同効品一覧表 (17)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。</p> <p>(2) 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、スルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>(3) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。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。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤から本剤に切り替え、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。</p> <p>(4) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。</p> <p>(2) 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、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>(3) 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>(4) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。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。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤からバイエッタ皮下注に切り替え、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。</p> <p>(5) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。</p>

同種同効品一覧表 (18)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p><b>使用上の注意</b></p>	<p>(6) スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照）</p> <p>(7) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(8) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(9) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤との併用については、検討が行われていない。</p> <p>(10) 本剤は、スルホニルウレア剤との併用により、低血糖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は注意すること。また、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。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(7) 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約3週間かかる場合がある。</p> <p>(8) 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(9) バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与2週間以内に改善がみられる。</p> <p>(10) スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照）</p> <p>(11) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。（「重大な副作用」の項参照）</p>

同種同効品一覧表 (19)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
使用上の注意		<p>(12) 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など、慎重に対応すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(13) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤との併用については、検討が行われていない。</p> <p>(14) 低血糖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は注意すること。また、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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(15) 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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(16) 本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(17) 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。</p> <p>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。</p> <p>2)全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。</p> <p>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。</p>

同種同効品一覧表 (20)

	エキセナチド			エキセナチド		
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖尿病用薬 ビッグアナ イド系薬 剤 スルホニ ルウレア 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 ジペプチ ジルペ チダーゼ-4 阻害剤 インスリ ン製剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用が増強される。	糖尿病用薬 ビッグアナ イド系薬 剤 スルホニ ルウレア 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 ジペプチ ジルペ チダーゼ-4 阻害剤 インスリ ン製剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	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 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	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 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	

1.7 同種同効品一覧表  
リクスミア皮下注

同種同効品一覧表 (21)

一般的名称	エキセナチド			エキセナチド		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	血糖降下作用が减弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用を减弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	血糖降下作用が减弱される。	血糖降下作用が减弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用を减弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が减弱される。
	吸収遅延により効果が减弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬等	併用する経口剤の作用の発現を遅らせるおそれがある。本剤と併用する場合、本剤を投与する少なくとも1時間前にこれらの薬剤を服用すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の胃内容物排出遅延作用による。	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	バイエッタ皮下注においてワルファリンの $t_{max}$ が約2時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）ときに出血をとまなう INR 増加が報告されている。	エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。
	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの $t_{max}$ が約2時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）ときに出血をとまなう INR 増加が報告されている。		HMG-CoA 還元酵素阻害剤	バイエッタ皮下注においてロバスタチン（国内未承認）の AUC が40%、 $C_{max}$ が28%低下し、 $t_{max}$ が4時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	
	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	ロバスタチン（国内未承認）の AUC が40%、 $C_{max}$ が28%低下し、 $t_{max}$ が4時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）				

同種同効品一覧表 (22)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験（スルホニルウレア剤との併用）において、安全性評価対象 288 例中 224 例（77.8%）に副作用が認められ、主なものは、低血糖症 146 例（50.7%）、悪心 75 例（26.0%）、食欲減退 41 例（14.2%）、腹部不快感 32 例（11.1%）、便秘 31 例（10.8%）、嘔吐 26 例（9.0%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：スルホニルウレア剤との併用により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。</p> <p>また、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤で、スルホニルウレア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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験 [スルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）] において、安全性評価対象 818 例（うち日本人患者 556 例）中 426 例（52.1%）に副作用が認められ、主なものは、注射部位硬結 161 例（19.7%）、悪心 104 例（12.7%）、嘔吐 62 例（7.6%）、注射部位そう痒感 55 例（6.7%）、便秘 49 例（6.0%）、下痢 43 例（5.3%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。特にスルホニルウレア剤との併用により、多く発現することが報告されている。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>また、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤で、スルホニルウレア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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p>

同種同効品一覧表 (23)

	エキセナチド				エキセナチド																										
使用上の注意	<p>2) 腎不全：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 急性膵炎（0.7%）：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>4) アナフィラキシー反応、血管浮腫：アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>				<p>2) 腎不全：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 急性膵炎（0.2%）：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>4) アナフィラキシー反応、血管浮腫：アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、味覚異常</td> <td>傾眠</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢</td> <td>消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎</td> <td>鼓腸、おくび</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	傾眠	消化器	悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢	消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎	鼓腸、おくび		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>浮動性めまい</td> <td>頭痛、味覚異常、傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退</td> <td>消化不良、腹部不快感、腹部膨満</td> <td>鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎</td> <td>おくび</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*	精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠		消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																											
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	傾眠																											
消化器	悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢	消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎	鼓腸、おくび																												
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*																											
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠																												
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎	おくび																											

1.7 同種同効品一覧表  
リクスミア皮下注

同種同効品一覧表 (24)

一般的名称	エキセナチド					エキセナチド				
<b>使用上の注意</b>										
	肝臓		肝機能異常			肝臓		肝機能異常		
	腎臓			血中クレアチニン増加		腎臓			血中クレアチニン増加	
	代謝異常	血糖値低下	体重減少		脱水	代謝異常		体重減少	脱水	
	皮膚			発疹、蕁麻疹	多汗症、全身性そう痒症、斑状皮膚疹、丘疹、脱毛症	皮膚		発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹	全身性そう痒症、斑状皮膚疹、丘疹	
	注射部位		注射部位紅斑、注射部位そう痒感	注射部位不快感、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位湿疹	その他の注射部位反応	注射部位	注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位結節 <sup>注</sup> 、注射部位紅斑	注射部位疼痛	注射部位発疹、その他の注射部位反応
	その他		倦怠感、冷感、胸部不快感、CK (CPK) 上昇	脱力感	神経過敏・緊張	*:エキセナチドにおける外国での市販後報告による  注) 注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア (d,l-ラクチド・グリコリド共重合体) 製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4~8週間で改善した。				
5. 高齢者への投与  一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）	5. 高齢者への投与  一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（十分な使用経験がない。）（「薬物動態」の項参照）									

同種同効品一覧表 (25)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p>使用上の注意</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギに22<math>\mu</math>g/kg/日（ヒトに1回10<math>\mu</math>gを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の229倍）以上又は妊娠マウスに68<math>\mu</math>g/kg/日（ヒトに1回10<math>\mu</math>gを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の25倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド22<math>\mu</math>g/kg/日（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の49.5倍）以上又は妊娠マウスにエキセナチド68<math>\mu</math>g/kg/日（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の5.4倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。また、妊娠ラットに本剤0.3mg/kg（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の1.7倍）以上を3日に1回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3mg/kg（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の10.9倍）まで催奇形性は認められなかった。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>症状：外国臨床試験において1回100<math>\mu</math>g（最大推奨用量の10倍）が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。</p> <p>処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>症状：バイエッタ皮下注の外国臨床試験において1回100<math>\mu</math>g（バイエッタ皮下注の最大推奨用量の10倍）が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。</p> <p>処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。</p>

同種同効品一覧表 (26)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p>使用上の注意</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないこと。</p> <p>2) 本剤のカートリッジに他剤を補充したり、他剤と混合してはならない。</p> <p>3) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。</p> <p>4) 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。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファイナプラス及びナノパスニードルで行っている。]</p> <p>5) 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。</p> <p>6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。</p> <p>(2) 投与部位</p> <p>腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。</p> <p>(3) 投与経路</p> <p>必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(4) 保存時</p> <p>1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。</p> <p>2) 使用中は 25℃以下で保存すること。冷蔵庫に保存する際は凍結しないよう注意すること。</p> <p>3) 凍結した場合は使用しないこと。</p> <p>4) 使用開始後 30 日以内に使用すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>1) 使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。</p> <p>2) 本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与すること。</p> <p>(2) 投与方法</p> <p>1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。</p> <p>2) 投与経路</p> <p>必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>3) 投与部位</p> <p>腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。</p> <p>(3) 保存時</p> <p>1) 使用前は凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存すること。</p> <p>2) 冷蔵から取出し室温で保存した場合、4 週間以内に使用すること。なお、その際には、遮光にて保存し、また、30℃を超える場所で保存しないこと。</p>

同種同効品一覧表 (27)

一般的名称	エキセナチド	エキセナチド
<p>使用上の注意</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>2年間のがん原性試験で、250µg/kg/日（ヒトに1回10µgを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の143倍）の投与により甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が雌ラットで認められたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加はなかった。また、甲状腺C細胞癌の発生は認めなかった。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) エキセナチド量として0.3、1.0、3.0 mg/kg/回の用量で本剤を2週に1回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺C細胞腫瘍（腺腫及びC細胞癌の合計）の発生頻度が増加した（ヒトに本剤の2 mgを週1回投与した場合の血漿中曝露量の1.1～16.2倍に相当）。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。</p> <p>なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。</p>
<p>添付文書の 作成年月</p>	<p>2013年4月改訂（第5版）</p>	<p>2013年2月作成（第1版）</p>
<p>備考</p>		

1.8 添付文書（案）  
リクスミア皮下注

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

1.8 添付文書（案）

---

Total number of pages: 2

1.8 添付文書（案）  
リクスミア皮下注

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

1.8 添付文書（案）

---

Total number of pages: 2

1.8 添付文書（案）  
リクスミア皮下注

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

承認番号

薬価収載

販売開始

## GLP-1受容体作動薬

リクスミア皮下注300 $\mu$ g

## LYXUMIA

リキシセナチド注射液

SANOFI 

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
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。〕

インスリン又は中間型インスリン製剤とスルホニルウレア剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。

## 【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。

## 【組成・性状】

販売名	リクスミア皮下注300 $\mu$ g	
成分	1カートリッジ（3mL）中の分量	
有効成分	リキシセナチド	300 $\mu$ g
添加物	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	適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	4.4～4.7	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

## 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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 $\mu$ 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。減量また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または投与を再開する。

## 【効能又は効果】

## 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

## 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
- (2) 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
- (3) 本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤単独療法、持効型溶解

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min未満）又は末期腎不全の患者〔使用経験がない。【薬物動態】の項参照〕
- (3) 肺炎の既往歴のある患者〔「4. 副作用」の項参照〕
- (4) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態〔低血糖をおこすおそれがある。〕
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 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
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者
  - 5) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔「3. 相互作用」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1)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。
- (2)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。
- (3)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合、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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製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。【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照】
- (6)急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。【4. 副作用】の項参照】
- (7)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。【4. 副作用】の項参照】
- (8)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。
  - 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。
- (9)本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。【10. その他の注意】の項参照】
- (10)速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤又はジペプチジルペプチダーゼ阻害剤との併用については、検討が行われていない。

## 3. 相互作用

### 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 $\alpha$ -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 等	糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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。【2. 重要な基本的注意】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照】	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	血糖降下作用の増強による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。【4. 副作用】の項参照】	
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	血糖降下作用の減弱による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 $\beta$ -遮断剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状【4. 副作用】の項参照】、又は減弱による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	本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間国際標準比(INR)の延長が類薬(エキセナチド)で報告されている。本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時にINR値を測定するなど、観察を十分に行うこと。【薬物動態】の項参照】	

#### 4. 副作用

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250例を含む2,672例に本剤が投与された。2,672例中、副作用が報告された症例は1,225例(45.8%)であった。主な副作用は、悪心635例(23.8%)、低血糖症293例(11.0%)、嘔吐231例(8.6%)であった。日本人250例中、副作用が報告された症例は175例(70.0%)であった。主な副作用は、悪心88例(35.2%)、低血糖症41例(16.4%)、食欲不振31例(12.4%)、嘔吐27例(10.8%)であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

1) 低血糖…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。特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。[【臨床成績】の項参照] また、DPP-4阻害剤で、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ことから、本剤とスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

2) 急性膵炎(頻度不明<sup>注)</sup>)…急性膵炎があらわれることがある。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

3) アナフィラキシー反応、血管浮腫(頻度不明<sup>注)</sup>)…アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

##### (2) 重大な副作用(類薬)

腸閉塞…腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (3) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	悪心 <sup>注)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注)</sup> 、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害
注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応
感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視
循環器		動悸	上室性期外収縮
皮膚		冷汗	多汗症
過敏症			発疹、蕁麻疹
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	

注) ほとんどが投与12週までに認められた。

##### 5. 高齢者への投与

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ので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

##### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[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。]

##### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

##### 8. 過量投与

(1) 徴候、症状：2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 $\mu$ gを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。  
(2) 処置：過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。

##### 9. 適用上の注意

###### (1) 投与時

- 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。
- 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。

- 3) 本剤と他の製剤を混合しないこと。
- 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。
- 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。
- 6) 1本を複数の患者に使用しないこと。

## (2) 投与部位

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

## (3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

## (4) 保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 2) 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。

## (5) その他

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。]

## 10. その他の注意

- (1) 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8.2% (15/184例)であったのに対し、抗体陰性患者では3.3% (2/61例)と差がみられた。
- (2) 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。
- (3) 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 $\mu$ g、1日1回投与したときの血漿中曝露量(AUC)の117倍で精巣及び精巣上体への影響(精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等)がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。
- (4) 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。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

#### (1) 単回投与

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

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

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

CL/F: 見かけの全身クリアランス

幾何平均値(変動係数)

注1) 中央値(最小値, 最大値)、注2) N=8

#### (2) 反復投与

日本人2型糖尿病患者に本剤10 $\mu$ g及び20 $\mu$ g(本剤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。

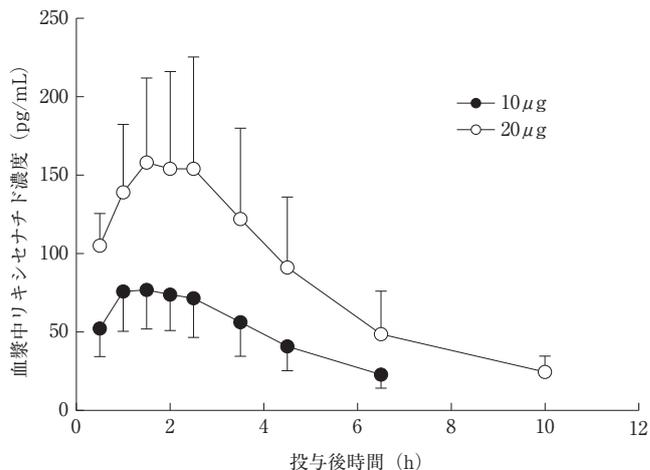
日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 $\mu$ gを反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

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

SS: 定常状態下、CL $_{SS}$ /F: 定常状態における見かけの全身クリアランス

幾何平均値(変動係数)

注1) 中央値(最小値, 最大値)



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

### 2. 吸収(外国人データ)<sup>2)</sup>

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

### 3. 分布

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

### 4. 代謝、排泄

ペプチドである本剤は、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド(平均分子量50kDa未満)は腎ろ過後の尿細管再吸収と

代謝により消失すると考えられる。本剤のヒト血漿中における代謝は非常に緩徐（半減期約35時間）であった（*in vitro*）。

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

本剤は、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*）。

### 5. 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>3)</sup>

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

注）本剤の開始用量は1日1回 $10\mu\text{g}$ 、最大量は1日1回 $20\mu\text{g}$ である。

### 6. 高齢者（外国人データ）<sup>4)</sup>

高齢健康被験者（65～79歳、 $CL_{CR}$ ： $50.5\sim 91.8\text{mL}/\text{min}$ ）及び若年健康被験者（24～44歳、 $CL_{CR}$ ： $82.4\sim 163.9\text{mL}/\text{min}$ ）各18例に本剤を $20\mu\text{g}$ 単回皮下投与したとき、 $C_{max}$ は同様であったものの、高齢健康被験者群では $AUC_{\infty}$ が約1.3倍増加し、 $t_{1/2z}$ は約1.6倍延長した。

### 7. 薬物相互作用（外国人データ）

健康被験者15例に本剤 $10\mu\text{g}$ 投与の1時間後又は4時間後にアセトアミノフェン $1,000\text{mg}$ を単回投与したとき、本剤非投与時と比較して、アセトアミノフェンの $t_{max}$ （中央値）はそれぞれ4.50時間及び2.00時間に延長し、 $C_{max}$ はそれぞれ71%及び69%に低下したが、 $AUC_{\infty}$ に対する影響は認められなかった。本剤投与の1時間前にアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの薬物動態に変化はみられなかった<sup>5)</sup>。

また、本剤 $10\mu\text{g}$ と経口避妊薬、本剤 $20\mu\text{g}$ とワルファリン、ラミプリル、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果を下表に示す<sup>6~10)</sup>。本剤投与後に下表の経口薬を投与したとき、各経口薬の $C_{max}$ は低下し $t_{max}$ は遅延した。一方、本剤投与の1時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態に変化は見られなかった。なお、本剤とワルファリンを併用した相互作用試験において、INRの延長は認められなかった。

経口薬	投与時期 (min)	N	$C_{max}$ 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	$t_{max}$ 差 (範囲)
アセトアミノフェン (1,000mg)	-60	15	0.97 [0.78, 1.19]	0.97 [0.93, 1.02]	0 (-1.50, 1.75)
	+60	15	0.71 [0.57, 0.87]	0.95 [0.90, 0.99]	2.00 (-2.00, 4.50)
アセトアミノフェン (1,000mg) <sup>注</sup>	+240	15	0.69 [0.56, 0.85]	0.96 [0.91, 1.01]	1.75 (0, 3.25)

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

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

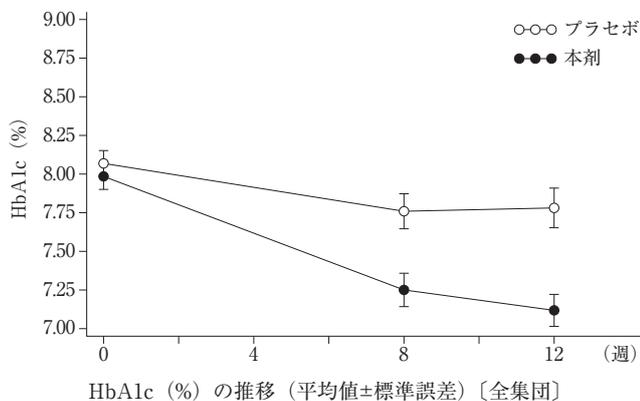
注）アセトアミノフェン単回投与（プラセボ投与の1時間前）との比較

## 【臨床成績】

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

### 1. 単独療法<sup>11)</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 $20\mu\text{g}$ （120例<sup>注</sup>）又はプラセボ（122例）を1日1回、12週間投与した（注： $10\mu\text{g}$ で開始し、1週間後に $15\mu\text{g}$ 、さらに1週間後に $20\mu\text{g}$ 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の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤 $20\mu\text{g}$ 群で $-0.73\pm 0.116\%$ 、プラセボ群で $-0.19\pm 0.121\%$ であり、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（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤 $20\mu\text{g}$ 群で $-81.2\pm 10.30\text{mg}/\text{dL}$ 、プラセボ群で $-11.6\pm 10.14\text{mg}/\text{dL}$ であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した（ $p<0.0001$ ）。ベースラインから投与12週までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤 $20\mu\text{g}$ 群で $-12.2\pm 4.45\text{mg}/\text{dL}$ 、プラセボ群で $3.4\pm 4.60\text{mg}/\text{dL}$ であった。日本人集団では、ベースラインから投与12週までのHbA1cの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤 $20\mu\text{g}$ 群で $-0.77\pm 0.235\%$ 、プラセボ群で $-0.36\pm 0.340\%$ であった。ベースラインから投与12週までの血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、食事負荷後の血糖値（2時間後）では本剤 $20\mu\text{g}$ 群で $-103.7\pm 21.82\text{mg}/\text{dL}$ 、プラセボ群で $-3.4\pm 31.34\text{mg}/\text{dL}$ であり、空腹時血糖値では本剤 $20\mu\text{g}$ 群で $-5.2\pm 8.41\text{mg}/\text{dL}$ 、プラセボ群で $4.8\pm 12.08\text{mg}/\text{dL}$ であった。



食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与12週 <sup>注)</sup> までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値±標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=54)	本剤20 $\mu$ g群 (n=53)	
-11.6±10.14	-81.2±10.30	-69.6* [-96.83, -42.40]

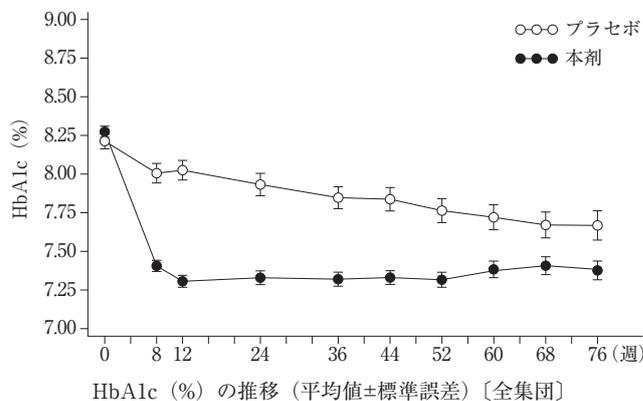
※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (100人年あたりの件数) は、本剤20 $\mu$ g群で15件、プラセボ群で7.4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。

## 2. 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<sup>12)</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) 又はプラセボ (286例) を1日1回、76週間以上投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1cの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は本剤20 $\mu$ g群で-0.85±0.061%、プラセボ群で-0.10±0.071%であり、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 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20 $\mu$ g群で-111.5±7.35mg/dL、プラセボ群で-3.8±8.82mg/dLであり、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)。ベースラインから投与24週までの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20 $\mu$ g群で-17.8±2.51mg/dL、プラセボ群で-6.4±2.91mg/dLであった。

日本人集団では、ベースラインから投与24週までのHbA1cの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20 $\mu$ g群で-0.87±0.106%、プラセボ群で0.24±0.135%であった。ベースラインから投与24週までの血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、食事負荷後の血糖値 (2時間後) では本剤20 $\mu$ g群で-131.6±9.82mg/dL、プラセボ群で21.8±12.57mg/dLであり、空腹時血糖値では本剤20 $\mu$ g群で-15.8±3.89mg/dL、プラセボ群で-4.1±5.02mg/dLであった。



食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与24週 <sup>注)</sup> までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値±標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=120)	本剤20 $\mu$ g群 (n=249)	
-3.8±8.82	-111.5±7.35	-107.7* [-124.52, -90.84]

※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (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61.5件、プラセボ群で32.4件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で99.7件、プラセボ群で14.8件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

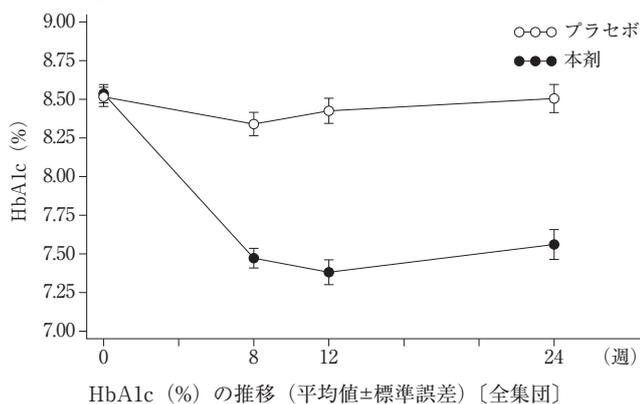
スルホニルウレア剤およびビグアナイドとの併用では、本剤20 $\mu$ g群で44.3件、プラセボ群で60.7件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で37.1件、プラセボ群で21.1件であった。重症症候性低血糖症は、プラセボ群の日本人1名及び本剤20 $\mu$ g群の外国人2名に認められた。

## 3. 持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法<sup>13)</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) 又はプラセボ (157例) を1日1回、24週間以上投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1cの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は本剤20 $\mu$ g群で-0.77±0.137%、プラセボ群で0.11±0.131%であり、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 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20 $\mu$ g群で-143.5±10.77mg/dL、プラセボ群で-2.4±10.14mg/dLであり、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)。ベースラインから投与24週までの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20 $\mu$ g群で-7.6±5.66mg/dL、プラセボ群で4.4±5.44mg/dLであった。

日本人集団では、ベースラインから投与24週までのHbA1cの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は本剤20 $\mu$ g群で-0.67±0.140%、プラセボ群で0.45±0.135%であった。ベースラインから投与24週までの血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、食事負荷後の血糖値 (2時間後) では本剤20 $\mu$ g群で-137.3±10.56mg/dL、プラセボ群で18.3±10.16mg/dLであり、空腹時血糖値では

本剤20 $\mu$ g群で1.8 $\pm$ 5.64mg/dL、プラセボ群で19.1 $\pm$ 5.24mg/dLであった。



食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与24週 <sup>(注)</sup> までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=142)	本剤20 $\mu$ g群 (n=131)	
-2.4 $\pm$ 10.14	-143.5 $\pm$ 10.77	-141.0* [-160.10, -121.94]

※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (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147.9件、プラセボ群で135.7件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で137.4件、プラセボ群で103.5件であった。

中間型又は持効型溶解インスリン製剤およびスルホニルウレア剤との併用では、本剤20 $\mu$ g群で353.5件、プラセボ群で147.8件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で301.8件、プラセボ群で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。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>14~16)</sup>

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 血糖降下作用<sup>17)</sup>

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

#### (2) グルコース応答性インスリン分泌作用<sup>15)</sup>

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

### (3) グルカゴン分泌抑制作用<sup>18)</sup>

2型糖尿病患者に本剤を1日1回、計28日間 (第1~14日目: 10 $\mu$ g、第15~28日目: 20 $\mu$ g) 皮下投与した場合に、第28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度AUC<sub>0:30-4:30h</sub><sup>(注)</sup>は、投与開始前に比べ低下した (外国人データ)。

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

### (4) 胃内容排出遅延作用<sup>19)</sup>

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

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リキシセナチド

Lixisenatide

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

化学構造式:

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>

性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすい。

吸湿性である。

## 【包装】

300 $\mu$ g/3mL: 2本

## 【承認条件】

## 【主要文献】

- 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)
- 社内資料: 健康被験者 投与部位の検討
- 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
- 社内資料: 高齢健康被験者 単回皮下投与試験
- 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
- 社内資料: 健康被験者 経口避妊薬との相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 ワルファリンとの相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 ラミプリルとの相互作用試験
- 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
- 社内資料: 健康被験者 ジゴキシンとの相互作用試験
- 社内資料: 第III相試験 単独療法
- 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
- 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
- 社内資料: 薬理試験 GLP-1受容体結合試験 (*in vitro*)
- 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*)
- Drucker DJ. : Cell Metab. **3**(3), 153, 2006

- 17) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用（ラット）
- 18) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験（実薬対照試験）
- 19) 社内資料：薬理試験 胃内容物排出遅延作用（マウス）

**【 文献請求先 】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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

---

製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、  
「用法及び用量」の設定根拠

## 1 「効能又は効果」設定根拠

### 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

[設定根拠]

### 1.1 有効性

#### 1.1.1 EFC6015 試験

EFC6015 試験では、SU 剤単剤又は SU 剤 + メトホルミン併用でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、リキシセナチドを上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討した。

ベースライン時から投与後 24 週時までの HbA1c の変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -0.85%、プラセボ群で -0.10% であった。HbA1c 変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は -0.74%（-0.867, -0.621%）であり、プラセボ群に比べてリキシセナチド群では HbA1c が統計的に有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。

日本人集団では、ベースライン時から投与後 24 週時までの HbA1c の変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -0.87%、プラセボ群で 0.24% であった。プラセボ群との差（95%信頼区間）は -1.10%（-1.407, -0.803%）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）。

リキシセナチド群の HbA1c の低下効果は、全集団及び日本人集団のいずれでも、投与後 76 週間にわたって維持された。

スクリーニング時のメトホルミン併用の有無別（SU 剤単剤又は SU 剤 + メトホルミン併用）で見ると、HbA1c 変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、SU 剤を単剤投与されていた患者では

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

-0.85% (-1.161, -0.543%)、SU剤+メトホルミン併用投与されていた患者では-0.72% (-0.857, -0.591%)であり、併用薬別のリキシセナチドの有効性は全集団で得られた結果とおおむね同様であった。CMH法によるHbA1cの達成度別（投与後24週時にHbA1c値が6.5%以下又は7%未満に達した患者）の解析の結果、リキシセナチド群はプラセボ群に対して統計的に有意な差が認められた。すなわち、HbA1c値が6.5%以下に達した患者の割合はリキシセナチド群19.3% (105/544名)及びプラセボ群4.7% (13/274名)であり ( $p < 0.0001$ )、HbA1c値が7%未満に達した患者の割合はリキシセナチド群36.4% (198/544名)及びプラセボ群13.5% (37/274名)であった ( $p < 0.0001$ )。リキシセナチド投与によって標準試験朝食後の血糖コントロールの指標についても改善し、2時間PPG変化量の群間差 (95%信頼区間) は-5.98 mmol/L (-6.912, -5.043 mmol/L)であり、リキシセナチド群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に減少した ( $p < 0.0001$ )。グルコースエクスカージョン変化量の群間差 (95%信頼区間) は-5.57 mmol/L (-6.397, -4.744 mmol/L)であった。更に、FPG変化量の群間差 (95%信頼区間) は-0.63 mmol/L (-0.919, -0.346 mmol/L)であり、リキシセナチド群はプラセボ群に比べて統計的に有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。体重の変化量の調整平均は、リキシセナチド群-1.76 kg及びプラセボ群-0.93 kgであった。体重変化量の群間差 (95%信頼区間) は-0.84 kg (-1.250, -0.421 kg)であり、リキシセナチド群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に減少した ( $p < 0.0001$ )。ベースライン時から5%以上の体重減少が見られた患者の割合は、リキシセナチド群14.4%及びプラセボ群7.2%であった ([2.7.3内2.4項])。

### 1.1.2 EFC10887 試験

EFC10887試験は、基礎インスリン単剤又は基礎インスリン+SU剤併用でコントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、リキシセナチドを上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討した。

ベースライン時から投与後24週時までのHbA1cの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で-0.77%、プラセボ群で0.11%であった。HbA1c変化量のプラセボ群との差 (95%信頼区間) は-0.88% (-1.116, -0.650%)であり、プラセボ群に比べてリキシセナチド群ではHbA1cが統計的に有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。

日本人集団では、ベースライン時から投与後24週時までのHbA1cの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で-0.67%、プラセボ群で0.45%であった。HbA1c変化量のプラセボ群との差 (95%信頼区間) は-1.12% (-1.429, -0.809%)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。

スクリーニング時のSU剤併用の有無別（基礎インスリン単剤又は基礎インスリン+SU剤併用）で見ると、HbA1c変化量のプラセボ群との差 (95%信頼区間) は、基礎インスリンを単剤投与されていた患者では-0.87% (-1.305, -0.436%)、基礎インスリン+SU剤併用投与されていた患者では-0.89% (-1.164, -0.607%)であり、併用薬別のリキシセナチドの有効性は全集団で得られた結果と

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

おおむね同様であった。CMH法によるHbA1cの達成度別（投与後24週時にHbA1c値が6.5%以下又は7%未満に達した患者）の解析の結果、リキシセナチド群はプラセボに対して統計的に有意な差が認められた。すなわち、HbA1c値が6.5%以下に達した患者の割合は、リキシセナチド群17.8%

（26/146名）及びプラセボ群1.3%（2/154名）であり（ $p < 0.0001$ ）、HbA1c値が7%未満に達した患者の割合は、リキシセナチド群35.6%（52/146名）及びプラセボ群5.2%（8/154名）であった（ $p < 0.0001$ ）。リキシセナチド投与によって標準試験朝食後の血糖コントロールの指標についても改善し、2時間PPG変化量の群間差（95%信頼区間）は $-7.83$  mmol/L（ $-8.887, -6.769$  mmol/L）であり、リキシセナチド群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。グルコースエクスカーション変化量の群間差（95%信頼区間）は $-7.22$  mmol/L（ $-8.245, -6.204$  mmol/L）であった。体重のベースライン時からの変化量の調整平均は、リキシセナチド群 $-0.38$  kg及びプラセボ群 $0.06$  kgであった（群間差： $-0.43$  kg、95%信頼区間： $-0.925, 0.061$  kg、 $p = 0.0857$ ）。ベースライン時から5%以上の体重減少が見られた患者の割合は、リキシセナチド群7.3%及びプラセボ群4.5%であった。自己測定7点血糖の平均値の変化量の群間差（95%信頼区間）は $-1.35$  mmol/L（ $-1.843, -0.861$  mmol/L）、FPG変化量の群間差（95%信頼区間）は $-0.67$  mmol/L（ $-1.225, -0.112$  mmol/L）であり、リキシセナチド群はプラセボ群と比べて臨床的に意味のある改善が示された。投与後24週時の1日基礎インスリン投与量の変化量の群間差（95%信頼区間）は $-1.29$  単位（ $-2.097, -0.477$  単位）であり、リキシセナチド群では1日基礎インスリン投与量はプラセボ群に比べ減少したが、HbA1cは有意に低下していた（[2.7.3内2.5項]）。

## 1.2 安全性

リキシセナチドの臨床試験の結果から、リキシセナチドは概して安全で良好な忍容性を示した。日本人及び外国人ともにリキシセナチドの投与により主に認められたTEAEは「悪心」及び「嘔吐」であったが、通常、投与開始後数週間以内に発現し、大部分は軽度で一過性のものではあった（[2.7.4内2.1.1.1.4項]）。膵炎又は甲状腺C細胞増殖のリスクの増加を示唆する結果は認められなかった（[2.7.4内2.1.4.5項]、[2.7.4内2.1.4.6項]）。

リキシセナチド単独投与の場合には、症候性低血糖症の発現率はプラセボ群と同程度であった。リキシセナチドをSU剤又は基礎インスリンと併用した場合には、症候性低血糖症の発現率がプラセボ群より高く、基礎インスリン及びSU剤の両方を併用した場合には特に発現率が高かった。重症症候性低血糖症は、SU剤又は基礎インスリンと併用した試験でのみ非常に低頻度で認められた。日本人のリキシセナチド群で、重症症候性低血糖症は認められなかった（[2.7.4内2.1.4.2項]）。

注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれもリキシセナチド群でプラセボ群よりも高く、両投与群とも外国人よりも日本人でやや高かったが、注射部位反応の種類は、日本人及び外国人でおおむね同様であった。注射部位反応は、大部分が軽度で一過性のものであり、注射部位反応に関

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

連した重篤な TEAE も認められなかった。基礎インスリンを併用した 2 試験（EFC10887 試験及び EFC6016 試験）では、リキシセナチドによる注射部位反応の発現率は特に低く、患者が自己注射に慣れていたことが一因と考えられた（[2.7.4 内 2.1.4.3 項]）。

ARAC の判定による治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応の TEAE の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも低かった。アレルギー反応の TEAE の発現率及び種類は、日本人及び外国人でおおむね同様であり、大部分は軽度（グレード 1 又は 2）に分類された（[2.7.4 内 2.1.4.4 項]）。

抗リキシセナチド抗体の有無別の TEAE の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者と陰性患者でおおむね同程度であった。症候性低血糖症及びアレルギー反応の TEAE の発現率は、抗リキシセナチド抗体の有無によって影響を受けなかった。注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者で相対的に高かったが、抗体の有無にかかわらず、大部分が軽度であった（[2.7.4 内 3.2 項]）。

リキシセナチドが精子形成に有害な作用を及ぼす徴候は見られなかった（[2.7.4 内 2.1.4.7 項]）。

また、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果から安全性の懸念は認められなかった（[2.7.4 内 3.1 項、4 章]）。

## 1.3 まとめ

本剤は、SU 剤（メトホルミンとの併用含む）又は基礎インスリン（SU 剤との併用含む）との併用療法で、2 型糖尿病患者に対して 1 日 1 回 20 µg を皮下投与することにより、HbA1c 値、2 時間 PPG 値、及び FPG 値を低下させ、血糖コントロールを改善した。また、いずれの療法の場合でも体重を増加させることなく、特に SU 剤（メトホルミンとの併用含む）との併用療法では体重減少効果が認められた。本剤でよく見られた有害事象は、悪心及び嘔吐であったが、概して軽度かつ一過性のもので、投与初期に発現した。また、低血糖のリスクは、本剤の単独投与ではプラセボと同程度に低かったが、SU 剤又は基礎インスリンとの併用ではプラセボ群より高く、特に基礎インスリン及び SU 剤をともに併用した場合に高かった。重症症候性低血糖症は、SU 剤又は基礎インスリンと併用した試験でのみ非常に低頻度で認められた。注射部位反応は、大部分が軽度で一過性のものであった。更に、膵炎又は甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象と本剤との関連は認められなかった。

以上の結果から、本剤投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤 1 日 1 回 20 µg の SU 剤（ビグアナイド系薬剤との併用含む）又は基礎インスリンとの併用療法（SU 剤との併用含む）は、2 型糖尿病の新たな治療の選択肢として期待できる。

## 2 「用法及び用量」設定根拠

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。

[設定根拠]

### 2.1 臨床推奨用法・用量

以下の試験結果に基づき、リキシセナチド 1 日 1 回 10 µg を開始用量とし、1 日 1 回 20 µg を維持用量とすることが推奨される（[2.7.3 内 4.1 項]）。

#### 2.1.1 用量反応試験（DRI6012 試験）及びその他の外国人対象第 I 相試験及び第 II 相試験

海外で実施された用量反応試験である DRI6012 試験では、リキシセナチドの用量の異なる 8 群（5、10、20、30 µg 1 日 1 回及び 5、10、20、30 µg 1 日 2 回）をプラセボと比較して評価した。

HbA1c 変化量の調整平均のプラセボ群との差は、用量依存的であったが、30 µg 1 日 1 回群、10 µg 1 日 2 回群及び 20 µg 1 日 2 回群で得られた差（-0.57~-0.59%）は、20 µg 1 日 1 回群で認められた差（-0.50%）と比べ臨床的に意味のある違いは認められなかった。30 µg 1 日 2 回群では、プラセボ群との差がやや大きかった（-0.69%）。HbA1c の達成度別の解析でも同様の傾向が認められ、リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回群ではベースライン時の平均 HbA1c 値 7.58%であったが、投与後 13 週時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者は 67.9%であった。達成度別の患者の割合は、30 µg 1 日 1 回群又は 20 µg 1 日 2 回群では更なる増加は認められず、30 µg 1 日 2 回群のみ増加した。

自己測定 7 点血糖、2 時間 PPG 及び体重減少についても同様の傾向が認められ、20 µg 1 日 1 回群と比べて 10 µg 1 日 2 回群又は 20 µg 1 日 2 回群で更なる低下は示されなかった。一部の有効性評価項目では、30 µg 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群でわずかに大きな効果が得られたが、有効性に関する追加的ベネフィットは小さかった。

安全性及び忍容性プロファイルについても、有害事象は用量依存的に増加した。有害事象による投与中止の割合は 30 µg 1 日 1 回群で 11.1%（6/54 名）、20 µg 1 日 2 回群で 14.8%（8/54 名）であっ

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

たのに対し、20 µg 1日1回群では3.6% (2/55名)、10 µg 1日2回群では3.6% (2/56名) と比較的  
低かった。更に、投与終了時に目標の用量に達していた患者の割合は20 µg 1日1回群及び10 µg 1日  
2回群ともに90%以上と高かった〔20 µg 1日1回群：90.9% (50/55名)、10 µg 1日2回群：100%  
(56/56名)〕。胃腸障害の発現率は、30 µg 投与の用量群で比較的高かった（悪心の発現率は、30  
µg 1日1回群で35.2%、30 µg 1日2回群で33.3%であったのに対し、20 µg 1日1回群では25.5%、10  
µg 1日2回群では14.3%）。20 µg 1日1回群と10 µg 1日2回群を比べると、胃腸障害の発現率は20  
µg 1日1回群の方が相対的に高かったが、胃腸障害により治験薬の投与中止に至った患者の割合はい  
ずれの群でも低かった（両群とも1.8%）。

結論として、1日量20 µg を超える用量における追加的なベネフィットは小さく忍容性の観点から  
も1日20 µg が推奨された。1日1回20 µg 及び1日2回10 µg の用法・用量の違いによる有効性及び  
安全性には臨床上の差は認められず、また1日1回投与は1日2回投与より利便性が高く、長期的な  
コンプライアンスが良好となると考えられたことから、1日1回20 µg を第Ⅲ相試験の用法・用量  
（維持用量）として選択した。

DRI6012 試験に加えて、異なる用法・用量を評価した他の2つの海外試験からも、1日1回10 µg  
を開始用量、1日1回20 µg を維持用量として選択することを妥当と判断した。

海外で最初に実施された01-016 試験では、リキシセナチドの単回投与（1、3、10、20又は  
40 µg）を評価した。この単回投与後に試験食後の血糖値 AUC は有意に減少し、その効果は1~20 µg  
で用量依存的であった。40 µg 投与は20 µg と同様のプロファイルを示した。リキシセナチドは10 µg  
までの単回投与では良好な忍容性を示した。

海外で次に実施されたACT6011 試験では、開始用量は1日1回5 µg 又は1日2回5 µg とし、その  
後、4日ごとに2.5 µg ずつ最高用量の1日1回20 µg 又は1日2回20 µg まで増量した。リキシセナ  
チドを1日1回及び1日2回投与した結果、ほとんどの患者で最大忍容量であった最高用量20 µg ま  
での全用量で、リキシセナチドは標準食摂取後の血糖値の上昇を明らかに低減させた。朝食時及び昼  
食時の食前に対する食後の血糖値 AUC の変化量は、いずれの投与量でも、リキシセナチド1日1回  
群と1日2回群の間で統計的に有意な差は見られなかった。夕食時の血糖値 AUC は、1日1回群よ  
り1日2回群で低かったが、20 µg 1日1回群ではプラセボ群と比べ統計的に有意に低下した（10 µg  
1日1回群では有意ではなかった）。1日1回群と1日2回群のいずれでも HbA1c 値の有意な低下が  
見られ、その程度は両群間で同様であった。いずれの投与群でも HbA1c の変化量は同程度であった  
（[2.7.3 内 4.2.1 項]）。

### 2.1.2 日本人及び白人を対象とした PK/PD 試験（PDY6797 試験）

PDY6797 試験では、開始用量として 5 µg 又は 10 µg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与し、その後 1 週間ごとに 5 µg ずつ増量し、最高用量の 1 日 1 回 30 µg 又は 1 日 2 回 30 µg まで増量した。10 µg、20 µg 及び 30 µg（1 日 1 回及び 1 日 2 回）での最終観察日に標準試験朝食後の血糖値 AUC を評価した。

いずれの人種でも、プラセボに比べリキシセナチドでは血糖値 AUC が統計的に有意に減少した。日本人でより大きな減少が認められ、投与群と人種の交互作用の検定は統計的に有意であった。20 µg では 10 µg と比べて効果が大きく、いずれの人種でも 30 µg で更なる効果はほとんど認められなかった。この用量-薬力学の関係で見られた傾向は、用量反応試験である DRI6012 試験で主要有効性評価項目として HbA1c の変化量を評価したときに見られたものと同様であった。

リキシセナチド 1 日 1 回 20 µg 投与は、同じ 1 日量の 1 日 2 回 10 µg 投与と比べて PPG の全体的な低下（朝食後と夕食後）が同程度又は優れていた。

PDY6797 試験では、リキシセナチド 10、20 及び 30 µg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で反復投与したときの白人及び日本人 2 型糖尿病患者におけるリキシセナチドの PK を比較した。抗リキシセナチド抗体陰性患者では、ノンコンパートメント PK 解析の結果、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与によるリキシセナチドの平均 AUC は、全用量で日本人及び白人で同程度であることが示された。いずれの人種でも、PK パラメータのばらつきが比較的大きく、曝露量の分布は同様に、両人種で大きく重なっていた。PDY6797 試験のポピュレーション PK 解析で、人種は体重に加えて PK 変動の共変量であった。しかし、人種の影響は小さく、臨床的に意味はないと考えられた。また、PDY6797 試験を含むデータに基づいて得られたモデルで第Ⅲ相試験のポピュレーション PK 解析を実施し、リキシセナチドの曝露量に対する影響を検討した共変量の中でも、人種ではなく体重が交絡因子となった。C<sub>max</sub> 及び AUC の平均値は日本人の方が白人よりやや高かったが、共変量としての予測標準体重及びクレアチニンクリアランスで補正すると、曝露量は日本人及び白人で同様であり、分布も重なっていた。

安全性及び忍容性は日本人と白人で同様であった。1 日 1 回 10 µg の開始用量は日本人及び白人のいずれでも良好な忍容性を示した。1 週間ごとに 5 µg ずつの増量により、1 日 1 回群の日本人患者の 85% が 20 µg 以上の用量まで増量が可能となり、試験を完了した。TEAE の発現率は全体的に日本人及び白人で同様であった。悪心の発現率は、1 日 1 回群の日本人で白人に比べて高かったが、発現時の投与量ごとに見るとそれぞれの用量における発現率は白人と同様であった（[2.7.3 内 4.2.1 項]）。

### 2.1.3 第Ⅲ相国際共同試験

日本人が組み入れられた第Ⅲ相国際共同試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験）では、リキシセナチド 1 日 1 回 20 µg 投与によって、HbA1c 値が統計的に有意に低下した。その他の血

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

糖パラメータ（2時間 PPG、FPG 等）についても、プラセボに比べて有益な効果が見られた。日本人集団を対象とした解析により全集団の有効性との一貫性が認められた。

EFC6018 試験（2段階増量群）、EFC6015 試験及び EFC10887 試験でのベースライン時から主要評価時までの HbA1c の変化量の調整平均は、全集団ではそれぞれ -0.73%、-0.85% 及び -0.77% であり、日本人集団ではそれぞれ -0.77%、-0.87% 及び -0.67% であった。EFC6018 試験（2段階増量群）、EFC6015 試験及び EFC10887 試験での HbA1c 値が 7% 未満に達した患者の割合は、全集団ではそれぞれ 52.2%、36.4% 及び 35.6% であり、日本人集団ではそれぞれ 29.4%、31.5% 及び 31.4% であった。また、HbA1c 値が 6.5% 以下に達した患者の割合は、全集団ではそれぞれ 31.9%、19.3% 及び 17.8% であり、日本人集団ではそれぞれ 17.6%、16.4% 及び 12.9% であった。リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与は、長期的な血糖コントロールに対し、単独療法の試験、SU 剤単剤及び SU 剤 + メトホルミンとの併用試験、並びに基礎インスリン単剤及び基礎インスリン + SU 剤との併用試験のいずれでも、日本人集団と全集団で同程度の有効性を示した。

リキシセナチド 1 日 1 回 20 µg 投与は日本人及び外国人で良好な忍容性を示した。第Ⅲ相試験では、日本人及び外国人のいずれも、76 週間以上の治験薬投与期間を通じて、2 週間の用量増量期間の後、概して 85% 以上の患者がリキシセナチド 20 µg の維持用量を継続した。

リキシセナチド群で主に見られた有害事象は、日本人及び外国人とも、悪心、嘔吐及び低血糖症であった（低血糖症は SU 剤又は基礎インスリンと併用投与の場合）。胃腸障害の発現率は外国人より日本人で高かったが、これらの事象の多くは軽度から中等度であり、治験薬の投与中止に至るものは少なかった。胃腸障害は主に投与開始から 3 週間に見られ、その後、経時的に発現率は低下した。低血糖症の発現率は日本人及び外国人のいずれも、リキシセナチド単剤投与ではプラセボ群と同様に低かったが、SU 剤又は基礎インスリンと併用投与したときはプラセボ群に比べて増加した。しかし、リキシセナチドを SU 剤又は基礎インスリンと併用投与した試験でも重症症候性低血糖症の発現率は非常に低かった。リキシセナチドを投与された日本人では、重症症候性低血糖症は見られなかった。

結論として、リキシセナチド 1 日 1 回 20 µg の維持用量は、ベネフィット／リスクと患者の利便性を考慮した至適用法・用量として世界的に選択された。リキシセナチド 1 日 1 回 20 µg は、日本人でも他の集団と同様に最大限の有効性が得られ、かつ良好な安全性及び忍容性が示されたことから、同じく至適用法・用量であると考えた（[2.7.3 内 4.2.1 項]）。

## 2.2 増量法

第Ⅲ相試験の EFC6018 試験及び LTS10888 試験では、増量法の違いによる胃腸障害の安全性を比較した。すなわち、2段階増量法として 10 µg で開始して 1 週間後に 15 µg へ増量して更に 1 週間投

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

与し、その後 20 µg に増量した場合と 1 段階増量法として 10 µg で開始して 2 週間後に 20 µg に増量した場合を比較した。

いずれの増量法でも有効性に臨床的な差は見られなかったが、日本人の胃腸障害（器官別大分類）の発現率は 2 段階増量法で 1 段階増量法に比べて低かった。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、2 段階増量群で 41.2%（7/17 名）、1 段階増量群で 75.0%（12/16 名）であった。また、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 63.6%（21/33 名）、1 段階増量群で 77.8%（28/36 名）であり、EFC6018 試験と同様であった。認められた差は主に悪心の発現率によるものであった。

以上のことから、胃腸障害の忍容性を改善するため、日本人患者に対しては 10 µg で開始して 1 週間以上投与した後に 15 µg へ増量して更に 1 週間以上投与し、その後 20 µg に増量する 2 段階増量法が推奨される（[2.7.3 内 4.2.2 項]）。

## 2.3 投与時期

すべての試験でリキシセナチドは 1 日 1 回、朝食前 1 時間以内に注射した。

海外の EFC6014 試験では、1 日 1 回朝投与（朝食前 1 時間以内）に加えて、1 日 1 回夕投与（夕食前 1 時間以内）も評価した。朝投与及び夕投与によるベースライン時からの HbA1c の変化量の調整平均はそれぞれ -0.87% 及び -0.75% であり、朝及び夕のいずれの投与時期でも臨床的に意味のある HbA1c の低下が認められた。HbA1c 変化量の調整平均のプラセボ群との差は、朝投与群で -0.48%、夕投与群で -0.37% であり、いずれの投与方法でもプラセボに対する優越性が証明された（両群とも  $p < 0.0001$ ）。投与後 24 週時に HbA1c 値が 7% 未満に達した患者はそれぞれ 43.0% 及び 40.6% であった。FPG においても、朝投与群と夕投与群のいずれもプラセボ群と比べて統計的に有意に低下した。

リキシセナチドは、24 週間の主要評価期間及びその後の延長投与期間中、忍容性は良好であった。リキシセナチドの朝投与群及び夕投与群で、安全性及び忍容性に意味のある差は見られなかった（[2.7.3 内 4.2.3 項]）。

## 2.4 20 µg の維持用量に忍容性が見られない場合の減量

第Ⅲ相試験では、患者が 20 µg の維持用量に忍容性が認められない場合は、2 段階増量法では 15 µg へ減量し、その後 10 µg に減量できることとした。1 段階増量法では 10 µg に減量できることとした。減量した場合は、4 週間以内に再度増量を試みることとしたが、20 µg の維持用量に戻せない場合は 10 µg 又は 15 µg の用量で投与を継続できることとした。

## 1.8 添付文書（案） リクスミア皮下注

第Ⅲ相試験では、リキシセナチド群の日本人及び外国人のいずれも、76週間以上の治験薬投与期間を通じて、2週間の用量増量期間の後、概して85%以上の患者がリキシセナチド20 µgの維持用量を継続した。一方で、第Ⅲ相プラセボ対照試験をリキシセナチド20 µgの維持用量で完了した患者のうち、用量維持期間に一時的に20 µgより低い用量で投与されていた患者は、12週間投与のEFC6018試験では4/202名〔2段階増量群では1/104名（1.0%）、1段階増量群では3/98名（3.1%）〕、24週間投与のEFC10887試験では16/117名（13.7%）、76週間以上の投与が行われたEFC6015試験では44/381名（11.5%）であった。

これらの患者でも、リキシセナチド投与によってベースライン時から最終評価時までのHbA1c値は低下し、血糖コントロールの改善が認められた。

減量の主な理由は、胃腸障害の有害事象によるものであり、中でも主に「悪心」及び「嘔吐」が多かった。胃腸障害等により、用量維持期間に一時的に20 µg未満の用量での投与を必要とした患者の中でも、その後20 µgの維持用量で治験を完了した患者が見られた。この傾向は特に長期投与が行われたEFC6015試験で明らかであった。このことから、リキシセナチドによる長期間の治療では、胃腸障害に忍容性が見られない場合に一時的に減量することで、その後再び推奨用量による投与を継続できる可能性が示唆された。

結論として、胃腸障害により忍容性が認められない場合の一時的な減量は、リキシセナチド長期投与に対するアドヒアランスを向上させ、良好な血糖コントロールの達成に寄与すると考えられる（[2.7.3内4.2.4項]）。

## 添付文書（案）の「使用上の注意」設定根拠

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
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。]

#### [設定根拠]

1. 本剤の CCSI（企業中核安全性情報）を基に設定した。
2. 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ため設定した。
3. インスリン製剤による血糖管理が望まれるため設定した。

### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
2. 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
3. 本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビッグアナイド系薬剤の併用療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤単独療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤とスルホニルウレア剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。

#### [設定根拠]

糖尿病薬共通の一般的な注意事項として、既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。

## <用法及び用量に関連する使用上の注意>

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。
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。減量また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または投与を再開する。

### [設定根拠]

1. 本剤の臨床試験成績に基づき設定した。
2. 本剤の臨床試験成績に基づき、胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より用量を漸増することが有効であると示されたことから設定した。「用法及び用量」の設定根拠参照。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）又は末期腎不全の患者 [使用経験がない。【薬物動態】の項参照]
- (3) 膵炎の既往歴のある患者 [「4. 副作用」の項参照]
- (4) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 [低血糖をおこすおそれがある。]
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 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
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者
  - 5) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 [「3. 相互作用」の項参照]

[設定根拠]

- (1)～(3) 本剤の CCSI を基に設定した。
- (4) 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ことから設定した。
- (5) これらの患者は、一般に低血糖を起こしやすい患者又は状態であることから、既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合、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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製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。  
[「3. 相互作用」、「4. 副作用」、【臨床成績】の項参照]
- (6) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。[「4. 副作用」の項参照]
- (7) 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。[「4. 副作用」の項参照]
- (8) 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。  
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

1.8 添付文書（案）  
リクスミア皮下注

<p>確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(9) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。 [「10. その他の注意」の項参照]</p> <p>(10) 速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤又はジペプチジルペプチダーゼ阻害剤との併用については、検討が行われていない。</p>
---

[設定根拠]

- (1) 糖尿病用薬共通の一般的な注意事項として、既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。
- (2) 既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に対する薬食安発 1012 第 1 号（平成 22 年 10 月 12 日）を基に設定した。
- (3) 本剤の臨床試験成績を基に、効果不十分な治療を漫然と継続しないようにするために設定した。
- (4) 糖尿病用薬共通の一般的な注意事項として、既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。
- (5) 本剤の CCSI 並びに臨床試験成績を基に設定した。
- (6)～(7) 本剤の CCSI を基に、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。
- (8) 自己注射に関する一般的注意として設定した。
- (9) 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、既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。
- (10) これら薬剤と本剤との併用については検討されていないことから、糖尿病用薬共通の一般的な注意事項として、既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。

### 3. 相互作用

#### 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 インスリン製剤等	糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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。〔「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」、【臨床成績】の項参照〕	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	血糖降下作用の増強による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。〔「4. 副作用」の項参照〕	血糖降下作用が増強される。
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	血糖降下作用の減弱による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	血糖降下作用の増強による低血糖症状〔「4. 副作用」の項参照〕、又は減弱による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	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	プロトロンビン時間国際標準比 (INR) の延長が類薬 (エキセナチド) で報告されている。本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時に INR 値を測定するなど、観察	

1.8 添付文書（案）  
リクスミア皮下注

	を十分に行うこと。 [【薬物動態】の項参照]	
--	------------------------	--

[設定根拠]

本剤の CCSI を基に、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の記載を参考に設定した。

## 4. 副作用

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 250 例を含む 2,672 例に本剤が投与された。2,672 例中、副作用が報告された症例は 1,225 例（45.8%）であった。主な副作用は、悪心 635 例（23.8%）、低血糖症 293 例（11.0%）、嘔吐 231 例（8.6%）であった。

日本人 250 例中、副作用が報告された症例は 175 例（70.0%）であった。主な副作用は、悪心 88 例（35.2%）、低血糖症 41 例（16.4%）、食欲不振 31 例（12.4%）、嘔吐 27 例（10.8%）であった。

[設定根拠]

本剤の国内外で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験成績並びに CCSI を基に設定した。

### (1) 重大な副作用

1) **低血糖**…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。特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。 [【臨床成績】の項参照]

また、DPP-4 阻害剤で、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ことから、本剤とスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

1.8 添付文書（案）  
リクスミア皮下注

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

2) **急性膵炎（頻度不明<sup>注</sup>）**…急性膵炎があらわれることがある。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

3) **アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明<sup>注</sup>）**…アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

[設定根拠]

- 1) 本剤の臨床試験成績及び CCSI を基に、また既承認の他の糖尿病用薬の記載を参考に設定した。
- 2) ~3) 本剤の CCSI を基に設定した。

## (2) 重大な副作用（類薬）

**腸閉塞**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

類薬で腸閉塞が報告されていることから設定した。

### (3) その他の副作用

	5% 以上	1～5% 未満	1% 未満
消化器	悪心 <sup>注)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注)</sup> 、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害
注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応
感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視
循環器		動悸	上室性期外収縮
皮膚		冷汗	多汗症
過敏症			発疹、蕁麻疹
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	

注) ほとんどが投与 12 週までに認められた。

[設定根拠]

本剤の国内外で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験成績（日本人）を基に設定した。

## 5. 高齢者への投与

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ので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

[設定根拠]

高齢者における一般的な注意事項として設定した。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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 µg、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。〕
- 2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔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。〕

[設定根拠]

1)～2) 本剤のCCSI、生殖発生毒性試験成績並びにラットにおける乳汁中移行の検討結果を基に設定した。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

[設定根拠]

本剤の小児等を対象とした試験は実施されていないことから設定した。

## 8. 過量投与

- 1) 徴候、症状：2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 µgを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。
- 2) 処置：過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。

[設定根拠]

本剤のCCSIを基に設定した。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与時

- 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。
- 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。
- 3) 本剤と他の製剤を混合しないこと。
- 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。
- 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。
- 6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。

### (2) 投与部位

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

### (3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

### (4) 保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 2) 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。

### (5) その他

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。〕

#### [設定根拠]

- (1) 本剤の専用ペン型注入器に関連する注意事項として設定した。
- (2) 本剤の CCSI を基に、また既承認の他のペン型注入器を使用する製剤の記載を参考に設定した。
- (3)～(5) 本剤の CCSI 並びに安定性試験成績を基に設定した。

## 10. その他の注意

- (1)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8.2%（15/184例）であったのに対し、抗体陰性患者では3.3%（2/61例）と差がみられた。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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。

### [設定根拠]

- (1)本剤のCCSIを基に設定した。
- (2)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ことから設定した。
- (3)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ことから設定した。
- (4)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、既承認の他のGLP-1受容体作動薬の記載を参考に設定した。

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

## 1.9 一般的名称に係る文書

---

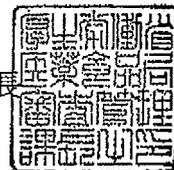
---



薬食審査発 1224 第 1 号  
平成 22 年 12 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 22-3-A6

JAN(日本名)：パンクレリパーゼ

JAN(英名)：Pancrelipase

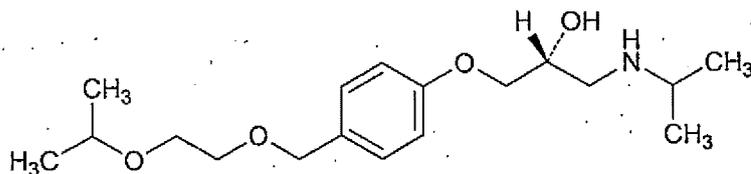
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 21-4-B1

JAN (日本名)：ビソプロロール

JAN (英名)：Bisoprolol



及び鏡像異性体

登録番号： 21-4-B5

JAN (日本名)：リフェルミノゲン ペカプラスミド

JAN (英名)：Riferminogene Pecaplasmid

登録番号： 21-4-B7

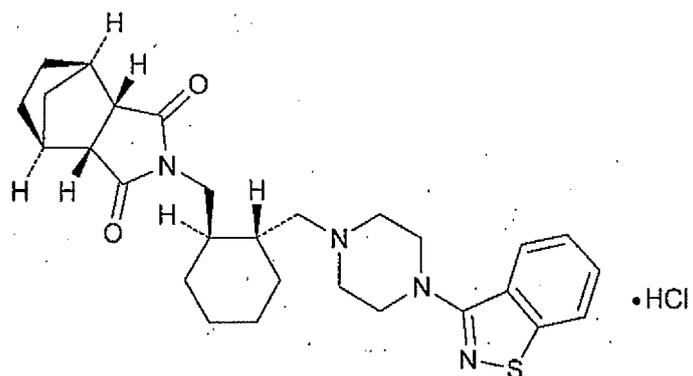
JAN (日本名)：リキシセナチド

JAN (英名)：Lixisenatide

登録番号： 22-1-B3

JAN (日本名)：ルラシドン塩酸塩

JAN (英名)：Lurasidone Hydrochloride



登録番号： 22-1-B4

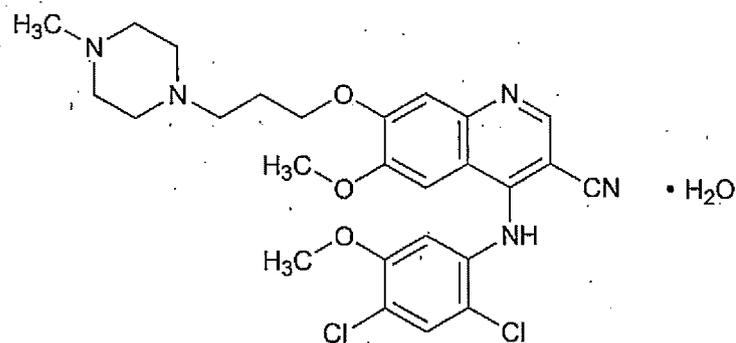
JAN (日本名)：インスリン デグルデク (遺伝子組換え)

JAN (英名)：Insulin Degludec (Genetical Recombination)

登録番号： 22-1-B5

JAN (日本名)：ボスチニブ水和物

JAN (英名)：Bosutinib Hydrate



登録番号： 22-1-B7

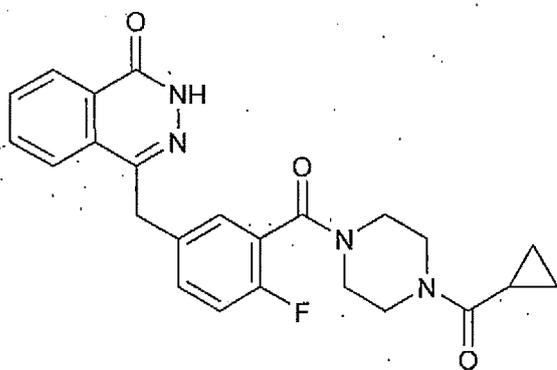
JAN (日本名)：カナキヌマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名)：Canakinumab (Genetical Recombination)

登録番号： 22-1-B9

JAN (日本名)：オラパリブ

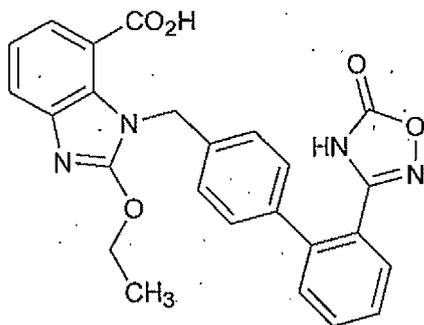
JAN (英名)：Olaparib



登録番号： 22-1-B10

JAN (日本名)：アジルサルタン

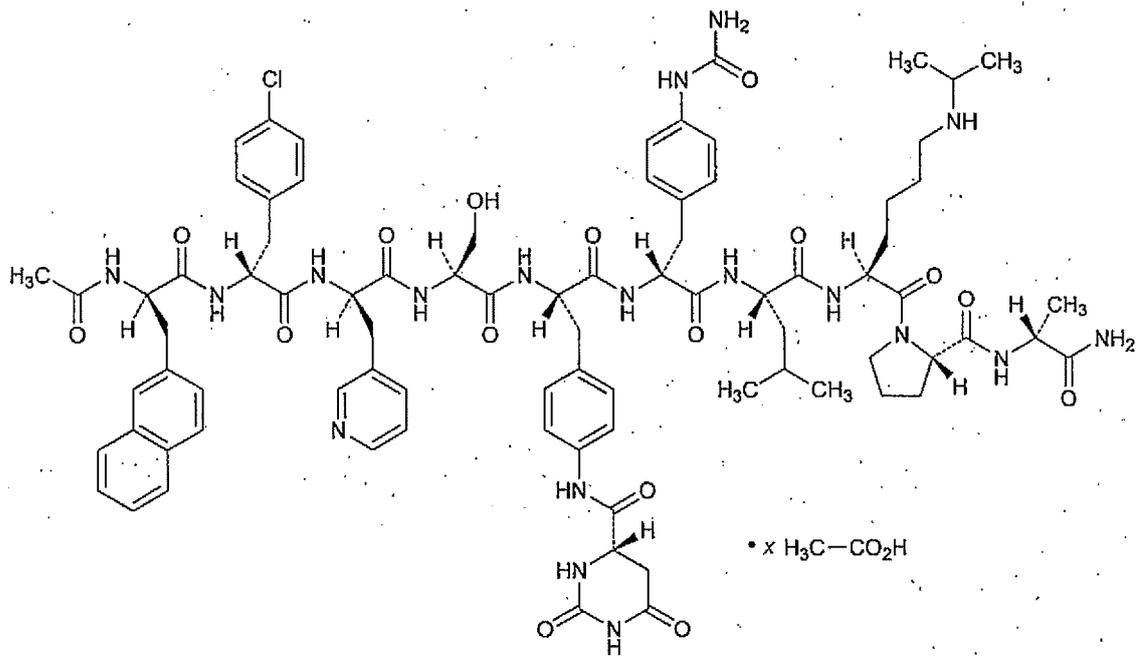
JAN (英名)：Azilsartan



登録番号： 22-2-B1

JAN (日本名)：デガレリクス酢酸塩

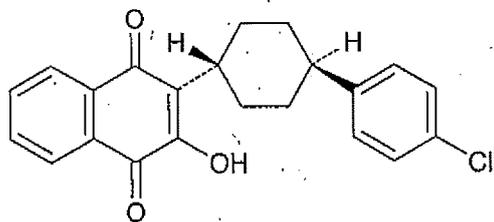
JAN (英名)：Degarelix Acetate



登録番号： 22-2-B3

JAN (日本名) : アトバクオン

JAN (英名) : Atovaquone



# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 61

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 61

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

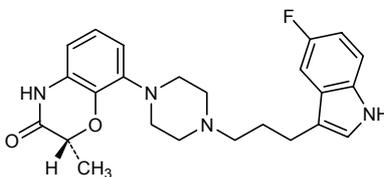
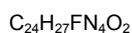
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 61

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

**levomilnacipranum**

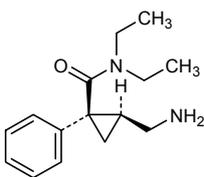
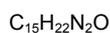
levomilnacipran

(1*S*,2*R*)-2-(aminométhyl)-*N,N*-diéthyl-1-phénylcyclopropanecarboxamide

lévomilnacipran

(-)-(1*S*,2*R*)-2-(aminométhyl)-*N,N*-diéthyl-1-phénylcyclopropanecarboxamide

levomilnaciprán

(-)-(1*S*,2*R*)-2-(aminometil)-*N,N*-dietil-1-fenilcyclopropanocarboxamida**linagliptinum**

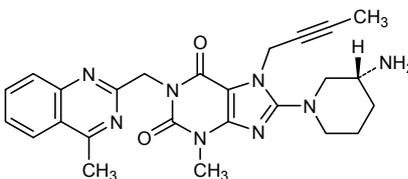
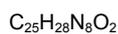
linagliptin

8-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-méthyl-1-[(4-méthylquinazolin-2-yl)méthyl]-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

linagliptine

8-[(3*R*)-3-aminopéridin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-méthyl-1-[(4-méthylquinazolin-2-yl)méthyl]-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

linagliptina

8-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-7-(but-2-in-1-il)-3-metil-1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona**lixisenatidum**

lixisenatide

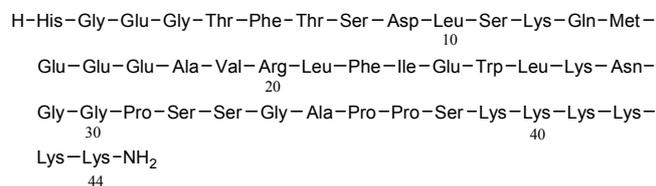
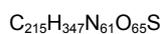
des-38-proline-exendine-4 (*Heloderma suspectum*)-(1-39)-peptidylpenta-L-lysyl-L-lysineamide

lixisénatide

dés-38-proline-exendine-4 (*Heloderma suspectum*)-(1-39)-peptidylpenta-L-lysyl-L-lysineamide

lixisenatida

des-38-prolina-exendina-4 (*Heloderma suspectum*)-(1-39)-peptidilpenta-L-lisil-L-lisineamida

**macitentanum**

macitentan

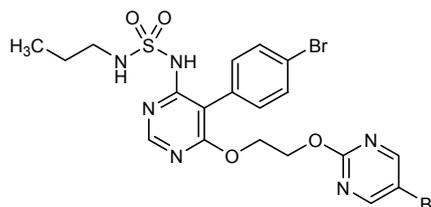
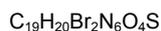
*N*-[5-(4-bromofenil)-6-{2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N'*-propylsulfuric diamide

macitentan

*N*-[5-(4-bromophényl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]éthoxy}pyrimidin-4-yl]-*N'*-propyldiamide sulfurique

macitentán

*N*-[5-(4-bromofenil)-6-{2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]etoxi}pirimidin-4-il]-*N'*-propildiamida sulfúrica

**melogliptinum**

melogliptin

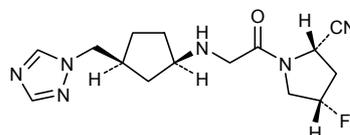
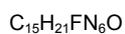
(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]cyclopentyl)amino)acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

méglogliptine

(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]cyclopentyl)amino)acétyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

melogliptina

(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]ciclopentil)amino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo



サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

---

Total number of pages: 4

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<b>化学名・別名</b>	リキシセナチド																														
<b>構造式</b>	His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH <sub>2</sub>																														
<b>効能・効果</b>	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																														
<b>用法・用量</b>	通常、成人には、リキシセナチドとして、20μgを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μg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20μgを超えないこと。																														
<b>劇薬等の指定</b>																															
<b>市販名及び有効成分・分量</b>	リクスミア皮下注 300μg （1キット中にリキシセナチド 300μg/ 3mL 含有）																														
<b>毒性</b>	単回投与毒性： <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量(μg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td>皮下</td> <td>♂,♀：&gt;500</td> </tr> <tr> <td>静脈内</td> <td>♂,♀：&gt;500</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>皮下</td> <td>♂,♀：&gt;5000</td> </tr> <tr> <td>静脈内</td> <td>♂,♀：&gt;5000</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>皮下</td> <td>♂,♀：&gt;200</td> </tr> <tr> <td>静脈内</td> <td>♂,♀：&gt;100</td> </tr> </tbody> </table> 反復投与毒性 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>投与期間</th> <th>投与量 [μg/kg BID]</th> <th>無毒性量 [μg/kg BID]</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>皮下</td> <td>13週間</td> <td>16.6, 165.6, 828.2, 1656</td> <td>1656</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	概略の致死量(μg/kg)	マウス	皮下	♂,♀：>500	静脈内	♂,♀：>500	ラット	皮下	♂,♀：>5000	静脈内	♂,♀：>5000	イヌ	皮下	♂,♀：>200	静脈内	♂,♀：>100	動物種	投与経路	投与期間	投与量 [μg/kg BID]	無毒性量 [μg/kg BID]	主な所見	マウス	皮下	13週間	16.6, 165.6, 828.2, 1656	1656	なし
動物種	投与経路	概略の致死量(μg/kg)																													
マウス	皮下	♂,♀：>500																													
	静脈内	♂,♀：>500																													
ラット	皮下	♂,♀：>5000																													
	静脈内	♂,♀：>5000																													
イヌ	皮下	♂,♀：>200																													
	静脈内	♂,♀：>100																													
動物種	投与経路	投与期間	投与量 [μg/kg BID]	無毒性量 [μg/kg BID]	主な所見																										
マウス	皮下	13週間	16.6, 165.6, 828.2, 1656	1656	なし																										

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
- リクスミア皮下注

	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	1656	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	250 (雌) 20 (雄)	なし 精巣の精子低形成及び精子うっ滞																							
		皮下	12ヵ月間	0, 2, 200, 1000	1000 (雌) 2 (雄)	なし 精細管の空胞化と萎縮を伴う精巣の精子低形成及び精子うっ滞、精巣上体管の拡張と変性を伴う精巣上体の精子減少／無精子症																							
	<b>副作用</b>	<p>(1) 副作用発現率及び主な副作用：（国内外で実施された第Ⅲ相臨床試験成績に基づく）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全体成績：日本人 250 例を含む 2,672 例に本剤投与</li> </ul> <table> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>1,225 / 2,672 = 45.8%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>発現例数（発現率）</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>635 例（23.8%）</td> </tr> <tr> <td>低血糖症</td> <td>293 例（11.0%）</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>231 例（8.6%）</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>日本人成績：250 例に本剤投与</li> </ul> <table> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>175 / 250 = 70.0%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>発現例数（発現率）</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>88 例（35.2%）</td> </tr> <tr> <td>低血糖症</td> <td>41 例（16.4%）</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>31 例（12.4%）</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>27 例（10.8%）</td> </tr> </table>						副作用発現率	1,225 / 2,672 = 45.8%	副作用の種類	発現例数（発現率）	悪心	635 例（23.8%）	低血糖症	293 例（11.0%）	嘔吐	231 例（8.6%）	副作用発現率	175 / 250 = 70.0%	副作用の種類	発現例数（発現率）	悪心	88 例（35.2%）	低血糖症	41 例（16.4%）	食欲不振	31 例（12.4%）	嘔吐	27 例（10.8%）
	副作用発現率	1,225 / 2,672 = 45.8%																											
副作用の種類	発現例数（発現率）																												
悪心	635 例（23.8%）																												
低血糖症	293 例（11.0%）																												
嘔吐	231 例（8.6%）																												
副作用発現率	175 / 250 = 70.0%																												
副作用の種類	発現例数（発現率）																												
悪心	88 例（35.2%）																												
低血糖症	41 例（16.4%）																												
食欲不振	31 例（12.4%）																												
嘔吐	27 例（10.8%）																												

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
 - リクスマリア皮下注

	(2) 重大な副作用			
	低血糖、肺炎（発現頻度不明 <sup>※</sup> ）、アナフィラキシー反応及び血管浮腫（発現頻度不明 <sup>※</sup> ）			
	注）海外において認められている副作用のため頻度不明			
	(3) その他の副作用			
		5%以上	1～5%未満	1%未満
	消化器	悪心、食欲不振、嘔吐、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎
	精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害
	注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応
	感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視
	循環器		動悸	上室性期外収縮
	皮膚		冷汗	多汗症
	過敏症			発疹、蕁麻疹
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		
会社	サノフィ・アベンティス株式会社 製剤：輸入			

1.12 添付資料一覧  
＜リクスミア皮下注＞



サノフィ・アベンティス株式会社

＜リクスミア皮下注＞

1.12 添付資料一覧

## 第3部の添付資料

### 3.2.S 原薬

#### 3.2.S.1 一般情報

##### 3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
1	Nomenclature		—	—	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
2	Structure		—	—	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3	General properties		2011.11 - 2012.11	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

#### 3.2.S.2 製造

##### 3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4	Manufacturer(s)		—	—	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5	Description of manufacturing process and process controls		—	—	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
6	Control of materials: Control of raw materials		—	—	社内資料	評価資料
7	Control of materials: Control of starting materials		2011.11 - 2012.11	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

8	Control of critical steps and intermediates		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料
---	---	--	---------------	--------------------------------------	------	------

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
9	Process validation		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
10	Manufacturing process development		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
11	Elucidation of structure and other characteristics: Elucidation of structure		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
12	Elucidation of structure and other characteristics: Determination of the biological activity of drug substance and drug product		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
13	Impurities		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
14	Specification		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
15	Analytical procedures: Introduction	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
16	Analytical procedure: Appearance of the drug substance	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
17	Analytical procedure: Identification by amino acid sequencing	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
18	Analytical procedure: Identification by mass spectrometry	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
19	Analytical procedure: Assay and related impurities 1 by HPLC 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
20	Analytical procedure: Related impurities by HPLC 2	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
21	Analytical procedure: Related impurities 3 by ■■■■ (Quantification of ■■■■-AVE0010 and ■■■■-AVE0010)	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
22	Analytical procedure: High molecular weight proteins by HPSEC	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
23	Analytical procedure: Chiral purity by ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
24	Analytical procedure: ■■■■ by HPLC	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
25	Analytical procedure: Acetate content by HPLC	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
26	Analytical procedure: Residual solvent ■■■■ by GC	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
27	Analytical procedure: Water content by Karl Fischer	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
28	Analytical procedure: Microbiological examination	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
29	Analytical procedure: Bacterial endotoxins by LAL	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
30	Validation of analytical procedures: Introduction		—	—	社内資料	評価資料
31	Validation report: N-terminal sequencing of AVE0010		20███ - 20███		社内資料	評価資料
32	Validation of analytical procedures: Validation of ██████ and assay lixisenatide by HPLC		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
33	Validation of analytical procedures: Validation of related impurities of lixisenatide by HPLC		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
34	Analytical validation report: Validation of quantification of ██████ - AVE0010 and ██████ - AVE0010 in lixisenatide drug substance by ██████		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
35	Validation of analytical procedures: Validation of high molecular weight proteins (HMWP) by high pressure size exclusion chromatography (HPSEC)		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
36	Method validation report: Validation of the method for determination of enantiomeric purity of the amino acids in AVE0010		20███ - 20███		社内資料	評価資料
37	Validation of analytical procedures: Residual ██████ (█████) by HPLC		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料
38	Validation of analytical procedures: Acetate content by HPLC		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料
39	Validation of analytical procedures: Residual solvent ██████ by GC		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料
40	Validation of analytical procedures: Water content by Karl Fischer		20███ - 20███	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

41	Validation of analytical procedures: Validation summary report for bacterial endotoxin testing		20██ - 20██	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
----	--	--	-------------	--	------	------

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
42	Batch analyses		20██ - 20██	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
43	Justification of specifications		20██ - 20██	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
44	Reference standards of materials: Analytical standards for physico-chemical tests		20██ - 20██	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
45	Analytical procedure: bioassay		—	—	社内資料	評価資料
46	Analytical procedure: Determination of in lixisenatide samples by chemiluminescent nitrogen detection		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

47	Validation of analytical procedures: Validation of [redacted] for Lixisenatide drug substance	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
----	---	------------	-----------------------------	--	------	------

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
48	Container closure system	[redacted]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
49	Stability summary and conclusion	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
50	Stability summary and conclusion - attachment [redacted]	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
51	Post-approval stability protocol and commitment	[redacted]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
52	Stability data	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
53	Description and composition of the drug product	[redacted]	—	—	社内資料	評価資料
54	Description and composition of the drug product: [redacted] of [redacted]	[redacted]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
55	Pharmaceutical development: Components of the drug product	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
56	Pharmaceutical development: Drug product	[REDACTED]	2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
57	Pharmaceutical development: Manufacturing process development	[REDACTED]	2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
58	Pharmaceutical development: Container closure system	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
59	Pharmaceutical study report: summary of the [REDACTED] and [REDACTED] of the [REDACTED]	[REDACTED]	2011 - 2011	[REDACTED]	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
60	Pharmaceutical development: Microbiological attributes	[REDACTED]	2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
61	Pharmaceutical development: Compatibility	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
62	Manufacturer		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
63	Batch formula of drug product		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
64	Description of manufacturing process and process controls		—	—	社内資料	評価資料
65	Description of manufacturing process and process controls:		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
66	Control of critical steps and intermediates		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
67	Process validation and/or evaluation		2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料
68	Process validation and/or evaluation ( )		2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料
69	Efficacy of aseptic processing		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
70	List of compendial excipients		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

71	Non—compendial excipients: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
72	Non-compendial excipients: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
73	Analytical procedure: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
74	Analytical procedure: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
75	Validation of analytical procedures: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
76	Validation of analytical procedures: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
77	Justification of specifications: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
78	Justification of specifications: [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

該当なし

3.2.P.4.6 新規添加剤

該当なし

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
79	Specifications	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
------	----	---------	--------	--------	--------	-------------

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

80	Analytical procedures: Introduction		—	—	社内資料	評価資料
81	Analytical procedure: Appearance		—	—	社内資料	評価資料
82	Analytical procedure: , assay and of lixisenatide and - by HPLC		—	—	社内資料	評価資料
83	Analytical procedure: High molecular weight proteins by HPSEC		—	—	社内資料	評価資料
84	Analytical procedure: pH (potentiometry)		—	—	社内資料	評価資料
85	Analytical procedure: Sterility		—	—	社内資料	評価資料
86	Analytical procedure: Bacterial endotoxins by LAL (0.1 mg/mL solution for injection)		—	—	社内資料	評価資料
87	Analytical procedures: Particulate matter (visible particles)		—	—	社内資料	評価資料
88	Analytical procedure: Particulate matter (subvisible particles)		—	—	社内資料	評価資料
89	Analytical procedure: Extractable volume		—	—	社内資料	評価資料
90	Analytical procedure: and of		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
91	Validation of analytical procedures: Introduction		—	—	社内資料	評価資料
92	Validation of analytical procedures: Validation of , assay for lixisenatide and and by HPLC (0.1 mg/mL solution for injection)		20 - 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

93	Validation of analytical procedures: Validation of [redacted] and high molecular weight proteins by HPSEC for lixisenatide (0.1 mg/mL solution for injection)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
94	Validation of analytical procedures: Validation summary report for sterility testing ([redacted] and 0.1 mg/mL solution for injection)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
95	Validation of analytical procedures: Validation summary report for bacterial endotoxin testing (0.1 mg/mL solution for injection)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
96	Batch analyses (0.1 mg/mL solution for injection)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
97	Characterization of impurities	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
98	Justification of specifications (0.1 mg/mL solution for injection)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
99	Reference standards or materials	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

100	Container closure system: Brief description	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
101	Drug product container closure system: [REDACTED] of [REDACTED], [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
102	Drug product container closure system: [REDACTED] and [REDACTED] of [REDACTED], [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
103	Drug product container closure system: [REDACTED] of [REDACTED], [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
104	Drug product container closure system: [REDACTED] of [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
105	Drug product container closure system: [REDACTED] and [REDACTED] of [REDACTED] — [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
106	Container closure system: [REDACTED] of [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
107	Drug product container closure system: [REDACTED] of [REDACTED], [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
108	Drug product container closure system: [REDACTED] and [REDACTED] of [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
109	Container closure system: [REDACTED] of [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性  
 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
------	----	---------	--------	--------	--------	-------------

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

110	Stability summary and conclusion		2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
-----	----------------------------------	--	-------------	---	------	------

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
111	Post-approval stability protocol		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
112	Stability data		2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料
113	Stability data - attachment ( of )		2011 - 2011	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

該当なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
114	DS statement		—	—	社内資料	評価資料
115	Supplier statements for		—	—	社内資料	評価資料
116	Supplier statements for		—	—	社内資料	評価資料
117	Supplier questionnaires for		—	—	社内資料	評価資料
118	Supplier questionnaires for		—	—	社内資料	評価資料
119	Supplier statement for the		—	—	社内資料	評価資料
120	Statement for DP		—	—	社内資料	評価資料

3.2.A.3 新規添加剤

該当なし

3.2.R 各極の要求資料

該当なし

3.3 参考文献

資料番号	第三部参考文献
3.3-1	Andersen, Niels H. Medium-Dependence of the Secondary Structure of Exendin-4 and Glucagon-like-peptide-1. <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i> ; 2002: 10 (1) 79-85.
3.3-2	Deacon Carolyn F. Degradation Glucagon-Like Peptide1 by Human Plasma in Vitro Yields N-Terminally Truncated Peptide That Is Major Endogenous Metabolite in Vivo. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> ; 1995: 80 (3) 952 - 957.
3.3-3	Holz George G. Glucagon-Like Peptide-1 Synthetic Analogs: New Therapeutic Agents for Use in the Treatment of Diabetes Mellitus. <i>Curr Med Chem</i> ; 2003: 10(22) 2471-2483.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

3.3-4	Kieffer T.J. The Glucagon-Like Peptides. Endocrine Reviews; 1999: 20(6) pp 876-913
3.3-5	Neidigh, Jonathan W. Exendin-4 and Glucagon-like-peptide-1: NMR Structural Comparisons in the Solution and Micelle-Associated States. Biochemistry; 2001: 40 (44) 131888-13200

## 第4部の添付資料

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.1.1-1	MVT0010: Binding affinity of AVE0010 to the GLP-1 receptor	■	19■■-20■■	■■■■ (台湾)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	MVT0010 EXT: Binding affinity of ZS42-0010 to the GLP-1 receptor	■	19■■-20■■	■■■■ (台湾)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	MVT0012: Effect of AVE0010 on glucose-stimulated insulin secretion in isolated pancreas of male Wistar rats in vitro	■	20■■-20■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	MVV0002: Effects of single Intraperitoneal doses of AVE0010 on blood glucose levels in diabetic mice after an oral glucose tolerance test	■	19■■-20■■	■■■■ (デンマーク)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	MVV0013: Long-lasting duration of action of a maximal intraperitoneal dose of AVE0010 on glucose tolerance in db/db mice subjected to an oral glucose tolerance test	■	20■■-20■■	■■■■ (デンマーク)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	MVV0005: Effect of AVE0010 and exendin-4(1-39)-NH <sub>2</sub> on rate of gastric emptying after i.p. administration in NMRI mice	■	20■■-20■■	■■■■ (デンマーク)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	MVV0008: Acute effect of subcutaneous AVE0010 on oral glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats	■	20■■-20■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	MVV0009: Acute effect of subcutaneous AVE0010 on oral glucose tolerance in male dogs	■	20■■-20■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.1.1-9	DIVV0006: Effects of single subcutaneous injection of lixisenatide and liraglutide on oral glucose tolerance in male dogs		2014.1-2014.7	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	MVV0007: Effect of 42 days' i.p. administration twice daily of three doses of AVE0010 on blood glucose levels, oral glucose tolerance and HbA1c in diabetic db/db mice		2014.1-2014.7	(デンマーク)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	MVV0006: Insulinotropic effect of AVE0010 after 42 days of twice daily dosing		2014.1-2014.7	(デンマーク)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	MVV0003: AVE0010 prevents diabetic progression in db/db mice		2014.1-2014.7	(デンマーク)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	MVV0010: Effect of chronic treatment with subcutaneous AVE0010 on glycemic control in male Zucker diabetic fatty rats		2014.1-2014.7	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	MVT0013: Effect of AVE0010 on glucose-stimulated insulin secretion in isolated pancreas of chronically treated male Zucker diabetic fatty rats ex vivo		2014.1-2014.7	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.1.2-1	DIVT0002: Cardioprotective effect of lixisenatide on ischemia/reperfusion-induced injury in the isolated rat heart		2014.1-2014.7	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	DIVV0007: Effects of chronic subcutaneous infusion of lixisenatide on atherosclerotic plaque formation in male ApoE knockout mouse		2014.1-2014.7	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-3	MVT0011: Receptor binding profile for AVE0010		2014.1-2014.7	(フランス)	社内資料	評価資料



1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.1.3-7	CVR0345: Insulin glargine/AVE0010 combination - Effect of a single intravenous dose on cardiovascular function in anesthetized dogs		2011-2011	Sanofi Aventis (フランス)	社内資料	評価資料
-----------	---	--	-----------	-----------------------	------	------

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.1-1	Validation of an ELISA for the Determination of AVE0010 in Rat EDTA Plasma Samples (332910)		2011-2011	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of an ELISA for the Determination of Total AVE0010 Concentration in Rat EDTA Plasma Samples after Sample Processing (AA26642)		2011-2011	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	Validation of an ELISA for the Determination of AVE0010 in Mouse EDTA Plasma Samples (AA18568)		2011-2011	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Validation of an ELISA for the Determination of Total AVE0010 Concentration in Mouse EDTA Plasma Samples after Sample Processing (AA28058)		2011-2011	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of an ELISA for the Determination of AVE0010 in Dog EDTA Plasma Samples (AA19051)		2011-2011	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	Validation of an ELISA for the Determination of Total AVE0010 Concentration in Dog EDTA Plasma Samples after Sample Processing (AA26643)		2011-2011	スイス	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.2.1-7	Validation of an ELISA for the Determination of AVE0010 in Rabbit EDTA Plasma Samples (■■■■ AA19052)	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	Validation of Bioanalysis Method for Measurements of ZS42-0010 in Blood Plasma from Rats, Dogs and Pigs	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	Validation of an ELISA Method for Qualitative Anti-AVE0010 Antibodies Determination in Rat EDTA Plasma Samples and Sample Analysis (■■■■ AA17838)	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	Determination of an influence of anti-AVE0010 antibodies presence in samples for the quantitative determination of AVE0010 in rat EDTA plasma (■■■■ AA21011)	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-11	Validation of an ELISA for the Qualitative Determination of Anti-AVE0010 Antibodies in Mouse EDTA Plasma Samples (■■■■ AA27229)	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	スイス	社内資料	評価資料
4.2.2.1-12	Validation of a cell based assay for detecting the activity of the AVE0010 in rat plasma	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	ドイツ	社内資料	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.2-1	In vivo pharmacokinetics of zs42-0010 after single bolus s.c., i.p. or i.v. administration to db/db mice	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	in vivo pharmacokinetics of zs42-0010 after single bolus s.c., i.p. or i.v. administration to nmri mice	■■■■	20■■-■■ 20■■-■■	デンマーク	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.2.2-3	in vivo pharmacokinetics of zs42-0010 in sprague-dawley rats after s.c. administration in the lower back of three different doses and i.v. of a single dose		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	In vivo pharmacokinetics of zs42-0010 in conscious sprague-dawley rats after i.v. and s.c. administration and evaluation of s.c. ABSorption fraction of zs42-0010		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	In vivo pharmacokinetics of zp10a after i.p. administration to conscious sprague-dawley rats.		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-6	In vivo pharmacokinetics of ZS42-0009 and ZS42-0010 after single bolus i.v. administration to anaesthetised rabbits		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-7	In vivo pharmacokinetics of zs42-0010 and zs42-0024 after simultaneous single bolus i.v. administration to anaesthetised rabbits		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-8	Bioavailability of zs42-0010 after s.c. bolus administration to conscious rabbits		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-9	Pharmacokinetics of zp10 after administration of a subcutaneous bolus to conscious rabbits		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-10	Pharmacokinetics of zp10 in conscious rabbits after a constant subcutaneous infusion during 3 days		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-11	In vivo pharmacokinetics of zs42-0010 in dogs after single bolus s.c. administration or i.v. infusion		20 20	デンマーク	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.2.2-12	In vivo pharmacokinetics of zs42-0010 and zs42-0024 after single bolus i.v. or s.c. administration to anaesthetised female pigs		2011.1-2011.1	デンマーク	社内資料	評価資料
4.2.2.2-13	In vivo pharmacokinetics of zs42-0010 in pigs after single bolus s.c. administration or with i.v. infusion		2011.1-2011.1	デンマーク	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.3-1	Tissue DISTRIBUTion of radioactivity following a single subcutaneous (1 mg/kg) or intravenous (1 mg/kg) administration of [3-H]-AVE0010 to Long Evans rat		2011.1-2011.1	ドイツ	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	Tissue distribution of radioactivity and label biostability derived from quantitative whole body autoradiography following a single subcutaneous dose (1mg/kg) or after a single intravenous dose (1mg/kg) of [14C]-AVE0010 to male Long Evans rats		2011.1-2011.7	ドイツ	社内資料	評価資料
4.2.2.3-3	Quantitative tissue distribution of radioactivity in female rats and fetuses at day 12 and day 17 of gestation after a single subcutaneous dose (1 mg/kg) of [14C]-AVE0010.		2011.1-2011.1	ドイツ	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.2.3-4	Quantitative whole body autoradiography in female rabbits and fetuses at day 12 and day 18 of gestation after a single subcutaneous dose of approximately 0.7mg/kg (0.5mg active moiety/kg) body weight.		20██-██ 20██-██	ドイツ		社内資料	評価資料
4.2.2.3-5	In vitro protein binding in plasma of rat and dog		20██-██ 20██-██	ドイツ		社内資料	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.4-1	In vitro stability in S9 fraction of liver and kidney of human, rat, dog, rabbit and mouse and identification of in vitro metabolites in human		20██-██ 20██-██	ドイツ		社内資料 評価資料
4.2.2.4-2	In vitro stability of ZS42-0010 in heparin stabilised mouse, rat, rabbit, dog, pig and human plasma		20██-██ 20██-██	デンマーク		社内資料 評価資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.5-1	Milk excretion of radioactivity after a single subcutaneous dose (1mg/kg) of [14C]-AVE0010 to non-pigmented lactating female rats.		20██-██ 20██-██	ドイツ		社内資料 評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.1-1	20██-1181: ZS42-0010: Single-dose Subcutaneous Toxicity Study in the Mouse		20██-██ 20██-██	（イギリス）		社内資料 評価資料



1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.2-3	20■■-1987: AVE0010: Exploratory 5-day subcutaneous toxicity study in rats	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	20■■-1925: AVE0010: 2-Week Subcutaneous Toxicity Study In Rats With A 2- Week Recovery Period	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	F20■■ KIN0120: AVE0010 Toxicokinetics in the 2-week subcutaneous Toxicity study in rats (DSE Number: 20■■-1925)	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-6	F20■■ KIN0160: Amendment No.1 to AVE0010: Toxicokinetics in the 2-week subcutaneous toxicity study in rats (DSE Number: 20■■-1925)	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-7	F20■■ KIN0241: Determination of AVE0010 in Rat EDTA plasma samples by ELISA for sponsor study no. 20■■-1925	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-8	F20■■ KIN0002: AVE0010: Evaluation of AVE0010 specific antibodies in the 2-week subcutaneous Toxicity study in rats (DSE Number: 20■■-1925).	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-9	F20■■ KIN0161: AVE0010: Amendment No. 1 to Evaluation of AVE0010 specific antibodies in the 2-week subcutaneous toxicity study in rats (DSE Number: 20■■-1925).	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-10	20■■-2059: ZP10A: Toxicity Study by Intravenous (Bolus) administration to CD Rats for 4 Weeks	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-11	F20■■ KIN0227: AVE0010: Toxicokinetics in the 4-week intravenous Toxicity study in rats (■■■■■■■■■■ Number: ZEP/002). GMPK Report No. 20■■409, 20■■	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.2-12	F20- KIN0249: Determination of AVE0010 in Rat EDTA Plasma Samples by ELISA		20 20	(スイス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-13	DIV1156: Serology – Determination of ZP10 specific antibodies in serum obtained at day 29 after 4 week twice daily intravenous bolus administration of ZP10 to CD rats.		20	(デンマーク)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-14	20-0063: AVE0010: 13 Week Twice Daily Dosing Subcutaneous Administration Toxicity Study in Rats with a 4 Week Recovery Period		20 20	(イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-14a	20-0063: Amended Toxicology study report 1: AVE0010: 13 Week Twice Daily Dosing Subcutaneous Administration Toxicity Study in Rats with a 4 Week Recovery Period		20 20	(イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-15	20-0085: AVE0010: 6- month subcutaneous Toxicity study in rats with a 4 week recovery period		20 20	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-16	20-0233: AVE0010: Exploratory rising dose twice a day subcutaneous Toxicity study in dogs		20 20	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-17	20-2060: ZP10A. Toxicity study by subcutaneous injection administration to beagle dogs for 4 weeks		20 20	(イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-18	DIV1157: Serology – Determination of ZP10 specific antibodies in serum obtained at day 29 after 4 week twice daily subcutaneous bolus administration of ZP10 to beagle dogs. Denmark. Report No. 01- 078, 20		20	(デンマーク)	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.2-19	20██-1926: AVE0010: 13-week subcutaneous administration toxicity study in the dog followed by a 4 week treatment free period	██████	20██.██ 20██.██	██████████ (イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-19a	20██-1926: Amended Toxicology study report 1: AVE0010: 13-week subcutaneous Administration Toxicity study in the dog followed by a 4 week treatment free period	██████	20██.██ 20██.██	██████████ (イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-20	20██-0064: AVE0010: 12-month twice a day (BID) subcutaneous Toxicity study in dogs	██████	20██.██ 20██.██	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-20a	20██-0064: Amendment No. 1: AVE0010 - 12-month twice a day (BID) subcutaneous Toxicity study in dogs	██████	20██.██ 20██.██	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.3.1-1	20██-1183: ZS42-0010: Reverse Mutation in four Histidine-requiring Strains of Salmonella typhimurium and one Tryptophan-requiring Strain of Escherichia coli	██████	20██.██ 20██.██	██████████ (イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-2	20██-1342: AVE0010: Bacterial Reverse Mutation Test	██████	20██.██ 20██.██	Aventis Pharma(ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-3	20██-0234: AVE0010: Bacterial Reverse Mutation Assay	██████	20██.██ 20██.██	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-4	MAF0100. ZP10A: In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes	██████	20██.██ 20██.██	██████████ (イギリス)	社内資料	評価資料



1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.4.3-1	DIV1422: GLP1 receptor expression profiling in human normal tissue	■■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-2	DIV1404: Expression profiling of GLP1, insulin and IGF receptors in pancreatic, thyroid, lung and colon tumors compared to normal counterparts using quantitative real-time PCR	■■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-3	DIV1353: GLP-1 receptor profiling in rat thyroid tissue	■■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-4	DIV1391: GLP-1 receptor profiling in human thyroid FFPE tissue from ■■■■■	■■■■■	20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-5	DIV1487: GLP-1 receptor profiling in normal human thyroid tissue	■■■■■	20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-6	DIV1498: GLP-1 receptor profiling in normal human thyroid tissue provided by the ■■■■■ Switzerland	■■■■■	20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-7	DIVT0007: Functional activity of lixisenatide in thyroid c-cells of rat and human origin in vitro Lixisenatide / AVE0010	■■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-8	DIV1333: AVE0010 - 1-Day QD and BID subcutaneous toxicity study in mice with a 5-day recovery	■■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.4.3-9	DIV1332: AVE0010 - 1-day QD and BID subcutaneous toxicity study in rats with 5-day recovery	■■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.4.3-10	TSA1481: AVE0010 - Exploratory 14-day subcutaneous (BID) toxicity study in GLP1 -R (-/-) KO and wild-type mice		20... 20...	Sanofi Aventis (フランス)	社内資料	参考資料
--------------	--	--	----------------	-----------------------	------	------

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.5.1-1	20...-0550: AVE 0010: Subcutaneous Study of Fertility and Early Embryonic Development in the Rat (Amended)		20... 20...	(イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-1a	20...-0550: Amended Final report 1 AVE 0010: Subcutaneous Study of Fertility and Early Embryonic Development in the Rat		20... 20...	(イギリス)	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.5.2-1	20...-1923: AVE0010: Subcutaneous Range Finding Toxicity Study in Pregnant Rats		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-2	20...-0551: AVE0010: Subcutaneous Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-3	F20...KIN0022: AVE0010: Toxicokinetics in the subcutaneous embryo-fetal Toxicity study in rats (DSE Number: 20...-0551)		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-3a	F20...KIN0022 Amendment No. 1 to AVE0010: Toxicokinetics in the subcutaneous embryo-fetal toxicity study in rats		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-4	F20...KIN0309: Bioanalytic Report Determination of AVE0010 in Rat EDTA plasma samples by ELISA		20... 20...	(スイス)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.5.2-5	20■■-1924: AVE0010: Subcutaneous Range Finding Toxicity Study in Pregnant Rabbits	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-6	20■■-0552: AVE0010: Subcutaneous Embryo-Fetal Toxicity Study In Rabbits	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-7	F20■■ KIN0024: AVE0010: Toxicokinetics in the subcutaneous embryo-fetal Toxicity study in rabbits (DSE 20■■-0552)	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-7a	F20■■ KIN0024: Amendment No. 1 to AVE0010: Toxicokinetics in the subcutaneous embryo-fetal toxicity study in rabbits (DSE 20■■-0552)	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-8	F20■■ KIN0250: determination of AVE0010 in Rabbit EDTA Plasma Samples by ELISA	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	■■■■■■■■ (スイス)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-9	20■■-1086: AVE0010: Subcutaneous embryo-fetal Toxicity study in rabbits	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.3.5.3 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

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.5.3-1	DPP0025: AVE0010: Subcutaneous range-finding pre- and postnatal developmental Toxicity study in rats	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3-2	DPN0327: AVE0010: Subcutaneous pre- and postnatal developmental Toxicity study in rats	■■■■	20■■.■■ 20■■.■■	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.5.4-1	DIV1328: AVE0010: Exploratory 2-week twice a day (BID) subcutaneous pharmacokinetic study in juvenile male dogs		2019.11 2020.11	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-2	TXC1462: AVE0010: 8 Month twice a day (BID) subcutaneous toxicity study in juvenile male dogs with a 2-month recovery period		2019.11 2020.11	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.6-1	2019-0519: AVE0010: Local intravenous, intra-arterial, paravenous, subcutaneous and intramuscular tolerance study in rabbits		2019.11 2020.11	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.6-2	2019-0771: AVE0010 (BR477/38): Local subcutaneous, intramuscular and paravenous tolerance study in rabbits (Amended)		2019.11 2020.11	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.6-2a	2019-0771A1: Toxicology study report amendment 1 to AVE0010 (BR477/38): Local subcutaneous, intramuscular and paravenous tolerance study in rabbits		2019.11 2020.11	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.6-3	2019-0327: Placebo of AVE0010: Local intravenous, intra-arterial, paravenous, subcutaneous and intramuscular tolerance study in rabbits		2019.11 2020.11	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.7.1-1	DIV1155: B-Cell Response to SC and PO administration of ZS42-0010 in Mice (Report No.: 00-052)		1999.11 2000.11	(デンマーク)	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.7.1-2	DIV1158: Murine T-Cell Responses to parenteral administration of ZS42-0010 (an Exendin-like Peptide) (Report No.: 00-053)		20... 20...	(デンマーク)	社内資料	参考資料
4.2.3.7.1-2a	DIV1158: Amendment to DIV1158: Murine T-Cell Responses to parenteral administration of ZS42-0010 (an Exendin-like Peptide)		20... 20...	(デンマーク)	社内資料	参考資料

4.2.3.7.2 免疫毒性試験 該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.7.3-1	DIV1283: Receptor Profiling of VIP, PACAP and glucagon family receptors in rat and dog epididymis and testis by quantitative real-time PCR		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	参考資料

4.2.3.7.4 依存性試験 該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.7.6-1	TSA1242: AVE0010: 14-day subcutaneous (BID) toxicology study in mice		20... 20...	(イギリス)	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-2	TSA1331: AVE0010: 14-day subcutaneous toxicity study in rats		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-3	TXC1482: AVE0010: 3-month subcutaneous toxicity study in rats for impurity qualification		20... 20...	Sanofi Aventis (ドイツ)	社内資料	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
------	----	---------	--------	--------	--------	-------------

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4.2.3.7.7-1	IST0273: AVE0010: Toxicology safety assessment (skin sensitization and irritation tests) of AVE0010-DS, an intermediate product of AVE0010 synthesis		20██.██	Sanofi Aventis (フランス)	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-2	IST0274: AVE0010: Toxicology safety assessment (skin sensitization and irritation tests) of AVE0010-Crude peptide, an intermediate product of AVE0010 synthesis		20██.██	Sanofi Aventis (フランス)	社内資料	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4. 3-1	Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiya T, et al. Inhibition of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Attenuation of Atherosclerotic Lesion by a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist, Exendin-4. <i>Diabetes</i> 2010;59:1030-7.
4. 3-2	Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. <i>Circulation</i> 2008;117:2340-50.
4. 3-3	Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. <i>Am J Physiol</i> 1994;266:E459-66.
4. 3-4	Barragan JM, Rodriguez RE, Eng J, Blazquez E. Interactions of exendin-(9-39) with the effects of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide and of exendin-4 on arterial blood pressure and heart rate in rats. <i>Regul Pept</i> 1996;67:63-8.
4. 3-5	Barragan JM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on arterial blood pressure in rats. <i>Am J Physiol</i> 1999;277:E784-91.
4. 3-6	Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. <i>Diabetes</i> 2005;54:146-51.
4. 3-7	Brent RL. Maternal nutrition and congenital malformations. <i>Birth Defects: Orig Artic Ser</i> 1985;21(5):1-8.
4. 3-8	Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. <i>Birth Defects Research (Part B)</i> 2005;74:424-30.
4. 3-9	FDA: Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-773 - Pharmacology Review. Available at: <a href="http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021773_Byetta_pharmr.PDF">http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021773_Byetta_pharmr.PDF</a> . Accessed 03 June 2009
4. 3-10	Chahoud I, Paumgarten FJR. Relationships between fetal body weight of Wistar rats at term and the extent of skeletal ossification. <i>Braz J Med Biol Res</i> 2005;38: 565-75.
4. 3-11	Spontaneous Neoplastic Lesions in the CrI:CD-1(ICR) Mouse in Control Groups from 18 month to 2 Year Studies, March 2005: <a href="http://www.criver.com/SiteCollectionDocuments/rm_rm_r_lesions_crlcd_1_icr_mouse.pdf">http://www.criver.com/SiteCollectionDocuments/rm_rm_r_lesions_crlcd_1_icr_mouse.pdf</a> , (pages 9 and 15)
4. 3-12	European Medicines Agency (EMA). Guideline on the limits of genotoxic impurities. London, 2006. EMA/CHMP/QWP/251344/2006
4. 3-13	Crespel A, De Boisvilliers F, Gros L, Kervran A. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on C-cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line. <i>Endocrinology</i> 1996; 137:3674-80.
4. 3-14	Dokken BB, La Bonte LR, Davis-Gorman G, Teachey MK, Seaver N, McDonagh PF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. <i>Horm Metab Res.</i> 2011;43:300-5.
4. 3-15	Drucker DJ. Glucagon-like peptides. <i>Diabetes</i> 1998;47:159-69.
4. 3-16	Drucker DJ. The biology of incretin hormones. <i>Cell Metab.</i> 2006;3:153-65.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4. 3-17	Fleeman TL, Cappon GD, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of Feed Restriction During Organogenesis on Embryo-Fetal Development in the Rat. Birth Defects Research (Part B) 2005;74:442-9.
4. 3-18	Gallwitz B. Incretins: do they exert cardiovascular effects?(English) Herz 2010;35:130-8.
4. 3-19	Gallwitz B. Incretins: do they exert cardiovascular effects?(German) Herz 2010;35:130-8.
4. 3-20	Gutniak M, Ørskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. N Engl J Med. 1992;326:1316-22.
4. 3-21	Hiles RA, Hoberman AM, Christian MS. Developmental toxicity study in rabbits of synthetic exendin-4 (AC2993), a peptide originally isolated from Gila Monster saliva. Toxicologist 2001;60:248.
4. 3-22	Hiles R, Carpenter T, Hoberman A, Byrd R. Exenatide (synthetic exendin-4) developmental toxicology in rabbits: Comparison to pair-fed controls. Toxicologist 2004 Mar;78(1-S):40.
4. 3-23	Hoberman AM, Christian MS, Hiles RA. Developmental toxicity study in mice of synthetic exendin-4 (AC2993), a peptide originally isolated from Gila Monster saliva. Toxicologist 2001;60:248.
4. 3-24	Korner M, Stockli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: Potential for in vivo targeting. J Nucl Med 2007; 48(5):736-43.
4. 3-25	Lamari Y, Boissard C, Moukhtar MS, Jullienne A, Rosselin G, Garel JM. Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1. FEBS Letters 1996; 393(2-3):248-52.
4. 3-26	Lopez-Delgado MI, Morales M, Villanueva-Penacarrillo ML, Malaisse WJ, Valverde I. Effects of glucagon-like peptide 1 on the kinetics of glycogen synthase a in hepatocytes from normal and diabetic rats. Endocrinology 1998; 139(6): 2811-7.
4. 3-27	Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. J Biol Chem 1986;261:11880-9.
4. 3-28	Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagon-like peptide-1 (7-37) in diabetic and non-diabetic subjects. Diabetes Care 1992; 15, 270-6.
4. 3-29	Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492-8.
4. 3-30	Nauck MA, Wollschlager D, Werner J, Holst JJ, Ørskov C, Creutzfeldt W, et al. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-[7-36 amide]) in patients with NIDDM. Diabetologia 1996;39:1546-53.
4. 3-31	Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. Reg Pep 2004;117:77-88.
4. 3-32	Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E1209-E1215.
4. 3-33	Ørskov C, Rabenhoj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide 1 in humans. Diabetes 1994;43:535-9.
4. 3-34	RITA database: Registry of Industrial Toxicology Animal-data, consortium located at the Fraunhofer ITEM, Hannover, Germany. Lesion-related Incidence Data, Mouse, CD-1, Uterus, Adenocarcinoma, Accessed on 24 July 2009.
4. 3-35	Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes 2000; 49(5): 741-8.
4. 3-36	Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. Proc Natl Acad Sci. 1992;89:8641-5.
4. 3-37	Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. Diabetes 1993;42:1678-82.
4. 3-38	Thurston V, Williams ED. Experimental induction of C-cell tumors in thyroid by increased dietary content of vitamin D3. Acta Endocrinol. (Copenhagen) 1982; 100(1):41-5.
4. 3-39	Wang PL, Purushotham KR, Humphreys-Beher MG. Effect of chronic insulin administration on mouse parotid and submandibular gland function. Proc Soc Ex Biol Med 1994; 205: 353-61.
4. 3-40	Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. Regulatory Peptides 164;2010:58-64.
4. 3-41	Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. Endocrinology 2008; 149(2):574-9.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

4. 3-42	Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. J Clin Invest 2002;110:43-52.
4. 3-43	Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effects of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. Lancet 2002;359:824-30.
4. 3-44	Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. J Pharmacol Exp Ther 2006;317:1106-13.
4. 3-45	FDA: Liraglutide: Pharmacology/Toxicology review of thyroid c-cell tumors in rats and mice, April 02, 2009.
4. 3-46	FDA: Liraglutide (Injection) for the treatment of Patients with Type 2 Diabetes. NDA 22-341 FDA briefing document.
4. 3-47	Scialli AR. The Non-clinical Developmental Toxicity Test Results for Lixisenatide: 2012 May
4. 3-48	Neidigh JW, Fesinmeyer RM, Prickett KS, Andersen NH. Exendin-4 and Glucagon-like-peptide-1: NMR Structural Comparisons in the Solution and Micelle-Associated States Biochemistry 2001;40:13188-200.
4. 3-49	Henchey LK, Jochim AL, Arora PS. Contemporary strategies for the stabilization of peptides in the a-helical conformation. Cur Opi Chem Biol 2008;12:692-7.
4. 3-50	Werner U, Gerlach M, Hofmann M, Herling W. The GLP-1 Receptor Agonist AVE0010 Abolishes OGTT-induced Blood Glucose Excursion in Healthy, Normoglycemic Dog without Risk of Hypoglycemia Diabetes 2007
4. 3-51	Runge S, Thogersen H, Madsen K, Lau Jesper, Rudolph R. Crystal structure of the ligand-bound glucagon-like peptide-1 receptor extracellular domain. J Biol Chem 2008;283:11340-7.
4. 3-52	Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, Hastrup S, Peters GH, Rudolph R et al. Crystal structure of glucagon-like peptide-1 in complex with the extracellular domain of the glucagon-like peptide-1 receptor. J Biol Chem 2010;285:723-30.

## 第5部の添付資料

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 該当なし

#### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.1.2-1	An open-label, randomized, single-dose, three-sequence crossover bioequivalence study comparing two different formulations of lixisenatide (50 µg vs. 100 µg of lixisenatide/ mL) at 10 µg dose in healthy subjects. (BEQ11094試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	ドイツ	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.1.2-2	A randomized, open-label, 3-way crossover study comparing the relative bioavailability of AVE0010 at 10 µg following subcutaneous injections at different sites in obese subjects. (BDR6864試験)		20 20	フランス	社内資料	参考資料
-----------	---	--	----------	------	------	------

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.1.4-1	Validation of an ELISA for the Determination of AVE0010 in Human EDTA Plasma Samples		20	スイス	社内資料	評価資料
5.3.1.4-2	Determination of an influence of different AVE0010 fragments or exendin-4 presence in samples for the quantitative determination of AVE0010 in EDTA plasma using ELISA		20	スイス	社内資料	評価資料
5.3.1.4-3	Validation of an ELISA for Determination of Total AVE0010 Concentration in Human EDTA Plasma Samples after Sample Processing		20	スイス	社内資料	評価資料
5.3.1.4-4	Validation of an ELISA for the quantitative Determination of total AVE0010 concentration in human EDTA Plasma Samples using AVE0010 ELISA kit from (formerly ) for the Application in Clinical Studies POP6053 and TDU10121		20	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.1.4-5	Validation of an ELISA for the Quantitative Determination of AVE0010 in Human EDTA Plasma using AVE0010 ELISA Kit from		20	スイス	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.1.4-6	BRIDGING-STUDY REPORT Comparison AVE0010-ELISA from [REDACTED] between [REDACTED] and SANOFI-AVENTIS. Demonstration of Comparability using EDTA-plasma samples from INT6863	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.1.4-7	Analysis of the influence of different co-medications on the AVE0010 quantification using a validated ELISA-method.	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.1.4-8	Establishment and validation of a cellular AVE0010 potency assay for the determination of the concentration of biologically active AVE0010 in human EDTA plasma samples	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	カナダ	社内資料	評価資料
5.3.1.4-9	Validation of the radioimmunoprecipitation (RIP) method for determination of antibodies to AVE0010 in human EDTA plasma samples	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	スイス	社内資料	評価資料
5.3.1.4-10	Cross-reactivity test of antibodies developed in a human subject treated with AVE0010	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	スイス	社内資料	評価資料
5.3.1.4-11	Investigation of the cross-reactivity capacity of antibodies developed against AVE0010 in patients relating to study DRI6012 [AVE0010-2002]	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	スイス	社内資料	評価資料
5.3.1.4-12	Validation of an Assay for the Detection of Anti-AVE0010 Antibodies using a Surface Plasmon Resonance (SPR / Biacore) Method	[REDACTED]	20[REDACTED]. [REDACTED]	ドイツ	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.1.4-13	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETECTION OF ANTI-AVE0010 ANTIBODIES IN HUMAN EDTA PLASMA USING SURFACE PLASMON RESONANCE (SPR) TECHNOLOGY ON BIACORE T200		20■■■	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.1.4-14	Validation of a calibration-free concentration analysis (CFCA) method for the quantitation of anti-AVE0010 antibodies in human edta plasma using surface plasmon resonance (SPR) technology on Biacore T200		20■■■	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.2.1-1	Determination of Protein Binding in Human Plasma by Ultracentrifugation		20■■■	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.2.2-1	In vitro Cytochrome P450 induction potential of AVE0010 (lixisenatide) in primary cultures of human hepatocytes		20■■■	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.2.2-2	NON-CLINICAL GMPK STUDY REPORT AVE0010 In vitro CYP2C8 inhibition study of AVE0010 in human liver microsomes		20■■■	日本	社内資料	評価資料
5.3.2.2-3	Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by AVE0010 in Human Liver Microsomes in vitro		20■■■	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.2.3-1	Determination of AVE0010 Fragments A003492922, A003492920, A003492926 and A003492919 in the S9 fraction of human kidney by LC-MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.2.3-2	Evaluation of AVE0010 as inhibitor of the uptake transporters hOCT2 (kidney) and hOATP1B1 (liver)	[REDACTED]	20[REDACTED]	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.2-1	A phase 1, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose safety and tolerability study of ZS42-0010 administered as a subcutaneous bolus injection in type 2 diabetic patients. (01-016試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	米国	社内資料	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.3-1	Pharmacokinetics and tolerability of lixisenatide given as a single 20 µg dose in elderly healthy subjects and matched young healthy subjects. (POP11814試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]-20[REDACTED]	ドイツ	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.3.3-2	Pharmacokinetics and safety of AVE0010 given as a single 5 µg subcutaneous dose in subjects with different degrees of renal impairment and in healthy subjects in an open, parallel group, non-randomized, single-dose study. (POP6053試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]-	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.3.3-3	An open-label, multiple-dose, non-randomized study to evaluate the pharmacokinetics of Lixisenatide at dose level 10 µg and 20 µg following repeated daily subcutaneous injections in healthy Chinese subjects. (POP11320試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]-	中国	社内資料	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.4-1	An open-label, randomized, 2-treatment, 2-sequence cross-over study to evaluate the effect of multiple subcutaneous dose AVE0010 on the pharmacokinetics of a single oral 25 mg dose of warfarin in healthy male subjects. (INT10408試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]-	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.3.4-2	An open-label, randomized, two parallel, single sequence cross-over study to evaluate the effect of multiple dose AVE0010 on the pharmacokinetics of multiple dose atorvastatin in healthy male subjects. (INT10409試験)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]-	ドイツ	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.3.4-3	An open-label, randomized, two-sequence, two-treatment cross-over pharmacokinetic interaction study of repeated subcutaneous doses of 20 µg lixisenatide on 6-days repeated oral doses of 5 mg ramipril QD in healthy subjects. (INT10782試験)		20 . . . - 20 . . . -	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.3.4-4	An open-label, randomized, two-sequence cross-over pharmacokinetic interaction study of repeated subcutaneous doses of 20 µg AVE0010 on 7-day repeated oral doses of 0.25 mg digoxin in healthy subjects. (INT10783試験)		20 . . . - 20 . . . -	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.3.4-5	Study of pharmacokinetics of a single dose of oral contraceptive administered at various times in relation to a 10 µg subcutaneous injection of AVE0010 in healthy post-menopausal female subjects. (INT6052試験)		20 . . . - 20 . . . -	フランス	社内資料	参考資料
5.3.3.4-6	A study of pharmacokinetics of a single dose of oral acetaminophen administered at various times in relation to a 10 µg subcutaneous injection of AVE0010 in healthy subjects. (INT6863試験)		20 . . . - 20 . . . -	フランス	社内資料	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
------	----	---------	--------	--------	--------	-------------

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

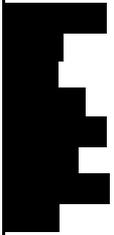
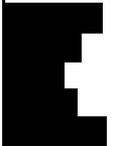
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics of Lixisenatide (AVE0010)		20 . .	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetic analysis of Lixisenatide (AVE0010) in study EFC10887 (Getgoal-L-Asia)		20 . .	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.3.5-3	Population pharmacokinetic analysis of Lixisenatide (AVE0010) in study EFC6018 (Getgoal-Mono)		20 . .	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.3.5-4	Population pharmacokinetic analysis of Lixisenatide (AVE0010) in study EFC6015 (Getgoal-S)		20 . .	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.4.1-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-sequence, two-treatment cross-over study assessing the effect of a single subcutaneous injection of 20 µg lixisenatide (AVE0010) on gallbladder motility in healthy male and female subjects. (PDY11431試験)		20 . . - 20 . .	英国	社内資料	参考資料
5.3.4.1-2	A randomized, cross-over, double-blind, placebo controlled study on the pharmacodynamic response to a hypoglycemic clamp in healthy subjects after a single subcutaneous lixisenatide administration. (PDY11941試験)		20 . . - 20 . .	ドイツ	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

<p>5.3.4.1-3</p>	<p>Effect of repeated subcutaneous injections (20 µg once daily and 30 µg twice daily) of an immediate release formulation of AVE0010 on ventricular repolarization, compared to placebo with moxifloxacin (400 mg single dose) as a positive control, in healthy subjects. A randomized, double-blind, double-dummy, 4-parallel group study.                  (TES6865試験)</p>			<p>フランス</p>	<p>社内資料</p>	<p>参考資料</p>
<p>5.3.4.1-4</p>	<p>A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effect of subcutaneous doses of 20 µg lixisenatide once daily on sperm production.                  (TDR11215試験)</p>			<p>3カ国(米国、ドイツ、南アフリカ)</p>	<p>社内資料</p>	<p>参考資料</p>
<p>5.3.4.1-5</p>	<p>A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-treatment, cross over intravenous glucose challenge study for the investigation of first phase insulin release with subcutaneous injection of 20 µg lixisenatide in healthy subjects.                  (PDY11824試験)</p>			<p>ドイツ</p>	<p>社内資料</p>	<p>参考資料</p>

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.4.1-6	Effect of repeated subcutaneous injections (20 µg once daily and 30 µg twice daily) of lixisenatide on ventricular repolarization, compared to placebo with moxifloxacin (400 mg single dose) as a positive control, in healthy subjects. A randomized, double-blind, double-dummy, 4-parallel group study. (TES11807試験)		20 20	ドイツ	社内資料	参考資料
-----------	---	--	----------	-----	------	------

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.4.2-1	Restoration of first phase insulin release in subjects with type 2 diabetes mellitus with subcutaneous injection of 20 µg AVE0010 in a double-blind, randomized, placebo-controlled, two-way cross over intravenous glucose challenge study. (PDY10433試験)		20 20	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.4.2-2	Pharmacodynamics, safety, tolerability and pharmacokinetics following dose titration of subcutaneously administered AVE0010 in patients with type 2 diabetes mellitus in a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase IIa study (ACT6011試験)		20 20	南アフリカ	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.4.2-3	An open-label, randomized, two-arm parallel group study to compare the effects of 4-week QD treatment with lixisenatide or liraglutide on the postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (PDY10931試験)		20██ - 20██	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.4.2-4	PK/PD Analysis of Lixisenatide (AVE0010) in Diabetes Type II Patients in Study DRI6012 and Comparison to Study PDY6797		20██	ドイツ	社内資料	評価資料
5.3.4.2-5	PK/PD Analysis of Lixisenatide (AVE0010) in Diabetes Type II Patients in Study PDY6797		20██	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.1-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of AVE0010 administered for 5 or 6 weeks, either once or twice daily, following dose escalation from 5 to 30 µg in Japanese and Caucasian type 2 diabetic patients not adequately controlled with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin (PDY6797試験)		20██ - 20██	5カ国(日本、ドイツ、オランダ、南アフリカ、オーストラリア)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.5.1-2	A 13-week Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial Assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of AVE0010 in Metformin-Treated Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DRI6012試験)		20 : 20 : -	7カ国(米国、欧州、他)	社内資料	評価資料
5.3.5.1-3	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 12-week study assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with type 2 diabetes not treated with antidiabetic agents (EFC6018試験)		20 : 20 : -	12カ国(日本、米国、欧州、他)	Diabetologia . 2010;53. (Supp 1): S330	評価資料
5.3.5.1-4	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea (EFC6015試験)		20 : 20 : -	16カ国(日本、米国、欧州、他)	社内資料	評価資料
5.3.5.1-5	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week treatment period assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin with or without sulfonylurea (EFC10887試験)		20 : 20 : -	4カ国(日本、韓国、フィリピン、台湾)	Diabetes. 2011 Jul; 60 Suppl 1: abstract 278-OR	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.5.1-6	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (EFC6014試験)			16カ国(米国、欧州、他)	社内資料	参考資料
5.3.5.1-7	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin (EFC6016試験)			15カ国(米国、欧州、他)	社内資料	参考資料
5.3.5.1-8	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in 2 titration regimens on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (EFC10743試験)			15カ国(米国、欧州、他)	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.5.1-9	A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin (EFC6019試験)	[Redacted]	20[Redacted]-20[Redacted]	18カ国(米国、欧州、他)	社内資料	参考資料
5.3.5.1-10	A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin (EFC10780試験)	[Redacted]	20[Redacted]-20[Redacted]	13カ国(米国、欧州、他)	社内資料	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.2-1	A randomized, open label, parallel-group (one-step titration and two-step titration), multicenter 52-week study followed by a 24-week extension assessing the safety and tolerability of AVE0010 monotherapy in patients with type 2 diabetes (LTS10888試験)	[Redacted]	20[Redacted]-20[Redacted]	日本	社内資料	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
------	----	---------	--------	--------	--------	-------------

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.3.5.4-1	CIOMS Suspect Adverse Reaction Report				社内資料	参考資料
5.3.5.4-2	Supporting document 1 to Bioanalytical phase report for study TES11807 Lixisenatide-PMH0106 Characterization of anti-AVE0010 antibodies in human plasma samples from study TES11807	(sanofi-aventis, Germany)	20 20	ドイツ	社内資料	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 該当なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
5.3.7-5	臨床検査値変動図

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S55-60.
5.4-2	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
5.4-3	King Pharmaceuticals, Inc. Altace Prescribing Information. rev. 2008 Jul.
5.4-4	Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. Diabetes Obes Metab. 2011;13:302-12.
5.4-5	Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. Clin Chem. 1987;33:2153-63.
5.4-6	Banks PA, Freeman ML and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006;101:2379-400.
5.4-7	Barber TM, Begbie H, Levy J. The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity. Maturitas. 2010;67:197-202.
5.4-8	Beglinger C. Effect of cholecystokinin on gastric motility in humans. Ann N Y Acad Sci. 1994;7,13:219-25.
5.4-9	Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensinn JW, Bierman EL, et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. J Clin Endocrinol Metab. 1976;42(2):222-9.
5.4-10	Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2011;154:103-12.
5.4-11	Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic $\beta$ -cell proliferation and survival. Diabetes Metab. 2008;34:S73-7.
5.4-12	European Medicines Agency. Assessment report for Byetta. Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf</a> .
5.4-13	Amylin Pharmaceuticals Inc, Eli Lilly and Company. BYETTA® (exenatide) injection prescribing information. <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s251bl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s251bl.pdf</a> . Last accessed 2011 Sep 16.
5.4-14	European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Byetta (exenatide): Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf</a> . 2010.
5.4-15	Center for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Fact Sheet, 2011.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.4-16	Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. <i>Gastroenterology</i> . 1993;104:1640-7.
5.4-17	US Food and Drug Administration. Cialis Drug Approval Package; Part 5. <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis.cfm</a> (Part 5). Last accessed 2011 Sep 19.
5.4-18	Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. <i>Nephron</i> . 1976;16:31-41.
5.4-19	Bristol-Myers Squibb. Coumadin US prescribing information. <a href="http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf">http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf</a> . 2010. Last accessed 2011 Sep 14.
5.4-20	Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH <sub>2</sub> -terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. <i>Diabetes</i> . 1995;44:1126-31.
5.4-21	DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. <i>Diabetes Care</i> . 1992;15:318-68.
5.4-22	Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B, on behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. <i>Int J Clin Pract</i> . 2005;59:1345-55.
5.4-23	Devlin MJ, Walsh BT, Guss JL, Kissileff HR, Liddle RA, Petkova E. Postprandial cholecystokinin release and gastric emptying in patients with bulimia nervosa. <i>Am J Clin Nutr</i> . 1997;65:114-20.
5.4-24	de Winter W, DeJongh J, Post T, Ploeger B, Urquhart R, Moules I, et al. A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying type 2 diabetes mellitus. <i>J Pharmacokinetics Pharmacodyn</i> . 2006;33:313-43.
5.4-25	Di Francesco V, Zamboni M, Dioli A, Zoico E, Mazzali G, Omizzolo F, et al. Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> . 2005;60:1581-5.
5.4-26	Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2003 Oct;26:2929-40.
5.4-27	Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2004;43:1167-78.
5.4-28	Duursema L, Muller FO, Hundt HKL, Heyns A du P, Meyer BH, Luus HG. Model to detect warfarin-drug interactions in man. <i>Drug Invest</i> . 1992;4:395-402.
5.4-29	Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> . 2003 Jun;284:E1072-9.
5.4-30	European Medicines Agency. Guideline on the limits of genotoxic impurities. London, 2006. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006. Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf</a> .
5.4-31	European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. <a href="http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf">http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf</a> . EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006). Last accessed 2011 Sep 14.
5.4-32	European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00; 2002 May 30;1-12. Available from: <a href="http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf">http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf</a> .
5.4-33	European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1; 2010 Jan;1-19. Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000enrev1.pdf">http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000enrev1.pdf</a> .
5.4-34	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. London, 23 Jun 2004. CHMP/EWP/225/02.
5.4-35	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. London, 2007 Jan. CHMP/EWP/89249/2004.
5.4-36	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/ Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.4-37	US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Materials:Liraglutide. 2009 Apr 2. Available from: <a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148645.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148645.pdf</a> .
5.4-38	US Food and Drug Administration. Byetta (exenatide) NDA 21-773, 21-919, Appendices 4.3 Individual Study Review. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s), 111-4. <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021773_Byetta_biopharmr.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021773_Byetta_biopharmr.pdf</a> . Last accessed 16 Sep 2011.
5.4-39	US Food and Drug Administration. Guidance for industry: assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins, draft guidance. EDA-2009-D-0539, 2009.
5.4-40	US Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2008 Feb;1-30.
5.4-41	Garg SK. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes - a comprehensive review. Diabetes Technology & Therapeutics 2010;12:11-24.
5.4-42	Chen CP, Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD, Chu LS, et al. Infrared spectrometry based <sup>13</sup> C-octanoic acid breath test in measuring human solid gastric emptying. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:41-6.
5.4-43	Hampton T. Researchers discover a range of factors undermine sperm quality, male fertility. JAMA. 2005;294:2819-31.
5.4-44	Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract. 2011;17 Suppl 2:1-53.
5.4-45	Hegedus L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1-8.
5.4-46	Heller CG, Clermont Y. Spermatogenesis in man: an estimate of its duration. Science. 1963;140:184-6.
5.4-47	Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. Diabetologia. 2006;49:253-60.
5.4-48	Hong Y, Rohatagi S, Habtemariam B, Walker JR, Schwartz SL, Mager DE. Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Pharmacol. 2008;48:696-707.
5.4-49	Hovorka R, Soons PA, Young MA. ISEC: a program to calculate insulin secretion. Comput Methods Programs Biomed. 1996;50:253-64.
5.4-50	International Conference on Harmonisation (2001). Guidance for Industry: E10 choice of control group and related issues in clinical trials. Available from: <a href="http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125802.htm">http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125802.htm</a> .
5.4-51	International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005. Available from: <a href="http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf">http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf</a> .
5.4-52	Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes scientific review. JAMA 2002;287:360-72.
5.4-53	Jahn EM, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins - regulatory considerations. N Biotechnol. 2009;25:280-6.
5.4-54	Jia X, Brown JC, Ma P, Pederson RA, McIntosh CH. Effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (7-36) on insulin secretion. Am J Physiol. 1995;268:E645-51.
5.4-55	Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. Eur J Intern Med. 2009;20 Suppl 2:S329-39.
5.4-56	Knudsen LB, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. Endocrinology. 2010;151:1473-86.
5.4-57	Lennemas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacokinet. 2003;42:1141-60.
5.4-58	Pfizer. Lipitor Prescribing Information. rev. 2009 Jun
5.4-59	Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 Jul;28:412-9.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.4-60	US Food and Drug Administration. Medicis Pharmaceutical Corporation. A study to examine the effects of minocycline extended-release tablets on sperm production in human males. clinicaltrials.gov NCT00765336
5.4-61	Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2002;440:269-79.
5.4-62	Mentlein R. Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;23:443- 52.
5.4-63	Bristol-Myers Squibb Company. Metformin US Product Information. Available from: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031,021202s0161bl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031,021202s0161bl.pdf</a> .
5.4-64	Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetologia.</i> 2009 Jan;52:17-30.
5.4-65	Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2009;32:193-203.
5.4-66	Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2002;87:1239-46.
5.4-67	Nauck M, Smith U. Incretin-based therapy: how do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;23:513-23.
5.4-68	Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. <i>Am J Med.</i> 2011;124:S3-18
5.4-69	Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. <i>Diabetes Care.</i> 2004 Aug;27(8):1879-84.
5.4-70	Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. <i>Diabetes Care.</i> 2009;32:834-8.
5.4-71	Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. <i>Cardiovasc Ther.</i> 2010 Dec 19:1-10.
5.4-72	Orskov C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. <i>Diabetologia.</i> 1992;35:701-11.
5.4-73	Padron RS, Dambay A, Suarez R, Mas J. Semen analyses in adolescent diabetic patients. <i>Acta Diabetol Lat.</i> 1984 Apr-Jun;21(2):115-21.
5.4-74	Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide - the FDA's review of a new antidiabetic therapy. <i>N Engl J Med.</i> 2010;362(9):774-7.
5.4-75	US Food and Drug Administration. Pfizer. Evaluation of sperm production with healthy male volunteers receiving lyrica or placebo. clinicaltrials.gov NCT00631696
5.4-76	Rohatagi S, Carrothers TJ, Jin J, Jusko WJ, Khariton T, Walker J, et al. Model-based development of a PPAR $\gamma$ agonist, rivoglitazone, to aid dose selection and optimize clinical trial designs. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2008;48:1420-9.
5.4-77	Salehi M, Aulinger B, Prigeon RL, D'Alessio DA. Effect of endogenous GLP-1 on insulin secretion in type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> 2010;59:1330-7.
5.4-78	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2006;117:391-7.
5.4-79	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharm Biomed Anal.</i> 2008;48:1267-81
5.4-80	Thorkildsen C, Neve S, Larsen BD, Meier E, Petersen JS. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist ZP10A increases insulin mRNA expression and prevents diabetic progression in db/db mice. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2003 Nov;307(2):490-6.
5.4-81	Toftdahl DB, Hojgaard L, Winkler K. Dynamic cholescintigraphy: induction and description of gallbladder emptying. <i>J Nucl Med.</i> 1996 Feb;37(2):261-6.
5.4-82	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>Lancet.</i> 1998;352:837-53.

1.12 添付資料一覧  
 <リクスミア皮下注>

5.4-83	European Medicines Agency. Assessment report for Victoza. Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf</a> .
5.4-84	Novo Nordisk, Inc. Victoza US Prescribing Information. rev. December 2010.
5.4-85	European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Victoza (liraglutide). Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf</a> .
5.4-86	Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. Regul Pept. 2010;164:58-64.
5.4-87	World Health Organization (WHO). Diabetes Fact Sheet No. 312. 2011 Jan.
5.4-88	Wideman RD, Yu IL, Webber TD, Verchere CB, Johnson JD, Cheung AT, et al. Improving function and survival of pancreatic islets by endogenous production of glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(36):13468-73.
5.4-89	Willems M, Quatero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. Dig Dis Sci. 2001;46:2256-62.
5.4-90	Ziessman HA, Tulchinsky M, Lavelly WC, Gaughan JP, Allen TW, Maru A, et al. Sincalide -stimulated cholescintigraphy: a multicenter investigation to determine optimal infusion methodology and gallbladder ejection fraction normal values. J Nucl Med. 2010;51(2):277-81.
5.4-91	加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 37-50.
5.4-92	健康局総務課生活習慣病対策室. 平成19年国民健康・栄養調査結果の概要. 2007:1-12.
5.4-93	清野裕. 糖尿病の新しい概念, 最新医学. 1995;50:639-45.
5.4-94	日本糖尿病学会編. 糖尿病疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 8-15.
5.4-95	日本糖尿病学会編. 診断. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 16-23.
5.4-96	日本糖尿病学会編. 治療. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 24-37.
5.4-97	国際共同治験に関する基本的考え方について. 薬食審査発第0928010号 (2007年9月28日) .
5.4-98	試験 著者生サイン

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第2部 CTDの概要 (サマリー)

CTD番号	項目名
2.3.A.1	製造施設及び設備
2.3.A.3	添加剤
2.3.R	各極の要求資料

### 第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	添加剤
3.2.R	各極の要求資料

### 第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
4.2.2.7	その他の薬物動態試験

1.12 添付資料一覧  
<リクスミア皮下注>

4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書