

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソリクア配合注ソロスター
[一 般 名] インスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 4 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年2月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ソリクア配合注ソロスター
[一般名] インスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成31年4月26日
[剤形・含量] 1筒（3 mL）中にインスリン グラルギン（遺伝子組換え）を300単位及びリキシセナチドを300 µg含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のインスリン療法が適応となる2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年1月9日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ソリクア配合注ソロスター
[一般名] インスリン グラルギン（遺伝子組換え）／リキシセナチド
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成31年4月26日
[剤形・含量] 1筒（3mL）中にインスリン グラルギン（遺伝子組換え）を300単位及びリキシセナチドを300 μ g含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

2型糖尿病（インスリン グラルギン及びリキシセナチドの併用治療が適応となる患者）

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、インスリン グラルギン／リキシセナチドとして5～20単位/5～20 μ gを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回5～10単位/5～10 μ gから開始し、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、1日20単位/20 μ gを超えないこと。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	41
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、持効型インスリンアナログであるインスリン グラルギン（遺伝子組換え）（IGlar）と GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチド（Lixi）が固定比率（IGlar 1 単位 /Lixi 1 µg）で配合された注射剤である。

本邦において、いずれの有効成分も申請者が製造販売しており、IGlar 製剤については、本剤と IGlar 濃度が同じ 100 単位/mL を含有する製剤が、2003 年 10 月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」の効能・効果にて承認されている（販売名：ランタス注カート等）。また、IGlar として 300 単位/mL 含有するランタス XR 注ソロスターも、上記と同一の効能・効果にて 2015 年 7 月に承認されている。Lixi 製剤（販売名：リクスミア皮下注 300 µg）については、2013 年 6 月に「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（ビッ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」の効能・効果にて承認され、その後、2016 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果¹⁾にて承認されている。

2 型糖尿病は、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性をきたし、時間の経過とともに膵 β 細胞機能不全が進行する。2 型糖尿病の薬物治療の 1 つとして、基礎インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法が行われている。本剤は、IGlar/Lixi として 1 単位/1 µg～20 単位/20 µg までの範囲で 1 単位/1 µg 毎に個々の患者の状態に応じて用量調節が可能な 1 日 1 回投与の注射剤である。IGlar が主に空腹時血糖をコントロールするのに対し、Lixi が主に食後血糖をコントロールすることから、本剤は、1 回の注射で、空腹時血糖と食後血糖のいずれも改善することが期待され、利便性も向上する。また、本剤の投与により、IGlar 製剤単独投与時に懸念される低血糖や体重増加のリスクが軽減されること、Lixi 製剤単独投与時と比較して細かい用量調整が可能であることから Lixi 製剤単独投与時に懸念される胃腸障害のリスクが軽減されること等が期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、令和元年 12 月現在、本剤は、海外で承認されていないが、IGlar/Lixi の配合比が異なる製剤が欧米を含む 60 以上の国・地域で承認されている²⁾。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬（IGlar）は、日本薬局方「インスリン グラルギン（遺伝子組換え）」であり、既承認のランタス注カート（承認番号：22000AMX02121000）等に用いられている原薬と同一である。

原薬（Lixi）は、既承認のリクスミア皮下注 300 µg（承認番号：22500AMX01003000）に用いられている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

1) 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付け薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき変更された。

2) 米国では 1 mL 中に IGlar 100 単位及び Lixi 33 µg を含有する配合剤、欧州では 1 mL 中に IGlar 100 単位及び Lixi 50 µg、又は 1 mL 中に IGlar 100 単位及び Lixi 33 µg を含有する配合剤が承認されている。

製剤は、ガラス製カートリッジ (3 mL) 中に IGlax 300 単位及び Lixi 0.3 mg を含有する注射剤である。製剤には、グリセリン、L-メチオニン、m-クレゾール、塩化亜鉛、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を充填したカートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、溶解、pH 調整、ろ過滅菌、充填、組立て、表示及び包装工程からなる。重要工程は、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、主に処方及び製造スケールが変更された。一部の臨床試験では、申請製剤と有効成分の配合比が異なる製剤も用いられたが、国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験では、実生産スケールで製造された申請製剤のみが用いられた。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量 (IGlar, Lixi)、性状、確認試験 (IGlar 及び Lixi (RP-HPLC 及び SE-HPLC))、pH、純度試験 (RP-HPLC、SE-HPLC)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、亜鉛含量 (原子吸光光度法)、m-クレゾールの確認試験及び含量 (RP-HPLC)、L-メチオニン含量 (RP-HPLC) 及び定量法 (IGlar 及び Lixi (RP-HPLC)) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、カートリッジ及びこれを専用のペン型注入器に装着した製剤 (キット) を用いて実施された。製剤の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	カートリッジ	3	5±3℃	24 カ月 ^{a)}	■■■■ 性ゴム ^{b)} 栓付きアルミニウム製フランジ キャップ及びプロモプチルゴム製ピストン付 きガラス製カートリッジ又は ガラス製カートリッジを専用のペン型注入器 に装着したキット
	キット	1			
加速試験	カートリッジ	3	25±2℃	6 カ月	
	キット	1			
光安定性試験	カートリッジ	3	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	キット	1			

a) ■■ カ月まで安定性試験継続中

b) プロモプチルゴム (製剤と接触する) とイソブレンゴムの■■■■から構成される

長期保存試験では、Lixi 含量の低下傾向、IGlar 由来類縁物質の総量、Lixi の類縁物質 A* 及び Lixi 由来類縁物質の総量の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、Lixi 含量の低下、Lixi の類縁物質 A* 及び Lixi 由来類縁物質の総量の増加、IGlar 由来類縁物質の総量、Lixi 由来の個々の類縁物質及び高分子タンパク質の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、カートリッジのみで保存した場合は光に不安定であったが、カートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は曝光から保護された。

以上より、製剤の有効期間は、 性ゴム栓（プロモブチルゴム）付きアルミニウム製フランジキャップ及びプロモブチルゴム製ピストン付きガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の CQA が特定され、品質リスクアセスメント等に基づき CQA に影響を及ぼす製造工程や工程パラメータ等の検討が行われ、CPP の特定及び管理戦略の設定がなされた。

・ CQA の特定

性状、 、 、m-クレゾール含量、L-メチオニン含量、亜鉛含量、エンドトキシン、 、採取容量、確認試験、IGlar 由来類縁物質、Lixi 由来類縁物質、浸透圧、不溶性微粒子、pH、 、無菌

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 処方設計の妥当性について

申請者は以下のように説明している。本剤の処方開発では、各単剤の製造等で得られた知見も考慮に入れ、製剤の物理的、化学的及び微生物学的安定性並びに投与時の生理学的適合性に基づき、処方を選択した。各単剤における、pH が各原薬の安定性に影響を及ぼし、m-クレゾール及びグリセリンは両原薬との適合性を有するという知見に基づき、製剤開発では、各原薬の溶解性、pH、 の要件、 の必要性、 、 、製剤の物理的安定性及び最終包装形態における安定性の評価に重点をおいた。その結果、L-メチオニンの添加は Lixi 由来の類縁物質の増加を抑制するために必要であり、 に影響を及ぼさず、また、pH の処方と比較して pH4.5 の処方で Lixi 由来類縁物質の増加が抑制され、 に影響を及ぼさなかった。したがって、市販用の処方は、pH4.5 で塩化亜鉛、m-クレゾール、グリセリン及び L-メチオニンを含む必要があると考えた。その上で、各原薬及び添加剤が CQA に及ぼす影響について、各単剤の製造等で得られた知見や本剤の処方検討の際に得られたデータ等に基づきリスク評価を行い、最終的な処方を選択し、その後実施した CQA に影響を及ぼす製造工程や工程パラメータ等の検討も踏まえて管理戦略を構築した。なお、IGlar の六量体形成を促進する塩化亜鉛の量は、ランタス注での知見に基づき IGlar に対する添加量をランタス注と同一としており、IGlar の製造工程中で塩化亜鉛を添加しているため、製剤中の各原薬の に関する を決定することはできなかったが、 を用いた に関する検討、 による検討等から、各原薬の を示唆するような結果は得られなかった。

機構は、本剤の処方設計について、品質の観点からは最終的に選択された処方に大きな問題はないと考えるが、製剤中に IGlar 及び Lixi が存在することによる薬物動態等に及ぼす影響については、「4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略」及び「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項で引き続き検討する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* 及び *in vivo* において IGlax と Lixi の併用効果が検討された。また、安全性薬理試験は、IGlax と Lixi の併用による心血管系への影響が評価された。以下に、主な試験の成績を示す。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 GLP-1 受容体に対する結合の検討 (CTD4.2.1.1-4~5)

ヒト GLP-1 受容体を発現させた CHO 細胞から得られた細胞膜を用いて、 $[^{125}\text{I}]\text{GLP-1}_{(7-36)}\text{amide}$ の GLP-1 受容体への結合に対する Lixi 及び天然ヒト GLP-1 の阻害作用が検討された。その結果、Lixi 及び天然ヒト GLP-1 の IC_{50} 値 (平均値 \pm 標準誤差) はそれぞれ、 1.43 ± 0.24 及び 5.48 ± 1.28 nmol/L であり、結合阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ、 1.33 ± 0.22 及び 5.09 ± 1.19 nmol/L と算出された。

マウス膵臓 β 細胞株 BTC6 を用いて、 $[^{125}\text{I}]\text{GLP-1}_{(7-36)}\text{amide}$ の GLP-1 受容体への結合に対する IGlax の阻害作用が検討された。25 pmol/L の $[^{125}\text{I}]\text{GLP-1}_{(7-36)}\text{amide}$ の GLP-1 受容体への結合に対する、100 nmol/L の IGlax の阻害率は -3% であった。

3.1.1.2 インスリン受容体サブタイプ B に対する結合の検討 (CTD4.2.1.1-6)

ヒトインスリン受容体サブタイプ B を発現させた CHO 細胞から得られた細胞膜を用いて、 $\text{A14}[^{125}\text{I}]$ -標識インスリンのヒトインスリン受容体サブタイプ B への結合に対する IGlax 及び Lixi の阻害作用が検討された。その結果、IGlax の IC_{50} 値 (平均値 [95%信頼区間]) は 1.12 [0.94, 1.32] nmol/L であり、1 $\mu\text{mol/L}$ の Lixi 存在下における IGlax の IC_{50} 値 (平均値 [95%信頼区間]) は 1.18 [0.99, 1.40] nmol/L であった。

3.1.1.3 GLP-1 受容体の下流シグナル伝達に対する作用の検討 (CTD4.2.1.1-8)

インスリン受容体及び GLP-1 受容体を共に発現するヒト膵臓 β 細胞株 1.1B4 を用いて、GLP-1 受容体のセカンドメッセンジャーである cAMP 産生量を指標として、IGlax 及び Lixi による GLP-1 受容体活性化が検討された。その結果、Lixi の EC_{50} 値 (平均値 [95%信頼区間]) は 7.20 [5.34, 9.70] pmol/L であり、IGlax は cAMP 産生を示さなかった。また、1 $\mu\text{mol/L}$ IGlax 存在下における Lixi の EC_{50} 値 (平均値 [95%信頼区間]) は 6.76 [5.02, 9.11] pmol/L であった。

3.1.1.4 インスリン受容体の下流シグナル伝達に対する作用の検討 (CTD4.2.1.1-11)

インスリン受容体及び GLP-1 受容体を共に発現するヒト膵臓 β 細胞株 1.1B4 を用いて、インスリン受容体下流酵素である AKT (pS473) のリン酸化を指標として、IGlax 及び Lixi によるインスリン受容体活性化が検討された。その結果、IGlax の EC_{50} 値 (平均値 [95%信頼区間]) は 13.33 [11.24, 15.80] nmol/L であり、Lixi は AKT リン酸化を示さなかった。また、10 nmol/L Lixi 存在下における IGlax の EC_{50} 値 (平均値 [95%信頼区間]) は 14.79 [11.59, 18.88] nmol/L であった。

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 db/db マウスにおける血糖降下作用及び血糖上昇抑制作用の検討 (CTD4.2.1.1-15)

自由摂餌させた後 2 時間絶食させた雌性 db/db マウス (10 週齢、各群 10 例) に、IGlar (5 単位/kg)、Lixi (10 µg/kg)、IGlar と Lixi の混合液 (IGlar/Lixi として 5 単位/kg / 10 µg/kg) 又は溶媒³⁾が皮下投与され、投与 240 分後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、溶媒群と比較し、いずれの群でも血糖値の低下が認められ、投与 30 分から 240 分後まで混合液群では IGlar 群に比較し血糖値は低く、Lixi 群に比較して同程度であった。

雌性 db/db マウス (11 週齢、各群 10 例) に、IGlar (5 単位/kg)、Lixi (10 µg/kg)、IGlar と Lixi の混合液 (IGlar/Lixi として 5 単位/kg / 10 µg/kg) 又は溶媒³⁾が皮下投与され、投与 30 分後にグルコース (2 g/kg) が経口負荷された。その結果、溶媒群と比較して、Lixi 群では投与 60 分から 150 分後まで、IGlar 群では投与 60 分から 90 分後まで、混合液群では投与 60 分から 210 分後まで血糖値が低かった。また、混合液群は、Lixi 群と比較して投与 60 分から 90 分後まで、IGlar 群と比較して投与 60 分から 150 分後まで血糖値が低かった。

3.1.2.2 正常イヌにおける血糖上昇抑制作用の検討 (CTD4.2.1.1-16)

雄性イヌ (36~38 カ月齢、各群 6 例) に IGlar (1 単位/kg)、Lixi (0.5 µg/kg 又は 1 µg/kg) 又は IGlar と Lixi の混合液 (IGlar/Lixi として 0.3 単位/kg / 0.15 µg/kg~1 単位/kg / 1 µg/kg) が皮下投与され、投与 30 分後にグルコース (2 g/kg) が経口負荷された。その結果、混合液群では、Lixi 群と比較して投与後 45 分から 390 分まで、IGlar 群と比較して投与 45 分から 270 分後まで血糖値が低かった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 2 に示す試験が提出された。

表 2 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 ^{a)}	投与経路	所見	CTD
心血管系	イヌ (ビーグル) (雄 8 例/群)	心拍数、心電図、体温	0/0、 0/10、 0.1/0、 0.1/10	静脈内投与 ^{b)}	0/10: 投与中及び投与終了時に軽度の心拍数増加、投与中の軽微な PQ 短縮 0.1/0、0.1/10: 投与後、心拍数の増加、QT 間隔の延長、ST 分節の軽微な上昇、T 波の形態及び振幅の変化	4.2.1.3.1

a) IGlar/Lixi の各用量 (IGlar (単位/kg) /Lixi (µg/kg)) を示す

b) Lixi 又は溶媒 (酢酸ナトリウム三水和物 3.5 mg/mL、85%グリセロール 18.0 mg/mL、L-メチオニン 3.0 mg/mL、m-クレゾール 2.7 mg/mL、pH4.5) が 30 分かけて点滴静注された後に、IGlar 又は溶媒 (塩化亜鉛 62.6 µg/mL、m-クレゾール 2.7 mg/mL、85%グリセロール 20 mg/mL、pH4.0) が急速静注された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 IGlar と Lixi の併用投与による作用について

申請者は、IGlar と Lixi の併用投与による作用について、以下のように説明している。IGlar は長時間作用型のインスリンアナログであり、空腹時血糖降下作用を有する一方、Lixi は GLP-1 受容体アゴニストであり、血糖値に依存してインスリン分泌を刺激する。*in vitro* 試験の結果、Lixi による GLP-1 受容体の cAMP シグナル伝達経路活性化及び IGlar によるインスリン受容体の AKT シグナル伝達経路活性化には併用による直接の相互作用はないことが示された。そのため、IGlar 及び Lixi の併用により、インスリン受容体経路又は GLP-1 受容体経路の過剰刺激又は阻害は生じないことが示唆された。また、

³⁾ 塩化亜鉛 62.5 µg/mL、m-クレゾール 2.7 mg/mL、85%グリセロール 20 mg/mL、pH 4.0

IGlar と Lixi の併用投与により、2 型糖尿病モデルマウスの自由摂餌下での血糖値の低下及び糖負荷後の血糖上昇の抑制が認められ、正常イヌを用いた経口糖負荷試験においても血糖上昇が抑制された。これらの結果より、IGlar と Lixi の併用投与においても、それぞれの作用である空腹時血糖降下作用及び食後の血糖上昇抑制作用が示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

IGlar、Lixi 又は IGLar と Lixi の混合液をイヌに単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の IGLar 及びその代謝物の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はいずれも 200 pg/mL であった。血漿中の Lixi⁴⁾濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限は 11 pg/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1~2)

雄性イヌにプラセボ、IGlar、Lixi、又は IGLar と Lixi の混合液 (IGlar/Lixi として 0 単位/kg / 0.15 µg/kg 又は 0.3 単位/kg / 0.15 µg/kg) を単回皮下投与したときの Lixi の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった⁵⁾。

表 3 雄性イヌに Lixi 又は IGLar と Lixi の混合液を単回皮下投与したときの Lixi の薬物動態パラメータ

用量 ^{a)}	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-8h} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0 単位/kg / 0.15 µg/kg	6	138±67.9	327±162	1.00±0.52	1.86±0.85
0.3 単位/kg / 0.15 µg/kg (混合液 A)	8	223±127	457±129	1.09±0.53	1.10±0.19
0.3 単位/kg / 0.15 µg/kg (混合液 B)	8	137±41.3	328±137	1.19±0.56	1.12±0.22 ^{b)}

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-8h} : 投与後 0~8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) IGLar/Lixi の各用量を示し、0 単位/kg / 0.15 µg/kg は Lixi を単回皮下投与、0.3 単位/kg / 0.15 µg/kg は濃度が異なる IGLar と Lixi の混合液 (混合液 A : 100 単位/mL IGLar 及び 50 µg/mL Lixi を 3 µL/kg 投与、混合液 B : 300 単位/mL IGLar 及び 150 µg/mL Lixi を 1 µL/kg 投与) を単回皮下投与とされた。

b) 6 例

4.2 分布

分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4) 総 Lixi 濃度には血漿中の非結合 Lixi だけでなく抗 Lixi 抗体との結合体を含む。

5) 血漿中の IGLar 及びその代謝物は大部分の検体で定量下限未満であったため、各投与群における IGLar 及びその代謝物の薬物動態パラメータは記述していない。

機構は、以下のように考える。イヌに IGlax と Lixi の混合液を単回皮下投与した時の Lixi の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-8h}) について、一部の群において、Lixi 製剤の単回皮下投与時と比較して高値を示す傾向が認められている (表 3)。その原因として、申請者は、個体間での血漿中 Lixi 濃度のばらつきが大きかった旨を説明しているが、明確な原因は不明である。本剤投与時の薬物動態については、ヒトに対する評価も踏まえ、「6 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と IGlax/Lixi の配合比が異なる製剤 (IGlaxLixi) を用いた局所刺激性試験が実施された。

5.1 局所刺激性試験

雌ウサギを用いた局所刺激性試験が実施された (表 4)。CTD4.2.3.6-1 の試験では、皮下に加えて、筋肉内、静脈内及び静脈周囲への投与を行った場合の局所忍容性が評価され、その結果は良好であった。また、CTD4.2.3.6-2 の試験では、静脈周囲投与後において投与に起因すると考えられる所見が認められたものの、皮下、筋肉内及び静脈内への投与を行った場合の局所忍容性は良好であると判断された。

表 4 局所刺激性試験の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	静脈内	IGlax/Lixi として、98.9 単位/mL / 70 μ g/mL を 0.5 mL 投与 ^{a)}	死亡: 0.5 mL (1/4 例、筋肉内投与)、活動性低下、臥位及び痙攣 ^{c)} 投与に関連する注射部位の変化は認められなかった。	4.2.3.6-1
	筋肉内	IGlax/Lixi として、102 単位/mL / 66 μ g/mL を 0.5 mL 投与 ^{b)}		
	皮下、静脈周囲	IGlax/Lixi として、102 単位/mL / 66 μ g/mL を 0.1 mL 投与 ^{b)}		
雌ウサギ (NZW)	静脈内、筋肉内	IGlax/Lixi として、98.9 単位/mL / 800 μ g/mL を 0.5 mL 投与 ^{d)}	静脈周囲投与部位では、結合組織にごく軽度の混合炎症性細胞浸潤を伴う、ごく軽度から軽度の漿液性滲出液が認められた。	4.2.3.6-2
	皮下、静脈周囲	IGlax/Lixi として、98.9 単位/mL / 800 μ g/mL を 0.1 mL 投与 ^{d)}		

a) IGlax 98.9 単位/mL、Lixi 70 μ g/mL、塩化亜鉛 62.6 μ g/mL、m-クレゾール 2.7 mg/mL、85%グリセロール 20 mg/mL、メチオニン 3 mg/mL、ポリソルベート 20 20 μ g/mL、酢酸緩衝液 1.75 mg/mL を含む溶液 (pH4.0) が用いられた。

b) IGlax 102 単位/mL、Lixi 66 μ g/mL、塩化亜鉛 62.6 μ g/mL、m-クレゾール 2.7 mg/mL、85%グリセロール 20 mg/mL、メチオニン 3 mg/mL を含む溶液 (pH4.5) が用いられた。

c) IGlax の薬理作用による低血糖が原因と考えられた。

d) IGlax 98.9 単位/mL、Lixi 800 μ g/mL、塩化亜鉛 30.0 μ g/mL、m-クレゾール 2.7 mg/mL、85%グリセロール 20 mg/mL、L-メチオニン 3 mg/mL を含む溶液 (pH4.5) が用いられた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本剤の臨床使用時において新たな懸念が認められる可能性は低いと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験では、本剤と IGlax/Lixi の配合比が異なる製剤が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 5 のとおりであった。

表5 主な臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	IGlar/Lixi の配合比 (IGlar/Lixi の濃度)	開発の相 (試験名)	
		国内試験	海外試験
製剤 A	100 単位/mL / 25 µg/mL	—	第 I 相 (BDR10880 試験)
製剤 B	100 単位/mL / 50 µg/mL	—	第 I 相 (BDR12547 試験)
製剤 C	100 単位/mL / 66 µg/mL	—	第 I 相 (BDR10880 試験)
製剤 D	100 単位/mL / 200 µg/mL	—	第 I 相 (BDR12547 試験)
製剤 E	100 単位/mL / 800 µg/mL	—	第 I 相 (BDR11540、BDR11578 試験)
市販予定製剤	100 単位/mL / 100 µg/mL	第 I 相 (PDY14115 試験) 第 III 相 (EFC14112、EFC14113、EFC14114 試験)	第 I 相 (BDR12547 試験)

— : 該当なし

ヒトの血清中IGlar及び血漿中Lixi⁴濃度測定には、それぞれRIA法及びELISA法が用いられ、定量下限はRIA法で5.02 µU/mL、ELISA法で5.5又は12 pg/mLであった。ヒトの血漿中の抗IGlar抗体及び抗Lixi抗体の検出には、それぞれ放射免疫沈降法及び表面プラズモン共鳴法、中和抗体の検出にはセルベースアッセイ法が用いられた。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外の4試験 (BDR10880、BDR11540、BDR12547及びBDR11578試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.1.1 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ比較試験 (CTD5.3.1.2-1 : BDR10880 試験<2009年5月~8月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 40 例) を対象に、IGlarLixi 投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を IGlar 製剤と Lixi 製剤の併用投与時と比較検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、IGlar 製剤と Lixi 製剤を併用投与 (IGlar+Lixi) (IGlar/Lixi として、それぞれ 0.4 単位/kg / 0.100 µg/kg 又は 0.4 単位/kg / 0.264 µg/kg)、若しくは IGlarLixi を IGlar/Lixi として 0.4 単位/kg / 0.100 µg/kg 又は 0.4 単位/kg / 0.264 µg/kg をそれぞれ単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 5~18 日間とされた。

無作為化され治験薬が投与された 42 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、IGlar+Lixi 及び IGlarLixi をそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表6 IGlar+Lixi 及び IGlarLixi をそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 ^{a)}	投与製剤	IGlar				Lixi			
		例数	C _{max} (µU/mL)	AUC ^{b)} (µU·h/mL)	t _{max} (h)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ^{b)} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
0.4 単位/kg / 0.100 µg/kg	IGlar+Lixi	21	15.7±9.32	267±96.0	12.00 [2.00, 16.00]	20	60.8±14.0	222±65.2	1.75 [0.50, 3.00]
	IGlarLixi	18	12.4±4.40	221±68.3	10.00 [0.25, 14.00]	20	47.3±11.5	213±78.6	2.50 [1.00, 3.00]
	幾何平均値の比 ^{c)} [90%信頼区間]	—	NC	0.88 [0.79, 0.98]	NC	—	0.78 [0.68, 0.88]	0.93 [0.77, 1.11]	NC
0.4 単位/kg / 0.264 µg/kg	IGlar+Lixi	19	14.9±5.05	255±85.4	12.00 [2.00, 16.00]	21	137±42.4	627±236	2.00 [1.00, 4.00]
	IGlarLixi	20	13.8±6.99	221±87.3	10.00 [0.25, 16.00]	20	96.8±44.2	559±262	3.00 [2.00, 5.00]
	幾何平均値の比 ^{c)} [90%信頼区間]	—	NC	0.86 [0.77, 0.96]	NC	—	0.66 [0.57, 0.77]	0.82 [0.68, 0.99]	NC

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、— : 該当せず、NC : 算出せず

C_{max} : 最高血中濃度、AUC : 血中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血中濃度到達時間

a) IGlar/Lixi の各用量を示す

b) IGlar は AUC_{0-24h} (投与後 0~24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積)、Lixi は AUC_{last} (投与後 0 時間~最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)

c) IGlar+Lixi 投与時に対する IGlarLixi 投与時の各パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間]

薬力学的作用について、IGlar+Lixi 及び IGlarLixi をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 IGlar+Lixi 及び IGlarLixi をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータ

用量 ^{a)}	投与製剤	例数	GIR _{max} (mg・min/kg)	GIR-AUC _{0-24 h} (mg/kg)	GIR-t _{max} (h)
0.4 単位/kg / 0.100 µg/kg	IGlar+Lixi	21	3.044±1.140	1709.82±974.16	11.630 [0.00, 24.00]
	IGlarLixi	20	2.485±0.702	1256.19±631.53	7.600 [0.75, 18.95]
	幾何平均値の比 ^{b)} [90%信頼区間]	—	0.85 [0.76, 0.95]	0.83 [0.61, 1.12]	NC
0.4 単位/kg / 0.264 µg/kg	IGlar+Lixi	20	2.954±1.391	1639.51±1036.15	9.475 [0.00, 24.00]
	IGlarLixi	20	2.756±1.062	1340.68±836.06	7.700 [0.00, 20.82]
	幾何平均値の比 ^{b)} [90%信頼区間]	—	0.99 [0.86, 1.14]	0.95 [0.76, 1.18]	NC

平均値±標準偏差、GIR-t_{max}は中央値 [範囲]、—：該当せず、NC：算出せず

GIR_{max}：最大 GIR、GIR-AUC_{0-24 h}：投与後 0～24 時間までの GIR 推移曲線下面積、GIR-t_{max}：GIR_{max} 到達時間

a) IGlar/Lixi の各用量を示す

b) IGlar+Lixi 投与時に対する IGlarLixi 投与時の各パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間]

安全性について、有害事象及び副作用は、IGlar+Lixi (0.4 単位/kg / 0.100 µg/kg) 投与時で 33.3% (7/21 例) 及び 28.6% (6/21 例)、IGlarLixi (0.4 単位/kg / 0.100 µg/kg) 投与時で 25.0% (5/20 例) 及び 25.0% (5/20 例)、IGlar+Lixi (0.4 単位/kg / 0.264 µg/kg) 投与時で 23.8% (5/21 例) 及び 19.0% (4/21 例)、IGlarLixi (0.4 単位/kg / 0.264 µg/kg) 投与時で 38.1% (8/21 例) 及び 33.3% (7/21 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内第 I 相試験 (PDY14115 試験) の成績が提出され、参考資料として、海外 1 試験 (PDY12545 試験) 及び初回承認申請時に提出された Lixi 製剤単独投与時の臨床試験データを用いて新たに実施された母集団薬物動態解析の結果が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験 (CTD5.3.4.2-1 : PDY14115 試験<2016 年 4 月～6 月>)

日本人の 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、IGlar 製剤 5 単位、本剤を IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg をそれぞれ単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 7～14 日間とされた。

無作為化され治験薬が投与された 20 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回皮下投与したときの血漿中 Lixi の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表8 本剤を単回皮下投与したときの血漿中 Lixi の薬物動態パラメータ

用量 ^{a)}	C _{max} (pg/mL)	AUC _{last} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} (h)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
5 単位/5 µg	51.6±22.1	249±99.8	2.50 [1.00, 5.00]	2.50±0.843	19.9±7.99	86.5±36.0
10 単位/10 µg	110±54.9	556±202	2.00 [1.00, 5.00]	2.73±0.747	18.2±7.76	94.0±55.6

各 20 例、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2z}：終末相の見かけの消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_{ss}/F：単回皮下投与後の定常状態における見かけの分布容積

a) IGlax/Lixi の各用量を示す

薬力学的作用について、プラセボ、IGlar 製剤及び本剤をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 プラセボ、IGlar 製剤及び本剤をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータ

投与製剤 (用量 ^{a)})	例数	PPG-C _{max} (mg/dL)	PPG-AUC _{0-2h} (mg·h/dL)	PPG-t _{max} (h)
プラセボ	20	256.20±32.52	438.83±60.46	1.25 [1.0, 2.5]
IGlar (5 単位)	20	252.60±34.22	440.42±60.20	1.00 [0.5, 2.0]
IGlarLixi (5 単位/5 µg)	20	183.20±42.11	310.47±83.57	1.00 [0.5, 5.0]
IGlarLixi (10 単位/10 µg)	20	169.30±41.08	250.73±92.18	4.00 [0.5, 5.0]

平均値±標準偏差、PPG-t_{max}は中央値 [範囲]

PPG-C_{max}：朝食開始後の最高 PPG、PPG-AUC_{0-2h}：実時間に基づき算出した朝食開始（治験薬投与後 1 時間）から 2 時間後までの PPG－時間曲線下面積、PPG-t_{max}：最高 PPG 到達時間

a) IGlax/Lixi の各用量を示す

安全性について、有害事象及び副作用は、プラセボ投与時、IGlar 製剤投与時、本剤（5 単位/5 µg）投与時には認められず、本剤（10 単位/10 µg）投与時に 15.0%（3/20 例）及び 15.0%（3/20 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 IGlaxLixi 投与時及び IGlax 製剤と Lixi 製剤の併用投与時の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。BDR10880 試験において、IGlar 製剤と Lixi 製剤の併用投与時と IGlaxLixi 投与時の薬物動態及び薬力学的作用を比較検討した。その結果、IGlarLixi 投与時の Lixi の薬物動態について、IGlar 製剤と Lixi 製剤の併用投与時と比較して、C_{max}が低下し、t_{max}が延長する傾向が認められた（表 6）。また、IGlar の薬物動態について、IGlar 製剤と Lixi 製剤の併用投与時と比較して、AUC_{0-24h}がやや低下する傾向が認められた。当該傾向が認められた原因は不明であるが、薬力学的作用（GIR）に顕著な差異が認められなかった（表 7）こと等から、IGlarLixi 投与時と IGlax 製剤と Lixi 製剤の併用投与時の IGlax 及び Lixi の薬物動態の違いが臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。IGlarLixi 投与時と、IGlar 製剤と Lixi 製剤の併用投与時との薬物動態に差異が生じた理由は不明ではあるが、BDR10880 試験において検討に用いられた製剤は国内市販予定製剤とは IGlax/Lixi の配合比が異なっており、また、検討された 2 種類の製剤間でも薬物動態及び薬力学的作用への影響の程度もわずかではあるが異なっていた。したがって、本剤投与時に、同じ投与量で IGlax 製剤と Lixi 製剤を併用投与した時と比較して IGlax 及び Lixi の曝露量がどの程度低下するか、また、その曝露量の低下の程度が有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。しかしながら、本剤は推奨開始用量として IGlax/Lixi を 5 単位/5 µg～10 単位/10 µg で投与され、その後、患者の状態に応じ

て用量調節される配合剤であり、国内第 III 相試験では各単剤に対する本剤投与時の優越性が示されていること等も踏まえ、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す 4 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 5 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 2 試験の成績が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与 被験 者数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価 資料	国内	PDY14115	I	2 型糖尿病患者	20	本剤 (IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg 又は 10 単位/10 µg)、IGlar 製剤 5 単位又はプラセボをそれぞれ単回皮下投与 (クロスオーバー)	薬物動態 薬力学 安全性
	国内	EFC14112	III	経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	321	本剤 (IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg~20 単位/20 µg) 又は Lixi 製剤 (10~20 µg) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国内	EFC14114	III	経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	521	本剤 (IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg~20 単位/20 µg) 又は IGlar 製剤 (5~20 単位) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国内	EFC14113	III	経口血糖降下薬と基礎インスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者	512	本剤 (IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg~20 単位/20 µg) 又は IGlar 製剤 (5~20 単位) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、本項において HbA1c は国際標準値 (NGSP 値) で表記した。

7.1 経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : EFC14112 試験<2016 年 5 月~2018 年 5 月>)

経口血糖降下薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 318 例 (本剤群、Lixi 群 : 各 159 例)) を対象に、経口血糖降下薬併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するため、Lixi 製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、インスリン治療歴がない 2 型糖尿病患者で、①~④の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の 3 カ月以上前から、1 剤又は 2 剤の経口血糖降下薬を一定の用量で投与⁶⁾、②スクリーニング時の HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下、③空腹時血糖が 250 mg/dL 以下、④BMI が 15 kg/m² 以上 40 kg/m² 以下)。

本試験は、スクリーニング期 (最長 2 週間)、主要投与期 (26 週間)、継続投与期 (26 週間)、安全性追跡調査期 (3 日間) から構成された。

用法・用量について、本剤は IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg を開始用量とし、投与開始 1 週間後より表 11 の用量調節アルゴリズムに従って treat-to-target 法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回、朝食前 1 時間以内に 52 週間皮下投与とされ、最大用量は IGlar/Lixi として 20 単位/20 µg とされた。Lixi 製剤は 10 µg から開始し、1 週間に 5 µg ずつ漸増し、20 µg を維持することとされ、大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回朝食前 1 時間以内に 52 週間皮下投与とされた⁷⁾。併用する経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療時から変更しないこととされたが、DPP-4 阻害薬を使用している場合は

⁶⁾ 国内承認用法・用量の範囲内での経口血糖降下薬 (α-GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬、メトホルミン、グリニド、DPP-4 阻害薬) による安定した治療 (薬剤及び投与量に変更がない) を受けている被験者とされた。

⁷⁾ 20 µg の目標維持用量で忍容性が認められなかった場合は、15 µg 又は必要に応じて 10 µg に減量可能とし、減量後 4 週間以内に増量を検討することとされた。20 µg の目標維持用量に到達できない又は忍容性が認められない場合、維持用量として 15 µg 又は 10 µg で継続可能とされた。10 µg で忍容性が認められなかった場合は治験薬の投与を中止するとされた。

ベースライン時に DPP-4 阻害薬の投与は中止され、スクリーニング時の HbA1c が 8.0%未満の患者で SGLT2 阻害薬、SU 及びグリニドを使用している場合は、ベースライン時に SGLT2 阻害薬、SU 及びグリニドの用量を 50%以上減量（又は最小用量の場合には中止）することとされた。なお、HbA1c が基準値（投与 12 週～26 週の期間であれば 8.5%、投与 26 週～52 週の期間であれば 8.0%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない又は適切な措置が奏効しない場合、並びに本剤群では HbA1c を基準値以内に低下させるために IGlax/Lixi として 20 単位/20 µg を超える増量が必要な場合、救済治療⁸⁾の追加を検討できるとされた。

表 11 用量調節アルゴリズム

空腹時 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	本剤の用量調節
60 未満 又は前週に症候性低血糖 ^{b)} 2 回以上 又は重症低血糖 ^{c)} 1 回発現	3 単位/3 µg 以上の減量 ^{d)}
60 以上 80 未満	2 単位/2 µg の減量
80 以上 100 以下	変更なし
100 超 140 以下	1 単位/1 µg の増量
140 超	2 単位/2 µg の増量

- a) 用量調節は週 1 回行うこととされ、直近 3 回の空腹時 SMBG 値の中央値に基づき調節された。
b) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
c) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖
d) 治験責任（分担）医師、若しくは指名された医学的資格を有する者の判断による用量調整も可能とされた。

無作為化された 321 例（本剤群 161 例、Lixi 群 160 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。主要投与期において、治験薬中止例は 23 例であり、その内訳は本剤群 4 例（有害事象 2 例、その他 2 例（被験者の転居 1 例、医療機関の閉鎖 1 例））、Lixi 群 19 例（有害事象 15 例、有効性の欠如 1 例、その他 3 例（治験実施計画書の不遵守 2 例、被験者の都合 1 例））であった。継続投与期において、治験薬中止例は 13 例であり、その内訳は本剤群 6 例（有害事象 2 例、有効性の欠如 1 例、その他 3 例（同意撤回 1 例、被験者からの申し出 1 例、治験担当医師の判断 1 例））、Lixi 群 7 例（有害事象 5 例、有効性の欠如 1 例、医療機関の閉鎖 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（投与 0 週時）から投与 26 週時までの HbA1c の変化量は表 12 のとおりであり、本剤群の Lixi 群に対する優越性が示された。

表 12 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c の結果（EFC14112 試験：mITT 集団）

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}	本剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a), b)}
本剤群 (161 例)	8.39±0.64	6.73±0.75	-1.58±0.07	-1.07	<0.0001
Lixi 群 (160 例)	8.38±0.63	7.79±1.00	-0.51±0.07	[-1.251, -0.889]	

単位：%、平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均値±標準誤差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]、LOCF

- a) 投与群、スクリーニング時の HbA1c (8%未満又は以上)、スクリーニング時の DPP-4 阻害薬の使用の有無を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析
b) 有意水準両側 5%

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の推移は図 1 のとおりであった。

⁸⁾ 救済治療は、本剤群では速効型又は超速効型インスリンを、1 日の主な食事（朝食以外）の前に 1 日 1 回投与することが推奨された。Lixi 群では治験責任（分担）医師の判断に基づいて選択することとされた。なお、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬及び基礎インスリンは、救済治療薬として用いないこととされた。

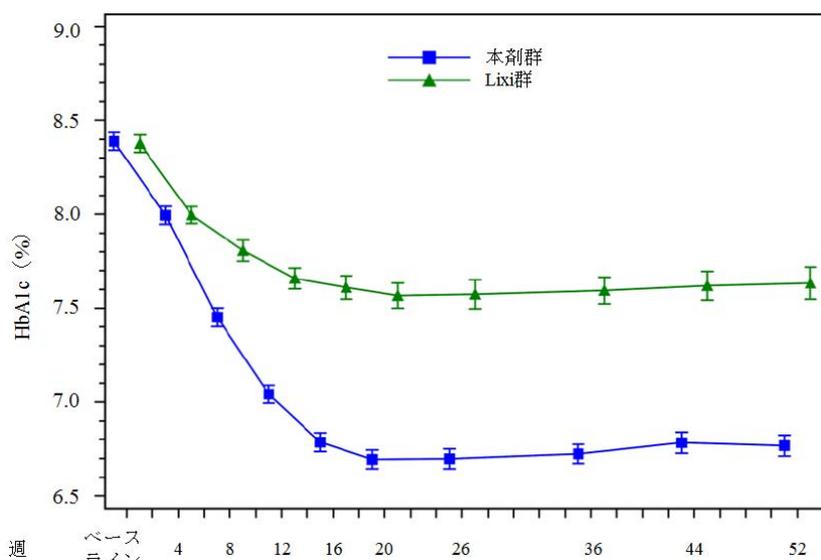


図1 ベースラインから投与52週時までのHbA1cの推移 (EFC14112試験:mITT集団、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表13のとおりであった。

表13 主な副次評価項目の結果 (EFC14112試験:mITT集団)

評価項目		本剤群 (161例)	Lixi群 (160例)
HbA1c (%)	投与52週時までの変化量	-1.53±0.92	-0.36±1.11
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)	投与26週時	65.2 (105/161例)	19.4 (31/160例)
	投与52週時	61.5 (99/161例)	15.6 (25/160例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)	投与26週時	42.9 (69/161例)	6.3 (10/160例)
	投与52週時	41.0 (66/161例)	4.4 (7/160例)
救済治療を要した被験者の割合 (%)	投与26週時	0.6 (1/161例)	11.9 (19/160例)
	投与52週時	1.9 (3/161例)	23.1 (37/160例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	177.12±29.01	173.74±30.73 ^{b)}
	投与26週時までの変化量	-45.68±31.35	-2.90±38.72 ^{b)}
	投与52週時までの変化量	-41.50±31.62	1.25±41.24 ^{b)}
1日平均血糖値 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	205.12±35.74 ^{c)}	201.61±35.43 ^{d)}
	投与26週時までの変化量	-54.44±40.65 ^{c)}	-17.30±46.49 ^{d)}
	投与52週時までの変化量	-53.31±41.74 ^{c)}	-9.82±47.19 ^{d)}
体重 (kg)	ベースライン	72.26±14.80	72.99±14.88 ^{b)}
	投与26週時までの変化量	0.65±2.15	-1.29±2.06 ^{b)}
	投与52週時までの変化量	1.00±2.97	-1.53±2.32 ^{b)}
IGlar投与量 (単位/日)	投与26週時	16.69±4.19	-
	投与52週時	17.01±4.04	-

平均値±標準偏差、LOCF、-:該当せず

a) 1日7点 (朝食前、朝食後2時間、昼食前、昼食後2時間、夕食前、夕食後2時間、就寝前) のSMBG値の平均値

b) 157例、c) 160例、d) 148例

安全性について、投与52週時 (主要投与期及び継続投与期) において、いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表14のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(EFC14112 試験 (投与 52 週時) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (161 例)		Lixi 群 (160 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	80.1 (129)	31.7 (51)	86.9 (139)	48.1 (77)
上咽頭炎	29.2 (47)	0 (0)	33.1 (53)	0 (0)
悪心	14.9 (24)	12.4 (20)	28.1 (45)	26.9 (43)
下痢	8.1 (13)	4.3 (7)	6.9 (11)	4.4 (7)
嘔吐	6.2 (10)	2.5 (4)	5.0 (8)	4.4 (7)
気管支炎	5.6 (9)	0 (0)	5.6 (9)	0 (0)
腹部不快感	5.0 (8)	3.1 (5)	3.1 (5)	1.3 (2)
靭帯捻挫	5.0 (8)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)
結膜炎	4.3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	4.3 (7)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)
浮動性めまい	4.3 (7)	1.9 (3)	1.9 (3)	1.3 (2)
上気道の炎症	4.3 (7)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)
胃腸炎	3.7 (6)	1.2 (2)	6.3 (10)	0.6 (1)
傾眠	3.7 (6)	1.9 (3)	0.6 (1)	0 (0)
湿疹	3.7 (6)	0 (0)	1.9 (3)	0 (0)
背部痛	3.7 (6)	0 (0)	7.5 (12)	0 (0)
インフルエンザ	3.1 (5)	0 (0)	5.6 (9)	0 (0)
食欲減退	3.1 (5)	2.5 (4)	3.8 (6)	3.1 (5)
消化不良	3.1 (5)	1.9 (3)	5.6 (9)	5.0 (8)
便秘	2.5 (4)	1.9 (3)	6.3 (10)	3.1 (5)
挫傷	2.5 (4)	0 (0)	5.0 (8)	0 (0)
齧傷	1.9 (3)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
転倒	1.9 (3)	0 (0)	4.4 (7)	0 (0)
注射部位反応	0.6 (1)	0.6 (1)	3.1 (5)	2.5 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.1

死亡例は Lixi 群に 1 例 (うっ血性心不全/肺胞出血) 認められ、うっ血性心不全は副作用と判断された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 4.3% (7/161 例: 舌の悪性新生物 (病期不明)、坐骨骨折、変形性関節症、皮膚良性新生物、皮膚潰瘍、心筋虚血/心房中隔欠損症、胆管結石、各 1 例)、Lixi 群 8.1% (13/160 例: 上腕骨骨折、肺炎、胆汁うっ滞性黄疸、急性膵炎、コントロール不良の糖尿病/冠動脈狭窄、うっ血性心不全/肺胞出血、虫垂炎、腎盂腎炎、狭心症、大腿骨頸部骨折、変形性関節症、心臓挫傷/胸骨骨折、肝膿瘍、各 1 例) であった。重篤な有害事象のうち、Lixi 群 2 例 (胆汁うっ滞性黄疸、うっ血性心不全、各 1 例) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 2.5% (4/161 例: 悪心 2 例、舌の悪性新生物 (病期不明)、皮膚潰瘍、各 1 例)、Lixi 群 12.5% (20/160 例: 悪心 7 例、注射部位反応 2 例、舌不快感、嘔吐、好中球減少症、消化不良、胆汁うっ滞性黄疸/ALT 増加、急性膵炎/胆管閉塞/ALT 増加、うっ血性心不全、全身性皮疹、変形性関節症、下痢/悪心、便秘/食欲減退/神経痛、各 1 例) であった。投与中止に至った有害事象のうち、本剤群 1 例 (悪心)、Lixi 群 18 例 (悪心 7 例、注射部位反応 2 例、舌不快感、嘔吐、好中球減少症、消化不良、胆汁うっ滞性黄疸/ALT 増加、うっ血性心不全、全身性皮疹、下痢/悪心、食欲減退、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖について、症候性低血糖⁹⁾の発現割合は、本剤群 18.0% (29/161 例)、Lixi 群 4.4% (7/160 例) であった。重症低血糖¹⁰⁾は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.2 経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : EFC14114 試験<2016 年 5 月~2018 年 3 月>)

⁹⁾ 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

¹⁰⁾ 第三者による処置 (糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置) が必要な低血糖

経口血糖降下薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（目標被験者数534例（本剤群、IGlar群：各267例））を対象に、経口血糖降下薬併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するため、IGlar製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、インスリン治療歴がない2型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の3カ月以上前から、1剤又は2剤の経口血糖降下薬（DPP-4阻害薬使用の場合は3剤まで可）を一定の用量で投与⁶⁾、②スクリーニング時のHbA1cが7.5%以上9.5%以下、③空腹時血糖が180mg/dL以下、④BMIが15kg/m²以上40kg/m²以下）。

本試験は、スクリーニング期（最長2週間）、治験薬投与期（26週間）、安全性追跡調査期（3日間）から構成された。

用法・用量について、本剤はIGlar/Lixiとして5単位/5µg、IGlar製剤は5単位を開始用量とし、表15の用量調節アルゴリズムに従って treat-to-target 法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに1日1回、本剤は朝食前1時間以内、IGlar製剤は朝食前又は就寝前に26週間皮下投与とされた。最大用量は、本剤はIGlar/Lixiとして20単位/20µgまで、IGlar製剤は20単位までとされた。併用する経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療時から変更しないこととされたが、DPP-4阻害薬を使用している場合はベースライン時にDPP-4阻害薬の投与は中止され、スクリーニング時のHbA1cが8%未満の患者でSGLT2阻害薬、SU及びグリニドを使用している場合は、ベースライン時にSGLT2阻害薬、SU及びグリニドの用量を50%以上減量（又は最小用量の場合には中止）することとされた。なお、HbA1cが基準値（投与12週以降に8.5%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又はHbA1cを基準値以内に低下させるために本剤群ではIGlar/Lixiとして20単位/20µgを、IGlar群ではIGlarとして20単位を超える増量が必要な場合、救済治療¹¹⁾の追加を検討できるとされた。

表15 用量調節アルゴリズム

空腹時 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	本剤の用量調節	IGlar 製剤の用量調節
60 未満 又は前週に症候性低血糖 ^{b)2} 回以上 又は重症低血糖 ^{c)1} 回発現	3 単位/3 µg 以上の減量 ^{d)}	3 単位以上の減量 ^{d)}
60 以上 80 未満	2 単位/2 µg の減量	2 単位の減量
80 以上 100 以下	変更なし	変更なし
100 超 140 以下	1 単位/1 µg の増量	1 単位の増量
140 超	2 単位/2 µg の増量	2 単位の増量

a) 用量調節は週1回行うこととされ、直近3回の空腹時SMBG値の中央値に基づき調節された。

b) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70mg/dL以下の場合

c) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖

d) 治験責任（分担）医師、若しくは指名された医学的資格を有する者の判断による用量調整も可能とされた。

無作為化された521例（本剤群260例、IGlar群261例）全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与開始後の有効性評価データが測定されなかったIGlar群の1例を除く520例（本剤群、IGlar群、各260例）がmITT集団とされ、mITT集団が主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬中止例は19例であり、その内訳は本剤群12例（有害事象5例、被験者の都合4例、治験実施計画書の不遵守2例、医療機関の閉鎖1例）、IGlar群7例（有害事象、有効性の欠如、各2例、症候性低血糖、被験者の都合、医療機関の閉鎖、各1例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（投与0週時）から投与26週時までのHbA1cの変化量は表16のとおりであり、本剤群のIGlar群に対する優越性が示された。

¹¹⁾ 救済治療は、本剤群及びIGlar群では速効型又は超速効型インスリンを、1日の主な食事（本剤群では朝食以外）の前に1日1回投与が推奨された。なお、GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬及び基礎インスリンは、救済治療薬として用いないこととされた。

表 16 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c の結果 (EFC14114 試験 : mITT 集団)

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量 ^{b)}	本剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b),c)}
本剤群 (259 例) ^{a)}	8.08±0.51	6.66±0.68	-1.40±0.04	-0.63 [-0.749, -0.514]	<0.0001
IGlar 群 (260 例)	8.01±0.44	7.26±0.77	-0.76±0.04		

単位 : %、平均値±標準偏差、変化量 : 最小二乗平均値±標準誤差、群間差 : 最小二乗平均 [95%信頼区間]、LOCF

a) mITT 集団より、本剤投与開始後、救済治療開始日までに評価された測定値がない 1 例を除く 259 例

b) 投与群、スクリーニング時の HbA1c (8%未満又は以上)、スクリーニング時の DPP-4 阻害薬の使用の有無を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

c) 有意水準両側 5%

ベースラインから投与 26 週までの HbA1c の推移は図 2 のとおりであった。

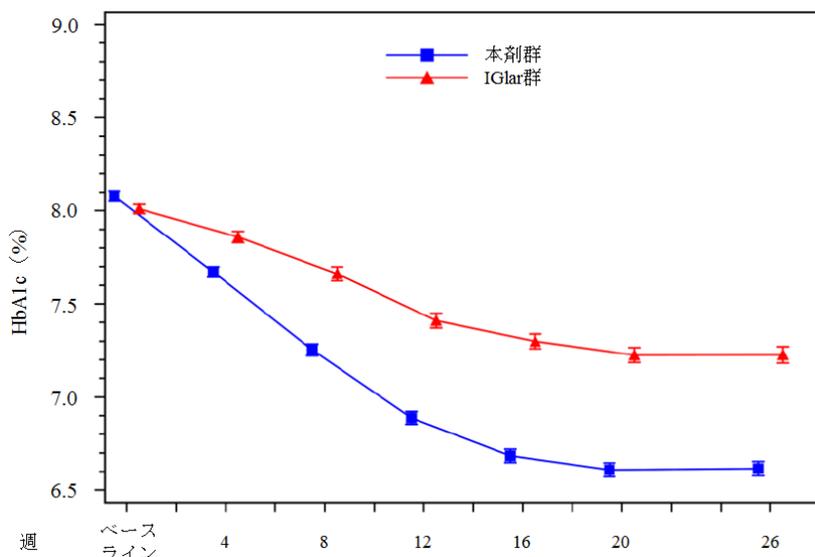


図 2 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c の推移 (EFC14114 試験 : mITT 集団、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な副次評価項目の結果 (EFC14114 試験 : mITT 集団)

評価項目	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (260 例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)	投与 26 週時 71.5 (186/260 例)	38.5 (100/260 例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)	投与 26 週時 52.7 (137/260 例)	18.1 (47/260 例)
HbA1c 7%未満を達成し、症候性低血糖 ^{a)} が発現しなかった患者の割合 (%)	投与 26 週時 60.0 (156/260 例)	34.6 (90/260 例)
救済治療を要した被験者の割合 (%)	投与 26 週時 0.8 (2/260 例)	1.5 (4/260 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	156.93±24.90 ^{d)}
	投与 26 週時までの変化量	-31.14±31.59 ^{d)}
1 日平均血糖値 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	184.50±27.84 ^{e)}
	投与 26 週時までの変化量	-42.65±31.20 ^{e)}
標準食負荷試験 2 時間後の血糖増加量 ^{c)} (mg/dL)	ベースライン	84.46±37.76 ^{g)}
	投与 26 週時までの変化量	-78.41±51.75 ^{g)}
体重 (kg)	ベースライン	70.72±14.08 ⁱ⁾
	投与 26 週時までの変化量	0.25±2.86 ⁱ⁾
IGlar 投与量 (単位/日)	投与 26 週時	15.10±5.01

平均値±標準偏差、LOCF

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

b) 1 日 7 点 (朝食前、朝食後 2 時間、昼食前、昼食後 2 時間、夕食前、夕食後 2 時間、就寝前) の SMBG 値の平均値。

c) 標準食負荷前から負荷後 2 時間の血糖変化量

d) 258 例、e) 250 例、f) 255 例、g) 248 例、h) 252 例、i) 259 例

安全性について、治験薬投与期において、いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で3%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況（EFC14114 試験：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (260 例)		IGlar 群 (261 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	62.7 (163)	26.5 (69)	63.6 (166)	6.1 (16)
上咽頭炎	18.8 (49)	0 (0)	23.8 (62)	0 (0)
悪心	9.6 (25)	7.7 (20)	1.9 (5)	0.8 (2)
下痢	4.6 (12)	2.3 (6)	2.3 (6)	0 (0)
腹部不快感	4.2 (11)	3.1 (8)	0 (0)	0 (0)
背部痛	4.2 (11)	0 (0)	3.4 (9)	0 (0)
便秘	3.5 (9)	2.3 (6)	1.1 (3)	0 (0)
浮動性めまい	3.1 (8)	1.5 (4)	2.7 (7)	0.4 (1)
咽頭炎	3.1 (8)	0 (0)	1.9 (5)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.20.1

死亡例は本剤群に1例（心障害）認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 2.3%（6/260 例：発熱、心障害、肺炎、白内障、狭心症/冠動脈解離/血管ステント再狭窄、大腸ポリープ、各1例）、IGlar 群 3.1%（8/261 例：水中毒、半月板損傷、出血性腸憩室炎、子宮頸部癌第4期、脳梗塞、自殺企図/乳酸アシドーシス、手首関節骨折、ラクナ梗塞、各1例）であった。重篤な有害事象のうち、本剤群の1例（大腸ポリープ）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 1.5%（4/260 例：好中球減少症、悪心、心障害、悪心/腹部膨満、各1例）、IGlar 群 0.8%（2/261 例：甲状腺中毒クリーゼ/脱水/水中毒/手根管症候群/精神症状、子宮頸部癌第4期、各1例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、本剤群の2例（悪心、悪心/腹部膨満、各1例）は副作用と判断された。

低血糖について、症候性低血糖⁹⁾の発現割合は、本剤群 14.2%（37/260 例）、IGlar 群 12.3%（32/261 例）であった。重症低血糖¹⁰⁾は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.3 インスリン製剤で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（CTD5.3.5.1-3：EFC14113 試験<2016年5月～2018年10月>）

経口血糖降下薬と基礎インスリン製剤との併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（目標被験者数 534 例（本剤群、IGlar 群：各 267 例））を対象に、メトホルミン併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するため、IGlar 製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、2 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時までの3カ月以上前から、一定の基礎インスリンを1日1回投与¹²⁾、かつ1剤又は2剤の経口血糖降下薬を一定の用量で投与¹³⁾、②スクリーニング時及び無作為化1週間前のHbA1cが7.5%以上9.5%以下、③スクリーニング時の空腹時血糖が180 mg/dL 以下、及び無作為化前1週間の空腹時 SMBG 値（4回以上測定）の平均値が160 mg/dL 以下④BMIが15 kg/m²以上40 kg/m²以下）。

本試験は、スクリーニング期（2週間）、導入期（12週間）、治験薬投与期（26週間）、安全性追跡調査期（3日間）から構成された。

12) スクリーニング時までの1年以内に、基礎インスリン以外のインスリン治療が行われておらず（妊娠糖尿病を含む合併症の治療目的のための短期間投与を除く）、スクリーニング時までの1カ月以上基礎インスリン投与量の変化が±20%かつ15単位/日未満とされた。

13) 国内承認用法・用量の範囲内での経口血糖降下薬（α-GI、SU、SGLT2 阻害薬、メトホルミン、グリニド、DPP-4 阻害薬）による安定した治療（薬剤及び投与量に変更がない）を受けている被験者とされた。

用法・用量について、導入期では、基礎インスリンとして IGlax 製剤を 12 週間皮下投与とされた。導入期の IGlax 製剤の開始用量は、IGlax 300 単位/mL 製剤からの切替えの場合は治験担当医師の判断で減量することとされ、他の基礎インスリンからの切替えの場合では同単位を開始用量とされた。空腹時 SMBG（週 3 回以上測定）の平均値が 160 mg/dL 以下になるように用量調整された。無作為化前 3 日間の IGlax 平均投与量が 5~15 単位/日の患者が各群に割り付けられ、治験薬投与期では、本剤群では、無作為化前日の IGlax の用量が 10 単位以下の場合では同単位（IGlax/Lixi として 5~10 単位/5~10 µg）とし、無作為化前日の IGlax が 10 単位超の場合には、IGlax/Lixi として 10 単位/10 µg を開始用量とされた。IGlax 群では、無作為化前日の IGlax と同単位を開始用量とされた。両群において、表 15 の用量調節アルゴリズムに従って treat-to-target 法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回、本剤は朝食前 1 時間以内、IGlax 製剤は朝食前又は就寝前に 26 週間皮下投与とされた。最大用量は、本剤は IGlax/Lixi として 20 単位/20 µg まで、IGlax 製剤は 20 単位までとされた。併用する経口血糖降下薬はメトホルミンのみとされ、スクリーニング時までには他の経口血糖降下薬を使用していた場合は導入期の開始時に中止とされた。スクリーニング時までにはメトホルミンを併用していた場合、用量が 750 mg/日以上では変更せず、750 mg/日未満であった場合には導入時に 750 mg/日に増量された。メトホルミンを投与されていなかった場合は、導入時にメトホルミンを 500 mg/日で投与開始され、1 週間後に 750 mg/日に増量された。なお、HbA1c が基準値（投与 12 週以降で 8.5%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は HbA1c を基準値以内に低下させるために本剤群では IGlax/Lixi として 20 単位/20 µg を、IGlax 群では IGlax として 20 単位を超える増量が必要な場合、救済治療¹⁾の追加を検討できるとされた。

無作為化された 512 例（本剤群 255 例、IGlax 群 257 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬中止例は 23 例であり、その内訳は本剤群 10 例（有害事象 6 例、症候性低血糖 2 例、被験者の都合、医療機関の閉鎖、各 1 例）、IGlax 群 13 例（有害事象、被験者の都合、各 4 例、有効性の欠如 3 例、医療機関の閉鎖 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（投与 0 週時）から投与 26 週時までの HbA1c の変化量は表 19 のとおりであり、本剤群の IGlax 群に対する優越性が示された。

表 19 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c の結果（EFC14113 試験：mITT 集団）

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量 ^{b)}	本剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b),c)}
本剤群 (255 例)	8.25±0.51	7.05±0.77	-1.27±0.06	-0.74	p<0.0001
IGlax 群 (256 例) ^{a)}	8.27±0.49	7.81±0.81	-0.53±0.06	[-0.865, -0.617]	

単位：%、平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均値±標準誤差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]、LOCF

a) mITT 集団より、本剤投与開始後、評価された測定値がない 1 例を除く 256 例

b) 投与群、無作為化 1 週間前の HbA1c（8%未満又は以上）、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

c) 有意水準両側 5%

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c の推移は図 3 のとおりであった。

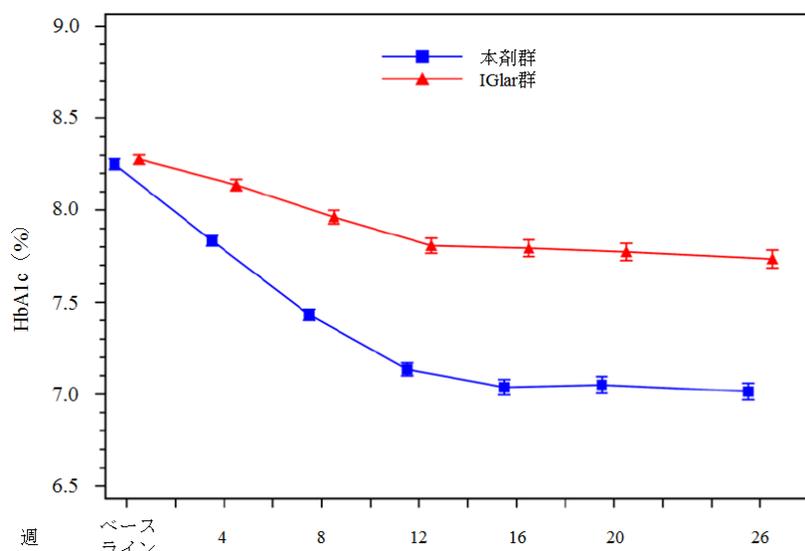


図3 ベースラインから投与26週時までのHbA1cの推移 (EFC14113試験: mITT 集団、平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表20のとおりであった。

表20 主な副次評価項目の結果 (EFC14113試験: mITT 集団)

評価項目		本剤群 (255例)	IGlar群 (257例)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)	投与26週時	51.8 (132/255例)	16.0 (41/257例)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)	投与26週時	27.8 (71/255例)	4.3 (11/257例)
HbA1c 7%未満を達成し、症候性低血糖 ^{a)} が発現しなかった患者の割合 (%)	投与26週時	40.4 (103/255例)	13.6 (35/257例)
救済治療を要した被験者の割合 (%)	投与26週時	1.2 (3/255例)	5.8 (15/257例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	139.67±27.36 ^{d)}	142.75±29.72 ^{e)}
	投与26週時までの変化量	-9.94±37.89 ^{d)}	-11.38±37.39 ^{e)}
1日平均血糖値 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	180.12±27.97 ^{f)}	181.56±26.18 ^{g)}
	投与26週時までの変化量	-28.18±36.29 ^{f)}	-4.39±33.34 ^{g)}
標準食負荷試験2時間後の血糖増加量 ^{c)} (mg/dL)	ベースライン	105.71±48.85 ^{h)}	115.50±46.14 ⁱ⁾
	投与26週時までの変化量	-95.71±56.20 ^{h)}	-10.20±36.18 ⁱ⁾
体重 (kg)	ベースライン	67.41±13.42 ^{d)}	65.93±13.60 ^{j)}
	投与26週時までの変化量	-0.39±2.11 ^{d)}	0.65±1.74 ^{j)}
IGlar投与量 (単位/日)	ベースライン	11.84±2.88	11.54±3.01 ^{j)}
	投与26週時	16.78±4.07	17.03±4.18 ^{j)}

平均値±標準偏差、LOCF

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70 mg/dL以下の場合

b) 1日7点 (朝食前、朝食後2時間、昼食前、昼食後2時間、夕食前、夕食後2時間、就寝前) のSMBG値の平均値

c) 標準食負荷前から負荷後2時間の血糖変化量

d) 254例、e) 255例、f) 247例、g) 246例、h) 241例、i) 238例、j) 256例

安全性について、治験薬投与期において、いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表21のとおりであった。

表21 いずれかの投与群で3%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (EFC14113試験: 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (255例)		IGlar群 (257例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.2 (156)	29.0 (74)	58.0 (149)	2.3 (6)
上咽頭炎	16.9 (43)	0 (0)	21.8 (56)	0 (0)
悪心	16.9 (43)	16.9 (43)	0.8 (2)	0 (0)
下痢	5.1 (13)	2.0 (5)	1.2 (3)	0 (0)
腹部不快感	3.9 (10)	2.7 (7)	0 (0)	0 (0)
背部痛	3.9 (10)	0 (0)	3.9 (10)	0 (0)
嘔吐	3.5 (9)	3.1 (8)	0.4 (1)	0 (0)
食欲減退	3.5 (9)	3.5 (9)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	3.1 (8)	0 (0)	1.6 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 2.4% (6/255 例：白内障 2 例、急性腎盂腎炎/尿管結石症、硝子体出血、低血糖、脳梗塞、各 1 例)、IGlar 群 4.3% (11/257 例：失神、狭心症/血管偽動脈瘤、浸潤性乳管癌、大腸ポリープ、乳癌、子宮頸部上皮異形成、インフルエンザ、咽頭膿瘍、蜂巣炎、胃腸炎、企図的過量投与/低血糖性意識消失/自殺企図/誤嚥性肺炎/低血糖性脳症、各 1 例)であった。重篤な有害事象のうち、本剤群の 1 例 (低血糖)、IGlar 群の 1 例 (低血糖性意識消失/誤嚥性肺炎/低血糖性脳症)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 2.0% (5/255 例：悪心 3 例、好中球減少症、細菌性尿路感染、各 1 例)、IGlar 群 1.6% (4/257 例：半月板損傷、乳癌、企図的過量投与/低血糖性意識消失/自殺企図、網膜出血、各 1 例)であった。投与中止に至った有害事象のうち、本剤群の 3 例 (悪心)、IGlar 群の 1 例 (低血糖性意識消失)は副作用と判断された。

低血糖について、症候性低血糖⁹⁾の発現割合は、本剤群 18.8% (48/255 例)、IGlar 群 16.7% (43/257 例)であった。重症低血糖¹⁰⁾は、IGlar 群の 1 例 (低血糖性意識消失)に認められ、本剤群では認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (EFC14112 試験の主要投与期 (投与 26 週) 及び EFC14114 試験)において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c の変化量は表 12 及び表 16 のとおりであった。EFC14112 試験では、本剤群と Lixi 群の群間差 (最小二乗平均) とその 95%信頼区間は -1.07 [-1.251, -0.889] %であり、Lixi 群に対する本剤群の優越性が示された。また、本剤の投与 52 週間にわたる効果の持続が確認された (図 1)。EFC14114 試験では、本剤群と IGlar 群の群間差 (最小二乗平均) とその 95%信頼区間は -0.63 [-0.749, -0.514] %であり、IGlar 群に対する本剤群の優越性が検証された。さらに、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象としてインスリン製剤から本剤に切り替えたときの有効性を検討した国内第 III 相試験 (EFC14113 試験) では、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 19 のとおりであった。本剤群と IGlar 群の群間差 (最小二乗平均) とその 95%信頼区間は -0.74 [-0.865, -0.617] %であり、IGlar 群に対する本剤群の優越性が検証された。以上より、経口血糖降下薬又は基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は示されている。

機構は、以下のように考える。経口血糖降下薬で効果不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象に経口血糖降下薬併用下における本剤の有効性等を検討した EFC14112 試験及び EFC14114 試験において、IGlar 及び Lixi の各群に対する本剤群の優越性が示されたことから、当該患者集団における本剤の有効性は示されている。また、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から本剤に切り替えたときの有効性等を検討した EFC14113 試験において、IGlar 群に対する本剤群の優越性が示されたことから、当該患者集団における本剤の有効性も示されている。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。EFC14112 試験の主要投与期 (投与 26 週) 及び全投与期 (投

与 52 週)、EFC14114 試験及び EFC14113 試験における有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。有害事象の発現割合は、EFC14112 試験の主要投与期 (投与 26 週) 及び全投与期 (投与 52 週) において本剤群と比較して Lixi 群で高く、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において本剤群と IGlar 群で同程度であった。副作用の発現割合は、EFC14112 試験の主要投与期 (26 週間) 及び全投与期 (52 週間) において Lixi 群と比較して本剤群で低く、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において IGlar 群と比較して本剤群が高かった。副作用の大部分は胃腸障害 (SOC) に該当する事象であった。重篤な有害事象の発現割合はいずれの試験においても、本剤群で対照群に比較して高くなる傾向は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、EFC14112 試験の主要投与期 (投与 26 週) 及び全投与期 (投与 52 週) においては、本剤群と比較して Lixi 群で高く、この主な要因は胃腸障害 (SOC) の発現により投与中止に至った有害事象の発現割合が本剤群と比較して Lixi 群が高かったことによるものであった。EFC14114 試験と EFC14113 試験においては、投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群及び IGlar 群で大きな違いは認められなかった。

なお、EFC14112 試験の全投与期 (投与 52 週) における本剤の安全性プロファイルは主要投与期 (投与 26 週) と同様であり、本剤の長期投与による安全性の懸念は認められなかった。

表 22 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	EFC14112 試験				EFC14114 試験		EFC14113 試験		
	主要投与期 (投与 26 週)		全投与期 (投与 52 週)		(投与 26 週)		(投与 26 週)		
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)	
すべての有害事象	67.7 (109)	76.3 (122)	80.1 (129)	86.9 (139)	62.7 (163)	63.6 (166)	61.2 (156)	58.0 (149)	
すべての副作用	29.2 (47)	47.5 (76)	31.7 (51)	48.1 (77)	26.5 (69)	6.1 (16)	29.0 (74)	2.3 (6)	
重篤な有害事象	3.1 (5)	2.5 (4)	4.3 (7)	8.1 (13)	2.3 (6)	3.1 (8)	2.4 (6)	4.3 (11)	
投与中止に至った有害事象	2.5 (4)	10.6 (17)	2.5 (4)	12.5 (20)	1.5 (4)	0.8 (2)	2.0 (5)	1.6 (4)	
死亡	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重症度	軽度	50.3 (81)	54.4 (87)	54.7 (88)	56.3 (90)	49.6 (129)	51.3 (134)	42.4 (108)	38.5 (99)
	中等度	16.1 (26)	20.6 (33)	23.6 (38)	28.1 (45)	12.3 (32)	10.3 (27)	18.4 (47)	17.9 (46)
	高度	1.2 (2)	1.3 (2)	1.9 (3)	2.5 (4)	0.8 (2)	1.9 (5)	0.4 (1)	1.6 (4)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験における有害事象の発現状況に加え、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて本剤投与時に注目すべき各有害事象に関して以下に個別に検討した結果、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.1 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験) における低血糖の発現状況を表 23 に示す。

EFC14112 試験の全投与期 (投与 52 週) において、症候性低血糖⁹⁾の発現割合は、Lixi 群と比較して本剤群が高かった。重症低血糖¹⁰⁾、重篤な有害事象として報告された低血糖及び投与中止に至った症候性低血糖は、いずれの投与群においても認められなかった。

EFC14114 試験において、症候性低血糖⁹⁾の発現割合に本剤群と IGlar 群で大きな違いは認められなかった。重症低血糖又は重篤な有害事象として報告された低血糖はいずれの投与群においても認められず、投与中止に至った症候性低血糖が IGlar 群の 1 例に認められた。以上より、IGlar 群と比較して本剤群における低血糖の発現リスクに大きな違いは認められなかった。

EFC14113 試験において、症候性低血糖⁹⁾の発現割合に本剤群と IGlax 群で大きな違いは認められなかった。重症低血糖として、治験薬及び経口血糖降下薬の企図的過量投与に伴う低血糖性意識消失が IGlax 群の 1 例に認められた。当該事象は重篤な有害事象と判断され、投与中止に至った。本剤群に重症低血糖は認められず、重篤な有害事象として、治験薬の偶発的過量投与に伴う症候性の「低血糖」が 1 例認められたが、投与中止には至らなかった。投与中止に至った症候性低血糖は本剤群の 2 例に認められた。以上より、IGlax 群と比較して本剤群における低血糖の発現リスクに大きな違いは認められなかった。

なお、夜間に発現した症候性低血糖⁹⁾の発現件数は、各臨床試験のいずれの投与群においても少なかった。

表 23 低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	EFC14112 試験（投与 52 週）		EFC14114 試験（投与 26 週）		EFC14113 試験（投与 26 週）	
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlax 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlax 群 (257 例)
すべての低血糖 ^{a)}	48.4 (78) 2.97 [466]	9.4 (15) 0.23 [33]	43.1 (112) 3.06 [390]	34.1 (89) 2.52 [326]	46.3 (118) 5.80 [723]	42.8 (110) 5.40 [677]
重症低血糖 ^{b)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0.4 (1) <0.01 [1]
症候性低血糖 ^{c)}	18.0 (29) 0.80 [125]	4.4 (7) 0.10 [14]	14.2 (37) 0.73 [93]	12.3 (32) 0.54 [70]	18.8 (48) 1.64 [205]	16.7 (43) 0.95 [119]
症候性低血糖 ^{d)}	8.7 (14) 0.25 [39]	1.9 (3) 0.04 [5]	8.1 (21) 0.29 [37]	2.7 (7) 0.09 [12]	10.2 (26) 0.59 [74]	6.6 (17) 0.32 [40]
無症候性低血糖 ^{e)}	41.6 (67) 2.17 [341]	5.6 (9) 0.13 [19]	37.3 (97) 2.33 [297]	29.9 (78) 1.98 [256]	41.2 (105) 4.16 [518]	37.7 (97) 4.44 [557]
無症候性低血糖 ^{f)}	13.7 (22) 0.25 [39]	1.3 (2) 0.02 [3]	8.5 (22) 0.31 [40]	6.1 (16) 0.30 [39]	14.1 (36) 1.00 [125]	12.1 (31) 0.49 [62]
重篤な有害事象とされた低血糖	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) <0.01 [1]	0.4 (1) <0.01 [1]
夜間に発現した症候性低血糖 ^{g)}	1.2 (2) 1.91 [3]	0.6 (1) 0.70 [1]	2.3 (6) 4.71 [6]	1.5 (4) 3.86 [5]	3.5 (9) 14.44 [18]	5.4 (14) 20.72 [26]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

- a) 重症低血糖、症候性低血糖（血糖 70 mg/dL 以下）、無症候性低血糖（血糖 70 mg/dL 以下）
- b) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- d) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 60 mg/dL 未満の場合
- e) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- f) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 60 mg/dL 未満の場合
- g) 夜間（23 時 0 分から午前 6 時 0 分まで）に発現し、低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

国内第 III 相試験における被験者あたりの症候性低血糖⁹⁾の 100 人・年あたりの発現件数の推移は、図 4 のとおりであった。各試験共に、週ごとの発現件数が少なく結果の解釈には限界があり、また、発現時期毎の発現状況に多少の変動が認められたものの、特定の時期に低血糖の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。

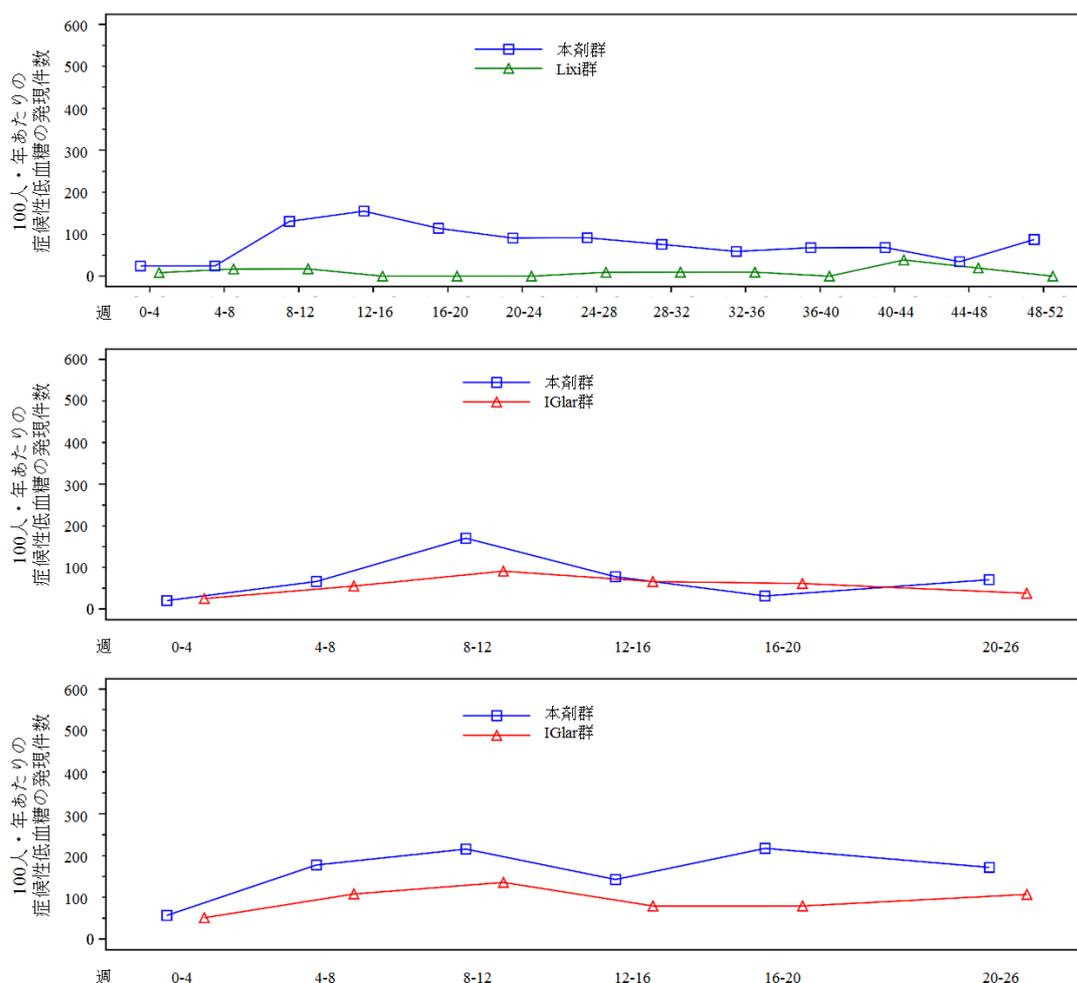


図4 100人・年あたりの症候性低血糖の発現件数の推移
 (上段：EFC14112試験、中段：EFC14114試験、下段：EFC14113試験：安全性解析対象集団)

国内第III相試験における症候性低血糖^{a)}について、スクリーニング時のSU使用の有無別（治験薬投与期間にSUの併用投与が可能であったEFC14114試験及びEFC14112試験のみ）及びベースラインのHbA1c（8%未満、8%以上）別の症候性低血糖の発現状況は、表24のとおりであった。SU使用の有無別の症候性低血糖の発現については、SU使用ありの集団において、使用なしの集団と比較して症候性低血糖の発現割合が高い傾向が認められた。この傾向はいずれの投与群においても同様であり、EFC14114試験においてSU使用ありの集団における本剤群とIGlar群の症候性低血糖の発現割合は同程度であった。ベースラインのHbA1c（8%未満、8%以上）別の症候性低血糖の発現に、臨床的に意味のある特定の傾向は認められなかった。

表24 スクリーニング時のSU使用の有無別及びベースラインのHbA1c別の症候性低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

		EFC14112試験（投与52週）		EFC14114試験（投与26週）		EFC14113試験（投与26週）	
		本剤群 (161例)	Lixi群 (160例)	本剤群 (260例)	IGlar群 (261例)	本剤群 (255例)	IGlar群 (257例)
SU使用	あり	28.0 (14/50) 1.38 [66]	9.6 (5/52) 0.29 [12]	23.3 (20/86) 1.40 [57]	21.6 (21/97) 1.02 [49]	—	—
	なし	13.5 (15/111) 0.54 [59]	1.9 (2/108) 0.02 [2]	9.8 (17/174) 0.42 [36]	6.7 (11/164) 0.26 [21]	—	—
ベースライン のHbA1c (%)	8%未満	17.8 (8/45) 0.95 [43]	2.1 (1/47) 0.07 [3]	11.0 (13/118) 0.66 [38]	14.5 (18/124) 0.78 [48]	13.3 (10/75) 1.11 [41]	19.2 (14/73) 0.68 [24]
		8%以上	18.1 (21/116) 0.73 [82]	5.3 (6/113) 0.11 [11]	16.9 (24/142) 0.79 [55]	10.2 (14/137) 0.32 [22]	21.1 (38/180) 1.87 [164]

上段：発現割合（発現例数）、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]、—：該当せず

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70 mg/dL以下の場合

機構は、以下のように考える。EFC14112 試験において、本剤群では Lixi 群に比較して低血糖の発現割合が高かったことについては、IGlar の投与の有無が一因として考えられる。一方で、EFC14114 試験及び EFC14113 試験においても、本剤群では IGlar 群と比較して症候性低血糖⁹⁾の発現が多い傾向が認められ、他の低血糖カテゴリーについても同様の傾向が認められている。重症低血糖は本剤群に認められていないことや、本剤群と IGlar 群の低血糖の発現割合の差を踏まえると、低血糖に関して既存の IGlar 製剤及び Lixi 製剤と同様の注意喚起を行うことを前提とすれば、本剤の低血糖発現のリスクは許容可能と判断するが、製造販売後においても引き続き低血糖の発現状況については注視する必要があると考える。なお、EFC14112 試験及び EFC14114 試験において、SU を併用していた集団において併用しなかった集団と比較して低血糖の発現が多い傾向が認められており、Lixi 製剤の添付文書においても、Lixi 製剤と SU を併用する場合は低血糖リスクが増加する可能性があることから、SU の減量を検討する等の注意喚起がなされていることを考慮すると、本剤についても SU と併用される場合は低血糖の発現に特に注意する旨を添付文書に記載する必要がある。

7.R.2.2 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。EFC14112 試験の主要投与期（投与 26 週）及び全投与期（投与 52 週）、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において発現した胃腸障害（SOC）に該当する有害事象の発現割合、及びそのうち、本剤群で多く認められた事象である悪心、嘔吐及び下痢の発現割合は表 25 のとおりであった。胃腸障害（SOC）及び悪心の発現割合は、本剤群で IGlar 群と比較して高く、Lixi 群と比較して低かった。本剤群で認められた重篤な胃腸障害は、EFC14114 試験の 1 例（大腸ポリープ）であり、副作用と判断された。本剤群で投与中止に至った胃腸障害は 2 例（悪心、悪心/腹部膨満、各 1 例）であった。胃腸障害（SOC）の重症度については、いずれの投与群においてもほとんどの事象が軽度であった。なお、悪心、嘔吐及び下痢については、高度又は重篤な事象はいずれの投与群においても認められなかった。

表 25 胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	EFC14112 試験				EFC14114 試験		EFC14113 試験		
	主要投与期（投与 26 週）		全投与期（投与 52 週）		（投与 26 週）		（投与 26 週）		
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)	
胃腸障害 (SOC)	29.2 (47)	42.5 (68)	36.0 (58)	50.0 (80)	26.2 (68)	14.9 (39)	33.3 (85)	8.6 (22)	
重篤な胃腸障害	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	
投与中止に至った胃腸障害	1.2 (2)	8.1 (13)	1.2 (2)	8.1 (13)	0.8 (2)	0 (0)	1.2 (3)	0 (0)	
重症度別	軽度	26.7 (43)	33.8 (54)	29.8 (48)	39.4 (63)	21.5 (56)	14.2 (37)	29.0 (74)	7.8 (20)
	中等度	2.5 (4)	8.1 (13)	6.2 (10)	10.0 (16)	4.6 (12)	0.8 (2)	4.3 (11)	0.8 (2)
	高度	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	軽度	13.7 (22)	20.0 (32)	14.3 (23)	20.6 (33)	7.3 (19)	1.9 (5)	15.7 (40)	0.8 (2)
	中等度	0.6 (1)	6.9 (11)	0.6 (1)	7.5 (12)	2.3 (6)	0 (0)	1.2 (3)	0 (0)
	高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	軽度	5.6 (9)	3.8 (6)	5.6 (9)	3.8 (6)	1.9 (5)	1.1 (3)	3.5 (9)	0.4 (1)
	中等度	0 (0)	1.3 (2)	0.6 (1)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	軽度	4.3 (7)	6.3 (10)	6.8 (11)	6.3 (10)	3.8 (10)	2.3 (6)	4.7 (12)	1.2 (3)
	中等度	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (2)	0.6 (1)	0.8 (2)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
	高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

悪心、嘔吐及び下痢の発現時期について、EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験の結果は図 5 のとおりであった。EFC14112 試験の Lixi 群ではこれらの事象のほとんどが投与開始直後から投与 12 週までに発現し、特に投与 3 週までの発現割合が著明に高く、本剤群と比較して早期に中止に至る傾向が認められた。一方、本剤群では、Lixi 群と比較して投与開始初期での胃腸障害の発現が少なく、投与中止に至った事象も少なかった。また、投与 26 週から 52 週までの継続投与期間で悪心、嘔吐及び下痢の発現は両投与群で少数であり、投与 52 週までにこれらの事象の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった。

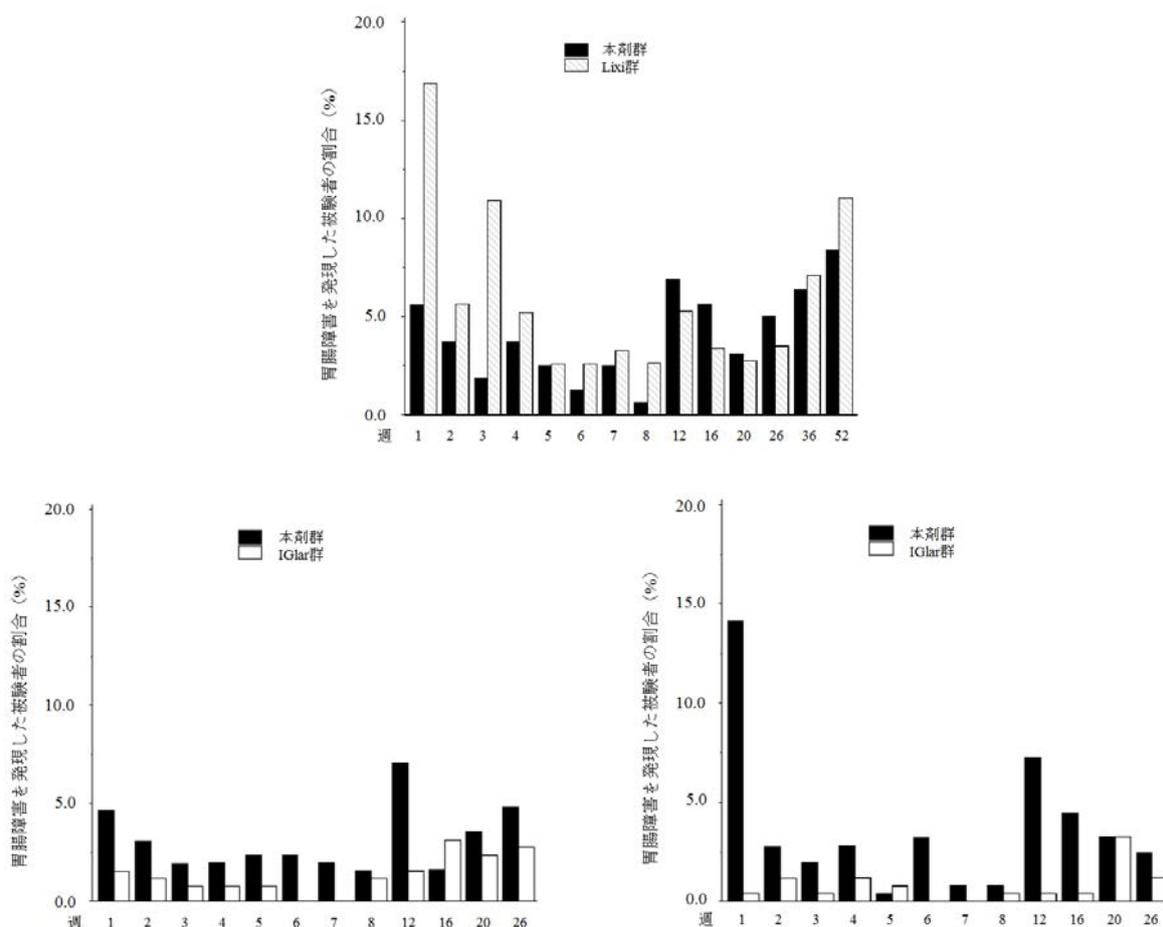


図 5 各時点に胃腸障害を発現した被験者の割合の経時推移
(上段：EFC14112 試験、下段左図：EFC14114 試験、下段右図：EFC14113 試験：安全性解析対象集団)

以上の臨床試験成績から、本剤群では、Lixi 群と比較して胃腸障害の発現が少ない傾向が認められ、Lixi 製剤単独投与時と比較すると本剤投与時では Lixi の増量が緩徐であることが胃腸障害の発現状況に影響した可能性が考えられた。IGlar 群との比較では本剤群で胃腸障害の発現割合が高かったが、本剤群における胃腸障害のほとんどは軽度であり、本剤で新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。

機構は、以下のように考える。EFC14112 試験においては、Lixi 群に比較して本剤群で胃腸障害の発現割合は低く、その要因としては申請者の説明するとおり本剤では Lixi の増量が緩徐であった可能性が考えられる。ただし、EFC14113 試験及び EFC14114 試験においては、IGlar 群に比較して本剤群で発現割

合が高い結果が得られていることを踏まえると、既存の Lixi 製剤と同様の注意喚起を行うことにより胃腸障害の発現に注意した上で、本剤を投与することが重要である。

7.R.2.3 膵炎、胆石症に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。肝胆道系障害 (SOC) の発現割合は、EFC14112 試験の主要投与期間 (投与 26 週) では本剤群 3.1% (5/161 例)、Lixi 群 2.5% (4/160 例)、全投与期間 (投与 52 週) では、本剤群 3.7% (6/161 例)、Lixi 群 4.4% (7/160 例)、EFC14114 試験では本剤群 0% (0/260 例)、IGlar 群 1.1% (3/261 例)、EFC14113 試験では本剤群 0.8% (2/255 例)、IGlar 群 1.9% (5/257 例) であった。このうち、重篤な有害事象は、EFC14112 試験の本剤群 1 例 (胆管結石) 及び EFC14112 試験の Lixi 群 1 例 (胆汁うっ滞性黄疸) で認められ、投与中止に至った有害事象は、EFC14112 試験の Lixi 群 2 例 (胆汁うっ滞性黄疸、胆管閉塞、各 1 例) であった。

膵酵素値について、リパーゼ又はアミラーゼが正常上限の 2 倍超に増加した症例の割合は、EFC14112 試験の主要投与期間 (投与 26 週) では本剤群 0.6% (1/161 例)、Lixi 群 1.3% (2/160 例)、全投与期間 (投与 52 週) では本剤群 1.2% (2/161 例)、Lixi 群 3.1% (5/160 例)、EFC14114 試験では本剤群 0.4% (1/260 例)、IGlar 群 0.8% (2/261 例)、EFC14113 試験では本剤群 0.4% (1/255 例)、IGlar 群 0.8% (2/257 例) であった。重篤な有害事象は、EFC14112 試験の Lixi 群で認められた胆管閉塞に起因したアミラーゼ増加を伴う 1 例 (急性膵炎) に認められ、投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象として認められた上記 1 例の事象であった。なお、血清リパーゼ値及び血清アミラーゼ値の平均値の推移では、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、膵炎及び胆石症に関連する事象の発現リスクが本剤投与時に増加する傾向は認められないと考えるが、添付文書等においては Lixi 製剤と同様に注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の投与にあたっては、Lixi 製剤と同様に膵炎及びそれに関連する事象について添付文書等により注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.4 注射部位反応及びアレルギー反応

申請者は、以下のように説明している。注射部位反応¹⁴⁾の発現割合は、EFC14112 試験の主要投与期間 (投与 26 週) では本剤群で 3.1% (5/161 例: 注射部位反応、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位腫脹)、Lixi 群で 6.9% (11/160 例: 注射部位反応 4 例、注射部位そう痒感 2 例、注射部位紅斑 2 例、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位腫脹、各 1 例)、EFC14114 試験では本剤群で 3.1% (8/260 例: 注射部位反応 3 例、注射部位内出血/注射部位反応、注射部位内出血、注射部位不快感、注射部位出血、注射部位そう痒感)、IGlar 群で 1.5% (4/261 例: 注射部位内出血、注射部位出血、各 2 例)、EFC14113 試験では本剤群で 0.8% (2/255 例: 注射部位反応、注射部位湿疹)、IGlar 群で 0% (0/257 例) に認められた。いずれの試験においても重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。なお、EFC14112 試験の全投与期間 (投与 52 週) において、本剤群で投与 26 週以降に注射部位反応を発現した被験者は認められなかった。

¹⁴⁾ 治験責任 (分担) 医師により報告された診断名からコード化した PT に「注射部位」を含む事象

アレルギー反応¹⁵⁾の発現割合は、EFC14112 試験の主要投与期（投与 26 週）では本剤群で 2.5%（4/161 例）、Lixi 群で 2.5%（4/160 例）、全投与期（投与 52 週）では本剤群で 4.3%（7/161 例）、Lixi 群で 3.8%（6/160 例）、EFC14114 試験では本剤群で 1.9%（5/260 例）、IGlar 群で 1.1%（3/261 例）、EFC14113 試験では本剤群で 2.7%（7/255 例）、IGlar 群で 3.5%（9/257 例）に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断されたアレルギー反応は本剤群で 3 例（注射部位紅斑／発疹、注射部位湿疹、アレルギー性皮膚炎、各 1 例）及び Lixi 群で 1 例（全身性皮疹）に認められた。重篤な有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った有害事象は EFC14112 試験の Lixi 群 1 例（全身性皮疹）に認められた。

以上の臨床試験成績から、いずれの試験においても注射部位反応及びアレルギー反応に関連する事象の発現状況について、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

機構は、臨床試験成績から、注射部位反応及びアレルギー反応に関連する事象の発現リスクが、IGlar 製剤及び Lixi 製剤の投与時と比較して本剤投与時でより高くなる傾向は認められないとする申請者の説明に特段の問題はなく、本剤投与時のこれらのリスクは許容可能と考える。

7.R.2.5 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。抗 IGlar 抗体の発現状況について、インスリン未治療の患者を対象とした EFC14112 試験の本剤群において、ベースライン時ではいずれの被験者も抗 IGlar 抗体陰性であり、投与 26 週時に陽性となった被験者割合は 47.8%（76/159 例）、投与 52 週時に陽性となった被験者割合は 51.3%（80/156 例）であった。同じくインスリン未治療の患者を対象とした EFC14114 試験について、ベースライン時に抗 IGlar 抗体陽性の被験者割合は、本剤群 0%（0/259 例）、IGlar 群 0.4%（1/261 例）、ベースライン時では陰性で投与 26 週時に陽性となった被験者割合は、本剤群 37.5%（95/253 例）、IGlar 群 28.0%（72/257 例）であった。インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験において、ベースライン時に抗 IGlar 抗体陽性の被験者割合は、本剤群 24.9%（63/253 例）、IGlar 群 34.2%（88/257 例）、ベースライン時では陰性で投与 26 週時に抗体陽性となった被験者割合は、本剤群 8.4%（21/251 例）、IGlar 群 4.3%（11/255 例）であった。

抗 Lixi 抗体の発現状況について、EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験の投与 26 週の併合データ（国内第 III 相試験併合データ、以下同様）における抗 Lixi 抗体陽性の被験者割合は、ベースライン時で本剤群 8.1%（55/675 例）、Lixi 群 7.5%（12/160 例）、ベースライン時に陰性で投与 26 週時で陽性となった被験者割合は、本剤群 57.6%（383/665 例）、Lixi 群 73.8%（110/149 例）であった。EFC14112 試験の全投与期（投与 52 週）における抗 Lixi 抗体陽性の被験者割合は、ベースライン時で本剤群 7.5%（12/161 例）、Lixi 群 7.5%（12/160 例）、ベースライン時に陰性で投与 52 週時で陽性となった被験者割合は、本剤群 57.1%（89/156 例）、Lixi 群 79.4%（108/136 例）であった。また、EFC14112 試験においては抗 Lixi 中和抗体も測定され、抗 Lixi 抗体が陽性であり抗 Lixi 中和抗体が認められた被験者割合は、ベースライン時で本剤群 8.3%（1/12 例）、Lixi 群 0%（0/12 例）、投与 26 週時で本剤群 14.7%（16/109 例）、Lixi 群 16.7%（20/120 例）、投与 52 週時で本剤群 17.0%（17/100 例）、Lixi 群 21.7%（25/115 例）と、本剤群と Lixi 群で概ね同程度であり、本剤投与時の抗 Lixi 中和抗体産生に経時的な増加は認められなかった。

¹⁵⁾ アレルギー反応又はアレルギー様反応が発現した場合、有害事象として報告し、症例報告書のアレルギー事象疑いの様式に詳細を入力することとされ、MedDRA に基づく定義は設定されなかった。

抗体産生による安全性の影響について、抗 IGlax 抗体又は抗 Lixi 抗体産生の状況別の有害事象、注射部位反応及びアレルギー反応、症候性低血糖^{a)}の発現状況をそれぞれ表 26～表 29 に示す。インスリン未治療及び既治療のいずれの被験者においても、発現状況に抗 IGlax 抗体並びに抗 Lixi 抗体産生の状況による明らかな違いは認められなかった。

表 26 抗 IGlax 抗体産生の状況別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内第 III 相試験併合データ (投与 26 週)				EFC14112 試験の全投与期間 (投与 52 週)	
	本剤群		IGlax 群		本剤群	
	陽性 (244 例)	陰性 (428 例)	陽性 (159 例)	陰性 (355 例)	陽性 (86 例)	陰性 (75 例)
有害事象	68.0 (166)	60.7 (260)	57.9 (92)	62.0 (220)	79.1 (68)	81.3 (61)
注射部位反応	3.3 (8)	1.6 (7)	0 (0)	1.1 (4)	4.7 (4)	1.3 (1)
アレルギー反応	2.9 (7)	2.1 (9)	1.3 (2)	2.8 (10)	5.8 (5)	2.7 (2)

発現割合% (発現例数)

表 27 抗 IGlax 抗体産生の状況別の症候性低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

抗体産生	EFC14112 試験 (投与 52 週)	EFC14114 試験 (投与 26 週)		EFC14113 試験 (投与 26 週)	
	本剤群 (161 例)	本剤群 (260 例)	IGlax 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlax 群 (257 例)
陽性	20.9 (18/86)	20.0 (19/95)	12.5 (9/72)	19.4 (14/72)	21.8 (19/87)
	0.77 [65]	1.26 [60]	0.63 [23]	1.52 [54]	2.00 [85]
陰性	14.7 (11/75)	11.2 (18/161)	11.8 (22/186)	18.6 (34/183)	14.2 (24/169)
	0.82 [60]	0.42 [33]	0.42 [39]	1.69 [151]	0.41 [34]

上段：発現割合% (発現例数/解析対象例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

表 28 抗 Lixi 抗体産生の状況別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内第 III 相試験併合データ (投与 26 週)		EFC14112 試験の全投与期間 (投与 52 週)			
	本剤群		本剤群		Lixi 群	
	陽性 (432 例)	陰性 (242 例)	陽性 (120 例)	陰性 (41 例)	陽性 (134 例)	陰性 (24 例)
有害事象	63.2 (273)	63.6 (154)	78.3 (94)	85.4 (35)	88.1 (118)	79.2 (19)
注射部位反応	3.0 (13)	0.8 (2)	4.2 (5)	0 (0)	9.7 (13)	0 (0)
アレルギー反応	2.8 (12)	1.7 (4)	5.0 (6)	2.4 (1)	3.7 (5)	4.2 (1)

発現割合% (発現例数)

表 29 抗 Lixi 抗体産生の状況別の症候性低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

抗体産生	EFC14112 試験 (投与 52 週)		EFC14114 試験 (投与 26 週)	EFC14113 試験 (投与 26 週)
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	本剤群 (255 例)
陽性	15.8 (19/120)	4.5 (6/134)	12.5 (20/160)	15.8 (25/158)
	0.83 [96]	0.10 [13]	0.54 [43]	1.54 [121]
陰性	24.4 (10/41)	4.2 (1/24)	17.3 (17/98)	23.7 (23/97)
	0.71 [29]	0.07 [1]	1.07 [50]	1.83 [84]

上段：発現割合% (発現例数/解析対象例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

本剤投与時の抗体産生の状況別による有効性の影響について、国内第 III 相試験における抗 IGlax 抗体及び抗 Lixi 抗体の有無別のベースラインからの HbA1c の変化量は、表 30 及び表 31 のとおりであり、長期投与時も含めて本剤群では抗 Lixi 抗体の有無によらず同程度の HbA1c の低下が認められた。

表 30 抗 IGlax 抗体産生の状況別の HbA1c のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

国内第 III 相試験併合データ (投与 26 週)				EFC14112 試験の全投与期間 (投与 52 週)	
本剤群		IGlax 群		本剤群	
陽性 (242 例)	陰性 (423 例)	陽性 (157 例)	陰性 (353 例)	陽性 (81 例)	陰性 (79 例)
-1.43±0.047	-1.39±0.038	-0.62±0.059	-0.69±0.040	-1.35±0.095	-1.67±0.097

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF

表 31 抗 Lixi 抗体産生の状況別の HbA1c のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

国内第 III 相試験併合データ (投与 26 週)		EFC14112 試験の全投与期間 (投与 52 週)			
本剤群		本剤群		Lixi 群	
陽性 (429 例)	陰性 (239 例)	陽性 (105 例)	陰性 (55 例)	陽性 (127 例)	陰性 (28 例)
-1.41±0.038	-1.46±0.048	-1.34±0.092	-1.73±0.121	-0.27±0.085	-0.61±0.167

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF

以上の臨床試験成績から、本剤投与時の抗体産生による安全性及び有効性への影響は示唆されなかったが、添付文書においては、本剤投与により、抗 IGlax 抗体又は抗 Lixi 抗体が産生される可能性がある旨、及び抗体産生により血糖値の変動があらわれ、用量調節が必要となる場合がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、抗 IGlax 抗体について、本剤投与時では、IGlax 投与時と比較してベースライン時に陰性であったが投与後に陽性となった被験者割合が高い傾向が認められているが、抗 IGlax 抗体産生は本剤投与時の安全性に対して明らかな影響は認められていない。また、抗 Lixi 抗体については、本剤投与時に Lixi 投与時と比較してベースライン時に陰性であったが投与後に陽性となった被験者割合が高くなる傾向は認められておらず、抗 Lixi 抗体陽性例において Lixi 製剤を上回る安全性に関する特段の懸念は認められない。一方で、有効性については、長期投与時に抗 IGlax 抗体陽性例及び抗 Lixi 抗体陽性例において、陰性例よりも HbA1c のベースラインからの変化量が小さい傾向が認められることから、本剤投与時の抗体産生に関する注意喚起を行うとする申請者の対応は適切と考える。

7.R.2.6 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心臓障害¹⁶⁾の発現割合は、EFC14112 試験の全投与期 (投与 52 週) では、本剤群で 3.1% (5/161 例：心房細動、左脚ブロック、心筋虚血、動悸、心室性期外収縮、各 1 例)、Lixi 群で 1.9% (3/160 例：狭心症、心房細動/うっ血性心不全、冠動脈狭窄、各 1 例)、EFC14114 試験では本剤群で 0.8% (2/260 例：心障害、狭心症/冠動脈解離、各 1 例)、IGlax 群で 0.8% (2/261 例：動悸、心室性期外収縮、各 1 例)、EFC14113 試験では本剤群で 2.0% (5/255 例：心房細動 2 例、狭心症、狭心症/動悸、頻脈性不整脈、各 1 例)、IGlax 群で 2.3% (6/257 例：狭心症、動悸、各 2 例、洞性頻脈、心室性期外収縮、各 1 例) であった。死亡に至った事象は EFC14112 試験の Lixi 群で認められたうっ血性心不全 1 例及び EFC14114 試験の本剤群で認められた心障害 1 例であり、うっ血性心不全は副作用と判断された。死亡例を除く重篤な有害事象は、EFC14112 試験の本剤群で認められた心筋虚血 1 例、Lixi 群で認められた狭心症及び冠動脈狭窄各 1 例、EFC14114 試験の本剤群で認められた狭心症/冠動脈解離 1 例、並びに EFC14113 試験の IGlax 群で認められた狭心症 1 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。心臓障害の発現割合はいずれの投与群においても低く、各単剤投与時と比較して本剤投与による安全性の懸念は認められなかった。

心電図所見について、国内第 III 相試験併合データ (投与 26 週) において、ベースライン時に正常で、治験薬投与後に臨床的に重要と判断された心電図の異常が、本剤群 5 例及び IGlax 群 1 例に認められ、Lixi 群では認められなかった。EFC14112 試験の全投与期 (投与 52 週) において、ベースライン時に正常で治験薬投与後に臨床的に重要と判断された心電図の異常が、本剤群 4 例に認められ、Lixi 群で

¹⁶⁾ 心臓障害 (SOC) に該当する事象

は認められなかった。このうち重篤又は投与中止に至った心電図の異常はいずれの投与群においても認められなかった。

バイタルサイン及び脂質パラメータのベースラインから投与終了時までの変化量は表 32 のとおりであり、いずれの投与群においても小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった。なお、体重について、EFC14112 試験では本剤群に比較して Lixi 群で低下する傾向が認められ、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、本剤群では IGlar 群と比較して増加する傾向は認められなかった（表 13、表 17 及び表 20）。

表 32 ベースラインから投与終了時までのバイタルサイン及び脂質パラメータの変化量（安全性解析対象集団）

	EFC14112 試験（投与 52 週）		EFC14114 試験（投与 26 週）		EFC14113 試験（投与 26 週）	
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
脈拍（拍/分）	0.1±7.7	0.1±9.2	0.2±8.9	1.0±7.9	0.8±8.6	1.0±8.6
収縮期血圧（mmHg）	2.3±15.4	-1.2±12.5	1.1±13.0	3.4±12.9	-0.7±13.8	0.5±14.5
拡張期血圧（mmHg）	-1.0±8.5	-1.5±8.3	-0.6±8.7	0.5±8.9	-0.1±8.0	-0.1±8.7
総コレステロール（mg/dL）	-7.2±26.3	-2.6±23.1	-4.1±26.2	0.4±20.8	-3.7±24.0	-0.7±25.2
LDL コレステロール（mg/dL）	-2.8±21.4	1.1±20.1	-0.5±21.8	2.2±18.3	-1.1±21.9	-1.3±21.4
HDL コレステロール（mg/dL）	-1.5±6.5	0.7±7.6	-0.7±7.9	0.9±7.9	-3.0±7.7	-0.4±7.5
トリグリセリド（mg/dL）	-13.6±151.4	-12.1±129.3	-8.0±166.1	-1.8±107.5	7.2±63.6	14.3±88.7

平均値±標準偏差、LOCF

以上の臨床試験成績から、本剤投与時に IGlar 製剤及び Lixi 製剤投与時と比較して心血管系リスクが高くなる傾向は認められなかった。

機構は、臨床試験成績からは、対照群と比較して本剤群で臨床的に問題となるような心臓障害に関する有害事象の発現割合の増加は認められていないこと等から、本剤投与時に際して新たな心血管系事象のリスクを示唆する結果は得られていないものとする。

7.R.2.7 甲状腺への影響

申請者は、以下のように説明している。良性の甲状腺障害に関連する有害事象¹⁷⁾は、EFC14113 試験での IGlar 群の 1 例、EFC14112 試験での Lixi 群の 1 例に認められ、本剤群には認められなかった。

血中カルシトニン値について、血清カルシトニン値が正常値上限から 20 ng/L 未満であった被験者割合は、EFC14112 試験の全投与期（投与 52 週）では、本剤群 9.9%（16/161 例）、Lixi 群 5.2%（8/154 例）、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合では本剤群 4.9%（25/513 例）、IGlar 群 4.5%（23/516 例）であった。血清カルシトニン値が 20 ng/L 以上を示した被験者はいずれの臨床試験においても認められず、血清カルシトニン値の推移において本剤投与時に明らかなリスク増加は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、本剤の甲状腺への影響について、甲状腺に関連する事象の発現件数は少なく、また、本剤群と対照群で大きな違いは認められないことから、臨床検査値からも臨床的に問題となるような大きな懸念はないと考えられた。

機構は、臨床試験成績から、本剤の甲状腺に関連する事象の発現リスクが IGlar 製剤及び Lixi 製剤の単独投与時と比べて大きな懸念はないとする申請者の説明に特段の問題はないとする。

¹⁷⁾ PT の甲状腺の良性新生物、甲状腺腺腫、甲状腺嚢腫、甲状腺 C 細胞過形成

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病の治療においては、個々の患者の病態に合わせて作用機序の異なる 2 種類以上の薬剤による併用療法が行われており、GLP-1 受容体作動薬と基礎インスリンとの併用療法も含まれる。GLP-1 受容体作動薬は、低血糖又は体重増加のリスクを高めることなく、主に食後血糖を改善するが、胃腸障害の発現リスクが比較的高い。また投与量は患者の状態に応じて適宜増減可能であるが、通常は固定用量で用いる。一方、基礎インスリンは、個々の患者の状態に合わせて用量調整することにより主に空腹時血糖を改善する。基礎インスリンでは十分な血糖コントロールが得られていない患者に対しては、追加インスリン（超速効型又は速効型インスリン）又は GLP-1 受容体作動薬を併用することができるが、いずれの場合にも注射回数が増える。本剤は、IGlar 及び Lixi を 1 回で同時に投与可能である。さらに、目標血糖値に達するよう IGlar の用量を調整する際に、GLP-1 受容体作動薬である Lixi の用量も細かく調整することができ、Lixi 製剤単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスク軽減が期待される。

本剤の有効性については、経口血糖降下薬で効果不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験並びにインスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験において、対照群の Lixi 群又は IGlar 群に対する本剤群の優越性が示された。また、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、本剤群における体重増加は IGlar 群と比較して小さかった。安全性について、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、本剤群における症候性低血糖⁹⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は IGlar 群と比較して大きく増加することはない。EFC14112 試験における胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は Lixi 群と比較して低い傾向が認められ、さらに本剤群では臨床的に大きな問題となる新規の事象の発現は認められなかった。以上のように、本剤は臨床試験成績より配合意義としての科学的合理性が示され、2 つの注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有する観点からも医療現場に提供する意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床的位置付けについて、経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験及び経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から本剤への切替えを検討した EFC14113 試験において、本剤の有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と判断できる（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の 2 つの注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有するとする申請者の説明について一定の理解はできる。以上の点等から、IGlar と Lixi を配合された注射剤である本剤は、2 型糖尿病における新たな治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。経口血糖降下薬で効果不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験、並びに経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から本剤への切替えを検討した EFC14113 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されている。以上の国内外の臨床試験成績より、本剤は、2 型糖尿病で治療強化が必要な患者に対する新たな治療の選択肢として期待できることから、申請効能・効果は「2 型糖尿病（インスリン グラルギン及びリキシセナチドの併用治療が適応となる患者）」とした。

機構は、以下のように考える。本剤において得られた臨床試験成績を考慮すると、本剤は2型糖尿病で治療強化が必要な患者に対する新たな治療の選択肢として期待できるとの申請者の説明は理解可能である。また、本剤はインスリンを含有する配合剤であることから、インスリン製剤である IGLar の効能・効果（「インスリン療法が適応となる糖尿病」）も踏まえ、効能・効果は「インスリン療法が適応となる2型糖尿病」とすることが適切と考える。その上で、本剤の各第 III 相試験は経口血糖降下薬や基礎インスリン療法で効果不十分な患者を対象にして実施されたこと、下記の「7.R.5.3 GLP-1 受容体作動薬で治療中の2型糖尿病患者について（インスリン製剤が併用されている場合を除く）」の項での議論内容を踏まえると、添付文書においては、食事・運動療法に加え、糖尿病治療薬で十分な効果が得られない患者において使用を検討する旨を注意喚起するとともに、臨床試験で検討された前治療について情報提供することが適切と考える。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 IGLar/Lixi の配合比及び最大用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の IGLar/Lixi の配合比の設定にあたっては、Lixi 及び IGLar のそれぞれの最大用量から検討した。Lixi の最大用量は Lixi 製剤で承認されている維持用量及び最大用量を超えないよう 20 µg とした。

IGLar の最大用量は、以下に示すランタス注及びリキスミア皮下注の特定使用成績調査結果、並びに処方データベースの情報に基づき設定した。

- ランタス注の特定使用成績調査として、経口血糖降下薬で効果不十分で、新規にランタス注を投与する患者を対象とした2つの特定使用成績調査 ALOHA（2003年12月～2010年3月）及び ALOHA 2（2012年1月～2013年7月）が実施された。その結果、ランタス注の1日投与量（総投与量／総投与日数）は、ALOHA の安全性解析対象集団においては、平均値が9.3単位、中央値（最小値～最大値）が8.0単位（1～80単位）であり、20単位未満の割合は約94%であった。ALOHA 2 の安全性解析対象集団においては、平均値が10.1単位、中央値（最小値～最大値）が8.4単位（1～60単位）であり、20単位未満の割合は約92%であった。
- 処方データベースに基づく集計結果（2018年3月調査）においては、ランタス注と経口血糖降下薬を併用していた2型糖尿病患者（4947例）において、ランタス注の1日投与量（推定値）が20単位以下の割合は約■%であった。
- リキスミア皮下注の特定使用成績調査（2014年1月～2018年1月時点カットオフ）においては、安全性解析対象集団2402例のうち、リキスミア皮下注とランタス注を併用していた患者は本調査開始時点で841例であった。また、投与後76週時点でリキスミア皮下注とランタス注を併用していた患者において、ランタス注の1日投与量が20単位以下の割合は76.0%（168/221例）であり、平均値は16.6単位、中央値（最小値～最大値）が15.0単位（3～50単位）であった。なお、リキスミア皮下注の1日投与量は、平均値が17.8 µg、中央値（最小値～最大値）が20.0 µg（10～20 µg）であった。

以上より、本剤での IGLar の最大用量は20単位と設定することが適切と判断し、本邦における IGLar/Lixi の配合比は1単位：1 µg、最大用量は20単位/20 µg とすることが適切であると考えた。

上記より用量設定した本剤を用いた臨床試験では、インスリン未治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14112試験及びEFC14114試験では5単位/5 μ g、インスリン既治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14113試験では無作為化前日のIGlarの1日投与量に応じて5単位/5 μ g以上10単位/10 μ g以下で投与を開始し、低血糖の発現及び空腹時SMBG値（目標値80~100mg/dL）に基づき、最大用量を20単位/20 μ gとして用量調整を行うこととした。その結果、本剤の1日投与量（平均値）は、EFC14112試験の主要投与期（投与26週）では16.69単位/16.69 μ g、全投与期（投与52週）では17.01単位/17.01 μ g、EFC14114試験では15.10単位/15.10 μ g、EFC14113試験では16.78単位/16.78 μ gであった。

いずれの試験でもベースラインから投与26週時のHbA1c変化量において、IGlar群（EFC14114試験及びEFC14113試験）又はLixi群（EFC14112試験）に対する本剤群の優越性が検証された。なお、投与26週時の本剤又はIGlarの用量別に、ベースラインから投与26週時までのHbA1cの変化量を評価した結果、いずれの用量（IGlarとして5単位未満、5単位以上10単位未満、10単位以上15単位未満、15単位以上20単位以下）でも一貫して本剤群におけるHbA1cの低下が認められた（表33）。

表33 投与26週時のIGlarの用量別のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（mITT集団）

IGlarの用量 (単位)	EFC14112試験	EFC14114試験			EFC14113試験		
	本剤群 (161例) ベースライン からの変化量	本剤群 (259例) ベースライン からの変化量	IGlar群 (260例) ベースライン からの変化量	本剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	本剤群 (255例) ベースライン からの変化量	IGlar群 (256例) ベースライン からの変化量	本剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
5未満	—	—	—	—	-2.40 (1例)	—	—
5以上10未満	-1.75 \pm 0.213 (11例)	-1.33 \pm 0.094 (51例)	-1.05 \pm 0.140 (23例)	-0.27 \pm 0.168 [-0.602, 0.058]	-1.18 \pm 0.180 (17例)	-0.34 \pm 0.172 (18例)	-0.84 \pm 0.243 [-1.320, -0.366]
10以上15未満	-1.72 \pm 0.122 (39例)	-1.50 \pm 0.088 (57例)	-1.14 \pm 0.120 (31例)	-0.35 \pm 0.149 [-0.646, -0.061]	-1.26 \pm 0.112 (48例)	-0.66 \pm 0.111 (47例)	-0.60 \pm 0.147 [-0.887, -0.310]
15以上20以下	-1.52 \pm 0.077 (111例)	-1.38 \pm 0.054 (151例)	-0.67 \pm 0.047 (206例)	-0.71 \pm 0.072 [-0.848, -0.566]	-1.27 \pm 0.064 (189例)	-0.51 \pm 0.064 (191例)	-0.76 \pm 0.073 [-0.640, -0.388]

単位：%、最小二乗平均 \pm 標準誤差、群間差：最小二乗平均 \pm 標準誤差 [95%信頼区間]、LOCF、—：該当せず

- a) 投与群、スクリーニング時のHbA1c (8%未満又は以上)、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無、投与26週時の用量及び1日用量を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析
b) 投与群、無作為化1週間前のHbA1c (8%未満又は以上)、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無、投与26週時の用量及び1日用量を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析

本剤群において救済治療を要した被験者割合は、EFC14112試験の主要投与期（投与26週）では0.6%（1/161例）、全投与期（投与52週）では1.9%（3/161例）、EFC14114試験では0.8%（2/260例）、EFC14113試験では1.2%（3/255例）、本剤群において投与中止した被験者の割合は、EFC14112試験の主要投与期（投与26週）では2.5%（4/161例）、全投与期（投与52週）では6.2%（10/161例）、EFC14114試験では4.6%（12/260例）、EFC14113試験では3.9%（10/255例）といずれも低かった。また、いずれの試験においても、安全性の懸念は認められなかった。

以上より、本邦におけるIGlar/Lixiの配合比は1単位：1 μ gとし、最大用量は20単位/20 μ gとすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。IGlar/Lixiの配合比及び最大用量について、IGlar製剤及びLixi製剤単剤で設定されている各用法・用量、本邦におけるIGlar製剤及びLixi製剤の使用実態を踏まえると、本邦におけるIGlar/Lixiの配合比を1単位：1 μ gとし、最大用量を20単位/20 μ gと設定したことは理解できる。また、上記の配合比及び最大用量で実施した各国内第III相試験の結果、本剤の有効性は示されており、安全性は許容可能であること（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）、及び各国内第III相試験での本剤の実際の投与量等を踏まえると、IGlar/Lixiの配合比を1単位：1 μ gとし、最大用量を20単位/20 μ gと設定することは可能と考える。ただし、IGlar製剤は20単位

超の投与が可能であり、医療現場においては本剤を最大用量（20 単位/20 μg ）投与しても効果不十分な患者が一定程度存在すると想定されることから、本剤の最大用量で効果不十分な場合には、他の糖尿病治療薬での治療を検討する旨を注意喚起することが適切と考える。

7.R.5.2 開始用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の開始用量について、インスリン未治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14112試験及びEFC14114試験では一律に5単位/5 μg としており、インスリン既治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14113試験では、導入期において基礎インスリンとしてIGlarを投与し、無作為化前日のIGlar製剤の1日投与量が5単位以上10単位以下ではIGlarが同用量となる用量、10単位超の場合は10単位/10 μg としたことから、用法・用量においては、5単位/5 μg ～10単位/10 μg で投与を開始する旨を設定することとした。

インスリン製剤以外の糖尿病薬で効果不十分な患者が本剤を投与する場合の開始用量については、インスリン未治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14112試験及びEFC14114試験での設定に基づき、5単位/5 μg を目安として投与を開始する旨を用法・用量に関連する注意の項に記載する。

インスリン製剤で効果不十分な患者が本剤を投与する場合、IGlarからの切替えについては、EFC14113試験での設定のとおり前治療のIGlarの1日投与量とIGlarが同用量となる用量を目安とし、10単位/10 μg までの範囲で投与を開始する旨を用法・用量に関連する注意の項に記載する。前治療として、IGlar 300 単位/mL 製剤及びIGlar以外の基礎インスリン製剤から本剤への切替えについては、臨床試験では検討されていない。しかしながら、本剤に含まれるIGlarはランタス注の有効成分と同成分であり、本剤の用法・用量において5単位/5 μg ～10単位/10 μg で投与を開始する旨を記載することでランタス注とリキスミア皮下注の各有効成分の開始用量は超えないため、IGlar 300 単位/mL 製剤及び他の基礎インスリン製剤から本剤への切替えについては、IGlar 300 単位/mL 製剤及び他の基礎インスリン製剤からランタス注への切替えに従うことが適切であると考え。したがって、ランタス注の添付文書と同様に、前治療としてIGlar 300 単位/mL 製剤以外の1日1回投与の基礎インスリン製剤を用いている場合は、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する旨、及びIGlar 300 単位/mL 製剤を使用している場合は、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の1日投与量よりも低用量を目安として投与を開始する旨を用法・用量に関連する注意の項に記載する。また、前治療として1日2回投与の基礎インスリン製剤を用いている場合については、ランタス注の添付文書には切替え時の用量に関する規定は記載されていないものの、低用量から開始することが適切と考え、前治療の基礎インスリン製剤の1日投与量よりも低用量を目安として投与を開始する旨を用法・用量に関連する注意の項に記載する。

機構は、以下のように考える。本剤の投与を開始するにあたっては、各糖尿病治療薬から本剤に切り替える場合の推奨用量を添付文書において注意喚起することは重要と考える。インスリン製剤以外の糖尿病治療薬及びIGlarから本剤に切り替える場合については、国内第III相試験での規定のとおり設定することが適切と考える。臨床試験では検討されていないIGlar製剤以外の1日1回投与の基礎インスリン製剤及びIGlar 300 単位/mL 製剤から本剤に切り替える場合については、ランタス注の添付文書に基づいて設定する申請者の説明に特段の問題はないと考える。また、ランタス注の添付文書においても開始用量に関する記載のない1日2回投与の基礎インスリン製剤から切り替える場合についても、安全性の観点から、前治療の基礎インスリン製剤の1日投与量よりも低用量を目安として投与を開始するとした

申請者の方針は理解可能である。なお、前治療の基礎インスリン投与量が 15 単位/日以上 of 患者での検討は EFC14113 試験では実施されておらず、これらの患者が本剤に切り替えた場合、切替え直後には十分な有効性が得られない可能性があることから、臨床試験においてこれらの患者での検討がなされていない旨、及び本剤の推奨開始用量に比べて高い用量でインスリン製剤を投与している患者が本剤に切り替える場合には血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行う旨を注意喚起する必要がある。なお、前治療が GLP-1 受容体作動薬である患者については、「7.R.5.3 GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者について（インスリン製剤が併用されている場合を除く）」の項で議論する。

7.R.5.3 GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者について（インスリン製剤が併用されている場合を除く）

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者において、GLP-1 受容体作動薬や経口血糖降下薬による治療で血糖コントロールが不十分な場合、インスリン治療を開始することが選択肢の 1 つと考えられる。また、本剤の GLP-1 受容体作動薬の成分である Lixi は、リキスミア皮下注として基礎インスリン製剤との併用療法を含めて承認されている。したがって、GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な場合の本剤への切替えは想定される。GLP-1 受容体作動薬で治療中の日本人患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていないが、海外においては、GLP-1 受容体作動薬で十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（EFC13794 試験）が実施され、GLP-1 受容体作動薬から本剤と IGlax/Lixi の配合比が異なる製剤（IGlaxLixi）に切り替えたときの有効性及び安全性を確認している。当該試験は、GLP-1 受容体作動薬（連日投与又は週 1 回投与）及び経口血糖降下薬で十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 500 例（IGlaxLixi 群、GLP-1 受容体作動薬群：各 250 例））を対象に、GLP-1 受容体作動薬から IGlaxLixi に切り替えたときの有効性及び安全性を検討するため、GLP-1 受容体作動薬を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として実施された。主な選択基準は、スクリーニング時の 3～6 カ月以上前から GLP-1 受容体作動薬を一定の用量で投与され¹⁸⁾、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 9%以下、空腹時血糖値が 250 mg/dL 以下及び BMI が 20 kg/m² 超 40 kg/m² 以下とされた。本試験は、スクリーニング期（2 週間）、主要投与期（26 週間）、安全性追跡調査期（3 日間）から構成された。用法・用量について、IGlaxLixi 群では、IGlax/Lixi として 10 単位/5 µg を開始用量とし、用量調節アルゴリズムに従って treat-to-target 法によって大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、朝食前 1 時間以内に 26 週間皮下投与とされ、最大用量は 60 単位/20 µg とされた（IGlax/Lixi の配合比が 2 単位/1 µg の製剤を用いて投与を開始し、40 単位/20 µg 超の用量が必要な場合は 3 単位/1 µg の製剤を用いることとされた）。IGlaxLixi 群において、併用する経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療時から変更しないこととされた。GLP-1 受容体作動薬群では、GLP-1 受容体作動薬及び併用する経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療時から変更しないこととされた。その結果、有効性の主要評価項目であるベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、IGlaxLixi 群で $-1.02 \pm 0.048\%$ （250 例）、GLP-1 受容体作動薬群で $-0.38 \pm 0.048\%$ （253 例）であり、GLP-1 受容体作動薬群に対する IGlaxLixi 群の優越性が示された。安全性について、有害事象の発現割合は、IGlaxLixi 群で 63.9%（163/255 例）、GLP-1 受容体作動薬群で 47.3%（121/256

¹⁸⁾ リラグルチド、エキセナチド、アルビグルチド（国内未承認）、デュラグルチドが用いられ、リラグルチド、エキセナチド（連日投与の場合）が投与されている患者では 3 カ月以上、エキセナチド（週 1 回投与の場合）アルビグルチド、デュラグルチドが投与されている患者では 6 カ月以上一定の用量が投与されている患者が組み入れられた。

例)、症候性低血糖⁹⁾の発現割合は、IGlarLixi 群で 27.8% (71/255 例)、GLP-1 受容体作動薬群で 2.3% (6/256 例) と、GLP-1 受容体作動薬群に比較して IGlarLixi 群で高かったが、主要投与期 (投与 26 週) における重症低血糖の発現は、IGlarLixi 群の 1 件のみであった。胃腸障害の発現割合は、IGlarLixi 群で 21.6% (55/255 例)、GLP-1 受容体作動薬群で 10.2% (26/256 例) と、IGlarLixi 群で高かったが、投与中止に至った胃腸障害は IGlarLixi 群で 2.0% (5/255 例) であった。以上より、IGlarLixi 群の安全性プロファイルは IGlar 及び Lixi それぞれの既知の安全性プロファイルを反映しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。投与 26 週での本剤群における IGlar 投与量及び Lixi 投与量は (平均値±標準偏差) は、それぞれ 43.50±15.05 単位及び 16.55±3.82 µg (いずれも 229 例) であった。

なお、当該試験における Lixi の投与量は本剤を用いて実施した国内臨床試験 (EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験) と同程度であり、Lixi 製剤は米国、欧州及び日本において、同一の維持用量 (20 µg/日) で承認されている。また、IGlar の投与量は国内臨床試験 (EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験) よりも高かったが、日本人のインスリン投与量は欧米人と比較して低いことが広く知られており、体格の違いやインスリン抵抗性の違いが関連していると考えられる。

以上より、GLP-1 受容体作動薬により効果不十分な 2 型糖尿病患者に対して本剤は良好な有効性及び安全性を示すと考えられ、日本人 2 型糖尿病患者に対しても本剤の有効性及び安全性は期待できると考えられる。添付文書においては、GLP-1 受容体作動薬から本剤に変更する場合、前治療で使用していた GLP-1 受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しない旨、及び週 1 回投与の持続性 GLP-1 受容体作動薬から本剤に変更する場合、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始する旨を用法及び用量に関連する注意の項に記載することとする。

機構は、以下のように考える。GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者への本剤の投与について、本剤と異なる配合比の製剤 (IGlar/Lixi として、2 単位/1 µg 及び 3 単位/1 µg) を用いた EFC13794 試験成績において、有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことを確認した。GLP-1 受容体作動薬から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性に関する情報は得られていないものの、インスリン製剤以外の他の糖尿病薬からの切替え時と同様に 5 単位/5 µg から投与が開始されることを前提とすると、GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者での GLP-1 受容体作動薬から本剤への切替えを強く制限する必要性は乏しい。ただし、添付文書においては、GLP-1 受容体作動薬から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていない旨を注意喚起する必要がある。なお、海外で承認されている製剤より IGlar の配合比率が小さい本剤では、切替え後早期に有効性の減弱により高血糖を多く発現する懸念があるため、適切な注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後においては、GLP-1 受容体作動薬から本剤へ切り替えた際の安全性等について情報収集する必要があると考える。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 高齢者

申請者は、以下のように説明している。EFC14112 試験の全投与期 (投与 52 週)、EFC14114 試験及び EFC14113 試験 (投与 26 週) における年齢別での有害事象及び胃腸障害 (SOC) の発現状況は表 34 のとおりであった。いずれの投与群においても、発現状況に年齢による明らかな差は認められなかった。また、症候性低血糖⁹⁾の発現状況は表 35 のとおりであった。いずれの試験においても、年齢区分が高齢になるにつれて、概ね発現状況は高くなる傾向が認められた。

表 34 年齢別の有害事象及び胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢	EFC14112 試験（投与 52 週）		EFC14114 試験（投与 26 週）		EFC14113 試験（投与 26 週）	
		本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
有害事象	65 歳未満	82.6 (95/115)	87.3 (96/110)	62.5 (105/168)	64.6 (104/161)	57.9 (95/164)	58.8 (94/160)
	65 歳以上 75 歳未満	70.7 (29/41)	87.2 (34/39)	61.3 (46/75)	62.2 (51/82)	69.0 (49/71)	59.7 (46/77)
	75 歳以上	100 (5/5)	81.8 (9/11)	70.6 (12/17)	61.1 (11/18)	60.0 (12/20)	45.0 (9/20)
重篤な 有害事象	65 歳未満	3.5 (4/115)	6.4 (7/110)	1.8 (3/168)	3.7 (6/161)	2.4 (4/164)	3.1 (5/160)
	65 歳以上 75 歳未満	4.9 (2/41)	12.8 (5/39)	2.7 (2/75)	2.4 (2/82)	2.8 (2/71)	3.9 (3/77)
	75 歳以上	20.0 (1/5)	9.1 (1/11)	5.9 (1/17)	0 (0/18)	0 (0/20)	15.0 (3/20)
胃腸障害 (SOC)	65 歳未満	36.5 (42/115)	47.3 (52/110)	25.6 (43/168)	14.3 (23/161)	30.5 (50/164)	6.9 (11/160)
	65 歳以上 75 歳未満	31.7 (13/41)	53.8 (21/39)	28.0 (21/75)	15.9 (13/82)	38.0 (27/71)	11.7 (9/77)
	75 歳以上	60.0 (3/5)	63.6 (7/11)	23.5 (4/17)	16.7 (3/18)	40.0 (8/20)	10.0 (2/20)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

表 35 年齢別の症候性低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

年齢	EFC14112 試験（投与 52 週）		EFC14114 試験（投与 26 週）		EFC14113 試験（投与 26 週）	
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
65 歳未満	17.4 (20/115)	5.5 (6/110)	13.1 (22/168)	11.8 (19/161)	11.6 (19/164)	15.0 (24/160)
	0.52 [58]	0.12 [13]	0.69 [57]	0.60 [48]	0.74 [60]	1.17 [91]
65 歳以上 75 歳未満	19.5 (8/41)	2.6 (1/39)	18.7 (14/75)	9.8 (8/82)	33.8 (24/71)	18.2 (14/77)
	1.25 [50]	0.03 [1]	0.97 [35]	0.34 [14]	3.81 [134]	0.53 [20]
75 歳以上	20.0 (1/5)	0 (0/11)	5.9 (1/17)	27.8 (5/18)	25.0 (5/20)	25.0 (5/20)
	3.52 [17]	0 [0]	0.12 [1]	0.88 [8]	1.24 [11]	0.83 [8]

上段：発現割合%（発現例数/解析対象例数）、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、高齢者において一貫して安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないが、インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験の本剤群において、65 歳以上では 65 歳未満に比較して症候性低血糖の発現が高い傾向が認められており、IGlar 群においても同様の傾向であった。また、75 歳以上における検討も限られている。したがって、高齢者における低血糖を含む安全性については、各単剤投与時と同様に本剤投与時も引き続き留意が必要と考える。

7.R.6.2 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。EFC14112試験の全投与期（投与52週）、EFC14114試験及びEFC14113試験における腎機能別（ベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m²）が正常：90以上、軽度：60以上90未満、中等度：30以上60未満）の有害事象及び胃腸障害（SOC）の発現状況は表36のとおりであった。なお、ベースラインのeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の被験者は認められなかった。被験者数が少ない部分集団があり厳密な比較は困難であったが、試験間で一貫した傾向は認められず、本剤の安全性プロファイルに大きく異なる傾向は認められなかった。また、症候性低血糖^{a)}の発現状況は表37のとおりであった。いずれの試験においても、腎機能が正常と軽度障害では、発現状況に明らかな差は認められなかった。なお、腎機能障害が中等度の被験者については、症例数が少なかつたため、腎機能障害の程度別に比較することは困難であった。

表 36 ベースライン時の腎機能別の有害事象及び胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	腎機能	EFC14112 試験（投与 52 週）		EFC14114 試験（投与 26 週）		EFC14113 試験（投与 26 週）	
		本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
有害事象	正常	81.5 (97/119)	87.2 (109/125)	61.7 (116/188)	68.2 (131/192)	59.5 (119/200)	56.7 (106/187)
	軽度	75.6 (31/41)	87.1 (27/31)	66.2 (43/65)	50.0 (32/64)	64.0 (32/50)	58.1 (36/62)
	中等度	100 (1/1)	75.0 (3/4)	57.1 (4/7)	60.0 (3/5)	100 (5/5)	87.5 (7/8)
重篤な 有害事象	正常	3.4 (4/119)	5.6 (7/125)	1.1 (2/188)	3.1 (6/192)	1.5 (3/200)	2.7 (5/187)
	軽度	7.3 (3/41)	19.4 (6/31)	3.1 (2/65)	3.1 (2/64)	4.0 (2/50)	8.1 (5/62)
	中等度	0 (0/1)	0 (0/4)	28.6 (2/7)	0 (0/5)	20.0 (1/5)	12.5 (1/8)
胃腸障害 (SOC)	正常	39.5 (47/119)	48.0 (60/125)	26.6 (50/188)	15.6 (30/192)	33.5 (67/200)	7.5 (14/187)
	軽度	26.8 (11/41)	54.8 (17/31)	26.2 (17/65)	14.1 (9/64)	30.0 (15/50)	8.1 (5/62)
	中等度	0 (0/1)	75.0 (3/4)	14.3 (1/7)	0 (0/5)	60.0 (3/5)	37.5 (3/8)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

表 37 ベースライン時の腎機能別の症候性低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

腎機能	EFC14112 試験（投与 52 週）		EFC14114 試験（投与 26 週）		EFC14113 試験（投与 26 週）	
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
正常	17.6 (21/119)	5.6 (7/125)	14.4 (27/188)	12.0 (23/192)	17.5 (35/200)	16.6 (31/187)
	0.75 [87]	0.12 [14]	0.78 [72]	0.52 [50]	1.48 [146]	1.12 [102]
軽度	17.1 (7/41)	0 (0/31)	12.3 (8/65)	10.9 (7/64)	24.0 (12/50)	19.4 (12/62)
	0.91 [37]	0 [0]	0.60 [19]	0.56 [18]	2.11 [50]	0.55 [17]
中等度	100 (1/1)	0 (0/4)	28.6 (2/7)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/8)
	1.00 [1]	0 [0]	0.60 [2]	0.98 [2]	3.55 [9]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数/解析対象例数）、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

機構は、臨床試験では中等度以上の腎機能障害患者における投与経験は限られるものの、本剤投与において腎機能障害が進行した患者で安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.6.3 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。EFC14112試験の全投与期（投与52週）、EFC14114試験及びEFC14113試験における肝機能障害（ベースライン時の肝障害（SMQ）の合併症）の有無別の有害事象及び胃腸障害（SOC）の発現状況は表38のとおりであった。EFC14112試験の全投与期（投与52週）の本剤群で肝機能障害なしの被験者に比べて肝機能障害ありの被験者で有害事象の発現が多い傾向が認められ、EFC14113試験、EFC14114試験においても肝機能障害の有無別でわずかな差が認められた。しかしながら、肝機能障害の有無にかかわらず、両投与群で認められた大部分の有害事象は、軽度又は中等度であり、また、肝機能障害患者への本剤の投与に対する懸念を示す特定の事象は認められなかった。また、症候性低血糖⁹⁾の発現状況は表39のとおりであった。いずれの試験においても、肝機能障害ありの被験者に比べて肝機能障害なしの被験者で、概ね発現割合は高くなる傾向が見られた。この傾向は本剤群及び対照薬群で同様であった。

表 38 肝機能障害^{a)}の有無別の有害事象及び胃腸障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

	肝機能障害	EFC14112 試験 (投与 52 週)		EFC14114 試験 (投与 26 週)		EFC14113 試験 (投与 26 週)	
		本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
有害事象	あり	81.8 (54/66)	91.5 (54/59)	62.8 (59/94)	66.7 (64/96)	68.5 (61/89)	68.1 (49/72)
	なし	78.9 (75/95)	84.2 (85/101)	62.7 (104/166)	61.8 (102/165)	57.2 (95/166)	54.1 (100/185)
重篤な有害事象	あり	7.6 (5/66)	10.2 (6/59)	1.1 (1/94)	2.1 (2/96)	1.1 (1/89)	5.6 (4/72)
	なし	2.1 (2/95)	6.9 (7/101)	3.0 (5/166)	3.6 (6/165)	3.0 (5/166)	3.8 (7/185)
胃腸障害 (SOC)	あり	45.5 (30/66)	47.5 (28/59)	27.7 (26/94)	15.6 (15/96)	39.3 (35/89)	9.7 (7/72)
	なし	29.5 (28/95)	51.5 (52/101)	25.3 (42/166)	14.5 (24/165)	30.1 (50/166)	8.1 (15/185)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) ベースライン時の肝障害 (SMQ) の合併症

表 39 肝機能障害^{a)}の有無別の症候性低血糖^{b)}の発現状況 (安全性解析対象集団)

肝機能障害	EFC14112 試験 (投与 52 週)		EFC14114 試験 (投与 26 週)		EFC14113 試験 (投与 26 週)	
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
あり	16.7 (11/66)	3.4 (2/59)	6.4 (6/94)	6.3 (6/96)	15.7 (14/89)	9.7 (7/72)
	1.10 [72]	0.08 [4]	0.19 [9]	0.29 [14]	1.03 [45]	0.29 [10]
なし	18.9 (18/95)	5.0 (5/101)	18.7 (31/166)	15.8 (26/165)	20.5 (34/166)	19.5 (36/185)
	0.58 [53]	0.11 [10]	1.04 [84]	0.68 [56]	1.98 [160]	1.20 [109]

上段: 発現割合% (発現例数/解析対象例数)、下段: 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) ベースライン時の肝障害 (SMQ) の合併症

b) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

機構は、EFC14112 試験では、肝機能障害ありの被験者において、肝機能障害なしの被験者に比較して、有害事象のうち特に胃腸障害の発現割合が高い傾向が認められたこと等を確認した。その明確な理由は不明であるが、認められた事象の重症度や肝機能障害ありの被験者における本剤群と Lixi 群でその発現割合は同程度であることを考慮すると、各単剤と同様の注意喚起をすることで差し支えないと考える。

7.R.6.4 BMI

申請者は、以下のように説明している。EFC14112試験の全投与期 (投与52週)、EFC14114試験及びEFC14113試験におけるベースラインのBMI別による有害事象及び胃腸障害 (SOC) の発現状況は表40のとおりであった。患者数が少ない部分集団があり厳密な比較は困難であったが、試験間で一貫した傾向は認められず、ベースラインのBMIの違いによって本剤の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった。また、症候性低血糖⁹⁾の発現状況は表41に示すとおりであった。いずれの試験においても、BMIが25以上30 kg/m²未満又は30 kg/m²以上の被験者よりもBMIが25 kg/m²未満の被験者で、概ね発現状況は高くなる傾向が認められた。この傾向は本剤群及び対照薬群で同様であった。

表 40 ベースラインの BMI 別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	BMI (kg/m ²)	EFC14112 試験 (投与 52 週)		EFC14114 試験 (投与 26 週)		EFC14113 試験 (投与 26 週)	
		本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
有害事象	25 未満	77.4 (48/62)	88.5 (46/52)	61.3 (68/111)	65.0 (76/117)	64.2 (86/134)	51.3 (77/150)
	25 以上 30 未満	80.6 (54/67)	82.9 (63/76)	63.6 (63/99)	61.2 (63/103)	59.3 (51/86)	64.9 (50/77)
	30 以上	84.4 (27/32)	93.8 (30/32)	64.0 (32/50)	65.9 (27/41)	54.3 (19/35)	73.3 (22/30)
重篤な有害事象	25 未満	4.8 (3/62)	11.5 (6/52)	1.8 (2/111)	2.6 (3/117)	1.5 (2/134)	5.3 (8/150)
	25 以上 30 未満	3.0 (2/67)	5.3 (4/76)	4.0 (4/99)	3.9 (4/103)	4.7 (4/86)	2.6 (2/77)
	30 以上	6.3 (2/32)	9.4 (3/32)	0 (0/50)	2.4 (1/41)	0 (0/35)	3.3 (1/30)
胃腸障害 (SOC)	25 未満	38.7 (24/62)	53.8 (28/52)	30.6 (34/111)	17.9 (21/117)	38.8 (52/134)	7.3 (11/150)
	25 以上 30 未満	31.3 (21/67)	52.6 (40/76)	24.2 (24/99)	12.6 (13/103)	29.1 (25/86)	9.1 (7/77)
	30 以上	40.6 (13/32)	37.5 (12/32)	20.0 (10/50)	12.2 (5/41)	22.9 (8/35)	13.3 (4/30)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

表 41 ベースラインの BMI 別の症候性低血糖^{a)}の発現状況 (安全性解析対象集団)

BMI (kg/m ²)	EFC14112 試験 (投与 52 週)		EFC14114 試験 (投与 26 週)		EFC14113 試験 (投与 26 週)	
	本剤群 (161 例)	Lixi 群 (160 例)	本剤群 (260 例)	IGlar 群 (261 例)	本剤群 (255 例)	IGlar 群 (257 例)
25 未満	32.3 (20/62)	5.8 (3/52)	22.5 (25/111)	19.7 (23/117)	30.6 (41/134)	23.3 (35/150)
	1.71 [103]	0.21 [8]	1.18 [63]	0.97 [56]	2.99 [193]	1.44 [106]
25 以上 30 未満	11.9 (8/67)	3.9 (3/76)	9.1 (9/99)	8.7 (9/103)	5.8 (5/86)	10.4 (8/77)
	0.32 [21]	0.07 [5]	0.37 [18]	0.27 [14]	0.24 [10]	0.35 [13]
30 以上	3.1 (1/32)	3.1 (1/32)	6.0 (3/50)	0 (0/41)	5.7 (2/35)	0 (0/30)
	0.03 [1]	0.03 [1]	0.48 [12]	0 [0]	0.11 [2]	0 [0]

上段：発現割合% (発現例数/解析対象例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

機構は、実施された臨床試験において、本剤群では BMI が低い被験者で症候性低血糖⁹⁾の発現割合が高い傾向が認められていること、EFC14114 試験及び EFC14113 試験の IGlar 群でも同様の傾向が認められていること等を確認した。当該部分集団解析の結果については資料等も利用して医療現場に情報提供することが有用である。また、本剤群では IGlar 群と比較して症候性低血糖の発現割合が高い傾向にあることから、製造販売後においても低血糖の発現状況については注視する必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤はインスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤であるが、インスリン製剤における低血糖は一般的に頻度の高い副作用であり、IGlar に関しても、国内外の製造販売後に重篤を含む低血糖の症例が報告されている。また、GLP-1 受容体作動薬はその作用機序から単独投与では低血糖の発現リスクは低いと考えられるが、SU やインスリン製剤との併用において発現リスクが高くなることが知られている。本剤の有効成分である Lixi においても、国内外の製造販売後に、重篤を含む低血糖を発現した症例や、SU 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に至った症例が報告されている。以上を踏まえ、本剤の使用実態下における低血糖の発現状況を収集することを目的に、IGlar 製剤を対照とした製造販売後データベース調査を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の製造販売後の検討事項については、GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者において本剤に切り替えた際の安全性及び有効性は臨床試験で検討されていないことから、これらの患者において本剤に切り替えたときに生じる可能性のある血糖コントロール関連の事象として、低血糖だけでなく高血糖も含めて、その発現状況を情報収集することが適切と考える。また、IGlar 製剤を対照とした EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、IGlar 群に比較して本剤群で低血糖の発現割合が高い傾向が認められたことも踏まえ、IGlar と比較した本剤の低血糖の発現状況について、背景因子が及ぼす影響も含めて検討することが適切である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料 (CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2、CTD5.3.5.1-3) に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、持続型インスリンアナログであるインスリン グラルギン（遺伝子組換え）と GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドが固定比率で配合された注射剤であり、2型糖尿病における治療の選択肢の一つになり得ると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月14日

申請品目

[販売名] ソリクア配合注ソロスター
[一般名] インスリン グラルギン (遺伝子組換え) /リキシセナチド
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成31年4月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。経口血糖降下薬で効果不十分なインスリン未治療の2型糖尿病患者を対象に経口血糖降下薬併用下における本剤の有効性等を検討した国内第III相試験であるEFC14112試験及びEFC14114試験において、本剤の各有効成分であるIGlar製剤及びLixi製剤の各単剤群に対する本剤群の優越性が示されたことから、当該患者集団における本剤の有効性は示されていると判断した。また、経口血糖降下薬とインスリン製剤との併用療法で効果不十分な2型糖尿病患者を対象にインスリン製剤から本剤に切り替えたときの有効性等を検討した国内第III相試験であるEFC14113試験において、IGlar群に対する本剤群の優越性が示されたことから、当該患者集団における本剤の有効性も示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内第III相試験における有害事象の発現状況に加え、本剤の作用機序等を踏まえて本剤投与時に注目すべき各有害事象(低血糖、胃腸障害、膵炎・胆石症に関連する有害事象、注射部位反応及びアレルギー反応、抗体産生による影響、心血管系リスク、甲状腺への影響)に関して個別に検討した。

低血糖について、Lixi製剤を対照としたEFC14112試験において、Lixi群と比較して本剤群で発現割合が高かったことは、IGlarの投与の有無に起因すると考えられる。IGlar製剤を対照としたEFC14114試験及びEFC14113試験においても、本剤群ではIGlar群と比較して低血糖の発現が多い傾向が認められた。ただし、重症低血糖は本剤群に認められていないことや、本剤群とIGlar群の低血糖の発現割合の差を踏まえると、低血糖に関して既存のIGlar製剤及びLixi製剤と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の低血糖発現のリスクは許容可能と判断したが、製造販売後においても引き続き低血糖

の発現状況については注視する必要がある。なお、EFC14112 試験及び EFC14114 試験においては、SU を併用していた集団において、それ以外の集団と比較して低血糖の発現割合が高い傾向が認められていること等から、添付文書において SU と併用する場合には低血糖の発現に特に注意する旨を注意喚起する必要があると判断した。

以上の検討も含め、本剤の安全性プロファイルは各単剤の安全性プロファイルから予測できるものであり、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、専門委員より、臨床試験で認められた本剤群と対照群との低血糖の発現割合の差異については、有効性が対照群と比較して本剤群で大きいことも考慮する必要があり、本剤群と IGlax 群での低血糖の発現割合の差も大きくはないことを踏まえると、本剤による低血糖のリスクは許容可能であるとの意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。実施された国内第 III 相試験において、本剤の有効性が示され、安全性は許容可能と判断したこと、及びインスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の 2 つの注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与できる利便性を有するとする申請者の説明について一定の理解は可能であり、さらに、IGlar と Lixi が配合された注射剤である本剤は、2 型糖尿病における新たな治療選択肢の 1 つになり得る。効能・効果については、本剤はインスリンを含有する配合剤であることから、インスリン製剤である IGlax の効能・効果（「インスリン療法が適応となる糖尿病」）を踏まえると、「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」とすることが適切と考える。その上で、本剤の各第 III 相試験は経口血糖降下薬や基礎インスリン療法で効果不十分な患者を対象として実施されたこと等を踏まえ、添付文書においては、食事・運動療法に加え、糖尿病治療薬で十分な効果が得られない患者において使用を検討する旨を注意喚起すると共に、臨床試験に組み入れられた被験者の前治療の種類について情報提供することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意等について申請者に上記の対応を求め、申請者は了解し、機構は適切な対応がなされたことを確認した。

1.4 用法・用量について

1.4.1 IGlax/Lixi の配合比及び最大用量について

機構は、以下のように考えた。IGlar/Lixi の配合比及び最大用量について、IGlar 製剤及び Lixi 製剤単剤で承認されている各用法・用量、並びに本邦における IGlax 製剤及び Lixi 製剤の使用実態を踏まえると、本邦における IGlax/Lixi の配合比を 1 単位：1 μg とし、最大用量を 20 単位/20 μg と設定したことは理解できる。また、上記設定で実施された各国内第 III 相試験では、本剤の有効性は示されており、安全性は許容可能であること、及び各国内第 III 相試験での本剤の実際の投与量や救済治療の実施状況を踏まえると、IGlar/Lixi の配合比を 1 単位：1 μg とし、最大用量を 20 単位/20 μg と設定することは問題ない。ただし、IGlar 製剤は 20 単位超の投与が可能であり、医療現場においては本剤を最大用量（20 単位/20 μg ）投与しても効果不十分な患者が一定程度存在する可能性も想定されることから、本剤の最大用量で効果不十分な場合には、他の糖尿病治療薬での治療を検討する旨を注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について申請者に上記の対応等を求め、申請者は了解し、機構は適切な対応がなされたことを確認した。

1.4.2 開始用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の投与を開始するにあたっては、他の糖尿病治療薬から本剤に切り替える場合の推奨用量を添付文書において記載することは重要である。実施した国内第 III 相試験の設定及び結果や、既承認の IGlax 製剤の注意喚起の内容を踏まえ、以下のとおり切替え時の推奨用量を設定することが適切と考える。

- インスリン製剤以外の糖尿病治療薬から切り替える場合は、IGlar/Lixi として 5 単位/5 µg を目安とすること。
- IGlax 100 単位/mL 製剤から切り替える場合は、前治療の IGlax の 1 日投与量と IGlax が同用量となる用量（ただし 10 単位/10 µg を超えないこと）を目安とすること。
- IGlax 300 単位/mL 製剤から切り替える場合は、前治療の IGlax 300 単位/mL 製剤の 1 日投与量よりも低用量（ただし 10 単位/10 µg を超えないこと）を目安とすること。
- IGlax 製剤以外の 1 日 1 回投与の基礎インスリン製剤から切り替える場合は、前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量と IGlax が同用量となる用量（ただし 10 単位/10 µg を超えないこと）を目安とすること。
- 1 日 2 回投与の基礎インスリン製剤から切り替える場合は、前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量よりも低用量（ただし 10 単位/10 µg を超えないこと）を目安として投与を開始すること。

なお、前治療の基礎インスリン投与量が 15 単位/日以上での患者での検討は EFC14113 試験では実施されておらず、これらの患者が本剤に切り替えた場合、切替え直後には十分な有効性が得られない可能性があることから、以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本剤を用いた臨床試験においてこれらの患者での検討がなされていないこと。
- 本剤の推奨開始用量に比べて高い用量でインスリン製剤を投与している患者が本剤に切り替える場合には血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。

専門協議において、専門委員より、IGlar より作用時間の長い基礎インスリン製剤から本剤に切り替える場合には低血糖のリスクが懸念される場合もあるとの意見も出されたが、既存の IGlax 製剤の添付文書での記載内容等を踏まえ、機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量に関連する注意及び重要な基本的注意の項について申請者に上記の対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.4.3 GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者について

機構は、以下のように考えた。GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者については、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていない。しかしながら、GLP-1 受容体作動薬による治療で血糖コントロールが不十分な場合、インスリン治療を開始することは治療選択肢の 1 つと考えられ、また、リキスミア皮下注は基礎インスリン製剤との併用療法を含めて承認されていることも踏まえると、医療現場においては GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な患者に対して、本剤に切り替えられることが想定される。海外においては、本剤とは配合比は異なるものの、IGlar 及び Lixi を含有する配合剤（IGlar/Lixi として、2 単位/1 µg 及び 3 単位/1 µg）を用いた臨床試験が実施された結果、有効性及び安全

性には特段の懸念は認められていないことも考慮すると、インスリン製剤以外の他の糖尿病薬からの切替え時と同様に 5 単位/5 µg から投与が開始されることを前提とすれば、GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者での GLP-1 受容体作動薬から本剤への切替えを制限する必要まではない。ただし、添付文書においては、GLP-1 受容体作動薬から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていない旨を注意喚起すること、及び製造販売後においては、GLP-1 受容体作動薬から本剤へ切り替えた際の安全性等について情報収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量に関連する注意、重要な基本的注意の項等における注意喚起及び製造販売後における情報収集について申請者に上記の対応を求め、機構は適切な対応がなされたことを確認した。

1.5 特別な背景を有する患者について

機構は、以下のように考えた。特別な背景を有する患者に関して、BMI については、国内第 III 相試験において、本剤群では BMI が低い集団で症候性低血糖の発現割合が高い傾向が認められており、EFC14114 試験及び EFC14113 試験の IGlax 群でも同様の傾向が認められた。症候性低血糖について、対照群との発現状況の差異や、本剤群において重症低血糖が認められていないことを踏まえると、本剤で BMI に関する新たな注意喚起まで行う必要性は低いものの、当該部分集団解析の結果については資材等も利用して情報提供する必要があると判断した。その他、年齢、腎機能障害、及び肝機能障害も個別に検討した結果、これらの特別な背景を有する患者に関しては、現時点では本剤の添付文書において各単剤と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、専門委員より、BMI が低値であった集団で症候性低血糖の発現割合が高い傾向が認められたことについては、当該集団で HbA1c 値等の有効性が高い結果が得られていることも考慮する必要があるとの意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・胃腸障害（悪心、嘔吐等） ・過敏症反応 ・低血糖 ・膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性新生物 ・膵癌 ・甲状腺髄様癌 ・投薬過誤（新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病治療薬との取り違えを含む） ・免疫原性/中和作用 ・急性腎障害 ・腸閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者での使用 ・GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤切替え時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（低血糖） ・製造販売後データベース調査（GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）からの切替え時の安全性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・適正使用のための医療従事者向け資材の作成・配布 ・適正使用のための患者向け資材の作成・配布

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
29	22	本剤群では抗 Lixi 抗体の有無によらず	本剤群では抗 IGLar 抗体及び抗 Lixi 抗体の有無によらず
34	表 33	-0.76 ± 0.073 [-0.640 , -0.388]	-0.76 ± 0.073 [-0.905 , -0.616]

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

（申請時より下線部変更）

[用法・用量]

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

（申請時より下線部変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum observed plasma (or serum) concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	effective concentration where activation by a ligand is half-maximal	50%リガンド有効活性化濃度
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
GIR	Glucose infusion rate	グルコース注入速度
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IGlar	Insulin glargine	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
IGlarLixi	－ (該当なし)	ソリクア配合注ソロスターとインスリン グラルギン (遺伝子組換え) / リキシセナチドの配合比が異なる製剤
IGlar 製剤	－ (該当なし)	ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注 100 単位/mL
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
Lixi	Lixisenatide	リキシセナチド
Lixi 製剤	－ (該当なし)	リクスミア皮下注 300 µg
Lixi の 類縁物質A*	－ (該当なし)	リキシセナチドの [REDACTED]
LOCF	Last observation carried forward	－ (該当なし)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	－ (該当なし)
NGSP 値	－ (該当なし)	国際標準値
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PT	Preferred term	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RIA	Radioimmuno assay	ラジオイムノアッセイ
RP-HPLC	Reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SE-HPLC	Size exclusion-high pressure liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2

SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA query	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア剤
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血中濃度到達時間
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン系薬剤
α-GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	－ (該当なし)	速効型インスリン分泌促進薬
副作用	－ (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－ (該当なし)	ソリクア配合注ソロスター
メトホルミン	－ (該当なし)	メトホルミン塩酸塩
ランタス注	－ (該当なし)	ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注 100 単位/mL
リキスミア皮下注	－ (該当なし)	リキスミア皮下注 300 µg