

**2016年12月改訂（第4版）
*2014年1月改訂

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

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

GLP-1受容体作動薬

リクスマリア[®]皮下注300 μ g

Lyxumia[®]

リキシセナチド注射液

日本標準商品分類番号

872499

承認番号 22500AMX01003

薬価収載 2013年8月

販売開始 2013年9月

** 効能追加 2016年12月

国際誕生 2013年1月

1216-07707 D0365307

SANOFI 

【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。〕

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (2)胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。本剤20 μ gで良好な忍容性が得られない患者には、減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。減量又は休薬で症状が消失すれば、患者の状態を十分観察しながら再度増量又は投与を再開する。

【組成・性状】

販売名	リクスマリア皮下注300 μ g	
成分	1キット（3mL）中の分量	
有効成分	リキシセナチド	300 μ g
添加物	L-メチオニン	9.0mg
	酢酸ナトリウム水和物	10.5mg
	グリセリン	54.0mg
	m-クレゾール	8.1mg
	pH調節剤2成分	適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	4.4～4.7	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【効能又は効果】

** 2型糖尿病

** 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。

【用法及び用量】

通常、成人には、リキシセナチドとして、20 μ gを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10 μ gから開始し、1週間以上投与した後1日1回15 μ gに増量し、1週間以上投与した後1日1回20 μ g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 μ gを超えないこと。

【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)重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min未満）又は末期腎不全の患者〔使用経験がない。【薬物動態】の項参照〕
- (3)肺炎の既往歴のある患者〔【4. 副作用】の項参照〕
- (4)高齢者〔【5. 高齢者への投与】の項参照〕
- ** (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。〕
 - 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

- ** (6)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〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。【2. 重要な基本的注意】、【3. 相互作用】、【4. 副作用】の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (2)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。
- (3)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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、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うえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

**(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、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合、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、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤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]

(6) 急性膵炎が発現した場合は、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。【4. 副作用】の項参照]

(7) 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。【4. 副作用】の項参照]

(8) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

1) 投与方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。

2) 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。

3) 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。

(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。【10. その他の注意】の項参照]

**(10) 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。

(11) 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。

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 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。【2. 重要な基本的注意】、【4. 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 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。【4. 副作用】の項参照]	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	血糖降下作用の減弱による高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。	血糖降下作用が減弱される。
血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤 β-遮断剤 等	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。	血糖降下作用が増強又は減弱される。
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	本剤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時間以上後にこれらの薬剤を服用すること。	本剤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	プロトロンビン時間国際標準比(INR)の延長が類薬(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。【薬物動態】の項参照]	

** 4. 副作用

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)

(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。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。【臨床成績】の項参照] 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。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、 α -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。

2) 急性膵炎（頻度不明^{注1)}…急性膵炎があらわれることがある。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照]

3) アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明^{注1)}…アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

(2) 重大な副作用（類薬）

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
消化器	悪心 ^{注1)} 、食欲不振、嘔吐 ^{注1)} 、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	
注射部位		注射部位反応（そう痒感、紅斑、疼痛等）		
感覚器			味覚異常、霧視、糖尿病性網膜症	
循環器			上室性期外収縮、動悸	
皮膚			多汗症、冷汗	
過敏症			発疹、蕁麻疹	
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、背痛	インフルエンザ、上気道感染

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

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が起りやすいので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。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1回20 μ g、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。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず

投与する場合は授乳を中止させること。〔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。〕

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

- 徴候、症状：2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 μ gを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。
- 処置：過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- 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。
- 本剤と他の製剤を混合しないこと。
- 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。
- 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。
- 1本を複数の患者に使用しないこと。

(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。

(3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) 保存時

- 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。

(5) その他

使用開始後30日以内に使用すること。〔使用時の安定性試験（25℃）に基づく。〕

10. その他の注意

** (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7.5%（49/650例）であったのに対し、抗体陰性患者では2.5%（6/242例）と差がみられた。

(2) ラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験において、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。

国際共同第Ⅲ相臨床試験においては甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった。

(3) 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20 μ g、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。

(4) 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

(1) 単回投与

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したとき、 t_{max} は1.50時間、 $t_{1/2\alpha}$ は2.01時間であった。

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	N	C_{max} (pg/mL)	$t_{max}^{(注1)}$ (h)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	AUC (pg \cdot h/mL)	CL/F (L/h)
10	9	61.9 (36.3%)	1.50 (0.570, 3.50)	2.01 (61.6%)	264 ^(注2) (54.8%)	37.9 ^(注2) (60.9%)

CL/F：見かけの全身クリアランス

幾何平均値 (変動係数)

注1) 中央値 (最小値, 最大値)、注2) N=8

(2) 反復投与

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ g及び20 μ g (本剤5 μ g及び10 μ gを1日1回投与で1週間毎に5 μ gずつ、最大30 μ gまで増量したときの10 μ g及び20 μ gの最終投与日に測定)を1日1回反復皮下投与したとき、抗リキシセナチド抗体陰性患者の定常状態における血漿中リキシセナチド濃度の $t_{max,SS}$ はそれぞれ1.50時間及び1.75時間、 $t_{1/2\alpha,SS}$ はそれぞれ2.12時間及び2.45時間であった。

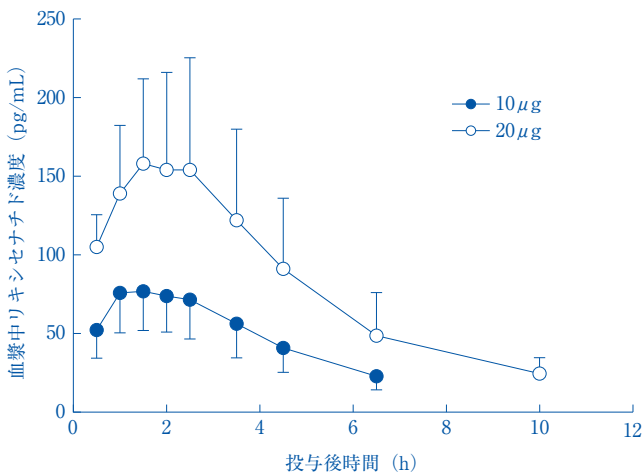
日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 μ gを反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	N	$C_{max,SS}$ (pg/mL)	$t_{max,SS}^{(注1)}$ (h)	$t_{1/2\alpha,SS}$ (h)	AUC $_{t,SS}$ (pg \cdot h/mL)	CL $_{SS}/F$ (L/h)
10	20	76.5 (31.3%)	1.50 (0.480, 2.50)	2.12 (27.4%)	340 (38.0%)	29.4 (50.6%)
20	16	163 (35.5%)	1.75 (0.480, 2.50)	2.45 (21.5%)	785 (46.6%)	25.5 (45.0%)

SS：定常状態下、CL $_{SS}/F$ ：定常状態における見かけの全身クリアランス

幾何平均値 (変動係数)

注1) 中央値 (最小値, 最大値)



日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 μ gを1日1回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中リキシセナチド濃度推移 (平均値 \pm SD)

2. 吸収 (外国人データ)²⁾

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)に本剤10 μ g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。

3. 分布

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したときの分布容積 (幾何平均値)は96Lであった¹⁾。本剤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*)。

4. 代謝、排泄

ペプチドである本剤は、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。本剤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*)。

本剤は、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*)。

本剤は、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*)。

5. 腎機能障害患者 (外国人データ)³⁾

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例に本剤5 μ g^(注)を単回皮下投与したとき、本剤の 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 $_{0-\infty}$ 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 $t_{1/2\alpha}$ はそれぞれ2.62、2.41、2.62及び2.87時間であった。

注) 本剤の開始用量は1日1回10 μ g、最大量は1日1回20 μ gである。

6. 高齢者 (外国人データ)⁴⁾

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例に本剤を20 μ g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 $_{0-\infty}$ が約1.3倍増加し、 $t_{1/2\alpha}$ は約1.6倍延長した。

7. 薬物相互作用 (外国人データ)

健康被験者15例に本剤10 μ g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、本剤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 $_{0-\infty}$ に対する影響は認められなかった。本剤投与の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⁵⁾。

また、本剤10 μ gと経口避妊薬、本剤20 μ g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⁶⁻¹⁰⁾。本剤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、本剤投与の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、本剤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。

経口薬	投与時期 (min)	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) ^(注)	+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：本剤投与前後の経口薬の投与時期、AUC：AUC $_{last}$ 又はAUC $_{0-\infty}$ 、比：本剤併用投与時/本剤非投与時、差：本剤併用投与時 (中央値) - 本剤

非投与時（中央値）

注）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

【臨床成績】

いずれの試験もLOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

***1. 単独療法（国際共同試験）¹¹⁾

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 μ g〔120例（日本人17例）^{注1)}〕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 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ 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 μ 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 μ 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〕（ $p < 0.0001$ ）〕。（下表参照）

ベースラインから投与12週^{注1)}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 μ g群	プラセボ群	本剤20 μ g群	プラセボ群
HbA1c (%) ^{注2)}	-0.73±0.116	-0.19±0.121	-0.77±0.235	-0.36±0.340
PPG ^{注3)} (mg/dL)	-81.2±10.30	-11.6±10.14	-103.7±21.82	-3.4±31.34
FPG ^{注4)} (mg/dL)	-12.2±4.45	3.4±4.60	-5.2±8.41	4.8±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 μ g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 μ g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. 単独療法（国内試験）¹²⁾

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 μ gを1日1回、24週間投与した（10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ 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 μ 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。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、-0.76±0.88%であった。

ベースラインから投与24週^{注1)}までの変化量（平均値±標準偏差）

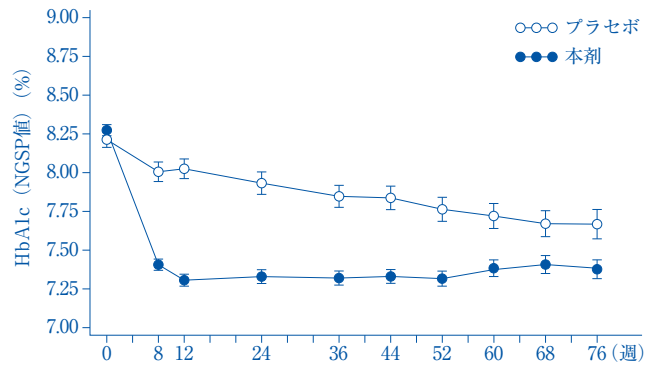
HbA1c(NGSP値)(%)	空腹時血糖値(mg/dL)	体重(kg)
-0.94±0.73	-18.34±23.61	-1.31±2.09

注) LOCF

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。

***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（国際共同試験）¹³⁾

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 μ g〔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 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ 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 μ 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 μ 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〕：-107.7〔-124.52, -90.84〕（ $p < 0.0001$ ）〕。（下表参照）



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^{注1)}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 μ g群	プラセボ群	本剤20 μ g群	プラセボ群
HbA1c (%) ^{注2)}	-0.85±0.061	-0.10±0.071	-0.87±0.106	0.24±0.135
PPG ^{注3)} (mg/dL)	-111.5±7.35	-3.8±8.82	-131.6±9.82	21.8±12.57
FPG ^{注4)} (mg/dL)	-17.8±2.51	-6.4±2.91	-15.8±3.89	-4.1±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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ g群の外国人2名に認められた。

***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）¹⁴⁾

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 μ 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 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ 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 μ 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 μ 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^{注1)}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 μ g群	プラセボ群	本剤20 μ g群	プラセボ群
HbA1c (%) ^{注2)}	-0.77±0.137	0.11±0.131	-0.67±0.140	0.45±0.135
PPG ^{注3)} (mg/dL)	-143.5±10.77	-2.4±10.14	-137.3±10.56	18.3±10.16
FPG ^{注4)} (mg/dL)	-7.6±5.66	4.4±5.44	1.8±5.64	19.1±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

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 μ gで32.6%（15/46例）、147.9件、プラセボ群で28.3%（13/46例）、135.7件であった。日本人では本剤20 μ g群で32.3%（10/31例）、137.4件、プラセボ群で22.9%（8/35例）、103.5件であった。

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 μ g群で47.2% (51/108例)、353.5件、プラセボ群で21.6% (24/111例)、147.8件であった。日本人では本剤20 μ g群で39.0% (16/41例)、301.8件、プラセボ群で13.5% (7/52例)、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。

****5. 経口血糖降下薬との併用療法 (国内試験)¹⁵⁾**

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、 α -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 μ gを1日1回、52週間投与した (10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ 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HbA_{1c}、空腹時血糖値及び体重の変化量は次のとおりであった。

ベースラインから投与52週^{注)}までの変化量 (平均値±標準偏差)

項目	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤	α -グルコシダーゼ阻害剤	速効型インスリン分泌促進剤
HbA _{1c} (NGSP値) (%)	-0.76 ± 0.82	-0.89 ± 0.67	-1.02 ± 0.72	-0.93 ± 0.73
空腹時血糖値 (mg/dL)	-12.06 ± 26.77	-16.73 ± 19.19	-20.04 ± 29.84	-15.41 ± 27.58
体重 (kg)	-1.53 ± 2.30	-1.11 ± 3.04	-1.92 ± 2.55	-0.93 ± 2.44

注) LOCF

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、 α -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。

【 薬効薬理 】

1. 作用機序¹⁶⁻¹⁸⁾

本剤は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受容体アゴニストである。N末端を交換することにより、ジペプチジルペプチダーゼ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。本剤は、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。

2. 薬理作用

(1) 血糖降下作用¹⁹⁾

2型糖尿病モデルであるZDFラットを用いた単回皮下投与試験において、本剤投与によりグルコース経口負荷 (2g/kg) 後の血糖値変動は対照群と比較して有意に低下した。

(2) グルコース応答性インスリン分泌作用¹⁷⁾

灌流ラット標本を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤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。

(3) グルカゴン分泌抑制作用²⁰⁾

2型糖尿病患者に本剤を1日1回、計28日間 (第1～14日目: 10 μ g、第15～28日目: 20 μ g) 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 (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

(4) 胃内容排出遅延作用²¹⁾

マウスを用いた*in vivo*試験において、本剤は用量依存的に胃内容排出を抑制した。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名: リキシセナチド

Lixisenatide

分子式: C₂₁₅H₃₄₇N₆₁O₆₅S

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-NH₂

性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすい。

吸湿性である。

【 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 】

300 μ g/3mL × 2本

【 主要文献 】

- 社内資料: 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験 (スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤+メトホルミン併用) [LYX-04]
- 社内資料: 過体重及び肥満被験者 投与部位の検討 [LYX-17]
- 社内資料: 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [LYX-15]
- 社内資料: 高齢健康被験者 単回皮下投与試験 [LYX-16]
- 社内資料: 健康被験者 アセトアミノフェンとの相互作用試験 [LYX-18]
- 社内資料: 健康被験者 経口避妊薬との相互作用試験 [LYX-19]
- 社内資料: 健康被験者 ワルファリンとの相互作用試験 [LYX-20]
- 社内資料: 健康被験者 ラミプリルとの相互作用試験 [LYX-21]
- 社内資料: 健康被験者 アトルバスタチンとの相互作用試験 [LYX-22]
- 社内資料: 健康被験者 ジゴキシンの相互作用試験 [LYX-23]
- 社内資料: 第Ⅲ相試験 単独療法 (国際共同試験) [LYX-03]
- ** 社内資料: 第Ⅲ相試験 単独療法 (国内試験) [LYX-39]
- 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 (国際共同試験) [LYX-02]
- 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 (国際共同試験) [LYX-01]
- ** 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]
- 社内資料: 薬理試験 GLP-1受容体結合試験 (*in vitro*) [LYX-07]
- 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 (*in vitro*) [LYX-08]
- Drucker DJ. : Cell Metab., 3(3), 153, 2006 [LYX0027]
- 社内資料: 薬理試験 血糖降下作用 (ラット) [LYX-10]
- ** Kapitza, C., et al. : Diabetes. Obes. Metab., 15(7), 642, 2013 [LYX0005]
- 社内資料: 薬理試験 胃内容物排出遅延作用 (マウス) [LYX-14]

【 文献請求先 】

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。

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

製造販売:

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