ソリクア配合注ソロスター
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の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものです。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 8

目　　次

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4

1.1　　序文 4

1.2　　開発の経緯 5

図　目　次

図 1 - 臨床データパッケージ 6
図 2 - 本配合剤に係る開発の経緯図 7

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1　序文

ソリクア配合注ソロスターは、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）（以下、「インスリン グラルギン」）とグルカゴン様ペプチド 1（以下、「GLP-1」）受容体作動薬であるリキシセナチドが 1 mL 中にそれぞれ 100 単位及び 100 μg 含有するよう配合した注射剤（HOE901/AVE0010、以下、「本配合剤」）である。

有効成分の一つであるインスリン グラルギンの 100 単位/mL 製剤は、2003 年 10 月に本邦で販売名を「ランタス注カート 300」及び「ランタス注キット 300」、効能効果を「インスリン療法が適応となる糖尿病」として医薬品製造販売承認された。その後、バイアル製剤等が承認され、現在、販売名「ランタス注ソロスター」、「ランタス注カート」及び「ランタス注 100 単位/mL」（以下、「ランタス注」）が承認されている。

もう一つの有効成分であるリキシセナチド（販売名：「リキスミア皮下注 300 μg」[以下、「リキスミア皮下注」]）は、2013 年 6 月に本邦で「2 型糖尿病　ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用 ②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用」を効能効果として承認された。その後 2016 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能効果で承認されている。

インスリン グラルギンは、遺伝子組換えにより、ヒトインスリンの B 鎖 30 位に 2 つのアルギニン残基を付加し、A 鎖 21 位のアミノ酸をアスパラギンからグリシンに置換したインスリンアナログである。その持効性は、生理的 pH での溶解度が低いことにより、皮下注射後に形成される無晶性沈殿物から持続的に放出されることによる。インスリン及びインスリン グラルギンを含むインスリンアナログの主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びインスリンアナログは、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

GLP-1 は、食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで食後血糖の調節に重要な役割を果たしているが、生体内に広く存在するジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl Peptidase-4、以下、「DPP-4」）により急速に分解不活化され、その半減期は約 90～120 秒と短い。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、GLP-1 受容体に結合することでインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を発揮する。

インスリン グラルギンが基礎インスリンとして主に空腹時血糖をコントロールするのに対して、リキシセナチドは GLP-1 受容体作動薬として主に食後血糖をコントロールすることから、本配合剤は、1 回の投与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、各単剤を併用するよりも注射回数が少なく、患者にとって利便性が向上することも期待される。また、投与の複雑さを低減しながら、各単剤投与時と比較して良好な血糖コントロールが得られ、基礎インスリン単剤投与時に懸念される低血糖及び体重の増加のリスクを軽減し、用量を細かく調整することからリキシセナチド単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスクを軽減することも期待される。

今般、国内第 I 相臨床試験（PDY14115 試験）、国内第 III 相臨床試験（EFC14112 試験、EFC14113 試験及び EFC14114 試験）及びその他海外臨床試験の成績等により、本配合剤の 2 型糖尿病に対する有効性及び安全性が確認できたため、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

なお、本配合剤は本邦で既に製造販売承認されているランタス注及びリキスミア皮下注の各有効成分を 1:1 の配合比で混合した製剤であるのに対し、海外では異なる配合比の製剤を開発、製造販売承認を取得している。米国で 2016 年 11 月に販売名 Soliqua100/33（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg 含有）として初めて承認され、欧州で 2017 年 1 月に販売名 Suliqua（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 50 µg 含有並びにインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg 含有）として承認を取得し、現在 50 以上の国と地域で承認を取得している。

インスリン グラルギンの 100 単位/mL 製剤は、現在米国、欧州を含む 100 以上の国と地域で承認されている。リキシセナチドは現在米国、欧州を含む 70 以上の国と地域で承認されている。

なお、ランタス注とは有効成分の濃度が異なるランタス XR 注ソロスター（インスリン グラルギン 300 単位/mL 含有）が、本邦では 2015 年 7 月に承認されている。

1.2 開発の経緯

本内容については[Module 2.5.1]を参照のこと。非臨床試験計画概略については[Module 2.4.1]を、非臨床試験の総括及び結論は[Module 2.4.5]を参照のこと。

本医薬品製造販売承認申請における臨床データパッケージを図 1 に示した。また、開発の経緯図を図 2 に示した。

図 1 - 臨床データパッケージ

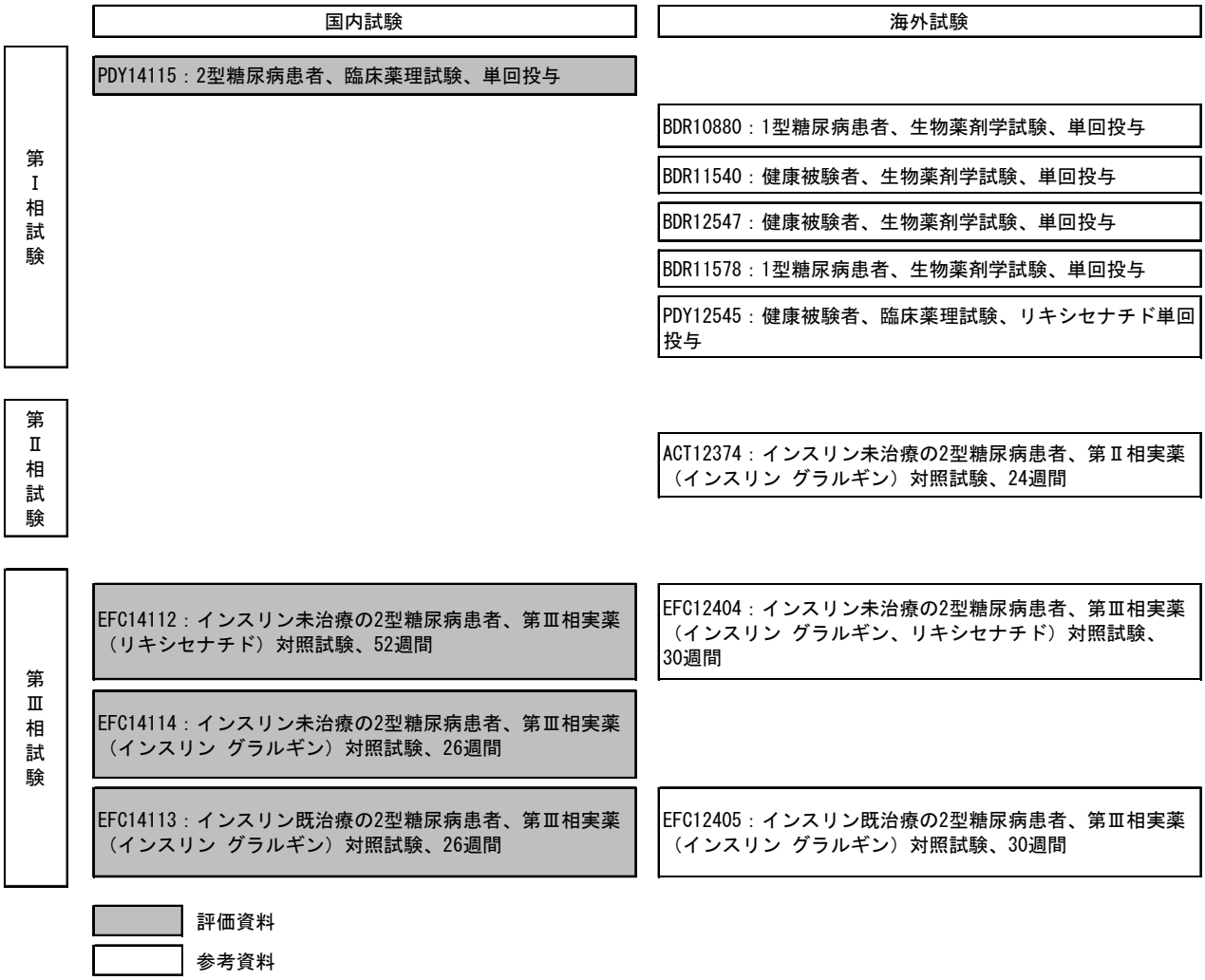


図 2 - 本配合剤に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目	
第三部	物理的化学的性質に係る試験	製剤
	規格及び試験方法	製剤
	安定性	製剤
第四部	薬理試験	効力薬理
		安全性薬理
	ADME	動物
	毒性試験	局所刺激性

[redacted]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
HOE901/AVE0010

資料区分	試験項目		
第五部	臨床試験	国内試験	第Ⅰ相試験
			第Ⅲ相試験

[redacted]

：　国内試験
：　外国試験
数字は開始及び終了月を示す。

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 6

目　　次

目　　次 2

表　目　次 3

1　　外国での承認(許可)及び使用状況 4

表　目　次

表 1　主要な国における承認状況 4

1　外国での承認(許可)及び使用状況

本申請におけるインスリン グラルギン(遺伝子組換え)／リキシセナチド配合剤(HOE901/AVE0010)は、既承認のインスリン　グラルギン（遺伝子組換え）（以下、「インスリン グラルギン」）100 単位/mL 製剤及びリキシセナチド製剤の各有効成分を 1：1 の配合比で混合した製剤（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 100 µg 含有）である。

一方、海外では異なる配合比の製剤を開発、製造販売承認を取得している。米国で 2016 年 11 月 21 日に SOLIQUA 100/33（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg 含有）として初めて承認され、欧州で 2017 年 1 月 11 日に Suliqua（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 50 µg 含有並びにインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg 含有）として承認を取得し、現在 50 以上の国と地域で承認を取得している。

主要な国における承認状況を表 1に示す。

なお、米国では、2019 年 2 月 27 日に、効能効果に経口血糖降下薬により十分な血糖コントロールが得られない患者を追加する一部変更承認を取得した。また、欧州では、海外で実施した第 IIIb 相臨床試験（EFC13794、グルカゴン様ペプチド 1[以下、「GLP-1」]受容体作動薬及びメトホルミン±ピオグリタゾン±SGLT-2 阻害薬によってコントロール不十分な成人の 2 型糖尿病患者を対象に、インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤の有効性及び安全性を評価する、26 週間の非盲検実薬対照並行群間ランダム化比較試験[及び、26 週間の配合剤単一群継続投与試験]）の結果を基に、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、効能効果に GLP-1 受容体作動薬により十分な血糖コントロールが得られない患者を追加するための承認申請（Type II variation）を行った。

表 1　主要な国における承認状況

	米国	EU （中央審査方式）	
承認年月日	2016 年 11 月 21 日	2017 年 1 月 11 日	
販売名	SOLIQUA 100/33	Suliqua 100 units/ml+50 micrograms/ml solution for injection in a pre-filled pen	Suliqua 100 units/ml+33 micrograms/ml solution for injection in a pre-filled pen
剤型・含量	Injection: 100 units of insulin glargine per mL and 33 mcg of lixisenatide per mL in a 3 mL single-patient-use pen.	Solution for injection (injection). SoloStar	

<table>
<tr><th></th><th>米国</th><th colspan="2">EU
（中央審査方式）</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Each pre-filled pen contains 300 units of insulin glargine and 150 micrograms lixisenatide in 3 ml solution.

Each ml contains 100 units of insulin glargine and 50 micrograms lixisenatide.

Each dose step contains 1 unit of insulin glargine and 0.5 micrograms of lixisenatide</td><td>Each pre-filled pen contains 300 units of insulin glargine and 100 micrograms Lixisenatide in 3 ml solution.

Each ml contains 100 units of insulin glargine and 33 micrograms lixisenatide.

Each dose step contains 1 unit of insulin glargine and 0.33 micrograms of lixisenatide</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>SOLIQUA 100/33 is a combination of a long-acting human insulin analog with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.</td><td colspan="2">Suliqua is indicated in combination with metformin for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control when this has not been provided by metformin alone or metformin combined with another oral glucose lowering medicinal product or with basal insulin.</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>• Inject subcutaneously once a day within the hour prior to the first meal of the day.
• SOLIQUA 100/33 pen delivers 15 units to 60 units per injection.
• Maximum daily dosage is 60 units (60 units of insulin glargine and 20 mcg of lixisenatide).
• Discontinue basal insulin or GLP-1 receptor agonist prior to initiation.
• In patients naïve to basal insulin or to a GLP-1 receptor agonist, currently on less than 30 units of basal insulin, or on a GLP-1 receptor agonist, the</td><td colspan="2"><u>Starting dose</u>

Therapy with basal insulin or oral glucose lowering medicinal product other than metformin should be discontinued prior to initiation of Suliqua.

The starting dose of Suliqua is based on previous anti-diabetic treatment, and in order not to exceed the recommended lixisenatide starting dose of 10 mcg:

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Previous therapy</th></tr>
<tr><th>Oral anti-diabetic treatment (insulin naïve patients)</th><th>Insulin glargine (100 units/ml)** ≥20 to <30 units</th><th>Insulin glargine (100 units/ml)** ≥30 to ≤60 units</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Starting dose and pen</td><td>Suliqua (10-40) pen</td><td>10 dose steps (10 units/5 mcg)*</td><td>20 dose steps (20 units/10 mcg)*</td><td></td></tr>
<tr><td>Suliqua (30-60) pen</td><td></td><td></td><td>30 dose steps (30 units/10 mcg)*</td></tr>
</table>
* units insulin glargine (100 units/ml) / mcg lixisenatide

** If a different basal insulin was used:

• For twice daily basal insulin or insulin glargine (300 units/ml), the total daily dose previously used should be reduced by 20% to choose the Suliqua starting dose.
• For any other basal insulin the same rule as for insulin glargine (100 units/ml) should be applied

The maximum daily dose is 60 units insulin glargine and 20 mcg lixisenatide corresponding to 60 dose steps.

Suliqua should be injected once a day within one hour prior to a</td></tr>
</table>

	米国	EU （中央審査方式）
	recommended starting dosage is 15 units subcutaneously once daily. • In patients inadequately controlled on 30 to 60 units of basal insulin, the starting dosage is 30 units subcutaneously once daily. • See Full Prescribing Information for titration recommendations. • Inject subcutaneously in abdominal area, thigh, or upper arm and rotate injection sites within the same region from one injection to the next. • Do not administer intravenously, intramuscularly, or by an infusion pump. • Do not dilute or mix with any other insulin products or solutions.	meal. It is preferable that the prandial injection is performed before the same meal every day, when the most convenient meal has been chosen. *Dosage titration* Suliqua is to be dosed in accordance with the individual patient's need for insulin. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. • If the patient starts with the Suliqua (10-40) pen, the dose may be titrated up to 40 dose steps with this pen. • For doses >40 dose steps/day titration must be continued with Suliqua (30-60) pen. • If the patient starts with the Suliqua (30-60) pen, the dose may be titrated up to 60 dose steps with this pen. • For total daily doses >60 dose steps/day, Suliqua must not be used. Patients adjusting the amount or timing of dosing should only do so under medical supervision with appropriate glucose monitoring. Method of administration Suliqua is to be injected subcutaneously in the abdomen, deltoid, or thigh. The injection sites should be rotated within the same region (abdomen, deltoid, or thigh) from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the Instructions for Use accompanying the package leaflet. Suliqua must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe to avoid dosing errors and potential overdose.

インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤の米国及び欧州の添付文書、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SOLIQUA 100/33 safely and effectively. See full prescribing information for SOLIQUA 100/33.

SOLIQUA® 100/33 (insulin glargine and lixisenatide injection), for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2016

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indication and Usage (1)	02/2019
Dosage and Administration (2)	02/2019

----------INDICATIONS AND USAGE----------

SOLIQUA 100/33 is a combination of a long-acting human insulin analog with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. (1)

Limitations of Use (1):

- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis.
- Not recommended for use in combination with any other product containing lixisenatide or another GLP-1 receptor agonist.
- Not for treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis.
- Not recommended for use in patients with gastroparesis.
- Has not been studied in combination with prandial insulin.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Inject subcutaneously once a day within the hour prior to the first meal of the day. (2.1)
- SOLIQUA 100/33 pen delivers 15 units to 60 units per injection. (2.1, 2.2)
- Maximum daily dosage is 60 units (60 units of insulin glargine and 20 mcg of lixisenatide). (2.1)
- Discontinue basal insulin or GLP-1 receptor agonist prior to initiation. (2.2)
- In patients naïve to basal insulin or to a GLP-1 receptor agonist, currently on less than 30 units of basal insulin, or on a GLP-1 receptor agonist, the recommended starting dosage is 15 units subcutaneously once daily. (2.2)
- In patients inadequately controlled on 30 to 60 units of basal insulin, the starting dosage is 30 units subcutaneously once daily. (2.2)
- See Full Prescribing Information for titration recommendations. (2.3)
- Inject subcutaneously in abdominal area, thigh, or upper arm and rotate injection sites within the same region from one injection to the next. (2.5)
- Do not administer intravenously, intramuscularly, or by an infusion pump. (2.5)
- Do not dilute or mix with any other insulin products or solutions. (2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 100 units of insulin glargine per mL and 33 mcg of lixisenatide per mL in a 3 mL single-patient-use pen. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- During episodes of hypoglycemia. (4)
- Hypersensitivity to SOLIQUA 100/33 either of the active drug substances (insulin glargine or lixisenatide), or any of its excipients. Hypersensitivity reactions including anaphylaxis have occurred with both lixisenatide and insulin glargine. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Anaphylaxis and serious hypersensitivity reactions*: Severe, life-threatening, and generalized allergic reactions can occur. Instruct patients to discontinue use if a reaction occurs and promptly seek medical attention. (5.1)
- *Pancreatitis*: Discontinue promptly if pancreatitis is suspected. Do not restart if pancreatitis is confirmed. (5.2)
- *Never share* a SOLIQUA 100/33 prefilled pen between patients, even if the needle is changed. (5.3)
- *Hyperglycemia or hypoglycemia with changes in SOLIQUA 100/33 regimen*: Carry out under close medical supervision. (5.4)
- *Overdose due to medication errors*: SOLIQUA 100/33 contains two drugs. Instruct patients to always check the label before each injection since accidental mix-ups with insulin-containing products can occur. Do not exceed the maximum dose or use with other GLP-1 receptor agonists. (5.5)
- *Hypoglycemia*: May be life-threatening. Increase frequency of glucose monitoring with changes to: insulin dosage, coadministered glucose lowering medications, meal pattern, physical activity; and in patients with renal or hepatic impairment and hypoglycemia unawareness. (5.6)
- *Acute kidney injury*: Monitor renal function in patients with renal impairment and in patients with severe GI adverse reactions. Use is not recommended in patients with end-stage renal disease. (5.7)
- *Immunogenicity*: Patients may develop antibodies to insulin glargine and lixisenatide. If there is worsening glycemic control or failure to achieve targeted glycemic control, significant injection-site reactions or allergic reactions, alternative antidiabetic therapy should be considered. (5.8)
- *Hypokalemia*: May be life-threatening. Monitor potassium levels in patients at risk of hypokalemia and treat if indicated. (5.9)
- *Fluid retention and heart failure with use of thiazolidinediones (TZDs)*: Observe for signs and symptoms of heart failure; consider dosage reduction or discontinuation if heart failure occurs. (5.10)
- *Macrovascular outcomes*: Clinical studies have not shown macrovascular risk reduction with SOLIQUA 100/33. (5.11)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with SOLIQUA 100/33 include hypoglycemia, nausea, nasopharyngitis, diarrhea, upper respiratory tract infection, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact sanofi-aventis at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- *Drugs that affect glucose metabolism*: Adjustment of SOLIQUA 100/33 dosage may be needed; closely monitor blood glucose. (7.1)
- *Antiadrenergic Drugs* (e.g., beta-blockers, clonidine, guanethidine, and reserpine): Hypoglycemia signs and symptoms may be reduced. (7.1)
- *Effects of delayed gastric emptying on oral medications*: Lixisenatide delays gastric emptying which may impact absorption of concomitantly administered oral medications. Oral contraceptives and other medications such as antibiotics and acetaminophen should be taken at least 1 hour prior to SOLIQUA 100/33 administration or 11 hours after. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- *Pregnancy*: SOLIQUA 100/33 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 02/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosage Information
2.2 Recommended Starting Dose
2.3 Titration of SOLIQUA 100/33
2.4 Missed Doses
2.5 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Anaphylaxis and Serious Hypersensitivity Reactions
5.2 Pancreatitis
5.3 Never Share a SOLIQUA 100/33 Prefilled Pen Between Patients
5.4 Hyperglycemia or Hypoglycemia with Changes in Insulin Regimen
5.5 Overdose Due to Medication Errors
5.6 Hypoglycemia
5.7 Acute Kidney Injury
5.8 Immunogenicity
5.9 Hypokalemia
5.10 Fluid Retention and Heart Failure with Concomitant Use of PPAR-gamma Agonists
5.11 Macrovascular Outcomes
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Medications that Can Affect Glucose Metabolism
7.2 Effects of Delayed Gastric Emptying on Oral Medications
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy

8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
8.8 Patients with Gastroparesis
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Overview of Clinical Studies
14.2 Clinical Study in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on OAD Treatment
14.3 Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Basal Insulin
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SOLIQUA 100/33 is a combination of insulin glargine and lixisenatide and is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use:

- SOLIQUA 100/33 has not been studied in patients with a history of pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis.
- SOLIQUA 100/33 is not recommended for use in combination with any other product containing a GLP-1 receptor agonist *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- SOLIQUA 100/33 is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.
- SOLIQUA 100/33 has not been studied in patients with gastroparesis and is not recommended in patients with gastroparesis.
- SOLIQUA 100/33 has not been studied in combination with prandial insulin.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage Information

- SOLIQUA 100/33 is a combination of insulin glargine and lixisenatide.
- Administer SOLIQUA 100/33 subcutaneously once a day within the hour prior to the first meal of the day.
- The SOLIQUA 100/33 pen delivers doses from 15 to 60 units in a single injection. Table 1 presents the units insulin glargine and the micrograms of lixisenatide in each dosage of SOLIQUA 100/33 *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- The maximum dose of SOLIQUA 100/33 is 60 units daily (60 units insulin glargine/20 mcg lixisenatide) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.2 Recommended Starting Dose

In patients naive to basal insulin or to a GLP-1 receptor agonist, currently on a GLP-1 receptor agonist, or currently on less than 30 units of basal insulin daily:

- Discontinue therapy with basal insulin or a GLP-1 receptor agonist prior to initiation of SOLIQUA 100/33.
- The recommended starting dosage of SOLIQUA 100/33 is 15 units (15 units insulin glargine/5 mcg lixisenatide) given subcutaneously once daily.

In patients currently on 30 to 60 units of basal insulin daily, with or without a GLP-1 receptor agonist:

- Discontinue therapy with basal insulin or GLP-1 receptor agonist prior to initiation of SOLIQUA 100/33.
- The recommended starting dosage of SOLIQUA 100/33 is 30 units (30 units insulin glargine/10 mcg lixisenatide) given subcutaneously once daily.

Table 1: Units of Insulin Glargine and Micrograms of Lixisenatide in Each Dosage of SOLIQUA 100/33

SOLIQUA 100/33 (dose window display)*	Insulin glargine component dose	Lixisenatide component dose	Comment
2	---	---	Safety test dose – not for injection
15	**15 units**	**5 mcg**	**Recommended starting dosage for patients naive to basal insulin or GLP-1 receptor agonist, currently on GLP-1 receptor agonist, or currently on less than 30 units of basal insulin daily**
16	16 units	5.3 mcg	
17	17 units	5.7 mcg	
18	18 units	6 mcg	
19	19 units	6.3 mcg	
20	20 units	6.7 mcg	
21	21 units	7 mcg	
22	22 units	7.3 mcg	
23	23 units	7.7 mcg	
24	24 units	8 mcg	
25	25 units	8.3 mcg	
26	26 units	8.7 mcg	
27	27 units	9 mcg	
28	28 units	9.3 mcg	
29	29 units	9.7 mcg	
30	**30 units**	**10 mcg**	**Recommended starting dosage for patients currently on 30 to 60 units of basal insulin daily, with or without a GLP-1 receptor agonist:**
31	31 units	10.3 mcg	
32	32 units	10.7 mcg	
33	33 units	11 mcg	
34	34 units	11.3 mcg	
35	35 units	11.7 mcg	
36	36 units	12 mcg	
37	37 units	12.3 mcg	
38	38 units	12.7 mcg	
39	39 units	13 mcg	
40	40 units	13.3 mcg	
41	41 units	13.7 mcg	
42	42 units	14 mcg	
43	43 units	14.3 mcg	
44	44 units	14.7 mcg	
45	45 units	15 mcg	
46	46 units	15.3 mcg	
47	47 units	15.7 mcg	
48	48 units	16 mcg	
49	49 units	16.3 mcg	
50	50 units	16.7 mcg	
51	51 units	17 mcg	
52	52 units	17.3 mcg	
53	53 units	17.7 mcg	

SOLIQUA 100/33 (dose window display)*	Insulin glargine component dose	Lixisenatide component dose	Comment
54	54 units	18 mcg	
55	55 units	18.3 mcg	
56	56 units	18.7 mcg	
57	57 units	19 mcg	
58	58 units	19.3 mcg	
59	59 units	19.7 mcg	
60	**60 units**	**20 mcg**	**Maximum daily dosage *[see Warnings and Precautions (5.5)]***

* The dose window on the SOLIQUA 100/33 pen displays numbers for the even units and displays lines for the odd units.

2.3 Titration of SOLIQUA 100/33

- After starting with the recommended dosage of SOLIQUA 100/33, *[see Dosage and Administration (2.2)]*, titrate the dosage upwards or downwards by **two to four units** (see Table 2) every week based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal until the desired fasting plasma glucose is achieved.
- To minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia, additional titration may be needed with changes in physical activity, meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), or renal or hepatic function; during acute illness; or when used with other medications *[see Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7)]*.

Table 2: Recommended Titration of SOLIQUA 100/33 (Every Week)*

Self-Monitored Fasting Plasma Glucose	SOLIQUA 100/33 Dosage Adjustment
Above target range	+2 units (2 units of insulin glargine and 0.66 mcg of lixisenatide) to +4 units (4 units insulin glargine and 1.32 mcg lixisenatide)
Within target range	0 units
Below target range	-2 units (2 units of insulin glargine and 0.66 mcg of lixisenatide) to -4 units (4 units of insulin glargine and 1.32 mcg lixisenatide)

* The recommended SOLIQUA 100/33 dosage is between 15 to 60 units (see Table 1).

2.4 Missed Doses

Instruct patients who miss a dose of SOLIQUA 100/33 to resume the once-daily regimen as prescribed with the next scheduled dose. Do not administer an extra dose or increase the dose to make up for the missed dose.

2.5 Important Administration Instructions

- The SOLIQUA 100/33 prefilled pen is for single-patient-use only *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Train patients on proper use and injection technique before initiating SOLIQUA 100/33.

- Always check the SOLIQUA 100/33 label before administration *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Visually inspect for particulate matter and discoloration prior to administration. Only use SOLIQUA 100/33 if the solution is clear and colorless to almost colorless.
- Inject SOLIQUA 100/33 subcutaneously into the abdominal area, thigh, or upper arm.
- Rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- Do not administer intravenously, intramuscularly, or via an insulin pump.
- Use SOLIQUA 100/33 with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose.
- The SOLIQUA 100/33 pen dials in 1 unit increments.
- Do not dilute or mix SOLIQUA 100/33 with any other insulin or solution.
- Do not split the dose of SOLIQUA 100/33.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SOLIQUA 100/33 injection: 100 units insulin glargine per mL and 33 mcg lixisenatide per mL is available as a clear, colorless to almost colorless solution in a 3 mL prefilled, disposable, single-patient-use SoloStar® pen.

4 CONTRAINDICATIONS

SOLIQUA 100/33 is contraindicated:

- During episodes of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- In patients with hypersensitivity to SOLIQUA 100/33, either of the active drug substances (insulin glargine or lixisenatide), or any of its excipients. Hypersensitivity reactions including anaphylaxis have occurred with both lixisenatide and insulin glargine *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis and Serious Hypersensitivity Reactions

In clinical trials of lixisenatide, a component of SOLIQUA 100/33, there have been cases of anaphylaxis (frequency of 0.1% or 10 cases per 10,000 patient-years) and other serious hypersensitivity reactions including angioedema. Severe, life-threatening, generalized allergic reactions, including anaphylaxis, generalized skin reactions, angioedema, bronchospasm, hypotension, and shock can occur with insulins, including insulin glargine, a component of SOLIQUA 100/33 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Inform and closely monitor patients with a history of anaphylaxis or angioedema with another GLP-1 receptor agonist for allergic reactions, because it is unknown whether such patients will be predisposed to anaphylaxis with lixisenatide. SOLIQUA 100/33 is contraindicated in patients with known hypersensitivity to lixisenatide or insulin glargine *[see Contraindications (4)]*. If a hypersensitivity reaction occurs, the patient should discontinue SOLIQUA 100/33 and promptly seek medical attention.

5.2 Pancreatitis

Acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis, has been reported postmarketing in patients treated with GLP-1 receptor agonists. In clinical trials of lixisenatide, a component of SOLIQUA 100/33, there were 21 cases of pancreatitis among lixisenatide-treated patients and 14 cases in comparator-treated patients (incidence rate of 21 vs 17 per 10,000 patient-years). Lixisenatide cases were reported as acute pancreatitis (n=3), pancreatitis (n=12), chronic pancreatitis (n=5), and edematous pancreatitis (n=1). Some patients had risk factors for pancreatitis, such as a history of cholelithiasis or alcohol abuse.

After initiation of SOLIQUA 100/33, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis (including persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back and which may or may not be accompanied by vomiting). If pancreatitis is suspected, promptly discontinue SOLIQUA 100/33 and initiate appropriate management. If pancreatitis is confirmed, restarting SOLIQUA 100/33 is not recommended. Consider antidiabetic therapies other than SOLIQUA 100/33 in patients with a history of pancreatitis.

5.3 Never Share a SOLIQUA 100/33 Prefilled Pen Between Patients

SOLIQUA 100/33 prefilled pens must never be shared between patients, even if the needle is changed. Sharing of the pen poses a risk for transmission of blood-borne pathogens.

5.4 Hyperglycemia or Hypoglycemia with Changes in Insulin Regimen

Changes in SOLIQUA 100/33 regimen may affect glycemic control and predispose to hypoglycemia or hyperglycemia. These changes should be made cautiously and only under close medical supervision, and the frequency of blood glucose monitoring should be increased. Adjustments in concomitant oral antidiabetic treatment may be needed. When converting from basal insulin therapy or a GLP-1 receptor agonist to SOLIQUA 100/33 follow dosing recommendations *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

5.5 Overdose Due to Medication Errors

SOLIQUA 100/33 contains two drugs: insulin glargine and lixisenatide. Administration of more than 60 units of SOLIQUA 100/33 daily can result in overdose of the lixisenatide component. Do not exceed the 20 mcg maximum recommended dose of lixisenatide or use with other glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Accidental mix-ups between insulin products have been reported. To avoid medication errors between SOLIQUA 100/33 (an insulin-containing product) and other insulins, instruct patients to always check the insulin label before each injection.

5.6 Hypoglycemia

Hypoglycemia is the most common adverse reaction associated with insulin-containing products, including SOLIQUA 100/33 *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Severe hypoglycemia can cause seizures, may be life-threatening or cause death. Hypoglycemia can impair concentration ability and reaction time; this may place an individual and others at risk in situations where these abilities are important (e.g., driving or operating other machinery). SOLIQUA 100/33 (an insulin-containing product), or any insulin, should not be used during episodes of hypoglycemia *[see Contraindications (4)]*.

Hypoglycemia can happen suddenly and symptoms may differ in each individual and change over time in the same individual. Symptomatic awareness of hypoglycemia may be less pronounced in patients with longstanding diabetes, in patients with diabetic nerve disease, in

patients using medications that block the sympathetic nervous system (e.g., beta-blockers) *[see Drug Interactions (7.1)]*, or in patients who experience recurrent hypoglycemia.

Risk Factors for Hypoglycemia

The risk of hypoglycemia generally increases with intensity of glycemic control. The risk of hypoglycemia after an injection is related to the duration of action of the insulin and, in general, is highest when the glucose lowering effect of the insulin is maximal. As with all insulin-containing preparations, the glucose lowering effect time course of SOLIQUA 100/33 may vary in different individuals or at different times in the same individual and depends on many conditions, including the area of injection as well as the injection-site blood supply and temperature *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Other factors which may increase the risk of hypoglycemia include changes in meal pattern (e.g., macronutrient content or timing of meals), changes in level of physical activity, or changes to coadministered medication *[see Drug Interactions (7.1)]*. Patients with renal or hepatic impairment may be at higher risk of hypoglycemia *[see Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]*.

Risk Mitigation Strategies for Hypoglycemia

Patients and caregivers must be educated to recognize and manage hypoglycemia. Self-monitoring of blood glucose plays an essential role in the prevention and management of hypoglycemia. In patients at higher risk for hypoglycemia and patients who have reduced symptomatic awareness of hypoglycemia, increased frequency of blood glucose monitoring is recommended.

The long-acting effect of the insulin glargine component of SOLIQUA 100/33 may delay recovery from hypoglycemia.

5.7 Acute Kidney Injury

Acute kidney injury and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis, has been reported postmarketing in patients treated with GLP-1 receptor agonists, such as lixisenatide, a component of SOLIQUA 100/33. Some of these events were reported in patients without known underlying renal disease. A majority of the reported events occurred in patients who had experienced nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration.

Monitor renal function when initiating or escalating doses of SOLIQUA 100/33 in patients with renal impairment and in patients reporting severe gastrointestinal reactions. Advise patients of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion. SOLIQUA 100/33 is not recommended in patients with end-stage renal disease *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.8 Immunogenicity

Patients may develop antibodies to insulin and lixisenatide, components of SOLIQUA 100/33, following treatment. A pooled analysis of studies of lixisenatide-treated patients showed that 70% were antibody positive at Week 24. In the subset of patients (2.4%) with the highest antibody concentrations (>100 nmol/L), an attenuated glycemic response was observed. A higher incidence of allergic reactions and injection-site reactions occurred in antibody positive patients *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2)]*.

If there is worsening glycemic control or failure to achieve targeted glycemic control, significant injection-site reactions or allergic reactions, alternative antidiabetic therapy should be considered.

5.9 Hypokalemia

All insulin-containing products, including SOLIQUA 100/33, cause a shift in potassium from the extracellular to intracellular space, possibly leading to hypokalemia. Untreated hypokalemia may cause respiratory paralysis, ventricular arrhythmia, and death. Monitor potassium levels in patients at risk for hypokalemia if indicated (e.g., patients using potassium-lowering medications, patients taking medications sensitive to serum potassium concentrations).

5.10 Fluid Retention and Heart Failure with Concomitant Use of PPAR-gamma Agonists

Thiazolidinediones (TZDs), which are peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma agonists, can cause dose-related fluid retention, particularly when used in combination with insulin-containing products, including SOLIQUA 100/33. Fluid retention may lead to or exacerbate heart failure. Patients treated with insulin-containing products, including SOLIQUA 100/33, and a PPAR-gamma agonist should be observed for signs and symptoms of heart failure. If heart failure develops, it should be managed according to current standards of care, and discontinuation or dose reduction of the PPAR-gamma agonist must be considered.

5.11 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing macrovascular risk reduction with SOLIQUA 100/33.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere:

- Anaphylaxis and Serious Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Acute Kidney Injury *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trial of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of SOLIQUA 100/33 (n=834, with a mean treatment duration of 203 days) has been evaluated in two clinical studies (30 weeks duration) in type 2 diabetes patients. The studies, Study A and B *[see Clinical Studies (14)]*, had the following characteristics: mean age was approximately 59 years; approximately 50% were male, 90% were Caucasian, 6% were Black or African American, and 18% were Hispanic. The mean duration of diabetes was 10.3 years, mean HbA1c at screening for Study A was 8.2 and Study B was 8.5. The mean BMI at baseline was 32 kg/m^2. Baseline eGFR was ≥60 mL/min in 87.2% of the pooled study population and mean baseline eGFR was 83.0 mL/min/1.73 m^2.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of SOLIQUA 100/33–Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from Two Pooled Clinical Trials

	SOLIQUA 100/33, % (n=834)
Nausea	10.0
Nasopharyngitis	7.0
Diarrhea	7.0
Upper respiratory tract infection	5.5
Headache	5.4

Hypoglycemia

Hypoglycemia is the most commonly observed adverse reaction in patients using insulin, and insulin-containing products including SOLIQUA 100/33 *[see Warnings and Precautions (5.6)]*. The rates of reported hypoglycemia depend on the definition of hypoglycemia used, diabetes type, insulin dose, intensity of glucose control, background therapies, and other intrinsic and extrinsic patient factors. For these reasons, comparing rates of hypoglycemia in clinical trials for SOLIQUA 100/33 with the incidence of hypoglycemia for other products may be misleading and also, may not be representative of hypoglycemia rates that will occur in clinical practice.

In the SOLIQUA 100/33 program, severe hypoglycemia was defined as an event requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions and documented symptomatic hypoglycemia was defined as an event with typical symptoms of hypoglycemia accompanied by a self-monitored plasma glucose value equal to or less than 70 mg/dL (see Table 4).

No clinically important differences in risk of severe hypoglycemia between SOLIQUA 100/33 and comparators were observed in clinical trials.

Table 4: Hypoglycemic Episodes in SOLIQUA-Treated Patients with T2DM

	SOLIQUA 100/33 Study A N=469	SOLIQUA 100/33 Study B N=365
Severe symptomatic hypoglycemia* (%)	0	1.1
Hypoglycemia (Self-monitored plasma glucose <54 mg/dL) (%)	8.1	17.8

* Defined as an event requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions

Gastrointestinal Adverse Reactions

Gastrointestinal adverse reactions are the most commonly observed adverse reaction in patients using lixisenatide. Gastrointestinal adverse reactions occur more frequently at the beginning of SOLIQUA 100/33 therapy. Gastrointestinal adverse reactions including nausea, diarrhea, vomiting, constipation, dyspepsia, gastritis, abdominal pain, flatulence, gastroesophageal reflux disease, abdominal distension, and decreased appetite have been reported in patients treated with SOLIQUA 100/33.

In Study A, vomiting was 6.4% in the lixisenatide-treated patients vs 3.2% in the SOLIQUA 100/33–treated patients and 1.5% in the insulin glargine-treated patients; nausea was 24% in the

lixisenatide-treated patients vs 9.6% in the SOLIQUA 100/33–treated patients and 3.6% in the insulin glargine-treated patients.

Lipodystrophy

Administration of insulin subcutaneously, including SOLIQUA 100/33, has resulted in lipoatrophy (depression in the skin) or lipohypertrophy (enlargement or thickening of tissue) in some patients *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Anaphylaxis and Hypersensitivity

Lixisenatide

In the lixisenatide development program anaphylaxis cases were adjudicated. Anaphylaxis was defined as a skin or mucosal lesion of acute onset associated with at least 1 other organ system involvement. Symptoms such as hypotension, laryngeal edema or severe bronchospasm could be present but were not required for the case definition. More cases adjudicated as meeting the definition for anaphylaxis occurred in lixisenatide-treated patients (incidence rate of 0.2% or 16 cases per 10,000 patient years) than placebo-treated patient (incidence rate of 0.1% or 7 cases per 10,000 patient years).

Allergic reactions (such as anaphylactic reaction, angioedema, and urticaria) adjudicated as possibly related to the study medication were observed more frequently in lixisenatide-treated patients (0.4%) than placebo-treated patients (0.2%) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Insulin glargine

Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, generalized skin reactions, angioedema, bronchospasm, hypotension, and shock may occur with any insulin, including SOLIQUA 100/33, and may be life threatening.

Injection-Site Reactions

As with any insulin or GLP-1 receptor agonist–containing product, patients taking SOLIQUA 100/33 may experience injection-site reactions, including injection-site hematoma, pain, hemorrhage, erythema, nodules, swelling, discoloration, pruritus, warmth, and injection-site mass. In the clinical program the proportion of injection-site reactions occurring in patients treated with SOLIQUA 100/33 was 1.7%.

Insulin Initiation and Intensification of Glucose Control

Intensification or rapid improvement in glucose control has been associated with a transitory, reversible ophthalmologic refraction disorder, worsening of diabetic retinopathy, and acute painful peripheral neuropathy. However, long-term glycemic control decreases the risk of diabetic retinopathy and neuropathy.

Peripheral Edema

Some patients taking insulin glargine, a component of SOLIQUA 100/33 have experienced sodium retention and edema, particularly if previously poor metabolic control is improved by intensified insulin therapy.

Weight Gain

Weight gain can occur with insulin-containing products, including SOLIQUA 100/33, and has

been attributed to the anabolic effects of insulin.

6.2 Immunogenicity

SOLIQUA 100/33

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to SOLIQUA 100/33 in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

After 30 weeks of treatment with SOLIQUA 100/33 in two phase 3 trials, the incidence of formation of anti-insulin glargine antibodies was 21.0% and 26.2%. In approximately 93% of the patients, anti-insulin glargine antibodies showed cross-reactivity to human insulin. The incidence of formation of anti-lixisenatide antibodies was approximately 43%.

Lixisenatide

In the pool of 9 placebo-controlled studies, 70% of patients exposed to lixisenatide tested positive for anti-lixisenatide antibodies during the trials. In the subset of patients (2.4%) with the highest antibody concentrations (>100 nmol/L), an attenuated glycemic response was observed. A higher incidence of allergic reactions and injection-site reactions occurred in antibody positive patients *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Anti-lixisenatide antibody characterization studies have demonstrated the potential for development of antibodies cross-reactive with endogenous GLP-1 and glucagon, but their incidence has not been fully determined and the clinical significance of these antibodies is not currently known.

No information regarding the presence of neutralizing antibodies is currently available.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Medications that Can Affect Glucose Metabolism

A number of medications affect glucose metabolism and may require dose adjustment of SOLIQUA 100/33 and particularly close monitoring.

Drugs That May Increase the Risk of Hypoglycemia	
Drugs:	Antidiabetic agents, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blocking agents, disopyramide, fibrates, fluoxetine, monoamine oxidase inhibitors, pentoxifylline, pramlintide, propoxyphene, salicylates, somatostatin analogs (e.g., octreotide), and sulfonamide antibiotics.
Intervention:	Dose reductions and increased frequency of glucose monitoring may be required when SOLIQUA 100/33 is coadministered with these drugs.
Drugs That May Decrease the Blood Glucose Lowering Effect of SOLIQUA 100/33	
Drugs:	Atypical antipsychotics (e.g., olanzapine and clozapine), corticosteroids, danazol, diuretics, estrogens, glucagon, isoniazid, niacin, oral contraceptives, phenothiazines, progestogens (e.g., in oral contraceptives), protease inhibitors, somatropin, sympathomimetic agents (e.g., albuterol, epinephrine, terbutaline), and thyroid hormones.
Intervention:	Dose increases and increased frequency of glucose monitoring may be required when

	SOLIQUA 100/33 is coadministered with these drugs.
Drugs That May Increase or Decrease the Blood Glucose Lowering Effect of SOLIQUA 100/33	
Drugs:	Alcohol, beta-blockers, clonidine, and lithium salts. Pentamidine may cause hypoglycemia, which may sometimes be followed by hyperglycemia.
Intervention:	Dose adjustment and increased frequency of glucose monitoring may be required when SOLIQUA 100/33 is coadministered with these drugs.
Drugs That May Blunt Signs and Symptoms of Hypoglycemia	
Drugs:	Beta-blockers, clonidine, guanethidine, and reserpine.
Intervention:	Increased frequency of glucose monitoring may be required when SOLIQUA 100/33 is coadministered with these drugs.

7.2 Effects of Delayed Gastric Emptying on Oral Medications

Lixisenatide containing products, including SOLIQUA 100/33, delays gastric emptying which may reduce the rate of absorption of orally administered medications. Use caution when coadministering oral medications that have a narrow therapeutic ratio or that require careful clinical monitoring. These medications should be adequately monitored when concomitantly administered with lixisenatide. If such medications are to be administered with food, patients should be advised to take them with a meal or snack when lixisenatide is not administered.

- Antibiotics, acetaminophen, or other medications that are particularly dependent on threshold concentrations for efficacy or for which a delay in effect is undesirable should be administered at least 1 hour before SOLIQUA 100/33 injection *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Oral contraceptives should be taken at least 1 hour before SOLIQUA 100/33 administration or 11 hours after *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to lixisenatide, a component of SOLIQUA 100/33, during pregnancy. SOLIQUA 100/33 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

The limited available data with SOLIQUA 100/33 and lixisenatide in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Published studies with insulin glargine use during pregnancy have not reported a clear association with insulin glargine and major birth defect or miscarriage risk *[see Data]*. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy *[see Clinical Considerations]*.

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

The estimated background risk of major birth defects is 6%-10% in women with pregestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20%-25% in women with a

HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Clinical considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

Data

Human data

Insulin glargine

Published data do not report a clear association with insulin glargine and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when insulin glargine is used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish the absence of any risk because of methodological limitations including small sample size and some lacking comparator groups.

Animal data

Animal reproduction studies were not conducted with the combined products in SOLIQUA 100/33. The following data are based on studies conducted with the individual components of SOLIQUA 100/33.

Lixisenatide

In pregnant rats receiving twice daily subcutaneous doses of 2.5, 35, or 500 mcg/kg during organogenesis (gestation day 6 to 17), fetuses were present with visceral closure defects (e.g., microphthalmia, bilateral anophthalmia, diaphragmatic hernia) and stunted growth. Impaired ossification associated with skeletal malformations (e.g., bent limbs, scapula, clavicle, and pelvis) were observed at ≥2.5 mcg/kg/dose, resulting in systemic exposure that is 1-time the 20 mcg/day clinical dose, based on plasma AUC. Decreases in maternal body weight, food consumption, and motor activity were observed concurrent with the adverse fetal findings, which confounds the interpretation of relevance of these malformations to the human risk assessment. Placental transfer of lixisenatide to developing rat fetuses is low with a concentration ratio in fetal/maternal plasma of 0.1%.

In pregnant rabbits receiving twice daily subcutaneous doses of 2.5, 25, 250 mcg/kg during organogenesis (gestation day 6 to 18), fetuses were present with multiple visceral and skeletal malformations, including closure defects, at ≥5 mcg/kg/day or systemic exposures that are 6-times the 20 mcg/day highest clinical dose, based on plasma AUC. Decreases in maternal body weight, food consumption, and motor activity were observed concurrent with the fetal findings, which confounds the interpretation of relevance of these malformations to the human risk assessment. Placental transfer of lixisenatide to developing rabbit fetuses is low with a concentration ratio in fetal/maternal plasma of ≤0.3%. In a second study in pregnant rabbits, no drug-related malformations were observed from twice daily subcutaneous doses of 0.15, 1.0, and

2.5 mcg/kg administered during organogenesis, resulting in systemic exposures up to 9-times the clinical exposure at 20 mcg/day, based on plasma AUC.

In pregnant rats given twice daily subcutaneous doses of 2, 20, or 200 mcg/kg from gestation day 6 through lactation, decreases in maternal body weight, food consumption, and motor activity were observed at all doses. Skeletal malformations and increased pup mortality were observed at 400 mcg/kg/day, which is approximately 200-times the 20 mcg/day clinical dose based on mcg/m^2.

Insulin glargine

Subcutaneous reproduction and teratology studies have been performed with insulin glargine and regular human insulin in rats and Himalayan rabbits. Insulin glargine was given to female rats before mating, during mating, and throughout pregnancy at doses up to 0.36 mg/kg/day, which is approximately 2-times the recommended human subcutaneous high dose of 60 units/day (0.0364 mg/kg/day), based on mg/m^2. In rabbits, doses up to 0.072 mg/kg/day, which is approximately 1-times the maximum recommended human subcutaneous dose of 60 units/day (0.0364 mg/kg/day), based on mg/m^2, were administered during organogenesis. The effects of insulin glargine did not generally differ from those observed with regular human insulin in rats or rabbits. However, in rabbits, five fetuses from two litters of the high-dose group exhibited dilation of the cerebral ventricles. Fertility and early embryonic development appeared normal.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of lixisenatide and insulin glargine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous insulin is present in human milk. Lixisenatide is present in rat milk *[see Data]*.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SOLIQUA 100/33 and any potential adverse effects on the breastfed child from SOLIQUA 100/33 or from the underlying maternal condition.

Data

Lixisenatide

A study in lactating rats showed low (9.4%) transfer of lixisenatide and its metabolites into milk and negligible (0.01%) levels of unchanged lixisenatide peptide in the gastric contents of weaning offspring.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SOLIQUA 100/33 have not been established in pediatric patients below 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects (n=834) in controlled clinical studies of patients with type 2 diabetes, who were treated with SOLIQUA 100/33, 25.2% (n=210) were ≥65 years of age and 4% (n=33) were ≥75 years of age. No overall differences in effectiveness and safety were observed in the subgroup analyses across the age groups.

Nevertheless, caution should be exercised when SOLIQUA 100/33 is administered to geriatric patients. In elderly patients with diabetes, the initial dosing, dose increments, and maintenance dosage should be conservative to avoid hypoglycemic reactions. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly.

8.6 Renal Impairment

Frequent glucose monitoring and dose adjustment may be necessary for SOLIQUA 100/33 in patients with renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Insulin Glargine

Some studies with human insulin have shown increased circulating levels of insulin in patients with renal failure.

Lixisenatide

In patients with mild and moderate renal impairment no dose adjustment is required but close monitoring for lixisenatide related adverse reactions and for changes in renal function is recommended because of higher incidences of hypoglycemia, nausea and vomiting that were observed in these patients. Increased gastrointestinal adverse reactions may lead to dehydration and acute renal failure and worsening of chronic failure in these patients.

Clinical experience in patients with severe renal impairment is limited as there were only 5 patients with severe renal impairment (eGFR 15 to less than 30 mL/min/1.73 m^2) exposed to lixisenatide in all controlled studies. Lixisenatide exposure was higher in these patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Patients with severe renal impairment exposed to lixisenatide should be closely monitored for occurrence of gastrointestinal adverse reactions and for changes in renal function.

There is no therapeutic experience in patients with end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2), and it is not recommended to use SOLIQUA 100/33 in this population.

8.7 Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of SOLIQUA 100/33 has not been studied. Frequent glucose monitoring and dose adjustment may be necessary for SOLIQUA 100/33 in patients with hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

8.8 Patients with Gastroparesis

Lixisenatide, one of the components of SOLIQUA 100/33, slows gastric emptying. Patients with preexisting gastroparesis were excluded from clinical trials of SOLIQUA 100/33. SOLIQUA 100/33 is not recommended in patients with severe gastroparesis.

10 OVERDOSAGE

Insulin Glargine

Excess insulin administration may cause hypoglycemia and hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.6, 5.9)]*. Mild episodes of hypoglycemia can usually be treated with oral carbohydrates. Adjustments in drug dosage, meal patterns, or exercise may be needed.

More severe episodes of hypoglycemia with coma, seizure, or neurologic impairment may be treated with intramuscular/subcutaneous glucagon or concentrated intravenous glucose. After

apparent clinical recovery from hypoglycemia, continued observation and additional carbohydrate intake may be necessary to avoid recurrence of hypoglycemia. Hypokalemia must be corrected appropriately.

Lixisenatide

During clinical studies, doses up to 30 mcg of lixisenatide twice daily (3 times the daily recommended dose) 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 SOLIQUA 100/33 dose should be reduced to the prescribed dose.

11 DESCRIPTION

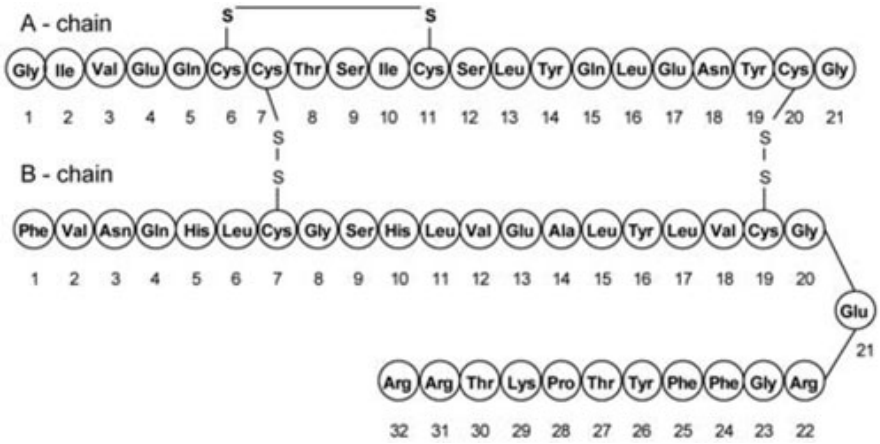
SOLIQUA 100/33 (insulin glargine and lixisenatide injection), for subcutaneous use, is a combination of a long-acting basal insulin analog, insulin glargine, and a GLP-1 receptor agonist, lixisenatide.

Each SOLIQUA 100/33 prefilled single-patient disposable pen contains 300 units of insulin glargine and 100 mcg of lixisenatide in 3 mL of a clear, colorless to almost colorless, sterile, and aqueous solution. Each mL of solution contains 100 units insulin glargine and 33 mcg lixisenatide.

SOLIQUA 100/33 contains the following inactive ingredients (per mL): 3 mg of methionine, 2.7 mg of metacresol, 20 mg of glycerol, 30 mcg of zinc, hydrochloric acid, sodium hydroxide and water for injection.

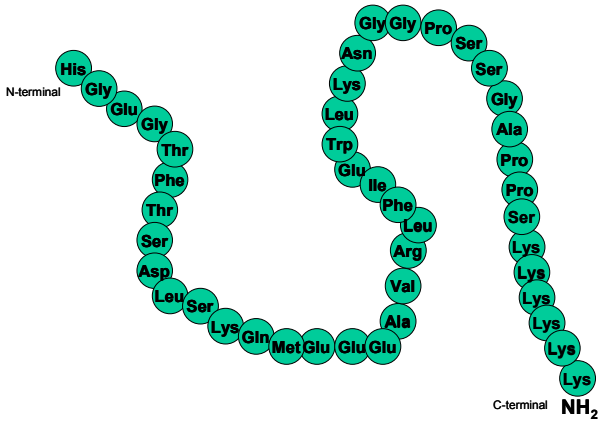
Insulin Glargine

Insulin glargine is a human insulin analog produced by recombinant DNA technology utilizing a non-pathogenic laboratory strain of *Escherichia coli* (K12) as the production organism. Insulin glargine differs from human insulin in that the amino acid asparagine at position A21 is replaced by glycine and two arginines are added at the C-terminus of the B-chain. Insulin glargine has low aqueous solubility at neutral pH. At pH 4 insulin glargine is completely soluble. Chemically, insulin glargine is 21^{A}-Gly-30^{B}a-L-Arg-30^{B}b-L-Arg-human insulin and has the empirical formula $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$ and a molecular weight of 6063. Insulin glargine has the following structural formula:



Lixisenatide

Lixisenatide is a synthetic analogue of human GLP-1 which acts as a GLP-1 receptor agonist. Lixisenatide is a peptide containing 44 amino acids, which is amidated at the C-terminal amino acid (position 44). The order of the amino acids is given in the figure below. Its molecular weight is 4858.5, and the empirical formula is $C_{215}H_{347}N_{61}O_{65}S$ with the following chemical structure:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

SOLIQUA 100/33

SOLIQUA 100/33 is a combination of insulin glargine, a basal insulin analog, and lixisenatide, a GLP-1 receptor agonist.

Insulin glargine

The primary activity of insulin, including insulin glargine, is regulation of glucose metabolism. Insulin and its analogs lower blood glucose by stimulating peripheral glucose uptake, especially by skeletal muscle and fat, and by inhibiting hepatic glucose production. Insulin inhibits lipolysis and proteolysis, and enhances protein synthesis.

Lixisenatide

Lixisenatide is a GLP-1 receptor agonist that increases glucose-dependent insulin release, decreases glucagon secretion, and slows gastric emptying.

12.2 Pharmacodynamics

Insulin Glargine

The combination of insulin glargine and lixisenatide has no impact on the pharmacodynamics of insulin glargine. The impact of the combination of insulin glargine and lixisenatide on the pharmacodynamics of lixisenatide has not been studied in phase 1 studies.

Lixisenatide

In a clinical pharmacology study in adults with type 2 diabetes mellitus, lixisenatide reduced fasting plasma glucose and postprandial blood glucose $AUC_{0\text{-}300min}$ compared to placebo (-33.8 mg/dL and -387 mg•h/dL, respectively) following a standardized test meal. The effect on

postprandial blood glucose AUC was most notable with the first meal, and the effect was attenuated with later meals in the day.

Treatment with lixisenatide 20 mcg once daily reduced postprandial glucagon levels ($AUC_{0\text{-}300min}$) compared to placebo by -15.6 h•pmol/L after a standardized test meal in patients with type 2 diabetes.

Cardiac electrophysiology (QTc)

At a dose 1.5-times the recommended dose, lixisenatide does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

SOLIQUA 100/33

The insulin glargine/lixisenatide ratio has no relevant impact on the PK of insulin glargine in SOLIQUA 100/33.

Compared to administration of lixisenatide alone, the C_{max} is lower whereas the AUC is generally comparable when administered as SOLIQUA 100/33. The insulin glargine/lixisenatide ratio has no impact on the PK of lixisenatide in SOLIQUA 100/33. The observed differences in the PK of lixisenatide when given as SOLIQUA 100/33 or alone are not considered to be clinically relevant.

Absorption

After subcutaneous administration of insulin glargine/lixisenatide combinations, insulin glargine showed no pronounced peak. Exposure to insulin glargine ranged from 86% to 101% compared to administration of insulin glargine alone.

After subcutaneous administration of insulin glargine/lixisenatide combinations, the median t_{max} of lixisenatide was in the range of 2.5 to 3.0 hours. There was a small decrease in C_{max} of lixisenatide of 22%-34% compared with separate simultaneous administration of insulin glargine and lixisenatide, which is not likely to be clinically significant. There are no clinically relevant differences in the rate of absorption when lixisenatide is administered subcutaneously in the abdomen, thigh, or arm.

Distribution

The protein binding of lixisenatide is 55%.

Metabolism and elimination

A metabolism study in humans who received insulin glargine alone indicates that insulin glargine is partly metabolized at the carboxyl terminus of the B chain in the subcutaneous depot to form two active metabolites with *in vitro* activity similar to that of human insulin, M1 (21^{A}-Gly-insulin) and M2 (21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-insulin). Unchanged drug and these degradation products are also present in the circulation.

Lixisenatide is presumed to be eliminated through glomerular filtration, and proteolytic degradation.

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

Effects of age, body weight, gender and race

Insulin glargine: Effect of age, race, and gender on the pharmacokinetics of insulin glargine has not been evaluated. In controlled clinical trials in adults with insulin glargine (100 units/mL), subgroup analyses based on age, race, and gender did not show differences in safety and efficacy.

Lixisenatide: Age, body weight, gender, and race were not observed to meaningfully affect the pharmacokinetics of lixisenatide in population PK analyses.

Renal impairment

Lixisenatide: Compared to healthy subjects (N=4), plasma C_{max} of lixisenatide was increased by approximately 60%, 42%, and 83% in subjects with mild (CLcr 60-89 mL/min [N=9]), moderate (CLcr 30-59 mL/min [N=11]), and severe (CLcr 15-29 mL/min [N=8]) renal impairment. Plasma AUC was increased by approximately 34%, 69% and 124% with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug interaction studies with SOLIQUA 100/33

Due to their peptidic nature, insulin glargine and lixisenatide have no relevant potential to induce or inhibit CYP isozymes and, therefore, no direct drug interaction is expected.

Beyond the interaction studies performed with the individual components no additional interaction studies were conducted with SOLIQUA 100/33.

Drug interaction studies with lixisenatide

The drug interaction studies focused on the potential for lixisenatide to influence the rate and extent of exposure to coadministered drugs due to its known delaying effect on gastric emptying.

Acetaminophen

Lixisenatide 10 mcg did not change the overall exposure (AUC) of acetaminophen following administration of a single dose of acetaminophen 1000 mg, whether before or after lixisenatide. No effects on acetaminophen C_{max} and t_{max} were observed when acetaminophen was administered 1 hour before lixisenatide. When administered 1 or 4 hours after 10 mcg lixisenatide, C_{max} of acetaminophen was decreased by 29% and 31%, respectively, and median t_{max} was delayed by 2.0 and 1.75 hours, respectively.

Oral contraceptives

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, did not change C_{max}, AUC, $t_{1/2}$ and t_{max} of ethinylestradiol and levonorgestrel.

Administration of the oral contraceptive 1 hour or 4 hours after lixisenatide did not affect the overall exposure (AUC) and mean terminal half-life ($t_{1/2}$) of ethinylestradiol and levonorgestrel. However, 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.

Atorvastatin

When lixisenatide 20 mcg and atorvastatin 40 mg were coadministered in the morning for 6 days, the exposure of 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.

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 Normalized Ratio) while C_{max} was reduced by 19% and t_{max} was delayed by 7 hours.

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%.

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.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

SOLIQUA 100/33

No animal studies have been conducted with the combination of insulin glargine and lixisenatide to evaluate carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

Insulin glargine

In mice and rats, standard two-year carcinogenicity studies with insulin glargine were performed at doses up to 0.455 mg/kg, which was for the rat approximately 2-times and for the mouse approximately 1-times the recommended human subcutaneous high dose of 60 units/day (0.0364 mg/kg/day), based on mg/m^2. The findings in female mice were not conclusive due to excessive mortality in all dose groups during the study. Histiocytomas were found at injection sites in male rats (statistically significant) and male mice (not statistically significant) in acid vehicle containing groups. These tumors were not found in female animals, in saline control, or insulin comparator groups using a different vehicle. The relevance of these findings to humans is unknown.

Insulin glargine was not mutagenic in tests for detection of gene mutations in bacteria and mammalian cells (Ames- and HGPRT-test) and in tests for detection of chromosomal aberrations (cytogenetics *in vitro* in V79 cells and *in vivo* in Chinese hamsters).

In a combined fertility and prenatal and postnatal study with insulin glargine in male and female rats at subcutaneous doses up to 0.36 mg/kg/day, which was approximately 2-times the recommended human subcutaneous maximum dose of 60 units/day (0.0364 mg/kg/day), based

on mg/m^2, maternal toxicity due to dose-dependent hypoglycemia, including some deaths, was observed. Consequently, a reduction of the rearing rate occurred in the high-dose group only.

Lixisenatide

Carcinogenicity studies of 2-years durations were conducted in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats with twice daily subcutaneous doses of 40, 200, or 1000 mcg/kg. A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas was observed in males at 2,000 mcg/kg/day, resulting in exposures that are >180-times the human exposure achieved at 20 mcg/day based on plasma AUC.

Statistically significant increases in thyroid C-cell adenomas were seen at all doses in rats, resulting in systemic exposures that are ≥15-times the human exposure achieved at 20 mcg/day based on plasma AUC. A numerical increase in thyroid C-cell carcinomas was observed in rats at ≥400 mcg/kg/day, resulting in systemic exposures that are ≥56-times the human exposure achieved at 20 mcg/day based on plasma AUC.

Mutagenesis

Lixisenatide was not mutagenic or clastogenic in a standard battery of genotoxicity tests (bacterial mutagenicity [Ames], human lymphocyte chromosome aberration, mouse bone marrow micronucleus).

Impairment of fertility

Studies in which male and female rats received twice daily subcutaneous doses lixisenatide of 2, 29, or 414 mcg/kg prior to pairing through gestation day 6 did not indicate any adverse effects on male or female fertility in rats up to the highest dose tested, 414 mcg/kg, or approximately 400-times the clinical systemic exposure at 20 mcg/day based on mcg/m^2.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overview of Clinical Studies

SOLIQUA 100/33 was evaluated in two randomized clinical studies in patients with type 2 diabetes mellitus. In each of the active controlled trials, treatment with SOLIQUA 100/33 produced statistically significant improvements in HbA1c.

14.2 Clinical Study in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on OAD Treatment

A total of 1170 patients with type 2 diabetes were randomized in an open label, 30-week, active-controlled study (Study A: NCT05058147) to evaluate the efficacy and safety of SOLIQUA 100/33 compared to the individual components, insulin glargine 100 units/mL and lixisenatide.

Patients with type 2 diabetes, treated with metformin alone or treated with metformin and a second OAD treatment that could be a sulfonylurea or a glinide or a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor or a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, and who were not adequately controlled with this treatment (HbA1c range 7.5% to 10% for patients previously treated with metformin alone and 7% to 9% for patients previously treated with metformin and a second OAD treatment) entered a run-in period for 4 weeks. During this run-in phase, metformin treatment was optimized and all other OADs were discontinued. At the end of the run-in period, patients who remained inadequately controlled (HbA1c between 7% and 10%) were randomized

to either SOLIQUA 100/33 (n=469), insulin glargine 100 units/mL (n=467), or lixisenatide (n=234).

The type 2 diabetes population had the following characteristics: mean age was 58.4 years, 50.6% were male, 90.1% were Caucasian, 6.7% were Black or African American, and 19.1% were Hispanic. At screening, the mean duration of diabetes was approximately 9 years, the mean BMI was approximately 31.7 kg/m^2, and mean eGFR was 84.8 $mL/min/1.73\ m^2$.

SOLIQUA 100/33 and insulin glargine were to be titrated weekly to target a fasting plasma glucose goal of <100 mg/dL. Patients could not increase their dose by more than 4 units per week and the pre-specified maximum dose of insulin glargine was limited to 60 units. The targeted fasting plasma glucose goal was achieved in 35% of patients in both groups at 30 weeks.

At Week 30, SOLIQUA 100/33 provided statistically significant improvement in HbA1c (p-value <0.0001) compared to insulin glargine 100 units/mL and lixisenatide-treated patients (-1.6%, -1.3%, and -0.9%). In a prespecified analysis of this primary endpoint, the differences observed were consistent with regard to baseline OAD use (metformin alone or metformin plus second OAD).

The mean difference (95% CI) in HbA1c reduction between SOLIQUA 100/33 and insulin glargine was -0.3% (-0.4, -0.2) and -0.7% (-0.8, -0.6) compared to lixisenatide.

See Table 5 for the other endpoints in the study. The difference in the glucose lowering effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where insulin glargine dosage can be different than that used in the trial.

Table 5: Results at 30 Weeks – Add-On to Metformin Clinical Study

	SOLIQUA 100/33	**Insulin Glargine 100 units/mL**	**Lixisenatide**
Number of subjects (randomized and treated)	469	467	233
HbA1c (%)			
Baseline (mean; post run-in phase)	8.1	8.1	8.1
End of study (mean)	6.5	6.8	7.3
LS change from baseline (mean)*	-1.6	-1.3	-0.9
LS mean difference vs insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)	-0.3 [-0.4, -0.2]† (<0.0001)		–
LS mean difference vs lixisenatide [95% confidence interval] (p-value)	–	–	-0.7 [-0.8, -0.6]‡ (<0.0001)
Number of Patients (%) reaching HbA1c <7% at week 30	345 (74%)	277 (59%)	76 (33%)
Fasting Plasma glucose (mg/dL)			
Baseline (mean)	177.9	175.7	175.8
End of study (mean)	113.9	117.6	149.0
LS change from baseline (mean)	-59.1	-55.8	-27.2

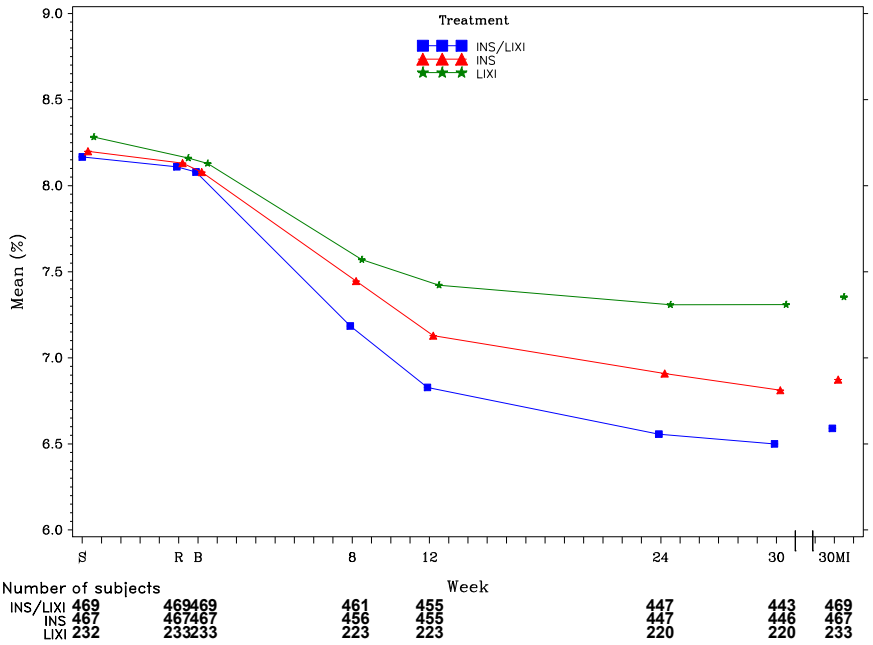
* Estimated using an ANCOVA with treatment, randomization strata, and country as fixed factors and baseline HbA1c as covariate. Twenty-six (5.5%) patients in the SOLIQUA 100/33 arm and 21 (4.5%) patients in the insulin glargine 100 units/mL arm, and 13 (5.6%) patients in the lixisenatide arm had missing HbA1c measurement at

Week 30. Missing measurements were imputed using multiple imputations with respect to the baseline value of the subject.

† The trial was designed to show the contribution of the GLP-1 component to glycemic lowering, and the insulin glargine dose and the dosing algorithm were selected to isolate the effect of the GLP-1 component. At the end of the trial, the doses of insulin glargine were equivalent between treatment groups. The mean final dose of SOLIQUA 100/33 at week 30 was 39.8 units (for SOLIQUA 100/33: 39.8 units insulin glargine/13.1 mcg lixisenatide) and 40.5 units in the insulin glargine–treated patients. The difference in effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where alternative insulin glargine dosage can be used.

‡ Lixisenatide was given at the maintenance dose of 20 mcg.

Figure 1: Mean HbA1c (%) over time - Randomized and treated population



S = Screening (Week -6), R = Run-in (Week -1), B = Baseline, MI = Multiple imputation.
INS/LIXI = fixed ratio combination, INS = Insulin Glargine, LIXI = Lixisenatide
Note: The plot included all scheduled measurements obtained during the study, including those obtained after IMP discontinuation or introduction of rescue medication.
30MI: Missing HbA1c values at Week 30 in each group were imputed using their baseline HbA1c values plus an error. The error is normally distributed with mean zero and a standard deviation set equal to the estimated pooled standard deviation.

14.3 Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Basal Insulin

A total of 736 patients with type 2 diabetes participated in a randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study (Study B: NCT02058160) to evaluate the efficacy and safety of SOLIQUA 100/33 compared to insulin glargine 100 units/mL.

Patients screened had type 2 diabetes were treated with basal insulin for at least 6 months, receiving a stable daily dose of between 15 and 40 units alone or combined with 1 or 2 OADs (metformin, sulfonylurea, glinide, SGLT-2 inhibitor or a DPP-4 inhibitor), had an HbA1c between 7.5% and 10% and a FPG less than or equal to 180 mg/dL or 200 mg/dL depending on their previous antidiabetic treatment.

This type 2 diabetes population had the following characteristics: Mean age was 60 years, 46.7% were male, 91.7% were Caucasian, 5.2% were Black or African American and 17.9% were Hispanic. At screening, the mean duration of diabetes was approximately 12 years, the mean BMI was approximately 31 kg/m^2, mean eGFR was 80.6 mL/min/1.73 m^2 and 86.1% of patients had an eGFR ≥60 mL/min.

After screening, eligible patients (n=1018) entered a 6-week run-in phase where patients remained on or were switched to insulin glargine 100 units/mL, if they were treated with another basal insulin, and had their insulin glargine dose titrated/stabilized while continuing metformin (if previously taken). The mean HbA1c decreased during run-in period from 8.5% to 8.1%. Any other OADs were discontinued.

At the end of the run-in period, patients with an HbA1c between 7% and 10%, FPG ≤140 mg/dL and insulin glargine daily dose of 20 to 50 units (mean of 35 units), were randomized to either SOLIQUA 100/33 (n=367) or insulin glargine 100 units/mL (n=369).

SOLIQUA 100/33 and insulin glargine were to be titrated weekly to target a fasting plasma glucose goal of <100 mg/dL. The mean dose of insulin glargine at baseline was 35 units. The maximum dose of insulin glargine allowed in the trial was 60 units (insulin dose cap) in both groups. The targeted fasting plasma glucose goal was achieved in 33% of patients in both groups at 30 weeks.

At Week 30, there was a reduction in HbA1c from baseline of -1.1% for SOLIQUA 100/33 and -0.6% for insulin glargine 100 units/mL. The mean difference (95% CI) in HbA1c reduction between SOLIQUA 100/33 and insulin glargine was -0.5 [-0.6, -0.4] and statistically significant. The trial was designed to show the contribution of the GLP-1 component to glycemic lowering and the insulin glargine dose and the dosing algorithm was selected to isolate the effect of the GLP-1 component. At the end of the trial, the doses of insulin glargine were equivalent between treatment groups. The mean final dose of SOLIQUA 100/33 and insulin glargine at week 30 was 46.7 units (for SOLIQUA 100/33: 46.7 units insulin glargine/15.6 mcg lixisenatide). The difference in effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where alternative insulin glargine dosage can be used. See Table 6 for the other endpoints in the study.

Table 6: Results of a 30-Week Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin

	SOLIQUA 100/33	**Insulin Glargine 100 units/mL**
Number of Subjects (randomized and treated)	365	365
HbA1c (%)		
Baseline (mean; post run-in phase)	8.1	8.1
End of study (mean)	6.9	7.5
LS change from baseline (mean)*	-1.1	-0.6
Difference vs insulin glargine [95% confidence interval]	-0.5 [-0.6, -0.4]†	
Patients [n (%)] reaching HbA1c <7% at week 30‡	201 (55.1%)	108 (29.6%)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)		
Baseline (mean)	132.3	132.0

	SOLIQUA 100/33	Insulin Glargine 100 units/mL
End of study (mean)	121.9	120.5
LS change from baseline (mean)	-5.7	-7.0

* Estimated using an ANCOVA with treatment, randomization strata, and country as fixed factors and baseline HbA1c as covariate. Twenty (5.5%) patients in the SOLIQUA 100/33 arm and 10 (2.7%) patients in the insulin glargine 100 units/mL arm had missing HbA1c measurement at Week 30. Missing measurements were imputed using multiple imputations with respect to the baseline value of the subject.

† $p<0.01$; The trial was designed to show the contribution of the GLP-1 component to glucose lowering. The insulin glargine dose in this trial was capped at a maximum dose of 60 units and the dosing algorithm was selected to isolate the effect of the GLP-1 component. At the end of the trial, the doses of insulin glargine were equivalent between treatment groups. The mean final dose of SOLIQUA 100/33 and insulin glargine at week 30 was 46.7 units (for SOLIQUA 100/33: 46.7 units insulin glargine/15.6 mcg lixisenatide). The difference in effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where alternative insulin glargine dosage can be used.

‡ Patients with missing HbA1c measurement at Week 30 were considered non-responders.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

SOLIQUA 100/33 is an injection supplied as a sterile, clear, colorless to almost colorless solution in a 3 mL prefilled, disposable, single-patient-use pen injector:

Dosage Unit/Strength	Package size	NDC #
3 mL SOLIQUA 100/33 disposable prefilled pen 100 units/mL insulin glargine and 33 mcg/mL lixisenatide	Package of 5	0024-5761-05

Needles are not included. Only use needles that are compatible for use with SOLIQUA 100/33 prefilled pen.

16.2 Storage

Prior to first use, SOLIQUA 100/33 pen should be stored in a refrigerator, 36°F-46°F (2°C-8°C). Do not freeze. Protect from light. Discard after the expiration date printed on the label.

SOLIQUA 100/33 should not be stored in the freezer and should not be allowed to freeze. Discard SOLIQUA 100/33 if it has been frozen.

After first use, store at room temperature below 77°F (25°C). Replace the pen cap after each use to protect from light.

Discard pen 28 days after first use.

Always remove the needle after each injection and store the SOLIQUA 100/33 pen without a needle attached. This prevents contamination and/or infection, or leakage of the SOLIQUA 100/33 pen, and will ensure accurate dosing. Always use a new needle for each injection to prevent contamination.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in clinical trials of SOLIQUA 100/33 and during postmarketing use of other GLP-1 receptor agonists. If symptoms of hypersensitivity reactions occur, instruct patients to stop taking SOLIQUA 100/33 and seek medical advice promptly *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Risk of Pancreatitis

Inform patients that persistent severe abdominal pain that may radiate to the back and which may or may not be accompanied by vomiting is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Instruct patients to promptly discontinue SOLIQUA 100/33 and contact their physician if persistent severe abdominal pain occurs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Never Share a SOLIQUA 100/33 Pen

Advise patients that they must never share a SOLIQUA 100/33 prefilled pen with another person, even if the needle is changed because doing so carries a risk for transmission of blood-borne pathogens.

Hyperglycemia or Hypoglycemia

Inform patients that hypoglycemia is the most common adverse reaction with insulin-containing products. Inform patients of the symptoms of hypoglycemia. Inform patients that the ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycemia. This may present a risk in situations where these abilities are especially important, such as driving or operating other machinery. Advise patients who have frequent hypoglycemia or reduced or absent warning signs of hypoglycemia to use caution when driving or operating machinery.

Advise patients that changes in SOLIQUA 100/33 regimen can predispose to hyperglycemia or hypoglycemia. Advise patients that changes in SOLIQUA 100/33 regimen should be made under close medical supervision *[see Warnings and Precautions (5.4, 5.6)]*.

Dehydration and Renal Failure

Advise patients treated with SOLIQUA 100/33 of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and to take precautions to avoid fluid depletion. Inform patients of the potential risk for worsening renal function, which in some cases may require dialysis *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Overdose due to Medication Errors

Inform patients that SOLIQUA 100/33 contains two drugs: insulin glargine and lixisenatide. Accidental mix-ups between insulin products have been reported. To avoid medication errors between SOLIQUA 100/33 and other insulin products, instruct patients to always check the label before each injection. Advise patients that the administration of more than 60 units of SOLIQUA 100/33 daily can result in overdose of the lixisenatide component. Instruct patients not to administer concurrently with other glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Use in Pregnancy

Advise patients to inform their physicians if they are pregnant or intend to become pregnant *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY

©2019 sanofi-aventis U.S. LLC

SOLIQUA and SoloStar are registered trademarks of sanofi-aventis U.S. LLC.

Approved: February 2019

Medication Guide
SOLIQUA® 100/33 (*So - lee - kwa*)
(insulin glargine and lixisenatide injection)
for subcutaneous use

What is the most important information I should know about SOLIQUA 100/33?

Do not share your SOLIQUA 100/33 pen with other people, even if the needle has been changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.

SOLIQUA 100/33 can cause serious side effects including inflammation of the pancreas (pancreatitis), which may be severe and lead to death.

Before using SOLIQUA 100/33, tell your healthcare provider if you have had:

- pancreatitis
- a history of alcoholism
- stones in your gallbladder (cholelithiasis)

These medical problems may make you more likely to get pancreatitis.

Stop taking SOLIQUA 100/33 and call your healthcare provider right away if you have pain in your stomach area (abdomen) that is severe, and will not go away. The pain may be felt going from your abdomen through to your back. The pain may happen with or without vomiting. These may be symptoms of pancreatitis.

What is SOLIQUA 100/33?

SOLIQUA 100/33 is an injectable prescription medicine that contains 2 diabetes medicines, insulin glargine and lixisenatide, which may improve blood sugar (glucose) control in adults with type 2 diabetes when used with diet and exercise.

- SOLIQUA 100/33 has not been studied in people with a history of pancreatitis.
- SOLIQUA 100/33 is not recommended for people who also take lixisenatide or other medicines called GLP-1 receptor agonists.
- SOLIQUA 100/33 is not for use in people with type 1 diabetes or people with diabetic ketoacidosis.
- SOLIQUA 100/33 has not been studied in people who have a stomach problem that causes slow emptying of the stomach (gastroparesis). SOLIQUA 100/33 is not for people with slow emptying of the stomach.
- SOLIQUA 100/33 has not been studied in people who also take a short-acting (prandial) insulin.
- **It is not known if SOLIQUA 100/33 is safe and effective in children under 18 years of age.**

Who should not use SOLIQUA 100/33?

Do not use SOLIQUA 100/33 if you:

- are having an episode of low blood sugar (hypoglycemia).
- are allergic to insulin glargine, lixisenatide or any of the other ingredients in SOLIQUA 100/33. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in SOLIQUA 100/33.

  Symptoms of a severe allergic reaction with SOLIQUA 100/33 may include:
  - swelling of the face, lips, tongue, or throat
  - problems breathing or swallowing
  - severe rash or itching
  - fainting or feeling dizzy
  - very rapid heartbeat
  - low blood pressure

Before using SOLIQUA 100/33, tell your healthcare provider about all your medical conditions including if you:

- have or have had symptoms of acute pancreatitis, stones in your gallbladder, or a history of alcoholism.
- have or have had liver or kidney problems.
- have heart failure or other heart problems. If you have heart failure, it may get worse while you take thiazolidinediones (TZDs).
- have severe problems with your stomach, such as slowed emptying of your stomach (gastroparesis) or problems with digesting food.
- are taking certain medicines called glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists).
- have had an allergic reaction to a GLP-1 receptor agonist medicine.

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SOLIQUA 100/33 will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant while using SOLIQUA 100/33.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOLIQUA 100/33 passes into your breast milk. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby while you use SOLIQUA 100/33.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SOLIQUA 100/33 may affect the way some medicines work and some medicines may affect the way SOLIQUA 100/33 works.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I use SOLIQUA 100/33?

- Read the detailed **Instructions for Use** that comes with SOLIQUA 100/33 for instructions on using the SOLIQUA 100/33 pen and injecting SOLIQUA 100/33.
- Use SOLIQUA 100/33 exactly as your healthcare provider tells you to.
- Do not change your dose unless your healthcare provider has told you to change your dose.
- Your healthcare provider should teach you how to inject SOLIQUA 100/33 before you use it for the first time. If you have questions or do not understand the instructions, talk to your healthcare provider.
- Take SOLIQUA 100/33 only 1 time each day within 1 hour before the first meal of the day.
- If you miss a dose of SOLIQUA 100/33, take your next scheduled dose at your regular time. **Do not** take an extra dose or increase your dose to make up for the missed dose.
- Check the label on the SOLIQUA 100/33 pen each time you give your injection to make sure you are using the correct medicine.
- **Do not take more than 60 units of SOLIQUA 100/33 each day.** SOLIQUA 100/33 contains two medicines: insulin glargine and lixisenatide. If you take too much SOLIQUA 100/33, it can cause severe nausea and vomiting. Do not take SOLIQUA 100/33 with other GLP-1 receptor agonists. If you take too much SOLIQUA 100/33, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- Only use SOLIQUA 100/33 that is clear, colorless to almost colorless. If you see small particles, return it to your pharmacy for a replacement.
- Change (rotate) your injection sites within the area you chose with each dose. Do not use the same spot for each injection to avoid skin thickening or pits at the injection site (lipodystrophy).
- Inject your dose of SOLIQUA 100/33 under the skin (subcutaneously) of your abdomen, thigh or upper arm. Do not use SOLIQUA 100/33 in an insulin pump or inject SOLIQUA 100/33 into your vein (intravenously) or muscle (intramuscularly).
- **Do not** mix SOLIQUA 100/33 in any other type of insulin or liquid medicine prior to injection.
- **Do not** remove SOLIQUA 100/33 from the throw away (disposable) prefilled pen with a syringe.
- **Do not reuse or share your needles with other people. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.**
- **Check your blood sugar levels.** Ask your healthcare provider what your blood sugar should be and when you should check your blood sugar levels.

Your dose of SOLIQUA 100/33 may need to change because of a change in level of physical activity or exercise, weight gain or loss, increased stress, illness, change in diet, or because of other medicines you take.

What are the possible side effects of SOLIQUA 100/33?

SOLIQUA 100/33 may cause serious side effects including:

- **See "What is the most important information I should know about SOLIQUA 100/33?"**
- **Severe allergic reactions.** Severe allergic reactions can happen with SOLIQUA 100/33. Stop taking SOLIQUA 100/33 and get medical help right away if you have any symptoms of a severe allergic reaction. See **"Who should not use SOLIQUA 100/33?"**
- **Low blood sugar (hypoglycemia). Your risk for getting low blood sugar is higher if you take another medicine that can cause low blood sugar.** Signs and symptoms of low blood sugar

include:

- headache
- weakness
- fast heartbeat
- dizziness
- irritability
- feeling jittery
- drowsiness
- hunger
- confusion
- sweating
- blurred vision
- anxiety

Talk with your healthcare provider about how to treat low blood sugar.

- **Kidney problems (kidney failure)**. In people who have kidney problems, the occurrence of diarrhea, nausea, and vomiting may cause a loss of fluids (dehydration) which may cause kidney problems to get worse.
- **Low potassium in your blood (hypokalemia).**
- **Heart failure.** Taking certain diabetes pills called TZDs with SOLIQUA 100/33 may cause heart failure in some people. This can happen even if you have never had heart failure or heart problems before. If you already have heart failure it may get worse while you take TZDs with SOLIQUA 100/33. Your healthcare provider should monitor you closely while you are taking TZDs with SOLIQUA 100/33. Tell your healthcare provider if you have any new or worse symptoms of heart failure including shortness of breath, swelling of your ankles or feet, or sudden weight gain. Treatment with TZDs and SOLIQUA 100/33 may need to be adjusted or stopped by your healthcare provider if you have new or worse heart failure.

The most common side effects of SOLIQUA 100/33 include:

- low blood sugar (hypoglycemia)
- nausea
- stuffy or runny nose and sore throat
- diarrhea
- upper respiratory tract infection
- headache

Nausea and diarrhea usually happen more often when you first start using **SOLIQUA 100/33**.
These are not all the possible side effects of SOLIQUA 100/33. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SOLIQUA 100/33?

- Store your new, unused SOLIQUA 100/33 pen in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Protect the pen from light.
- After first use, store your SOLIQUA 100/33 pen at room temperature no higher than 77°F (25°C).
- Do not freeze SOLIQUA 100/33 pens and do not use SOLIQUA 100/33 if it has been frozen.
- Replace the pen cap after each use to protect from light.
- After first use, use the SOLIQUA 100/33 pen for up to 28 days. Throw away the used SOLIQUA 100/33 pen after 28 days, even if there is some medicine left in the pen.
- Do not use SOLIQUA 100/33 past the expiration date printed on the carton and pen label.
- Do not store the SOLIQUA 100/33 pen with the needle attached. If the needle is left on, this might lead to contamination and cause air bubbles which might affect your dose of medicine.
- See the **Instructions for Use** about the right way to throw away the SOLIQUA 100/33 pen.
- **Keep your SOLIQUA 100/33 pen, pen needles, and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of SOLIQUA 100/33.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. **Do not** use SOLIQUA 100/33 for a condition for which it was not prescribed. **Do not** give SOLIQUA 100/33 to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.
You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SOLIQUA 100/33 that is written for health professionals.

What are the ingredients in SOLIQUA 100/33?

Active ingredients: insulin glargine and lixisenatide
Inactive ingredients: 3 mg of methionine, 2.7 mg of metacresol, 20 mg of glycerol, 30 mcg of zinc, hydrochloric acid, sodium hydroxide and water for injection.

sanofi-aventis U.S. LLC, Bridgewater, NJ 08807 A SANOFI COMPANY
For more information, go to www.soliqua100-33.com or call sanofi-aventis at 1-800-633-1610.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: February 2019

INSTRUCTIONS FOR USE
SOLIQUA® 100/33 *(So - lee - kwa)*
(insulin glargine and lixisenatide injection)
for subcutaneous use

Read these instructions carefully before using your SOLIQUA 100/33 pen.

Do not share your SOLIQUA 100/33 pen with other people, even if the needle has been changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.

SOLIQUA 100/33 is an injectable prescription medicine that contains 2 diabetes medicines, insulin glargine and lixisenatide in a SoloStar pen. The drug combination in this pen is only for the daily injection of 15 to 60 units of SOLIQUA 100/33. Each unit dialed contains 1 unit insulin glargine and 0.33 mcg lixisenatide.

Important information

- Check the label on the SOLIQUA 100/33 pen each time you give your injection to make sure you are using the correct medicine.
- **Do not** use your pen if it is damaged or if you are not sure that it is working correctly.
- Perform a safety test before each injection (see "**Step 3: Do a safety test"**).
- Always carry a spare pen and spare needles in case they are lost or stop working.
- **Do not reuse needles.** Always use a new sterile needle for each injection. This helps stop blocked needles, contamination and infection. If you reuse needles, you might not get your dose (underdosing) or get too much (overdosing).
- **Do not** use SOLIQUA 100/33 in an insulin pump or inject SOLIQUA 100/33 into your vein (intravenously) or muscle (intramuscularly).
- **Do not** mix SOLIQUA 100/33 in any other type of insulin or liquid medicine prior to injection.
- Change (rotate) your injection sites within the area you chose with each dose. Do not use the same spot for each injection, to avoid skin thickening or pits at the injection site (lipodystrophy).

Learn to inject

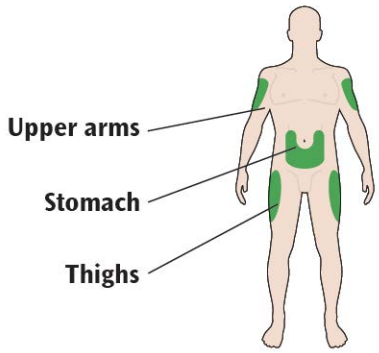
- Talk with your healthcare provider about how to use the SOLIQUA 100/33 pen and how to inject correctly before using your pen.
- Ask for help if you have problems handling the pen, for example if you have vision problems.
- Read all of these instructions before using your pen. You may get too much or too little medicine if you do not follow the instructions correctly.

Need help?
If you have any questions about your pen or about diabetes, ask your healthcare provider, go to **www.soliqua100-33.com** or call sanofi-aventis at **1-800-633-1610**.

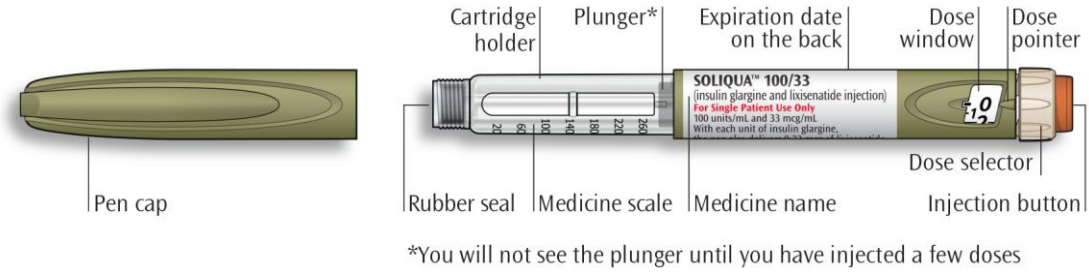
Supplies you will need:

- 1 SOLIQUA 100/33 pen
- 1 new sterile needle (see **Step 2 "Attach a new needle"**)
- 1 alcohol swab
- a puncture-resistant container for used needles and pens (see "**Throwing your pen away"** at the end of this Instructions for Use)

Places to inject



Get to know your pen



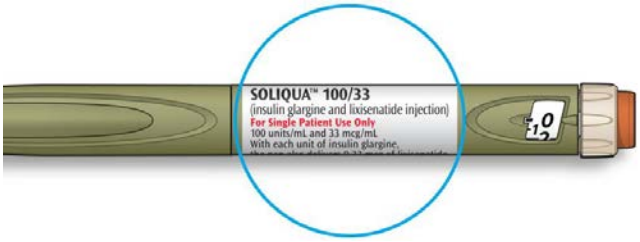
*You will not see the plunger until you have injected a few doses

Step 1: Check your pen

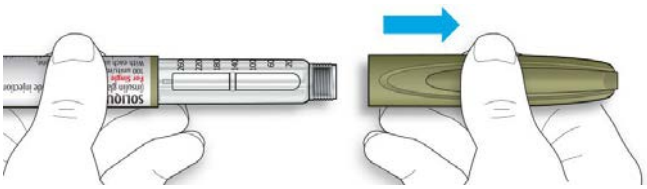
Take a new pen out of the refrigerator at least 1 hour before you inject. Cold medicine is more painful to inject.

1A Check the name and expiration date on the label of your pen.

- Make sure you have the correct medicine. This pen is colored light green with an orange injection button (see the **"Get to know your pen"** diagram).
- **Do not** use your pen after the expiration date on the pen label.

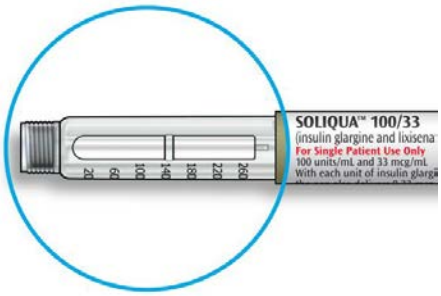


1B Pull off the pen cap.

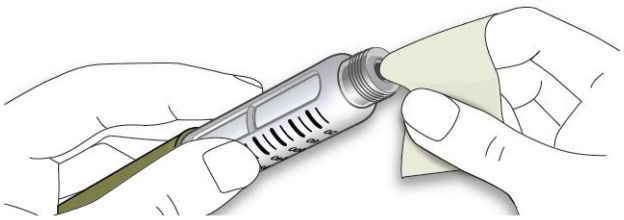


1C Check that the medicine is clear and to almost colorless.

- **If you see small particles, return it to your pharmacy for a replacement.**



1D Wipe the rubber seal with an alcohol swab.



If you have other injector pens

- Making sure you have the correct medicine is especially important if you have other injector pens.

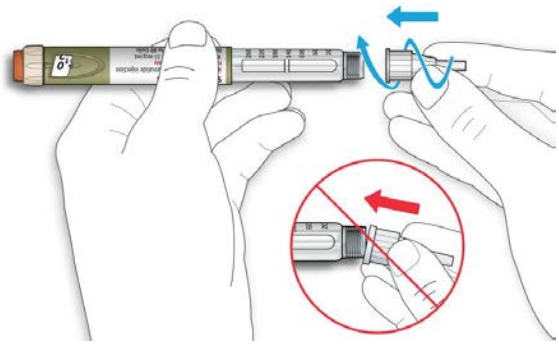
Step 2: Attach a new needle

- **Do not** reuse needles. Always use a new sterile needle for each injection. This helps stop blocked needles, contamination and infection.
- Only use needles that are meant to be used with SOLIQUA 100/33. Needles are supplied separately. If you do not know what needles to use, ask your healthcare provider or pharmacist.

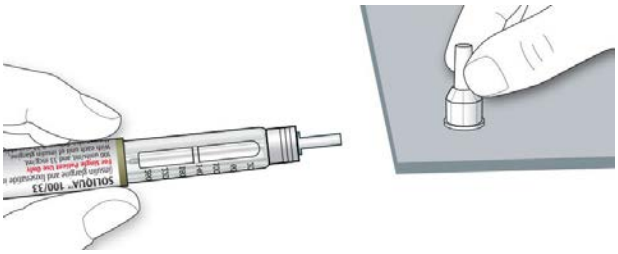
2A Take a new needle and peel off the protective seal.



2B Keep the needle straight and screw it onto the pen until fixed. Do not over-tighten.



2C Pull off the outer needle cap. Keep this for later.



2D Pull off the inner needle cap and throw it away.



Handling needles

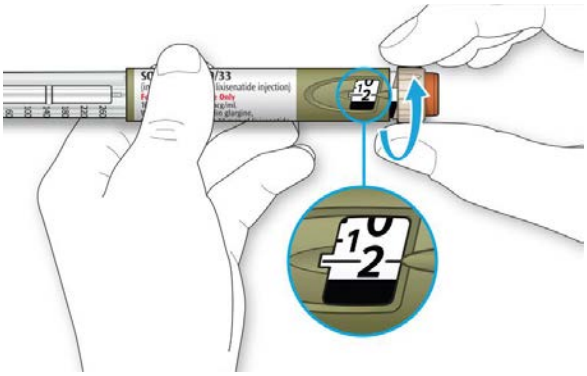
- Take care when handling needles to prevent needle-stick injury and cross-infection.

Step 3: Do a safety test

Perform a safety test before each injection to:

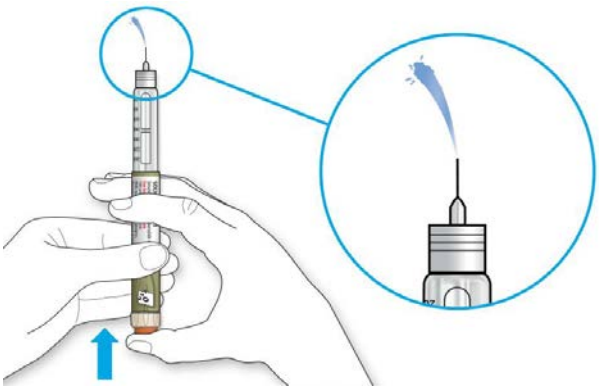
- Check your pen and the needle to make sure they are working properly.
- Make sure that you get the correct dose.

3A Select 2 units by turning the dose selector until the dose pointer is at the 2 mark.



3B Press the injection button all the way in.

- When the medicine comes out of the needle tip, your pen is working correctly.



If no liquid appears:

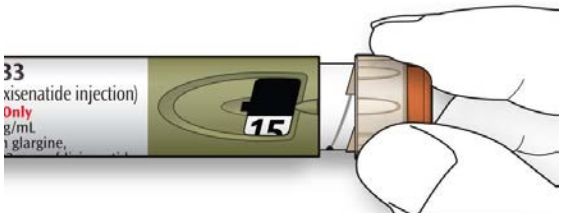
- You may need to repeat this step up to **3** times before seeing the medicine.
- If no medicine comes out after the third time, the needle may be blocked. If this happens:
  - change the needle (**see Step 6** to remove the needle **and Step 2** to attach a new needle),
  - then repeat the safety test (**see Step 3A**).
- **Do not** use your pen if still no medicine comes out of the needle tip. Use a new pen.
- **Do not** use a syringe to remove medicine from your pen.

If you see air bubbles

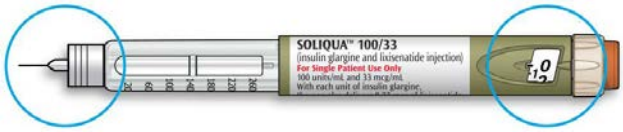
- You may see air bubbles in the medicine. This is normal, they will not harm you.

Step 4: Select the dose

- **Do not** select a dose or press the injection button without a needle attached. This may damage your pen.
- **Only use this pen to inject your daily dose from 15 to 60 units. Do not change your dose unless your healthcare provider has told you to change your dose.**
- **Do not** use this pen if you need a single daily dose that is more than 60 units.
- **Do not** use the pen if your single daily dose is less than 15 units, the black area in dose window as shown in the picture.



4A Make sure a needle is attached and the dose is set to ‘0’.



4B Turn the dose selector until the dose pointer lines up with your dose.

- Do not dial your dose by counting the clicks, because you might dial the wrong dose. Always check the number in the dose window to make sure you dialed the correct dose.
- If you turn past your dose, you can turn back down.
- If there are not enough units left in your pen for your dose, the dose selector will stop at the number of units left.
- If you cannot select your full prescribed dose, use a new pen.

How to read the dose window

- Each line in the dose window equals 1 unit of SOLIQUA 100/33.
- Even numbers are shown in line with the dose pointer, as shown in picture.



30 units selected

- Odd numbers are shown as a line between even numbers, as shown in picture.



29 units selected

Units of medicine in your pen

- This pen contains 300 units of SOLIQUA 100/33 and it is intended to be used for more than one dose.

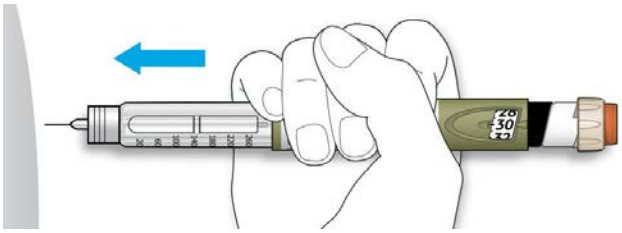
STEP 5: Inject your dose

If you find it hard to press the injection button in, **do not** force it as this may break your pen. See the section after Step 5E below for help.

5A Choose a place to inject as shown in the picture labeled “Places to inject.”

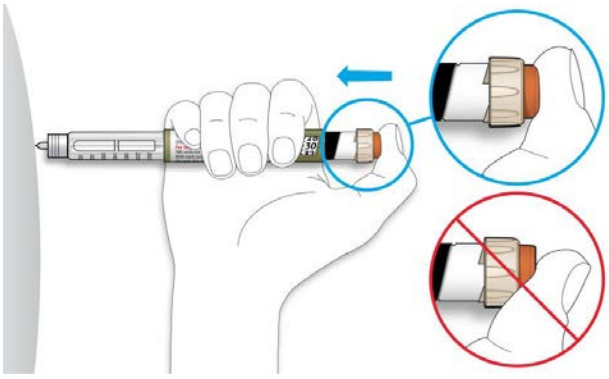
5B Push the needle into your skin as shown by your healthcare provider.

- Do not touch the injection button yet.



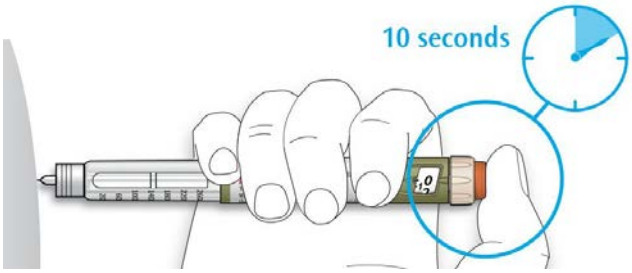
5C Place your thumb on the injection button. Then press all the way in and hold.

- **Do not** press injection button at an angle. Your thumb could block the dose selector from turning.



5D Keep the injection button held in and when you see "0" in the dose window, slowly count to 10.

- This will make sure you get your full dose.



5E After holding and slowly counting to 10, release the injection button. Then remove the needle from your skin.

If you find it hard to press the injection button in:

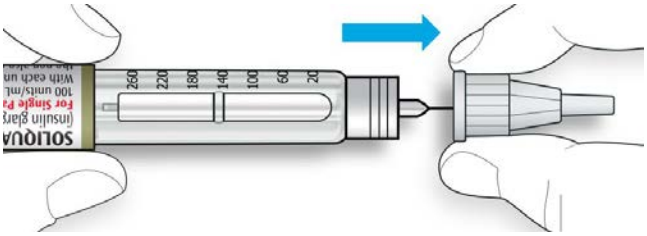
- Change the needle (**see Step 6** to remove the needle **and Step 2** to attach a new needle) then do a safety test (**see Step 3**).
- If you still find it hard to press in, get a new pen.
- **Do not** use a syringe to remove medicine from your pen.

STEP 6: Remove the needle

- Take care when handling needles to prevent needle-stick injury and cross-infection.
- **Do not** put the inner needle cap back on.

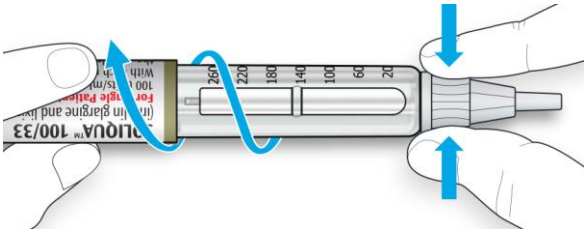
6A **Grip the widest part of the outer needle cap. Keep the needle straight and guide it into the outer needle cap back. Then push firmly on.**

- The needle can puncture the cap if it is recapped at an angle.

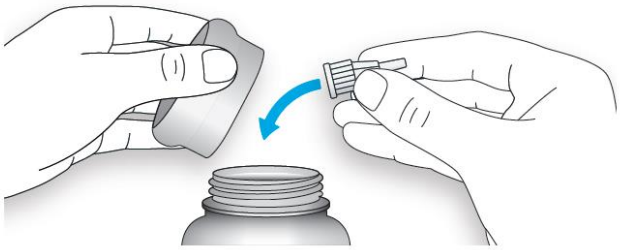


6B **Grip and squeeze the widest part of the outer needle cap.** Turn your pen several times with your other hand to remove the needle.

- Try again if the needle does not come off the first time.

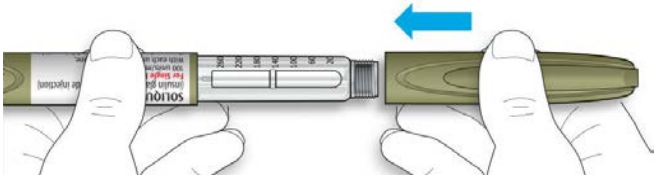


6C **Throw away the used needle in a puncture-resistant container** (see "**Throwing your pen away**" at the end of this Instructions for Use).



6D **Put your pen cap back on.**

- Do not put the pen back in the refrigerator.



Use by

- Only use your pen for up to **28 days** after its first use.

How to store your pen

Before first use
- Keep new pens in the refrigerator between **36°F to 46°F (2°C to 8°C)**.
- **Do not** freeze. If you accidently freeze your pen, throw it away.

After first use
- Keep your pen at room temperature, **below 77°F (25°C).**
- **Do not** put your pen back in the refrigerator.
- **Do not** store your pen with the needle attached.
- Store the pen with your pen cap on.

Keep this pen out of the sight and reach of children.

How to care for your pen

Handle your pen with care
- Do not drop your pen or knock it against hard surfaces.
- If you think that your pen may be damaged, **do not** try to fix it. Use a new one.

Protect your pen from dust and dirt
- You can clean the outside of your pen by wiping it with a damp cloth (water only). **Do not** soak, wash or lubricate the pen. This may damage it.

Throwing your pen away

- Put the used SOLIQUA 100/33 pen in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not** throw away (dispose of) the SOLIQUA 100/33 pen in your household trash.
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - upright and stable during use,
  - leak-resistant, and
  - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

sanofi-aventis U.S. LLC; Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY

©2017 sanofi-aventis U.S. LLC

SOLIQUA and SoloStar are trademarks of sanofi-aventis U.S. LLC.

Approved: Month 2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Suliqua 100 units/ml + 50 micrograms/ml solution for injection in a pre-filled pen
Suliqua 100 units/ml + 33 micrograms/ml solution for injection in a pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Suliqua 100 units/ml + 50 microgram/ml solution for injection in a pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 300 units of insulin glargine* and 150 micrograms lixisenatide in 3 ml solution.
Each ml contains 100 units of insulin glargine and 50 micrograms lixisenatide.
Each dose step contains 1 unit of insulin glargine and 0.5 micrograms of lixisenatide

Suliqua 100units/ml + 33 microgram/ml solution for injection in a pre-filled pen
Each pre-filled pen contains 300 units of insulin glargine and 100 micrograms Lixisenatide in 3 ml solution.
Each ml contains 100 units of insulin glargine and 33 micrograms lixisenatide.
Each dose step contains 1 unit of insulin glargine and 0.33 micrograms of lixisenatide

*Insulin glargine is produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli*.

The dose window on the pen shows the number of dose steps.

Excipient(s) with known effects:
Each ml contains 2.7 milligrams of metacresol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection). SoloStar

Clear colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Suliqua is indicated in combination with metformin for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control when this has not been provided by metformin alone or metformin combined with another oral glucose lowering medicinal product or with basal insulin (see section 4.4 and 5.1 for available data on the different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Suliqua is available in two pens, providing different dosing options, i.e. Suliqua (10-40) pen, Suliqua (30-60) pen respectively. The differentiation between the pen strengths is based on the dose range of the pen.

- Suliqua 100 units/ml + 50 micrograms/ml pre-filled pen delivers dose steps from **10-40 units** of insulin glargine in combination with **5-20 mcg** lixisenatide (Suliqua (10-40) pen).
- Suliqua 100 units/ml + 33 micrograms/ml pre-filled pen delivers dose steps from **30-60 units** of insulin glargine in combination with **10-20 mcg** lixisenatide (Suliqua (30-60) pen).

To avoid medication errors, the prescriber must make sure that the correct strength and number of dose steps is stated in the prescription (see section 4.4).

Posology

The dose must be individualised based on clinical response and is titrated based on the patient's need for insulin. The lixisenatide dose is increased or decreased along with insulin glargine dose and also depends on which pen is used.

Starting dose

Therapy with basal insulin or oral glucose lowering medicinal product other than metformin should be discontinued prior to initiation of Suliqua.

The starting dose of Suliqua isbased on previous anti-diabetic treatment, and in order not to exceed the recommended lixisenatide starting dose of 10 mcg:

		Previous therapy		
		Oral anti-diabetic treatment (insulin naïve patients)	**Insulin glargine (100 units/ml)** ≥20 to <30 units**	**Insulin glargine (100 units/ml)** ≥30 to ≤60 units**
Starting dose and pen	**Suliqua (10-40) pen**	10 dose steps (10 units/5 mcg)*	20 dose steps (20 units/10 mcg)*	
	Suliqua (30-60) pen			30 dose steps (30 units/10 mcg)*

* units insulin glargine (100 units/ml) / mcg lixisenatide

**** If a different basal insulin was used:**
- For twice daily basal insulin or insulin glargine (300 units/ml), the total daily dose previously used should be reduced by 20% to choose the Suliqua starting dose.
- For any other basal insulin the same rule as for insulin glargine (100 units/ml) should be applied

The maximum daily dose is 60 units insulin glargine and 20 mcg lixisenatide corresponding to 60 dose steps.

Suliqua should be injected once a day within one hour prior to a meal. It is preferable that the prandial injection is performed before the same meal every day, when the most convenient meal has been chosen.

Dosage titration
Suliqua is to be dosed in accordance with the individual patient's need for insulin. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose (see section 5.1). Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks.

- If the patient starts with the Suliqua (10-40) pen, the dose may be titrated up to 40 dose steps with this pen.
- For doses >40 dose steps/day titration must be continued with Suliqua (30-60) pen.

- If the patient starts with the Suliqua (30-60) pen, the dose may be titrated up to 60 dose steps with this pen.
- For total daily doses >60 dose steps/day, Suliqua must not be used.

Patients adjusting the amount or timing of dosing should only do so under medical supervision with appropriate glucose monitoring (see section 4.4).

Special population

Elderly (≥65 years old)
Suliqua can be used in elderly patients. The dose should be adjusted on an individual basis, based on glucose monitoring. In the elderly, progressive deterioration of renal function may lead to a steady decrease in insulin requirements. For lixisenatide no dose adjustment is required based on age. The therapeutic experience of Suliqua in patients ≥75 years of age is limited.

Renal impairment
Suliqua is not recommended in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease as there is no sufficient therapeutic experience with use of lixisenatide.
No dose adjustment is required for lixisenatide in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with renal impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced insulin metabolism.
In patients with mild to moderate renal impairment using Suliqua, frequent glucose monitoring and dose adjustment may be necessary.

Hepatic impairment
No dose adjustment of lixisenatide is needed in patients with hepatic impairment (see section 5.2). In patients with hepatic impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin metabolism. Frequent glucose monitoring and dose adjustment may be necessary for Suliqua in patients with hepatic impairment.

Paediatric population
There is no relevant use of Suliqua in the paediatric population.

Method of administration

Suliqua is to be injected subcutaneously in the abdomen, deltoid, or thigh.

The injection sites should be rotated within the same region (abdomen, deltoid, or thigh) from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy (see section 4.8).

Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the Instructions for Use accompanying the package leaflet (see section 6.6).

Suliqua must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe to avoid dosing errors and potential overdose (see section 4.4).

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Suliqua should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Hypoglycaemia

Hypoglycaemia was the most frequently reported observed adverse reaction during treatment with Suliqua (see section 4.8). Hypoglycaemia may occur if the dose of Suliqua is higher than required.

Factors increasing the susceptibility to hypoglycaemia require particularly close monitoring and may necessitate dose adjustment. These factors include:
- change in the injection area
- improved insulin sensitivity (e.g. by removal of stress factors)
- unaccustomed, increased or prolonged physical activity
- intercurrent illness (e.g. vomiting, diarrhoea)
- inadequate food intake
- missed meals
- alcohol consumption
- certain uncompensated endocrine disorders, (e.g. in hypothyroidism and in anterior pituitary or adrenocortical insufficiency)
- concomitant treatment with certain other medicinal products (see section 4.5).
- lixisenatide and/or insulin in combination with a sulfonylurea may result in an increased risk of hypoglycaemia. Therefore Suliqua should not be given in combination with a sulfonylurea.

The dose of Suliqua must be individualised based on clinical response and is titrated based on the patient's need for insulin (see section 4.2).

Acute pancreatitis

Use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. There have been few reported events of acute pancreatitis with lixisenatide although a causal relationship has not been established. Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. If pancreatitis is suspected, Suliqua 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. Suliqua has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis and therefore, the use of Suliqua is not recommended in these patients.

Severe renal impairment

There is no therapeutic experience in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) or end-stage renal disease. Use is not recommended in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see sections 4.2 and 5.2).

Concomitant medicinal products

The delay of gastric emptying with lixisenatide may reduce the rate of absorption of orally administered medicinal products. Suliqua 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.

Dehydration

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

Antibody formation

Administration of Suliqua may cause formation of antibodies against insulin glargine and/or lixisenatide. In rare cases, the presence of such antibodies may necessitate adjustment of the Suliqua dose in order to correct a tendency for hyperglycaemia or hypoglycaemia.

Avoidance of medication errors

Patients must be instructed to always check the pen label before each injection to avoid accidental mix-ups between the two different strengths of Suliqua and mix-ups with other injectable diabetes medicinal products.
To avoid dosing errors and potential overdose, neither the patients nor healthcare professionals should ever use a syringe to draw the medicinal product from the cartridge in the pre-filled pen into a syringe.

Populations not studied

Switch from GLP-1 receptor agonist has not been studied.
Suliqua has not been studied in combination with DPP-4 inhibitors, sulfonylureas, glinides, pioglitazone and SGLT-2 inhibitors.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, i.e. it is essentially 'sodium-free'.
This medicinal product contains metacresol, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies with Suliqua have been performed. The information given below is based on studies with the monocomponents.

Pharmacodynamic interactions

A number of substances affect glucose metabolism and may require dose adjustment of Suliqua.

Substances that may enhance the blood-glucose-lowering effect and increase susceptibility to hypoglycaemia include anti-hyperglycaemic medicinal products, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, disopyramide, fibrates, fluoxetine, monoamine oxidase (MAO) inhibitors, pentoxifylline, propoxyphene, salicylates and sulfonamide antibiotics.

Substances that may reduce the blood-glucose-lowering effect include corticosteroids, danazol, diazoxide, diuretics, glucagon, isoniazid, oestrogens and progestogens, phenothiazine derivatives, somatropin, sympathomimetic medicinal products (e.g. epinephrine [adrenaline], salbutamol, terbutaline), thyroid hormones, atypical antipsychotic medicinal products (e.g. clozapine and olanzapine) and protease inhibitors.

Beta-blockers, clonidine, lithium salts or alcohol may either potentiate or weaken the blood-glucose-lowering effect of insulin. Pentamidine may cause hypoglycaemia, which may sometimes be followed by hyperglycaemia.

In addition, under the influence of sympatholytic medicinal products such as beta-blockers, clonidine, guanethidine and reserpine, the signs of adrenergic counter-regulation may be reduced or absent.

Pharmacokinetic interactions

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.
No pharmacokinetic interactions are known for insulin glargine.

Effect of gastric emptying on oral medicinal products
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

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

Pregnancy

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

A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) with insulin glargine indicate no specific adverse effects of insulin glargine on pregnancy and no specific malformative nor feto/neonatal toxicity of insulin glargine. Animal data do not indicate reproductive toxicity with insulin glargine.
There are no adequate data from the use of lixisenatide in pregnant women. Studies with lixisenatide in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
Suliqua should not be used during pregnancy. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Suliqua should be discontinued.

Breast-feeding

It is unknown whether insulin glargine or lixisenatide is excreted in human milk. Suliqua should not be used during breast-feeding.

Fertility

Animal studies with lixisenatide or insulin glargine do not indicate direct harmful effects with respect to fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Suliqua has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. However, the patient's ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycaemia or hyperglycaemia or, for example, as a result of visual impairment. This may constitute a risk in situations where these abilities are of special importance (e.g. driving a car or using machines).

Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines. This is particularly important in those who have reduced or absent awareness of the warning symptoms of hypoglycaemia or have frequent episodes of hypoglycaemia. It should be considered whether it is advisable to drive or use machines in these circumstances.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions during treatment with Suliqua were hypoglycaemia and gastrointestinal adverse reactions (see section 'Description of selected adverse reactions' below).

Tabulated list of adverse reactions

The following related adverse reactions from clinical investigations are listed below by system organ class and in order of decreasing frequency (very common: ≥1/10; common: ≥1/100 to <1/10; uncommon: ≥1/1,000 to <1/100; rare: ≥1/10,000 to <1/1,000; very rare: <1/10,000).

System organ class	**Frequency**		
	Very common	**Common**	**Uncommon**
Infections and infestations			Nasopharyngitis Upper respiratory tract infection
Immune system disorders			Urticaria
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia		
Nervous system disorders		Dizziness	Headache
Gastrointestinal disorders		Nausea Diarrhoea Vomiting	Dyspepsia Abdominal pain
General disorders and administration site conditions			Fatigue Injection site reactions

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia
The following table describes the rate of documented symptomatic hypoglycaemia (≤3.9 mmol/L) and severe hypoglycaemia for both Suliqua and the comparator.

Documented symptomatic or severe hypoglycaemic adverse reactions

	Insulin naïve patients			**Switch from basal insulin**	
	Suliqua	**Insulin glargine**	**Lixisenatide**	**Suliqua**	**Insulin glargine**
N	469	467	233	365	365
Documented symptomatic hypoglycaemia*					
Patients with event, n (%)	120 (25.6%)	110 (23.6%)	15 (6.4%)	146 (40.0)	155 (42.5)
Events per patient-year, n	1.44	1.22	0.34	3.03	4.22
Severe hypoglycaemia**					
Events per patient-year, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01

* Documented symptomatic hypoglycaemia was an event during which typical symptoms of hypoglycaemia were accompanied by a measured plasma glucose concentration of ≤3.9 mmol/L.
** Severe symptomatic hypoglycaemia was an event requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal adverse reactions (nausea, vomiting and diarrhoea) were frequently reported adverse reactions during the treatment period. In patients treated with Suliqua, the incidence of related nausea, diarrhoea and vomiting was 8.4%, 2.2% and 2.2%, respectively. Gastrointestinal adverse reactions were mostly mild and transient in nature.

Immune system disorders
Allergic reactions (urticaria) possibly related with Suliqua have been reported in 0.3% of patients. Cases of generalised allergic reaction including anaphylactic reaction and angioedema have been reported during marketed use of insulin glargine and lixisenatide.

Immunogenicity
Administration of Suliqua may cause formation of antibodies against insulin glargine and/or lixisenatide.

After 30 weeks of treatment with Suliqua in two phase 3 trials, the incidence of formation of anti-insulin glargine antibodies was 21.0% and 26.2%. In approximately 93% of the patients, anti-insulin glargine antibodies showed cross-reactivity to human insulin. The incidence of formation of anti-lixisenatide antibodies was approximately 43%. Neither status for anti-insulin glargine antibodies nor for anti-lixisenatide antibodies had a clinically relevant impact on safety or efficacy.

Injection site reactions
Some (1.7%) patients taking insulin containing therapy, including Suliqua have experienced erythema, local edema, and pruritus at the site of injection.

Heart rate
Increase in heart rate has been reported with GLP1RA use and a transient increase was also observed in some studies with lixisenatide. No increase in mean heart rate was seen in all Phase 3 studies with Suliqua.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Hypoglycaemia and gastrointestinal adverse reactions may develop if a patient is dosed with more Suliqua than required.

Mild episodes of hypoglycaemia can usually be treated with oral carbohydrates. Adjustments in dose of the medicinal product, meal patterns, or physical activity may be needed.
More severe episodes of hypoglycaemia with coma, seizure, or neurologic impairment may be treated with intramuscular/subcutaneous glucagon or concentrated intravenous glucose. Sustained carbohydrate intake and observation may be necessary because hypoglycaemia may recur after apparent clinical recovery.

In case of gastrointestinal adverse reactions, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, insulins and analogues for injection, long-acting.
ATC Code: A10AE54.

Mechanism of action

Suliqua combines two active substances with complementary mechanisms of action to improve glycaemic control: insulin glargine, a basal insulin analog (mainly targeting fasting plasma glucose), and lixisenatide, a GLP-1 receptor agonist (mainly targeting postprandial glucose).

Insulin glargine
The primary activity of insulin, including insulin glargine, is regulation of glucose metabolism. Insulin and its analogs lower blood glucose by stimulating peripheral glucose uptake, especially by skeletal muscle and fat, and by inhibiting hepatic glucose production. Insulin inhibits lipolysis and proteolysis, and enhances protein synthesis.

Lixisenatide
Lixisenatide is a glucagon-like peptide (GLP1) receptor agonist. The GLP-1 receptor is the target for native GLP-1, an endogenous incretin hormone that potentiates glucose-dependent insulin secretion from beta cells and suppresses glucagon from alpha cells in the pancreas.
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. A postprandial injection of Lixisenatide also slows gastric emptying thereby reducing the rate at which meal-derived glucose is absorbed and appears in the circulation.

Pharmacodynamic effects

Suliqua
The combination of insulin glargine and lixisenatide has no impact on the pharmacodynamics of of insulin glargine. The impact of the combination of insulin glargine and lixisenatide on the pharmacodynamics of lixisenatide has not been studied in phase 1 studies.
Consistent with a relatively constant concentration/time profile of insulin glargine over 24 hours with no pronounced peak when administered alone, the glucose utilisation rate/time profile was similar when given in the insulin glargine/lixisenatide combination.
The time course of action of insulins, including Suliqua, may vary between individuals and within the same individual.

Insulin glargine
In clinical studies with insulin glargine (100 units/ml) the glucose-lowering effect on a molar basis (i.e., when given at the same doses) of intravenous insulin glargine is approximately the same as that for human insulin.

Lixisenatide
In a 28-day placebo-controlled study in patients with type 2 diabetes 5 to 20 mcg lixisenatide resulted in a statistically significant decreases in postprandial blood glucose after breakfast, lunch and dinner.

Gastric emptying
Following a standardised labelled test meal, in the study referred to above, it was confirmed that lixisenatide slows gastric emptying, thereby reducing the rate of postprandial glucose absorption. The slowing effect of gastric emptying was maintained at the end of the study.

Clinical efficacy and safety

The safety and effectiveness of Suliqua on glycaemic control were evaluated in two randomised clinical studies in patients with type 2 diabetes mellitus:

- Add-on to metformin [insulin naïve]
- Switch from basal insulin

In each of the active-controlled trials, treatment with Suliqua produced clinically and statistically significant improvements in hemoglobin A1c (HbA1c).
Reaching lower HbA1c levels and achieving greater HbA1c reduction did not increase rates of hypoglycaemia with combination treatment versus insulin glargine alone (see section 4.8).

In the Add-on to metformin clinical study the treatment was started at 10 dose steps (10 units insulin glargine and 5 mcg lixisenatide). In the switch from basal insulin clinical study the starting dose was 20 dose steps (20 units insulin glargine and 10 mcg lixisenatide) or 30 dose steps, (30 units insulin glargine and 10 mcg lixisenatide), see section 4.2, depending on the previous insulin dose. In both studies the dose was titrated once weekly, based on fasting self-measured plasma glucose values.

Add-on to metformin [insulin naïve]

Clinical study in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled on OAD treatment
A total of 1170 patients with type 2 diabetes were randomised in an open label, 30-week, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Suliqua compared to the individual components, insulin glargine (100 units/ml) and lixisenatide (20 mcg).

Patients with type 2 diabetes, treated with metformin alone or metformin and a second OAD treatment that could be a sulfonylurea or a glinide or a sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor or a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, and who were not adequately controlled with this treatment (HbA1c range 7.5% to 10% for patients previously treated with metformin alone and 7.0% to 9% for patients previously treated with metformin and a second oral anti-diabetic treatment) entered a run-in

period for 4 weeks. During this run-in phase metformin treatment was optimised and any other OADs were discontinued. At the end of the run-in period, patients who remained inadequately controlled (HbA1c between 7% and 10%) were randomised to either Suliqua, insulin glargine or lixisenatide. Of the 1479 patients who started the run-in phase, 1170 were randomised. The main reasons for not entering the randomized phase were FPG value >13.9 mmol/L and HbA1c value <7% or >10% at the end of the run-in phase

The randomised type 2 diabetes population had the following characteristics: Mean age was 58.4 years with the majority (57.1%) being aged of 50 to 64 years, and 50.6 percent were male. The mean BMI at baseline was 31.7 kg/m^2 with 63.4% of patients having a BMI ≥30 kg/m^2. The mean duration of diabetes was approximately 9 years. Metformin was a mandatory background therapy and 58% of patients received a second OAD at screening, being a sulfonylurea in 54% of patients.

At Week 30, Suliqua provided statistically significant improvement in HbA1c (p-value <0.0001) compared to the individual components. In a pre-specified analysis of this primary endpoint, the differences observed were consistent with regard to baseline HbA1c (<8% or ≥8%) or baseline OAD use (metformin alone or metformin plus second OAD).
See table and figure below for the other endpoints in the study.

Results at 30 weeks - Add-on to metformin clinical study (mITT population)

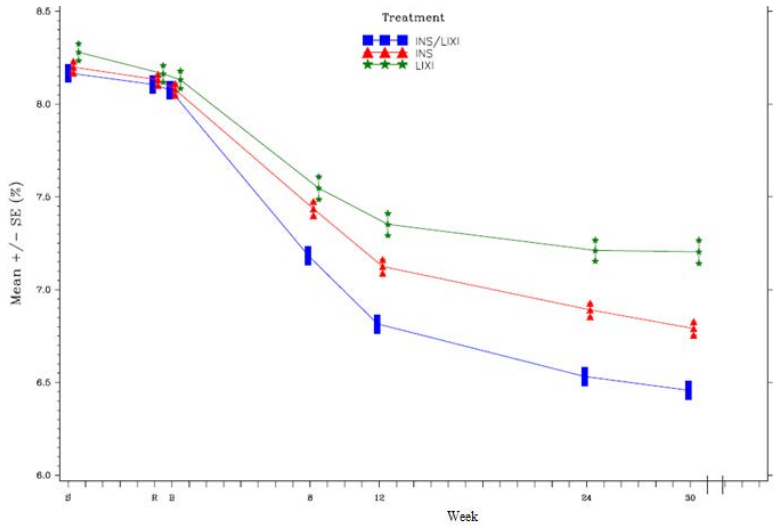
	Suliqua	**Insulin glargine**	**Lixisenatide**
Number of subjects (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
Baseline (mean; post run-in phase)	8.1	8.1	8.1
End of study (mean)	6.5	6.8	7.3
LS change from baseline (mean)	-1.6	-1.3	-0.9
Difference vs. insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)		-0.3 [-0.4, -0.2] (<0.0001)	
Difference vs. lixisenatide [95% confidence interval] (p-value)			-0.8 [-0.9, -0.7] (<0.0001)
Number of Patients (%) reaching HbA1c <7% at week 30*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
Fasting plasma glucose (mmol/L)			
Baseline (mean)	9.88	9.75	9.79
End of study (mean)	6.32	6.53	8.27
LS change from baseline (mean)	-3.46	-3.27	-1.50
LS difference versus glargine (mean) [95%CI] (p-value)		-0.19 [-0.420 to 0.038] (0.1017)	
LS difference versus lixisenatide (mean) [95%CI] (p-value)			-1.96 [-2.246 to -1.682] (<0.0001)
2 hour PPG (mmol/L)**			
Baseline (mean)	15.19	14.61	14.72
End of study (mean)	9.15	11.35	9.99
LS change from baseline	-5.68	-3.31	-4.58
LS difference versus glargine (mean) [95%CI]		-2.38 (-2.79 to -1.96)	

LS difference versus lixisenatide (mean) [95%CI]			-1.10 (-1.63 to -0.57)
Mean body weight (kg)			
Baseline (mean)	89.4	89.8	90.8
LS change from baseline (mean)	-0.3	1.1	-2.3
Comparison versus insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)		-1.4 [-1.9 to -0.9] (<0.0001)	
Comparison versus lixisenatide [95% confidence interval]*			2.01 [1.4 to 2.6]
Number (%) of patients achieving HbA1c <7.0% with no body weight gain at week 30	202 (43.2%)	117 (25.1%)	65 (27.9%)
Proportion difference vs. insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)		18.1 [12.2 to 24.0] (<0.0001)	
Proportion difference vs. lixisenatide [95% confidence interval]*			15.2 [8.1 to 22.4]
Insulin glargine daily dose			
LS insulin dose at week 30 (mean)	39.8	40.5	NA

*Not included in the pre-specified step-down testing procedure

**2 hour PPG minus the pre-meal glucose value

Figure: Mean HbA1c(%) at start of screening, randomization point and Each Time Point (Completers) and at Week 30 - mITT population



Patients in the Suliqua group reported a statistically significantly greater decrease in the average 7-point self-monitored plasma glucose (SMPG) profile from baseline to Week 30 (-3.35 mmol/L) compared to patients in the insulin glargine group (-2.66 mmol/L; difference -0.69 mmol/L) and patients in the lixisenatide group (-1.95 mmol/L; difference -1.40 mmol/L) ($p<0.0001$ for both comparisons). At all time points, 30-week mean plasma glucose values were lower in the Suliqua group than in both the insulin glargine group and the lixisenatide group, with the only exception of the pre-breakfast value which was similar between the Suliqua group and the insulin glargine group.

Switch from basal insulin

Clinical study in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin
A total of 736 patients with type 2 diabetes participated in a randomised, 30-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of Suliqua compared to insulin glargine (100 units/ml).

Patients screened had type 2 diabetes were treated with basal insulin for at least 6 months, receiving a stable daily dose of between 15 and 40 U alone or combined with 1 or 2 OADs (metformin or a sulfonylurea or a glinide or a SGLT-2 inhibitor or a DPP-4 inhibitor), had an HbA1c between 7.5% and 10% (mean HbA1c of 8.5% at screening) and a FPG less than or equal to 10.0 mmol/L or 11.1 mmol/L depending on their previous anti-diabetic treatment.

After screening, eligible patients (n=1018) entered a 6 week run-in phase where patients remained on or switched to insulin glargine, in case they took another basal insulin, and had their insulin dose titrated/stabilised while continuing metformin (if previously taken). Any other OADs were discontinued.
At the end of the run-in period, patients with an HbA1c between 7 and 10% , FPG ≤7.77 mmol/L and insulin glargine daily dose of 20 to 50 units, were randomised to either Suliqua (n=367) or insulin glargine (n=369).

This type 2 diabetes population had the following characteristics: Mean age was 60.0 years with the majority (56.3%) being aged of 50 to 64 years, and 53.3 percent were female. The mean BMI at baseline was 31.1 kg/m^2 with 57.3% of patients having a BMI ≥30 kg/m^2. The mean diabetes duration was approximately 12 years and the mean duration of previous basal insulin treatment was approximately 3 years. At screening 64.4% of patients were receiving insulin glargine as basal insulin and 95.0% received at least 1 concomitant OAD.
At Week 30, Suliqua provided statistically significant improvement in HbA1c (p-value <0.0001) compared to insulin glargine.
See table and figure below for the other endpoints in the study.

Results at 30 weeks -Study Type 2 Diabetes Uncontrolled on Basal Insulin mITT population

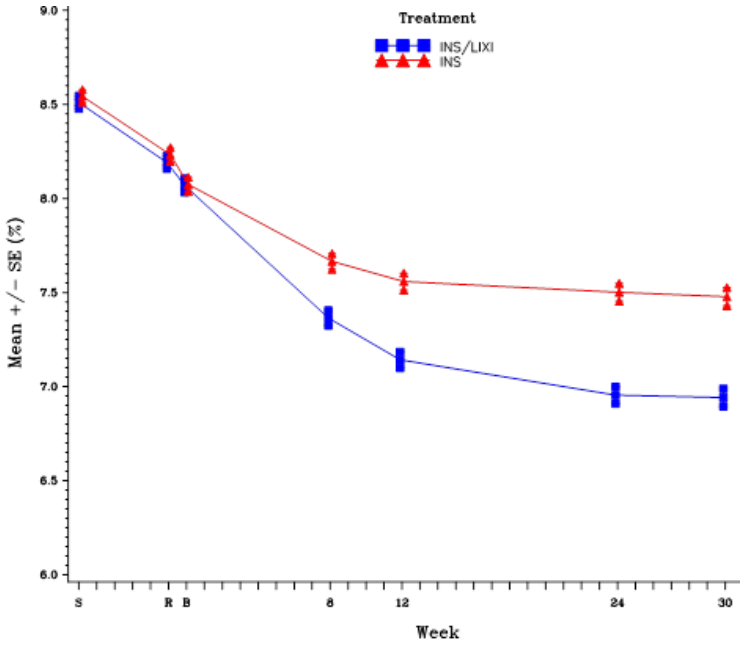
	Suliqua	**Insulin glargine**
Number of subjects (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
Baseline (mean; post run-in phase)	8.1	8.1
End of treatment (mean)	6.9	7.5
LS change from baseline (mean)	-1.1	-0.6
Difference versus insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)	-0.5 [-0.6, -0.4] (<0.0001)	
Patients [n (%)] reaching HbA1c <7% at week 30*	201 (54.9%)	108 (29.6%)
Fasting plasma glucose (mmol/L)		
Baseline (mean)	7.33	7.32
End of study (mean)	6.78	6.69
LS change from baseline (mean)	-0.35	-0.46
Difference versus insulin glargine [95% confidence interval]	0.11 (-0.21 to 0.43)	
2 hour PPG (mmol/L)**		
Baseline (mean)	14.85	14.97
End of study (mean)	9.91	13.41

LS change from baseline (mean)	-4.72	-1.39
LS difference versus glargine (mean) [95%CI]	-3.33 (-3.89 to -2.77)	
Mean body weight (kg)		
Baseline (mean)	87.8	87.1
LS change from baseline (mean)	-0.7	0.7
Comparison versus insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)	-1.4 [-1.8 to -0.9] (<0.0001)	
Number (%) of patients achieving HbA1c< 7.0% with no body weight gain at week 30	125 (34.2%)	49 (13.4%)
Proportion difference versus insulin glargine [95% confidence interval] (p-value)	20.8 [15.0 to 26.7] (<0.0001)	
Insulin glargine daily dose		
Baseline (mean)	35.0	35.2
Endpoint (mean)	46.7	46.7
LS insulin dose change at week 30 (mean)	10.6	10.9

*Not included in the pre-specified step-down testing procedure

**2 hour PPG minus the pre-meal glucose value

Figure - Mean HbA1c (%) at start of screening, at randomization, Each Time Point (Completers) and at Week 30 - mITT population



Cardiovascular outcome studies

The cardiovascular safety of insulin glargine and lixisenatide has been established in the ORIGIN and ELIXA clinical trials, respectively. No dedicated cardiovascular outcome trial has been conducted with Suliqua.

Insulin glargine

The Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention trial (i.e., ORIGIN) was an open-label, randomised, 12,537 patient study that compared LANTUS to standard care on the time to first occurrence of a major adverse cardiovascular event (MACE). MACE was defined as the composite of CV death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke. The median duration of study follow-up was 6.2 years. The incidence of MACE was similar between LANTUS and standard care in ORIGIN [Hazard Ratio (95% CI) for MACE; 1.02 (0.94, 1.11)].

Lixisenatide
The ELIXA study was a randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational study that evaluated cardiovascular (CV) outcomes during treatment with lixisenatide in patients (n=6068) with type 2 diabetes mellitus after a recent Acute Coronary Syndrome. The primary composite efficacy endpoint was the time to the first occurrence of any of the following events: Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalisation for unstable angina. The median duration of study follow-up was 25.8 and 25.7 months in the lixisenatide group and the placebo group, respectively.

The incidence of the primary endpoint was similar in the lixisenatide (13.4%) and placebo (13.2%) groups: the hazard ratio (HR) for lixisenatide versus placebo was 1.017, with an associated 2-sided 95% confidence interval (CI) of 0.886 to 1.168.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Suliqua in all subsets of the paediatric population for treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The insulin glargine/lixisenatide ratio has no relevant impact on the PK of insulin glargine and lixisenatide in Suliqua.

After subcutaneous administration of insulin glargine/lixisenatide combinations to patients with type 1 diabetes, insulin glargine showed no pronounced peak. Exposure to insulin glargine following administration of the insulin glargine/lixisenatide combination was 86-88 % compared to administration of separate simultaneous injections of insulin glargine and lixisenatide. This difference is not considered clinically relevant.

After subcutaneous administration of insulin glargine/lixisenatide combinations to patients with type 1 diabetes, the median t_{max} of lixisenatide was in the range of 2.5 to 3.0 hours. AUC was comparable while there was a small decrease in C_{max} of lixisenatide of 22-34% compared with separate simultaneous administration of insulin glargine and lixisenatide, which is not likely to be clinically significant.

There are no clinically relevant differences in the rate of absorption when lixisenatide as monotherapy is administered subcutaneously in the abdomen, deltoid, or thigh.

Distribution

Lixisenatide has a low level (55%) of binding to human proteins. The apparent volume of distribution of lixisenatide after subcutaneous administration of insulin glargine/lixisenatide combinations (Vz/F) is approximately 100 L. The apparent volume of distribution of insulin glargine after subcutaneous administration of the insulin glargine/lixisenatide combinations (Vss/F) is approximately 1700 L.

Biotransformation and elimination

A metabolism study in diabetic patients who received insulin glargine alone indicates that insulin glargine is rapidly metabolised at the carboxyl terminus of the B chain to form two active metabolites, M1 (21A-Gly-insulin) and M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). In plasma, the principal circulating compound is the metabolite M1. The pharmacokinetic and pharmacodynamic findings indicate that the effect of the subcutaneous injection with insulin glargine is principally based on exposure to M1.

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 type2 diabetes, mean terminal half-life was approximately 3 hours and the mean apparent clearance (CL/F) about 35 L/h.

Special populations

Renal impairment
In subjects with mild (creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula 60-90 ml/min), moderate (creatinine clearance 30-60 ml/min) and severe renal impairment (creatinine clearance 15-30 ml/min) AUC of lixisenatide was increased by 46%, 51% and 87%, respectively.
Insulin glargine has not been studied in patients with renal impairment. In patients with renal impairment, however, insulin requirements may be diminished due to reduced insulin metabolism.

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.
Insulin glargine has not been studied in diabetes patients with hepatic impairment. In patients with hepatic impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin metabolism.

Age, Race, Gender and Body weight
Insulin glargine
Effect of age, race, and gender on the pharmacokinetics of insulin glargine has not been evaluated. In controlled clinical trials in adults with insulin glargine (100 units/ml), subgroup analyses based on age, race, and gender did not show differences in safety and efficacy.

Lixisenatide
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 ≥75 years) compared to 18 subjects aged 18 to 45 years, likely related to reduced renal function in the older age group.

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.

Gender has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lixisenatide

Body weight has no clinically relevant effect on lixisenatide AUC.

Immunogenicity

In the presence of anti-lixisenatide antibodies, lixisenatide exposure and variability in exposure are markedly increased regardless of the dose level.

Paediatric population
No studies have been performed with Suliqua in children and adolescents below 18 years of age.

5.3 Preclinical safety data

No animal studies have been conducted with the combination of insulin glargine and lixisenatide to evaluate repeated dose toxicity, carcinogenesis, genotoxicity, or toxicity to reproduction.

Insulin glargine
Non-clinical data for insulin glargine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

Lixisenatide
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%
Methionine
Metacresol
Zinc chloride
Concentrated hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life

24 months.

Shelf-life after first use of the pen*:* 28 days

For in-use pens

Store below 25°C. Do not refrigerate. Do not freeze.
Do not store with attached needle.
Store pen away from direct heat or direct light. The pen cap must be put back on the pen after each injection in order to protect from light.

6.4 Special precautions for storage

Not in-use pens

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze or place next to the freezer compartment or a freezer pack.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

For in use storage conditions, see section 6.3

6.5 Nature and contents of container

Type I colourless glass cartridge with a black plunger (bromobutyl rubber) and a flanged cap (aluminium) with inserted laminated sealing disks (bromobutyl rubber on the medicinal product side and polyisoprene on the outside) containing 3 ml of solution. Each cartridge is assembled into a disposable pen.

Needles are not included in the pack.

Packs of 3 and 5 pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before first use, the pen must be taken out of the refrigerator and stored below 25°C for 1 to 2 hours.

The cartridge should be inspected before use. It must only be used if the solution is clear, colourless, with no solid particles visible, and if it is of water-like consistency.

Suliqua must not be mixed with any other insulin or diluted. Mixing or diluting can change its time/action profile and mixing can cause precipitation.

A new needle must always be attached before each use. Needles must not be re-used. The patient should discard the needle after each injection.

In the event of blocked needles patients must follow the instructions described in the “Instructions for Use” accompanying the package leaflet.

Empty pens must never be reused and must be properly discarded.
To prevent the possible transmission of disease, each pen must be used by one patient only.

The label must always be checked before each injection to avoid medication errors between Suliqua and other injectable anti-diabetic medicinal products, including the 2 different pens of Suliqua (see section 4.4).
Before using Suliqua, the instructions for use included in the package leaflet must be read carefully.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1157/001
EU/1/16/1157/002
EU/1/16/1157/003
EU/1/16/1157/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 January 2017

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

添付文書ハイライト
このハイライトには、SOLIQUA 100/33 を安全かつ有効に使用するために必要な情報全てが含まれているわけではない。添付文書全文を参照のこと。

SOLIQUA® 100/33（インスリン グラルギン及びリキシセナチド注射剤）、皮下注射用
最初の米国での承認：2016 年

----------効能・効果----------

SOLIQUA 100/33 は持効型ヒトインスリンアナログとグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬の配合剤であり、成人 2 型糖尿病患者における食事療法・運動療法を行った上での血糖値コントロールの改善を適応とする（1）。

使用制限（1）：

- 膵炎の病歴を有する患者での試験は実施していない。膵炎の病歴を有する患者に対しては他の抗糖尿病薬を検討する。
- リキシセナチド又は他の GLP-1 受容体作動薬を含有する他製剤との併用は推奨しない。
- 1 型糖尿病又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用しない。
- 胃不全麻痺を有する患者に対する使用には推奨しない。
- 追加インスリンとの併用試験は実施していない。

----------用法・用量----------

- 1 日 1 回、最初の食事の開始前 1 時間以内に皮下注射する（2.1）。
- SOLIQUA 100/33 ペンは、1 回の注射で 15～60 U を投与可能である（2.1、2.2）。
- 最大用量は 60 U である（インスリン グラルギン 60 U 及びリキシセナチド 20 µg）（2.1）。
- SOLIQUA 100/33 開始前に基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬を用いた治療を中止する（2.2）。
  基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬にて未治療の患者、基礎インスリン 30 U 未満又はリキシセナチド使用中の患者では、開始用量として 15 U 1 日 1 回皮下注射を推奨する。（2.2）。
- 基礎インスリン 30～60 U でコントロール不十分な患者では、開始用量として 30 U を 1 日 1 回皮下投与する（2.2）。
- 用量調節の推奨基準は、添付文書全文を参照する（2.3）。
- 腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射し、毎回注射部位を変更する（2.5）。
- 静脈内注射、筋肉注射、又は輸液ポンプによる投与は行わない（2.5）。
- 他のインスリン製剤又は溶液を用いて希釈又は混和しない（2.5）。

----------剤形・含量----------

注射剤：インスリン グラルギン 100 U/mL 及びリキシセナチド 33 µg/mL の 3 mL 単一患者用ペン（3）

----------禁忌----------

- 低血糖を発症している（4）。
- SOLIQUA 100/33 の有効成分（インスリン グラルギン又はリキシセナチド）又はいずれかの添加物に対する過敏症。アナフィラキシーを含む過敏症がリキシセナチド及びインスリン グラルギン双方で発現している（4）。

----------警告及び使用上の注意----------

- *アナフィラキシー及び重篤な過敏症*：重度の生命を脅かす全身性アレルギー反応が発現する可能性がある。このような反応が発現した場合、使用を中止し病院で診察を受けるよう患者に指示すること（5.1）。
- *膵炎*：膵炎が疑われる場合は速やかに中止すること。膵炎と確定された場合、再開しないこと（5.2）。
- たとえ注射針の交換をしても、SOLIQUA 100/33 プレフィルドペンを患者間で*共有してはならない*（5.3）。
- *SOLIQUA 100/33 レジメン変更に伴う高血糖又は低血糖*：綿密な医学的管理下で実施すること（5.4）。
- *投薬過誤による過量投与*：SOLIQUA 100/33 は 2 種の薬剤を含有する。過誤によりインスリン含有製剤との取違えが発生する可能性があるため、各投与前に表示を必ず確認するよう、患者に指示すること。最大用量を超過した投与、及び他の GLP-1 受容体作動薬との併用投与はしないこと（5.5）。
- *低血糖*：生命を脅かす可能性がある。インスリン用量、併用している血糖降下薬、食事パターン、身体活動の変化に伴い、また、腎又は肝機能障害及び無自覚性低血糖を有する患者に対し、血糖モニタリングの頻度を増やすこと（5.6）。
- *急性腎障害*：腎障害患者及び重度の胃腸系の副作用を有する患者に対し、腎機能のモニタリングを実施すること。末期腎疾患の患者には投与を推奨しない（5.7）。
- *免疫原性*：インスリン グラルギン及びリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。血糖コントロールの悪化もしくは目標とした血糖コントロールの未達、重大な注射部位反応又はアレルギー反応が認められる場合、代替の糖尿病治療を検討すべきである（5.8）。
- *低カリウム血症*：生命を脅かす可能性がある。必要に応じ、低カリウム血症のリスクを有する患者に対しカリウム濃度を測定し、治療を行う（5.9）。
- *チアゾリジン系薬剤（TZDs）の使用に伴う体液貯留及び心不全*：心不全の徴候及び症状を観察すること。心不全が発現した場合、減量又は投与中止を検討すること（5.10）。
- *大血管系の予後*：臨床試験からは、SOLIQUA 100/33 に伴う大血管へのリスク低下は示されていない（5.11）。

----------副作用----------

SOLIQUA 100/33 による治療を受けた患者の 5%以上で報告された副作用のうち最も多くみられたのは、低血糖、悪心、上咽頭炎、下痢、上気道感染、頭痛である（6.1）。

SUSPECTED ADVERSE REACTIONS（副作用の疑い）の報告につきましては、サノフィアベンティス（1-800-633-1610）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）までご連絡ください。

----------薬物相互作用----------

- *グルコース代謝に影響を与える薬剤*：SOLIQUA 100/33 の用量の調整が必要な場合があるので、血糖値を綿密にモニタリングすること。(7.1)
- *抗アドレナリン作動薬（*例：ベータ遮断薬、クロニジン、グアネチジン、レセルピン）：低血糖の徴候と症状が低下するおそれがある。(7.1)
- *経口投与による胃内容物排出遅延作用*：リキシセナチドは胃内容物の流出を遅らせるため、併用して経口投与した薬剤の吸収に影響を与える可能性がある。経口避妊薬及び抗生物質及びアセトアミノフェンなどの薬剤は SOLIQUA 100/33 投与の少なくとも 1 時間前又は 11 時間後に投与すること。 (7.2)

----------特定の集団における使用----------

- *妊娠*：妊娠中は SOLIQUA 100/33 の潜在的ベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合のみ使用すること。 (8.1)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認の患者ラベリングについては 17 参照。

改訂：2019 年 2 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 重要な用量に関連する情報
2.2 推奨される開始用量
2.3 SOLIQUA 100/33 の用量調節
2.4 打ち忘れ
2.5 重要な投与に関連する注意
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応
5.2 膵炎
5.3 SOLIQUA 100/33 プレフィルドペンを患者間で共有しないこと
5.4 インスリンレジメン変更に伴う高血糖又は低血糖
5.5 医療過誤による過量投与
5.6 低血糖
5.7 急性腎障害
5.8 免疫原性
5.9 低カリウム血症
5.10 PPAR ガンマ作動薬併用に伴う体液貯留及び心不全
5.11 大血管系の予後
6 副作用
6.1 臨床成績
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
7.1 グルコース代謝に影響を与える薬物投与
7.2 経口投与による胃内容物排出遅延作用
8 特定の集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児における使用
8.5 高齢者における使用
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
8.8 胃不全麻痺患者
10 過量投与
11 概要
12 臨床薬理試験
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 発癌現象、突然変異生成、妊孕性障害
14 臨床試験
14.1 臨床試験概要
14.2 OAD 療法でコントロール不良な 2 型糖尿病患者における臨床試験
14.3 基礎インスリン療法でコントロール不良な 2 型糖尿病患者における臨床試験
16 包装／保管及び取り扱いの方法
16.1 包装
16.2 貯法
17 患者カウンセリング情報

*添付文書全文から省略した項目は含めていない。

添付文書全文

1　効能・効果

SOLIQUA 100/33 はインスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤であり、成人 2 型糖尿病患者における食事療法・運動療法を行った上での血糖値コントロールの改善を適応とする。

使用制限：

- SOLIQUA 100/33 は、膵炎の病歴を有する患者では検証していない*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。膵炎の病歴を有する患者に対しては他の血糖降下薬を検討すること。
- SOLIQUA 100/33 は、リキシセナチド又は他の GLP-1 受容体作動薬を含有する他製剤との併用は推奨しない*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- SOLIQUA 100/33 は、1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用しない。
- SOLIQUA 100/33 は、胃不全麻痺を有する患者では検証していないため、胃不全麻痺を有する患者には推奨しない。
- SOLIQUA 100/33 は、追加インスリンとの併用では検証していない。

2　用法・用量

2.1　重要な用量に関連する情報

- SOLIQUA 100/33 は、インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤である。
- SOLIQUA 100/33 を、当日の最初の食事前 1 時間以内に 1 日 1 回皮下投与する。
- SOLIQUA 100/33 ペンは、1 回の注射で 15～60 U を投与可能である（表 1 参照）表 1 に、SOLIQUA 100/33 の 1 回投与量に含まれるインスリン グラルギンの単位量及びリキシセナチドの μg 量を示す。*［用法・用量（2.2）参照］*。
- SOLIQUA 100/33 の最大用量は 1 日 60 U である（インスリン グラルギン 60 U／リキシセナチド 20 μg）*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

2.2　推奨される開始用量

基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬未治療の患者、あるいは GLP-1 受容体作動薬又は基礎インスリンを 1 日 30 U 未満による前治療を受けていた患者に対する推奨開始用量

- SOLIQUA 100/33 の開始に先立ち、基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬の投与は中止すること。
- SOLIQUA 100/33 の推奨される開始用量は、皮下への 1 日 1 回 15 U（インスリン　グラルギン 15 U／リキシセナチド 5μg）である。

GLP-1 受容体作動薬での前治療の有無に関わらず、基礎インスリンを 1 日 30～60 U による前治療を受けていた患者に対する推奨開始用量

- SOLIQUA 100/33 の開始に先立ち、基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬の投与は中止すること。
- SOLIQUA 100/33 の推奨される開始用量は、皮下への 1 日 1 回 30 U（インスリン　グラルギン 30 U／リキシセナチド 10μg）である。

表 1：SOLIQUA 100/33 の 1 回投与量に含まれるインスリン グラルギンの単位量及びリキシセナチドのμg 量

SOLIQUA 100/33（用量表示）*	インスリン グラルギン含量	リキシセナチド含量	コメント
2	---	---	安全確認のための使用量 - 非注射用
15	**15 U**	**5 µg**	**基礎インスリン又は GLP-1 受容体作動薬未治療の患者、あるいは GLP-1 受容体作動薬又は基礎インスリンを 1 日 30 U 未満による前治療を受けていた患者に対する推奨開始用量**
16	16 U	5.3 µg	
17	17 U	5.7 µg	
18	18 U	6 µg	
19	19 U	6.3 µg	
20	20 U	6.7 µg	
21	21 U	7 µg	
22	22 U	7.3 µg	
23	23 U	7.7 µg	
24	24 U	8 µg	
25	25 U	8.3 µg	
26	26 U	8.7 µg	
27	27 U	9 µg	
28	28 U	9.3 µg	
29	29 U	9.7 µg	
30	**30 U**	**10 µg**	**GLP-1 受容体作動薬での前治療の有無に関わらず、基礎インスリンを 1 日 30～60 U による前治療を受けていた患者に対する推奨開始用量**
31	31 U	10.3 µg	
32	32 U	10.7 µg	
33	33 U	11 µg	
34	34 U	11.3 µg	
35	35 U	11.7 µg	
36	36 U	12 µg	
37	37 U	12.3 µg	
38	38 U	12.7 µg	
39	39 U	13 µg	
40	40 U	13.3 µg	
41	41 U	13.7 µg	
42	42 U	14 µg	
43	43 U	14.3 µg	
44	44 U	14.7 µg	
45	45 U	15 µg	
46	46 U	15.3 µg	
47	47 U	15.7 µg	
48	48 U	16 µg	
49	49 U	16.3 µg	
50	50 U	16.7 µg	
51	51 U	17 µg	
52	52 U	17.3 µg	
53	53 U	17.7 µg	
54	54 U	18 µg	
55	55 U	18.3 µg	

SOLIQUA 100/33（用量表示）*	**インスリン グラルギン含量**	**リキシセナチド含量**	コメント
56	56 U	18.7 µg	
57	57 U	19 µg	
58	58 U	19.3 µg	
59	59 U	19.7 µg	
60	**60 U**	**20 µg**	**1 日最大用量*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］***

* SOLIQUA 100/33 ペンの用量表示は、偶数の単位は数字で、奇数の単位は線で表示される。

2.3 SOLIQUA 100/33 の用量調節

- 推奨用量による SOLIQUA 100/33 投与を開始した後*［用法・用量（2.2）参照］*、患者の代謝ニーズ、血糖モニタリングの結果及び血糖コントロール目標値に基づいて、空腹時血漿グルコースの目標が達成されるまで、毎週 **2～4 U** ずつ増減する（表 2 参照）。
- 低血糖又は高血糖のリスクを最小化するため、急性疾患を発症している又は他の薬剤を使用している場合は、身体運動、食事パターン（主要栄養素量又は食事のタイミング）、又は腎もしくは肝機能の変化に対応して、更なる調節が必要な場合もある*［警告及び使用上の注意（5.4）又は相互作用（7）参照］*。

表 2：推奨される SOLIQUA 100/33 の用量調節（毎週）*

自己モニタリングによる空腹時血漿グルコース	**SOLIQUA 100/33 の用量調節**
目標範囲より高い	+2 U（インスリン グラルギン 2 U 及びリキシセナチド 0.66 µg）～+4 U（インスリン グラルギン 4 U 及びリキシセナチド 1.32 µg）
目標範囲内	0 U
目標範囲より低い	-2 U（インスリン グラルギン 2 U 及びリキシセナチド 0.66 µg）～-4 U（インスリン グラルギン 4 U 及びリキシセナチド 1.32 µg）

* SOLIQUA 100/33 の推奨用量は 15～60 U である（表 1 参照）。

2.4 打ち忘れ

SOLIQUA 100/33 を打ち忘れた患者に対し、次の予定された投与から処方どおり 1 日 1 回のレジメンを再開するよう指示する。打ち忘れを補填するための追加投与又は増量はしない。

2.5 重要な投与に関連する注意

- SOLIQUA 100/33 プレフィルドペンは単一患者使用に限定すること*［警告及び使用上の注意*（5.3）*参照］*。
- SOLIQUA 100/33 投与開始前に、適切な使用法及び注射法について患者に訓練を実施すること。
- 投与前に必ず、SOLIQUA 100/33 のラベルを確認する*［警告及び使用上の注意（5.5）*

参照］。

- 投与前に粒子状物質及び変色がないか目視にて確認する。溶液が澄明及び無色～ほぼ無色の場合のみ、SOLIQUA 100/33 を使用する。
- 腹部、大腿部、又は上腕部に SOLIQUA 100/33 を皮下注射する。
- リポジストロフィーのリスクを軽減するため、注射ごとに同一領域内で注射部位を変える*［副作用（6.1）参照］*。
- 静脈内投与、筋肉内投与、又はインスリンポンプによる投与をしない。
- 投与量調整をクリック音に頼る可能性のある視力障害を有する患者には、SOLIQUA 100/33 を注意して使用すること。
- SOLIQUA 100/33 ペンのダイアルを回すことで 1U 増量させる。
- 他のインスリン又は溶液で SOLIQUA 100/33 を希釈又は混和しない。
- SOLIQUA 100/33 の 1 回量を分割して使用しない。

3 剤形・含量

SOLIQUA 100/33 注射剤：インスリン グラルギン 100 U/mL 及びリキシセナチド 33 μg/mL は、3 mL のプレフィルド、ディスポーザブル、単一患者用の SoloStar®ペンに封入された、澄明及び無色～ほぼ無色の溶液として提供される。

4 禁忌

SOLIQUA 100/33 は、以下の患者には禁忌である。

- 低血糖症状を呈している*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。
- SOLIQUA 100/33 の有効成分（インスリン グラルギン又はリキシセナチド）、又はいずれかの添加物に対し過敏症を有する患者。アナフィラキシーなどの過敏症反応がリキシセナチド及びインスリン グラルギンの両方で発現している［*警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応

SOLIQUA 100/33 の成分であるリキシセナチドの治験で、アナフィラキシー（0.1%の頻度、10,000 患者年あたり 10 例）及び血管浮腫などその他の重篤な過敏症反応の症例が認められている。アナフィラキシー、全身性皮膚反応、血管浮腫、気管支痙攣、低血圧、及びショックなど重度の生命を脅かす全身性アレルギー反応が、SOLIQUA 100/33 の成分であるインスリン グラルギンなどのインスリン製剤で発現している*［副作用（6.1）参照］*。

アレルギー反応により別の GLP-1 受容体作動薬に伴うアナフィラキシー又は血管浮腫の病歴を有する患者ではリキシセナチドに伴うアナフィラキシーの素因の有無が不明であるため、情報を提供するとともに注意深くモニタリングを行うこと*［禁忌（4）参照］*。過敏症反応が発現した場合、当該患者は SOLIQUA 100/33 を中止し速やかに治療を受けるべきである。

5.2 膵炎

GLP-1 受容体作動薬投与患者において、致死性及び非致死性出血又は壊死性膵炎などの急性膵炎が市販後に報告されている。SOLIQUA 100/33 の成分であるリキシセナチドの治験において、リキシセナチド投与患者で 21 例、対照薬投与患者で 14 例に膵炎が認められた（10,000 患者年あたり 21 例対 17 例の発現率）。
リキシセナチド群の症例は、急性膵炎（n＝3）、膵炎（n＝12）、慢性膵炎（n＝5）及び浮腫性膵炎（n＝1）と報告された。一部の患者には、胆石症又はアルコール乱用など膵炎の危険因子が認められた。

SOLIQUA 100/33 投与開始後、膵炎の徴候及び症状（重度の持続的な腹痛など、痛みが背部に広が

ることがある、嘔吐を伴うことも伴わないこともある）について注意深く患者を観察する。膵炎が疑われる場合、SOLIQUA 100/33 を速やかに中止し適切な治療を開始すること。膵炎が確定診断された場合、SOLIQUA 100/33 の再投与は推奨しない。膵炎の病歴を有する患者には、SOLIQUA 100/33 以外の血糖降下薬治療を検討すること。

5.3 SOLIQUA 100/33 プレフィルドペンを患者間で共有しないこと

たとえ注射針の交換をしても、SOLIQUA 100/33 プレフィルドペンは決して患者間で共有しないこと。ペンの共有は血液媒介病原菌の伝播のリスクをもたらす。

5.4 インスリンレジメン変更に伴う高血糖又は低血糖

SOLIQUA 100/33 レジメンの変更は血糖コントロールに影響を与え、低血糖又は高血糖が発症しやすくなることがある。これらの変更は注意深くかつ必ず医師の綿密な管理指導のもとで行うべきであり、血糖モニタリングの回数を増やすべきである。併用する経口糖尿病薬の調整が必要となる場合がある。基礎インスリン療法又はリキシセナチドから SOLIQUA 100/33 に切り替える場合は、投与に関連する推奨事項に従うこと*［用法・用量（2.2、2.3）参照］*。

5.5 医療過誤による過量投与

SOLIQUA 100/33 は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの 2 種の薬剤を含有する。SOLIQUA 100/33 60 U 超を 1 日に投与すると、リキシセナチドの過量投与をもたらすことになりうる。リキシセナチドの最大推奨用量 20 μg を超えてはならない。また、他のグルカゴン様ペプチド 1 受容体作動薬と併用してはならない。

インスリン製剤間の偶発的な取違えが報告されている。SOLIQUA 100/33（インスリン含有製剤）と他のインスリン製剤との投薬過誤を回避するため、患者に対し必ず各注射前にインスリンの表示を確認するよう指導すること。

5.6 低血糖

低血糖は、SOLIQUA 100/33 などインスリン含有製剤に最も多くみられる副作用である*［副作用（6.1）参照］*。重度の低血糖は痙攣発作の原因となる可能性があり、生命を脅かす、又は死亡原因となることがある。低血糖は集中力及び反応時間を低下させるため、これらの能力が重要な状況（例えば運転又は機械の操作）下では個人及び他者を危険にさらす可能性がある。SOLIQUA 100/33（インスリン含有製剤）又はあらゆるインスリンは、低血糖を発症している患者に使用してはならない*［禁忌（4）参照］*。

低血糖は突発的に発現する可能性があり、症状は各患者で多様であり同一患者内でも経時的に変動することがある。低血糖の症状の認識は、長期の糖尿病患者、糖尿病性神経疾患患者、交感神経系遮断薬使用患者（例えばベータ遮断薬）［*相互作用（7.1）*参照］、又は再発性低血糖が認められる患者では不明瞭な場合がある。

<u>低血糖の危険因子</u>

低血糖のリスクは概ね、血糖コントロールの強化度に伴い増加する。注射後の低血糖のリスクはインスリンの作用時間と関連し、概ね、インスリンの血糖低下作用が最大である時点で最も高くなる。全てのインスリン含有製剤について、SOLIQUA 100/33 の血糖低下作用の経時変化は患者間で、又は同一患者内でも時点によって異なる場合があり、注射部位並びに注射部位の血液供給及び体温など様々な状況に応じて変動する*［臨床薬理（12.2）参照］*。

低血糖リスクを増加させうるその他の因子には、食事パターン（例えば主要栄養素量又は食事のタイミング）の変化、身体活動レベルの変動、又は併用薬の変更などがある*［相互作用（7.1）参照］*。腎又は肝機能障害患者は低血糖のリスクが高い場合がある*［特定の集団における使用（8.6、8.7）参照］*。

<u>低血糖のリスク軽減戦略</u>

患者及び医療従事者は、低血糖の理解及び管理のため教育を受ける必要がある。血糖値の自己モニ

タリングは、低血糖の予防及び管理に重要な役割を果たす。低血糖のリスクが高い患者及び低血糖の症状の認識が低下している患者に対し、血糖モニタリングの回数増加を推奨する。

SOLIQUA 100/33 の成分であるインスリン グラルギンの効果の持続は、低血糖からの回復を遅延させる可能性がある。

5.7 急性腎障害

SOLIQUA 100/33 の成分であるリキシセナチドなどの GLP-1 受容体作動薬を投与された患者において、ときに血液透析を要する事象である急性腎障害及び慢性腎不全悪化の発現が市販後に報告された。これらの事象の一部は腎臓の基礎疾患が不明の患者で報告された。報告事象の大多数は、悪心、嘔吐、下痢又は脱水が認められた患者において発現した。

腎障害患者及び重度の胃腸への反応が報告されている患者に対しては、SOLIQUA 100/33 投与開始時又は増量時に腎機能をモニタリングすること。胃腸への副作用による脱水の潜在的リスクを患者に説明し、体液量減少を回避するよう注意すること。SOLIQUA 100/33 は、末期腎疾患患者には推奨しない*［特定の集団における使用（8.6）参照］*。

5.8 免疫原性

治療後、SOLIQUA 100/33 の成分であるインスリン及びリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。リキシセナチド投与患者を対象とした試験の併合解析からは、70%が 24 週時に抗体陽性であることが示された。最高の抗体濃度（＞100 nmol/L）を示した患者のサブセット（2.4%）では、血糖反応の低下が認められた。抗体陽性患者ではアレルギー反応及び注射部位反応の発現の増加が認められた*［警告及び使用上の注意（5.1）、副作用（6.2）参照］*。

血糖コントロールの悪化又は血糖コントロール目標値の不達成、重大な注射部位反応又はアレルギー反応が認められる場合、代替の抗糖尿病治療を検討すべきである。

5.9 低カリウム血症

SOLIQUA 100/33 など全てのインスリン含有製剤はカリウムを細胞外から細胞内スペースに移動させ、低カリウム血症をもたらす可能性がある。無治療の低カリウム血症は呼吸麻痺、心室性不整脈及び死亡の原因となり得る。必要に応じ、低カリウム血症のリスクを有する患者（例えばカリウム抑制薬使用患者、血清カリウム濃度感受性薬剤使用患者）のカリウム濃度をモニタリングする。

5.10 PPAR ガンマ作動薬併用に伴う体液貯留及び心不全

チアゾリジン系薬剤（TZDs）はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマ作動薬であり、特に SOLIQUA 100/33 などのインスリン含有製剤との併用時に、用量関連体液貯留を引き起こす可能性がある。体液貯留は心不全をもたらす又は悪化させることがある。SOLIQUA 100/33 などのインスリン含有製剤及び PPAR ガンマ作動薬投与患者に対し、心不全の徴候及び症状を観察すべきである。心不全を発症している場合、最新の標準治療に準拠して管理し、PPAR ガンマ作動薬の投与中止又は減量を検討すべきである。

5.11 大血管系の予後

SOLIQUA 100/33 による大血管のリスク低下を確立した臨床試験は実施していない。

6 副作用

以下の副作用については別途述べている。

- アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 膵炎*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 低血糖*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- 急性腎障害*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*
- 低カリウム血症*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*

6.1　臨床成績

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

2 型糖尿病患者を対象とした 2 件の臨床試験（30 週）において、SOLIQUA 100/33 の安全性（n＝834、平均治療期間 203 日）を評価した。これらの試験の特性は、平均年齢約 59 歳、男性約 50%、白人 90%、黒人又はアフリカ系米国人 6%、ヒスパニック系 18%であった。糖尿病の平均罹病期間は 10.3 年であり、スクリーニング時の平均 HbA1c は Study A で 8.2、Study B で 8.5 であった。ベースライン時の平均 BMI は 32 kg/ m^2 であった。ベースラインの eGFR は併合した対象母集団の 87.2%で 60 mL/min 以上であり、ベースラインの平均 eGFR は 83.0 mL/min/1.73m^2 であった。

表 3： SOLIQUA 100/33 で 5%以上発現した副作用 - 2 型糖尿病患者における 2 試験併合

	SOLIQUA 100/33、% （n＝834）
悪心	10.0
上咽頭炎	7.0
下痢	7.0
上気道感染	5.5
頭痛	5.4

<u>低血糖</u>

低血糖は、インスリン及び SOLIQUA 100/33 などのインスリン含有製剤投与患者で最も多く認められる副作用である*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。報告された低血糖発現率は、使用された低血糖の定義、糖尿病の型、インスリン用量、血糖コントロールの強化度、基礎療法、並びに患者の内因性及び外因性要因によって変動する。以上の理由により、SOLIQUA 100/33 の臨床試験における低血糖発現率と他の製剤の低血糖発現率との比較は誤解を招く恐れがあり、また、臨床現場で起こると考えられる低血糖発現率を示さない可能性がある。

SOLIQUA 100/33 プログラムでは、重症低血糖を、炭水化物の摂取、グルカゴンの投与、又はその他の蘇生行為を積極的に行うために第三者の介助を必要とする事象と定義し、症候性低血糖は、自己モニタリングにより 70 mg/dL 以下の血漿グルコース測定値を有する典型的な低血糖症状を有する事象と定義した（表 4 参照）。

臨床試験において、SOLIQUA 100/33 と比較薬との間に重症低血糖のリスクについて臨床的に重要な差は認められなかった。

表 4：SOLIQUA での低血糖の発現 - 2 型糖尿病患者

	SOLIQUA 100/33 Study A N=469	**SOLIQUA 100/33 Study B N=365**
重症低血糖*（%）	0	1.1
低血糖（自己モニタリングにより 54 mg/dL 未満の血漿グルコース）（%）	25.6	40

* 炭水化物の摂取、グルカゴンの投与、又はその他の蘇生行為を積極的に行うために第三者の介助を必要とする事象と定義

<u>胃腸に対する副作用</u>

胃腸に対する副作用はリキシセナチドを投与した患者において、最も一般的にみとめられる副作用である。胃腸に対する副作用は SOLIQUA 100/33 治療開始時に高頻度で発現する。悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、胃炎、腹痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、腹部膨満及び食欲減退などの胃腸に対する副作用が、SOLIQUA 100/33 投与患者で報告されている。

Study A では、リキシセナチド投与患者、SOLIQUA 100/33 投与患者、インスリン　グラルギン投与患者のそれぞれにおいて、嘔吐は 6.4%、3.2%、1.5%であり、悪心は 24%、9.6%、3.6%であった。

リポジストロフィー

SOLIQUA 100/33 などインスリンの皮下注射は、一部の患者で脂肪組織萎縮症（皮膚の陥凹）又は脂肪肥大症（組織の肥大又は肥厚）をもたらす*［用法・用量（2.5）］参照*］。

アナフィラキシー及び過敏症

リキシセナチド

リキシセナチド開発プログラムにおいて、アナフィラキシー症例を判定した。アナフィラキシーは、皮膚や粘膜以外の臓器系 1 つ以上に併発が認められた、急性発症した皮膚又は粘膜病変と定義した。低血圧、喉頭浮腫又は重度の気管支痙攣などの症状を呈する場合があるが、症例定義には要求しなかった。アナフィラキシーの定義を満たしていると判定された症例は、リキシセナチド投与患者（発現率 0.2%、10,000 患者年あたり 16 例）においてプラセボ投与患者（発現率 0.1%、10,000 患者年あたり 7 例）と比較してより多く認められた。

治験薬と関連があるかもしれないと判定されたアレルギー反応（アナフィラキシー反応、血管浮腫及び蕁麻疹など）は、リキシセナチド投与患者（0.4%）においてプラセボ投与患者（0.2%）と比較して多く認められた*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

インスリン グラルギン

アナフィラキシー、全身性皮膚反応、血管浮腫、気管支痙攣、低血圧及びショックなどの重度の生命を脅かす全身性アレルギーは、SOLIQUA 100/33 などのあらゆるインスリンで発現する可能性があり、生命を脅かす可能性がある。

注射部位反応

あらゆるインスリン又は GLP-1 受容体作動薬含有製剤と同様に、SOLIQUA 100/33 使用患者は、注射部位血腫、疼痛、出血、紅斑、結節、腫脹、変色、そう痒感、熱感、及び注射部位腫瘤などの注射部位反応を認めることがある。臨床プログラムでは、SOLIQUA 100/33 投与患者で発現した注射部位反応の割合は 1.7%であった。

インスリン開始及び血糖コントロール強化

血糖コントロールの強化又は急激な改善は、一過性の可逆性眼科的屈折障害、糖尿病網膜症の悪化、及び急性有痛性末梢性ニューロパチーと関連している。しかし、長期の血糖コントロールは、糖尿病網膜症及びニューロパチーのリスクを低下させる。

末梢性浮腫

SOLIQUA 100/33 の成分であるインスリン グラルギンを使用している患者では、特に代謝コントロール不良が以前にインスリン強化療法で改善されている場合、ナトリウム貯留及び浮腫が認められた。

体重増加

SOLIQUA 100/33 などのインスリン含有製剤投与により体重増加が発現する可能性があり、これはインスリンの同化作用に起因している。

6.2　免疫原性

SOLIQUA 100/33

全ての治療用タンパク質と同様に、免疫原性の可能性は存在する。抗体産生検出は、測定の感度及び特異度に大きく依存する。さらに、測定における抗体（中和抗体含む）陽性の発現率は、測定法、試料の取扱い、試料採取時間、併用薬、及び基礎疾患などいくつかの因子による影響を受ける可能

性がある。これらの理由により、後述の研究における SOLIQUA 100/33 抗体の発現率を他の研究における抗体発現率又は他の製剤に対する抗体発現率と比較することは、誤解を招く可能性がある。

2 つの第 3 相試験において SOLIQUA 100/33 を 30 週投与したところ、抗インスリン グラルギン抗体産生の発現率は 21.0%及び 26.2%であった。患者の約 93%で、抗インスリン グラルギン抗体はヒトインスリンと交差反応性を示した。抗リキシセナチド抗体産生の発現率は、約 43%であった。

リキシセナチド

9 件のプラセボ対照試験を併合したところ、リキシセナチド投与患者の 70%が試験期間中に抗リキシセナチド抗体陽性を示した。最高抗体濃度（＞100 nmol/L）を示した患者のサブ解析（2.4%）において、血糖反応の低下が認められた。抗体陽性患者では、アレルギー反応及び注射部位反応の発現率が高かった*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

抗リキシセナチド抗体の特定研究は、内因性 GLP-1 及びグルカゴンと交差反応を示す抗体が産生された可能性を示唆しているが、その発現率は十分には判定されておらず、これらの抗体の臨床的意義は現時点では不明である。

中和抗体の有無に関する情報は、現時点では得られていない。

7 薬物相互作用

7.1 グルコース代謝に影響を与える薬物投与

多数の薬剤がグルコース代謝に影響を及ぼし、SOLIQUA 100/33 の用量調節と特に注意深いモニタリングが必要となる場合がある。

低血糖のリスクを高める薬剤	
薬剤	血糖降下薬、ACE 阻害剤、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、ジソピラミド、フィブラート、フルオキセチン、モノアミン酸化酵素阻害薬、ペントキシフィリン、プラムリンチド、プロポキシフェン、サリチレート、ソマトスタチンアナログ（例、オクトレオチド）及びスルホンアミド系抗生物質
介入	SOLIQUA 100/33 と上記薬剤を併用する場合、投与量減量及びグルコースモニタリングの頻度を上げることが必要となる場合がある。
SOLIQUA 100/33 による血中の血糖低下作用を減弱する可能性のある薬剤	
薬剤	非定型抗精神病薬（例、オランザピン、クロザピン）、コルチコステロイド、ダナゾール、利尿薬、エストロゲン、グルカゴン、イソニアジド、ナイアシン、経口避妊薬、フェノチアジン、プロゲステロン（例、経口避妊薬中）、プロテアーゼ阻害薬、ソマトロピン、交感神経作動薬 （例、アルブテロール、エピネフリン、テルブタリン）、及び甲状腺ホルモン
介入	SOLIQUA 100/33 と上記の薬剤を併用する場合、投与量増量及びグルコースモニタリングの頻度を上げることが必要となる場合がある。
SOLIQUA 100/33 による血糖低下作用を増強するあるいは減弱する可能性のある薬剤	
薬剤	アルコール、ベータ遮断薬、クロニジン、及びリチウム塩。ペンタミジンによって低血糖症が起こることがあり、その後高血糖症に転じることもある。
介入	SOLIQUA 100/33 と上記の薬剤を併用する場合、投与量増量及びグルコースモニタリングの頻度を上げることが必要となる場合がある。
低血糖の徴候と症状を鈍らせる可能性のある薬剤	
薬剤	ベータ遮断薬、クロニジン、グアネチジン、及びレセルピン
介入	SOLIQUA 100/33 と上記の薬剤を併用する場合、グルコースモニタリングの頻度を上げることが必要となる場合がある。

7.2 経口投与による胃内容物排出遅延作用

リキシセナチドによる胃内容物排出遅延のため、経口投与した併用薬剤の吸収速度が低下する可能性がある。治療可能比が狭い経口薬剤、又は慎重な観察を要する薬剤を併用投与する場合は注意が必要である。これらの薬剤をリキシセナチドと併用する場合、適切なモニタリングが必要である。これらの薬剤が食事と一緒に服用する薬剤である場合、リキシセナチドを投与しない食事又は軽食の時に服用するよう患者に指導すること。

- 抗生物質、アセトアミノフェン、又はその他の特に有効性が血中濃度の閾値に依存する薬剤、又は効果の遅れが望ましくない薬剤は、少なくとも SOLIQUA 100/33 投与の 1 時間以上前に投与すること*[臨床薬理学 （12.3）参照]*。
- 経口避妊薬は SOLIQUA 100/33 投与の少なくとも 1 時間以上前又は 11 時間以上後に投与すること*[臨床薬理学（12.3）参照]*。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクサマリー

動物生殖試験によると、妊娠中に SOLIQUA 100/33 の成分であるリキシセナチドの胎児への曝露リスクの可能性がある。妊娠中は SOLIQUA 100/33 の潜在的ベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合のみ使用すること。

妊婦における SOLIQUA 100/33 及びリキシセナチドの利用可能なデータが限定されていることから、主な出生異常や流産の薬物関連リスクについて情報提供するには十分ではない。インスリン グラルギンの妊娠中の使用に関するインスリン グラルギンと主な出生異常又は流産のリスクとの間の明確な関連性は公開されている試験では報告されていない*[データ参照]*。妊娠中、コントロール不良の糖尿病と関連して母親及び胎児へのリスクがある*[臨床的検討参照]*。

リキシセナチドの妊娠ラット及びウサギへの器官形成時の投与は、全身曝露時の臓器閉鎖や骨格異常と関連し、懐胎期間の母親の摂餌量と体重増加量を減少させた。投与量は、それぞれ最大臨床用量 20 µg/日の血漿 AUC の 1 倍又は 6 倍であった*[データ参照]*。

主な出生異常が推定される背景リスクは、妊娠前から糖尿病で HbA1c >7 の女性で 6～10%、HbA1c >10 の女性で 20～25%であると報告された。対象の患者集団で流産が推定される背景リスクは不明である。米国の一般集団で、臨床的に確認された妊娠において、主な出生異常及び流産が推定される背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%であった。

臨床的検討

疾患に関連する母親及び／又は胚・胎児のリスク

妊娠中のコントロール不良の糖尿病は、母親の糖尿病性ケトアシドーシス、子癇前症、自然流産、早期産、死産、及び分娩時合併症のリスクを高める。コントロール不良の糖尿病は、胎児の主な出生異常、死産、及び巨大児に関連する罹患リスクを増大させる。

データ

ヒトのデータ

インスリン グラルギン

公開されたデータには、妊娠中にインスリン グラルギンを使用した場合のインスリン グラルギンと主な出生異常、流産又は母親／胎児の有害事象との明確な関連性は報告されていない。しかし、サンプルサイズが小さいことや比較対照群がないことなどから、これらの試験がいかなるリスクも絶対にないと確約するものではない。

動物データ

動物生殖試験は SOLIQUA 100/33 の配合剤については実施されなかった。以下のデータは SOLIQUA 100/33 の個々の成分について実施された試験に基づいている。

リキシセナチド

器官形成期（妊娠 6～17 日）に 2.5、35、又は 500 µg/kg を 1 日 2 回皮下投与した妊娠ラットにおいて、胎児に臓器閉鎖（例、小眼球症、両側無眼球症、横隔膜ヘルニア）及び発育不全が認められた。≧ 2.5 µg/kg/用量で、骨格奇形と関連する骨化障害（例、湾曲した四肢、肩甲骨、鎖骨及び骨盤）が認められ、臨床用量 20 µg/日の血漿 AUC の 1 倍の全身曝露が生じた。母親の体重、摂餌量、及び自発運動の低下が、胎児の有害所見と同時に認められており、ヒトでのこれら奇形リスク評価の関連性への解釈を困難にしている。リキシセナチドの発育中のラット胎児への胎盤通過は、胎児／母親血漿の濃度比が 0.1%と低い。

器官形成期（妊娠 6～18 日）に 2.5、25、又は 250 µg/kg を 1 日 2 回皮下投与した妊娠ウサギにおいて、≧5 µg/kg/日又は全身曝露で、閉環欠損を含む多臓器及び骨格奇形が認められた。この用量は、最大臨床用量である 20 µg/日の血漿 AUC の 6 倍である。母親の体重、摂餌量、自発運動の低下が、胎児の所見と同時に認められ、それがヒトでのこれら奇形リスク評価の関連性への解釈を困難にしている。リキシセナチドの発育中のウサギ胎児への胎盤通過は胎児／母親血漿の濃度比が≦0.3 と低い。妊娠ウサギにおける 2 番目の試験では、器官形成期の 0.15、1.0、及び 2.5 µg/kg、1 日 2 回皮下投与では、薬剤関連の奇形は認められなかった。全身曝露量は、最大臨床用量である 20 µg/日の血漿 AUC の 9 倍であった。

妊娠 6 日目～授乳期まで 2、20、又は 200 µg/kg 1 日 2 回皮下投与した妊娠ラットでは、母親の体重、摂餌量、及び自発運動の低下が全ての用量で認められた。400 µg/kg/日で、骨格奇形及び胎児の死亡率が増加した。この用量は、µg/m^2 換算で臨床用量 20 µg/日の約 200 倍に相当する。

インスリン グラルギン

ラット及びヒマラヤンウサギを用いて、インスリン グラルギン及び通常のヒトインスリンの皮下投与による生殖及び奇形試験を実施した。インスリン グラルギンを雌ラットに交配前、交配期間中及び妊娠中に 0.36 mg/kg/日の用量まで投与した。これは mg/m^2 換算で臨床推奨高用量（皮下投与）60 U/日（0.0364 mg/kg/日）の約 2 倍である。ウサギでは、0.072 mg/kg/日までの用量が器官形成期に投与された。この用量は、mg/m^2 換算で臨床最大推奨用量（皮下投与）60 U/日（0.0364 mg/kg/日）の約 1 倍である。インスリン グラルギンの効果は、ラット又はウサギにおいて、全般的に通常のヒトインスリンと違いはない。しかし、ウサギでは、高用量群の 2 匹の母動物からの 5 匹の胎児は脳室の拡張を呈した。受胎能及び初期胚発生は正常のようであった。

8.2 授乳

リスクサマリー

ヒトの母乳中のリキシセナチド及びインスリン グラルギンの存在、母乳保育の乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関する情報はない。内因性インスリンはヒトの母乳に存在する。リキシセナチドはラットの乳汁に存在する *[データ参照]*。

母親の SOLIQUA 100/33 の臨床上の必要性や SOLIQUA 100/33 が乳児に与える潜在的な有害作用又は根本的な母体の状態と合わせて、母乳保育の発育上及び健康上のベネフィットを考慮しなければならない。

データ

リキシセナチド

授乳ラットの試験では、リキシセナチドとその代謝物の母乳への移行性は低く（9.4%）、新生児の胃内容物中のリキシセナチドペプチド未変化体はごくわずか（0.01%）であった。

8.4 小児における使用

18 歳未満の小児患者における SOLIQUA 100/33 の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者における使用

SOLIQUA 100/33 投与を受けた 2 型糖尿病患者における対照臨床試験の被験者（834 名）のうち、65 歳以上の被験者は 25.2%（210 名）、75 歳以上の被験者は 4%（33 名）であった。サブグループ解析において、年齢別グループ全体で有効性及び安全性に全体的な差はなかった。

しかし、SOLIQUA 100/33 を高齢の患者に投与する場合は注意が必要である。糖尿病の高齢患者では、低血糖反応を避けるために、開始用量、用量の増加量、及び維持用量を控えめにすること。高齢患者では、低血糖の認識が困難なことがある。

8.6 腎機能障害

腎機能障害のある患者への SOLIQUA 100/33 投与は、頻繁なグルコースモニタリング及び用量調節が必要である*[警告及び注意（5.7）参照]*。

<u>インスリン グラルギン</u>

いくつかのヒトインスリンの試験では、腎臓機能障害の患者において循環血中インスリン濃度の上昇が認められた。

<u>リキシセナチド</u>

軽度及び中等度の腎機能障害の患者では、用量調節は必要ないが、低血糖症、悪心、嘔吐が高い頻度で発現することから、リキシセナチド関連の副作用及び腎機能の変化について注意深いモニタリングが推奨される。胃腸障害の増大は、脱水及び急性腎臓機能障害を招き、慢性的機能不全の悪化を引き起こす可能性がある。

全ての対照臨床試験でリキシセナチドに曝露された重症の腎機能障害患者（eGFR 15 以上 30 未満 mL/分/1.73 m^2）は 5 名だけであったため、重症の腎機能障害患者における臨床経験が限られている。リキシセナチド曝露はこれらの患者でより高かった*[臨床薬理学（12.3）参照]*。リキシセナチドに曝露した重症の腎機能障害患者は胃腸障害の発現と腎機能の変化について注意深くモニタリングする必要がある。

末期の腎疾患患者（eGFR 15 未満 mL/min/1.73 m^2）における治療経験はなく、SOLIQUA 100/33 をこの集団に使用するのは推奨されない。

8.7 肝機能障害

肝機能障害の SOLIQUA 100/33 薬物動態への影響についての試験は実施されていない。肝機能障害のある患者への SOLIQUA 100/33 投与には、頻繁な血糖モニタリング及び用量調節が必要となる場合がある *[警告及び注意（5.6）参照]*。

8.8 胃不全麻痺患者

SOLIQUA 100/33 の成分の 1 つであるリキシセナチドは胃内容物の排出を遅延させる。胃不全麻痺の既往がある患者は SOLIQUA 100/33 の臨床試験から除外した。重症の胃不全麻痺患者における SOLIQUA 100/33 の使用は推奨しない。

10 過量投与

<u>インスリン グラルギン</u>

過度のインスリン投与は低血糖及び低カリウム血症を招く可能性がある*[警告及び注意（5.6，5.9）参照]*。低血糖の軽度のエピソードは通常炭水化物の経口摂取で治療する。薬剤の投与量、食事パターン、又は運動の調節が必要となる場合がある。

昏睡状態、発作、又は神経学的障害を呈する、より重度の低血糖エピソードは、グルカゴンの筋肉

内／皮下投与又は濃縮静注グルコースで治療する。低血糖から明らかに臨床的回復をしても、低血糖再発を防ぐため、観察の継続及び追加的な炭水化物摂取が必要である場合がある。低カリウム血症は適宜治療すること。

リキシセナチド

臨床試験期間中、13 週間試験において、2 型糖尿病患者にリキシセナチド 30 μg までを 1 日 2 回（推奨 1 日用量の 3 倍）投与した。胃腸障害の発症率の上昇が認められた。

過量投与した場合、患者の臨床徴候や症状に応じて、適切な支持療法を開始し、SOLIQUA 100/33 の用量を処方用量まで減量すること。

別添 I

欧州製品概要

▼本医薬品は、追加モニタリングの対象となっている。モニタリングにより、新たな安全性情報の速やかな特定が可能となる。医療従事者には、副作用が疑われる症例の報告が求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Suliqua プレフィルドペン入り注射剤 100 単位/mL + 50 µg/mL
Suliqua プレフィルドペン入り注射剤 100 単位/mL + 33 µg/mL

2. 組成

Suliqua プレフィルドペン入り注射剤 100 単位/mL + 50 µg/mL
プレフィルドペン 1 本に含まれる液剤 3 mL 中にインスリン グラルギン*300 単位及びリキシセナチド 150 µg を含有する。
1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 50 µg を含有する。
1 目盛り中にインスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 0.5 µg を含有する。

Suliqua プレフィルドペン入り注射剤 100 単位/mL + 33 mg/mL
プレフィルドペン 1 本に含まれる液剤 3 mL 中にインスリン グラルギン*300 単位及びリキシセナチド 100 µg を含有する。
1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg を含有する。
1 目盛り中にインスリン グラルギン 1 単位及びリキシセナチド 0.33 µg を含有する。

*インスリン グラルギンは大腸菌を使用した組換え DNA 技術により生産されている。

ペンの用量表示は、用量の目盛り数を示す。

作用が明らかになっている添加物：
1 mL 中に m -クレゾール 2.7 mg を含有する。

全添加物の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

注射液（注射剤）。SoloStar

無色澄明の液体。

4. 臨床特性

4.1 適応症

Suliqua は、メトホルミン単独療法、メトホルミンと他の経口血糖降下薬 1 剤の併用療法又は基礎インスリンとの併用療法（異なる組み合わせに関する利用可能なデータについては、4.4 及び 5.1 項を参照のこと）で血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンとの併用での血糖コントロールの改善を適応とする。

4.2 用法・用量

Suliqua には、2 種類のペンがあり、異なる用量の Suliqua（10～40）ペン及び Suliqua（30～60）

ペンが選択可能である。ペンの含量の差は各ペンの用量範囲に基づくものである。

- Suliqua 100 単位/mL + 50 µg/mL プレフィルドペンは、インスリン グラルギン **10～40 単位**とリキシセナチド **5～20 µg** を併用投与する際に使用する（Suliqua（10～40）ペン）。
- Suliqua 100 単位/mL + 33 µg/mL プレフィルドペンは、インスリン グラルギン **30～60 単位**とリキシセナチド **10～20 µg** を併用投与する際に使用する（Suliqua（30～60）ペン）。

投薬過誤を防ぐため、本剤を処方する際は、適切な含量及び用量が処方箋に記載されていることを確認すること（4.4 項参照）。

用量

用量は臨床症状に基づいて個々に調整し、患者のインスリンの必要性に応じて調整する。リキシセナチドの用量は、使用するペンに応じてインスリン グラルギンの用量とともに増量又は減量する。

開始用量

基礎インスリン又はメトホルミン以外の経口血糖降下薬を使用した治療は、本剤の投与開始前に中止すること。

本剤の開始用量は糖尿病に対する前治療に基づいて設定し、リキシセナチドの推奨開始用量である 10 µg を超えないようにすること。

		前治療		
		経口血糖降下薬（インスリン未投与患者）	**インスリン グラルギン（100 U/mL）** ** **20～30 未満 U**	**インスリン グラルギン（100 U/mL）** ** **30～60 U**
開始用量及びペン	**Suliqua（10～40）ペン**	10 目盛り（10 U/5 µg）*	20 目盛り（20 U/10 µg）*	
	Suliqua（30～60）ペン			30 目盛り（30 U/10 µg）*

*リキシセナチド量（µg）当たりのインスリン　グラルギン（100U/mL）の単位量

**他の基礎インスリンを使用していた場合：

- 1 日 2 回投与の基礎インスリン又はインスリン グラルギン（300 単位/mL）を使用していた場合、Suliqua の開始用量は、前治療で使用していたインスリンの 1 日総投与量の 20%減量した用量を選択する。
- その他の基礎インスリンの場合、インスリン グラルギン（100 単位/mL）と同じ規定を適用する。

1 日の最大投与量は、60 目盛りに相当するインスリン グラルギン 60 単位及びリキシセナチド 20 µg とする。

Suliqua の注射は 1 日 1 回、食事前 1 時間以内に行うこと。食前注射は、投与が最も行いやすい食事のタイミングを選択し、毎日同じタイミングの食前に行うことが好ましい。

用量調節
本剤は個々の患者のインスリンの必要性に応じて投与する。空腹時血漿グルコースに基づいて用量を調節し、血糖コントロールを最適化することが推奨される（5.1 項参照）。切り替え時及びそれ以降数週間は、注意深い血糖モニタリングの実施が推奨される。

- Suliqua（10～40）ペンで投与を開始した場合は、同ペンを使用し最大 40 目盛りまでの増量が可能である。
- 40 目盛り／日を超える増量は、Suliqua（30～60）ペンを使用して継続する。
- Suliqua（30～60）ペンで投与を開始した場合は、同ペンを使用し最大 60 目盛りまでの増量が可能である。
- 1 日総用量が 60 目盛り／日を超える場合は、Suliqua を使用してはならない。

患者が用量又は投与時期の調節を行う場合は、適切な血糖モニタリングを用いた医学的管理の下でのみ行うこと（4.4 項参照）。

特別な患者集団

高齢者（65 歳以上）
Suliqua は高齢患者にも使用可能である。用量は、血糖モニタリングに基づき個別に調節する。高齢者では腎機能が徐々に低下することにより、インスリンの必要量が着実に減少する場合がある。リキシセナチドについては、年齢に基づく用量調節の必要はない。75 歳以上の患者における Suliqua の使用経験は限られている。

腎障害患者
重度の腎障害及び末期の腎疾患を有する患者に対する Suliqua の使用は、リキシセナチドの十分な使用経験がないため推奨されない。
軽度又は中等度の腎障害患者では、リキシセナチドの用量を調節する必要はない。腎障害患者ではインスリン代謝が低下するため、インスリンの必要量が減少する場合がある。
Suliqua を使用している軽度から中等度の腎障害患者には、頻繁な血糖モニタリングと用量調節が必要となる場合がある。

肝障害患者
肝障害患者では、リキシセナチドの用量を調節する必要はない（5.2 項参照）。肝障害患者では糖新生能及びインスリン代謝が低下するため、インスリンの必要量が減少する場合がある。肝障害患者には、頻繁な血糖モニタリングと Suliqua の用量調節が必要となる場合がある。

小児患者集団
小児患者集団を対象とする Suliqua に関連する使用はない。

投与方法

Suliqua は腹部、三角筋又は大腿部に皮下注射する。

注射部位は、リポジストロフィーのリスクを低減させるため、同じ部位内（腹部、三角筋又は大腿部）で前回の注射と次の注射の場所を変更すること（4.8 項参照）。

常に新しい注射針を使用するよう患者に指示すること。インスリンペンの注射針を再使用すると、注射針が詰まるリスクがあり、過少量投与又は過量投与の原因となるおそれがある。注射針が詰まった場合は、添付文書に付属の使用説明書に記載されている指示に従うよう患者を指導すること（6.6 項参照）。

投与過誤及び過量投与の可能性を防ぐため、Suliqua をプレフィルドペンのカートリッジからシリンジに移し替えてはならない（4.4 項参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載されている添加物に対して過敏症を有する患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Suliqua を 1 型糖尿病患者、あるいは糖尿病性ケトアシドーシスの治療に使用しないこと。

低血糖症

低血糖は、Suliqua 投与中に最も多く発現が報告された副作用であった（4.8 項参照）。低血糖は、Suliqua 投与量が必要とされる用量よりも多い場合に発現するおそれがある。

低血糖に対する感受性を増加させる因子は、特に緊密なモニタリングが必要であり、用量調節が必要となることもある。これらの因子は以下のとおりである。
- 注射部位の変更
- インスリン感受性の増加（例：ストレス因子の除去による）
- 不慣れな身体活動、又は身体活動の増加又は延長
- 合併症（例：嘔吐、下痢）
- 不十分な摂食量
- 食事抜き
- アルコール摂取
- ある種の非代償性内分泌障害（例：甲状腺機能低下症、及び下垂体前葉又は副腎皮質の機能不全）
- その他の医薬品の同時投与（4.5 項参照）
- リキシセナチド及び／又はインスリンとスルホニルウレア薬の併用投与は低血糖のリスクを増加させることがあるので、Suliqua とスルホニルウレア薬を併用してはならない。

Suliqua の用量は臨床反応に基づいて個別化し、患者のインスリンの必要性に応じて用量調節する（4.2 項参照）。

急性膵炎

グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬の使用に関連して、急性膵炎の発現リスクが認められている。リキシセナチドでは、因果関係が確立されていないものの、急性膵炎事象の報告はほとんどない。患者には、持続する重度の腹痛等の急性膵炎に特徴的な症状について説明すること。膵炎が疑われる場合は Suliqua の投与を中止する。急性膵炎が確認された場合は、リキシセナチドの投与を再開しないこと。膵炎の既往を有する患者については特に注意を払うこと。

重度の胃腸疾患

GLP-1 受容体作動薬の使用との関連が考えられる胃腸に対する副作用が認められている。重度の胃不全麻痺を含む重度胃腸疾患を有する患者を対象とした Suliqua の投与試験は実施されていないため、重度胃腸疾患を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない。

重度の腎障害

重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満）又は末期の腎疾患を有する患者に対する使用経験はない。重度の腎障害又は末期の腎疾患を有する患者に対する使用は推奨されない（4.2 及び 5.2 項参照）。

医薬品との併用

リキシセナチドによる胃内容物排出遅延のため、経口製剤の吸収速度が低下する可能性がある。消化管からの速やかな吸収を要する経口薬剤、慎重な観察を要する薬剤又は治療可能比が狭い薬剤の投与を受けている患者では、注意して使用すること。このような薬剤の使用に関する詳細な推奨事項は 4.5 項に記載している。

脱水

Suliqua 投与中の患者に、胃腸に対する副作用に関連する脱水の潜在的リスクについて説明し、体液の喪失を防ぐため、予防措置を取るよう指示すること。

抗体産生

本剤の投与によりインスリン グラルギン及び／又はリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。このような抗体により、高血糖又は低血糖の傾向を是正するため、まれに本剤の用量調節が必要となる場合がある。

投薬過誤の回避

2 種類の異なる含量の Suliqua の偶発的な混同や、他の糖尿病注射薬との混同を防ぐため、注射を行う前に必ずペンのラベルを確認するよう患者に指示すること。

投与過誤及び過量投与の可能性を防ぐため、患者及び医療従事者は、シリンジを使ってプレフィルドペンのカートリッジからシリンジ内に薬剤を移し替えてはならない。

試験で検討されていない集団

GLP-1 受容体作動薬からの切り替えの検討は行われていない。
ジペプチジルペプチターゼ-4（DPP-4）阻害薬、スルホニルウレア薬、グリニド、ピオグリタゾン及びナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT-2）阻害薬との併用は試験で検討されていない。

添加物

本剤に含まれるナトリウムは 1 回量あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムを含まない」。

本剤は m -クレゾールを含有しており、アレルギー反応を起こすおそれがある。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Suliqua について相互作用試験は実施されていない。以下に記載の情報は単成分の試験に基づくものである。

薬力学的相互作用

糖代謝に影響を及ぼす複数の物質により、Suliqua の用量調節が必要となる場合がある。

血糖低下作用を増強し、低血糖を誘発する可能性がある物質には、抗高血糖薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、ジソピラミド、フィブラート、フルオキセチン、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、ペントキシフィリン、プロポキシフェン、サリチル酸塩及びスルホンアミド系抗生物質が含まれる。

血糖低下作用を減弱する可能性のある物質には、コルチコステロイド、ダナゾール、ジアゾキシド、利尿薬、グルカゴン、イソニアジド、エストロゲン及びプロゲストゲン、フェノチアジン誘導体、ソマトロピン、交感神経作動薬（エピネフリン[アドレナリン]、サルブタモール、テルブタリンなど）、甲状腺ホルモン、非定型抗精神病薬（クロザピン、オランザピンなど）及びプロテアーゼ阻害薬が含まれる。

ベータ遮断薬、クロニジン、リチウム塩又はアルコールは、インスリンの血糖低下作用を増強あるいは減弱することがある。ペンタミジンによって低血糖が起こることがあり、その後高血糖に転じることもある。

さらに、ベータ遮断薬、クロニジン、グアネチジン及びレセルピンのような交感神経遮断薬の影響下では、アドレナリン作動性の対抗制御の徴候が減弱するか消失することがある。

薬物動態学的相互作用

リキシセナチドはペプチドであり、チトクローム P450 によっては代謝されない。*In vitro* 試験において、リキシセナチドは試験したチトクローム P450 のアイソザイム又はヒトに発現するトランスポーターの活性に影響しなかった。
インスリン グラルギンについて既知の薬物動態学的相互作用はない。

経口製剤に対する胃内容物排出への影響
リキシセナチドによる胃内容物排出遅延のため、経口製剤の吸収速度が低下する可能性がある。治療可能比が狭い経口薬剤又は慎重な観察を要する薬剤の投与を受けている患者では、特にリキシセナチドの投与開始時には慎重に観察すること。これらの薬剤はリキシセナチドに関して標準化した方法で服用する必要がある。それらが食事と共に服用する薬剤である場合、可能な限りリキシセナチドを投与しない時に、食事と共に服用するよう患者に指示すること。

特に有効性が血中濃度の閾値に依存する抗生物質のような経口剤治療を行う場合、リキシセナチド投与の 1 時間以上前又は 4 時間以上後に、これらの薬剤を服用するよう患者に指示すること。

胃内での分解の影響を受けやすい物質を含有する胃耐性製剤は、リキシセナチド投与の 1 時間前又は 4 時間後に投与すること。

パラセタモール
リキシセナチドの胃内容物排出に対する作用について、パラセタモールをモデル薬として評価した。パラセタモール 1,000 mg 単回投与後の同薬の AUC 及び $t_{1/2}$ は、その投与時期（リキシセナチド投与前又は投与後）を変えても違いはみられなかった。リキシセナチド 10 µg 投与の 1 又は 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%低下し、t_{max} の中央値はそれぞれ 2.0 及び 1.75 時間遅延した。リキシセナチド維持用量の 20 µg では、パラセタモールの t_{max} がさらに遅延し、C_{max} がさらに低下すると予測される。
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、パラセタモールの C_{max} 及び t_{max} に影響はみられなかった。

以上の結果から、パラセタモールに用量調節の必要はないが、有効性に対して速やかな効果の発現が必要な場合は、リキシセナチド投与の 1～4 時間後にパラセタモールを投与した際に t_{max} の遅延がみられたことを考慮する必要がある。

経口避妊薬
リキシセナチド 10 µg 投与の 1 時間前又は 11 時間後に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg／レボノルゲストレル 0.15 mg）を単回投与した場合、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} に変化はなかった。

リキシセナチド投与の 1 時間後又は 4 時間後に経口避妊薬を投与した場合、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 $t_{1/2}$ に影響はなかったが、エチニルエストラジオールの C_{max} はそれぞれ 52%及び 39%低下し、レボノルゲストレルの C_{max} はそれぞれ 46%及び 20%低下し、t_{max} の中央値は 1～3 時間遅延した。
C_{max} の低下の臨床的意義は限定的であり、経口避妊薬の用量を調節する必要はない。

アトルバスタチン
リキシセナチド 20 µg 及びアトルバスタチン 40 mg を 6 日間毎朝併用投与したところ、アトルバスタチンの曝露量に影響はみられなかったが、C_{max} は 31%低下し、t_{max} は 3.25 時間遅延した。

アトルバスタチンを夕方、リキシセナチドを朝に投与した場合にこのような t_{max} の延長は認められなかったが、アトルバスタチンの AUC に 27%、C_{max} に 66%の上昇がみられた。

これらの変化に臨床的意義はないことから、リキシセナチドと併用する場合にアトルバスタチンの用量を調節する必要はない。

ワルファリン及びその他のクマリン誘導体
ワルファリン 25 mg をリキシセナチド 20 µg の反復投与と併用したところ、AUC 又は国際標準化比（International Normalised Ratio：INR）に影響はみられなかったが、C_{max} は 19%低下し、t_{max} は 7 時間遅延した。
これらの結果から、リキシセナチドと併用する場合にワルファリンの用量を調節する必要はないが、ワルファリン及び／又はクマリン誘導体を服用している患者では、リキシセナチドの投与開始時又は終了時に INR の頻繁なモニタリングを行うことが推奨される。

ジゴキシン
リキシセナチド 20 µg 及びジゴキシン 0.25 mg を併用した場合の定常状態時において、ジゴキシンの AUC に影響はみられなかった。ジゴキシンの t_{max} は 1.5 時間遅延し、C_{max} は 26%低下した。
これらの結果から、リキシセナチドと併用する場合にジゴキシンの用量を調節する必要はない。

ラミプリル
リキシセナチド 20 µg 及びラミプリル 5 mg を 6 日間併用投与したところ、ラミプリルの AUC は 21%上昇したが、C_{max} は 63%低下した。活性代謝物（ラミプリラート）の AUC 及び C_{max} に影響はみられなかった。ラミプリル及びラミプリラートの t_{max} は約 2.5 時間遅延した。
これらの結果から、リキシセナチドと併用する場合にラミプリルの用量を調節する必要はない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

避妊法を使用していない妊娠可能な女性に対する Suliqua の使用は推奨されない。

妊娠

Suliqua、インスリン グラルギン又はリキシセナチドを使用した比較対照臨床試験から、妊婦の曝露に関する臨床データは得られていない。

インスリン グラルギンを使用した妊婦に関する多くのデータ（1,000 例を超える妊娠予後）から、インスリン グラルギンによる妊娠に対する特定の有害作用や特定の催奇性又は胎児／新生児毒性は示されていない。また、インスリン グラルギンによる生殖毒性を示す動物データもない。
妊婦に対するリキシセナチドの使用に関する十分なデータはない。リキシセナチドの動物試験では、生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。
妊娠中は Suliqua を使用しないこと。また、患者が妊娠を希望している場合、あるいは妊娠が認められた場合は、Suliqua の投与を中止すること。

授乳

インスリン グラルギン又はリキシセナチドがヒト乳汁中に排泄されるか否かは不明である。授乳中は Suliqua を使用しないこと。

受胎能

リキシセナチド又はインスリン グラルギンの動物試験では、受胎能について直接的な有害作用は示されていない。

4.7 自動車運転及び機械操作能力への影響

Suliqua が自動車の運転又は機械操作能力に与える影響はないか、無視できるほど小さい。しか

し、低血糖又は高血糖、あるいは視力障害などによって患者の集中力及び反応性が損なわれるおそれがある。このため、集中力や反応性が特に重要となる状況（車の運転又は機械の操作など）で、リスクが生じるおそれがある。

運転中や機械の操作中の低血糖を防ぐため予防措置を取るよう患者に指示すること。これは、低血糖の警告症状に対する意識が低下又は欠如している患者や、低血糖発作が頻繁に生じる患者で特に重要である。このような状況での運転又は機器の操作が妥当か否かを考慮する必要がある。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

Suliquaの投与中に最も多く報告された副作用は低血糖及び胃腸に対する副作用であった（下記「特定の副作用の詳細」を参照のこと）。

副作用の一覧表

臨床試験で認められた以下の関連する副作用を、器官別大分類別に頻度の高いものから（極めて高頻度：1/10 例以上、高頻度：1/100 例以上 1/10 例未満、低頻度：1/1,000 例以上 1/100 例未満、まれ：1/10,000 例以上 1/1,000 例未満、極めてまれ：1/10,000 例未満）下表に示す。

器官別大分類	**頻度**		
	極めて高頻度	**高頻度**	**低頻度**
感染症および寄生虫症			上咽頭炎、上気道感染
免疫系障害			蕁麻疹
代謝および栄養障害	低血糖		
神経系障害		浮動性めまい	頭痛
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛
一般・全身障害および投与部位の状態			疲労、注射部位反応

特定の副作用の詳細

低血糖

Suliqua及び対照薬による症候性低血糖（≦3.9 mmol/L）及び重症低血糖の発現率を下表に示す。

症候性又は重症低血糖の副作用

	インスリン未治療患者			基礎インスリンからの切り替え	
	Suliqua	インスリングラルギン	リキシセナチド	**Suliqua**	インスリングラルギン
N	469	467	233	365	365
症候性低血糖*					
発現例数（%）	120 (25.6%)	110 (23.6%)	15 (6.4%)	146 (40.0)	155 (42.5)
人年当たりの発現件数	1.44	1.22	0.34	3.03	4.22
重症低血糖**					
人年当たりの発現件数	0	＜0.01	0	0.02	＜0.01

*症候性低血糖は、3.9 mmol/L 以下の血漿グルコース濃度の測定値を伴う典型的な低血糖症状を有する事象とされた。

**重症症候性低血糖は、炭水化物の摂取、グルカゴンの投与又はその他の蘇生行為を積極的に行うために第三者の介助を必要とする事象とされた。

胃腸障害
胃腸に対する副作用（悪心、嘔吐及び下痢）は治療期に多く報告された副作用であった。
Suliqua 投与患者において、薬剤に関連する悪心、下痢及び嘔吐の発現率はそれぞれ 8.4%、2.2%及び 2.2%であった。胃腸に対する副作用はほとんどが軽度で、一過性のものであった。

免疫系障害
Suliqua との因果関係が否定できないアレルギー反応（蕁麻疹）が 0.3%の患者で報告されている。アナフィラキシー反応及び血管浮腫を含む全身性のアレルギー反応の症例が、市販のインスリン グラルギン及びリキシセナチドの使用において報告されている。

免疫原性
Suliqua の投与によりインスリン グラルギン及び／又はリキシセナチドに対する抗体が産生されるおそれがある。

第 III 相試験 2 試験において、30 週間の Suliqua 投与後の抗インスリン グラルギン抗体産生率は 21.0%及び 26.2%であった。約 93%の患者で、抗インスリン グラルギン抗体はヒトインスリンに対する交差反応性を示した。抗リキシセナチド抗体の産生率は約 43%であった。抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無にかかわらず、安全性又は有効性に対する臨床的に意義のある影響はみられなかった。

注射部位反応
Suliqua を含むインスリン療法を受ける患者（1.7%）に、注射部位の紅斑、局所浮腫及びそう痒症の発現がみられている。

心拍数
GLP-1 受容体作動薬（GLP1RA）の使用による心拍数の増加が報告されており、リキシセナチドについても複数の試験で一過性の増加が認められた。Suliqua の第 III 相試験で平均心拍数の上昇がみられたものはなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象をすべて報告することが求められる。

4.9 過量投与

Suliqua を必要量より多く投与すると、低血糖及び胃腸に対する副作用が生じるおそれがある。

軽度の低血糖は通常、炭水化物の経口摂取によって処置できる。医薬品の用量、食事パターンあるいは身体運動の調節が必要な場合もある。
より重度の低血糖発作で、昏睡、痙攣又は神経障害を伴うものについては、グルカゴンの筋肉内／皮下投与又は濃縮ブドウ糖液の静脈内投与によって処置する。臨床的には明らかに回復した後でも、低血糖が再発するおそれがあるため、持続的な炭水化物摂取及び観察が必要な場合がある。

胃腸に対する副作用の場合は、患者の臨床徴候・症状に応じて、適切な支持療法を開始すること。

SANOFI

INSULIN GLARGINE + LIXISENATIDE

Solution for injection

COMPANY CORE DATA SHEETCOMPANY CORE SAFETY INFORMATION

FULLY REFERENCED VERSION
STRICTLY CONFIDENTIAL - FOR INTERNAL USE ONLY

[redacted]

以下、2～33頁を省略（削除）。

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

1.7 同種同効品一覧

※　最新の添付文書を参照すること。

Date:　　Total number of pages:　2

販売名	ソリクア配合注ソロスター®	①トレシーバ®注フレックスタッチ® ②トレシーバ®注ペンフィル®	トルリシティ®皮下注0.75mg アテオス®
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	インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）	デュラグルチド（遺伝子組換え）
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	日本イーライリリー株式会社
効能又は効果	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）	インスリン療法が適応となる糖尿病	2 型糖尿病
添付文書改訂日	—	①② 2016 年 9 月	2018 年 8 月

**2016年9月改訂(第4版)
*2015年8月改訂

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22400AMX01393000
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年3月

劇薬
処方箋医薬品注)

トレシーバ®注 フレックスタッチ® TRESIBA® FlexTouch®

持効型溶解インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1筒(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)		300単位注)(1800nmol)
添加物	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	58.8mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	98.1μg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(注入ボタンの色)		若草色
剤形・性状		注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH		7.20~8.00
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8~1.2

注)インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
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。

*,**【用法・用量】

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。
通常、小児では、1日1回皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日0.5~1.5単位/kgである。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 適用にあたっては、本剤の作用持続時間や患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
** (2) 成人では、注射時刻は原則として毎日一定とするが、通常の注射時刻から変更する必要がある場合は、血糖値の変動に注意しながら通常の注射時刻の前後8時間以内に注射時刻を変更し、その後は通常の注射時刻に戻すよう指導すること。注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は低血糖の発現に注意するよう指導すること(「**2. 重要な基本的注意**」、**【臨床成績】**の項参照)。
(3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
(4) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(**【薬物動態】**の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
*1)成人では、Basalインスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus療法による治療及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合、目安として、前治療で使用していたBasalインスリンと同じ単位数から投与を開始する。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。但し、Basal-Bolus療法による治療において、1日2回投与のBasalインスリン製剤から本剤に切り替える場合、減量が必要な場合もある。
*2)小児では、Basalインスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus療法による治療、持続皮下インスリン注入(CSII)療法及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合は、本剤投与量は前治療で使用していたBasalインスリン相当量を目安とするが、低血糖リスクを回避するため減量を考慮すること。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること(**【臨床成績】**の項参照)。
(5) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性(**【薬物動態】**の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
*(6) 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。
(7) 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。
併用する超速効型、速効型インスリン又は他の糖尿病用薬の用量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【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)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦(「**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**」の項参照)
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者(「**5. 高齢者への投与**」の項参照)
8)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)
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意
(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2)投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から、気づいた時点で直ちに投与できるが、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること(**【臨床成績】**の項参照)。

(3)2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

(4)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。

(5)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

*(6)肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

(7)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(8)本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

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
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 GLP-1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

*,** 4. 副作用

成人:長期投与試験を含む臨床試験における安全性評価対象症例1098例(日本人725例)中、152例(13.8%)に229件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。日本人症例725例では93例(12.8%)に120件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪27例(2.5%)、重篤な低血糖22例(2.0%)、低血糖性意識消失15例(1.4%)及び体重増加15例(1.4%)であった(一変承認時)。

小児:臨床試験(主要期間26週間、延長期間26週間)における安全性評価対象症例174例(1～18歳)(日本人23例)中、47例(27.0%)に112件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。日本人症例23例では9例(39.1%)に19件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は、注射部位反応9例(5.2%)、血中ケトン体増加7例(4.0%)及び重篤な低血糖5例(2.9%)であった(小児用法用量承認時)。

(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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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、α-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。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。

2)**アナフィラキシーショック**(頻度不明):アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、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。

***,**(2)その他の副作用**

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.4~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
肝臓	肝機能異常[注1)](AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)	
神経系		頭痛、めまい
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位		注射部位反応[注2)](疼痛、血腫、結節、熱感等)、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
その他		血中ケトン体増加、体重増加

注1)自発報告を含む副作用のため頻度不明

注2)注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

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く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

***7. 小児等への投与**

寛解期(ハネムーン期)の患者では減量を考慮すること。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、投与量は患者の状態に応じて適宜増減すること。思春期の患者ではインスリン抵抗性が上昇するため、投与量が多くなることがある。

8. 過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項(4)及び「**4. 副作用**」の項参照)。

(2)処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1)投与時

本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。

(2)保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、8週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(3)投与経路

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

(4)投与部位

皮下注射は、大腿、上腕、腹部に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(5)その他

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。]

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)インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

4)注射後、注射針は廃棄すること。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。

5)液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

6)インスリン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。

7)1本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

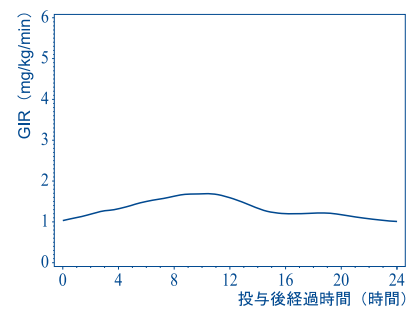
1. 1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル

(1)**日本人1型糖尿病患者**[2)]

1型糖尿病患者22例に本剤0.4単位/kgを6日間1日1回皮下投与した。本剤は定常状態において平坦で安定したプロファイルを示し、本剤の半減期は18時間であった(作用持続化の機序は**【薬効薬理】**の項参照)。1回の投与間隔(24時間)での本剤の曝露量は、投与開始後~12時間と投与後12時間以降で同様であった($AUC_{0\text{-}12h,SS}$と$AUC_{\tau,SS}$の比は0.53)。血中濃度は投与後2~3日で定常状態に達した。

また、定常状態(1日1回6日間投与後)における本剤の24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイルから、本剤の血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。1回の投与間隔(24時間)での本剤の血糖降下作用についても、投与開始後~12時間及び投与後12時間以降で同様であった($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$と$AUC_{GIR,\tau,SS}$の比は0.48)。

本剤の作用持続時間は長く、検討したすべての患者において26時間を超えていた。



26時間グルコースクランプ実施時のデータ

（2）**1型糖尿病患者における作用持続時間（参考：海外臨床試験）**[3)]

1型糖尿病患者66例に本剤0.4、0.6及び0.8単位/kg（1用量22例）を1日1回8日間皮下投与し、本剤の作用持続時間を検討した（42時間グルコースクランプ）。

定常状態において、0.4単位/kgを投与した3例を除き、42時間のグルコースクランプ実施中にインスリンの追加注入が必要な血糖の上昇はみられず、本剤の作用持続時間は長く、42時間を超えていた。

2. **血糖降下作用の個体内変動（参考：海外臨床試験）**[4)]

1型糖尿病患者に本剤（26例）又はインスリン グラルギン（27例）0.4単位/kgを1日1回12日間投与し、定常状態における血糖降下作用の日間の個体内変動を製剤間で比較検討した。血糖降下作用は、投与後6日、9日及び12日に評価した。

定常状態における本剤の血糖降下作用の日間の個体内変動係数（CV）はインスリン グラルギンの4分の1であった。1回の投与間隔における血糖降下作用（$AUC_{GIR,\tau,SS}$）のCV%は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ20%及び82%であった。また、投与後2~24時間における血糖降下作用（$AUC_{GIR,2\text{-}24h,SS}$；クランプ開始時の静脈内注入インスリンの影響を受けない）のCV%は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ、22%及び92%であった。

3. **高齢者における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[5)]

若年（19~34歳：平均年齢27.1歳）及び高齢（65~78歳：平均年齢67.8歳）の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、定常状態における本剤の薬物動態を評価した。本剤の平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{\tau,SS}$比［95%信頼区間］	$C_{max,SS}$比［95%信頼区間］
高齢者/若年者	1.04 [0.73;1.47]	1.02 [0.74;1.39]

高齢者n=13、若年者n=13

4. **小児における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[6)]

小児（8~11歳：平均年齢10.3歳）、青年期（12~17歳：平均年齢14.3歳）及び成人（18~57歳：平均年齢25.6歳）の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを単回投与した。本剤の薬物動態プロファイルの特性は小児及び青年期の患者においても認められた。総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった。

年齢層	$AUC_{0\text{-}\infty,SD}$比［95%信頼区間］	$C_{max,SD}$比［95%信頼区間］
小児/成人	1.48 [0.98;2.24]	1.20 [0.90;1.60]
青年/成人	1.33 [1.08;1.64]	1.23 [1.00;1.51]

小児n=12、青年n=13、成人n=12

5. **腎機能障害患者における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[7)]

腎機能障害の程度の異なる患者［クレアチニンクリアランス（mL/min）に基づく分類。軽度（50以上80以下）、中等度（30以上50未満）、重度（30未満）、末期（血液透析を必要とする患者）、各群6例］に本剤0.4単位/kgを単回投与し、薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{0\text{-}120h,SD}$比［90%信頼区間］
軽度/正常	1.12 [0.77;1.63]
中等度/正常	1.12 [0.78;1.60]
重度/正常	1.20 [0.83;1.74]
末期/正常注）	1.02 [0.74;1.40]

注）末期腎疾患を有する患者については、投与後68時間までの測定に基づき算出した$AUC_{0\text{-}\infty,SD}$

正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6、末期n=6

6. **肝機能障害患者における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[8)]

肝機能障害の程度の異なる患者［Child-Pugh scoresに基づく分類。軽度：Grade A（5~6ポイント）、中等度：Grade B（7~9ポイント）、重度：Grade C（10~15ポイント）］に本剤0.4単位/kgを単回投与し、本剤の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{0\text{-}120h,SD}$比［90%信頼区間］
軽度/正常	0.95 [0.77;1.16]
中等度/正常	1.00 [0.82;1.22]
重度/正常	0.92 [0.74;1.14]

正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6

7. **投与部位による比較（参考：海外臨床試験）**[9)]

健康被験者20例に本剤0.4単位/kgを大腿部、腹部、上腕部に単回皮下投与し、24時間グルコースクランプ下において、薬物動態プロファイル及び血糖降下作用を検討した。他のインスリン製剤投与後でもみられるように、本剤の総曝露量（$AUC_{0\text{-}120h,SD}$）は、大腿部への皮下投与と比較し、腹部又は上腕部への皮下投与で6~7%大きかった。腹部又は上腕部と大腿部での本剤の曝露量の違いは血糖降下作用の差をもたらすものではなかった。

【臨床成績】

1. **1型糖尿病患者における試験：Basal-Bolus療法（国際共同治験）**[10)11)]

Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者456例［本剤群：303例（日本人：124例）、インスリン デテミル群：153例（日本人：62例）］を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン デテミルを1日1回夕方（夕食開始時から就寝前まで）に、インスリン アスパルト（Bolusインスリン）を各食直前に投与した。試験実施中、本剤及びインスリン デテミルの投与量は、平均朝食前血糖値（血糖自己測定）に基づいて継続的に調節した。インスリン デテミル群では、投与後8週以降、必要に応じて1日2回投与を可とした。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デテミルに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。群差の推定値は-0.09%であった。空腹時血糖値（FPG）の低下量は本剤群で大きかった。

低血糖（血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖）の患者あたりの発現件数は、26週にわたって両群で同様であった。夜間低血糖（0:01から5:59に発現した低血糖）の患者あたりの発現件数は、最初の4週間は両群で同様であったが、それ以降の期間ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤（n=302）		インスリン デテミル（n=153）		差（本剤−インスリン デテミル）推定値［95%信頼区間］
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c（%）	7.98±1.0	7.25±1.0	7.99±0.9	7.35±0.9	-0.09 [-0.23;0.05]
	-0.73±0.9		-0.65±0.9		
FPG（mg/dL）	178.16±71.9	131.27±61.2	170.76±72.4	160.82±74.5	-29.84 [-42.64;-17.05]
	-46.80±87.8		-11.26±80.9		
低血糖の患者あたりの年間発現件数（件/人・年）及び低血糖を発現した患者の割合（%）					比（本剤/インスリン デテミル）推定値［95%信頼区間］
低血糖	45.83（93.0%）		45.69（91.4%）		0.98 [0.80;1.20]
夜間低血糖	4.14（58.5%）		5.93（58.6%）		0.66 [0.49;0.88]

HbA1c及びFPG：Mean±SD

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した試験では、血糖コントロールが52週まで維持され、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

2. **インスリン治療歴のない2型糖尿病患者における試験：本剤の1日1回投与と経口糖尿病薬との併用療法（アジア共同治験）**[12)]

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者435例［本剤群：289例（日本人：89例）、インスリン グラルギン群：146例（日本人：44例）］を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンは、経口糖尿病薬（メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はα-グルコシダーゼ阻害薬）の併用下で1日1回投与した。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値（血糖自己測定）に基づいて継続的に調節した。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。群差の推定値は0.11%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。維持期間（投与後16週以降と定義：インスリン投与量が安定し、安定した血糖コントロールが得られたと考えられる時点以降）における低血糖及び夜間低血糖（低血糖の定義は**【臨床成績】**の項1と同様）の患者あたりの年間発現件数は、インスリン グラルギン群と比較して本剤群で少なく、低血糖及び夜間低血糖の発現件数の比（本剤/インスリン グラルギン）の推定値［95%信頼区間］は、それぞれ0.63 [0.42;0.94]及び0.52 [0.27;1.00]であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤（n=289）		インスリン グラルギン（n=146）		差（本剤−インスリン グラルギン）推定値［95%信頼区間］
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c（%）	8.45±0.8	7.21±0.7	8.46±0.8	7.10±0.8	0.11 [-0.03;0.24]
	-1.24±0.9		-1.35±0.9		
FPG（mg/dL）	152.01±37.4	99.90±29.7	155.53±34.8	101.81±27.9	-1.57 [-7.31;4.18]
	-51.97±44.7		-53.45±41.1		
低血糖の患者あたりの年間発現件数（件/人・年）及び低血糖を発現した患者の割合（%）					比（本剤/インスリン グラルギン）推定値［95%信頼区間］
低血糖	2.98（50.0%）		3.70（53.4%）		0.82 [0.60;1.11]
夜間低血糖	0.78（20.4%）		1.24（24.0%）		0.62 [0.38;1.04]

HbA1c及びFPG：Mean±SD

3. 注射のタイミングの検討

＊＊3.1 インスリンによる治療を受けている日本人2型糖尿病患者における試験[13)]

経口血糖降下薬の併用又は非併用下で持効型インスリンによる治療を受けている2型糖尿病患者458例[本剤の注射時刻を変更可能な群(変更可能群):229例、本剤を固定時刻に注射する群(固定時刻群):229例]を対象とし、26週間投与試験を実施した。変更可能群では、毎日ほぼ同じ時刻に注射すべきであるが、必要な場合は、合意した注射時刻から±8時間の範囲で注射時刻を変更してもよいこととした。固定時刻群では、試験期間を通して本剤を毎日同じ時刻に注射することとした。各投与群の全投与回数に対し、予定された注射時刻と実際の注射時刻の差が2時間以内であった割合は、変更可能群で87.3%、固定時刻群で97.0%、2~4時間以内の場合は、変更可能群で6.8%、固定時刻群で1.9%、4~8時間以内の場合は、変更可能群で5.4%、固定時刻群で1.0%であった。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤の注射時刻を変更可能とした投与の本剤の固定時刻での投与に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.08%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数並びにそれらの発現した被験者の割合に、変更可能群と固定時刻群との間に明らかな違いは認められなかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤の注射時刻の変更可(n=229)		本剤の固定時刻での注射(n=229)		差(変更可能−固定)[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	7.8±0.6	7.3±0.9	7.8±0.6	7.2±0.8	0.08 [-0.05;0.22]
	-0.54±0.76		-0.62±0.75		
FPG(mg/dL)	133.1±36.6	104.3±28.6	132.9±34.4	107.5±33.4	-3.20 [-8.64;2.24]
	-28.8±39.0		-25.4±40.2		
低血糖の患者あたりの発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(変更可能−固定)[95%信頼区間]
低血糖	4.25 (50.7 %)		3.27 (47.6 %)		1.33 [0.95;1.86]
夜間低血糖	0.69 (16.2 %)		0.51 (14.4 %)		1.25 [0.71;2.20]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

＊＊3.2 1型糖尿病及び2型糖尿病患者における試験(参考:海外臨床試験)[14)15)]

1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)及び2型糖尿病患者[経口糖尿病薬(メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はピオグリタゾン)との併用療法]に本剤を1日1回夕食時に投与、又は注射時刻を曜日により変更して投与した(投与期間:26週間)。注射時刻を変更した場合では、月水金曜日には朝(前回投与から8~12時間後)、火木土曜日には夕方(前回投与から36~40時間後)、日曜日には夕方(前回投与から24時間後)に投与した。

両試験の結果、本剤の注射時刻を変更した場合においても、HbA1cを指標とした長期血糖コントロールは改善された(本剤を1日1回夕食時に投与した場合に対して非劣性)。また、注射時刻を変更した場合においても、夜間低血糖(低血糖の定義は**【臨床成績】**の項1と同様)の発現に明らかな違いは認められなかった。

1型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更[注1)](n=164)		本剤を1日1回夕食時投与(n=165)	
HbA1c(%)	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時
	変化量		変化量	
	7.69±1.0	7.29±0.9	7.70±0.9	7.29±0.9
	-0.40±0.6		-0.41±0.7	
低血糖[注2)]	低血糖	夜間低血糖	低血糖	夜間低血糖
	82.38 (93.9%)	6.23 (67.7%)	88.25 (99.4%)	9.61 (73.3%)
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				
月曜・水曜・金曜日(前回投与から8~12時間後)	低血糖	104.28 (92.1%)		
	夜間低血糖	5.46 (45.7%)		
火曜・木曜・土曜日(前回投与から36~40時間後)	低血糖	65.63 (88.4%)		
	夜間低血糖	7.77 (55.5%)		

2型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更[注1)](n=229)		本剤を1日1回夕食時投与(n=228)	
HbA1c(%)	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時
	変化量		変化量	
	8.50±1.0	7.22±0.9	8.38±0.9	7.31±1.0
	-1.28±1.0		-1.07±1.0	
低血糖[注2)]	低血糖	夜間低血糖	低血糖	夜間低血糖
	3.64 (50.9%)	0.63 (13.5%)	3.63 (43.8%)	0.56 (10.6%)
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				
月曜・水曜・金曜日(前回投与から8~12時間後)	低血糖	4.82 (41.3%)		
	夜間低血糖	0.64 (7.4%)		
火曜・木曜・土曜日(前回投与から36~40時間後)	低血糖	2.76 (30.4%)		
	夜間低血糖	0.68 (8.3%)		

HbA1c:Mean±SD

注1)承認用法は「注射時刻は毎日一定とする」である。

注2)低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)

＊4. 小児1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同治験)[16)]

小児(1~18歳未満)1型糖尿病患者350例[本剤群:174例(日本人:23例)、インスリン デテミル群:176例(日本人:32例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。前治療のインスリン療法からインスリン アスパルト(Bolusインスリン)と本剤又はインスリン デテミルを用いたBasal-Bolus療法に、BasalインスリンとBolusインスリンの比が30:70から50:50の間になるように切り替えた。本剤は1日1回一定の時刻に、インスリン デテミルは承認されている用法・用量に従って1日1回又は2回投与した。インスリン デテミル群では1日1回投与から1日2回投与への変更を可とした。インスリン アスパルトは各食直前に投与した。試験実施中、本剤及びインスリン デテミルの投与量は、3日間の朝食前血糖値(血糖自己測定)の最低値に基づいて継続的に調節した。

投与後26週のHbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デテミルに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.15%であった。26週の投与期間中の空腹時血糖値(FPG)は、本剤群では低下し、インスリン デテミル群では上昇した。低血糖[注1)]及び夜間低血糖(23:00から7:00に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数は両群で同様であった。重大な低血糖[国際小児・思春期糖尿病学会(ISPAD)2009の定義による]の患者あたりの発現件数は、最初の4週ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で多い傾向がみられた。ケトーシス(1.5mmol/L超)を伴う高血糖(250mg/dL超)はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なく、患者あたりの年間発現件数の比(本剤/インスリン デテミル)は0.36(95%信頼区間[0.17;0.76])であった。有害事象及びその他の安全性評価項目について、本剤群で安全性上の問題は認められなかった。抗体発現はわずかにみられたが、臨床的な影響はなかった。

26週	本剤(n=174)		ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ(n=176)		差(本剤−ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	8.2±1.1	8.0±1.1	8.0±1.1	7.7±1.0	0.15 [-0.03;0.32]
	-0.20±0.95		-0.31±0.89		
FPG(mg/dL)	162.1±94.4	150.3±85.6	151.0±87.7	159.8±125.4	-7.59 [-29.74;14.56]
	-12.1±108.0		9.0±150.8		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ)推定値[95%信頼区間]
低血糖[注1)]	58.1 (97.1%)		55.8 (92.0%)		1.13 [0.90;1.41]
夜間低血糖	6.0 (63.8%)		7.1 (61.7%)		0.96 [0.70;1.34]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

注1)血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び重大な低血糖(ISPADの定義による;小児に異常な精神状態がみられて自身による処置が不可能であった場合、又は半意識状態あるいは無意識状態又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態であり、注射による処置を必要とする場合)と定義した。

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した。延長期間においても本剤群のHbA1cの低下は維持された。投与後52週のHbA1cの低下量は両群で同様であり、群差の推定値は-0.01%(95%信頼区間 [-0.20;0.19])であった。延長期間中、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

本剤群の試験開始前及び試験期間中のインスリン投与量は以下のとおりであった。

	前治療	切り替え時	投与後26週	投与後52週
Basalインスリン投与量(単位/kg)				
n	171	173	174	174
Mean±SD	0.40±0.20	0.37±0.17	0.37±0.16	0.38±0.14
Min;Max	0.02;1.13	0.02;1.04	0.08;1.01	0.08;0.92
5%点;95%点	0.12;0.75	0.12;0.65	0.15;0.66	0.18;0.65
1日総インスリン投与量(単位/kg)				
n	174	174	174	174
Mean±SD	0.88±0.38	0.87±0.30	0.92±0.32	0.93±0.30
Min;Max	0.04;2.54	0.14;1.73	0.24;2.11	0.24;2.06
5%点;95%点	0.33;1.49	0.45;1.45	0.50;1.55	0.55;1.53

【薬効薬理】

作用機序

インスリン デグルデクは、製剤中では可溶性のダイヘキサマーとして存在するが、投与後、皮下組織において会合して、可溶性で安定なマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部皮下組織にとどまる。インスリン デグルデクモノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収され、長い作用持続時間をもたらす。さらに、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合し、作用の持続化に寄与する[17]。

本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤を含むインスリン製剤は、インスリンレセプターに結合し、特異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する。

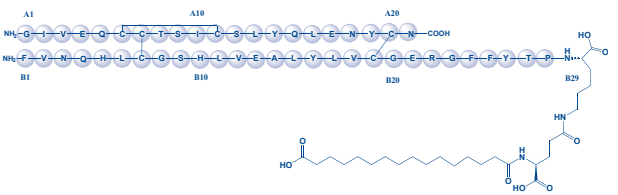
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン デグルデク(遺伝子組換え)　[命名法: JAN]
Insulin Degludec (Genetical Recombination)　[命名法: JAN]

分子式: $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$

分子量: 6,103.97

構造式:



性状: 白色の粉末である。

＊【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。

【包　装】

1筒 3mL(100単位/mL)

トレシーバ注 フレックスタッチ: 2本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
3) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1993) (社内資料)
4) Heise T. et al.: Diabetes Obes Metab, **14**, 859 (2012)
＊ 5) Korsatko S. et al.: Drugs Aging, **31**, 47 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
＊ 6) Biester T. et al.: Pediatr Diabetes, **15**, 27 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1995) (社内資料)
＊ 7) Kiss I. et al.: Clin Pharmacokinet, **53**, 175 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
＊ 8) Kupcová V. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 127 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
＊ 9) Nosek L. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 673 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1992) (社内資料)
＊10) Davies MJ. et al.: Diabetes Obes Metab, **16**, 922 (2014)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3585) (社内資料)
11) トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3725) (社内資料)
＊12) Onishi Y. et al.: J Diabetes Investig, **4**, 605 (2013)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3586) (社内資料)
＊＊13) トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-4060) (社内資料)
14) Meneghini L. et al.: Diabetes Care, **36**, 858 (2013)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3668) (社内資料)
15) Mathieu C. et al.: J Clin Endocrinol Metab, **98(3)**, 1154 (2013)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3770) (社内資料)
＊16) Thalange N. et al.: Pediatr Diabetes, **16(3)**, 164 (2015)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3561) (社内資料)
17) Jonassen I. et al.: Pharm Res, **29**, 2104 (2012)

【文献請求先及び問い合わせ先】

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。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

トレシーバ®、TRESIBA®、フレックスタッチ®、FlexTouch®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元　ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

＊＊2016年9月改訂(第4版)
＊2015年8月改訂

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22400AMX01394000
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年3月

劇薬
処方箋医薬品注)

トレシーバ®注 ペンフィル® TRESIBA® Penfill®

持効型溶解インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1カートリッジ(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)		300単位注)(1800nmol)
添加物	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	58.8mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	98.1μg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(カラー帯の色)	若草色	
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.20~8.00	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2	

注)インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
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。

＊,＊＊【用法・用量】

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。
通常、小児では、1日1回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日0.5~1.5単位/kgである。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 適用にあたっては、本剤の作用持続時間や患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
＊＊(2) 成人では、注射時刻は原則として毎日一定とするが、通常の注射時刻から変更する必要がある場合は、血糖値の変動に注意しながら通常の注射時刻の前後8時間以内に注射時刻を変更し、その後は通常の注射時刻に戻すよう指導すること。注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は低血糖の発現に注意するよう指導すること(「**2. 重要な基本的注意**」、**【臨床成績】**の項参照)。
(3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
(4) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(**【薬物動態】**の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
＊1)成人では、Basalインスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus療法による治療及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合、目安として、前治療で使用していたBasalインスリンと同じ単位数から投与を開始する。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。但し、Basal-Bolus療法による治療において、1日2回投与のBasalインスリン製剤から本剤に切り替える場合、減量が必要な場合もある。
＊2)小児では、Basalインスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus療法による治療、持続皮下インスリン注入(CSII)療法及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合は、本剤投与量は前治療で使用していたBasalインスリン相当量を目安とするが、低血糖リスクを回避するため減量を考慮すること。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること(**【臨床成績】**の項参照)。
(5) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性(**【薬物動態】**の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
＊(6) 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。
(7) 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。
併用する超速効型、速効型インスリン又は他の糖尿病用薬の用量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【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)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦(「**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**」の項参照)
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者(「**5. 高齢者への投与**」の項参照)
8)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)
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意
(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

(2)投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から、気づいた時点で直ちに投与できるが、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること(**【臨床成績】**の項参照)。

(3)2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

(4)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。

(5)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

＊(6)肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

(7)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(8)本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

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
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 GLP-1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

＊,＊＊4. 副作用

成人：長期投与試験を含む臨床試験における安全性評価対象症例1098例(日本人725例)中、152例(13.8%)に229件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。日本人症例725例では93例(12.8%)に120件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪27例(2.5%)、重篤な低血糖22例(2.0%)、低血糖性意識消失15例(1.4%)及び体重増加15例(1.4%)であった(一変承認時)。

小児：臨床試験(主要期間26週間、延長期間26週間)における安全性評価対象症例174例(1~18歳)(日本人23例)中、47例(27.0%)に112件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。日本人症例23例では9例(39.1%)に19件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は、注射部位反応9例(5.2%)、血中ケトン体増加7例(4.0%)及び重篤な低血糖5例(2.9%)であった(小児用法用量承認時)。

(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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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、α-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。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。

2)**アナフィラキシーショック**(頻度不明)：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、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。

＊,＊＊(2)その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.4~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
肝臓	肝機能異常[注1)](AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)	
神経系		頭痛、めまい
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位		注射部位反応[注2)](疼痛、血腫、結節、熱感等)、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
その他		血中ケトン体増加、体重増加

注1)自発報告を含む副作用のため頻度不明

注2)注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

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く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

＊7. 小児等への投与

寛解期(ハネムーン期)の患者では減量を考慮すること。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、投与量は患者の状態に応じて適宜増減すること。思春期の患者ではインスリン抵抗性が上昇するため、投与量が多くなることがある。

8. 過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項(4)及び「**4. 副作用**」の項参照)。

(2)処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1)投与時

本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。

(2)保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、8週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(3)投与経路

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

(4)投与部位

皮下注射は、大腿、上腕、腹部に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(5)その他

1)本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、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。]

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)インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

4)注射後、注射針は廃棄すること。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。

5)液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

6)インスリン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。

7)1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

1. 1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル

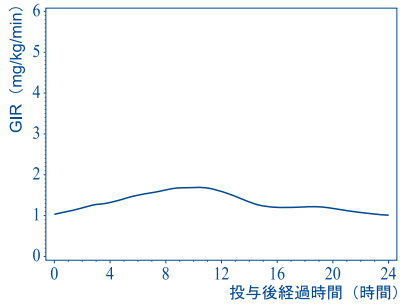
(1)日本人1型糖尿病患者[2)]

1型糖尿病患者22例に本剤0.4単位/kgを6日間1日1回皮下投与した。本剤は定常状態において平坦で安定したプロファイルを示し、本剤の半減期は18時間であった(作用持続化の機序は**【薬効薬理】**の項参照)。1回の投与間隔(24時間)での本剤の曝露量は、投与開始後~12時間と投与後12時間以降で同様であった($AUC_{0\text{-}12h,SS}$と$AUC_{\tau,SS}$の比は0.53)。血中濃度は投与後2~3日で定常状態に達した。

また、定常状態(1日1回6日間投与後)における本剤の24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイルから、本剤の血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。

1回の投与間隔(24時間)での本剤の血糖降下作用についても、投与開始後~12時間及び投与後12時間以降で同様であった($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$と$AUC_{GIR,\tau,SS}$の比は0.48)。

本剤の作用持続時間は長く、検討したすべての患者において26時間を超えていた。



26時間グルコースクランプ実施時のデータ

(2)1型糖尿病患者における作用持続時間(参考:海外臨床試験)[3)]

1型糖尿病患者66例に本剤0.4、0.6及び0.8単位/kg(1用量22例)を1日1回8日間皮下投与し、本剤の作用持続時間を検討した(42時間グルコースクランプ)。

定常状態において、0.4単位/kgを投与した3例を除き、42時間のグルコースクランプ実施中にインスリンの追加注入が必要な血糖の上昇はみられず、本剤の作用持続時間は長く、42時間を超えていた。

2. 血糖降下作用の個体内変動(参考:海外臨床試験)[4)]

1型糖尿病患者に本剤(26例)又はインスリン グラルギン(27例)0.4単位/kgを1日1回12日間投与し、定常状態における血糖降下作用の日間の個体内変動を製剤間で比較検討した。血糖降下作用は、投与後6日、9日及び12日に評価した。

定常状態における本剤の血糖降下作用の日間の個体内変動係数(CV)はインスリン グラルギンの4分の1であった。1回の投与間隔における血糖降下作用($AUC_{GIR,\tau,SS}$)のCV%は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ20%及び82%であった。また、投与後2~24時間における血糖降下作用($AUC_{GIR,2\text{-}24h,SS}$;クランプ開始時の静脈内注入インスリンの影響を受けない)のCV%は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ、22%及び92%であった。

3. 高齢者における薬物動態(参考:海外臨床試験)[5)]

若年(19~34歳:平均年齢27.1歳)及び高齢(65~78歳:平均年齢67.8歳)の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、定常状態における本剤の薬物動態を評価した。本剤の平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{\tau,SS}$比 [95%信頼区間]	$C_{max,SS}$比 [95%信頼区間]
高齢者/若年者	1.04 [0.73;1.47]	1.02 [0.74;1.39]

高齢者n=13、若年者n=13

4. 小児における薬物動態(参考:海外臨床試験)[6)]

小児(8~11歳:平均年齢10.3歳)、青年期(12~17歳:平均年齢14.3歳)及び成人(18~57歳:平均年齢25.6歳)の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを単回投与した。本剤の薬物動態プロファイルの特性は小児及び青年期の患者においても認められた。総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった。

年齢層	$AUC_{0\text{-}\infty,SD}$比 [95%信頼区間]	$C_{max,SD}$比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.48 [0.98;2.24]	1.20 [0.90;1.60]
青年/成人	1.33 [1.08;1.64]	1.23 [1.00;1.51]

小児n=12、青年n=13、成人n=12

5. 腎機能障害患者における薬物動態(参考:海外臨床試験)[7)]

腎機能障害の程度の異なる患者[クレアチニンクリアランス(mL/min)に基づく分類。軽度(50以上80以下)、中等度(30以上50未満)、重度(30未満)、末期(血液透析を必要とする患者)、各群6例]に本剤0.4単位/kgを単回投与し、薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{0\text{-}120h,SD}$比 [90%信頼区間]
軽度/正常	1.12 [0.77;1.63]
中等度/正常	1.12 [0.78;1.60]
重度/正常	1.20 [0.83;1.74]
末期/正常[注)]	1.02 [0.74;1.40]

注)末期腎疾患を有する患者については、投与後68時間までの測定に基づき算出した$AUC_{0\text{-}\infty,SD}$

正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6、末期n=6

6. 肝機能障害患者における薬物動態(参考:海外臨床試験)[8)]

肝機能障害の程度の異なる患者[Child-Pugh scoresに基づく分類。軽度:Grade A(5~6ポイント)、中等度:Grade B(7~9ポイント)、重度:Grade C(10~15ポイント)]に本剤0.4単位/kgを単回投与し、本剤の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{0\text{-}120h,SD}$比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.95 [0.77;1.16]
中等度/正常	1.00 [0.82;1.22]
重度/正常	0.92 [0.74;1.14]

正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6

7. 投与部位による比較(参考:海外臨床試験)[9)]

健康被験者20例に本剤0.4単位/kgを大腿部、腹部、上腕部に単回皮下投与し、24時間グルコースクランプ下において、薬物動態プロファイル及び血糖降下作用を検討した。他のインスリン製剤投与後でもみられるように、本剤の総曝露量($AUC_{0\text{-}120h,SD}$)は、大腿部への皮下投与と比較し、腹部又は上腕部への皮下投与で6~7%大きかった。腹部又は上腕部と大腿部での本剤の曝露量の違いは血糖降下作用の差をもたらすものではなかった。

【臨床成績】

1. 1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同治験)[10)11)]

Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者456例[本剤群:303例(日本人:124例)、インスリン デテミル群:153例(日本人:62例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン デテミルを1日1回夕方(夕食開始時から就寝前まで)に、インスリン アスパルト(Bolusインスリン)を各食直前に投与した。試験実施中、本剤及びインスリン デテミルの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。インスリン デテミル群では、投与後8週以降、必要に応じて1日2回投与を可とした。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デテミルに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は-0.09%であった。空腹時血糖値(FPG)の低下量は本剤群で大きかった。

低血糖(血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)の患者あたりの発現件数は、26週にわたって両群で同様であった。夜間低血糖(0:01から5:59に発現した低血糖)の患者あたりの発現件数は、最初の4週間は両群で同様であったが、それ以降の期間ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤(n=302)		インスリン デテミル(n=153)		差(本剤−インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	7.98±1.0	7.25±1.0	7.99±0.9	7.35±0.9	-0.09 [-0.23;0.05]
	-0.73±0.9		-0.65±0.9		
FPG (mg/dL)	178.16±71.9	131.27±61.2	170.76±72.4	160.82±74.5	-29.84 [-42.64;-17.05]
	-46.80±87.8		-11.26±80.9		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	45.83 (93.0%)		45.69 (91.4%)		0.98 [0.80;1.20]
夜間低血糖	4.14 (58.5%)		5.93 (58.6%)		0.66 [0.49;0.88]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した試験では、血糖コントロールが52週まで維持され、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

2. インスリン治療歴のない2型糖尿病患者における試験:本剤の1日1回投与と経口糖尿病薬との併用療法(アジア共同治験)[12)]

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者435例[本剤群:289例(日本人:89例)、インスリン グラルギン群:146例(日本人:44例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンは、経口糖尿病薬(メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はα-グルコシダーゼ阻害薬)の併用下で1日1回投与した。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.11%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。維持期間(投与後16週以降と定義:インスリン投与量が安定し、安定した血糖コントロールが得られたと考えられる時点以降)における低血糖及び夜間低血糖(低血糖の定義は**【臨床成績】**の項1と同様)の患者あたりの年間発現件数は、インスリン グラルギン群と比較して本剤群で少なく、低血糖及び夜間低血糖の発現件数の比(本剤/インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]は、それぞれ0.63 [0.42;0.94]及び0.52 [0.27;1.00]であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤(n=289)		ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ(n=146)		差(本剤−ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	8.45±0.8	7.21±0.7	8.46±0.8	7.10±0.8	0.11 [-0.03;0.24]
	-1.24±0.9		-1.35±0.9		
FPG(mg/dL)	152.01±37.4	99.90±29.7	155.53±34.8	101.81±27.9	-1.57 [-7.31;4.18]
	-51.97±44.7		-53.45±41.1		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ)推定値[95%信頼区間]
低血糖	2.98 (50.0%)		3.70 (53.4%)		0.82 [0.60;1.11]
夜間低血糖	0.78 (20.4%)		1.24 (24.0%)		0.62 [0.38;1.04]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

3. 注射のタイミングの検討

＊＊ 3.1 インスリンによる治療を受けている日本人2型糖尿病患者における試験[13)]

経口血糖降下薬の併用又は非併用下で持効型インスリンによる治療を受けている2型糖尿病患者458例[本剤の注射時刻を変更可能な群(変更可能群):229例、本剤を固定時刻に注射する群(固定時刻群):229例]を対象とし、26週間投与試験を実施した。変更可能群では、毎日ほぼ同じ時刻に注射すべきであるが、必要な場合は、合意した注射時刻から±8時間の範囲で注射時刻を変更してもよいこととした。固定時刻群では、試験期間を通して本剤を毎日同じ時刻に注射することとした。各投与群の全投与回数に対し、予定された注射時刻と実際の注射時刻の差が2時間以内であった割合は、変更可能群で87.3%、固定時刻群で97.0%、2~4時間以内の場合は、変更可能群で6.8%、固定時刻群で1.9%、4~8時間以内の場合は、変更可能群で5.4%、固定時刻群で1.0%であった。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤の注射時刻を変更可能とした投与の本剤の固定時刻での投与に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.08%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数並びにそれらの発現した被験者の割合に、変更可能群と固定時刻群との間に明らかな違いは認められなかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤の注射時刻の変更可(n=229)		本剤の固定時刻での注射(n=229)		差(変更可能−固定)[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	7.8±0.6	7.3±0.9	7.8±0.6	7.2±0.8	0.08 [-0.05;0.22]
	-0.54±0.76		-0.62±0.75		
FPG(mg/dL)	133.1±36.6	104.3±28.6	132.9±34.4	107.5±33.4	-3.20 [-8.64;2.24]
	-28.8±39.0		-25.4±40.2		
低血糖の患者あたりの発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(変更可能−固定)[95%信頼区間]
低血糖	4.25 (50.7 %)		3.27 (47.6 %)		1.33 [0.95;1.86]
夜間低血糖	0.69 (16.2 %)		0.51 (14.4 %)		1.25 [0.71;2.20]

HbA1c及びFPG : Mean±SD

＊＊ 3.2 1型糖尿病及び2型糖尿病患者における試験(参考:海外臨床試験)[14)15)]

1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)及び2型糖尿病患者[経口糖尿病薬(メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はピオグリタゾン)との併用療法]に本剤を1日1回夕食時に投与、又は注射時刻を曜日により変更して投与した(投与期間:26週間)。注射時刻を変更した場合では、月水金曜日には朝(前回投与から8~12時間後)、火木土曜日には夕方(前回投与から36~40時間後)、日曜日には夕方(前回投与から24時間後)に投与した。

両試験の結果、本剤の注射時刻を変更した場合においても、HbA1cを指標とした長期血糖コントロールは改善された(本剤を1日1回夕食時に投与した場合に対して非劣性)。また、注射時刻を変更した場合においても、夜間低血糖(低血糖の定義は**【臨床成績】**の項1と同様)の発現に明らかな違いは認められなかった。

1型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更注1)(n=164)		本剤を1日1回夕食時投与(n=165)	
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時
HbA1c(%)	変化量		変化量	
	7.69±1.0	7.29±0.9	7.70±0.9	7.29±0.9
	-0.40±0.6		-0.41±0.7	
低血糖注2)	低血糖	夜間低血糖	低血糖	夜間低血糖
	82.38 (93.9%)	6.23 (67.7%)	88.25 (99.4%)	9.61 (73.3%)
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				
月曜・水曜・金曜日(前回投与から8~12時間後)	低血糖		104.28 (92.1%)	
	夜間低血糖		5.46 (45.7%)	
火曜・木曜・土曜日(前回投与から36~40時間後)	低血糖		65.63 (88.4%)	
	夜間低血糖		7.77 (55.5%)	

2型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更注1)(n=229)		本剤を1日1回夕食時投与(n=228)	
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時
HbA1c(%)	変化量		変化量	
	8.50±1.0	7.22±0.9	8.38±0.9	7.31±1.0
	-1.28±1.0		-1.07±1.0	
低血糖注2)	低血糖	夜間低血糖	低血糖	夜間低血糖
	3.64 (50.9%)	0.63 (13.5%)	3.63 (43.8%)	0.56 (10.6%)
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				
月曜・水曜・金曜日(前回投与から8~12時間後)	低血糖		4.82 (41.3%)	
	夜間低血糖		0.64 (7.4%)	
火曜・木曜・土曜日(前回投与から36~40時間後)	低血糖		2.76 (30.4%)	
	夜間低血糖		0.68 (8.3%)	

HbA1c:Mean±SD

注1)承認用法は「注射時刻は毎日一定とする」である。

注2)低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)

＊4. 小児1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同治験)[16)]

小児(1~18歳未満)1型糖尿病患者350例[本剤群:174例(日本:23例)、インスリン デテミル群:176例(日本:32例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。前治療のインスリン療法からインスリン アスパルト(Bolusインスリン)と本剤又はインスリン デテミルを用いたBasal-Bolus療法に、BasalインスリンとBolusインスリンの比が30:70から50:50の間になるように切り替えた。本剤は1日1回一定の時刻に、インスリン デテミルは承認されている用法・用量に従って1日1回又は2回投与した。インスリン デテミル群では1日1回投与から1日2回投与への変更を可とした。インスリン アスパルトは各食直前に投与した。試験実施中、本剤及びインスリン デテミルの投与量は、3日間の朝食前血糖値(血糖自己測定)の最低値に基づいて継続的に調節した。

投与後26週のHbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デテミルに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.15%であった。26週の投与期間中の空腹時血糖値(FPG)は、本剤群では低下し、インスリン デテミル群では上昇した。低血糖注1)及び夜間低血糖(23:00から7:00に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数は両群で同様であった。重大な低血糖[国際小児・思春期糖尿病学会(ISPAD)2009の定義による]の患者あたりの発現件数は、最初の4週ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で多い傾向がみられた。ケトーシス(1.5mmol/L超)を伴う高血糖(250mg/dL超)はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なく、患者あたりの年間発現件数の比(本剤/インスリン デテミル)は0.36(95%信頼区間[0.17;0.76])であった。有害事象及びその他の安全性評価項目について、本剤群で安全性上の問題は認められなかった。抗体発現はわずかにみられたが、臨床的な影響はなかった。

26週	本剤(n=174)		ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ(n=176)		差(本剤−ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	8.2±1.1	8.0±1.1	8.0±1.1	7.7±1.0	0.15 [-0.03;0.32]
	-0.20±0.95		-0.31±0.89		
FPG(mg/dL)	162.1±94.4	150.3±85.6	151.0±87.7	159.8±125.4	-7.59 [-29.74;14.56]
	-12.1±108.0		9.0±150.8		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ)推定値[95%信頼区間]
低血糖注1)	58.1 (97.1%)		55.8 (92.0%)		1.13 [0.90;1.41]
夜間低血糖	6.0 (63.8%)		7.1 (61.7%)		0.96 [0.70;1.34]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

注1)血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び重大な低血糖(ISPADの定義による;小児に異常な精神状態がみられて自身による処置が不可能であった場合、又は半意識状態あるいは無意識状態又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態であり、注射による処置を必要とする場合)と定義した。

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した。延長期間においても本剤群のHbA1cの低下は維持された。投与後52週のHbA1cの低下量は両群で同様であり、群差の推定値は-0.01%（95%信頼区間［-0.20;0.19］）であった。延長期間中、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

本剤群の試験開始前及び試験期間中のインスリン投与量は以下のとおりであった。

	前治療	切り替え時	投与後26週	投与後52週
Basalインスリン投与量（単位/kg）				
n	171	173	174	174
Mean±SD	0.40±0.20	0.37±0.17	0.37±0.16	0.38±0.14
Min;Max	0.02;1.13	0.02;1.04	0.08;1.01	0.08;0.92
5%点;95%点	0.12;0.75	0.12;0.65	0.15;0.66	0.18;0.65
1日総インスリン投与量（単位/kg）				
n	174	174	174	174
Mean±SD	0.88±0.38	0.87±0.30	0.92±0.32	0.93±0.30
Min;Max	0.04;2.54	0.14;1.73	0.24;2.11	0.24;2.06
5%点;95%点	0.33;1.49	0.45;1.45	0.50;1.55	0.55;1.53

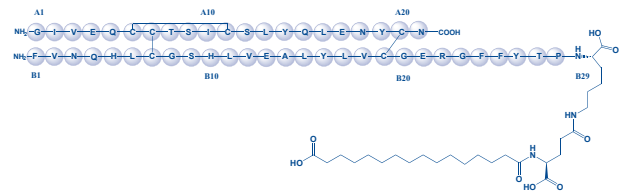
【薬効薬理】

作用機序

インスリン デグルデクは、製剤中では可溶性のダイヘキサマーとして存在するが、投与後、皮下組織において会合して、可溶性で安定なマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部皮下組織にとどまる。インスリン デグルデクモノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収され、長い作用持続時間をもたらす。さらに、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合し、作用の持続化に寄与する[17]。本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤を含むインスリン製剤は、インスリンレセプターに結合し、特異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン デグルデク（遺伝子組換え）　［命名法：JAN］
　　Insulin Degludec（Genetical Recombination）　［命名法：JAN］
分子式：$C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$
分子量：6,103.97
構造式：



性状：白色の粉末である。

＊【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。

【包　装】

1カートリッジ 3mL（100単位/mL）
トレシーバ注 ペンフィル：2本

【主要文献】

1）Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195（1995）
2）トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1996）（社内資料）
3）トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1993）（社内資料）
4）Heise T. et al.: Diabetes Obes Metab, **14**, 859（2012）
＊ 5）Korsatko S. et al.: Drugs Aging, **31**, 47（2014）
　　トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1994）（社内資料）
＊ 6）Biester T. et al.: Pediatr Diabetes, **15**, 27（2014）
　　トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1995）（社内資料）
＊ 7）Kiss I. et al.: Clin Pharmacokinet, **53**, 175（2014）
　　トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1990）（社内資料）
＊ 8）Kupcová V. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 127（2014）
　　トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1989）（社内資料）
＊ 9）Nosek L. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 673（2014）
　　トレシーバ注 第1相試験（NN1250-1992）（社内資料）
＊10）Davies MJ. et al.: Diabetes Obes Metab, **16**, 922（2014）
　　トレシーバ注 第3相試験（NN1250-3585）（社内資料）
11）トレシーバ注 第3相試験（NN1250-3725）（社内資料）
＊12）Onishi Y. et al.: J Diabetes Investig, **4**, 605（2013）
　　トレシーバ注 第3相試験（NN1250-3586）（社内資料）
＊＊13）トレシーバ注 第3相試験（NN1250-4060）（社内資料）
14）Meneghini L. et al.: Diabetes Care, **36**, 858（2013）
　　トレシーバ注 第3相試験（NN1250-3668）（社内資料）
15）Mathieu C. et al.: J Clin Endocrinol Metab, **98(3)**, 1154（2013）
　　トレシーバ注 第3相試験（NN1250-3770）（社内資料）
＊16）Thalange N. et al.: Pediatr Diabetes, **16(3)**, 164（2015）
　　トレシーバ注 第3相試験（NN1250-3561）（社内資料）
17）Jonassen I. et al.: Pharm Res, **29**, 2104（2012）

【文献請求先及び問い合わせ先】

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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

トレシーバ®、TRESIBA®、ペンフィル®、Penfill®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元　ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

Lilly

6960

※※2018年8月改訂（第5版）
※2017年5月改訂

持続性GLP-1受容体作動薬

日本標準商品分類番号
87 2499

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

トルリシティ® 皮下注 0.75mg アテオス®

TRULICITY® ATEOS®

デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液

承認番号	22700AMX00701
薬価収載	2015年8月
販売開始	2015年9月
国際誕生	2014年9月

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

【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。］

【組成・性状】

販売名		トルリシティ皮下注0.75mgアテオス
形態		下記成分を充填した固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたキット製剤
成分・含量（1キット中）		デュラグルチド（遺伝子組換え） 0.75mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物 1.37mg
		無水クエン酸 0.07mg
		D-マンニトール 23.2mg
		ポリソルベート80 0.10mg
性状・剤形		無色澄明の液（注射剤）
pH		6.0～7.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約1

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」（13）の項参照］

【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）膵炎の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］
（3）スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］
（4）高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］
（5）次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］
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

2．重要な基本的注意

（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。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。
（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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
（3）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。
（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、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
（5）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上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
（6）本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、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。［「薬物動態」の項参照］
（7）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、速効型インスリン分泌促進剤又は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。これらの薬剤と併用する場合、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。［「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］
（8）低血糖があらわれることがあるので、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。［「副作用」の項参照］
（9）急性膵炎が発現した場合、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。
（10）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。
（11）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］
（12）本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、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実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
（13）本剤は週1回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空けること。

(14) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

(15) 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

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阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤等	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、速効型インスリン分泌促進剤又は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。これらの薬剤と併用する場合、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。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」、「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 β-遮断剤 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、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[「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	血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
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4～5.5時間遅延したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照] 類薬（エキセナチド）で出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

4．副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象917例中272例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘57例（6.2%）、悪心56例（6.1%）、下痢53例（5.8%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

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）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。[「重要な基本的注意」、「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。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は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ショ糖を投与し、α-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。

2) **アナフィラキシー、血管浮腫（頻度不明）**：アナフィラキシー、血管浮腫があらわれることがある。観察を十分に行い、蕁麻疹、口唇腫脹、咽・喉頭浮腫、呼吸困難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。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) **急性膵炎**：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛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。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。

2) **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

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。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1]
循環器			心拍数増加[注2]	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック[注3]
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注1）外国臨床試験において報告された事象
注2）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。
注3）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、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。

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。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた[1),2)]。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが[3)]、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった[4)]。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明である。]

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**：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。

(2) **処置**：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9．適用上の注意

(1) 投与時

投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。

(3) 投与経路

本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) 保存時

1) 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

2) 室温で保存する場合は、14日以内に使用すること。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。

10．その他の注意

(1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺C細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の12倍以上）。rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった[5)]。

(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。
(3) 国内第Ⅲ相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は1.4%（13/910例）であった。

【薬物動態】

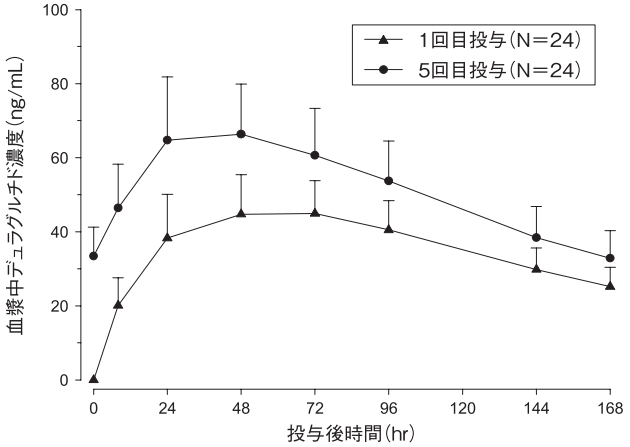
1．血漿中濃度

日本人2型糖尿病患者24例に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したとき、1回目及び5回目投与後の薬物動態を評価した。デュラグルチドの半減期（$t_{1/2}$）は4.5日（108時間）であり、投与5回目における$AUC_{0\text{-}168hr}$の累積係数は1.45であった。

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[6]。

本剤投与	N	$AUC_{0\text{-}168hr}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[注1)]（hr）	$t_{1/2}$[注2)]（hr）	CL/F（L/hr）	Vz/F（L）
1回目	24	5860（21）	46.3（22）	50.33（45.87-94.67）	108（71.3-145）	0.0764（22）	11.9（24）
5回目	24	8570[注3)]（21）	67.7（24）	48.00（22.67-96.48）	108[注3)]（71.7-167）	0.0875[注3)]（21）	13.6[注3)]（35）

CL/F：見かけのクリアランス、Vz/F：見かけの分布容積
幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）
注3）N＝23



≪日本人2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回反復皮下投与したときの1回目及び5回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値＋標準偏差）≫

日本人2型糖尿病患者14例に本剤1[注]又は1.5mg[注]を週1回5週間反復皮下投与した試験で、血漿中デュラグルチド濃度は本剤2回目投与後に定常状態に到達した[7]。

2．吸収（外国人での成績）

健康成人45例に3つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）に本剤1.5mg[注]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［$AUC_{0\text{-}\infty}$比（90%信頼区間）］は、上腕部で0.973（0.941、1.01）、大腿部で0.989（0.956、1.02）であった[8]。

健康成人に本剤0.75mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は65%であった[9]。

3．代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

4．腎機能障害患者（外国人での成績）

腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス＞80mL/min）16例、軽度腎機能障害患者（50＜クレアチニンクリアランス≦80mL/min）8例、中等度腎機能障害患者（30≦クレアチニンクリアランス≦50mL/min）8例、高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）8例及び血液透析を受けている末期腎疾患患者（3ヵ月以上血液透析を受けている）8例に本剤1.5mg[注]を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、血液透析を受けている末期腎疾患患者の本剤の$AUC_{0\text{-}\infty}$の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.20（1.06、1.35）、1.28（1.13、1.44）、1.14（1.00、1.29）及び1.12（0.995、1.26）であった。また、C_{max}の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.13（0.963、1.31）、1.23（1.05、1.43）、1.20（1.02、1.40）及び1.11（0.950、1.30）であった[10]。

5．肝機能障害患者（外国人での成績）

肝機能正常被験者11例、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）6例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）6例、高度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）3例に本剤1.5mg[注]を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の本剤の$AUC_{0\text{-}\infty}$の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.774（0.649、0.922）、0.669（0.556、0.805）及び0.791（0.632、0.989）であった。また、C_{max}の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.791（0.654、0.957）、0.703（0.582、0.849）及び0.761（0.597、0.971）であった[11]。

6．高齢者（外国人での成績）

高齢2型糖尿病患者（29例、65～76歳）に本剤0.5[注]、0.75又は1.5mg[注]を週1回6週間反復皮下投与した試験を行った。

高齢2型糖尿病患者に本剤0.75mgを投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータを以下に示す[12]。

本剤投与	N	$AUC_{0\text{-}168hr}$（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[注1)]（hr）	$t_{1/2}$[注2)]（hr）	CL/F（L/hr）	Vz/F（L）
1回目	11	4630（31）	37.7（33）	71.7（12.0-95.2）	–	–	–
6回目	11	6730（32）	51.6（30）	48.0（24.0-72.5）	131[注3)]（107-189）	0.111（32）	19.2[注3)]（19）

CL/F：見かけのクリアランス、Vz/F：見かけの分布容積
幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）
注3）N＝9

母集団薬物動態解析（2型糖尿病患者487例、うち日本人152例）において、65歳未満及び65歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定された[12]。

7．薬物相互作用（外国人での成績）

本剤とアセトアミノフェン[13]、リシノプリル[14]、メトプロロール[14]、ワルファリン[15]、メトホルミン[16]、ジゴキシン[17]、アトルバスタチン[18]、経口避妊薬[19]及びシタグリプチン[20]を併用した薬物相互作用試験の結果を下表に示す。

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比［90%信頼区間］	C_{max}比［90%信頼区間］	t_{max}差（hr）［90%信頼区間］
本剤1mg[注1)]を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000mg[注1)]	1回目	22/22	0.88［0.85,0.92］	0.64［0.59,0.70］	1.00［0.73,1.73］
	4回目	22/21	1.05［1.01,1.08］	0.94［0.87,1.03］	0.02［−0.50,0.53］
	4回目2週後	22/21	1.00［0.96,1.03］	1.04［0.96,1.14］	−0.02［−0.50,0.09］
本剤3mg[注1)]を週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000mg[注1)]	1回目	8/8	0.89［0.83,0.95］	0.50［0.43,0.59］	2.15［1.02,3.97］
	4回目	8/6	1.13［1.05,1.23］	0.96［0.82,1.14］	0.97［0.00,1.48］
	4回目2週後	8/6	1.05［0.97,1.14］	0.97［0.82,1.14］	0.49［−0.03,1.02］
本剤1.5mg[注1)]を単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル5～40mg	1回目	23/22	1.06［0.91,1.24］	0.95［0.81,1.12］	−0.50［−1.00,0.00］
	4回目	23/18	1.05［0.89,1.24］	1.02［0.86,1.21］	1.00［1.00,1.00］
メトプロロール100mg	単回	20/19	1.19［1.11,1.28］	1.32［1.20,1.45］	1.00［0.00,3.00］
ワルファリン10mg	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99［0.96,1.01］	0.78［0.74,0.83］	4.02［3.00,5.00］
R-ワルファリン		28/25	0.99［0.96,1.02］	0.86［0.82,0.90］	5.50［4.00,8.00］
メトホルミン速放性製剤	2回目	12/12	1.12［1.02,1.22］	0.88［0.80,0.98］	0.02［−0.05,1.03］
	4回目	12/11	1.15［1.05,1.26］	0.99［0.89,1.10］	−0.02［−1.03,1.02］
ジゴキシン0.25mg	1回目	21/21	0.96［0.88,1.03］	0.78［0.67,0.92］	0.50［0.00,1.50］
	2回目	21/20	0.96［0.89,1.04］	0.83［0.71,0.98］	0.50［0.00,0.50］
アトルバスタチン40mg	単回	27/27	0.79［0.75,0.82］	0.30［0.25,0.36］	–
経口避妊薬[注2)]	単回				
ノルエルゲストロミン[注3)]		19/14	0.90［0.83,0.98］	0.74［0.65,0.85］	2.00［0.00,2.00］
エチニルエストラジオール		19/14	0.99［0.90,1.09］	0.87［0.79,0.97］	0.30［0.00,2.00］
シタグリプチン100mg	1回目	28/29	1.01［0.86,1.17］	0.89［0.73,1.08］	0.50［0.00,1.02］
	2回目	28/27	0.93［0.79,1.09］	0.77［0.63,0.94］	0.50［0.00,1.00］

本剤投与：アセトアミノフェンとシタグリプチン以外の併用薬の薬物動態は、本剤単回皮下投与又は週1回反復皮下投与2日後（約48時間後：本剤t_{max}に相当）に評価した。アセトアミノフェンは注1）参照。シタグリプチンは本剤投与1日後に評価した。
N：本剤非投与時／本剤併用投与時
AUC：$AUC_{0\text{-}24hr}$（ワルファリンとアトルバスタチンは$AUC_{0\text{-}\infty}$）
AUC比、C_{max}比：本剤併用投与時／本剤非投与時
t_{max}差：本剤併用投与時－本剤非投与時
注1）アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週1回4週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の2日後（約48時間後：本剤t_{max}に相当）、さらに本剤最終投与の2週間後に評価した。
注2）ノルゲストメート0.25mg（国内未発売）、エチニルエストラジオール0.035mg
注3）ノルゲストメートの活性代謝物

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

【臨床成績】

1．単独療法

(1) 用量反応試験[21]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者145例を対象に、本剤0.25[注]、0.5[注]、0.75mg又はプラセボを週1回12週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与12週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤0.75mg群−1.35±0.09%、プラセボ群−0.18±0.09%であり、本剤0.75mg群でより低下した（p＜0.001、t検定）。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（実薬対照非盲検比較試験）[22),23)]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の2型糖尿病患者487例（本剤群：280例、プラセボ群：70例、リラグルチド群：137例）を対象とし、本剤0.75mg又はプラセボを週1回（二重盲検）、又はリラグルチド0.9mgを1日1回（非盲検）26週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群−1.43±0.05%、プラセボ群0.14±0.10%、群間差−1.57%（95%信頼区間：−1.79%、−1.35%）であった。またHbA1c変化量のリラグルチド群との群間差は−0.10%（95%信頼区間：−0.27%、0.07%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のリラグルチドに対する非劣性が示された。

なお、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群−1.39±0.06%、リラグルチド群−1.19±0.08%、群間差−0.20%（95%信頼区間：−0.39%、−0.01%）であった。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が70mg/dL以下）は52週までに、本剤群8/280例（2.9%）、リラグルチド群4/137例（2.9%）に認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

2．併用療法

(1) 実薬対照非盲検比較試験[24)]

食事・運動療法に加えスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤の単剤又は両剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者361例（本剤群：181例、インスリングラルギン群：180例）を対象に、本剤0.75mgを週1回又はインスリングラルギンを1日1回26週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群−1.44±0.05%、インスリングラルギン群−0.90±0.05%であった。HbA1c変化量の群間差は−0.54%（95%信頼区間：−0.67%、−0.41%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のインスリングラルギンに対する非劣性が示された。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が70mg/dL以下）は本剤群47/181例（26.0%）、インスリングラルギン群86/180例（47.8%）に認められた。第三者の手助けを必要とした低血糖症は両群とも認められなかった。

体重のベースラインから26週までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は本剤群−0.48±0.17kg、インスリングラルギン群0.94±0.17kgであった。

(2) 非盲検併用療法長期投与試験[25)]

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤0.75mgを週1回52週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期からHbA1c及び空腹時血糖が低下し始め、52週間にわたって効果が持続した。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が70mg/dL以下）は、スルホニルウレア剤併用時に増加する傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

非盲検併用療法長期投与試験の結果

併用薬	N	HbA1c[注1)]（%）	低血糖症[注2)]（%）
スルホニルウレア剤	131	−1.67±0.09	33.6
α-グルコシダーゼ阻害剤	65	−1.65±0.11	6.2
ビグアナイド系薬剤	61	−1.57±0.11	3.3
チアゾリジン系薬剤	66	−1.69±0.13	6.1
速効型インスリン分泌促進剤	71	−1.65±0.13	9.9

注1）ベースラインから52週までの変化量（平均値±標準誤差）
注2）52週間の発現割合

体重のベースラインから52週までの変化量（平均値±標準誤差）は、スルホニルウレア剤併用群0.10±0.24kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群−1.24±0.42kg、ビグアナイド系薬剤併用群−0.87±0.40kg、チアゾリジン系薬剤併用群1.02±0.35kg、速効型インスリン分泌促進剤併用群0.04±0.26kgであった。

【薬効薬理】

1．作用機序

本剤はアミノ酸を置換したヒトGLP-1アナログと改変ヒトIgG4 Fc領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換によりDPP-4による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する[26),27)]。本剤は膵β細胞のGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMP濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する[27)]。

2．薬理作用

(1) 血糖降下作用

2型糖尿病患者に本剤0.3、1.0、3.0及び6.0mg[注]を単回皮下投与したとき、いずれの用量においてもプラセボ群に対して投与3日目の空腹時及び食後血糖値が統計学的に有意に低下した[28)]。

また、2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回皮下投与したとき、投与26週時の7ポイント自己測定血糖値（毎食前及び食後2時間並びに就寝前）がすべてのポイントでベースラインから低下し、その低下は投与間隔である7日間持続した[6)]。

(2) グルコース応答性インスリン分泌作用

ラットインスリノーマ細胞株並びにラット及びカニクイザル由来の膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤はグルコース低濃度条件下ではインスリン分泌作用を示さず、高濃度条件下でインスリン分泌を亢進させた。また、GLP-1受容体拮抗薬によりこのインスリン分泌亢進作用は阻害された。ラット及びカニクイザルを用いた*in vivo*グルコース負荷試験において、本剤はグルコース濃度に依存的なインスリン分泌作用を示した[27)]。

2型糖尿病患者に本剤1.5mg[注]を単回皮下投与したとき、グルコース急速投与によりインスリンの第1相分泌（グルコース投与直後から10分後）及び第2相分泌（グルコース投与10分後から180分後）における血中インスリン濃度AUCは、プラセボ投与時に対して増加した[29)]。（外国人での成績）

(3) グルカゴン分泌抑制作用

2型糖尿病患者に本剤0.75mgを週1回皮下投与したとき、投与26週時の空腹時血中グルカゴン濃度及び食事負荷後の血中グルカゴン濃度のAUC（食後0～3時間）は、ベースラインから低下した。（外国人での成績[30)]）

(4) 胃内容排出遅延作用

2型糖尿病患者に本剤1.5mg[注]を週1回4週間皮下投与したシンチグラフィーを用いた試験において、胃内の残留放射能が50%減少するのにかかる時間（t_{50}）が約2時間遅延した。胃内容排出に対する影響（t_{50}）は、初回投与後が最も大きく、本剤の2、3及び4回目投与の2日後では初回投与に対してそれぞれ88%、87%及び84%に短縮した。（外国人での成績[16)]）［アセトアミノフェンによる評価は「薬物動態」の「7. 薬物相互作用」の項参照］

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デュラグルチド（遺伝子組換え）（JAN）
Dulaglutide（Genetical Recombination）

本　質：デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド1、また48～275番目は改変型ヒトIgG4のFcドメインからなり、2、16、30、57、63及び64番目のアミノ酸残基がそれぞれGly、Glu、Gly、Pro、Ala及びAlaに置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約63,000）である。

【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。

【包装】

注射剤0.75mg/0.5mL：2キット

【主要文献及び文献請求先】※※

1）社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
2）社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
3）社内資料：ラットを用いた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
4）社内資料：新生児ラットを用いた毒性試験
5）Byrd, R. A. et al.：Endocrinology, 156（7）, 2417（2015）
6）社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GBDP試験）
7）社内資料：日本人2型糖尿病患者における第Ⅰ相反復投与試験
8）社内資料：投与部位の影響を評価した試験
9）社内資料：絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験
10）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
11）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験
12）社内資料：高齢2型糖尿病患者における薬物動態試験
13）社内資料：アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験
14）社内資料：リシノプリル及びメトプロロールとの薬物相互作用試験
15）社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験
16）社内資料：シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験
17）社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
18）社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験
19）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験
20）社内資料：シタグリプチンとの薬物相互作用試験
21）Terauchi, Y. et al.：Endocrine Journal, 61（10）, 949（2014）
22）Miyagawa, J. et al.：Diabetes Obes. Metab., 17（10）, 974（2015）
23）Odawara, M. et al.：Diabetes Obes. Metab., 18（3）, 249（2016）
24）Araki, E. et al.：Diabetes Obes. Metab., 17（10）, 994（2015）
25）Emoto, M. et al.：Endocrine Journal, 62（12）, 1101（2015）
26）Glaesner, W. et al.：Diabetes Metab. Res. Rev., 26, 287（2010）
27）田牧千裕 他：日本薬理学雑誌, 146（4）, 215（2015）
28）社内資料：日本人2型糖尿病患者における第Ⅰ相単回投与試験
29）社内資料：第1相及び第2相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した試験
30）社内資料：外国人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

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。

大日本住友製薬株式会社　くすり情報センター
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
TEL：0120-034-389

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28
TEL：0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

Ⓡ：登録商標

販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

製造販売元※※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0969JJAP

※　最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
XXXXXX

承認番号	XXXXXXXXXX
販売開始	20XX 年 XX 月

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24 箇月
処方箋医薬品[注)]

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

ソリクア®配合注ソロスター®

SOLIQUA® Injection SoloStar®

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は他のインスリン　グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］
2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		1 キット（3mL）中の分量
有効成分	日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）	300 単位
	リキシセナチド	300μg
添加剤	グリセリン L-メチオニン *m*-クレゾール 塩化亜鉛（亜鉛含量として） pH 調節剤 2 成分	60 mg 9.0 mg 8.1 mg 0.09 mg 適量

日局インスリン　グラルギンは大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	4.0～5.0
浸透圧比	0.8～1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、5～20 ドーズ（インスリン　グラルギン/リキシセナチドとして 5～20 単位/5～20 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は朝食前 1 時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。
7.2 本剤はインスリン　グラルギンとリキシセナチドを配合した製剤であるため、患者の状態に応じて用量を増減するなど、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は 1 ドーズ刻みで調節可能である。
7.3 インスリン製剤以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合、5 ドーズを目安として投与を開始すること。
7.3.1 GLP-1 受容体作動薬による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた GLP-1 受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週 1 回投与などの持続性 GLP-1 受容体作動薬から本剤に変更する場合、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
7.4 基礎インスリン製剤による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の種類に応じ、以下を参考に本剤の投与を開始すること。なお、いずれの場合も本剤の初期用量として 10 ドーズを超えないこと。［17.1.3 参照］
7.4.1 インスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療のインスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
7.4.2 インスリン　グラルギン 300 単位/mL 製剤又は 1 日 2 回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量よりも低用量を目安として投与を開始する。
7.4.3 インスリン　グラルギン以外の 1 日 1 回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
7.4.4 本剤の投与にあたっては、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の投与を中止し、本剤と併用しないこと。
7.5 本剤の 1 日用量として 20 ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切替えを検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切替えを行うこと。
8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量の基礎インスリン製剤を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。［8.11 参照］
8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。
- すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

8.4 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.3、11.1.1 参照］
8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

8.6 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

8.7 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.8 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.9 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2.1 参照]

8.10 本剤の有効成分の一つであるリキシセナチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。本剤とDPP-4阻害薬との併用患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

8.11 GLP-1受容体作動薬又は基礎インスリンとして1日15単位以上による治療で効果不十分な場合に本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[17.1 参照]

8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.7、8.8、11.1.2 参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

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

[8.4、11.1.1 参照]

9.1.4 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

9.2 腎機能障害患者

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

低血糖を起こすおそれがある。
重度の腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。末期腎不全の患者は臨床試験では除外されている。[11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。
重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。リキシセナチドのヒトにおける潜在的なリスクは不明である。リキシセナチドにおける動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトにリキシセナチドを1回20μg、1日1回投与時の血漿中曝露量（AUC）の少なくとも約4.6倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約32倍で骨化遅延が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められている。授乳を継続する場合、授乳期にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1参照] また、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1参照]	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クロラムフェニコール		機序不明
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
たん白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬　等	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。 血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の 1 時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。[16.7 参照]	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序不明
	プロトロンビン時間国際標準比（INR）の延長がリキシセナチドの類薬（エキセナチド）で報告されている。 本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時に INR 値を測定するなど、観察を十分に行うこと。[16.7 参照]	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

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

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

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

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

11.1.2 急性膵炎（頻度不明）

GLP-1 受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。[8.7、8.8、9.1.2 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心	腹部不快感、下痢、嘔吐、消化不良、便秘、胃腸炎、食欲不振	腹部膨満、腹痛	
皮膚			多汗症	蕁麻疹

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		めまい、振戦	傾眠	頭痛
注射部位		注射部位反応（内出血、紅斑、浮腫、そう痒等）		リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）
感染				上咽頭炎、上気道感染
その他		疲労	倦怠感、空腹感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.1.3 本剤と他の製剤を混合しないこと。

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

14.1.5 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1 本を複数の患者に使用しないこと。

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。

15.1.2 インスリンとピオグリタゾンを併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

15.1.3 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがある。また、本剤の投与により、インスリン グラルギン又はリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。まれに、これらの抗体による血糖値の変動があらわれ、用量調節が必要となることがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 リキシセナチドにおいて、ラット及びマウスにおける 2 年間のがん原性試験にて、ヒトでの治療用量に比べ高用量の投与により非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。
本剤の国内第 3 相試験で評価した甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象について、本剤群、リキシセナチド群及びインスリン　グラルギン群のいずれの投与群においても全般的に臨床的に意味のある変動はみられず、投与群間における明らかな違いは認められなかった。
甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.9 参照]

15.2.2 リキシセナチドにおいて、ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イヌを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤 1 回 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。

16. 薬物動態

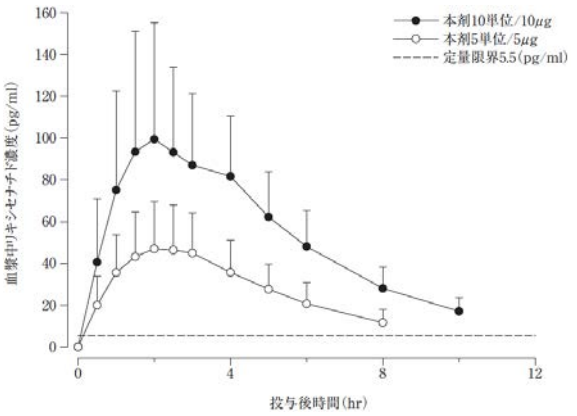
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人 2 型糖尿病患者 20 例に本剤 2 用量（5 単位/5μg 及び 10 単位/10μg）[注 1)] を単回皮下投与したときのリキシセナチドの薬物動態パラメータは次表のとおりであった[2]。

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

平均値±標準偏差、CL/F：見かけの全身クリアランス
a：中央値（最小値，最大値）、b：N=17



単回皮下投与後の血漿中リキシセナチド濃度推移（平均値＋標準偏差）

(2) 外国人 1 型糖尿病患者 21 例にインスリン　グラルギン 0.4 単位/kg・リキシセナチド 0.264 μg/kg の配合比で[注 1)] 単回皮下投与したときのインスリン　グラルギンの薬物動態パラメータは次表のとおりであった[3]。

投与量	N	C_{max} (μU/mL)	t_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}24h}$[b] (μU·hr/mL)
0.4 単位/kg・0.264μg/kg	20	13.8 ±6.99	10.00 (0.25, 16.00)	221 ±87.3

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値，最大値）、b：N=19

注 1) 本剤の承認用量は、開始用量 5～10 ドーズ（5～10 単位/5～10 μg）、最大用量 20 ドーズ（20 単位/20 μg）である。

16.2 吸収

16.2.1 投与部位による比較

(1) インスリン　グラルギン

健康成人男子 12 例に、^{125}I-インスリン　グラルギン 0.2 単位/kg を上腕部、大腿部及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度の AUC 及び C_{max}、血糖値の AUC 及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった。これらのことから本剤の薬理作用に投与部位による差はないと考えられた[4]（外国人データ）。

(2) リキシセナチド

過体重及び肥満被験者 43 例の異なる部位（腹部、上腕部、大腿部）にリキシセナチド 10μg を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ（AUC_{last} 比［90%信頼区間］）は、上腕部で 1.06［0.93, 1.21］及び大腿部で 1.00[0.88, 1.14]であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布

リキシセナチドのヒト血漿たん白質への結合は、約 500～50,000pg/mL の濃度において、55%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

リキシセナチドは、CYP 分子種（CYP1A、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A）に対する誘導作用を示さなかった。また、CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A）に対す

る阻害作用を示さなかった（*in vitro*）。
リキシセナチドのヒト血漿中における代謝は非常に緩徐（半減期約 35 時間）であった（*in vitro*）。

16.5 排泄

ペプチドであるリキシセナチドは、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド（平均分子量 50kDa 未満）は腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝により消失すると考えられる。
リキシセナチドは、ヒトトランスポーター（hOCT2、hOATP1B1）に対する阻害作用を示さなかった（*in vitro*）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

リキシセナチド 5μg [注2)] を腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）：＞80mL/min）、軽度腎機能障害患者（CL_{CR}：50mL/min 以上 80mL/min 以下）、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}：30mL/min 以上 50mL/min 未満）及び重度腎機能障害患者（CL_{CR}：30mL/min 未満）各 8 例に単回皮下投与したとき、リキシセナチドの C_{max} は腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.0、1.0 及び 1.3 倍であり、AUC_{∞} は 1.1、1.2 及び 1.5 倍であった。また、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の $t_{1/2z}$ はそれぞれ 2.62、2.41、2.62 及び 2.87 時間であった[6)]（外国人データ）。

注 2）リキシセナチド単剤の開始用量は 1 日 1 回 10μg、最大量は 1 日 1 回 20μg である。

16.6.2 高齢者

リキシセナチド 20μg を高齢健康被験者（65～79 歳、CL_{CR}：50.5～91.8mL/min）及び若年健康被験者（24～44 歳、CL_{CR}：82.4～163.9mL/min） 各 18 例に単回皮下投与したとき、C_{max} は同様であったものの、高齢健康被験者群では AUC_{∞} が約 1.3 倍増加し、$t_{1/2z}$ は約 1.6 倍延長した[7)]（外国人データ）。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

健康被験者 15 例にリキシセナチド 10μg 投与の 1 時間後又は 4 時間後にアセトアミノフェン 1,000mg を単回投与したとき、リキシセナチド非投与時と比較して、アセトアミノフェンの t_{max}（中央値）はそれぞれ 4.50 時間及び 2.00 時間に延長し、C_{max} はそれぞれ 71%及び 69%に低下したが、AUC_{∞} に対する影響は認められなかった。リキシセナチド投与の 1 時間前にアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの薬物動態に変化はみられなかった[8)]（外国人データ）。
また、リキシセナチド 10μg と経口避妊薬、リキシセナチド 20μg 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。リキシセナチド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、リキシセナチド投与の 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、リキシセナチド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[9～13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

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

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

投与時期：リキシセナチド投与前後の経口薬の投与時期、AUC：AUC_{last} 又は AUC_{τ}、比：リキシセナチド併用投与時/リキシセナチド非投与時、差：リキシセナチド併用投与時（中央値）－リキシセナチド非投与時（中央値）
a：アセトアミノフェン単回投与（プラセボ投与の 1 時間前）との比較

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病患者 321 例を対象に、本剤（161 例）又はリキシセナチド（160 例）を 1 日 1 回朝食前に投与した。本剤の開始用量は、5 ドーズとした。本剤の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づき、週 1 回調節した。用量の調節幅は、+2 から−3 ドーズ以上とした。本剤の最高用量は、20 ドーズとした。リキシセナチドは 10 μg から開始し、1 週間の間隔で 5 μg ずつ漸増し、20 μg まで増量した。治験薬投与期間中、基礎治療薬として、経口血糖降下薬（メトホルミン、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、SGLT2 阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、又はチアゾリジン系薬剤）1 剤又は 2 剤を併用できることとした。投与 26 週時（LOCF）の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、16.69 ± 4.19 ドーズであった。主要評価項目である投与開始時から投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量において本剤群はリキシセナチド群と比較して統計的に有意に低下した（p＜0.0001）。

	本剤群 (n=161)		リキシセナチド群 (n=160)		群間差[b] [95%信頼区間]
	開始時[a]	終了時[a]	開始時[a]	終了時[a]	
	変化量[b]		変化量[b]		
HbA1c (%)	8.39 (0.64)	6.73 (0.75)	8.38 (0.63)	7.79 (1.00)	−1.07 (0.092) [−1.251:−0.889]
	−1.58 (0.072)		−0.51 (0.073)		
FPG (mg/dL)	177.12 (29.01)	131.44 (30.86)	173.74 (30.73)	170.83 (37.84)	−41.23(3.422) [−47.968:−34.501]
	−42.89 (2.575)		−1.65 (2.638)		

a： 平均値（標準偏差）、b：調整平均（標準誤差）

52 週時までの血糖値 70 mg/dL 以下の症候性低血糖の発現は次表のとおりであった。重症低血糖は、両群ともに認められなかった。

	本剤群（n=161）	リキシセナチド群 (n=160)
発現例数（割合）	29（18.0%）	7（4.4%）
発現件数（人・年）	0.80	0.10

副作用発現割合（52 週間）は、本剤群 31.7%（51/161 例）、リキシセナチド群 48.1%（77/160 例）であり、主な副作用は、悪心〔本剤群 12.4%（20/161 例）、リキシセナチド群 26.9%（43/160 例）〕であった[14)]。

17.1.2 経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療例を対象とした国内第 3 相試験（基礎インスリン製剤との比較）

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病患者 521 例を対象

に、本剤（260 例）を 1 日 1 回朝食前、又はインスリン　グラルギン(261 例)を 1 日 1 回朝食前又は就寝前に投与した。本剤及びインスリン　グラルギンの開始用量は、5 ドーズ及び 5 単位とした。本剤及びインスリン　グラルギンの投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づき、週 1 回調節した。用量の調節幅は、+2 から-3 ドーズ以上及び+2 から-3 単位以上とした。本剤及びインスリン　グラルギンの最高用量は、20 ドーズ及び 20 単位とした。治験薬投与期間中、基礎治療薬として、経口血糖降下薬（メトホルミン、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、SGLT2 阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、又はチアゾリジン系薬剤）1 剤又は 2 剤を併用できることとした。主要評価項目である投与開始時から投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量において、本剤群はインスリン　グラルギン群と比較して統計的に有意に低下した（p＜0.0001）。

	本剤群 (n=260)		インスリン　グラルギン群（n=260）		群間差[b] [95%信頼区間]
	開始時[a]	終了時[a]	開始時[a]	終了時[a]	
	変化量[b]		変化量[b]		
HbA1c (%)	8.08 (0.51)	6.66 (0.68)	8.01 (0.44)	7.26 (0.77)	−0.63（0.060） [−0.749:−0.514]
	−1.40（0.042）		−0.76（0.043）		
FPG (mg/dL)	156.93 (24.90)	125.79 (25.37)	158.34 (23.61)	133.35 (30.50)	−7.09（2.376） [−11.756:−2.422]
	−31.84（1.693）		−24.75（1.687）		
インスリン投与量[c] (単位/日)	5.00 (0.00)	15.10 (5.01)	5.00 (0.00)	17.30 (4.21)	−2.20(0.407) [−3.004:−1.406]
	10.11（0.289）		12.31（0.290）		

a：平均値（標準偏差）、b：調整平均（標準誤差）
c：本剤は、持効型溶解インスリンアナログ（インスリン　グラルギン）と GLP-1 受容体作動薬（リキシセナチド）を 1 単位:1μg の比率で含有する。

26 週時までの血糖値 70 mg/dL 以下の症候性低血糖は次表のとおりであった。重症低血糖は、両群ともに認められなかった。

	本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
発現例数（割合）	37（14.2%）	32（12.3%）
発現件数（人・年）	0.73	0.54

副作用発現割合（26 週間）は、本剤群 26.5%（69/260 例）、インスリン　グラルギン群 6.1%（16/261 例）であり、主な副作用は、悪心〔本剤群 7.7%（20/260 例）、インスリン　グラルギン群 0.8%（2/261 例）〕であった[15]。

17.1.3 インスリン既治療例を対象とした国内第 3 相試験（基礎インスリン製剤との比較）

基礎インスリン製剤及び経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 512 例を対象に、本剤（255 例）を 1 日 1 回朝食前、又はインスリン　グラルギン（257 例）を 1 日 1 回朝食前又は就寝前に投与した。導入期に基礎インスリンとしてインスリン　グラルギンを 12 週間投与した後、本剤又はインスリン　グラルギンが投与された。無作為割付け前直近の 3 日間に算出したインスリン　グラルギンの平均投与量が 5 単位/日以上 15 単位/日未満の患者が割り付けられた。本剤の開始用量は、無作為割付け前日のインスリン　グラルギンの 1 日投与量が 10 単位以下の場合には同じ用量のインスリン　グラルギンが含まれる投与量（5 ドーズ以上 10 ドーズ以下）、10 単位超の場合には 10 ドーズ、インスリン　グラルギンの開始用量は、無作為割付け前日のインスリン グラルギンと同単位とした。本剤及びインスリン　グラルギンの投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づき、週 1 回調節した。用量の調節幅は、+2 から-3 ドーズ以上及び+2 から-3 単位以上とした。本剤及びインスリン　グラルギンの最高用量は、20 ドーズ及び 20 単位とした。治験薬投与期間中、基礎治療薬として、メトホルミンを併用した。本剤の投与開始時の 1 日投与量（平均値±標準偏差）は、9.08±1.69 ドーズであった。主要評価項目である投与開始時から投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量において、本剤群はインスリン　グラルギン群と比較して統計的に有意に低下した(p＜0.0001)。

	本剤群 (n=255)		インスリン　グラルギン群（n=257）		群間差[b] [95%信頼区間]
	開始時[a]	終了時[a]	開始時[a]	終了時[a]	
	変化量[b]		変化量[b]		
HbA1c (%)	8.25 (0.51)	7.05 (0.77)	8.27 (0.49)	7.81 (0.81)	−0.74（0.063） [−0.865:−0.617]
	−1.27（0.059）		−0.53（0.058）		
FPG (mg/dL)	139.67 (27.36)	129.73 (32.46)	142.75 (29.72)	131.36 (34.32)	−0.76(2.833) [−6.325:4.808]
	−14.54（2.541）		−13.79（2.519）		
インスリン投与量[c,d] (単位/日)	11.84 (2.88)	16.78 (4.07)	11.54 (3.01)	17.03 (4.18)	−0.49(0.304) [−1.084:0.111]
	5.26（0.273）		5.75（0.273）		

a：平均値（標準偏差）、b：調整平均（標準誤差）
c：本剤は、持効型溶解インスリンアナログ（インスリン　グラルギン）と GLP-1 受容体作動薬（リキシセナチド）を 1 単位:1μg の比率で含有する。
d：開始時のインスリン投与量は無作為割付け前直近 3 日間のインスリン　グラルギン平均投与量を示している。

26 週時までの血糖値 70 mg/dL 以下の症候性低血糖は次表のとおりであった。重症低血糖は、インスリン　グラルギン群の 1 例に認められ、本剤群では認められなかった。

	本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
発現例数（割合）	48（18.8%）	43（16.7%）
発現件数（人・年）	1.64	0.95

副作用発現割合（26 週間）は、本剤群 29.0%（74/255 例）、インスリン　グラルギン群 2.3%（6/257 例）であり、主な副作用は、悪心〔本剤群 16.9%（43/255 例）、インスリン　グラルギン群 0%（0/257 例）〕であった[16]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

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

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

リキシセナチドは 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 受容体作動薬である。N 末端を変換することにより、DPP-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。リキシセナチドは、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[17-19]。[16.参照]

18.2 薬理作用

18.2.1 血糖降下作用

インスリン　グラルギンとリキシセナチドとの併用投与により、2 型糖尿病マウスの血糖値の低下及び糖負荷後の血糖値上昇の抑制が認められ、正常血糖イヌを用いた経口糖負荷試験において血糖値上昇が抑制された[20]。

18.2.2 グルコース応答性インスリン分泌作用

リキシセナチドでの灌流ラット膵標本を用いた *in vitro* インスリン分泌能試験において、リキシセナチドは低グルコース濃度下では作用を示さず、高グルコース濃度下ではインスリン分泌を対照と比較して有意に増加させた[18]。

18.2.3 グルカゴン分泌抑制作用

2型糖尿病患者にリキシセナチドを1日1回、計28日間（第1～14日目：10μg、第15～28日目：20μg）皮下投与した場合に、第28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度 $AUC_{0:30-4:30h}$ 注) は、投与開始前に比べ低下した[21]（外国人データ）。

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

18.2.4 胃内容排出遅延作用

リキシセナチドでのマウスを用いた *in vivo* 試験において、リキシセナチドは用量依存的に胃内容排出を抑制した[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

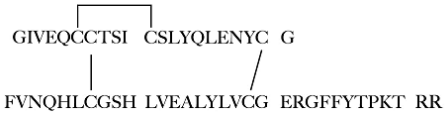
インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）

一般的名称：インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
Insulin Glargine (Genetical Recombination)

分　子　式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$

分　子　量：6062.89

化学構造式：



性　　状：本品は白色の粉末である。
本品は水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
本品は0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくい。
本品は吸湿性である。
本品は光により徐々に分解する。

等　電　点：約pH6.7

リキシセナチド

一般的名称：リキシセナチド
Lixisenatide

分　子　式：$C_{215}H_{347}N_{61}O_{65}S$

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_2

性　　状：白色の粉末である。
水に溶けやすい。
吸湿性である。

20. 取扱い上の注意

20.1 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、キャップ等により遮光して保存すること。

20.2 使用開始後31日以内に使用すること。使用時の安定性試験（25℃±2）に基づく。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

3mL×2本

23. 主要文献

1) Herings R.M.C.,et al.:Lancet.1995;345 (8959) :1195-1198
2) 社内資料：日本人2型糖尿病患者対象臨床薬理試験（20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
3) 社内資料：外国人1型糖尿病患者対象生物薬剤学試験（20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
4) 社内資料：インスリン　グラルギン健康成人における投与部位による比較
5) 社内資料：リキシセナチド 過体重及び肥満被験者　投与部位の検討（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
6) 社内資料：リキシセナチド 腎機能障害を有する非糖尿病被験者　単回皮下投与試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
7) 社内資料：リキシセナチド 高齢健康被験者　単回皮下投与試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
8) 社内資料：リキシセナチドとアセトアミノフェンとの相互作用試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
9) 社内資料：リキシセナチドと経口避妊薬との相互作用試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
10) 社内資料：リキシセナチドとワルファリンとの相互作用試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
11) 社内資料：リキシセナチドとラミプリルとの相互作用試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
12) 社内資料：リキシセナチドとアトルバスタチンとの相互作用試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
13) 社内資料：リキシセナチドとジゴキシンとの相互作用試験（2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2）
14) 社内資料：インスリン未治療例を対象とした国内第3相試験（GLP-1受容体作動薬との比較）（20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
15) 社内資料：インスリン未治療例を対象とした国内第3相試験（基礎インスリン製剤との比較）（20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
16) 社内資料：インスリン既治療例を対象とした国内第3相試験（基礎インスリン製剤との比較）（20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2）
17) 社内資料：リキシセナチド 薬理試験　GLP-1受容体結合試験（*in vitro*）（2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2）
18) 社内資料：リキシセナチド 薬理試験　グルコース依存性インスリン分泌促進作用（*in vitro*）（2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2）
19) Drucker DJ.：Cell Metab., 3 (3), 2006, 153-165
20) 社内資料：薬理試験　血糖降下作用（マウス及びイヌ）（20●年●月●日承認、CTD2.6.2.2）
21) Kapitza, C., et al.：Diabetes. Obes. Metab., 2013, 15 (7), 642-649
22) 社内資料：リキセナチド 薬理試験　胃内容物排出遅延作用（マウス）（2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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」（案）

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

[設定根拠]

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は十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）の結果から、HOE901/AVE0010 の効能又は効果の根拠を以下に示す。

1.1　有効性

1.1.1　EFC14112 試験（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験）

EFC14112 試験は、経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分なインスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検、1：1 ランダム化、実薬（リキシセナチド）対照、2 群、並行群間、多施設共同試験であり、主要投与期間（26 週間）後に安全性確認のための継続投与期間（26 週間）を設けた。

主要有効性評価項目

ベースラインから投与後 26 週時（last observation carried forward［LOCF］）までのヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 1.58 ± 0.072%、リキシセナチド群で − 0.51 ± 0.073%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群 − リキシセナチド群）は、− 1.07%（両側 95%信頼区間： − 1.251, − 0.889%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的に有意に低下し（$p < 0.0001$）、リキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（[Module 2.7.3 の 2.1.2 項]）。

副次有効性評価項目

治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目について、以下に示す（[Module 2.7.3 の 2.1.3 項]）。

- 投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 65.2%（105/161 名）、リキシセナチド群で 19.4%（31/160 名）、群間差は、45.90%（両側 95%信頼区間： 36.71, 55.09%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。

- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの空腹時血漿グルコース（FPG）の変化量（調整平均±標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で－42.89±2.575 mg/dL、リキシセナチド群で－1.65±2.638 mg/dL、群間差は、－41.23 mg/dL（両側 95%信頼区間：－47.968, －34.501 mg/dL）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で FPG が統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。
- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点自己測定血漿グルコース（SMPG）（1 日平均）の変化量（調整平均±標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で－51.90±2.881 mg/dL、リキシセナチド群で－16.91±3.020 mg/dL、群間差は、－34.99 mg/dL（両側 95%信頼区間：－42.604, －27.372 mg/dL）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。
- 投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 29.8%（48/161 名）、リキシセナチド群で 17.5%（28/160 名）、群間差は、12.39%（両側 95%信頼区間：3.36, 21.43%）であり、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（$p = 0.0089$）。

1.1.2 EFC14114 試験（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験）

EFC14114 試験は、経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分なインスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検、1：1 ランダム化、実薬（インスリン グラルギン）対照、2 群、並行群間、多施設共同試験であり、投与期間は 26 週間であった。

主要有効性評価項目

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で－1.40±0.042%、インスリン グラルギン群で－0.76±0.043%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群－インスリン グラルギン群）は、－0.63%（両側 95%信頼区間：－0.749, －0.514%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的に有意に低下し（$p < 0.0001$）、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（[Module 2.7.3 の 2.2.2 項]）。

副次有効性評価項目

治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目について、以下に示す（[Module 2.7.3 の 2.2.3 項]）。

- 投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 71.5%（186/260 名）、インスリン グラルギン群で 38.5%（100/260 名）、群間差は、32.94%（両側 95%信頼区間：25.08, 40.80%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。

- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの標準食負荷試験での 2 時間のグルコースエクスカーション（FPG とそれに対応する食後 2 時間血漿グルコース［2h-PPG］の差）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 76.77 ± 2.496 mg/dL、インスリン グラルギン群で 3.38 ± 2.473 mg/dL、群間差は、− 80.15 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 87.027, − 73.273 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 2 時間のグルコースエクスカーションが統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。

- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点 SMPG（1 日平均）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 42.38 ± 1.732 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 17.82 ± 1.718 mg/dL、群間差は、− 24.56 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 29.324, − 19.795 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。

- 投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 35.4%（92/260 名）、インスリン グラルギン群で 11.5%（30/260 名）、群間差は、23.86%（両側 95%信頼区間：16.93, 30.79%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。

- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの体重の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で 0.26 ± 0.157 kg、インスリン グラルギン群で 1.33 ± 0.157 kg、群間差は、− 1.06 kg（両側 95%信頼区間： − 1.498, − 0.630 kg）であり、投与群間で統計的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でインスリンの治療開始により懸念される体重増加を最小限に抑えた。

- 投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 30.8%（80/260 名）、インスリン グラルギン群で 10.0%（26/260 名）、群間差は、20.78%（両側 95%信頼区間：14.15, 27.41%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。

- Day 1 から投与後 26 週時（LOCF）までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で 10.11 ± 0.289 単位、インスリン グラルギン群で 12.31 ± 0.290 単位、群間差は、− 2.20 単位（両側 95%信頼区間： − 3.004, − 1.406 単位、$p < 0.0001$）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でインスリン グラルギンの 1 日投与量が統計的に有意に低下した。

- 投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 60.0%（156/260 名）、インスリン グラルギン群で 34.6%（90/260 名）、

群間差は、25.28%（両側 95%信頼区間： 17.14, 33.41%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p < 0.0001）。

- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 31.84 ± 1.693 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 24.75 ± 1.687 mg/dL、群間差は、− 7.09 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 11.756, − 2.422 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で FPG が統計的に有意に低下した（p = 0.0030）。

1.1.3 EFC14113 試験（インスリン既治療の日本人 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験）

EFC14113 試験は、基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な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非盲検、1：1 ランダム化、実薬（インスリン グラルギン）対照、2 群、並行群間、多施設共同試験であり、投与期間は 26 週間であった。

主要有効性評価項目

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 1.27 ± 0.059%、インスリン グラルギン群で − 0.53 ± 0.058%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群 − インスリン グラルギン群）は、− 0.74%（両側 95%信頼区間： − 0.865, − 0.617%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的に有意に低下し（p < 0.0001）、インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（[Module 2.7.3 の 2.3.2 項]）。

副次有効性評価項目

治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目について、以下に示す（[Module 2.7.3 の 2.3.3 項]）。

- 投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 51.8%（132/255 名）、インスリン グラルギン群で 16.0%（41/257 名）、群間差は、35.99%（両側 95%信頼区間：28.77, 43.21%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p < 0.0001）。
- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの標準食負荷試験での 2 時間のグルコースエクスカーションの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 100.64 ± 3.275 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 9.80 ± 3.299 mg/dL、群間差は、− 90.84 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 98.052, − 83.619 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 2 時間のグルコースエクスカーションが統計的に有意に低下した（p < 0.0001）。
- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点 SMPG（1 日平均）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 34.24 ± 2.335 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 9.23

± 2.321 mg/dL、群間差は、− 25.01 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 30.119, − 19.901 mg/dL）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した（p < 0.0001）。

- 投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 34.9%（89/255 名）、インスリン グラルギン群で 9.3%（24/257 名）、群間差は、25.67%（両側 95%信頼区間：18.98, 32.37%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p < 0.0001）。
- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの体重の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 0.51 ± 0.154 kg、インスリン グラルギン群で 0.55 ± 0.153 kg、群間差は、− 1.05 kg（両側 95%信頼区間： − 1.389, − 0.715 kg）であり、投与群間で統計的に有意な差が認められた（p < 0.0001）。インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でインスリンの治療強化により懸念される体重増加を抑制した。
- 投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 27.1%（69/255 名）、インスリン グラルギン群で 8.2%（21/257 名）、群間差は、19.01%（両側 95%信頼区間：12.76, 25.26%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p < 0.0001）。
- 投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 40.4%（103/255 名）、インスリン グラルギン群で 13.6%（35/257 名）、群間差は、26.96%（両側 95%信頼区間： 19.95, 33.97%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（p < 0.0001）。
- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で 5.26 ± 0.273 単位、インスリン グラルギン群で 5.75 ± 0.273 単位、群間差は、− 0.49 単位（両側 95%信頼区間： − 1.084, 0.111 単位）であった（p = 0.1105）。
- ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 14.54 ± 2.541 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 13.79 ± 2.519 mg/dL、群間差は、− 0.76 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 6.325, 4.808 mg/dL、 p = 0.7889）であった。

1.2 安全性

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は十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験において、インスリン グラルギンを対照として

HOE901/AVE0010 を 26 週間（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）及びリキシセナチドを対照として HOE901/AVE0010 を 52 週間（EFC14112 試験）投与した結果、HOE901/AVE0010 の忍容性は全般的に良好であった。

インスリン未治療及び既治療のいずれの患者でも、インスリン グラルギンと比較して HOE901/AVE0010 投与による低血糖の発現リスクの増加は認められなかった。また、インスリン未治療（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）の患者では、HOE901/AVE0010 投与時に重症低血糖又は重篤な treatment-emergent adverse event（TEAE）として報告された低血糖は認められなかった。インスリン既治療（EFC14113 試験）の患者では、HOE901/AVE0010 投与時に重篤な TEAE として報告された低血糖が認められた患者は 1 名のみであった。本事象は、治験薬の偶発的過量投与に伴う中等度の低血糖であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

HOE901/AVE0010 群における TEAE の発現割合は、インスリン グラルギン群と同程度であり、リキシセナチド群と比較して低かった。「悪心」、「便秘」、及び「消化不良」を含む胃腸障害の発現割合は、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で著明に低く、HOE901/AVE0010 群での胃腸障害による治験薬の投与中止例は少数であった。一般的に、リキシセナチド又は他のグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬では投与初期に胃腸障害が多く発現し、これらの事象の発現により早期に投与中止に至る患者が認められるが、HOE901/AVE0010 の投与により胃腸障害の発現が軽減され、投与中止例は少なかった。これは、HOE901/AVE0010 の配合成分のインスリン グラルギンの増量と並行して、HOE901/AVE0010 の配合成分のリキシセナチドが単剤投与時に比べてより緩やかに増量されたためと考えられる。このことにより、目標とする HbA1c に到達するためにより多くの患者が治療を継続できることが期待される。

膵炎との関連が疑われる TEAE 及び「悪性または詳細不明の腫瘍」（MedDRA 標準検索式［SMQ］）が認められた患者の割合は、いずれの投与群においても極めて低かった。また、膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍も認められなかった。HOE901/AVE0010 の投与によりこれらの事象のリスク増加を示唆する結果は認められなかった。

HOE901/AVE0010 群において、抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無による安全性プロファイルに明らかな違いは認められず、HOE901/AVE0010 の安全性に対するこれらの抗体の有無による臨床的影響は示されなかった。

HOE901/AVE0010 の安全性プロファイルは、全般的にインスリン グラルギン又はリキシセナチドの各配合成分の既知の安全性プロファイルを反映しており、HOE901/AVE0010 投与による新たな安全性の懸念は認められなかった（[Module 2.5 の 5.14 項]、[Module 2.7.4 の 2.1 項、3.1 項、4.1 項]）。

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は十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験の結果、HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギン単剤投与時に懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えながら、低血糖のリスクを増加させることなく、HbA1c を低下し、空腹時血糖及び食後血糖のいずれも改善した。さらに、目標血糖値

に達するようインスリン グラルギンの用量を適切に調整するのと同時に、リキシセナチドの用量も細かく調整することができるため、リキシセナチド単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスクが軽減された。また、HOE901/AVE0010 は、配合成分の各単剤の既知の安全性プロファイルを反映しており、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。したがって、HOE901/AVE0010 は、2 型糖尿病で治療の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、効能又は効果を「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」とすることは妥当と考えた。

2　「用法及び用量」（案）

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。

[設定根拠]

インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（販売名 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［以下、ランタス注］）、300 単位/mL 製剤（販売名 ランタス XR 注ソロスター［以下、ランタス XR 注］）、及びリキシセナチド（販売名 リキスミア皮下注 300 μg［以下、リキスミア皮下注］）の特定使用成績調査の結果、並びに処方データベースに基づく集計結果からの本邦の実臨床情報に基づいた HOE901/AVE0010 の配合比の設定根拠を2.1項に示す。また、HOE901/AVE0010 の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験、EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験からの臨床情報に基づいた HOE901/AVE0010 の配合比の妥当性を含む推奨用法・用量の根拠を2.2項に示す。

2.1　配合比の設定根拠

ランタス注の開始用量は、1 日 1 回 4～20 単位であり、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。一方、リキスミア皮下注は 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（維持用量）に増量する。

したがって、HOE901/AVE0010 におけるリキシセナチドの最大用量をリキスミア皮下注の維持用量を超えないよう 20 μg とし、インスリン グラルギンの最大用量は、以下に示すランタス注、ランタス XR 注、及びリキスミア皮下注の特定使用成績調査の結果、並びに処方データベースに基づく集計結果から、実臨床での投与量を考慮して、20 単位が適切と判断し、本邦における HOE901/AVE0010 は、20 単位/20 μg を最大用量とするインスリン グラルギン及びリキシセナチド 1：1 の配合比が適切であると考えた（[Module 2.7.3 の 4.1 項]）。

- ランタス注の特定使用成績調査（経口血糖降下薬との併用に関する調査）において、ランタス注の 1 日投与量が 20 単位未満であった割合は、ALOHA 2（Add-on Lantus to Oral Hypoglycemic Agents 2）では約 92%、ALOHA（Add-on Lantus to Oral Hypoglycemic Agents）では約 94%であった。
- ランタス XR 注の特定使用成績調査における前治療のランタス注の 1 日投与量が 20 単位以下であった割合は約 84%であった。

- リキスミア皮下注の特定使用成績調査において、リキスミア皮下注とランタス注を併用していた患者での投与後 76 週時のランタス注の 1 日投与量が 20 単位以下であった割合は約 76%であった。
- [redacted]の処方データベースに基づく集計結果（20[redacted]年[redacted]月調査）から、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（[redacted]名）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[redacted]%であった。

2.2 推奨用法・用量の根拠

ランタス注の開始用量は、1 日 1 回 4～20 単位であり、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。一方、リキスミア皮下注は、通常、固定用量で投与され、開始用量を 10 μg とし、15 μg に増量した後に 20 μg まで 2 段階で増量する。また、ランタス注は、朝食前又は就寝前に投与し、リキスミア皮下注は朝食前に投与する。

HOE901/AVE0010 の推奨用法・用量は、以下の点を考慮して設定された。

- 各単剤の用法を満たす投与タイミング（朝食前）
- 第 III 相試験における開始用量の下限（5 単位/5 μg）
- 個々の患者ごとの 1 単位/1 μg 刻みの用量調整
- リキスミア皮下注の開始用量（10 μg）及び最大維持用量（20 μg）を超えない用量
- 実臨床において幅広く網羅できるインスリン グラルギンの用量（最大用量 20 単位［2.1項］）

2.2.1 投与方法

HOE901/AVE0010 はランタス注とリキスミア皮下注の配合剤であることから、それぞれの用法に基づいて、国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）では HOE901/AVE0010 を 1 日 1 回朝食前に皮下注射した。

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、並びに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 試験において、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回朝食前の投与により、対照薬（リキシセナチド又はインスリン グラルギン）と比較して良好な血糖コントロールが得られた（[Module 2.7.3 の 4.2.1 項]）。

2.2.2 投与量

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相試験（PDY14115 試験）及び国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）では、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1：1 の配合比で混合した製剤（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 100 μg 含有）を用いた。

国内第 I 相試験（PDY14115 試験）

HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 μg 及び 10 単位/10 μg では、プラセボと比較して用量依存的に食後血糖が有意に低下した。また、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 μg では、インスリン グラルギン 5 単位と比較して食後血糖が有意に低下した。インスリン グラルギン 5 単位による食後血糖低下作用がほとんど認められなかったことから、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 μg による食後血糖低下作用は、リキシセナチド 5 μg による作用であると考えられた。さらに、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 μg 及び 10 単位/10 μg の単回皮下投与により、特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）

国内第 III 相試験では、HOE901/AVE0010 の最大用量を 20 単位/20 μg とし、開始用量は、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 μg、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 試験ではランダム化前日のインスリン グラルギン 1 日投与量に応じて 5 単位/5 μg 以上 10 単位/10 μg 以下とした。治験薬投与期間中は、低血糖に注意しながら、個々の患者の空腹時 SMPG 値（目標値 80～100 mg/dL）により用量調整を行った。

投与後 26 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 の 1 日投与量（平均値）は、インスリン未治療の患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験では、それぞれ 16.69 単位/16.69 μg 及び 15.10 単位/15.10 μg、インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験では、16.78 単位/16.78 μg であった。主要投与期間（26 週間）後に継続投与期間（26 週間）を設けた EFC14112 試験では、投与後 52 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 の 1 日投与量（平均値）は、17.01 単位/17.01 μg であった。

いずれの試験でもベースラインから投与後 26 週時の HbA1c 変化量において、インスリン グラルギン群（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）又はリキシセナチド群（EFC14112 試験）に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が検証された。

また、主要投与期間（26 週間）終了時の HOE901/AVE0010 群におけるインスリン グラルギンの最終投与量のカテゴリー別に、ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を評価した結果、いずれのカテゴリー（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 HOE901/AVE0010 群における HbA1c の低下が認められた。

いずれの試験においても、安全性の懸念は認められず、以下のとおり HOE901/AVE0010 群における救済治療を要した患者及び治験薬の投与を中止した患者も少なかった。

- 救済治療を要した患者（HOE901/AVE0010 群）
  - 0.6%（1/161 名）（EFC14112 試験 : 主要投与期間［26 週間］）、1.9%（3/161 名）（EFC14112 試験：全投与期間［52 週間］）
  - 0.8%（2/260 名）（EFC14114 試験）
  - 1.2%（3/255 名）（EFC14113 試験）

- 治験薬の投与を中止した患者（HOE901/AVE0010 群）
  - 2.5%（4/161 名）（EFC14112 試験 : 主要投与期間［26 週間］）、6.2%（10/161 名）（EFC14112 試験：全投与期間［52 週間］）
  - 4.6%（12/260 名）（EFC14114 試験）
  - 3.9%（10/255 名）（EFC14113 試験）

国内第 III 相試験において、HOE901/AVE0010 の 1 日の開始用量の下限を 5 単位/5 μg とし、20 単位/20 μg を最大用量として、低血糖を伴うことなく空腹時血糖値に応じた用量調整を行った結果、HOE901/AVE0010 の有効性及び安全性が確認された（[Module 2.7.3 の 4.2.2 項]）。

以上より、本邦における HOE901/AVE0010 の配合比は、20 単位/20 μg を最大用量とする 1 : 1（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 100 μg 含有）が適切であり、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回朝食前の皮下注射において、「1 日 1 回 5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1 日 20 ドーズを超えない」とする用法・用量は妥当であると考えた。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は他のインスリン　グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］

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

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

[設定根拠]

2.1、2.2

本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核製品情報）に基づき、インスリン　グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。

2.3、2.4

これらの状態にある患者はインスリンのみを含有する製剤による治療が必須であり、本剤の CCDS に基づき、リキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。

5. 効能又は効果に関連する注意

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

[設定根拠]

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は朝食前 1 時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。

7.2 本剤はインスリン　グラルギンとリキシセナチドを配合した製剤であるため、患者の状態に応じて用量を増減するなど、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は 1 ドーズ刻みで調節可能である。

7.3 インスリン製剤以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合、5 ドーズを目安として投与を開始すること。

7.3.1 GLP-1 受容体作動薬による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた GLP-1 受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週 1 回投与などの持続性 GLP-1 受容体作動薬から本剤に変更する場合、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。

7.4 基礎インスリン製剤による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の種類に応じ、以下を参考に本剤の投与を開始すること。なお、いずれの場合も本剤の初期用量として 10 ドーズを超えないこと。［17.1.3 参照］

7.4.1 インスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療のインスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。

7.4.2 インスリン　グラルギン 300 単位/mL 製剤又は 1 日 2 回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量よりも低用量を目安として投与を開始する。

7.4.3 インスリン　グラルギン以外の 1 日 1 回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。

7.4.4 本剤の投与にあたっては、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の投与を中止し、本剤と併用しないこと。

7.5 本剤の 1 日用量として 20 ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切替えを検討すること。

[設定根拠]

7.1

本剤の国内第 III 相試験成績に基づき設定した。

7.2

本剤を投与する際の一般的な注意として設定した。

7.3

本剤の国内第 III 相試験及び海外第 IIIb 相臨床試験（EFC13794 試験）の成績に基づき設定した。

7.4

インスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合については、本剤の国内第 III 相試験成績に基づき設定した。それ以外の前治療から本剤に変更する場合については、本剤の CCDS を基に、インスリン　グラルギン製剤の添付文書を参考に設定した。

7.5

最大用量（20 ドーズ）を投与しても、効果不十分な場合の注意喚起をすることが適切であると考え、設定した。

8. 重要な基本的注意

8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切替えを行うこと。

8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量の基礎インスリン製剤を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。［8.11 参照］

8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。
- すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

8.4 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.3、11.1.1 参照］

8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

8.6 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1 参照］

8.7 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.2、11.1.2 参照］

8.8 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.2、11.1.2 参照］

8.9 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2.1 参照］

8.10 本剤の有効成分の一つであるリキシセナチドと DPP-4 阻害薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。本剤と DPP-4 阻害薬との併用患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

8.11 GLP-1 受容体作動薬又は基礎インスリンとして 1 日 15 単位以上による治療で効果不十分な場合に本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［17.1 参照］

8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

[設定根拠]

8.1

リキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。

8.2
他の糖尿病用薬から本剤へ切り替える際に、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから設定した。
8.3～8.9、8.12
インスリン　グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
8.10
本剤と DPP-4 阻害薬との併用患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は検討されていないことから、またリキシセナチド製剤の添付文書を参考に設定した。
8.11
海外では、GLP-1 受容体作動薬により血糖コントロールが不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 IIIb 相試験（EFC13794 試験）を実施しており、本試験の結果、GLP-1 受容体作動薬から本剤とインスリン　グラルギン/リキシセナチドの配合比が異なる製剤（海外承認製剤）に切り替えたときの有効性及び安全性が確認されている。一方、本剤については、GLP-1 受容体作動薬により血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施されていない。また、基礎インスリンとして 1 日 15 単位以上による治療で効果不十分な場合に本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施されていない。以上により、設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

［8.7、8.8、11.1.2 参照］

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

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

［8.4、11.1.1 参照］

9.1.4 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

9.2 腎機能障害患者

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

低血糖を起こすおそれがある。
重度の腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。末期腎不全の患者は臨床試験では除外されている。［11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。
重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［11.1.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。リキシセナチドのヒトにおける潜在的なリスクは不明である。リキシセナチドにおける動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトにリキシセナチドを 1 回 20μg、1 日 1 回投与時の血漿中曝露量（AUC）の少なくとも約 4.6 倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約 32 倍で骨化遅延が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められている。授乳を継続する場合、授乳期にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

[設定根拠]

9.1、9.2、9.3

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

9.5、9.6

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

9.7

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

9.8

高齢者では生理機能が低下していることから、一般的な注意事項として設定した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリン系薬剤 DPP-4 阻害薬 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［11.1.1 参照］ また、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［11.1.1 参照］	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クロラムフェニコール		機序不明

サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 　トリクロルメチアジド ループ利尿剤 　フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド 　プレドニゾロン 　トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH 　テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン 　レボチロキシンナトリウム水和物 　乾燥甲状腺		
成長ホルモン 　ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
たん白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β−遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。

クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 　抗生物質 　経口避妊薬　等	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。 血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。［16.7参照］	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 　ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［11.1.1参照］	機序不明
	プロトロンビン時間国際標準比（INR）の延長がリキシセナチドの類薬（エキセナチド）で報告されている。 本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時にINR値を測定するなど、観察を十分に行うこと。［16.7参照］	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。

[設定根拠]

インスリン　グラルギン製剤及びリキシセナチド製剤の添付文書に合わせて設定した。

11. 副作用

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

[設定根拠]

副作用発現時の一般的な注意事項として設定した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

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

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

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

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

11.1.2 急性膵炎（頻度不明）

GLP-1 受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。［8.7、8.8、9.1.2 参照］

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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

[設定根拠]

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心	腹部不快感、下痢、嘔吐、消化不良、便秘、胃腸炎、食欲不振	腹部膨満、腹痛	
皮膚			多汗症	蕁麻疹
精神神経系		めまい、振戦	傾眠	頭痛
注射部位		注射部位反応（内出血、紅斑、浮腫、そう痒等）		リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）
感染				上咽頭炎、上気道感染
その他		疲労	倦怠感、空腹感	

[設定根拠]

本剤の CCDS 及び国内第 III 相試験成績に基づき設定した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.1.3 本剤と他の製剤を混合しないこと。

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

14.1.5 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1 本を複数の患者に使用しないこと。

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

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

[設定根拠]

14.1 、14.2

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

15.1.2 インスリンとピオグリタゾンを併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

15.1.3 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがある。また、本剤の投与により、インスリン グラルギン又はリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。まれに、これらの抗体による血糖値の変動があらわれ、用量調節が必要となることがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。［8.9 参照］

15.2.2 リキシセナチドにおいて、ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イヌを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤 1 回 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。

[設定根拠]

15.1

インスリン　グラルギン製剤の添付文書を参考に記載した。

15.2

本剤の国内第 III 相試験成績及びリキシセナチド製剤の添付文書に基づき記載した。

15.1.3

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

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

1　インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）

1.1　JAN

平成 13 年 9 月 3 日付医薬審第 1335 号により、以下のように通知された。

JAN:　(日本名)　インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
　　(英名)　Insulin Glargine（Genetical Recombination）

1.2　INN

insulin glargine

（rec. INN: List 38, WHO Drug Information, Vol. 11, No.3, 1997）

2　リキシセナチド

2.1　JAN

平成 22 年 12 月 24 日付薬食審査 1224 第 1 号により以下のように通知された。

JAN:　(日本名)　リキシセナチド
　　(英名)　Lixisenatide

2.2　INN

lixisenatide

（rec. INN: List 61, WHO Drug Information, Vol. 23, No.1, 2009）

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 2

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

インスリン グラルギン：平成 15 年 10 月 16 日、厚生労働省令第百六十号にて、インスリン グラルギン及びその製剤は劇薬に指定された。
リキシセナチド：平成 25 年 6 月 28 日、厚生労働省令第八十五号にて、リキシセナチド及びその製剤は劇薬に指定された。

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）、リキシセナチド 製剤：ソリクア配合注ソロスター（1 キット（3 mL）中インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）300 単位及びリキシセナチド 300 μg 含有）
毒性	併用に伴う相互作用は認められていないので、インスリン グラルギンおよびリキシセナチドの併用での毒性試験は実施していない。
副作用	長期投与試験を含む国内第 III 相臨床試験 3 試験の安全性評価対象症例 676 例中 194 例（28.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 83 例（12.3%）、腹部不快感 22 例（3.3%）、食欲不振 20 例（3.0%）、下痢 18 例（2.7%）、嘔吐 16 例（2.4%）、消化不良 14 例（2.1%）、注射部位反応 14 例（2.1%）であった。
会社	サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（該当資料なし）

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／参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-2	Description and composition of the pen-injector	[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

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／参考資料
3.2.P-3	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／参考資料
3.2.P-4	Drug product	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-5	Manufacturing process development	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-6	Container closure system	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-7	Extractable and leachable study	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-8	Performance test - [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-9	Performance test - [redacted]	[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／参考資料
3.2.P-10	Microbiological attributes	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-11	Compatibility	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

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／参考資料
3.2.P-12	Manufacturer(s)	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-13	Batch formula	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-14	Description of manufacturing process and process controls - cartridge	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-15	Description of manufacturing process and process controls - pen-injector	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-16	Controls of critical steps and intermediates	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-17	Process validation and/or evaluation	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-18	Efficacy of aseptic processing	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-19	Specification(s) - Compendial	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-20	Specification(s) - Non-compendial [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／参考資料
3.2.P-21	Analytical procedures - Non-compendial [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／参考資料
3.2.P-22	Validation of analytical procedures - Non-compendial [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／参考資料
3.2.P-23	Justification of specifications - Non-compendial [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

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／参考資料
3.2.P-24	Adventitious agents safety information	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

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／参考資料
3.2.P-25	Novel excipients	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

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／参考資料
3.2.P-26	Specification(s)	[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／参考資料
3.2.P-27	Introduction to analytical procedures	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-28	Analytical procedures - Appearance	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-29	Analytical procedures - Clarity and opalescence	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-30	Analytical procedures - Coloration	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-31	Analytical procedures - Identity, assay, impurities, preservative - HPLC	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-32	Analytical procedures - High molecular weight proteins - HPSEC	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-33	Analytical procedures - pH	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-34	Analytical procedures - Sterility	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-35	Analytical procedures - Bacterial endotoxins	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P-36	Analytical procedures - Particulate matter - visible particles	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-37	Analytical procedures - Particulate matter - subvisible particles	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-38	Analytical procedures - Assay Zinc – Atomic Absorption Spectrometry	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-39	Analytical procedures - Assay of methionine - HPLC	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-40	Analytical procedures - Extractable volume	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-41	Introduction to validation of analytical procedures	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-42	Validation of analytical procedures - Identity, assay, impurities, preservative - HPLC	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-43	Validation of analytical procedures - Identity, assay, impurities, preservative - HPLC - robustness studies	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-44	Validation of analytical procedures - High molecular weight proteins - HPSEC	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-45	Validation of analytical procedures - High molecular weight proteins - HPSEC - robustness studies	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-46	Validation of analytical procedures - Sterility	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-47	Validation of analytical procedures - Bacterial endotoxin	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-48	Validation of analytical procedures - Assay Zinc	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-49	Validation of analytical procedures - Identity and assay of methionine - HPLC	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-50	Validation of analytical procedures - Identity and assay of methionine - HPLC - robustness studies	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-51	Batch analyses	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-52	Characterization of impurities	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-53	Justification of specification(s)	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-54	Reference standards or materials - [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-55	Reference standards or materials - [redacted] insulin glargine	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-56	Reference standards or materials - [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-57	Reference standards or materials - insulin glargine	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-58	Reference standards or materials - lixisenatide	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-59	Container closure system - Cartridge	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-60	Container closure system - Pen-injector	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-61	Container closure system - Pen-injector specification	[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／参考資料
3.2.P-62	Stability summary and conclusions (including pen) - Solution for injection	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-63	Stability summary and conclusions - [redacted]	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-64	Post-approval stability protocol and stability commitment	[redacted]	-	-	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／参考資料
3.2.P-65	Stability data (including pen) - Solution for injection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～継続中	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-66	Stability data – [redacted]	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～継続中	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-67	Analytical procedure and validation - Insulin glargine [redacted] - HPLC	[redacted]	-	-	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

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／参考資料
3.2.A-1	Detailed flow diagram of manufacturing process and process controls	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-2	Facilities & Equipment [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-3	Floor plan [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

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／参考資料
3.2.A-4	Adventitious agents safety assessment drug product	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤（該当資料なし）

3.2.R 各極の要求資料（該当資料なし）

3.3 参考文献

資料番号	第三部参考文献
3.3-1	J. Brange, L. Langkjaer, S. Havelund, and A. Vølund. Chemical Stability of Insulin. 1. Hydrolytic degradation during storage of pharmaceutical preparations. Pharm. Res. 9: 715-726 (1991)
3.3-2	J. Brange and L. Langkjaer. Chemical Stability of Insulin. 3. Influence of excipients, formulation and pH. Acta Pharm.Nord 4(3): 149-158 (1992)
3.3-3	J. Brange. Chemical Stability of Insulin. 4. Mechanisms and kinetics of chemical transformations in pharmaceutical formulation. Acta Pharm.Nord 4(4): 209-222 (1992)
3.3-4	J. Brange, O. Hallung, and E. Sørensen. Chemical Stability of Insulin. 5. Isolation, characterization and identification of insulin transformation products. Acta Pharm.Nord 4(4): 223-232 (1992)
3.3-5	PA/PH/Exp. 61/T (96) 4, ANP Note on the monograph insulin preparations, injectable. Pharmeuropa 8(3): 359-363 (1996)
3.3-6	Holz GG, Chepurny OG. Glucagon-like peptide-1 synthetic analogs: new therapeutic agents for use in the treatment of diabetes mellitus. Current Medicinal Chemistry 2003; 10(22): 2471-2483.

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／参考資料
4.2.1.1-1	In vitro potency of insulin glargine, lixisenatide, as well as mixtures thereof in the rat thyroid carcinoma cell line RTC 6-23 (clone 6)	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Characterization of Insulin Glargine and Lixisenatide stimulated AKT-phosphorylation in RTC6-23 cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Expression of GLP1R, IGFR and INSR mRNA in cell lines 1.1B4, 6-23 and TT	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	Radioligand binding assay with human GLP-1 receptor vs. 0.03 nM 125I GLP1(7-36) amide	[redacted]	19[redacted] - 19[redacted]	[redacted], Denmark	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4a	Radioligand binding assay with human GLP-1 receptor vs. 0.03 nM 125I GLP1(7-36) amide	[redacted]	19[redacted] - 19[redacted]	[redacted], Denmark	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	Abbreviated Nonclinical Pharmacology Report - Binding of insulin glargine (SAR274136) to the GLP-1 receptor	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], France	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5a	CEREP Final report - Study number 9721373 (NMET-023-10C) - Study of SAR213916 and SAR274136	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], France	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	Influence of lixisenatide on binding affinity of insulin glargine to the insulin receptor B	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	Functional activity of lixisenatide in thyroid c-cells of rat and human origin in vitro	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	In vitro potency of insulin glargine, lixisenatide, as well as mixtures thereof in the human pancreatic beta cell line 1.1 B4	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料

4.2.1.1-9	Influence of Lixisenatide on Insulin Glargine stimulated Insulin Receptor Autophosphorylation using CHO-IR cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	Influence of Lixisenatide on Insulin Glargine stimulated IGF 1 Receptor Autophosphorylation using MEF-IGFR cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	Characterization of Insulin Glargine and LIXISENATIDE stimulated AKT- phosphorylation in 1.1B4 cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	Influence of the combination treatment with lixisenatide and insulin glargine on the process of apoptosis in rat thyroid carcinoma cell line RTC 6-23	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	Influence of the combination treatment with lixisenatide and insulin glargine on the process of apoptosis in the human pancreatic beta cell line 1.1 B4	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	Influence of the combination treatment with lixisenatide and insulin glargine on proliferation in human pancreatic beta cell line 1.1 B4	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-15	Acute glycemic effects of subcutaneous AVE0010/insulin glargine combination in female db/db mice	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	Acute effects of subcutaneous AVE0010/insulin glargine combination on oral glucose tolerance in male dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.1.1-17	Acute effects of a subcutaneous injection of low dose lixisenatide mixed into two different concentrations of insulin glargine, U100 and U300, on oral glucose tolerance in male dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験（該当資料なし）

4.2.1.3 安全性薬理試験

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／参考資料
4.2.1.3-1	Insulin glargine/AVE0010 combination – Effect of a single intravenous dose on cardiovascular function in anesthetized dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi France	社内資料	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当資料なし）

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／参考資料
4.2.2.1-1	Validation of an ELISA for the quantitative determination of total AVE0010 concentration in dog K2-EDTA plasma samples using AVE0010 ELISA kit from Millipore (formerly Linco Research)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of an ELISA for the quantitative determination of total AVE0010 concentration in dog K2-EDTA plasma samples using AVE0010 ELISA kit from Millipore (formerly Linco Research) (Amendment 01)	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	Validation of an ELISA for the quantitative determination of total AVE0010 concentration in dog K2-EDTA plasma samples using AVE0010 ELISA kit from Millipore (formerly Linco Research) (Amendment 02)	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Validation of an ELISA for the quantitative determination of total AVE0010 concentration in dog K2-EDTA plasma samples using AVE0010 ELISA kit from Millipore (formerly Linco Research) (Amendment 03)	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of an LC-MS/MS assay for the quantitation of HOE901HOE901-M1 and HOE901-M2 in human plasma (Amendment 02)	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	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／参考資料
4.2.2.2-1	Plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of insulin glargin, insulin glargin-M1 and insulin glargin-M2 in male Beagle Dogs after a single subcutaneous application of 0.3 U/kg Lantus U100 or U300 formulation with or without the application of 0.15 µg/kg lixisenatide	[redacted] and [redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	Plasma concentrations an pharmacokinetic parameters of AVE0010 in male Beagle Dogs after a single subcutaneous application of 0.15µg/kg AVE0010 with and without the application of 0.3 U/kg Lantus (HOE901) as U100 or U300 formulation	[redacted] and	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	Analysis of lixisenatide in dog plasma samples from study PMH0125 (D120411)	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Germany	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布（該当資料なし）

4.2.2.4 代謝（該当資料なし）

4.2.2.5 排泄（該当資料なし）

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）（該当資料なし）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験（該当資料なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験（該当資料なし）

4.2.3.2 反復投与毒性試験（該当資料なし）

4.2.3.3 遺伝毒性試験（該当資料なし）

4.2.3.4 がん原性試験（該当資料なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験（該当資料なし）

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／参考資料
4.2.3.6-1	AVE0010/Insulin glargine: combined local s.c., i.m., i.v., p.v. tolerance study in female rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

4.2.3.6-2	AVE0010/Insulin glargine: Combined local SC, IM, IV and PV tolerance study in female rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験（該当資料なし）

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Asmar M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: new advances. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17:57-62.
4.3-2	Baus D, Heermeier K, De Hoop M, Metz-Weidmann C, Gassenhuber J, Dittrich W, et al. Identification of a novel AS160 splice variant that regulates GLUT4 translocation and glucose-uptake in rat muscle cells. Cell Signal. 2008;20(12):2237-46.
4.3-3	FDA - CDER, IND 105157 and IND 062724, Meeting Minutes, June 25, 2010
4.3-4	Dietert G. Nonclinical safety data review of Iso-Asp(9)-AVE0010 in lixisenatide formulation, Sanofi 2015
4.3-5	Drucker DJ. Glucagon-like peptides. Diabetes 1998;47:159-69.
4.3-6	Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006;3:153-65.
4.3-7	Durchfeld-Meyer B. Nonclinical safety data review of desamido products in insulin glargine formulations, Sanofi 2015
4.3-8	FDA - CDER, IND 105157 and IND 062724, Meeting Minutes, June 25, 2010
4.3-9	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.
4.3-10	Iida KT, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Yatoh S, et al. Insulin Inhibits Apoptosis of Macrophage Cell Line, THP-1 Cells, via Phosphatidylinositol-3-Kinase–Dependent Pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:380-6.
4.3-11	Kang S, Song J, Kang H, Kim S, Lee Y, Park D. Insulin can block apoptosis by decreasing oxidative stress via phosphatidylinositol 3-kinase- and extracellular signal-regulated protein kinase-dependent signaling pathways in HepG2 cells. Eur J Endocrinol. 2003;148(1):147-55.
4.3-12	Li L, El-Kholy W, Rhodes CJ, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B. Diabetologia. 2005;48(7):1339-49.
4.3-13	Mojsow 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.
4.3-14	Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-1 (7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes Care 1992; 15, 270-6.
4.3-15	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.
4.3-16	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.
4.3-17	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.
4.3-18	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.
4.3-19	Park SH, Park JH, Shim HM, Na AY, Bae KC, Lim JG, et al. Protection of pancreatic β-cells against glucotoxicity by short-term treatment with GLP-1. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015;459: 561-7.
4.3-20	Schafer HL, Hübschle T, Juretschke HP, Werner U. Anti-Atherosclerotic Activity of Lixisenatide in ApoE Knockout Mice. Diabetes. 2012;61 Suppl 1, A254-5.
4.3-21	Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, et al. In Vitro Metabolic and Mitogenic Signaling of Insulin Glargine and Its Metabolites. PLoS One. 2010;5(3) e9540.
4.3-22	Tennagels N, Werner U. The metabolic and mitogenic properties of basal insulin analogues. Arch Physiol Biochem. 2013; 119(1):1-14.
4.3-23	Tennagels N, Welte S, Hofmann M, Brenk P, Schmidt R, Werner U. Differences in metabolic and mitogenic signalling of insulin glargine and insulin aspart B10 in rats. Diabetologia 2013; 56:1826-34.
4.3-24	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.
4.3-25	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.

4.3-26	Troschau G. HOE 901 (I 90 1459): Single-dose local tolerance study in rabbits (intravenous, paravenous, subcutaneous, intramuscular). Hoechst Marion Roussel Report No. 97.0292, 1997
4.3-27	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 2010;164:58-64.
4.3-28	Wohlfart P, Linz W, Hübschle T, Linz D, Huber J, Hess S, et al. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. Journal of Translational Medicine. 2013;11:84,1-12.
4.3-29	Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect 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.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－

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（該当資料なし）

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	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.2-1	A randomized, cross-over, open euglycaemic study on the relative bioavailability and activity of two fixed ratio premixed formulations of insulin glargine (Lantus) and AVE0010 compared to separate simultaneous injections of Lantus and AVE0010 in subjects with diabetes mellitus type 1 （BDR10880）	2009.05 - 2009.08	無	参考資料
5.3.1.2-2	Single-center, single dose, open label, randomized, six-sequence, three-period, three-treatment, cross over study on the relative bioavailability of 20 µg lixisenatide, given as on-site mixes in 2 strengths (400 µg/mL and 200 µg/mL) and Lantus® U100, compared to 20 µg lixisenatide alone (100 µg/mL) in healthy subjects （BDR11540）	2010.06 - 2010.08	無	参考資料
5.3.1.2-3	Open label, randomized, four-treatment, crossover study on the relative bioavailability of lixisenatide in presence of Lantus® U100 in healthy male and female subjects （BDR12547）	2012.03 - 2012.08	無	参考資料
5.3.1.2-4	A randomized, cross-over, open, euglycemic clamp study on the relative bioavailability and activity of 0.6 U/kg insulin glargine and 20 µg lixisenatide, given as on-site mix compared to separate simultaneous injections in subjects with diabetes mellitus type 1 (BDR11578)	2010.06 - 2011.01	無	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（該当資料なし）

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	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Validation of a radioimmunoassay method for the determination of free insulin glargine (LANTUS®) in human serum using a human insulin RIA Kit (Linco HI-14K) (VAL030/01)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.1.4-2	Validation of a radioimmunoassay method for the determination of free insulin glargine (LANTUS) in human serum using a human insulin RIA Kit (Linco HI-14K) (SPH0296)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-3	Validation of an ELISA for the quantitative determination of AVE0010 in human EDTA plasma using AVE0010 ELISA kit from Linco Research (DOH0498)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-4	Crosslaboratory comparison of AVE0010-ELISA from Millipore/Linco (EZAVE0010) between [redacted] and GMPK, Biomarkers, at Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany. Demonstration of comparability using EDTA-plasma samples from clinical study INT6863. (DOH0498-Bridging)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-5	Crosslaboratory comparison of AVE0010-ELISA from Millipore/Linco (EZAVE0010) between [redacted] and GMPK, Biomarker at Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany Demonstration of comparability using EDTA-plasma samples from clinical study INT6863. (DOH0498-bridging-am01)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-6	Amendment 02 of assay validation RPSFFMPK-AVE0010-DOH0498/drug assay_EN_E02 (DOH0498-bridging-am02)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-7	Validation of an ELISA assay for the quantitation of lixisenatide in human plasma (DOH1154)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-8	Amendment 04 to AVE0010 - Validation of an ELISA for the quantitation of AVE0010 in human plasma (DOH1154-am04)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-9	Amendment 05 to AVE0010 - Validation of an ELISA for the quantitation of AVE0010 in human plasma (DOH1154-am05)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-10	Validation of an ELISA method for determination of total AVE0010 in human plasma (DOH1317)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-11	Validation of an ELISA method for determination of total AVE0010 in human plasma (DOH1317-am)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-12	Validation of an ELISA assay for the quantitation of lixisenatide in human plasma (DOH1569)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-13	Validation of an ELISA assay for the quantitation of lixisenatide in human plasma (DOH1570)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-14	Validation of a radioimmunoprecipitation assay for the determination of insulin antibodies in human EDTA plasma (DOH1298)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-15	Transfer and validation of a radioimmunoprecipitation assay (RIPA) for the determination of insulin antibodies in human EDTA plasma (DOH1035)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.1.4-16	Transfer and validation of a radioimmunoprecipitation assay (RIPA) for the determination of insulin antibodies in human EDTA plasma (DOH1035-add05)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-17	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-18	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754-am01)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-19	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754-am02)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-20	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754-am03)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-21	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754-am04)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-22	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754-am05)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-23	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies using a surface plasmon resonance (SPR / BIACORE) method (DOH0754-am06)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-24	Consequences of in-study validation findings during routine anti-AVE0010 antibody analysis using a surface plasmon resonance (SPR/Biacore) method (DOH0754-sd01)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-25	Anti-AVE0010 antibody status evaluation (DOH0754-sd02)	20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-26	Validation of an assay for the detection of anti-AVE0010 antibodies in human plasma using surface plasmon resonance method (DOH1215)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-27	Validation of a cell-based assay to detect anti-AVE0010 neutralizing antibodies in type II diabetic human plasma (DOH0985)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

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（該当資料なし）

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（該当資料なし）

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書（該当資料なし）

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書（該当資料なし）

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書（該当資料なし）

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetics of lixisenatide using pooled data from pertinent PK studies (BDR6864, POP6053, PDY6797, DRI6012, EFC6018, EFC10887 and EFC6015) (POH0347)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-2	Bayesian Analysis of Lixisenatide Data in the Phase 3 Study EFC14112 (BAY0062)	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

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	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	A single center, randomized, open label, placebo-controlled, 5-sequence, 5-period, 5-treatment, crossover study to investigate the dose-response relationship of different doses of lixisenatide on glucose profiles and gastric emptying after subcutaneous injections in healthy subjects (PDY12545)	2013.01 - 2013.03	無	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	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	A randomized, open-label, placebo-controlled, 4-sequence, 4-period, 4-treatment crossover study to investigate the postprandial glucodynamic response to single dose of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (PDY14115)	2016.04 - 2016.06	有	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	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	A randomized, 26-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group and multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (LixiLan) to lixisenatide on top of oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs with a 26-week safety extension period (EFC14112)	2016.05 - 2018.05	有	評価資料
5.3.5.1-2	A randomized, 26-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group and multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (LixiLan) to insulin glargine on top of oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs (EFC14114)	2016.05 - 2018.03	有	評価資料

5.3.5.1-3	A randomized, 26-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group and multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (LixiLan) to insulin glargine both with metformin in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral antidiabetic drugs （EFC14113）	2016.05 - 2018.10	有	評価資料
5.3.5.1-4	A randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) （EFC12404）	2014.02 - 2015.06	無	参考資料
5.3.5.1-5	A randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) （EFC12405）	2014.01 - 2015.07	無	参考資料
5.3.5.1-6	A randomized, 24-week, open-label, 2-arm parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination versus insulin glargine on top of metformin in type 2 diabetic patients （ACT12374）	2011.11 - 2012.12	無	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書（該当資料なし）

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当資料なし）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書（該当資料なし）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	ランタス注 ALOHA 2 特定使用成績調査	2012.01 - 2013.07	無	参考資料
5.3.6-2	ランタス注 ALOHA 特定使用成績調査	2003.12 - 2010.03	無	参考資料
5.3.6-3	ランタスXR注 特定使用成績調査	2015.12 - 2018.02	無	参考資料
5.3.6-4	リキスミア皮下注 特定使用成績調査	2014.01 - 2018.01	無	参考資料
5.3.6-5	リキスミア皮下注300μg 特定使用成績調査中間データ（2018年1月6日時点） ランタス注併用時の副作用	2014.01.07 - 2018.01.06	無	参考資料
5.3.6-6	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT(11-JUL-2017 to 10-Jan-2018)	2017.07.11 - 2018.01.10	無	参考資料

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
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症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Becker RHA, Stechl J, Steinstraesser A, Golor G, Pellissier F. Lixisenatide reduces postprandial hyperglycaemia via gastrostatic and insulinotropic effects. Diabetes Metab Res Rev. 2015 Sep;31(6):610-8.
5.4-2	Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. Diabetes.2004;53(9):2397-403.
5.4-3	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.
5.4-4	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.
5.4-5	European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
5.4-6	European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/281825/2015, 2015 Apr 23.
5.4-7	Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. Int J Gen Med. 2013 Dec 4;6:877-95.
5.4-8	Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Apr;92(1):1-10.
5.4-9	Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1751-8.
5.4-10	Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. Can Fam Physician. 2010 Dec;56(12):e418-24.
5.4-11	Hermanns N, Mahr M, Kulzer B, Skovlund SE, Haak T. Barriers towards insulin therapy in type 2 diabetic patients: results of an observational longitudinal study. Health Qual Life Outcomes. 2010 Oct 4;8:113.
5.4-12	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9.
5.4-13	Jahn EM, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins – regulatory considerations. N Biotechnol. 2009;25:280-6.
5.4-14	Jia X, Brown JC, Ma P, Pederson RA, McIntosh CHS. Effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I-(7-36) on insulin secretion. Am J Physiol. 1995;268:E645-51.
5.4-15	Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
5.4-16	Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3411-7.
5.4-17	Levin PA, Wei W, Zhou S, Xie L, Baser O. Outcomes and treatment patterns of adding a third agent to 2 OADs in patients with type 2 diabetes. J Manag Care Spec Pharm. 2014 May;20(5):501-12.
5.4-18	Lorenz M, Pfeiffer C, Steinstrasser A, Becker RH, Rutten H, Ruus P, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes - relationship to postprandial glycemia. Regul Pept. 2013 Aug 10;185:1-8.

5.4-19	Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1263-73.
5.4-20	Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(12):728-42.
5.4-21	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. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1239-46.
5.4-22	Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. Am J Med. 2011;124 (Suppl 1):S3-18.
5.4-23	ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28.
5.4-24	Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
5.4-25	Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. Curr Med Res Opin. 2011 Jun;27(6):1169-74.
5.4-26	Raccah D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough - what next? Diabetes Metab Res Rev. 2007 May;23(4):257-64.
5.4-27	Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2013 Jun;36(6):1779-88.
5.4-28	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.
5.4-29	Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
5.4-30	Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2014 Sep;16(9):769-79.
5.4-31	Shiramoto M, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged stable glycemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. Diabetes Obes and Metab. 2015;17(3):254-60.
5.4-32	Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/mL has the same metabolism as insulin glargine 100 U/mL. Diabetes Obes and Metab. 2014;16(9):873-876.
5.4-33	UK Prospective Diabetes Study 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.
5.4-34	US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for industry: bioanalytical method validation. 2001 May.
5.4-35	US Food and Drug Administration. Guidance for industry: assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins, draft guidance. EDA-2009-D-0539, 2009.
5.4-36	加来浩平編.インスリン療法指導Q&A.日本医学出版;2004.p.79.
5.4-37	加来浩平編.糖尿病治療の基礎と実践.大阪:医薬ジャーナル社;2011.p.37-50.

5.4-38	加来浩平編.糖尿病治療の基礎と実践.大阪:医薬ジャーナル社;2011.p.118-48.
5.4-39	厚生労働省健康局健康課.平成28年国民健康・栄養調査結果の概要. 2016:1-36.
5.4-40	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 2018-2019.東京:文光堂;2018.p.10-18.
5.4-41	日本糖尿病学会編.治療.In:糖尿病治療ガイド 2018-2019.東京:文光堂;2018.p.28-43.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.S 原薬（インスリン　グラルギン（遺伝子組換え））
3.2.S 原薬（リキシセナチド）
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
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
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
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.2 反復投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験

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
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書