

## 効能・効果の一部変更に伴う添付文書改訂のお知らせ

2016年12月

GLP-1 受容体作動薬

**リキスミア**<sup>®</sup> 皮下注 300 $\mu$ g

リキシセナチド注射液

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

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記製品の効能・効果の一部変更が承認され、これに伴い添付文書を改訂致しましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、**【使用上の注意】**の改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）257号にも掲載される予定です（3月上旬発行予定）。

謹白

### I. 改訂内容

#### 1. 効能又は効果

改訂前（下記_____部 削除）	改訂案（下記_____部 改訂）
<p><b>【効能又は効果】</b> 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p><b>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</b> (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 (2) 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 (3) 本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤単独療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤とスルホニルウレア剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。</p>	<p><b>【効能又は効果】</b> 2型糖尿病</p> <p><b>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</b> (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 (2) 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。</p>

#### 【改訂理由】

「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験 **【臨床成績】**の項の、「2. 単独療法（国内試験）」、「5. 経口血糖降下薬との併用療法（国内試験）」参照において、有効性と安全性が確認されたことから、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成22年7月9日付薬食審査発0709第1号）」に基づき、**【効能又は効果】**の項を2型糖尿病に変更しました。また、併用する糖尿病用薬に関する記載を削除しました。

## 2. 使用上の注意：「慎重投与」の項

改訂前（下記_____部削除）	改訂案（下記_____部改訂）
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) ～ (4) (略)</p> <p>(5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 [低血糖をおこすおそれがある。]</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、 食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>5) <u>血糖降下作用を増強する薬剤との併用</u> [「<b>3. 相互作用</b>」の項参照]</p>	<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) ～ (4) (略)</p> <p>(5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 [低血糖をおこすおそれがある。]</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、 食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(6) <u>血糖降下作用を増強する薬剤（特にスルホニル ウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン 分泌促進剤）を投与中の患者</u> [低血糖のリスクが 増加するおそれがある。「<b>2. 重要な基本的注意</b>」、 「<b>3. 相互作用</b>」、「<b>4. 副作用</b>」の項参照]</p>

### 【改訂理由】

承認時までの臨床試験成績と、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験成績に基づき、血糖降下作用を増強する薬剤の中でも特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤との併用において本剤単独療法及び他の併用療法と比べて低血糖及び症候性低血糖の発現頻度が高い傾向が認められたことから、特に注意すべき具体的な糖尿病用薬が分かるように記載を改めました（詳細は【**臨床成績**】の項参照）。

### 3. 使用上の注意：「重要な基本的注意」の項

改訂前（下記_____部削除）	改訂案（下記_____部改訂）
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ～ (4) (略)</p> <p>(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、<u>持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤</u>と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、<u>持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤</u>による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照]</p> <p>(6) ～ (9) (略)</p> <p>(10) 速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤又は持効型溶解及び中間型を除くインスリン製剤との併用については、検討が行われていない。</p> <p>(11) (略)</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ～ (4) (略)</p> <p>(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、<u>インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤</u>と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、<u>インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤</u>による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照]</p> <p>(6) ～ (9) (略)</p> <p>(10) <u>本剤と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。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。</u></p> <p>(11) (略)</p>

#### 【改訂理由】

##### <2. 重要な基本的注意 (5)>

承認時までの臨床試験成績と、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験成績に基づき、血糖降下作用を増強する薬剤の中でも特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤との併用において本剤単独療法及び他の併用療法と比べて低血糖及び症候性低血糖の発現頻度が高い傾向が認められたことから、速効型インスリン分泌促進剤との併用の注意を追記しました（詳細は【臨床成績】の項参照）。

##### <2. 重要な基本的注意 (10)>

「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験について検討を行った結果、有効性及び安全性が確認されたことから、併用する糖尿病用薬の記載を削除しました。ただし、DPP-4阻害薬との併用についての臨床試験は実施していないことから、その旨を明記しました。

#### 4. 使用上の注意：「相互作用」の項

改訂前（下記_____部 削除）			改訂案（下記_____部 改訂）		
<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意（併用に注意すること）</b>			<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意（併用に注意すること）</b>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系 薬剤 速効型インスリン分 泌促進剤 <sup>(注)</sup> α-グルコシダーゼ 阻害剤 <sup>(注)</sup> チアゾリジン系薬剤 <sup>(注)</sup> DPP-4 阻害薬 <sup>(注)</sup> インスリン製剤 <sup>(注)</sup> 等	糖尿病用薬と併用する 場合、低血糖のリスク が増加するおそれ があるため、併用する 場合は血糖値その他 患者の状態を十分観察 しながら投与すること。 【 <b>2. 重要な基本的 注意</b> 】、「 <b>4. 副作用</b> 」、 【 <b>臨床成績</b> 】の項参照】	血糖降下作用が 増強される。	糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系 薬剤 速効型インスリン分 泌促進剤 α-グルコシダーゼ 阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤 等	糖尿病用薬と併用する 場合、低血糖のリスク が増加するおそれ があるため、併用する 場合は血糖値その他 患者の状態を十分観察 しながら投与すること。 【 <b>2. 重要な基本的 注意</b> 】、「 <b>4. 副作用</b> 」、 【 <b>臨床成績</b> 】の項参照】	血糖降下作用が 増強される。
血糖降下作用が増強 される薬剤 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 サリチル酸誘導体 等	血糖降下作用の増強に よる低血糖症状があら われるおそれがある。 併用する場合は血糖値 その他患者の状態を 十分観察しながら投与 すること。【 <b>4. 副作用</b> 】 の項参照】		血糖降下作用が増強 される薬剤 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 サリチル酸誘導体 等	血糖降下作用の増強に よる低血糖症状があら われるおそれがある。 併用する場合は血糖値 その他患者の状態を 十分観察しながら投与 すること。【 <b>4. 副作用</b> 】 の項参照】	
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
注) 【 <b>2. 重要な基本的注意</b> 】の項 (10) 参照					

#### 【改訂理由】

「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験成績に基づいた「**2. 重要な基本的注意 (10)**」の記載変更に伴い、注釈を削除しました。また、併用される可能性のある糖尿病用薬に、SGLT2 阻害剤を追加しました。

#### 5. 使用上の注意：「副作用」の項

改訂前（下記_____部 削除）	改訂案（下記_____部 改訂）
<b>4. 副作用</b> 国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、日本人250例を含む2,672例に本剤が投与された。2,672例中、副作用が報告された症例は1,225例（45.8%）であった。主な副作用は、悪心635例（23.8%）、低血糖症293例（11.0%）、嘔吐231例（8.6%）であった。 日本人250例中、副作用が報告された症例は175例（70.0%）であった。主な副作用は、悪心88例（35.2%）、低血糖症41例（16.4%）、食欲不振31例（12.4%）、嘔吐27例（10.8%）であった。（承認時）	<b>4. 副作用</b> 国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、日本人905例を含む3,327例に本剤が投与された。3,327例中、副作用が報告された症例は1,598例（48.0%）であった。主な副作用は、悪心870例（26.1%）、低血糖症314例（9.4%）、嘔吐284例（8.5%）であった。 日本人905例中、副作用が報告された症例は548例（60.6%）であった。主な副作用は、悪心323例（35.7%）、嘔吐80例（8.8%）、食欲不振65例（7.2%）、低血糖症61例（6.7%）であった。（効能又は効果の一変承認時）

#### 【改訂理由】

従来記載していた承認時までの臨床試験成績に、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験成績を追加し、効能・効果の一部変更承認取得時までの発現状況であることが分かるように記載を改めました。

6. 使用上の注意：「副作用」 (1) 重大な副作用/ (3) その他の副作用 の項

改訂前（下記_____部削除）	改訂案（下記_____部改訂）
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、<u>持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤</u>と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。[【<b>臨床成績</b>】の項参照]</p> <p>また、<u>DPP-4阻害剤</u>で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、本剤とスルホニルウレア剤、<u>持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤</u>と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。<u>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。</u></p> <p>2)、3) (略)</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、<u>インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤</u>と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。[【<b>臨床成績</b>】の項参照]</p> <p>また、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。<u>したがって、本剤とスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤</u>と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>2)、3) (略)</p>

改訂前(下記____部削除)				改訂案(下記____部改訂)				
<b>(3) その他の副作用</b>				<b>(3) その他の副作用</b>				
	5%以上	1~5%未満	1%未満		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
消化器	悪心 <sup>注1)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注1)</sup> 、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎	消化器	悪心 <sup>注1)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注1)</sup> 、腹部不快感、便秘	腹部膨満、下痢、腹痛、おくび、消化不良	逆流性食道炎、胃腸炎	
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害	精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害	
注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応	注射部位		注射部位反応(そう痒感、紅斑、疼痛等)		
感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視	感覚器			味覚異常、霧視、糖尿病性網膜症	
循環器		動悸	上室性期外収縮	循環器			上室性期外収縮、動悸	
皮膚		冷汗	多汗症	皮膚			多汗症、冷汗	
過敏症			発疹、蕁麻疹	過敏症			発疹、蕁麻疹	
血液		好中球減少		血液			好中球減少	
その他		疲労、倦怠感、あくび、悪寒、異常感、空腹感		その他		疲労、倦怠感	あくび、悪寒、異常感、空腹感、背部痛	インフルエンザ、上気道感染
注) ほとんどが投与12週までに認められた。				注1) ほとんどが投与12週までに認められた。 注2) 海外において認められている副作用のため頻度不明				

【改訂理由】

<(1) 重大な副作用>

承認時までの臨床試験成績と、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した臨床試験成績に基づき、血糖降下作用を増強する薬剤の中でも特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤との併用において本剤単独療法及び他の併用療法と比べて低血糖及び症候性低血糖の発現頻度が高い傾向が認められたことから、速効型インスリン分泌促進剤との併用についての注意を追記しました。また、本剤でもスルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症があらわれた例が報告されたことから、DPP-4阻害剤の文言を削除しました。

低血糖発現時のショ糖又はブドウ糖の経口摂取が不可能な場合の対処法に関する注意については、他のGLP-1受容体作動薬の記載を参考に記載を削除しました。

<(3) その他の副作用>

従来記載していた承認時までの臨床試験成績に、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験成績を追加し、発現頻度を再集計しました。また、インフルエンザと上気道感染については、これまで日本人での副作用の報告はないものの、海外臨床試験及び海外市販後でも報告されており、本剤の企業中核データシート(CCDS)にも記載されていることから、海外において認められている副作用として追記しました。背部痛については、臨床試験及び市販後において日本人での報告があることから、追記しました。

## 7. 「その他の注意」の項

改訂前 (下記____部 削除)	改訂案 (下記____部 改訂)
<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) 潜在的な免疫原性を有する他のタンパク質もしくはペプチドを含む製剤と同様に、本剤の投与による抗リキシセナチド抗体の発現が国内外で実施された臨床試験において認められている。日本人での抗リキシセナチド抗体陽性患者と陰性患者の間の全般的な安全性プロファイルに差はなく、注射部位反応の発生頻度については抗リキシセナチド抗体陽性患者で8.2% (15/184例)であったのに対し、抗体陰性患者では3.3% (2/61例)と差がみられた。</p> <p>(2) ~ (4) (略)</p>	<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) 潜在的な免疫原性を有する他のタンパク質もしくはペプチドを含む製剤と同様に、本剤の投与による抗リキシセナチド抗体の発現が国内外で実施された臨床試験において認められている。日本人での抗リキシセナチド抗体陽性患者と陰性患者の間の全般的な安全性プロファイルに差はなく、注射部位反応の発生頻度については抗リキシセナチド抗体陽性患者で<u>7.5% (49/650例)</u>であったのに対し、抗体陰性患者では<u>2.5% (6/242例)</u>と差がみられた。</p> <p>(2) ~ (4) (略)</p>

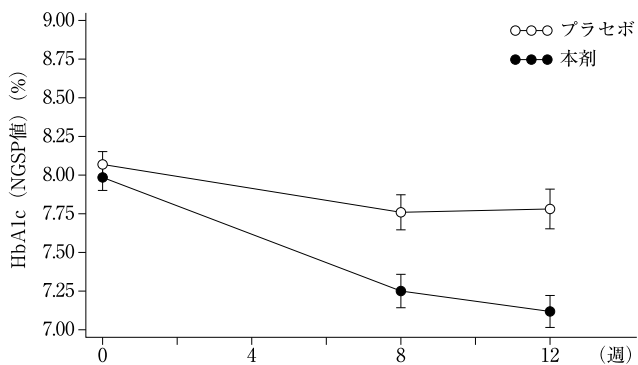
### 【改訂理由】

従来記載していた承認時までの臨床試験成績に、「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験成績を追加した頻度に更新しました。

## 8. 【臨床成績】の項

改訂前 (下記____部 削除)	改訂案 (下記____部 改訂)
<p><b>【臨床成績】</b></p> <p>いずれの試験も LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。</p> <p><b>1. 単独療法<sup>11)</sup></b></p> <p>食事療法・運動療法でコントロール不十分な2型糖尿病患者361例 (日本人43例含む) を対象として、本剤20<math>\mu</math>g (120例<sup>註</sup>) 又はプラセボ (122例) を1日1回、12週間投与した (注: 10<math>\mu</math>gで開始し、1週間後に15<math>\mu</math>g、さらに1週間後に20<math>\mu</math>gへ増量した投与群)。主要有効性評価項目であるベースラインから投与12週までのHbA1c (NGSP値) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20<math>\mu</math>g群で-0.73±0.116%、プラセボ群で-0.19±0.121%であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p&lt;0.0001)。また、ベースラインから投与12週までの食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20<math>\mu</math>g群で-81.2±10.30mg/dL、プラセボ群で-11.6±10.14mg/dLであり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p&lt;0.0001)。ベースラインから投与12週までの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20<math>\mu</math>g群で-12.2±4.45mg/dL、プラセボ群で3.4±4.60mg/dLであった。</p> <p>日本人集団では、ベースラインから投与12週までのHbA1c (NGSP値) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20<math>\mu</math>g群で-0.77±0.235%、プラセボ群で-0.36±0.340%であった。ベースラインから投与12週までの血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、食事負荷後の血糖値 (2時間後) では本剤20<math>\mu</math>g群で-103.7±21.82mg/dL、プラセボ群で-3.4±31.34mg/dLであり、空腹時血糖値では本剤20<math>\mu</math>g群で-5.2±8.41mg/dL、プラセボ群で4.8±12.08mg/dLであった。</p>	<p><b>【臨床成績】</b></p> <p>いずれの試験も LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。</p> <p><b>1. 単独療法 (国際共同治療)<sup>11)</sup></b></p> <p>食事療法・運動療法でコントロール不十分な2型糖尿病患者361例 (日本人43例含む) を対象として、本剤20<math>\mu</math>g [120例 (日本人17例)<sup>註</sup>] 又はプラセボ [122例 (日本人10例)] を1日1回、12週間投与した (注: 10<math>\mu</math>gで開始し、1週間後に15<math>\mu</math>g、さらに1週間後に20<math>\mu</math>gへ増量した投与群)。主要有効性評価項目であるベースラインから投与12週までのHbA1c (NGSP値) の変化量は、本剤20<math>\mu</math>g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p&lt;0.0001)。また、ベースラインから投与12週までの食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量は、本剤20<math>\mu</math>g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した [群間差 [95%信頼区間]: -69.6 [-96.83, -42.40] (p&lt;0.0001)]。(下表参照)</p>

改訂前(下記部削除)



HbA1c (NGSP 値) (%) の推移 (平均値 ± 標準誤差) [全集団]

食事負荷後の血糖値 (2 時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与 12 週 <sup>注1)</sup> までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値 ± 標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=54)	本剤 20 μg 群 (n=53)	
-11.6 ± 10.14	-81.2 ± 10.30	-69.6* [-96.83, -42.40]

※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (100 人年あたりの件数) は、本剤 20 μg 群で 15 件、プラセボ群で 7.4 件であった。日本人集団では本剤 20 μg 群及びプラセボ群ともに症候性低血糖症は見られなかった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

2. スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法<sup>12)</sup>

食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者 859 例 (日本人 127 例含む) を対象として、本剤 20 μg (573 例) 又はプラセボ (286 例) を 1 日 1 回、76 週間以上投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与 24 週までの HbA1c (NGSP 値) の変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は本剤 20 μg 群で  $-0.85 \pm 0.061\%$ 、プラセボ群で  $-0.10 \pm 0.071\%$  であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した ( $p < 0.0001$ )。また、ベースラインから投与 24 週までの食事負荷後の血糖値 (2 時間後) の変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、本剤 20 μg 群で  $-111.5 \pm 7.35 \text{mg/dL}$ 、プラセボ群で  $-3.8 \pm 8.82 \text{mg/dL}$  であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した ( $p < 0.0001$ )。ベースラインから投与 24 週までの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、本剤 20 μg 群で  $-17.8 \pm 2.51 \text{mg/dL}$ 、プラセボ群で  $-6.4 \pm 2.91 \text{mg/dL}$  であった。

改訂案(下記部改訂)

ベースラインから投与 12 週<sup>注1)</sup> までの変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤 20 μg 群	プラセボ群	本剤 20 μg 群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	$-0.73 \pm 0.116$	$-0.19 \pm 0.121$	$-0.77 \pm 0.235$	$-0.36 \pm 0.340$
PPG <sup>注3)</sup> (mg/dL)	$-81.2 \pm 10.30$	$-11.6 \pm 10.14$	$-103.7 \pm 21.82$	$-3.4 \pm 31.34$
FPG <sup>注4)</sup> (mg/dL)	$-12.2 \pm 4.45$	$3.4 \pm 4.60$	$-5.2 \pm 8.41$	$4.8 \pm 12.08$

注1) LOCF、注2) NGSP 値

注3) 食事負荷後の血糖値 (2 時間後)、注4) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び 100 人年あたりの件数は、本剤 20 μg 群で 2.5% (3/120 例)、14.5 件、プラセボ群で 1.6% (2/122 例)、7.1 件であった。日本人集団では本剤 20 μg 群及びプラセボ群ともに症候性低血糖症は見られなかった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

3. スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法 (国際共同治験)<sup>13)</sup>

食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者 859 例 (日本人 127 例含む) を対象として、本剤 20 μg [573 例 (日本人 76 例)] 又はプラセボ [286 例 (日本人 51 例)] を 1 日 1 回、76 週間以上投与した (10 μg で開始し、1 週間後に 15 μg、さらに 1 週間後に 20 μg へ増量)。主要有効性評価項目であるベースラインから投与 24 週までの HbA1c (NGSP 値) の変化量は本剤 20 μg 群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した ( $p < 0.0001$ )。また、ベースラインから投与 24 週までの食事負荷後の血糖値 (2 時間後) の変化量は、本剤 20 μg 群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した [群間差 [95%信頼区間]:  $-107.7 [-124.52, -90.84]$  ( $p < 0.0001$ )]。(下表参照)



## 改訂前(下記部削除)

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

<グラフ (略) >

HbA1c (NGSP 値) (%) の推移 (平均値±標準誤差) [全集団]

食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与24週 <sup>注1)</sup> までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値±標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=120)	本剤20 $\mu$ g群 (n=249)	
$-3.8\pm 8.82$	$-111.5\pm 7.35$	$-107.7^{**}$ [-124.52, -90.84]

※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (100人年あたりの件数) は、スルホニルウレア剤との併用では、本剤20 $\mu$ g群で61.5件、プラセボ群で32.4件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で99.7件、プラセボ群で14.8件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

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

## 改訂案(下記部改訂)

<グラフ (略) >

HbA1c (NGSP 値) (%) の推移 (平均値±標準誤差) [全集団]

ベースラインから投与24週<sup>注1)</sup>までの変化量  
(最小二乗平均値±標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	$-0.85\pm 0.061$	$-0.10\pm 0.071$	$-0.87\pm 0.106$	$0.24\pm 0.135$
PPG <sup>注3)</sup> (mg/dL)	$-111.5\pm 7.35$	$-3.8\pm 8.82$	$-131.6\pm 9.82$	$21.8\pm 12.57$
FPG <sup>注4)</sup> (mg/dL)	$-17.8\pm 2.51$	$-6.4\pm 2.91$	$-15.8\pm 3.89$	$-4.1\pm 5.02$

注1) LOCF、注2) NGSP値

注3) 食事負荷後の血糖値 (2時間後)、注4) 空腹時血糖値

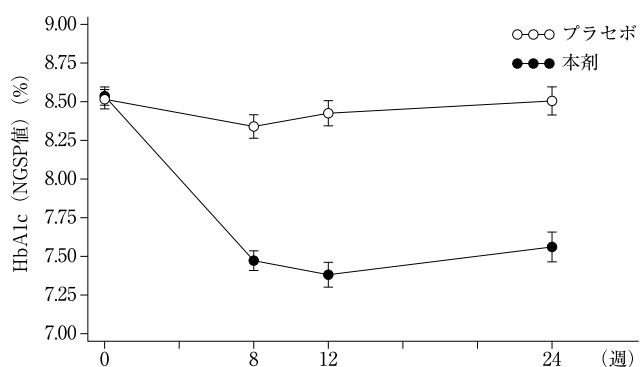
症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、スルホニルウレア剤との併用では、本剤20 $\mu$ g群で22.7% (20/88例)、61.5件、プラセボ群で15.2% (7/46例)、32.4件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で24.1% (7/29例)、99.7件、プラセボ群で20.0% (3/15例)、14.8件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。スルホニルウレア剤及びビグアナイドとの併用では、本剤20 $\mu$ g群で22.0% (107/486例)、44.3件、プラセボ群で18.4% (44/239例)、60.7件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で23.4% (11/47例)、37.1件、プラセボ群で13.9% (5/36例)、21.1件であった。重症症候性低血糖症は、プラセボ群の日本人1名及び本剤20 $\mu$ g群の外国人2名に認められた。

改訂前(下記部削除)

3. 持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤  
(スルホニルウレア剤との併用含む)との併用療法<sup>13)</sup>

食事療法・運動療法に加え中間型又は持効型溶解インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)でコントロール不十分な2型糖尿病患者311例(日本人159例含む)を対象として、本剤20 $\mu$ g(154例)又はプラセボ(157例)を1日1回、24週間以上投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c(NGSP値)の変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)は本剤20 $\mu$ g群で $-0.77 \pm 0.137\%$ 、プラセボ群で $0.11 \pm 0.131\%$ であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した( $p < 0.0001$ )。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値(2時間後)の変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)は、本剤20 $\mu$ g群で $-143.5 \pm 10.77\text{mg/dL}$ 、プラセボ群で $-2.4 \pm 10.14\text{mg/dL}$ であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した( $p < 0.0001$ )。ベースラインから投与24週までの空腹時血糖値の変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)は、本剤20 $\mu$ g群で $-7.6 \pm 5.66\text{mg/dL}$ 、プラセボ群で $4.4 \pm 5.44\text{mg/dL}$ であった。

日本人集団では、ベースラインから投与24週までのHbA1c(NGSP値)の変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)は本剤20 $\mu$ g群で $-0.67 \pm 0.140\%$ 、プラセボ群で $0.45 \pm 0.135\%$ であった。ベースラインから投与24週までの血糖値の変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)は、食事負荷後の血糖値(2時間後)では本剤20 $\mu$ g群で $-137.3 \pm 10.56\text{mg/dL}$ 、プラセボ群で $18.3 \pm 10.16\text{mg/dL}$ であり、空腹時血糖値では本剤20 $\mu$ g群で $1.8 \pm 5.64\text{mg/dL}$ 、プラセボ群で $19.1 \pm 5.24\text{mg/dL}$ であった。



HbA1c(NGSP 値) (%)の推移(平均値 $\pm$ 標準誤差) [全集団]

食事負荷後の血糖値(2時間後)の変化量 [全集団]

ベースラインから投与24週 <sup>注1)</sup> までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=142)	本剤20 $\mu$ g群 (n=131)	
$-2.4 \pm 10.14$	$-143.5 \pm 10.77$	$-141.0^*$ [-160.10, -121.94]

※:  $p < 0.01$  注) LOCF

改訂案(下記部改訂)

4. 持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤  
(スルホニルウレア剤との併用含む)との併用療法  
(国際共同試験)<sup>14)</sup>

食事療法・運動療法に加え中間型又は持効型溶解インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)でコントロール不十分な2型糖尿病患者311例(日本人159例含む)を対象として、本剤20 $\mu$ g〔154例(日本人72例)〕又はプラセボ〔157例(日本人87例)〕を1日1回、24週間以上投与した(10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量)。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c(NGSP値)の変化量は本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した( $p < 0.0001$ )。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値(2時間後)の変化量は、本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した〔群間差[95%信頼区間]:  $-141.0$  [-160.10, -121.94] ( $p < 0.0001$ )〕。(下表参照)

ベースラインから投与24週<sup>注1)</sup>までの変化量  
(最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差)

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	$-0.77 \pm 0.137$	$0.11 \pm 0.131$	$-0.67 \pm 0.140$	$0.45 \pm 0.135$
PPG <sup>注3)</sup> (mg/dL)	$-143.5 \pm 10.77$	$-2.4 \pm 10.14$	$-137.3 \pm 10.56$	$18.3 \pm 10.16$
FPG <sup>注4)</sup> (mg/dL)	$-7.6 \pm 5.66$	$4.4 \pm 5.44$	$1.8 \pm 5.64$	$19.1 \pm 5.24$

注1) LOCF、注2) NGSP値

注3) 食事負荷後の血糖値(2時間後)、注4) 空腹時血糖値

改訂前(下記____部削除)	改訂案(下記____部改訂)
<p>症候性低血糖症の発現(100人年あたりの件数)は、中間型又は持効型溶解インスリン製剤との併用では、本剤20<math>\mu</math>gで147.9件、プラセボ群で135.7件であった。日本人では本剤20<math>\mu</math>g群で137.4件、プラセボ群で103.5件であった。</p> <p>中間型又は持効型溶解インスリン製剤およびスルホニルウレア剤との併用では、本剤20<math>\mu</math>g群で353.5件、プラセボ群で147.8件であった。日本人では本剤20<math>\mu</math>g群で301.8件、プラセボ群で51.0件であった。中間型又は持効型溶解インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。</p>	<p>症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、中間型又は持効型溶解インスリン製剤との併用では、本剤20<math>\mu</math>gで<u>32.6% (15/46例)</u>、147.9件、プラセボ群で<u>28.3% (13/46例)</u>、135.7件であった。日本人では本剤20<math>\mu</math>g群で<u>32.3% (10/31例)</u>、137.4件、プラセボ群で<u>22.9% (8/35例)</u>、103.5件であった。</p> <p>中間型又は持効型溶解インスリン製剤及びスルホニルウレア剤との併用では、本剤20<math>\mu</math>g群で<u>47.2% (51/108例)</u>、353.5件、プラセボ群で<u>21.6% (24/111例)</u>、147.8件であった。日本人では本剤20<math>\mu</math>g群で<u>39.0% (16/41例)</u>、301.8件、プラセボ群で<u>13.5% (7/52例)</u>、51.0件であった。中間型又は持効型溶解インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。</p>

【改訂理由】

承認時までの臨床試験に関して、この度の添付文書改訂のタイミングにあわせて記載を表形式とし、簡潔にしました。また、症候性低血糖症の発現について、100人年あたりの件数に加え、発現割合を追記しました。

9. 【臨床成績】の項

改訂前（下記_____部削除）	改訂案（下記_____部改訂）																										
	<p><b>2. 単独療法（国内試験）<sup>12)</sup></b></p> <p>食事療法・運動療法でコントロール不十分な日本人2型糖尿病患者361例を対象として、本剤20<math>\mu</math>gを1日1回、24週間投与した（10<math>\mu</math>gで開始し、1週間後に15<math>\mu</math>g、さらに1週間後に20<math>\mu</math>gへ増量）。また、最初に登録された140例を対象として、本剤20<math>\mu</math>gを1日1回、52週間投与した。ベースラインから投与24週までのHbA1c（NGSP値）、空腹時血糖値及び体重の変化量は、次のとおりであった。</p> <p>また、ベースラインから投与52週までのHbA1c（NGSP値）の変化量（平均値±標準偏差）は、<math>-0.76 \pm 0.88\%</math>であった。</p> <p style="text-align: center;">ベースラインから投与24週<sup>注)</sup>までの変化量 (平均値±標準偏差)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">HbA1c (NGSP 値) (%)</th> <th style="text-align: center;">空腹時血糖値 (mg/dL)</th> <th style="text-align: center;">体重 (kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><math>-0.94 \pm 0.73</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-18.34 \pm 23.61</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-1.31 \pm 2.09</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) LOCF</p> <p>症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、361例を対象とした24週間投与では1.9%（7/361例）、8.2件、最初に登録された140例を対象とした52週間投与では2.1%（3/140例）、4.6件であった。重症症候性低血糖症は1例に認められた。</p> <p><b>5. 経口血糖降下薬との併用療法（国内試験）<sup>15)</sup></b></p> <p>食事療法・運動療法に加えビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤、又は速効型インスリン分泌促進剤でコントロール不十分な日本人2型糖尿病患者294例を対象として、本剤20<math>\mu</math>gを1日1回、52週間投与した（10<math>\mu</math>gで開始し、1週間後に15<math>\mu</math>g、さらに1週間後に20<math>\mu</math>gへ増量）。本剤と併用された経口血糖降下薬別のベースラインから投与52週までのHbA1c、空腹時血糖値及び体重の変化量は次のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">ベースラインから投与52週<sup>注)</sup>までの変化量 (平均値±標準偏差)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">項目</th> <th style="text-align: center;">ビグアナイド系薬剤</th> <th style="text-align: center;">チアゾリジン系薬剤</th> <th style="text-align: center;"><math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤</th> <th style="text-align: center;">速効型インスリン分泌促進剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">HbA1c (NGSP 値) (%)</td> <td style="text-align: center;"><math>-0.76 \pm 0.82</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-0.89 \pm 0.67</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-1.02 \pm 0.72</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-0.93 \pm 0.73</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">空腹時血糖値 (mg/dL)</td> <td style="text-align: center;"><math>-12.06 \pm 26.77</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-16.73 \pm 19.19</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-20.04 \pm 29.84</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-15.41 \pm 27.58</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">体重 (kg)</td> <td style="text-align: center;"><math>-1.53 \pm 2.30</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-1.11 \pm 3.04</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-1.92 \pm 2.55</math></td> <td style="text-align: center;"><math>-0.93 \pm 2.44</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) LOCF</p> <p>症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、ビグアナイド系薬剤で5.5%（4/73例）、5.6件、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤で1.4%（1/73例）、1.5件、及び速効型インスリン分泌促進剤で10.7%（8/75例）、20.8件であり、チアゾリジン系薬剤では認められなかった。重症症候性低血糖症は認められなかった。</p>	HbA1c (NGSP 値) (%)	空腹時血糖値 (mg/dL)	体重 (kg)	$-0.94 \pm 0.73$	$-18.34 \pm 23.61$	$-1.31 \pm 2.09$	項目	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤	速効型インスリン分泌促進剤	HbA1c (NGSP 値) (%)	$-0.76 \pm 0.82$	$-0.89 \pm 0.67$	$-1.02 \pm 0.72$	$-0.93 \pm 0.73$	空腹時血糖値 (mg/dL)	$-12.06 \pm 26.77$	$-16.73 \pm 19.19$	$-20.04 \pm 29.84$	$-15.41 \pm 27.58$	体重 (kg)	$-1.53 \pm 2.30$	$-1.11 \pm 3.04$	$-1.92 \pm 2.55$	$-0.93 \pm 2.44$
HbA1c (NGSP 値) (%)	空腹時血糖値 (mg/dL)	体重 (kg)																									
$-0.94 \pm 0.73$	$-18.34 \pm 23.61$	$-1.31 \pm 2.09$																									
項目	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤	速効型インスリン分泌促進剤																							
HbA1c (NGSP 値) (%)	$-0.76 \pm 0.82$	$-0.89 \pm 0.67$	$-1.02 \pm 0.72$	$-0.93 \pm 0.73$																							
空腹時血糖値 (mg/dL)	$-12.06 \pm 26.77$	$-16.73 \pm 19.19$	$-20.04 \pm 29.84$	$-15.41 \pm 27.58$																							
体重 (kg)	$-1.53 \pm 2.30$	$-1.11 \pm 3.04$	$-1.92 \pm 2.55$	$-0.93 \pm 2.44$																							

【改訂理由】

「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験成績を追加しました。

## 10. 【主要文献】の項

改訂前(下記_____部削除)	改訂案(下記_____部改訂)
<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) ~10) (略)</p> <p>11) 社内資料：第Ⅲ相試験 単独療法 [LYX-003]</p> <p>12) 社内資料：第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用含む）との併用療法 [LYX-002]</p> <p>13) 社内資料：第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）との併用療法 [LYX-001]</p> <p>14) 社内資料：薬理試験 GLP-1 受容体結合試験 (<i>in vitro</i>) [LYX-007]</p> <p>15) 社内資料：薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (<i>in vitro</i>) [LYX-008]</p> <p>16) Drucker DJ. : Cell Metab., <b>3</b> (3), 153, 2006 [LYX0027]</p> <p>17) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用（ラット） [LYX-10]</p> <p><u>18) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験（実薬対照試験） [LYX-011]</u></p> <p>19) 社内資料：薬理試験 胃内容物排出遅延作用（マウス） [LYX-014]</p>	<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) ~10) (略)</p> <p>11) 社内資料：第Ⅲ相試験 単独療法（国際共同治験） [LYX-03]</p> <p><u>12) 社内資料：第Ⅲ相試験 単独療法（国内試験） [LYX-39]</u></p> <p>13) 社内資料：第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用含む）との併用療法（国際共同治験） [LYX-02]</p> <p>14) 社内資料：第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）との併用療法（国際共同治験） [LYX-01]</p> <p><u>15) 社内資料：第Ⅲ相試験経口血糖降下薬との併用療法（国内試験） [LYX-40]</u></p> <p>16) 社内資料：薬理試験 GLP-1 受容体結合試験 (<i>in vitro</i>) [LYX-07]</p> <p>17) 社内資料：薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (<i>in vitro</i>) [LYX-08]</p> <p>18) Drucker DJ. : Cell Metab., <b>3</b>(3), 153, 2006 [LYX0027]</p> <p>19) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用（ラット） [LYX-10]</p> <p><u>20) Kapitza, C., et al. : Diabetes Obes. Metab., 15(7), 642, 2013 [LYX0005]</u></p> <p><u>21) 社内資料：薬理試験 胃内容物排出遅延作用（マウス） [LYX-14]</u></p>

### 【改訂理由】

「効能又は効果」を「2型糖尿病」とする一部変更申請のために国内で実施した試験の資料を追記しました。また、2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験（実薬対照試験）の論文が公表されましたので、該当の社内資料（現行【主要文献】の項の18）を削除し、論文（Kapitza, C., et al. : Diabetes Obes. Metab., 15(7), 642, 2013）（改訂案【主要文献】の項の20）を追記しました。

この内容を反映した改訂添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) ならびに弊社ホームページ医療関係者様向けサイト (<http://e-mr.sanofi.co.jp/>) でご覧いただくことができます。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。