サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部

2.2 緒言

Total number of pages: 3

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。