

## 再審査報告書

令和4年9月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リクスマリア皮下注 300 µg
有 効 成 分 名	リキシセナチド
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、リキシセナチドとして、20 µg を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10 µg から開始し、1週間以上投与した後1日1回15 µg に増量し、1週間以上投与した後1日1回20 µg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日20 µg を超えないこと。
承 認 年 月 日	1. 平成25年6月28日※ <sup>1</sup> 2. 平成28年12月19日（効能・効果の変更）
再 審 査 期 間	1. 8年 2. 1の残余期間（平成28年12月19日～令和3年6月27日）
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。※ <sup>2</sup>
備 考	※ <sup>1</sup> 初回承認時の効能・効果は、 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 ※ <sup>2</sup> 承認事項一部変更承認時（平成28年12月19日）に承認条件が付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リキスミア皮下注 300 μg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 低血糖</li> <li>● 胃腸障害</li> <li>● アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応</li> <li>● 注射部位反応</li> <li>● 急性膵炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 急性腎障害</li> <li>● 腸閉塞</li> <li>● 甲状腺髄様癌</li> <li>● 膵癌</li> <li>● 免疫原性／中和作用（抗リキシセナチド抗体産生の影響）</li> <li>● インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>● 肝機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>● 高齢者への投与時の安全性</li> <li>● 心血管系リスク</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
● 特定使用成績調査（長期使用）	● 特定使用成績調査（長期使用）	● 該当なし

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。なお、製造販売後臨床試験は医薬品リスク管理計画の策定前に完了している。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	使用実態下における本剤の長期使用時の安全性、有効性に関する情報を収集し、安全性検討事項の発生状況、未知の副作用、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
安全性検討事項	低血糖、胃腸障害、アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応、注射部位反応、急性膵炎、急性腎障害、腸閉塞、甲状腺髄様癌、膵癌、免疫原性／中和作用（抗リキシセナチド抗体産生の影響）、インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス、腎機能障害患者、肝機能障害患者又は高齢者への投与時の安全性、心血管系リスク
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性（血糖コントロール）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当する患者のうち、本剤を新規に投与する患者
実施期間	平成 26 年 1 月から令和 2 年 8 月
目標症例数	3,000 例（安全性解析対象症例数）
観察期間	3 年間
実施施設数	516 施設
収集症例数	3,090 症例
安全性解析対象症例数	3,046 症例
有効性解析対象症例数	2,675 症例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（インスリングルルギン <sup>*1</sup> との併用投与時における食後血糖への影響に関する試験）	
目的	<p>主要目的: インスリングルルギン併用投与時の本剤の食後血漿グルコース（以下、「PPG」）低下及び血糖プロファイルをシタグリプチンと比較する。</p> <p>副次的目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● シタグリプチンと比較して本剤の効果を評価する。               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 最大 PPG エクスカーション</li> <li>2. 標準食朝食後の血中 C-ペプチド、グルカゴン濃度の変動</li> <li>3. 空腹時血中 1.5-anhydro-D-glucitol (1.5-AG) 及びグリコアルブミン濃度の変動</li> </ol> </li> <li>● 胃内容排出速度の評価</li> <li>● 安全性及び忍容性の評価</li> </ul>
試験デザイン	ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象患者	安定用量のインスリングルルギンで治療を受けた 20 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者（HbA1c 7.0% 以上 10.0%以下、空腹時血漿血糖値（FPG）180 mg/dL 以下）
実施期間	平成 26 年 8 月から平成 27 年 11 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群を含む）	本剤は、朝食の 30 分前に、1 日 1 回 10 µg の皮下注射で開始し、その後 1 週間毎に 5 µg ずつ増量し、1 日 1 回 20 µg まで増量する。 対照薬（シタグリプチンリン酸塩水和物製剤）は、朝食 30 分前に 1 日 1 回 50 mg を経口投与する。
観察期間	スクリーニング期間（2 週間）、投与期間（4 週間）、後観察期間（3 日間）とした。
予定症例数	割付症例数として 148 例
評価項目	<p>有効性:</p> <p><u>主要評価項目:</u> ベースラインから 29 日目までの標準食朝食後の PPG 変化量（AUC<sub>0-4h</sub><sup>*2</sup>）</p> <p><u>副次的評価項目:</u> ベースラインから投与 29 日目までの以下の変数の変化量:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最大 PPG 変動（エクスカーション）</li> <li>・ 標準食朝食後の C-ペプチド及びグルカゴン濃度</li> <li>・ 空腹時における 1.5-AG 及びグリコアルブミン値</li> </ul> <p>安全性:</p> <p>低血糖（重度の低血糖、記載された症候性低血糖、無症候性低血糖、症候性低血糖の可能性のある事象、夜間低血糖）、試験投与下で発現した有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、血液学的検査、血清化学的検査、脂質パラメータ、アミラーゼ、リパーゼ及び尿検査</p> <p>薬力学:</p> <p>ベースラインから投与 29 日目までの胃内容排出速度の変化量</p>
投与症例数	割付症例数として 136 例
安全性解析対象症例数	136 例
有効性解析対象症例数	135 例
備考	<p><sup>*1</sup> 本再審査報告書では、インスリングルルギン（遺伝子組換え）をインスリングルルギンとしている。</p> <p><sup>*2</sup> AUC<sub>0-4h</sub>: 標準食朝食摂取開始時（0 時間）から朝食後 4 時間までの血糖値の AUC</p>

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査における副作用発現状況は表 5 のとおりであった。承認時までの

国内臨床試験における副作用発現状況は、SOC「胃腸障害」が56.2%（164/292例）、MedDRA基本語の低血糖が17.1%（50/292例）であり、集計方法が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査結果がこれらを上回ることとはなく、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表5 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	3,046例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
低血糖 <sup>※1</sup>	4 (0.1)	85 (2.8)
胃腸障害 <sup>※2</sup>	3 (0.1)	411 (13.5)
アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応 <sup>※3</sup>	0 (0)	0 (0)
注射部位反応 <sup>※4</sup>	0 (0)	29 (1.0)
急性膵炎 <sup>※5</sup>	2 (0.1)	0 (0)
重要な潜在的リスク	—	—
急性腎障害 <sup>※6</sup>	1 (0.03)	1 (0.03)
腸閉塞 <sup>※7</sup>	0 (0)	0 (0)
甲状腺髄様癌 <sup>※8</sup>	0 (0)	0 (0)
膵癌 <sup>※9</sup>	2 (0.1)	0 (0)
免疫原性／中和作用（抗リキシセナチド抗体産生の影響 <sup>※10</sup> （抗体測定症例数：0例）	—	—
インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス <sup>※11</sup> （切り替え症例数：173例）	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version23.1

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※1：SMQ「低血糖」（狭域）に該当する事象

※2：SOC「胃腸障害」に該当する事象

※3：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）、SMQ「血管浮腫」（狭域）に該当する事象

※4：PTに部位が含まれる事象

※5：SMQ「急性膵炎」（狭域）に該当する事象

※6：SMQ「急性腎不全」（狭域）又はPT脱水のいずれかに該当する事象

※7：PT腸閉塞、イレウスのいずれかに該当する事象、

※8：PT甲状腺の良性新生物、甲状腺生検異常、甲状腺γ線療法、甲状腺腫、甲状腺光子照射療法、放射性ヨウ素療法、甲状腺放射線療法、甲状腺腺腫、甲状腺腺腫切除、甲状腺癌、遠隔転移を伴う甲状腺癌、甲状腺癌第0期、甲状腺C細胞過形成、甲状腺嚢腫、甲状腺電子照射療法、甲状腺スキャン異常、甲状腺腫瘍、甲状腺新生物、甲状腺結節除去、甲状腺手術、甲状腺摘除、甲状腺レントゲン照射療法のいずれかに該当する事象

※9：HLT「膵新生物」、PT膵臓の良性新生物、膵腫瘍、膵嚢胞、膵転移のいずれかに該当する事象

※10：SMQ「効能／効果の欠如」（狭域）に該当する事象。なお、抗リキシセナチド抗体測定症例のうち、陽性症例の割合と定義したが、医師により抗リキシセナチド抗体の測定が必要と判断された症例はなかった。

※11：本剤投与前1か月以内のインスリン製剤投与あり症例のうち、SMQ「高血糖／糖尿病」（広域）に該当する事象

本剤の重要な不足情報について、それぞれの集団における副作用発現状況を検討した結果は表6のとおりであった。腎機能障害ありの患者において、腎機能障害のない患者と比べて副作用発現割合が高く、単変量解析では有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。腎機能障害を含め単変量解析で有意差が認められていた因子についてロジスティック回帰分析（多変量解析）を行い、Stepwise法（有意水準0.2に設定）で変数選択を行ったところ、腎機能障害は最終モデルには残らなかった。なお、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者については、本剤の添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項に記載していることから、現時点では新たな対応は不要と判断し、今

後も引き続き情報の収集に努めることとした。また、肝機能障害ありの患者において、肝機能障害のない患者と比べて副作用発現割合が高かったが、肝機能障害ありの患者で2例以上報告された重篤な副作用は低血糖2例(0.3%)のみであり、肝機能障害のない患者で報告された重篤な低血糖は1例(0.04%)のみであった。また、肝機能障害ありの患者において2例以上報告された使用上の注意から予測できない副作用は下痢4例(0.7%、いずれも非重篤)及び肝機能異常2例(0.3%、いずれも非重篤)であったことから、現時点では新たな対応は不要と判断した。また、高齢者の副作用発現割合は、非高齢者より高かったが、大きな差ではなかった。以上より、重要な不足情報についても特段の対応は不要と判断した。なお、今後も引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努めることとした。

表6 重要な不足情報に関する副作用発現状況

重要な不足情報	特定使用成績調査		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり※1	57	210	27.1
腎機能障害なし	558	2,836	19.7
肝機能障害あり※2	159	592	26.9
肝機能障害なし	456	2,454	18.6
高齢者※3	275	1,154	23.8
非高齢者	334	1,882	17.7
心血管系リスク※4	0	3,046	0

※1 腎機能障害ありは合併症としてSMQ「急性腎不全」(広域)、SMQ「慢性腎臓病」(広域)又はSMQ「腎血管障害」(広域)のいずれかに含まれる疾患が記載された症例とした。

※2 肝機能障害ありは合併症としてSMQ「肝障害」(広域)に該当する疾患が記載された症例とした。

※3 高齢者は65歳以上の症例とした。

※4 心血管系リスクは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院を要する不安定狭心症、入院を要する心不全及び入院を要する他の心血管イベントとした。

#### 4.2. 製造販売後臨床試験における副作用発現状況

製造販売後臨床試験の安全性解析対象症例(本剤(注射剤)群69例、シタグリプチン(経口剤)群67例)における副作用発現割合は本剤群59.4%(41/69例)、シタグリプチン群4.5%(3/67例)であり、本剤群の副作用発現割合が高かったが、両群とも重症低血糖<sup>1)</sup>は認められなかった。主な副作用(いずれかの群において基本語別で3例以上)の発現状況は表7のとおりであった。

表7 製造販売後臨床試験における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数(発現割合%)	
	本剤群(注射剤)	シタグリプチン群(経口剤)
代謝および栄養障害	13 (18.8)	1 (1.5)
低血糖	10 (14.5)	1 (1.5)
食欲減退	3 (4.3)	0 (0)
胃腸障害	32 (46.4)	1 (1.5)
腹部不快感	3 (4.3)	0 (0)
便秘	3 (4.3)	0 (0)
下痢	3 (4.3)	0 (0)
悪心	22 (31.9)	0 (0)
嘔吐	5 (7.2)	0 (0)

MedDRA/J version 23.1

<sup>1)</sup> 重症低血糖は、グルコース若しくはグルカゴンの投与又はその他の緊急医療処置が必要となるイベントと定義した。

本剤群で認められた副作用に重篤な事象はなく、また、低血糖をはじめ、悪心や嘔吐等の副作用については、現行の添付文書に記載済みで注意喚起されていることから、新たな対応は不要と判断した。

#### 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 28 例 29 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用が 32 例 41 件、未知の非重篤な副作用は 156 例 184 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	181	225	32	41	156	184
臨床検査	56	64	2	2	55	62
血中ブドウ糖増加	17	17	2	2	15	15
体重減少	13	14	0	0	13	14

MedDRA/J version 24.0

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 特定使用成績調査

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、HbA1c 7.0%未満を達成した割合は 21.1% (564/2,675 例) であり、HbA1c の推移は表 9 のとおりであった。また、長期投与によっても有効性の減弱は認められなかった。

承認時の国内臨床試験における HbA1c 7.0%未満を達成した割合は、スルホニル尿素薬（メトホルミン併用症例を含む）との併用では 31.5% (23/73 例)、基礎インスリン（スルホニル尿素薬併用症例を含む）との併用では 31.4% (22/70 例) であり、本調査における HbA1c 7.0%未満を達成した割合の方が低かったが、患者背景、投与遵守状況等も異なるため、直接比較は困難であること、本調査でも HbA1c 値の低下が一定程度認められていることから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 9 特定使用成績調査における HbA1c の推移

評価時期	症例数	測定値 (%) ※
開始時	2,613	8.72 ± 1.74
24 週後	1,943	8.15 ± 1.59
78 週後	1,140	8.00 ± 1.49
156 週後	720	7.85 ± 1.40
最終評価時	2,567	8.31 ± 1.70

※ 平均値 ± 標準偏差

## 5.2. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験の有効性解析対象症例における標準化朝食摂取後の PPG の AUC<sub>0-4h</sub> 値及びその変化量並びに最大 PPG 変動及びその変化量はそれぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。本臨床試験における標準化朝食摂取後の AUC<sub>0-4h</sub> 及び最大 PPG 変動を指標とした本剤の有効性はシタグリプチンより高かった。

表 10 標準化朝食摂取後の PPG の AUC<sub>0-4h</sub> 値及びその変化量

評価時期	本剤群			シタグリプチン群		
	症例数	測定値※	変化量※	症例数	測定値※	変化量※
開始時	67	423 ± 179	—	66	399 ± 145	—
29 日後	67	70 ± 186	-353 ± 217	66	292 ± 147	-107 ± 97

※ 平均値 ± 標準偏差

表 11 標準化朝食摂取後の最大 PPG 変動及びその変化量

評価時期	本剤群			シタグリプチン群		
	症例数	測定値※	変化量※	症例数	測定値※	変化量※
開始時	67	326 ± 56	—	66	317 ± 55	—
29 日後	67	201 ± 60	-125 ± 75	66	273 ± 54	-44 ± 43

※ 平均値 ± 標準偏差

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告はなかった。その概要は表 12 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 12 措置報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局 (FDA) は、糖尿病用複数回投与ペンの患者間共有を禁止する警告をラベルに追加するよう要請した (平成 27 年 3 月)。 ② フィリピンにおいて、金属片、シリコン粒子金属片又はシリコン粒子の混入の可能性があったため、製品回収が行われた (平成 28 年 3 月)。
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上