日本標準商品分類番号 873969

総合製品情報概要

持効型溶解インスリンアナログ製剤/GLP-1受容体作動薬

ソリクア®配合注ソロスター®

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　●薬価基準収載

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)

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[電子添文 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。]

2026年5月作成

サノフィ株式会社

sanofi

CONTENTS

■開発の経緯 …… 4
■特徴 …… 5
■製品情報(ドラッグインフォメーション) …… 6
1. 禁忌 …… 6
2. 組成・性状 …… 6
3. 効能又は効果 …… 6
4. 効能又は効果に関連する注意 …… 6
5. 用法及び用量 …… 6
6. 用法及び用量に関連する注意 …… 6
7. 重要な基本的注意 …… 7
8. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 8
9. 相互作用 …… 9
10. 副作用 …… 12
11. 適用上の注意 …… 13
12. その他の注意 …… 13
■臨床成績 …… 14
1. 臨床データパッケージ …… 14
2.【LixiLan JP-O1試験】
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Ⅲ相試験(GLP-1受容体作動薬との比較)(検証試験):EFC14112 …… 15
3.【LixiLan JP-O2試験】
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Ⅲ相試験(基礎インスリン製剤との比較)(検証試験):EFC14114 …… 25

4.【LixiLan JP-L試験】
インスリン既治療例を対象とした国内第Ⅲ相試験(基礎インスリン製剤との比較)(検証試験):
EFC14113 …… 35
5. 抗インスリン グラルギン抗体 …… 45
6. 抗リキシセナチド抗体 …… 45
■薬物動態 …… 46
1. 単回投与 …… 46
2. 吸収(投与部位による比較) …… 47
3. 分布(*in vitro*) …… 47
4. 代謝(*in vitro*) …… 47
5. 排泄(*in vitro*) …… 47
6. 腎機能障害(外国人データ) …… 47
7. 高齢者(外国人データ) …… 48
8. 薬物相互作用(外国人データ) …… 48
■薬効薬理 …… 49
1. 臨床薬理試験 …… 49
2. 作用機序 …… 49
3. 非臨床試験 …… 50
■安全性薬理試験及び毒性試験 …… 53
1. 安全性薬理試験 …… 53
2. 毒性試験 …… 53
■有効成分に関する理化学的知見 …… 57
1. インスリン グラルギン(遺伝子組換え) …… 57
2. リキシセナチド …… 57
■製剤学的事項 …… 57
製剤の各種条件下における安定性 …… 57
■取扱い上の注意／包装／関連情報 …… 58
取扱い上の注意 …… 58
包装 …… 58
関連情報 …… 58
■主要文献 …… 58
■製造販売業者の名称及び住所
(文献請求先及び問い合わせ先を含む) …… 59
製造販売業者の名称及び住所 …… 59
文献請求先及び問い合わせ先 …… 59
■付録:参考 …… 60

開発の経緯

2型糖尿病治療の基本は食事療法及び運動療法であり、食事療法及び運動療法で十分な血糖管理が認められない場合に薬物療法が開始されます。
糖尿病治療薬として、以前より作用機序の異なる様々な血糖降下薬（経口剤及び注射剤）が使用されていましたが、近年、インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬）やSGLT2阻害剤といった新たな作用機序を持つ治療薬が使用可能となり、さらに選択肢が増えたことで、個々の患者の病態に応じた治療が可能となりました。
2018年度の調査で、インスリン製剤、GLP-1受容体作動薬を使用している患者において糖尿病学会の定める合併症予防のための目標値HbA1c 7.0%未満を達成している割合は約3割であることが報告されています[1)]。また、経口血糖降下薬で血糖管理が難しい日本人患者に基礎インスリン製剤を使用した際、空腹時血糖は目標値を達成したもののHbA1c 7.0%未満を達成できていない患者が35.6%存在していることが報告されており[2)]、空腹時血糖と食後血糖を同時に改善することが求められています。

持効型溶解インスリンは、個々の患者の状態に合わせて用量調節することで主に空腹時の血糖管理を改善しますが、低血糖及び体重増加に注意が必要です。一方で、GLP-1受容体作動薬は、体重増加の頻度を高めず主に食後の血糖管理を改善しますが、胃腸障害に注意が必要です。また、両剤を併用した場合、注射回数が増えることで投与が複雑になることが懸念されています。

ソリクア®配合注ソロスター®（以下、ソリクア配合注）は、新規で糖尿病用注射剤を導入する患者及び持効型溶解インスリン製剤から切り替える患者両者に対し、1日1回の投与で空腹時血糖と食後血糖を同時に管理し、HbA1cを改善することを目指した薬剤です。

ソリクア配合注は、持効型溶解インスリン製剤の「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）」とGLP-1受容体作動薬である「リキシセナチド」が配合されています。海外では、インスリン グラルギンとリキシセナチドが3単位：1μg及び2単位：1μgの配合比の製剤が承認されていますが、本邦では、2型糖尿病のある日本人患者の病態（P60,61）を考慮して独自の配合比（1単位：1μg）としました。
また、インスリン グラルギンの特定使用成績調査ならびに処方データベースに基づく集計の結果から、国内実臨床の持効型溶解インスリン製剤の投与量においてインスリン グラルギンの最大用量は20単位が適切と判断し、リキシセナチドの最大用量を国内で承認されている20μgとしました。
以上のように2型糖尿病のある日本人患者の病態及び実臨床下の投与量を考慮し、ソリクア配合注は20単位/20μg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の配合比として開発されました。
インスリン グラルギンが主に空腹時血糖を管理するのに対して、リキシセナチドは主に食後血糖を管理することにより、1日1回の投与で空腹時血糖と食後血糖のいずれも改善し、投与の複雑さを低減します。
国内第Ⅲ相臨床試験において、各単剤投与時と比較して良好な血糖管理が認められ、ソリクア配合注が治療強化の必要な2型糖尿病のある日本人患者に対する新たな選択肢として期待できることが示されました。

ソリクア配合注は、国内第Ⅰ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験等の成績に基づき、2020年3月に「インスリン療法が適応となる2型糖尿病」を効能又は効果として承認を取得しました。

販売名「ソリクア（SOLIQUA）」の由来：ラテン語の「太陽（Solis）」及び「水（Aqua）」をかけ合わせ命名しました。

特徴

1.ソリクア配合注は、インスリン グラルギンとリキシセナチドを日本独自の配合比1単位：1μgで配合した製剤です。

2.ソリクア配合注は、1日1回朝食前1時間以内の使用で基礎インスリン製剤（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）を同時に投与できます。

3.ソリクア配合注の1ドーズには、インスリン グラルギン1単位、リキシセナチド1μgが含まれており、個々の患者の状態に合わせて、1ドーズごとの調節が可能です。

4.経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GLP-1受容体作動薬との比較試験）において、ベースラインから投与26週時の変化量はHbA1c－1.58%、空腹時血糖－42.89mg/dL、HbA1c 7%未満を達成した患者は65.2%でした（P18,19）。

5.経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（基礎インスリン製剤との比較試験）において、ベースラインから投与26週時の変化量はHbA1c－1.40%、空腹時血糖－31.84mg/dL、食後2時間血糖－109.60mg/dL、HbA1c 7%未満を達成した患者は71.5%でした（P28～30）。

6.インスリン既治療2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、インスリン グラルギンからソリクア配合注に切り替え後26週時の変化量はHbA1c－1.27%、空腹時血糖－14.54mg/dL、食後2時間血糖－127.79mg/dL、HbA1c 7%未満を達成した患者は51.8%でした（P38～40）。

7.ソリクア配合注の投与により、重大な副作用として、低血糖、急性膵炎、ショック、アナフィラキシー、胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、イレウスが発現する恐れがあります。また、主な副作用としては、本剤を投与した5%以上の患者に悪心、1～5%未満の患者に腹部不快感、下痢、嘔吐、消化不良、便秘、胃腸炎、食欲不振、めまい、振戦、注射部位反応（内出血、紅斑、浮腫、そう痒等）、疲労、1%未満の患者に腹部膨満、腹痛、多汗症、傾眠、倦怠感、空腹感が報告されています。
詳細は、電子化された添付文書（電子添文）の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

2026年4月改訂(第8版)の電子添文に基づき作成

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

1.禁忌

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(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) 低血糖症状を呈している患者[電子添文 11.1.1参照]

(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。]

(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。]

2.組成・性状

(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	60mg
	L-メチオニン	9.0mg
	m-クレゾール	8.1mg
	塩化亜鉛(亜鉛含量として)	0.09mg
	pH調節剤 2成分	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。

(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)

3.効能又は効果

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

4.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。[電子添文 17.1参照]

5.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/5～20μg)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1μgが含まれる。

6.用法及び用量に関連する注意

(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)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。

(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。

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。

(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

6.用法及び用量に関連する注意

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。[電子添文 17.1.3参照]

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。

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。

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。

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。

(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。

7.重要な基本的注意

(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。

(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。[電子添文 8.12参照]

(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。

(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。[電子添文 9.1.3、11.1.1参照]

(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。

(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。[電子添文 11.1.1参照]

(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。[電子添文 9.1.2、11.1.2参照]

(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。[電子添文 9.1.2、11.1.2参照]

(9)胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、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、適切に対応すること。[電子添文 11.1.4参照]

(10)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。[電子添文 15.2.1参照]

(11)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。

(12)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。[電子添文 8.2、17.1、17.2.1参照]

(13)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。

7.重要な基本的注意

(14)同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。

・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。[電子添文14.2.2参照]

・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

(15)皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘤や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

8.特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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。

2)膵炎の既往歴のある患者

[電子添文 8.7、8.8、11.1.2参照]

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

[電子添文 8.4、11.1.1参照]

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。

5)腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[電子添文 11.1.5参照]

6)全身麻酔又は深い鎮静下の患者

GLP-1受容体作動薬又はGIP/GLP-1受容体作動薬を投与中の患者において、術前の絶食指示を遵守したにもかかわらず、全身麻酔又は深い鎮静下で誤嚥が生じた症例が報告されている。リキシセナチドは胃内容排出遅延作用があり、胃内容物残留リスクが高まるおそれがある。[電子添文 18.2.4参照]

(2)腎機能障害患者

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。[電子添文 11.1.1参照]

(3)肝機能障害患者

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。[電子添文 11.1.1参照]

8.特定の背景を有する患者に関する注意

(4)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。

(5)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。

(6)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。

(7)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。[電子添文 11.1.1、16.6.2参照]

9.相互作用

(1)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。[電子添文 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。[電子添文 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。

9.相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。[電子添文 11.1.1参照]	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。

9.相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
炭酸リチウム	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 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。[電子添文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。[電子添文 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。[電子添文 16.7参照]	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。

10.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。

(1)重大な副作用

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継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。

[電子添文 2.2、8.4、8.6、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2参照]

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。[電子添文 8.7、8.8、9.1.2参照]

3)ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

4)胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸(いずれも頻度不明)

[電子添文 8.9参照]

5)イレウス(頻度不明)

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。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。

[電子添文 9.1.5参照]

(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	
肝胆道				胆石症
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)		リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス
感染				上咽頭炎、上気道感染
その他		疲労	倦怠感、空腹感	

11.適用上の注意

(1)薬剤投与前の注意

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。

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)本剤と他の製剤を混合しないこと。

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。

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。

(2)薬剤投与時の注意

1)1本を複数の患者に使用しないこと。

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箇所より2～3cm離して注射すること。[電子添文 8.14参照]

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。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

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[3)]。

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。

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。

(2)非臨床試験に基づく情報

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。[電子添文 8.10参照]

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。

「禁忌を含む注意事項等情報」等はP6～13をご参照ください。

1.臨床データパッケージ

	国内試験	海外試験
第Ⅰ相試験	【臨床薬理試験】配合剤（2用量）のプラセボ及びインスリン グラルギン単剤対照比較試験（食後血糖、リキシセナチドPK、安全性及び忍容性の評価）:PDY14115 2型糖尿病患者、単回投与	
		【生物薬剤学試験】 配合剤及び各製剤同時投与比較、正常血糖クランプ試験（相対的バイオアベイラビリティ、活性、安全性及び忍容性の評価）:BDR10880 1型糖尿病患者、単回投与
		【生物薬剤学試験】 インスリン グラルギン+リキシセナチド配合製剤及びリキシセナチド単剤投与比較試験（相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の評価）:BDR11540 健康被験者、単回投与
		【生物薬剤学試験】インスリン グラルギン+リキシセナチド配合製剤のバイオアベイラビリティ試験（相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の評価）:BDR12547 健康被験者、単回投与
		【生物薬剤学試験】インスリン グラルギン+リキシセナチド配合製剤及び各製剤同時投与比較、正常血糖クランプ試験（相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の評価）:BDR11578 1型糖尿病患者、単回投与
		【臨床薬理試験】リキシセナチド用量反応比較試験（血糖プロファイル、食後胃内容排出速度、食後インスリン濃度、リキシセナチドPK、C-ペプチド及びグルカゴンプロファイルの評価）:PDY12545 健康被験者、リキシセナチド単回投与
第Ⅱ相試験		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第Ⅱ相試験（基礎インスリン製剤との比較）:ACT12374 2型糖尿病患者、24週間
第Ⅲ相試験	【LixiLan JP-O1試験】 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Ⅲ相試験（GLP-1受容体作動薬との比較）（検証試験）:EFC14112 2型糖尿病患者、52週間	【LixiLan-O試験】 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第Ⅲ相試験（GLP-1受容体作動薬及び基礎インスリン製剤との比較）:EFC12404 2型糖尿病患者、30週間
	【LixiLan JP-O2試験】 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Ⅲ相試験（基礎インスリン製剤との比較）（検証試験）:EFC14114 2型糖尿病患者、26週間	
	【LixiLan JP-L試験】 インスリン既治療例を対象とした国内第Ⅲ相試験（基礎インスリン製剤との比較）（検証試験）:EFC14113 2型糖尿病患者、26週間	【LixiLan-L試験】 インスリン既治療例を対象とした第Ⅲ相試験（基礎インスリン製剤との比較）:EFC12405 2型糖尿病患者、30週間

：評価資料　：参考資料

2.【LixiLan JP-O1試験】

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Ⅲ相試験(GLP-1受容体作動薬との比較)(検証試験):EFC14112

4) 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)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)

5) Watada H, et al.: Diabetes Care 43(6): 1249-1257, 2020(本試験はサノフィの資金により実施された。著者にサノフィの社員5名が含まれる。)

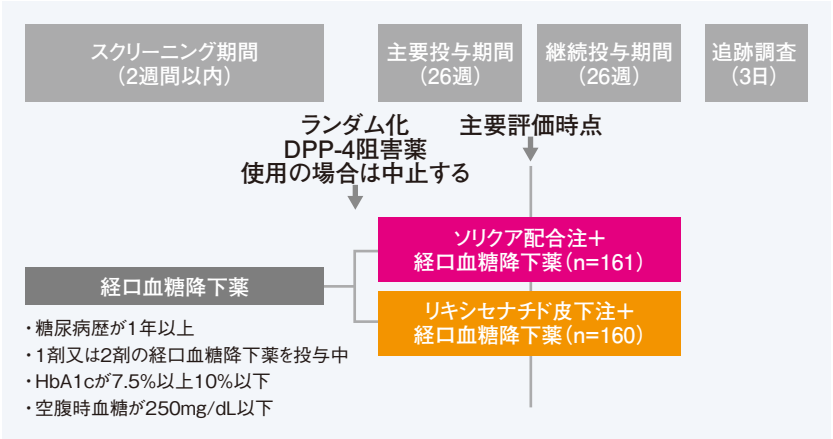
(1)試験方法

目　的:＜主要目的＞
ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量について、リキシセナチドに対するソリクア配合注の優越性を検証する。
＜副次目的＞
26週間のリキシセナチド皮下注に対するソリクア配合注の有効性を評価する。また、各投与群における26週間及び52週間の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン:ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間、多施設共同第Ⅲ相試験

対　象:食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬※1の投与で血糖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321例(ソリクア群:161例、リキシセナチド群:160例)

方　法:対象患者をソリクア群又はリキシセナチド群に1:1に無作為に割付け、ソリクア配合注又はリキシセナチド皮下注を1日1回朝食前1時間以内に、52週間(26週間の主要投与期間＋26週間の継続投与期間)皮下投与した。
＜ソリクア群の用法及び用量＞
開始用量:ソリクア配合注5ドーズを1日1回(朝食前1時間以内)、1週間投与した。
用量調節:1週後からは、用量調節アルゴリズム※2に従い1週間に1回用量調節した。1日最大投与量は、20ドーズとした。
＜リキシセナチド群の用法及び用量＞
開始用量:リキシセナチド10μgを1日1回(朝食前1時間以内)、1週間投与した。
用量調節:1週後からは、15μgを1週間投与し2週後から維持用量として20μgを投与期間終了まで継続した。20μgの目標維持用量に到達できない又は忍容性が認められない場合、維持用量として15μg又は10μgで継続することとし、10μgで忍容性が認められなかった場合は投与を中止した。
＜併用薬＞
基礎治療:経口血糖降下薬※3のうち、最大2剤まで投与した。DPP-4阻害薬は割付け時に中止した。
救済治療:HbA1cが事前に規定した基準値(12～26週:8.5%、26～52週:8.0%)を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内にHbA1cを低下させるためにソリクア群で20ドーズを超える1日投与量が必要な場合は、救済治療の追加を検討できることとした。



※1:メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-GI、SGLT2阻害剤、SU剤、速効型インスリン分泌促進剤、DPP-4阻害薬

※2:用量調節アルゴリズム
空腹時血糖値の目標範囲:80～100mg/dL

直近3日間における空腹時血糖値の中央値	ソリクア配合注
140mg/dL超	＋2ドーズ/日
100mg/dL超 140mg/dL以下	＋1ドーズ/日
80mg/dL以上 100mg/dL以下	変更なし
60mg/dL以上 80mg/dL未満	－2ドーズ/日
60mg/dL未満又は前週に2件以上の症候性低血糖あるいは1件の重症低血糖が発現した場合	－3ドーズ/日以上又は医師の判断で調節

※3:メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-GI、SGLT2阻害剤、SU剤、速効型インスリン分泌促進剤

2.【LixiLan JP-01試験】

評価項目：有効性：
＜主要評価項目＞
• ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量（検証的解析項目）
＜副次評価項目＞＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目
• 26週時にHbA1cが7%未満（＊1）又は6.5%以下を達成した患者割合
• ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量（＊2）
• ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖プロファイルの変化［各時点］［1日の平均値（＊3）］
• 26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合（＊4）
• ベースラインから26週時までの体重の変化量
• 26週時までに救済治療を必要とした患者割合
• 投与1日目から26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量
すべての有効性評価項目について52週間の評価も行った。
安全性：
低血糖、有害事象※4、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性　等
安全性評価項目は26週間及び52週間の各期間で評価を行った。

解析計画：有効性解析：
有効性解析はmodified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。
mITT集団は、治験薬を1回以上投与され、いずれかの有効性変数について、ベースライン時と1つ以上のベースライン後測定値の両方を有する患者の集団とし、実際に投与された投与群に基づいて解析した。
＜主要評価項目＞
主要評価項目の解析は、投与群、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無）を固定効果、ベースライン時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行った。26週時のHbA1cが欠測の場合はlast observation carried forward（LOCF）法を用いて、26週の治験薬投与期間で最後に測定されたベースライン後の測定値を26週時の測定値として補完した。統計的検定は有意水準5%での両側検定とした。
＜副次評価項目＞
連続変数は、インスリン グラルギンの1日投与量の変化量を除き、主要評価項目の解析と同様に投与群、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無）を固定効果、ベースライン時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行った。投与群間の差及びその95%信頼区間も共分散分析モデルを用いて推定した。インスリン グラルギンの1日投与量の変化量の解析は記述的に行った。カテゴリー変数は、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。主要評価項目に対する検定が有意水準5%で統計的有意であった場合、事前に規定した副次評価項目（＊1～4）について、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて検定を行った。検定は、＊1→＊2→＊3→＊4の順とし、有意水準5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。26週時に評価したすべての有効性評価項目について、投与後52週時の評価では記述的に解析し、要約統計量を算出した。
安全性解析：
安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。
安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を1回以上投与されたすべての患者の集団とし、実際に投与された投与群に基づいて解析した。
治験薬の初回投与日から最終投与日の3日後までに発現、悪化又は重篤化した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

※4：胃腸障害はGLP-1受容体作動薬で多く報告されている副作用であるため、リキシセナチドを配合したソリクア配合注においても胃腸障害に関する有害事象について注意深く評価を行った。

2.【LixiLan JP-01試験】

(2)患者背景

		ソリクア群(n=161)	リキシセナチド群(n=160)
年齢[歳]		58.3±9.9	57.7±11.5
性別	男性	104(64.6%)	102(63.8%)
	女性	57(35.4%)	58(36.3%)
糖尿病の罹患期間[年]		8.12±6.04	9.22±6.39
2型糖尿病発症年齢[歳]		50.1±10.0	48.5±10.3
スクリーニング時のHbA1c[%]		8.43±0.62	8.42±0.64
ベースライン時のBMI[kg/m^2]		26.79±4.44	26.85±4.17
スクリーニング時のDPP-4阻害薬使用患者		72(44.7%)	71(44.4%)
ベースライン時の経口血糖降下薬の使用患者	使用なし	0	2(1.3%)
	1剤使用	62(38.5%)	56(35.0%)
	2剤使用	99(61.5%)	102(63.8%)

平均値±標準偏差又は症例数(%)

(3)26週時(主要投与期間)及び52週時(全投与期間)の結果概要

	ソリクア群(n=161)			リキシセナチド群(n=160)			群間差[d] [95%信頼区間]	
	開始時[a]	26週時[a]	52週時[a]	開始時[a]	26週時[a]	52週時[a]		
		変化量[b]又は症例数[c]			変化量[b]又は症例数[c]		26週時	52週時
主要評価項目*:HbA1c[%]	8.39±0.64	6.73±0.75	6.86±0.80	8.38±0.63	7.79±1.00	8.02±1.05	−1.07±0.092 [−1.251~−0.889] p<0.0001[h] (検証的解析結果)	−
	−	−1.58±0.072	−1.53±0.072	−	−0.51±0.073	−0.36±0.088		
副次評価項目:HbA1c 7%未満を達成した患者	−	105(65.2%)	99(61.5%)	−	31(19.4%)	25(15.6%)	45.90% [36.71~55.09%] p<0.0001[i] (名目上のp値)	−
副次評価項目:HbA1c 6.5%以下を達成した患者	−	69(42.9%)	66(41.0%)	−	10(6.3%)	7(4.4%)	36.65% [28.37~44.93%] (探索的な解析結果)	−
副次評価項目:空腹時血糖[mg/dL][e]	177.12±29.01	131.44±30.86	135.62±31.50	173.74±30.73	170.83±37.84	174.99±40.32	−41.23±3.422 [−47.968~−34.501] p<0.0001[h] (名目上のp値)	−
	−	−42.89±2.575	−41.50±2.492	−	−1.65±2.638	1.25±3.291		
副次評価項目:7点自己測定血糖[mg/dL][f]	205.12±35.74	150.68±28.85	151.81±31.38	201.61±35.43	184.32±42.92	191.80±46.11	−34.99±3.870 [−42.604~−27.372] p<0.0001[h] (名目上のp値)	−
	−	−51.90±2.881	−53.31±3.300	−	−16.91±3.020	−9.82±3.879		
副次評価項目:体重増加を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者	−	48(29.8%)	47(29.2%)	−	28(17.5%)	24(15.0%)	12.39% [3.36~21.43%] p=0.0089[i] (名目上のp値)	14.23% [5.33~23.13%] (探索的な解析結果)
副次評価項目(参考情報):体重の変化[kg][e]	72.26±14.80	72.91±15.02	73.26±14.96	72.99±14.88	71.70±15.06	71.46±15.02	1.94±0.236 [1.479~2.407] (探索的な解析結果)	−
	−	0.62±0.177	1.00±0.234	−	−1.32±0.180	−1.53±0.185		
副次評価項目:救済治療を必要とした患者	−	1(0.6%)	3(1.9%)	−	19(11.9%)	37(23.1%)	−11.21% [−16.46~−5.96%] (探索的な解析結果)	−21.23% [−28.00~−14.46%] (探索的な解析結果)
副次評価項目:インスリン投与量[単位/日][g]	5.00±0.00	16.69±4.19	17.01±4.04	−	−	−	−	−
	−	11.69±0.330	12.01±0.318	−	−	−		

a:平均値±標準偏差、b:26週時 調整平均±標準誤差/52週時 平均値±標準誤差、c:症例数(%)、d:調整平均±標準誤差又は割合の差、e:ソリクア群(n=161)/リキシセナチド群(n=157)、f:ソリクア群(n=160)/リキシセナチド群(n=148)、g:変化量 平均値±標準誤差、h:共分散分析(固定効果:投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量:ベースラインHbA1c)、i:CMH検定(層:ランダム化時の割付け因子)

＊主要評価項目は、ベースラインから26週時までの変化量です。

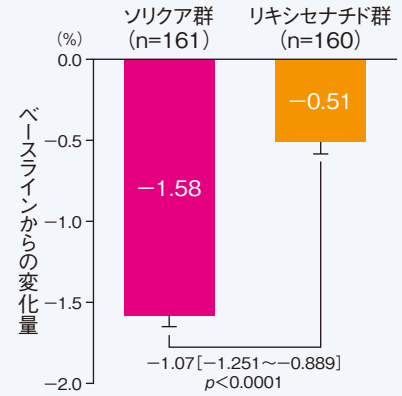
＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

2.【LixiLan JP-01試験】

(4)主要評価項目（検証的解析結果）：ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量

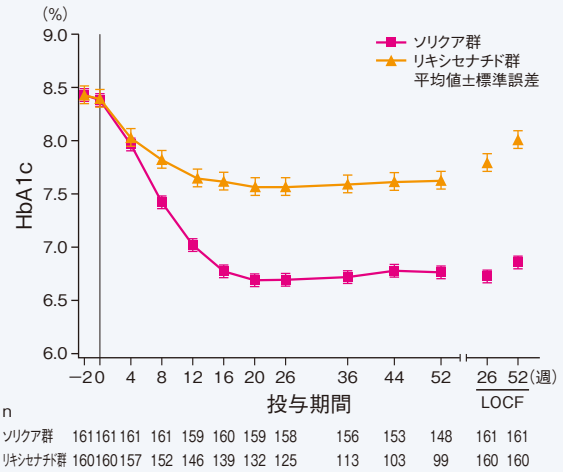
ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−1.58±0.072%、リキシセナチド群で−0.51±0.073%でした。変化量の群間差は、−1.07%（95%信頼区間：−1.251～−0.889%）であり、リキシセナチド群と比較してソリクア群でHbA1cの変化量に有意差が認められ（$p<0.0001$、共分散分析）、リキシセナチド群に対するソリクア群の優越性が検証されました。52週時までのHbA1cの推移は、以下の通りでした。

● 26週時のHbA1cの変化量（主要評価項目）



調整平均−標準誤差
群間差[95%信頼区間]
共分散分析（固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c）

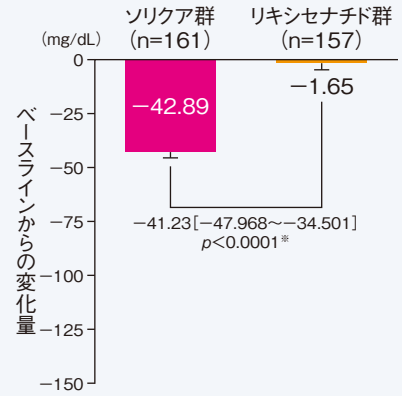
● HbA1cの推移



(5)副次評価項目：ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量

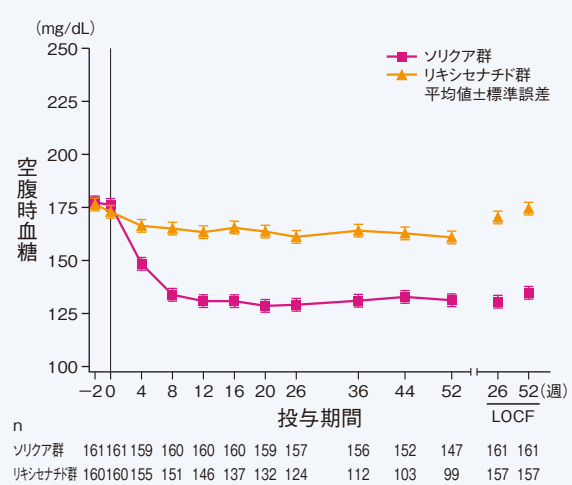
ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−42.89±2.575mg/dL、リキシセナチド群で−1.65±2.638mg/dL、変化量の群間差は−41.23mg/dL（95%信頼区間：−47.968～−34.501mg/dL）であり、リキシセナチド群と比較して有意差が認められました［$p<0.0001$（名目上のp値）、共分散分析］。52週時までの空腹時血糖の推移は、以下の通りでした。

● 26週時の空腹時血糖の変化量（＊2）



調整平均−標準誤差
群間差[95%信頼区間]
共分散分析（固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c）
※ 名目上のp値

● 空腹時血糖の推移

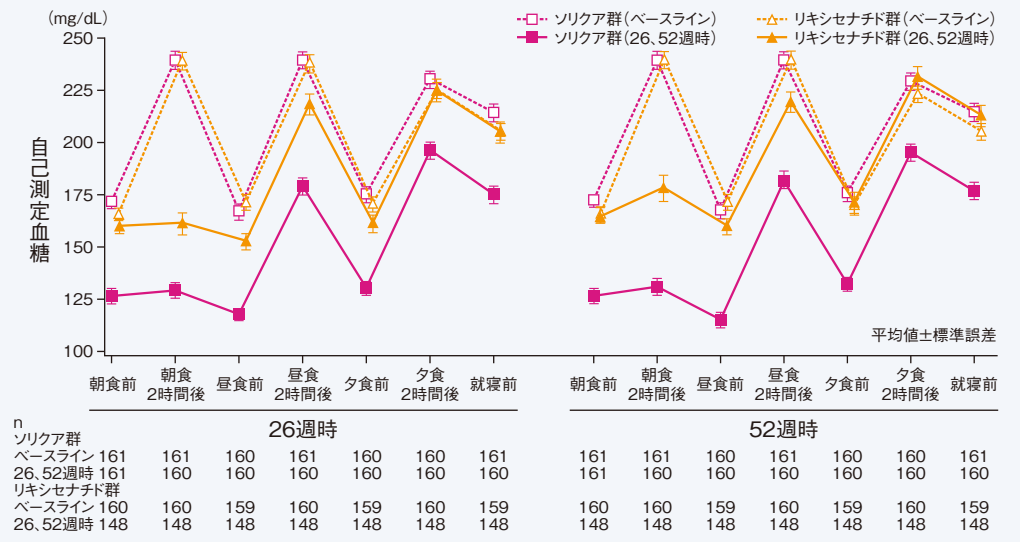


＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

2.【LixiLan JP-01試験】

(6)副次評価項目：ベースラインから26週時及び52週時までの7点自己測定血糖プロファイルの変化

ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖(1日平均)の変化量(調整平均±標準誤差)は、ソリクア群で−51.90±2.881mg/dL、リキシセナチド群で−16.91±3.020mg/dL、変化量の群間差は−34.99mg/dL (95%信頼区間：−42.604～−27.372mg/dL) であり、リキシセナチド群と比較して有意差が認められました［p<0.0001(名目上のp値)、共分散分析］。26週時及び52週時の7点自己測定血糖の推移は、以下の通りでした。



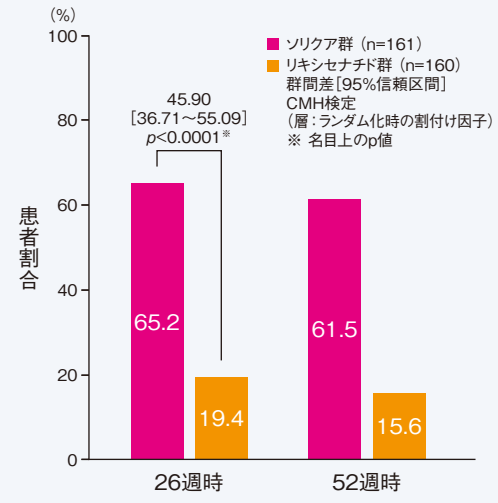
n	朝食前	朝食2時間後	昼食前	昼食2時間後	夕食前	夕食2時間後	就寝前
ソリクア群							
ベースライン 26週時	161	161	160	161	160	160	161
26、52週時 26週時	161	160	160	160	160	160	160
ベースライン 52週時	161	161	160	161	160	160	161
26、52週時 52週時	161	160	160	160	160	160	160
リキシセナチド群							
ベースライン 26週時	160	160	159	160	159	160	159
26、52週時 26週時	148	148	148	148	148	148	148
ベースライン 52週時	160	160	159	160	159	160	159
26、52週時 52週時	148	148	148	148	148	148	148

		ソリクア群(n=160)	リキシセナチド群(n=148)
26週時の7点自己測定血糖(1日平均)の変化量(＊3)	調整平均±標準誤差	−51.90±2.881mg/dL	−16.91±3.020mg/dL
	変化量の群間差［95%信頼区間］	−34.99mg/dL［−42.604～−27.372mg/dL］ p<0.0001(名目上のp値)、共分散分析(固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c)	

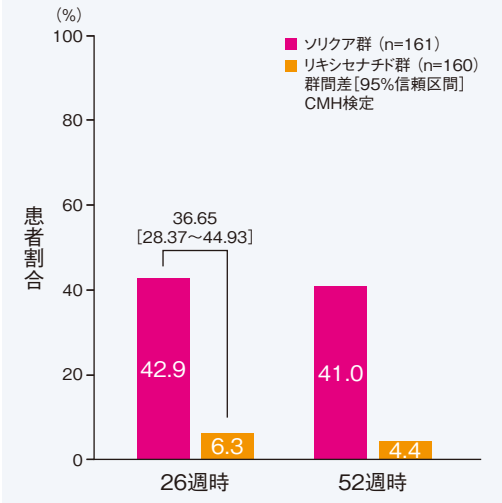
(7)副次評価項目：26週時及び52週時にHbA1cが7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合

26週時にHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、ソリクア群で65.2%、リキシセナチド群で19.4%、群間差は45.90%(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有意差が認められました［p<0.0001(名目上のp値)、CMH検定］。また、26週時にHbA1cが6.5%以下を達成した患者割合は、ソリクア群で42.9%、リキシセナチド群で6.3%でした。52週時にHbA1cが7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合は、以下の通りでした。

● HbA1cが7%未満(＊1)



● HbA1cが6.5%以下(探索的な解析結果)

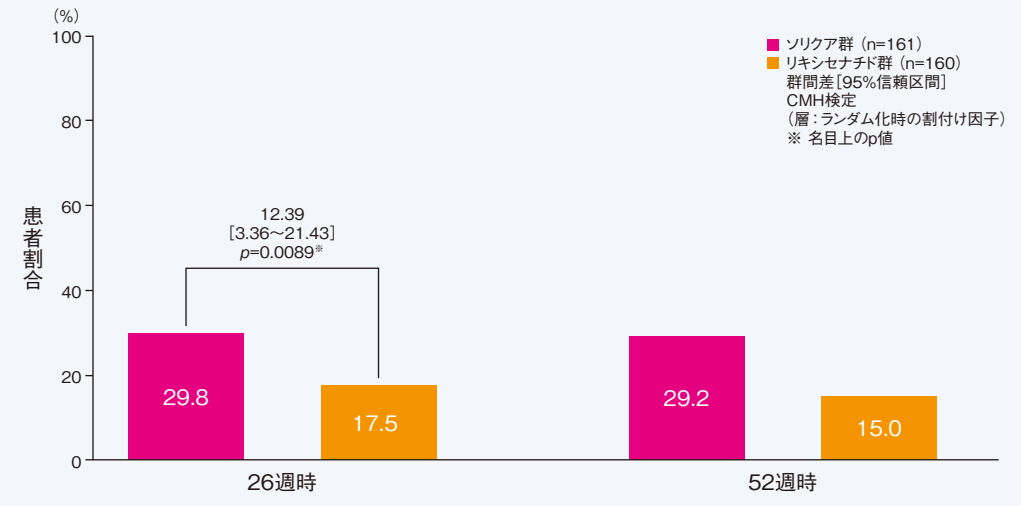


＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

2.【LixiLan JP-01試験】

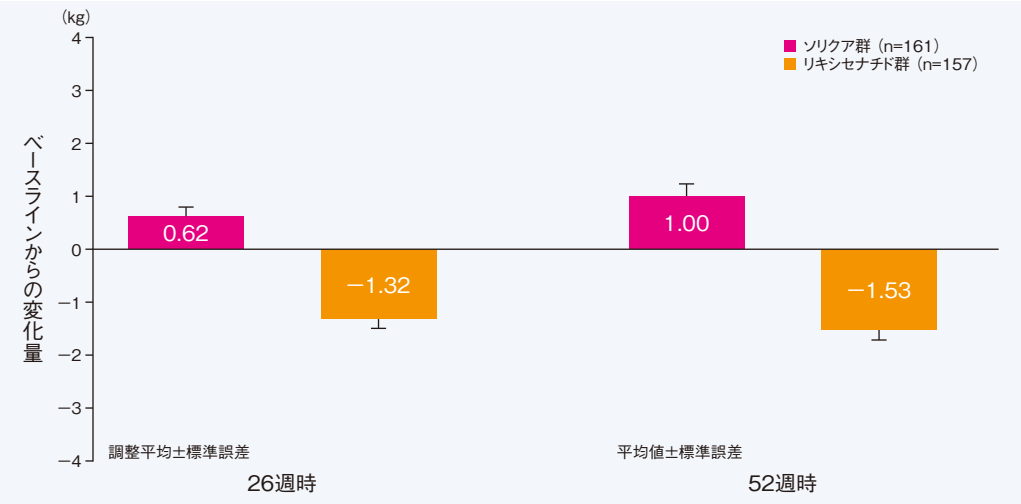
(8)副次評価項目：26週時及び52週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合(＊4)

26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、ソリクア群で29.8%、リキシセナチド群で17.5%、群間差は12.39%(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有意差が認められました［p＝0.0089（名目上のp値）、CMH検定］。52週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、以下の通りでした。



(9)副次評価項目：ベースラインから26週時及び52週時までの体重の変化量(参考情報)

ベースラインから26週時までの体重の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で0.62±0.177kg、リキシセナチド群で−1.32±0.180kgでした。ベースラインから52週時までの体重の変化量は、以下の通りでした。



2.【LixiLan JP-01試験】

(10)副次評価項目：26週時及び52週時までに救済治療を必要とした患者割合

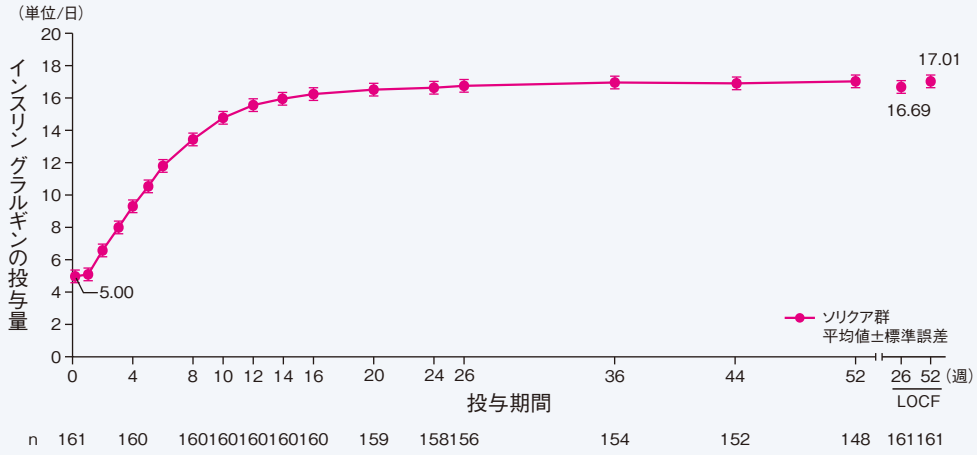
救済治療を必要とした患者は、26週時までにソリクア群で1例、リキシセナチド群で19例、52週時までにソリクア群で3例、リキシセナチド群で37例でした。

救済治療を必要とした患者	ソリクア群(n=161)	リキシセナチド群(n=160)
26週時まで	1(0.6%)	19(11.9%)
52週時まで	3(1.9%)	37(23.1%)

症例数(%)

(11)副次評価項目：投与1日目から26週時及び52週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量

ソリクア群におけるインスリン グラルギンの1日投与量（平均値±標準誤差）は、26週時で16.69±0.330単位、52週時で17.01±0.318単位でした。52週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の推移は、以下の通りでした。



● 評価時における投与量

	ソリクア群（n=161）		
	投与開始時(Day1)	26週時(LOCF)	52週時(LOCF)
平均値±標準誤差(ドーズ)	5.00±0.000	16.69±0.330	17.01±0.318

		リキシセナチド群(n=160)		
		投与開始時(Day1)	26週時	52週時
症例数(%)	10μg	160(100.0%)	12(7.5%)	12(7.5%)
	15μg	−	11(6.9%)	10(6.3%)
	20μg	−	137(85.6%)	138(86.3%)

2.【LixiLan JP-01試験】

(12)安全性

1)低血糖

52週時までに血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、ソリクア群18.0%、リキシセナチド群4.4%、1人・年あたりの発現件数はソリクア群0.80件、リキシセナチド群0.10件でした。重症低血糖、重篤な副作用として報告された低血糖及び投与中止に至った症候性低血糖は、52週間の投与期間を通じていずれの投与群においても認められませんでした。

			ソリクア群(n=161)	リキシセナチド群(n=160)
すべての低血糖		発現症例数(%)	78(48.4%)	15(9.4%)
		発現件数/人・年	2.97	0.23
重症低血糖		発現症例数(%)	0	0
		発現件数/人・年	0	0
症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	発現症例数(%)	29(18.0%)	7(4.4%)
		発現件数/人・年	0.80	0.10
	血糖値60mg/dL未満	発現症例数(%)	14(8.7%)	3(1.9%)
		発現件数/人・年	0.25	0.04
無症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	発現症例数(%)	67(41.6%)	9(5.6%)
		発現件数/人・年	2.17	0.13
	血糖値60mg/dL未満	発現症例数(%)	22(13.7%)	2(1.3%)
		発現件数/人・年	0.25	0.02

すべての低血糖：重症低血糖及び血糖値70mg/dL以下(低血糖症状の有無は問わない)のいずれかが認められた場合。
重症低血糖：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象。自己治療ができないほどの重度の神経障害や、患者自身又は他者に危害を加えるリスクがあると思われる事象などすべての発現が含まれる。
症候性低血糖：血糖値が70mg/dL以下で典型的な低血糖症状を伴う事象。低血糖の発現に起因すると考えられる臨床症状は、多汗、神経過敏、無力症、振戦、浮動性めまい、食欲亢進、動悸、頭痛、睡眠障害、錯乱、痙攣発作、意識消失、昏睡など。
無症候性低血糖：典型的な低血糖症状は伴わないが、血糖値が70mg/dL以下の事象。

2.【LixiLan JP-01試験】

2) 有害事象

①副作用

52週時までの副作用は、ソリクア群で51/161例（31.7%）、リキシセナチド群で77/160例（48.1%）に発現しました。主な副作用は、ソリクア群で悪心20例（12.4%）、下痢7例（4.3%）、腹部不快感5例（3.1%）、食欲減退、嘔吐が各4例（2.5%）、浮動性めまい、傾眠、消化不良、便秘、疲労が各3例（1.9%）、リキシセナチド群で悪心43例（26.9%）、消化不良8例（5.0%）、下痢、嘔吐が各7例（4.4%）、食欲減退、便秘が各5例（3.1%）、注射部位反応4例（2.5%）、腹痛3例（1.9%）でした。

重篤な副作用は、ソリクア群では認められませんでした。リキシセナチド群で2例（1.3%、胆汁うっ滞性黄疸、うっ血性心不全が各1例）に認められました。投与中止に至った副作用は、ソリクア群で1例（0.6%、悪心）、リキシセナチド群で18例（11.3%、悪心8例、注射部位反応2例、好中球減少症、食欲減退、うっ血性心不全、下痢、嘔吐、消化不良、舌不快感、胆汁うっ滞性黄疸、全身性皮疹、ALT増加が各1例）に認められました。

死亡に至った副作用は、ソリクア群では認められませんでした。リキシセナチド群で1例（0.6%、うっ血性心不全）に認められました。

副作用 器官大分類/基本語	発現症例数	
	ソリクア群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
全副作用	**51 (31.7%)**	**77 (48.1%)**
感染症及び寄生虫症	**2 (1.2%)**	**1 (0.6%)**
胃腸炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)
血液及びリンパ系障害	**1 (0.6%)**	**1 (0.6%)**
貧血	1 (0.6%)	0
好中球減少症	0	1 (0.6%)
代謝及び栄養障害	**4 (2.5%)**	**5 (3.1%)**
食欲減退	4 (2.5%)	5 (3.1%)
神経系障害	**8 (5.0%)**	**5 (3.1%)**
浮動性めまい	3 (1.9%)	2 (1.3%)
傾眠	3 (1.9%)	0
振戦	2 (1.2%)	0
体位性めまい	1 (0.6%)	0
味覚異常	1 (0.6%)	2 (1.3%)
頭痛	0	1 (0.6%)
眼障害	**1 (0.6%)**	**1 (0.6%)**
糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
心臓障害	**0**	**1 (0.6%)**
うっ血性心不全	0	1 (0.6%)
胃腸障害	**35 (21.7%)**	**58 (36.3%)**
悪心	20 (12.4%)	43 (26.9%)
下痢	7 (4.3%)	7 (4.4%)
嘔吐	4 (2.5%)	7 (4.4%)
腹部不快感	5 (3.1%)	2 (1.3%)
消化不良	3 (1.9%)	8 (5.0%)
便秘	3 (1.9%)	5 (3.1%)
腹痛	0	3 (1.9%)
上腹部痛	2 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (0.6%)	1 (0.6%)
心窩部不快感	1 (0.6%)	0
おくび	1 (0.6%)	0
舌不快感	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	**1 (0.6%)**	**1 (0.6%)**
脂肪肝	1 (0.6%)	0
胆石症	0	1 (0.6%)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.6%)

副作用 器官大分類/基本語	発現症例数	
	ソリクア群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
皮膚及び皮下組織障害	**6 (3.7%)**	**1 (0.6%)**
多汗症	2 (1.2%)	0
冷汗	2 (1.2%)	0
そう痒症	1 (0.6%)	0
発疹	1 (0.6%)	0
全身性皮疹	0	1 (0.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**11 (6.8%)**	**11 (6.9%)**
疲労	3 (1.9%)	2 (1.3%)
空腹	2 (1.2%)	0
注射部位反応	1 (0.6%)	4 (2.5%)
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)
無力症	1 (0.6%)	0
異常感	1 (0.6%)	0
注射部位内出血	1 (0.6%)	0
注射部位腫脹	1 (0.6%)	0
注射部位そう痒感	0	2 (1.3%)
歩行障害	0	1 (0.6%)
注射部位疼痛	0	1 (0.6%)
注射部位発疹	0	1 (0.6%)
臨床検査	**3 (1.9%)**	**5 (3.1%)**
リパーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
体重増加	1 (0.6%)	0
血中トリプシン増加	1 (0.6%)	0
膵酵素増加	1 (0.6%)	0
γ-GTP増加	0	1 (0.6%)
体重減少	0	1 (0.6%)
ALT増加	0	1 (0.6%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.6%)

症例数（%）、MedDRA 20.1.

2.【LixiLan JP-01試験】

②胃腸障害

52週時までに胃腸障害を発現した患者は、ソリクア群58/161例(36.0%)、リキシセナチド群80/160例(50.0%)でした。最も多く認められた事象は、悪心[ソリクア群24例(14.9%)、リキシセナチド群45例(28.1%)]でした。いずれの投与群においても胃腸障害の多くは26週時までに認められました[ソリクア群47例(29.2%)、リキシセナチド群68例(42.5%)]。重篤な胃腸障害は、ソリクア群では認められませんでした。リキシセナチド群で1例(0.6%、急性膵炎)に認められました。胃腸障害で治験薬の投与中止に至った患者は、ソリクア群2例(1.2%)、リキシセナチド群13例(8.1%)で、すべて26週時までに認められました。胃腸障害による死亡例はいずれの群においても認められませんでした。

● 悪心の初回発現までの期間

	ソリクア群(n=161)	リキシセナチド群(n=160)
1週	2(1.2%)	18(11.3%)
2週	4(2.5%)	19(11.9%)
3週	6(3.7%)	29(18.1%)
4週	10(6.2%)	33(20.6%)
5週		35(21.9%)
6週	11(6.8%)	37(23.1%)
7週	12(7.5%)	39(24.4%)
8週		40(25.0%)
9週	13(8.1%)	
10週		41(25.6%)
11週	14(8.7%)	
12週	15(9.3%)	42(26.3%)
13週		
14週	17(10.6%)	43(26.9%)
15週		
16週	18(11.2%)	
17週	19(11.8%)	
18週		
19週		
20週		
21週	20(12.4%)	
22週		
23週	22(13.7%)	
24週		
25週	23(14.3%)	
26週		

	ソリクア群(n=161)	リキシセナチド群(n=160)
27週	23(14.3%)	43(26.9%)
28週		44(27.5%)
29週		
30週		
31週		
32週		
33週		
34週		
35週	24(14.9%)	
36週		
37週		
38週		
39週		
40週		
41週		
42週		
43週		
44週		
45週		
46週		
47週		
48週		
49週		45(28.1%)
50週		
51週		
52週		
>52週		

累積発現症例数(%)

● 悪心の週ごとの発現割合

	ソリクア群		リキシセナチド群	
	曝露患者数	症例数(%)	曝露患者数	症例数(%)
0-1週	161	2(1.2%)	160	18(11.3%)
1-2週	161	2(1.2%)	159	1(0.6%)
2-3週	161	2(1.2%)	156	12(7.7%)
3-4週	161	5(3.1%)	154	5(3.2%)
4-5週	161	0	154	3(1.9%)
5-6週	161	1(0.6%)	154	3(1.9%)
6-7週	160	1(0.6%)	153	3(2.0%)
7-8週	160	0	152	2(1.3%)
8-9週	160	1(0.6%)	152	1(0.7%)
9-10週	160	0	151	1(0.7%)
10-11週	160	1(0.6%)	149	1(0.7%)
11-12週	160	1(0.6%)	148	1(0.7%)
12-13週	160	0	147	1(0.7%)
13-14週	160	2(1.3%)	147	1(0.7%)
14-15週	160	1(0.6%)	147	0
15-16週	160	1(0.6%)	146	0
16-17週	160	2(1.3%)	146	0
17-18週	160	1(0.6%)	144	1(0.7%)
18-19週	160	0	143	0
19-20週	160	0	143	0
20-21週	160	1(0.6%)	143	1(0.7%)
21-22週	159	0	142	0
22-23週	158	2(1.3%)	142	0
23-24週	158	0	142	0
24-25週	157	1(0.6%)	142	0
25-26週	157	0	142	0

	ソリクア群		リキシセナチド群	
	曝露患者数	症例数(%)	曝露患者数	症例数(%)
26-27週	157	0	141	1(0.7%)
27-28週	157	0	140	1(0.7%)
28-29週	155	0	138	0
29-30週	155	0	138	0
30-31週	155	0	137	0
31-32週	155	0	136	0
32-33週	155	0	136	0
33-34週	155	0	136	0
34-35週	155	1(0.6%)	136	0
35-36週	155	0	136	0
36-37週	155	0	136	0
37-38週	154	0	136	0
38-39週	154	0	135	0
39-40週	154	0	135	0
40-41週	153	0	135	0
41-42週	153	0	135	0
42-43週	153	0	135	1(0.7%)
43-44週	153	0	135	0
44-45週	152	0	135	0
45-46週	152	0	135	0
46-47週	152	1(0.7%)	135	0
47-48週	151	0	135	0
48-49週	151	0	135	1(0.7%)
49-50週	151	0	134	0
50-51週	151	0	134	0
51-52週	151	0	134	0
>52週	136	0	126	0

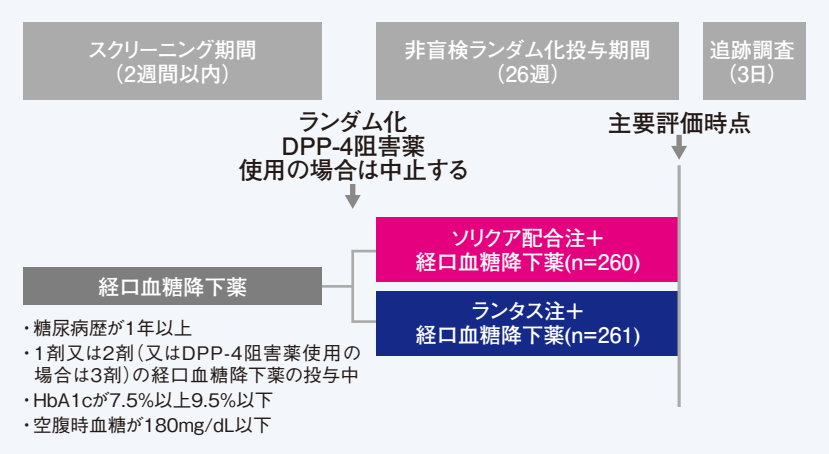
3.【LixiLan JP-02試験】

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Ⅲ相試験(基礎インスリン製剤との比較)(検証試験):EFC14114

6) 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)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)
7) Terauchi Y, et al.: Diabetes Obes Metab 22(Suppl 4): 14-23, 2020
(本試験はサノフィの資金により実施された。著者にサノフィより講演料・研究費を受領している者と、サノフィの社員5名が含まれる。)

(1)試験方法

目　的:＜主要目的＞
ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量について、インスリン グラルギン(以下、ランタス注)に対するソリクア配合注の優越性を検証する。
＜副次目的＞
26週間のランタス注に対するソリクア配合注の有効性を評価する。また、各投与群における26週間の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
試験デザイン:ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間、多施設共同第Ⅲ相試験
対　象:食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬※1の投与で血糖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521例(ソリクア群:260例、ランタス群:261例)
方　法:対象患者をソリクア群又はランタス群に1:1に無作為に割付け、ソリクア配合注を1日1回朝食前、ランタス注を1日1回朝食前又は就寝前に、26週間皮下投与した。
＜ソリクア群の用法及び用量＞
開始用量:ソリクア配合注5ドーズを1日1回(朝食前1時間以内)、1週間投与した。
用量調節:1週後からは、用量調節アルゴリズム※2に従い1週間に1回用量調節した。1日最大投与量は、20ドーズとした。
＜ランタス群の用法及び用量＞
開始用量:インスリン グラルギン5単位を1日1回(朝食前又は就寝前)、毎日ほぼ同時刻に1週間投与した。
用量調節:1週後からは、ソリクア配合注と同一の用量調節アルゴリズムに従い1週間に1回用量調節した。許容される1日最大投与量は、20単位とした。
＜併用薬＞
基礎治療:経口血糖降下薬※3のうち、最大2剤まで投与した。DPP-4阻害薬は割付け時に中止した。
救済治療:HbA1cが事前に規定した基準値(12週以降に8.5%)を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内にHbA1cを低下させるためにソリクア群で20ドーズ又はランタス群で20単位を超える1日投与量が必要な場合は、救済治療の追加を検討できることとした。



※1:メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-GI、SGLT2阻害剤、SU剤、速効型インスリン分泌促進剤、DPP-4阻害薬
※2:用量調節アルゴリズム
空腹時血糖値の目標範囲:80～100mg/dL

直近3日間における空腹時血糖値の中央値	ソリクア配合注	ランタス注
140mg/dL超	+2ドーズ/日	+2単位/日
100mg/dL超 140mg/dL以下	+1ドーズ/日	+1単位/日
80mg/dL以上 100mg/dL以下	変更なし	変更なし
60mg/dL以上 80mg/dL未満	−2ドーズ/日	−2単位/日
60mg/dL未満又は前週に2件以上の症候性低血糖あるいは1件の重症低血糖が発現した場合	−3ドーズ/日以上又は医師の判断で調節	−3単位/日以上又は医師の判断で調節

※3:メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、α-GI、SGLT2阻害剤、SU剤、速効型インスリン分泌促進剤

3.【LixiLan JP-02試験】

評価項目：有効性：
＜主要評価項目＞
- ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量（検証的解析項目）

＜副次評価項目＞＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目
- 26週時にHbA1cが7%未満（＊1）又は6.5%以下を達成した患者割合
- ベースラインから26週時までの食後2時間血糖及びグルコースエクスカーション※4（＊2）の変化量
- ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖プロファイルの変化［各時点］［1日の平均値（＊3）］
- 26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合（＊4）
- ベースラインから26週時までの体重の変化量（＊5）
- 26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合（＊6）
- 投与1日目から26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量（＊7）
- 26週時にHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合（＊8）
- ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量（＊9）
- 26週時までに救済治療を必要とした患者割合

安全性：
低血糖、有害事象※5、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性　等

解析計画：有効性解析：
有効性解析はmITT集団を対象に行った。
mITT集団は、治験薬を1回以上投与され、いずれかの有効性変数について、ベースライン時と1つ以上のベースライン後測定値の両方を有する患者の集団とし、実際に投与された投与群に基づいて解析した。
＜主要評価項目＞
主要評価項目の解析は、投与群、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無）を固定効果、ベースライン時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行った。26週時のHbA1cが欠測の場合はLOCF法を用いて、26週の治験薬投与期間で最後に測定されたベースライン後の測定値を26週時の測定値として補完した。統計的検定は有意水準5%での両側検定とした。
＜副次評価項目＞
連続変数は、主要評価項目の解析と同様に投与群、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無）を固定効果、ベースライン時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行った。投与群間の差及びその95%信頼区間も共分散分析モデルを用いて推定した。カテゴリー変数は、ランダム化時の割付け因子（スクリーニング時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のDPP-4阻害薬の使用の有無）を層としたCMH検定を行った。主要評価項目に対する検定が有意水準5%で統計的有意であった場合、事前に規定した副次評価項目（＊1～9）について、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて検定を行った。検定は、＊1→＊2→＊3→＊4→＊5→＊6→＊7→＊8→＊9の順とし、有意水準5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。
安全性解析：
安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。
安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を1回以上投与されたすべての患者の集団とし、実際に投与された投与群に基づいて解析した。
治験薬の初回投与日から最終投与日の3日後までに発現、悪化又は重篤化した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

※4：空腹時血糖とそれに対応する食後2時間血糖の差
※5：胃腸障害はGLP-1受容体作動薬で多く報告されている副作用であるため、リキシセナチドを配合したソリクア配合注においても胃腸障害に関する有害事象について注意深く評価を行った。

3.【LixiLan JP-02試験】

(2)患者背景

		ソリクア群(n=260)	ランタス群(n=261)
年齢[歳]		59.2±11.0	60.2±10.3
性別	男性	174(66.9%)	167(64.0%)
	女性	86(33.1%)	94(36.0%)
糖尿病の罹患期間[年]		8.88±6.49	9.61±6.74
2型糖尿病発症年齢[歳]		50.3±10.3	50.6±10.5
スクリーニング時のHbA1c[%]		8.18±0.52	8.12±0.46
ベースライン時のBMI[kg/m^2]		26.20±4.30	25.87±4.33
スクリーニング時のDPP-4阻害薬使用患者		130(50.0%)	133(51.0%)
ベースライン時の経口血糖降下薬の使用患者	使用なし	3(1.2%)	1(0.4%)
	1剤使用	99(38.1%)	82(31.4%)
	2剤使用	123(47.3%)	141(54.0%)
	3剤使用注)	35(13.5%)	37(14.2%)

平均値±標準偏差又は症例数(%)

注) 3剤使用のうち、DPP4-阻害薬は割付け時に中止し、投与期間中は2剤使用であった。

(3)26週時の結果概要

	ソリクア群(n=260)		ランタス群(n=261)		群間差[d] [95%信頼区間]	p値
	開始時[a]	26週時[a]	開始時[a]	26週時[a]		
	変化量[b]又は症例数[c]		変化量[b]又は症例数[c]			
主要評価項目：HbA1c[%][e]	8.08±0.51	6.66±0.68	8.01±0.44	7.26±0.77	−0.63±0.060 [−0.749～−0.514]	$p<0.0001$[k] (検証的解析結果)
	−1.40±0.042		−0.76±0.043			
副次評価項目：HbA1c 7%未満を達成した患者[f]	186(71.5%)		100(38.5%)		32.94% [25.08～40.80%]	$p<0.0001$[l] (名目上のp値)
副次評価項目：HbA1c 6.5%以下を達成した患者[f]	137(52.7%)		47(18.1%)		34.49% [26.96～42.03%]	− (探索的な解析結果)
副次評価項目：食後2時間血糖[mg/dL][g]	241.39±42.91	131.01±46.94	238.53±42.40	216.49±50.96	−86.07±4.183 [−94.289～−77.853]	− (探索的な解析結果)
	−109.60±2.987		−23.53±2.959			
副次評価項目：グルコースエクスカーション[mg/dL][g]	84.46±37.76	6.06±42.86	78.81±37.93	83.97±42.03	−80.15±3.500 [−87.027～−73.273]	$p<0.0001$[k] (名目上のp値)
	−76.77±2.496		3.38±2.473			
副次評価項目：7点自己測定血糖[mg/dL][h]	184.50±27.84	141.86±23.63	183.34±25.77	166.16±33.21	−24.56±2.425 [−29.324～−19.795]	$p<0.0001$[k] (名目上のp値)
	−42.38±1.732		−17.82±1.718			
副次評価項目：体重増加を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者[f]	92(35.4%)		30(11.5%)		23.86% [16.93～30.79%]	$p<0.0001$[l] (名目上のp値)
副次評価項目（参考情報）：体重の変化[kg][e]	70.72±14.08	70.97±14.02	69.10±13.19	70.45±13.13	−1.06±0.221 [−1.498～−0.630]	$p<0.0001$[k] (名目上のp値)
	0.26±0.157		1.33±0.157			
副次評価項目：体重増加及び低血糖[i]を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者[f]	80(30.8%)		26(10.0%)		20.78% [14.15～27.41%]	$p<0.0001$[l] (名目上のp値)
副次評価項目：インスリン投与量[単位/日][f]	5.00±0.00	15.10±5.01	5.00±0.00	17.30±4.21	−2.20±0.407 [−3.004～−1.406]	$p<0.0001$[k] (名目上のp値)
	10.11±0.289		12.31±0.290			
副次評価項目：低血糖[i]を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者[f]	156(60.0%)		90(34.6%)		25.28% [17.14～33.41%]	$p<0.0001$[l] (名目上のp値)
副次評価項目：空腹時血糖[mg/dL][j]	156.93±24.90	125.79±25.37	158.34±23.61	133.35±30.50	−7.09±2.376 [−11.756～−2.422]	$p=0.0030$[k] (名目上のp値)
	−31.84±1.693		−24.75±1.687			
副次評価項目：救済治療を必要とした患者[f]	2(0.8%)		4(1.5%)		−0.76% [−2.98～1.45%]	− (探索的な解析結果)

a：平均値±標準偏差、b：調整平均±標準誤差、c：症例数(%)、d：調整平均±標準誤差又は割合の差、e：ソリクア群 (n=259) /ランタス群 (n=260)、f：ソリクア群 (n=260) /ランタス群 (n=260)、g：ソリクア群 (n=248) /ランタス群 (n=252)、h：ソリクア群 (n=250) /ランタス群 (n=255)、i：血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖、j：ソリクア群 (n=258) /ランタス群 (n=260)、k：共分散分析 (固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c)、l：CMH検定 (層：ランダム化時の割付け因子)

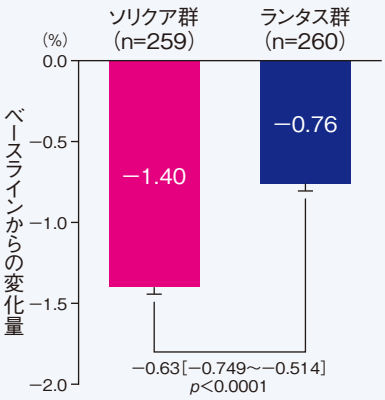
＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

3.【LixiLan JP-02試験】

(4)主要評価項目（検証的解析結果）：ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量

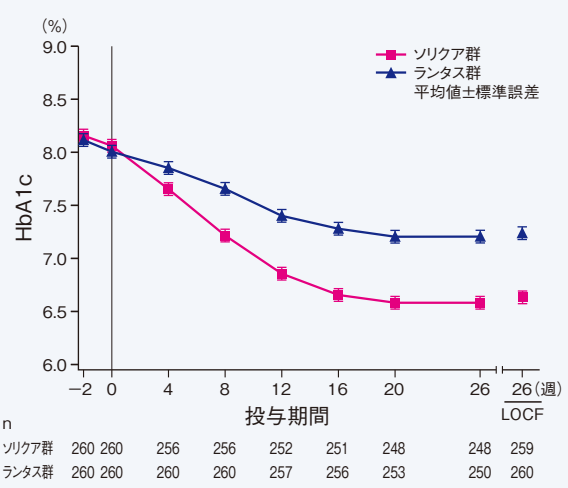
ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量(調整平均±標準誤差)は、ソリクア群で−1.40±0.042%、ランタス群で−0.76±0.043%でした。HbA1cの変化量の群間差は、−0.63%（95%信頼区間：−0.749〜−0.514%）であり、ランタス群と比較してソリクア群でHbA1cの変化量に有意差が認められ($p<0.0001$、共分散分析)、ランタス群に対するソリクア群の優越性が検証されました。26週時までのHbA1cの推移は、以下の通りでした。

● 26週時のHbA1cの変化量（主要評価項目）



調整平均−標準誤差
群間差[95%信頼区間]
共分散分析
（固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/
共変量：ベースラインHbA1c）

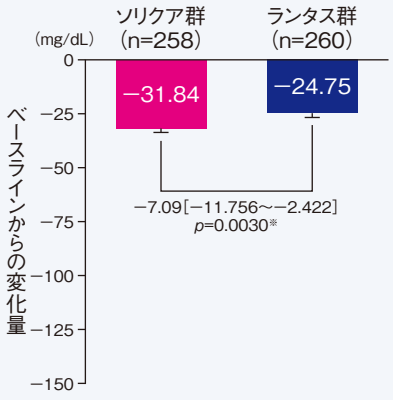
● HbA1cの推移



(5)副次評価項目：ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量

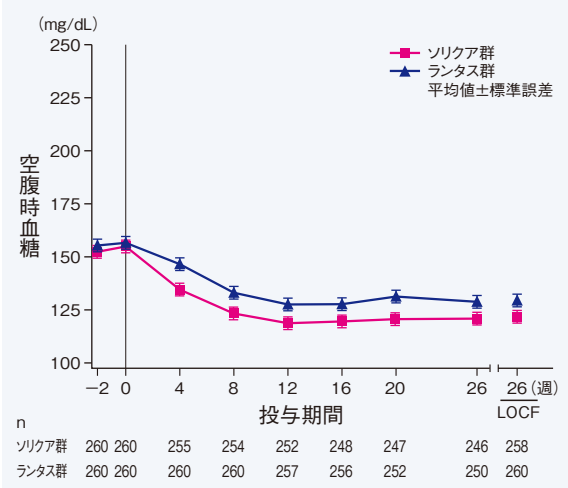
ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−31.84±1.693mg/dL、ランタス群で−24.75±1.687mg/dL、変化量の群間差は−7.09mg/dL（95%信頼区間：−11.756〜−2.422mg/dL）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[$p=0.0030$（名目上のp値）、共分散分析]。26週時までの空腹時血糖の推移は、以下の通りでした。

● 26週時の空腹時血糖の変化量（＊9）



調整平均−標準誤差
群間差[95%信頼区間]
共分散分析(固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/
共変量：ベースラインHbA1c)
※ 名目上のp値

● 空腹時血糖の推移



＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

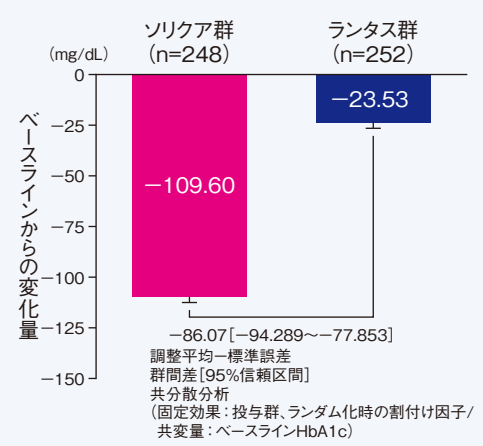
3.【LixiLan JP-02試験】

(6)副次評価項目：ベースラインから26週時までの食後2時間血糖及びグルコースエクスカーションの変化量

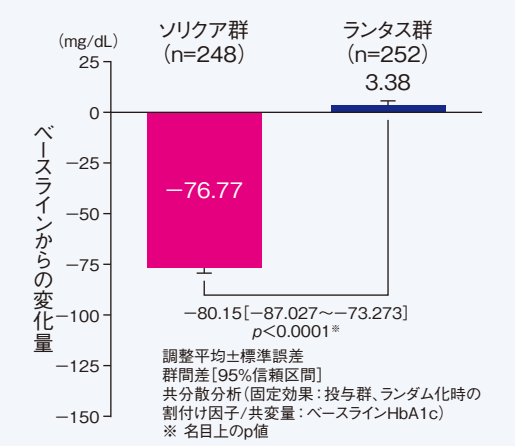
ベースラインから26週時までの標準食負荷試験での食後2時間血糖の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−109.60±2.987mg/dL、ランタス群で−23.53±2.959mg/dL、変化量の群間差は−86.07mg/dL（95%信頼区間：−94.289～−77.853mg/dL）でした。

ベースラインから26週時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（空腹時血糖とそれに対応する食後2時間血糖の差）の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−76.77±2.496mg/dL、ランタス群で3.38±2.473mg/dLでした。変化量の群間差は−80.15mg/dL（95%信頼区間：−87.027～−73.273mg/dL）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001（名目上のp値）、共分散分析]。

● 26週時の食後2時間血糖の変化量（探索的な解析結果）

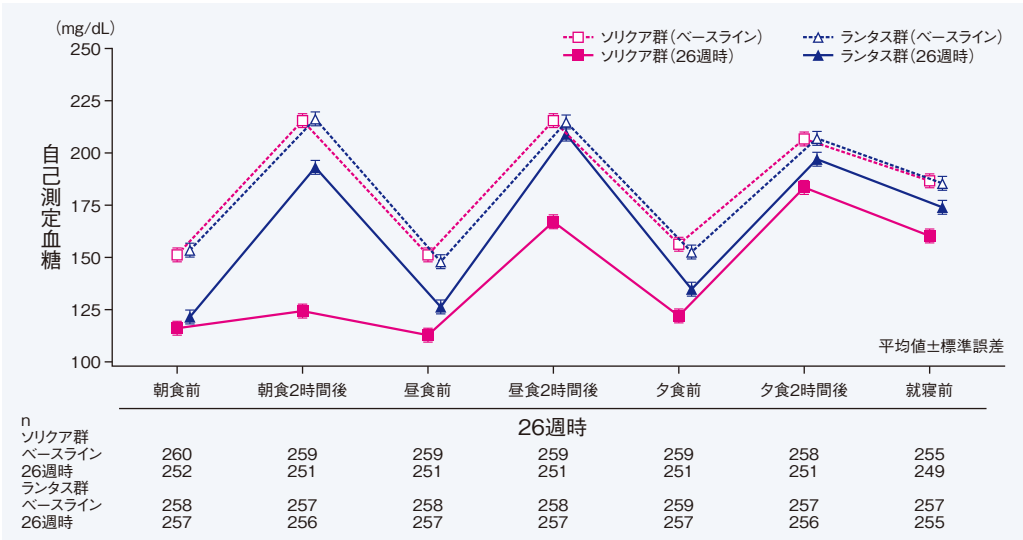


● 26週時の食後2時間グルコースエクスカーションの変化量(※2)



(7)副次評価項目：ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖プロファイルの変化

ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖（1日平均）の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−42.38±1.732mg/dL、ランタス群で−17.82±1.718mg/dL、変化量の群間差は−24.56mg/dL（95%信頼区間：−29.324～−19.795mg/dL）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001（名目上のp値）、共分散分析]。26週時の7点自己測定血糖の推移は、以下の通りでした。



n	朝食前	朝食2時間後	昼食前	昼食2時間後	夕食前	夕食2時間後	就寝前
ソリクア群							
ベースライン	260	259	259	259	259	258	255
26週時	252	251	251	251	251	251	249
ランタス群							
ベースライン	258	257	258	258	259	257	257
26週時	257	256	257	257	257	256	255

		ソリクア群(n=250)	ランタス群(n=255)
26週時の7点自己測定血糖(1日平均)の変化量(＊3)	調整平均±標準誤差	−42.38±1.732mg/dL	−17.82±1.718mg/dL
	変化量の群間差[95%信頼区間]	−24.56mg/dL[−29.324～−19.795mg/dL] p<0.0001（名目上のp値）、共分散分析（固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c）	

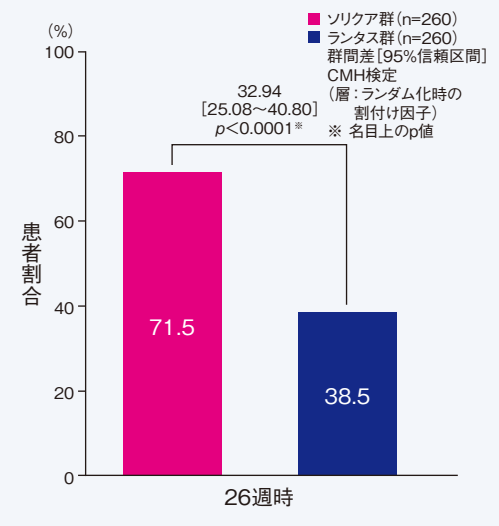
＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

3.【LixiLan JP-02試験】

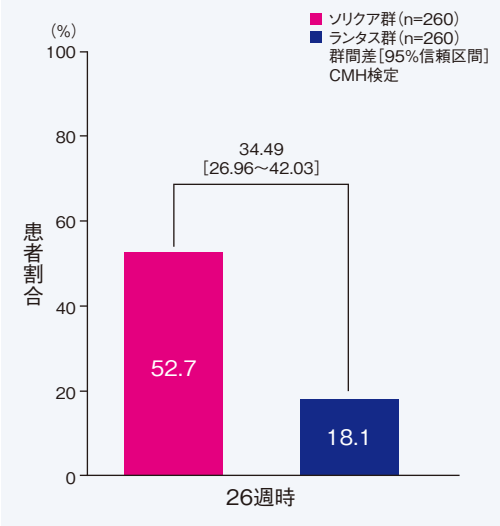
(8)副次評価項目：26週時にHbA1cが7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合

26週時にHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、ソリクア群で71.5%、ランタス群で38.5%、群間差は32.94%(95%信頼区間：25.08～40.80%)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001(名目上のp値)、CMH検定]。
また、26週時にHbA1cが6.5%以下を達成した患者割合は、ソリクア群で52.7%、ランタス群で18.1%でした。

● HbA1cが7%未満(＊1)

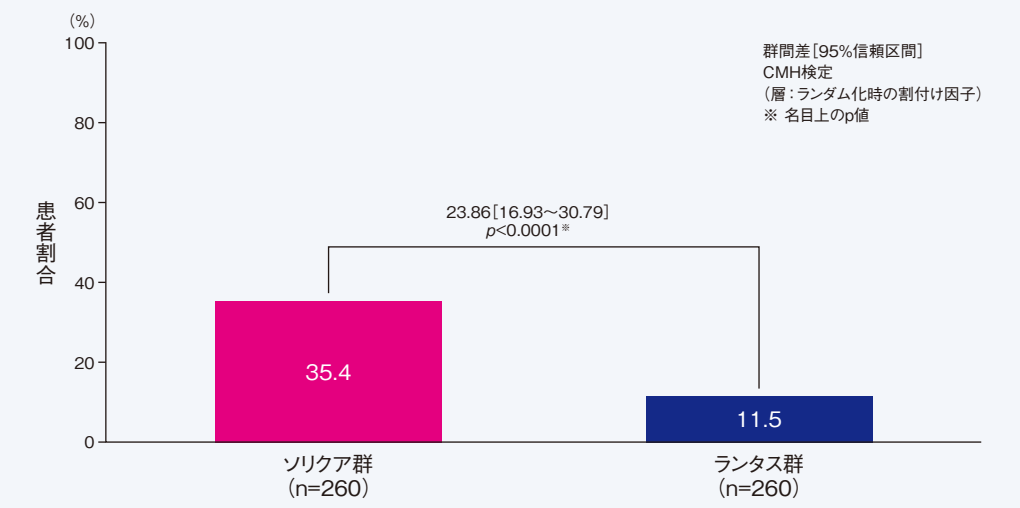


● HbA1cが6.5%以下(探索的な解析結果)



(9)副次評価項目：26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合(＊4)

26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、ソリクア群で35.4%、ランタス群で11.5%、群間差は23.86%(95%信頼区間：16.93～30.79%)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001(名目上のp値)、CMH検定]。

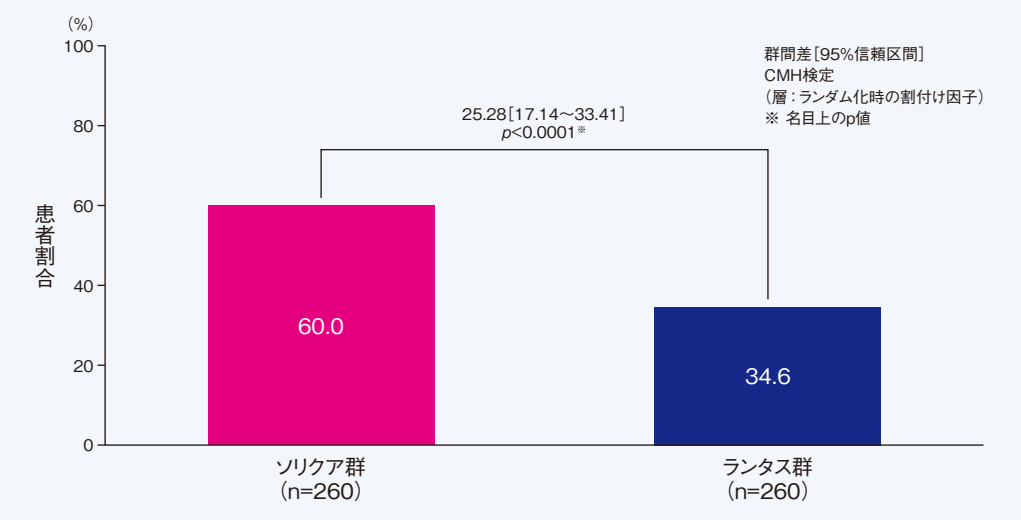


＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

3.【LixiLan JP-02試験】

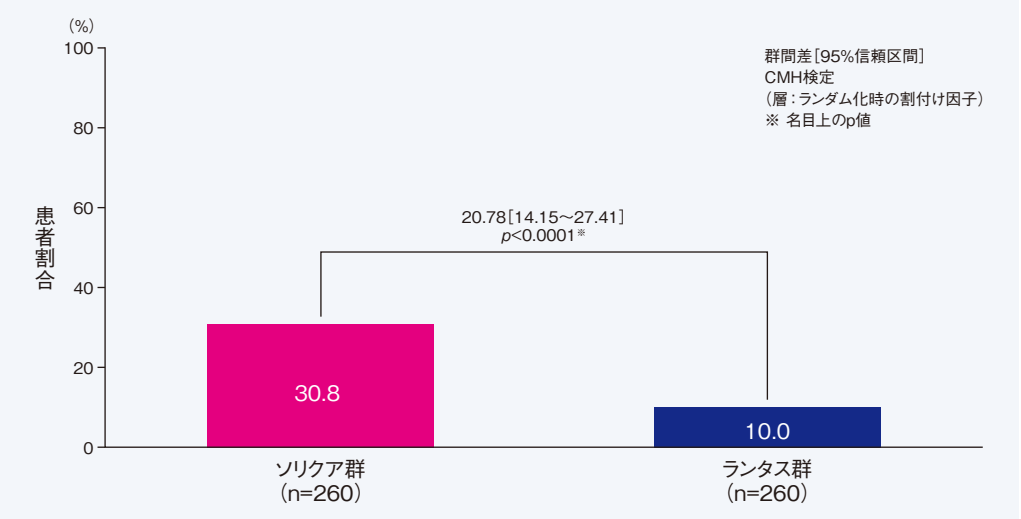
(10)副次評価項目：26週時にHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合(＊8)

26週時にHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合は、ソリクア群で60.0%、ランタス群で34.6%、群間差は25.28%（95%信頼区間：17.14～33.41%）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001（名目上のp値）、CMH検定]。



(11)副次評価項目：26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合(＊6)

26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合は、ソリクア群で30.8%、ランタス群で10.0%、群間差は20.78%（95%信頼区間：14.15～27.41%）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001（名目上のp値）、CMH検定]。

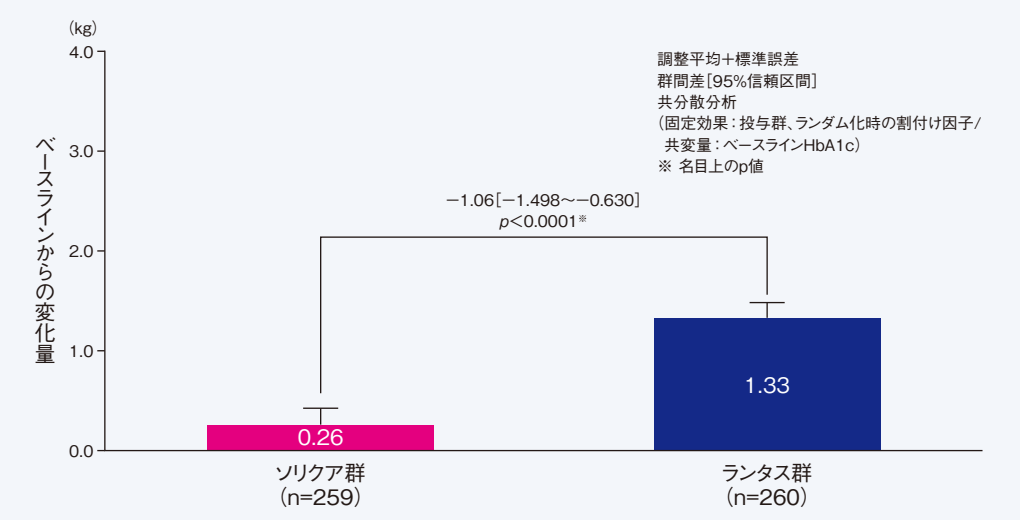


＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

3.【LixiLan JP-02試験】

(12)副次評価項目：ベースラインから26週時までの体重の変化量(＊5)（参考情報）

ベースラインから26週時までの体重の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で0.26±0.157kg、ランタス群で1.33±0.157kgでした。



(13)副次評価項目：26週時までに救済治療を必要とした患者割合

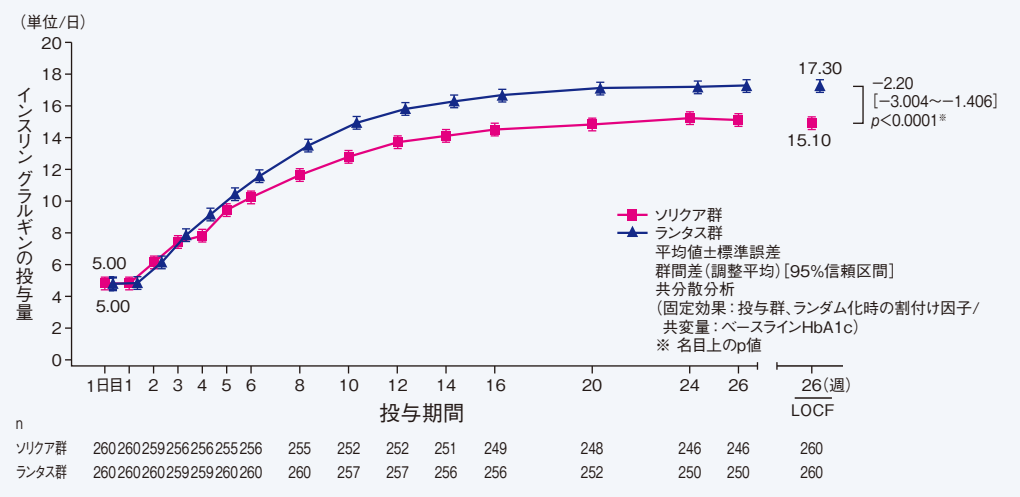
救済治療を必要とした患者は、26週時までにソリクア群で2例(0.8%)、ランタス群で4例(1.5%)でした。

救済治療を必要とした患者	ソリクア群(n=260)	ランタス群(n=260)
26週時まで	2(0.8%)	4(1.5%)

症例数(%)

(14)副次評価項目：投与1日目から26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量(＊7)

投与1日目から26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で10.11±0.289単位、ランタス群で12.31±0.290単位、群間差は−2.20単位（95%信頼区間：−3.004～−1.406単位）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001（名目上のp値）、共分散分析]。26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の推移は、以下の通りでした。



3.【LixiLan JP-02試験】

(15)安全性

1)低血糖

26週時までに血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、ソリクア群14.2%、ランタス群12.3%、1人・年あたりの発現件数はソリクア群0.73件、ランタス群0.54件でした。重症低血糖及び重篤な副作用として報告された低血糖はいずれの投与群においても認められませんでした。症候性低血糖による投与中止は、ランタス群の1例に認められました。

			ソリクア群(n=260)	ランタス群(n=261)
すべての低血糖		発現症例数(%)	112(43.1%)	89(34.1%)
		発現件数/人・年	3.06	2.52
重症低血糖		発現症例数(%)	0	0
		発現件数/人・年	0	0
症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	発現症例数(%)	37(14.2%)	32(12.3%)
		発現件数/人・年	0.73	0.54
	血糖値60mg/dL未満	発現症例数(%)	21(8.1%)	7(2.7%)
		発現件数/人・年	0.29	0.09
無症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	発現症例数(%)	97(37.3%)	78(29.9%)
		発現件数/人・年	2.33	1.98
	血糖値60mg/dL未満	発現症例数(%)	22(8.5%)	16(6.1%)
		発現件数/人・年	0.31	0.30

すべての低血糖：重症低血糖及び血糖値70mg/dL以下（低血糖症状の有無は問わない）のいずれかが認められた場合。
重症低血糖：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象。自己治療ができないほどの重度の神経障害や、患者自身又は他者に危害を加えるリスクがあると思われる事象などすべての発現が含まれる。
症候性低血糖：血糖値が70mg/dL以下で典型的な低血糖症状を伴う事象。低血糖の発現に起因すると考えられる臨床症状は、多汗、神経過敏、無力症、振戦、浮動性めまい、食欲亢進、動悸、頭痛、睡眠障害、錯乱、痙攣発作、意識消失、昏睡など。
無症候性低血糖：典型的な低血糖症状は伴わないが、血糖値が70mg/dL以下の事象。

3.【LixiLan JP-02試験】

2）有害事象

①副作用

26週時までの副作用は、ソリクア群で69/260例（26.5%）、ランタス群で16/261例（6.1%）に認められました。主な副作用は、ソリクア群で悪心20例（7.7%）、腹部不快感8例（3.1%）、食欲減退7例（2.7%）、下痢、便秘、消化不良が各6例（2.3%）、疲労5例（1.9%）、浮動性めまい、嘔吐、注射部位反応が各4例（1.5%）、多汗症3例（1.2%）であり、ランタス群で多汗症4例（1.5%）、疲労3例（1.1%）でした。

重篤な副作用は、ソリクア群で1例（0.4%、大腸ポリープ）に認められました。ランタス群では認められませんでした。投与中止に至った副作用は、ソリクア群で2例（0.8%、悪心2例、腹部膨満1例）でした。ランタス群では認められませんでした。死亡に至った副作用は、いずれの群においても認められませんでした。

副作用（器官大分類/基本語）	発現症例数	
	ソリクア群（n=260）	ランタス群（n=261）
全副作用	69（26.5%）	16（6.1%）
感染症及び寄生虫症	3（1.2%）	0
帯状疱疹	1（0.4%）	0
胃腸炎	1（0.4%）	0
蜂巣炎	1（0.4%）	0
代謝及び栄養障害	8（3.1%）	3（1.1%）
食欲減退	7（2.7%）	0
食欲亢進	1（0.4%）	2（0.8%）
食欲障害	0	1（0.4%）
精神障害	1（0.4%）	1（0.4%）
不快気分	1（0.4%）	0
易刺激性	0	1（0.4%）
神経系障害	6（2.3%）	3（1.1%）
浮動性めまい	4（1.5%）	1（0.4%）
頭痛	0	1（0.4%）
振戦	2（0.8%）	2（0.8%）
眼障害	1（0.4%）	0
視力障害	1（0.4%）	0
胃腸障害	47（18.1%）	2（0.8%）
悪心	20（7.7%）	2（0.8%）
下痢	6（2.3%）	0
腹部不快感	8（3.1%）	0
便秘	6（2.3%）	0
消化不良	6（2.3%）	0
嘔吐	4（1.5%）	0
慢性胃炎	1（0.4%）	0
下腹部痛	1（0.4%）	0
胃食道逆流性疾患	1（0.4%）	0
大腸ポリープ	1（0.4%）	0
腹部膨満	1（0.4%）	0
上腹部痛	1（0.4%）	0
心窩部不快感	1（0.4%）	0

副作用（器官大分類/基本語）	発現症例数	
	ソリクア群（n=260）	ランタス群（n=261）
硬便	1（0.4%）	0
軟便	1（0.4%）	0
胃炎	1（0.4%）	0
肝胆道系障害	0	1（0.4%）
脂肪肝	0	1（0.4%）
皮膚及び皮下組織障害	5（1.9%）	4（1.5%）
多汗症	3（1.2%）	4（1.5%）
アレルギー性皮膚炎	1（0.4%）	0
蕁麻疹	1（0.4%）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	19（7.3%）	10（3.8%）
疲労	5（1.9%）	3（1.1%）
異常感	1（0.4%）	0
注射部位反応	4（1.5%）	0
無力症	2（0.8%）	0
胸部不快感	1（0.4%）	0
注射部位内出血	2（0.8%）	2（0.8%）
末梢性浮腫	1（0.4%）	0
歩行障害	1（0.4%）	0
空腹	1（0.4%）	2（0.8%）
注射部位不快感	1（0.4%）	0
注射部位出血	1（0.4%）	2（0.8%）
注射部位そう痒感	1（0.4%）	0
穿刺部位腫脹	0	1（0.4%）
臨床検査	1（0.4%）	0
体重増加	1（0.4%）	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	1（0.4%）
偶発的過量投与	0	1（0.4%）

症例数（%）、MedDRA 20.1.

②胃腸障害

26週時までに胃腸障害を発現した患者は、ソリクア群68/260例（26.2%）、ランタス群39/261例（14.9%）でした。最も多く認められた事象は、悪心［ソリクア群25例（9.6%）、ランタス群5例（1.9%）］でした。

胃腸障害で治験薬の投与中止に至った患者は、ソリクア群で2例（0.8%）でした。ランタス群では認められませんでした。

重篤な胃腸障害及び胃腸障害による死亡例はいずれの群においても認められませんでした。

4.【LixiLan JP-L試験】

インスリン既治療例を対象とした国内第Ⅲ相試験（基礎インスリン製剤との比較）（検証試験）：EFC14113

8）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）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2）（承認時評価資料）

9）Kaneto H, et al.: Diabetes Obes Metab 22（Suppl 4）: 3-13, 2020
（本試験はサノフィの資金により実施された。著者にサノフィより講演料・奨学金を受領している者と、サノフィの社員5名が含まれる。）

（1）試験方法

目　的：＜主要目的＞
ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量について、インスリン グラルギン（以下、ランタス注）に対するソリクア配合注の優越性を検証する。
＜副次目的＞
26週間のランタス注に対するソリクア配合注の有効性を評価する。また、各投与群における26週間の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン：ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間、多施設共同第Ⅲ相試験

対　象：基礎インスリン製剤及び経口血糖降下薬※1の投与で血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者512例（ソリクア群：255例、ランタス群：257例）

方　法：対象患者をソリクア群又はランタス群に1:1に無作為に割付け、ソリクア配合注を1日1回朝食前、ランタス注を1日1回朝食前又は就寝前に、26週間皮下投与した。
＜導入期＞
インスリン グラルギン100単位/mL製剤※2及びメトホルミンを12週間投与した。スクリーニング開始前にインスリン グラルギン以外の基礎インスリンを使用していた場合には導入期開始時にインスリン グラルギンに切り替え、メトホルミン以外の経口血糖降下薬を使用していた場合には導入期開始時に中止し、メトホルミンのみを継続した。また、スクリーニング開始前にメトホルミンを使用していなかった場合には、導入期開始時よりメトホルミンの投与を開始した。
＜ソリクア群の用法及び用量＞
開始用量：ランダム化前日のインスリン グラルギンの1日投与量が10単位以下の場合には、ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位のソリクア配合注5～10ドーズとし、ランダム化前日のインスリン グラルギンが10単位超の場合には、10ドーズを1日1回（朝食前1時間以内）、1週間投与した。
用量調節：1週後からは、用量調節アルゴリズム※3に従い1週間に1回用量調節した。1日最大投与量は、20ドーズとした。
＜ランタス群の用法及び用量＞
開始用量：ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位を継続し、1日1回（朝食前又は就寝前）、毎日ほぼ同時刻に1週間投与した。
用量調節：1週後からは、ソリクア配合注と同一の用量調節アルゴリズムに従い1週間に1回用量調節した。許容される1日最大投与量は、20単位とした。
＜併用薬＞
基礎治療：メトホルミンを基礎治療薬として、メトホルミン以外の経口血糖降下薬を使用していた場合は導入期開始時に中止した。
救済治療：HbA1cが事前に規定した基準値（12週以降に8.5%）を超えた場合で、血糖コントロールが不十分な理由が特定できない、適切な措置が奏効しない、又は基準値以内にHbA1cを低下させるためにソリクア群で20ドーズ又はランタス群で20単位を超える1日投与量が必要な場合は、救済治療の追加を検討できることとした。

※1：メトホルミン、α-GI、SGLT2阻害剤、SU剤、速効型インスリン分泌促進剤、DPP-4阻害薬

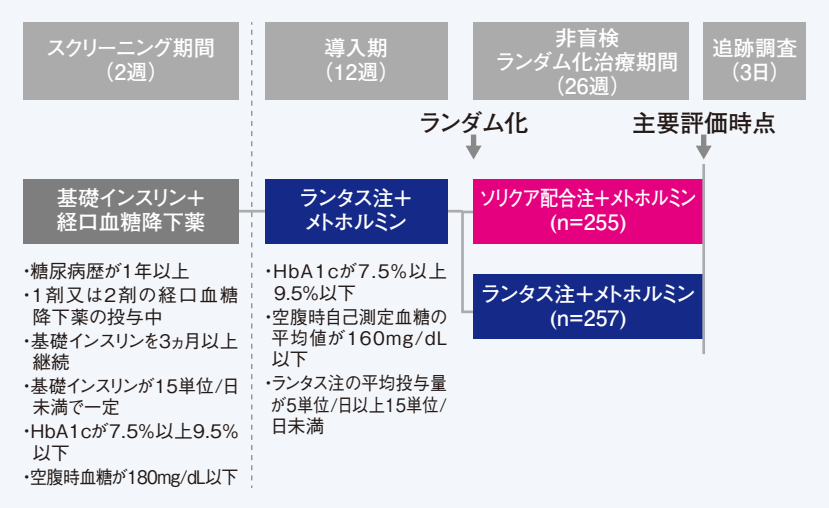
※2：導入期用量

スクリーニング開始前の基礎インスリン製剤	ランタス注開始用量	導入期間中の用量調節
インスリン グラルギン100単位/mL製剤	導入期開始前日の1日用量と同単位	低血糖を伴うことなく、空腹時自己測定血糖（週3回［導入期終了時には週4回］以上測定）の平均値が160mg/dL以下になるよう用量調節
インスリン グラルギン300単位/mL製剤	減量	
インスリン グラルギン以外	導入期開始前日の基礎インスリン1日用量と同単位	

※3：用量調節アルゴリズム
空腹時血糖値の目標範囲：80～100mg/dL

直近3日間における空腹時血糖値の中央値	ソリクア配合注	ランタス注
140mg/dL超	＋2ドーズ/日	＋2単位/日
100mg/dL超 140mg/dL以下	＋1ドーズ/日	＋1単位/日
80mg/dL以上 100mg/dL以下	変更なし	変更なし
60mg/dL以上 80mg/dL未満	－2ドーズ/日	－2単位/日
60mg/dL未満又は前週に2件以上の症候性低血糖あるいは1件の重症低血糖が発現した場合	－3ドーズ/日以上又は医師の判断で調節	－3単位/日以上又は医師の判断で調節

4.【LixiLan JP-L試験】



評価項目：有効性：

＜主要評価項目＞

- ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量（検証的解析項目）

＜副次評価項目＞＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目

- 26週時にHbA1cが7%未満（＊1）又は6.5%以下を達成した患者割合
- ベースラインから26週時までの食後2時間血糖及びグルコースエクスカーション[※4]（＊2）の変化量
- ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖プロファイルの変化［各時点］［1日の平均値（＊3）］
- 26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合（＊4）
- ベースラインから26週時までの体重の変化量（＊5）
- 26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合（＊6）
- 26週時にHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合（＊7）
- ベースラインから26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量（＊8）
- ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量（＊9）
- 26週時までに救済治療を必要とした患者割合

安全性：

26週時点における低血糖、有害事象[※5]、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性　等

解析計画：<u>有効性解析</u>：

有効性解析はmITT集団を対象に行った。

mITT集団は、治験薬を1回以上投与され、いずれかの有効性変数について、ベースライン時と1つ以上のベースライン後測定値の両方を有する患者の集団とし、実際に投与された投与群に基づいて解析した。

＜主要評価項目＞

主要評価項目の解析は、投与群、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無）を固定効果、ベースライン時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行った。26週時のHbA1cが欠測の場合はLOCF法を用いて、26週の治験薬投与期間で最後に測定されたベースライン後の測定値を26週時の測定値として補完した。統計的検定は有意水準5%での両側検定とした。

＜副次評価項目＞

連続変数は、主要評価項目の解析と同様に投与群、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無）を固定効果、ベースライン時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行った。投与群間の差及びその95%信頼区間も共分散分析モデルを用いて推定した。カテゴリー変数は、ランダム化時の割付け因子（導入期終了時のHbA1c［8%未満、8%以上］、スクリーニング時のメトホルミンの使用の有無）を層としたCMH検定を行った。主要評価項目に対する検定が有意水準5%で統計的有意であった場合、事前に規定した副次評価項目（＊1～9）について、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて検定を行った。検定は、＊1→＊2→＊3→＊4→＊5→＊6→＊7→＊8→＊9の順とし、有意水準5%で統計的な有意差が示されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。

<u>安全性解析</u>：

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を1回以上投与されたすべての患者の集団とし、実際に投与された投与群に基づいて解析した。

治験薬の初回投与日から最終投与日の3日後までに発現、悪化又は重篤化した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

※4：空腹時血糖とそれに対応する食後2時間血糖の差

※5：胃腸障害はGLP-1受容体作動薬で多く報告されている副作用であるため、リキシセナチドを配合したソリクア配合注においても胃腸障害に関する有害事象について注意深く評価を行った。

4.【LixiLan JP-L試験】

(2)患者背景

		ソリクア群(n=255)	ランタス群(n=257)
年齢[歳]		59.4±10.5	60.2±10.4
性別	男性	159(62.4%)	147(57.2%)
	女性	96(37.6%)	110(42.8%)
糖尿病の罹患期間[年]		11.86±7.50	12.02±7.27
2型糖尿病発症年齢[歳]		47.6±10.2	48.1±10.2
スクリーニング時のHbA1c[%]		8.24±0.50	8.25±0.51
ベースライン時のBMI[kg/m^2]		25.32±4.18	24.88±3.85
スクリーニング時の経口血糖降下薬の使用患者	1剤使用	140(54.9%)	145(56.4%)
	2剤使用	115(45.1%)	112(43.6%)
スクリーニング時のメトホルミン使用患者		216(84.7%)	217(84.4%)
基礎インスリン前治療期間[年]		2.23±2.07	2.47±2.46
基礎インスリン投与量[単位/日]		10.8±3.2	10.2±3.2
前治療の基礎インスリン製剤	インスリン グラルギン100単位/mL	137(53.7%)	128(49.8%)
	インスリン グラルギン300単位/mL	37(14.5%)	46(17.9%)
	インスリン デグルデク	80(31.4%)	82(31.9%)
	インスリン デテミル	1(0.4%)	1(0.4%)

平均値±標準偏差又は症例数(%)

(3)26週時の結果概要

	ソリクア群(n=255)		ランタス群(n=257)		群間差[d] [95%信頼区間]	p値
	開始時[a]	26週時[a]	開始時[a]	26週時[a]		
	変化量[b]又は症例数[c]		変化量[b]又は症例数[c]			
主要評価項目：HbA1c[%][e]	8.25±0.51	7.05±0.77	8.27±0.49	7.81±0.81	−0.74±0.063 [−0.865～−0.617]	$p<0.0001$[m] (検証的解析結果)
	−1.27±0.059		−0.53±0.058			
副次評価項目：HbA1c 7%未満を達成した患者	132(51.8%)		41(16.0%)		35.99% [28.77～43.21%]	$p<0.0001$[n] (名目上のp値)
副次評価項目：HbA1c 6.5%以下を達成した患者	71(27.8%)		11(4.3%)		23.64% [17.75～29.54%]	− (探索的な解析結果)
副次評価項目：食後2時間血糖[mg/dL][f]	256.12±51.64	138.44±52.51	269.01±52.24	236.71±56.14	−93.45±4.591 [−102.466～−84.425]	− (探索的な解析結果)
	−127.79±4.092		−34.34±4.096			
副次評価項目：グルコースエクスカーション[mg/dL][g]	105.71±48.85	10.00±43.62	115.50±46.14	105.30±47.68	−90.84±3.673 [−98.052～−83.619]	$p<0.0001$[m] (名目上のp値)
	−100.64±3.275		−9.80±3.299			
副次評価項目：7点自己測定血糖[mg/dL][h]	180.12±27.97	151.94±28.23	181.56±26.18	177.17±32.70	−25.01±2.600 [−30.119～−19.901]	$p<0.0001$[m] (名目上のp値)
	−34.24±2.335		−9.23±2.321			
副次評価項目：体重増加を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者	89(34.9%)		24(9.3%)		25.67% [18.98～32.37%]	$p<0.0001$[n] (名目上のp値)
副次評価項目(参考情報)：体重の変化[kg][i]	67.41±13.42	67.03±13.78	65.93±13.60	66.58±13.82	−1.05±0.171 [−1.389～−0.715]	$p<0.0001$[m] (名目上のp値)
	−0.51±0.154		0.55±0.153			
副次評価項目：体重増加及び低血糖[j]を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者	69(27.1%)		21(8.2%)		19.01% [12.76～25.26%]	$p<0.0001$[n] (名目上のp値)
副次評価項目：低血糖[j]を伴わずにHbA1c 7%未満を達成した患者	103(40.4%)		35(13.6%)		26.96% [19.95～33.97%]	$p<0.0001$[n] (名目上のp値)
副次評価項目：インスリン投与量[単位/日][k]	11.84±2.88	16.78±4.07	11.54±3.01	17.03±4.18	−0.49±0.304 [−1.084～0.111]	$p=0.1105$[m] (名目上のp値)
	5.26±0.273		5.75±0.273			
副次評価項目：空腹時血糖[mg/dL][l]	139.67±27.36	129.73±32.46	142.75±29.72	131.36±34.32	−0.76±2.833 [−6.325～4.808]	− (探索的な解析結果)
	−14.54±2.541		−13.79±2.519			
副次評価項目：救済治療を必要とした患者	3(1.2%)		15(5.8%)		−4.69% [−8.04～−1.34%]	− (探索的な解析結果)

a：平均値±標準偏差、b：調整平均±標準誤差、c：症例数(%)、d：調整平均±標準誤差又は割合の差、e：ソリクア群(n=255)/ランタス群(n=256)、f：ソリクア群(n=241)/ランタス群(n=239)、g：ソリクア群(n=241)/ランタス群(n=238)、h：ソリクア群(n=247)/ランタス群(n=246)、i：ソリクア群(n=254)/ランタス群(n=256)、j：血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖、k：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。ソリクア群(n=255)/ランタス群(n=256)、l：ソリクア群(n=254)/ランタス群(n=255)、m：共分散分析(固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c)、n：CMH検定(層：ランダム化時の割付け因子)

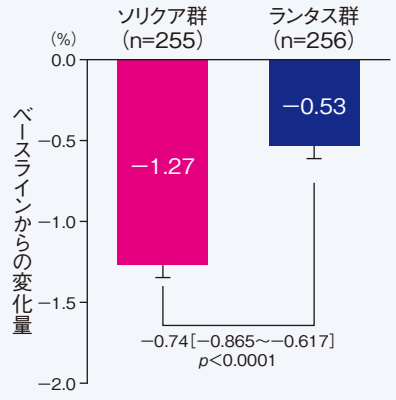
＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

4.【LixiLan JP-L試験】

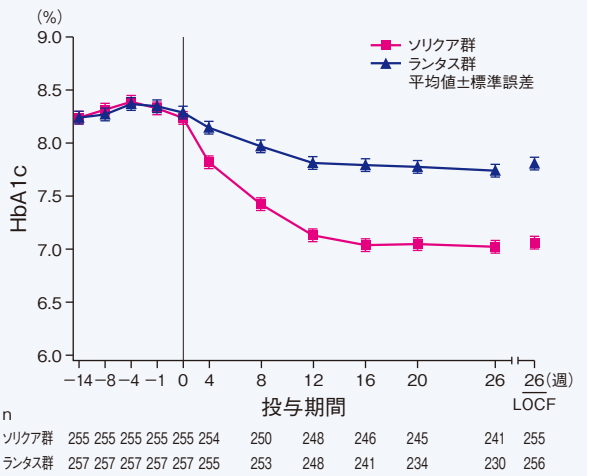
(4)主要評価項目（検証的解析結果）：ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量

ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−1.27±0.059%、ランタス群で−0.53±0.058%でした。HbA1cの変化量の群間差は、−0.74%（95%信頼区間：−0.865〜−0.617%）であり、ランタス群と比較してソリクア群でHbA1cの変化量に有意差が認められ（$p<0.0001$、共分散分析）、ランタス群に対するソリクア群の優越性が検証されました。26週時までのHbA1cの推移は、以下の通りでした。

● 26週時のHbA1cの変化量（主要評価項目）　● HbA1cの推移



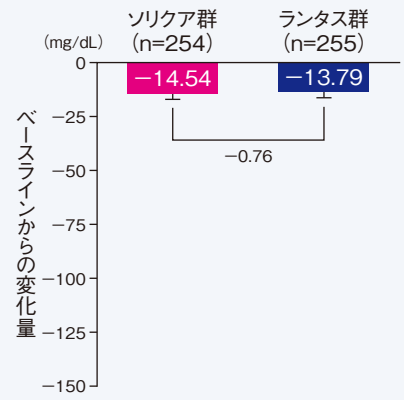
調整平均−標準誤差
群間差[95%信頼区間]
共分散分析
（固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/
共変量：ベースラインHbA1c）



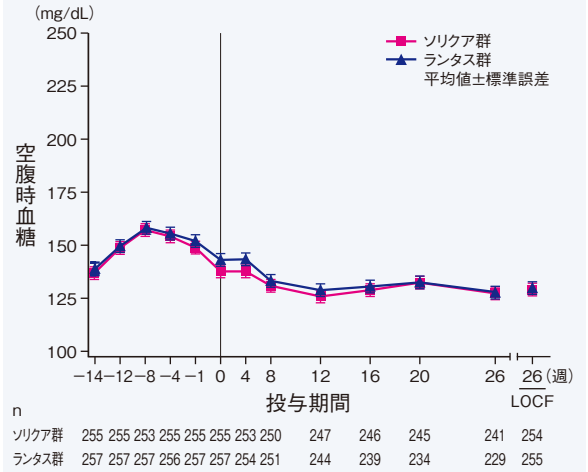
(5)副次評価項目：ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量

ベースラインから26週時までの空腹時血糖の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−14.54±2.541mg/dL、ランタス群で−13.79±2.519mg/dL、変化量の群間差は−0.76mg/dL（95%信頼区間：−6.325〜4.808mg/dL）でした。26週時までの空腹時血糖の推移は、以下の通りでした。

● 26週時の空腹時血糖の変化量（＊9）　● 空腹時血糖の推移
（探索的な解析結果）



調整平均−標準誤差
群間差



＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

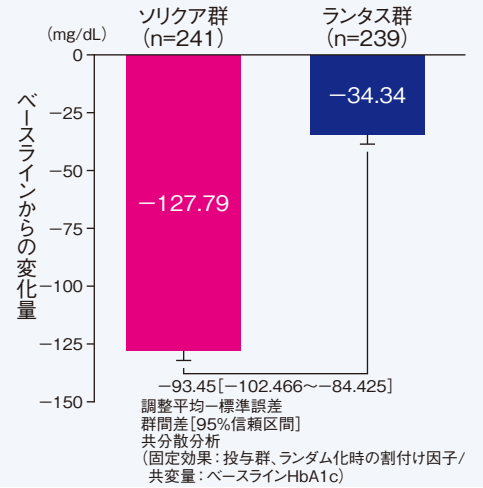
4.【LixiLan JP-L試験】

(6)副次評価項目：ベースラインから26週時までの食後2時間血糖及びグルコースエクスカーションの変化量

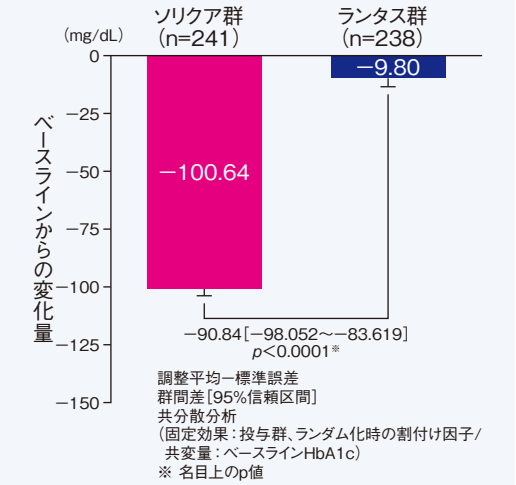
ベースラインから26週時までの標準食負荷試験での食後2時間血糖の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−127.79±4.092mg/dL、ランタス群で−34.34±4.096mg/dL、変化量の群間差は−93.45mg/dL（95%信頼区間：−102.466〜−84.425mg/dL）でした。

ベースラインから26週時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（空腹時血糖とそれに対応する食後2時間血糖の差）の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−100.64±3.275mg/dL、ランタス群で−9.80±3.299mg/dLでした。変化量の群間差は−90.84mg/dL（95%信頼区間：−98.052〜−83.619mg/dL）であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[$p<0.0001$（名目上のp値）、共分散分析]。

● 26週時の食後2時間血糖の変化量（探索的な解析結果）

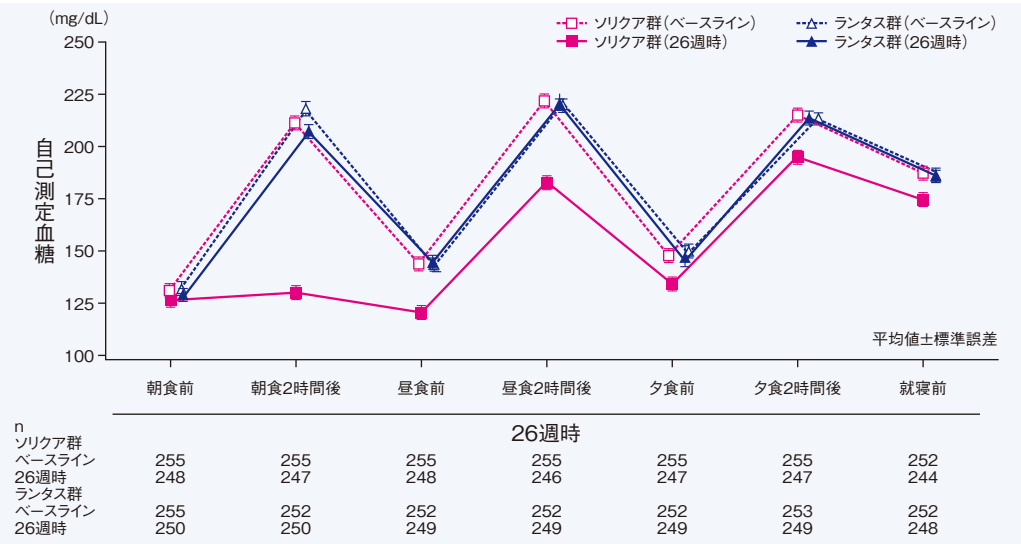


● 26週時の食後2時間グルコースエクスカーションの変化量(＊2)



(7)副次評価項目：ベースラインからの26週時までの7点自己測定血糖プロファイルの変化

ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖(1日平均)の変化量(調整平均±標準誤差)は、ソリクア群で−34.24±2.335mg/dL、ランタス群で−9.23±2.321mg/dL、変化量の群間差は−25.01mg/dL(95%信頼区間：−30.119〜−19.901mg/dL)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[$p<0.0001$(名目上のp値)、共分散分析]。26週時の7点自己測定血糖の推移は、以下の通りでした。



n	朝食前	朝食2時間後	昼食前	昼食2時間後	夕食前	夕食2時間後	就寝前
ソリクア群				26週時			
ベースライン	255	255	255	255	255	255	252
26週時	248	247	248	246	247	247	244
ランタス群							
ベースライン	255	252	252	252	252	253	252
26週時	250	250	249	249	249	249	248

		ソリクア群(n=247)	ランタス群(n=246)
26週時の7点自己測定血糖(1日平均)の変化量(＊3)	調整平均±標準誤差	−34.24±2.335mg/dL	−9.23±2.321mg/dL
	変化量の群間差[95%信頼区間]	−25.01mg/dL［−30.119〜−19.901mg/dL］$p<0.0001$(名目上のp値)、共分散分析(固定効果：投与群、ランダム化時の割付け因子/共変量：ベースラインHbA1c)	

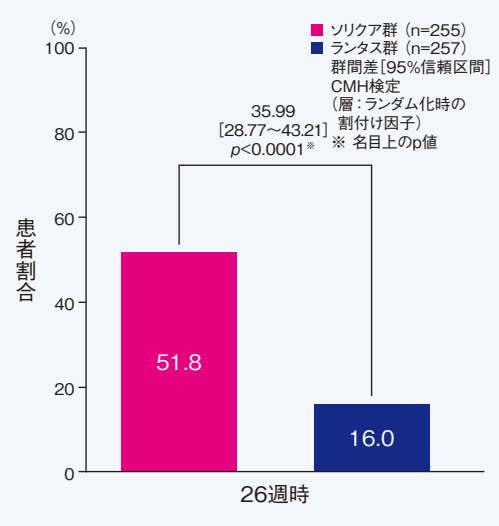
＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

4.【LixiLan JP-L試験】

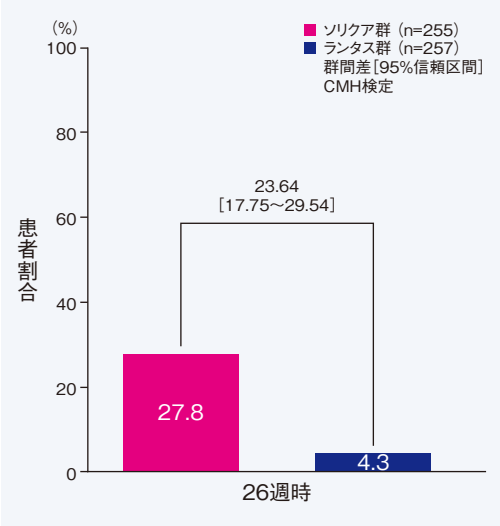
(8)副次評価項目：26週時にHbA1cが7%未満又は6.5%以下を達成した患者割合

26週時にHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、ソリクア群で51.8%、ランタス群で16.0%、群間差は35.99%(95%信頼区間：28.77～43.21%)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001(名目上のp値)、CMH検定]。
また、26週時にHbA1cが6.5%以下を達成した患者割合は、ソリクア群で27.8%、ランタス群で4.3%でした。

● HbA1cが7%未満(＊1)

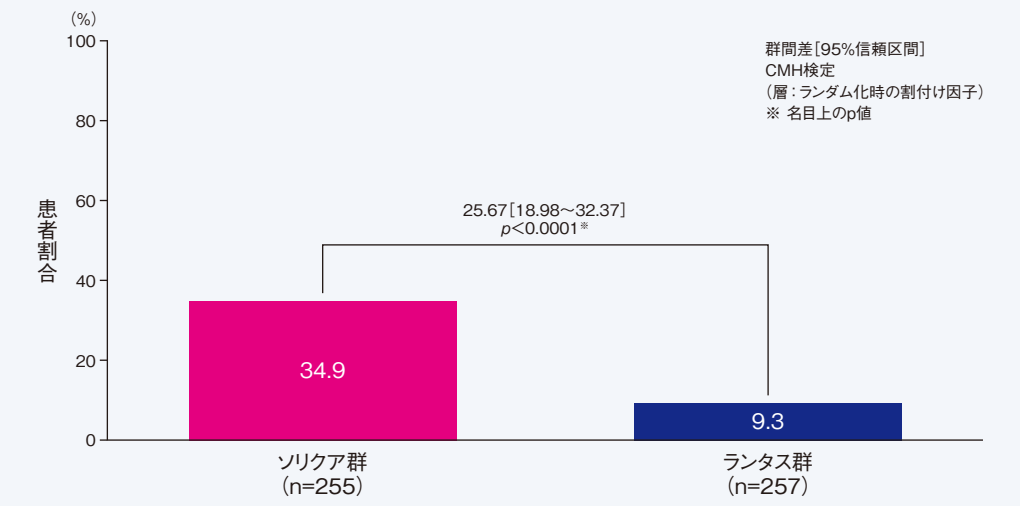


● HbA1cが6.5%以下(探索的な解析結果)



(9)副次評価項目：26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合(＊4)

26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者割合は、ソリクア群で34.9%、ランタス群で9.3%、群間差は25.67%(95%信頼区間：18.98～32.37%)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p<0.0001(名目上のp値)、CMH検定]。

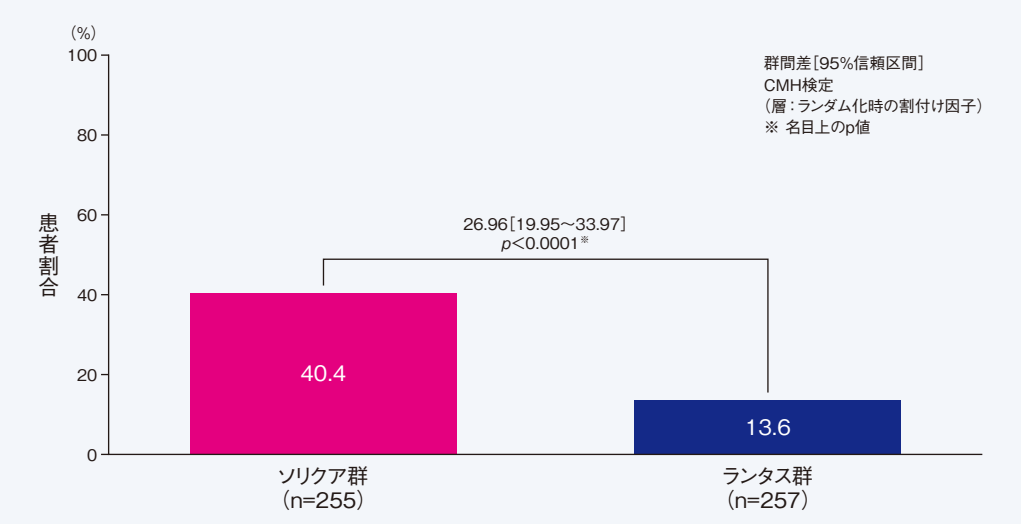


＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

4.【LixiLan JP-L試験】

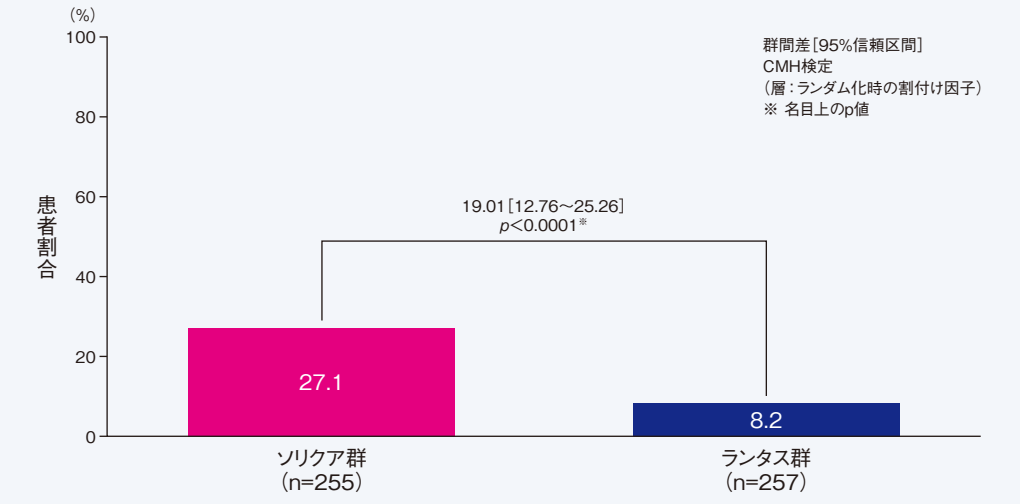
(10)副次評価項目：26週時にHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合(＊7)

26週時にHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合は、ソリクア群で40.4%、ランタス群で13.6%、群間差は26.96%(95%信頼区間：19.95～33.97%)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p＜0.0001(名目上のp値)、CMH検定]。



(11)副次評価項目：26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合(＊6)

26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、26週間の投与期間に血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖が発現しなかった患者割合は、ソリクア群で27.1%、ランタス群で8.2%、群間差は19.01%(95%信頼区間：12.76～25.26%)であり、ランタス群と比較して有意差が認められました[p＜0.0001(名目上のp値)、CMH検定]。

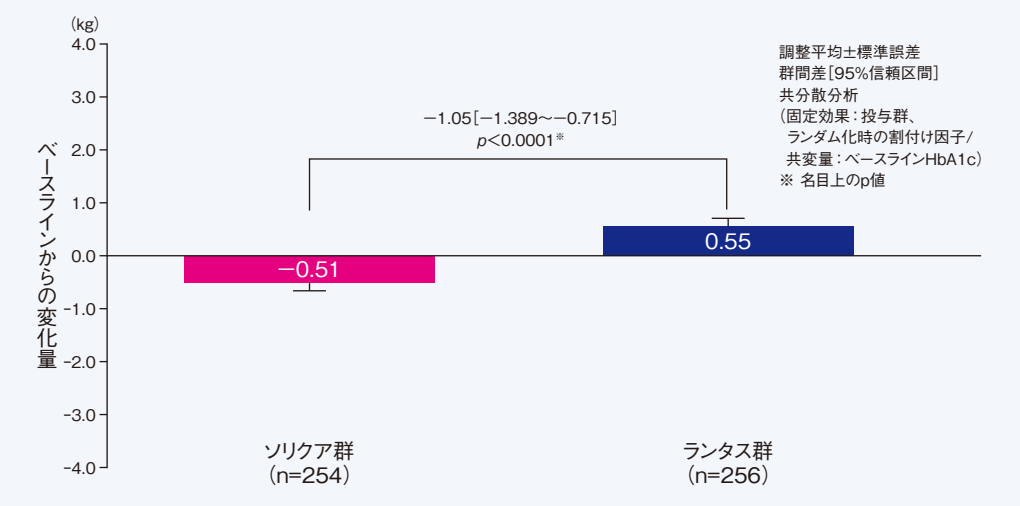


＊付きの項目は、ステップダウン法の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

4.【LixiLan JP-L試験】

(12)副次評価項目：ベースラインから26週時までの体重の変化量(＊5)（参考情報）

ベースラインから26週時までの体重の変化量（調整平均±標準誤差）は、ソリクア群で−0.51±0.154kg、ランタス群で0.55±0.153kgでした。



(13)副次評価項目：26週時までに救済治療を必要とした患者割合

救済治療を必要とした患者は、26週時までにソリクア群で3例(1.2%)、ランタス群で15例(5.8%)でした。

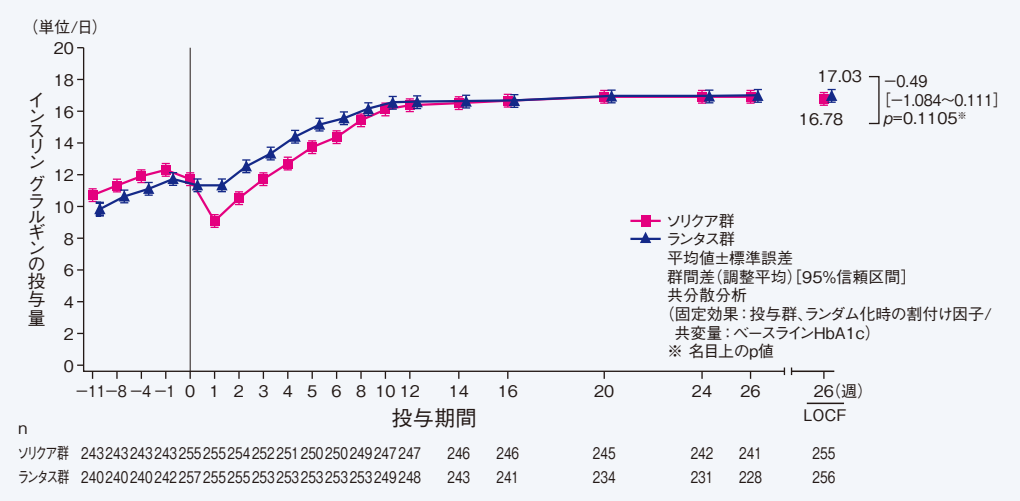
救済治療を必要とした患者	ソリクア群(n=255)	ランタス群(n=257)
26週時まで	3(1.2%)	15(5.8%)

症例数(%)

(14)副次評価項目：ベースラインから26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量(＊8)

ベースラインから26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量(調整平均±標準誤差)は、ソリクア群で5.26±0.273単位、ランタス群で5.75±0.273単位、群間差は−0.49単位(95%信頼区間：−1.084～0.111単位)でした。

26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量は、以下の通りでした。



4.【LixiLan JP-L試験】

(15)安全性

1)低血糖

26週時までに血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、ソリクア群18.8%、ランタス群16.7%、1人・年あたりの発現件数はソリクア群1.64件、ランタス群0.95件でした。重症低血糖は、ソリクア群では認められませんでした。ランタス群で1例に認められ、投与を中止しました。また、症候性低血糖による投与中止がソリクア群で2例に認められました。

			ソリクア群(n=255)	ランタス群(n=257)
すべての低血糖		発現症例数(%)	118(46.3%)	110(42.8%)
		発現件数/人・年	5.80	5.40
重症低血糖		発現症例数(%)	0	1(0.4%)
		発現件数/人・年	0	<0.01
症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	発現症例数(%)	48(18.8%)	43(16.7%)
		発現件数/人・年	1.64	0.95
	血糖値60mg/dL未満	発現症例数(%)	26(10.2%)	17(6.6%)
		発現件数/人・年	0.59	0.32
無症候性低血糖	血糖値70mg/dL以下	発現症例数(%)	105(41.2%)	97(37.7%)
		発現件数/人・年	4.16	4.44
	血糖値60mg/dL未満	発現症例数(%)	36(14.1%)	31(12.1%)
		発現件数/人・年	1.00	0.49

すべての低血糖：重症低血糖及び血糖値70mg/dL以下（低血糖症状の有無は問わない）のいずれかが認められた場合。
重症低血糖：糖質、グルカゴンの投与及びその他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象。自己治療ができないほどの重度の神経障害や、患者自身又は他者に危害を加えるリスクがあると思われる事象などすべての発現が含まれる。
症候性低血糖：血糖値が70mg/dL以下で典型的な低血糖症状を伴う事象。低血糖の発現に起因すると考えられる臨床症状は、多汗、神経過敏、無力症、振戦、浮動性めまい、食欲亢進、動悸、頭痛、睡眠障害、錯乱、痙攣発作、意識消失、昏睡など。
無症候性低血糖：典型的な低血糖症状は伴わないが、血糖値が70mg/dL以下の事象。

4.【LixiLan JP-L試験】

2）有害事象

①副作用

26週時までの副作用は、ソリクア群で74/255例（29.0%）、ランタス群で6/257例（2.3%）に認められました。主な副作用は、ソリクア群で悪心43例（16.9%）、食欲減退9例（3.5%）、嘔吐8例（3.1%）、腹部不快感7例（2.7%）、下痢、消化不良が各5例（2.0%）、便秘4例（1.6%）、振戦、腹部膨満、疲労が各3例（1.2%）、胃腸炎、傾眠が各2例（0.8%）であり、ランタス群で食欲亢進2例（0.8%）でした。

重篤な副作用は、ソリクア群で1例（0.4%、低血糖）、ランタス群で1例（0.4%、低血糖性意識消失、誤嚥性肺炎、低血糖性脳症）でした。投与中止に至った副作用は、ソリクア群で3例（1.2%、悪心3例）、ランタス群で1例（0.4%、低血糖性意識消失1例）でした。死亡に至った副作用は、いずれの群においても認められませんでした。

副作用（器官大分類/基本語）	発現症例数	
	ソリクア群（n=255）	ランタス群（n=257）
全副作用	74（29.0%）	6（2.3%）
感染症及び寄生虫症	2（0.8%）	0
胃腸炎	2（0.8%）	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1（0.4%）	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1（0.4%）	0
血液及びリンパ系障害	1（0.4%）	0
貧血	1（0.4%）	0
代謝及び栄養障害	10（3.9%）	3（1.2%）
食欲減退	9（3.5%）	0
食欲亢進	1（0.4%）	2（0.8%）
低血糖	1（0.4%）	0
低カリウム血症	0	1（0.4%）
精神障害	1（0.4%）	0
無為	1（0.4%）	0
神経系障害	6（2.4%）	2（0.8%）
振戦	3（1.2%）	0
傾眠	2（0.8%）	0
頭部不快感	1（0.4%）	0
浮動性めまい	0	1（0.4%）
低血糖性脳症	0	1（0.4%）
低血糖性意識消失	0	1（0.4%）
心臓障害	0	1（0.4%）
洞性頻脈	0	1（0.4%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1（0.4%）
誤嚥性肺炎	0	1（0.4%）

副作用（器官大分類/基本語）	発現症例数	
	ソリクア群（n=255）	ランタス群（n=257）
胃腸障害	64（25.1%）	0
悪心	43（16.9%）	0
嘔吐	8（3.1%）	0
腹部不快感	7（2.7%）	0
下痢	5（2.0%）	0
消化不良	5（2.0%）	0
便秘	4（1.6%）	0
腹部膨満	3（1.2%）	0
慢性胃炎	1（0.4%）	0
腹痛	1（0.4%）	0
胃炎	1（0.4%）	0
皮膚及び皮下組織障害	2（0.8%）	1（0.4%）
湿疹	1（0.4%）	0
発疹	1（0.4%）	0
全身性そう痒症	1（0.4%）	0
多汗症	0	1（0.4%）
筋骨格系及び結合組織障害	0	1（0.4%）
変形性関節症	0	1（0.4%）
変形性脊椎症	0	1（0.4%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	5（2.0%）	1（0.4%）
疲労	3（1.2%）	0
注射部位湿疹	1（0.4%）	0
注射部位反応	1（0.4%）	0
悪寒	0	1（0.4%）
臨床検査	1（0.4%）	0
胸部X線異常	1（0.4%）	0

症例数（%）、MedDRA 20.1.

②胃腸障害

26週時までに胃腸障害を発現した患者は、ソリクア群85/255例（33.3%）、ランタス群22/257例（8.6%）でした。最も多く認められた事象は、悪心［ソリクア群43例（16.9%）、ランタス群2例（0.8%）］でした。

胃腸障害で治験薬の投与中止に至った患者は、ソリクア群で3例（1.2%）でした。ランタス群では認められませんでした。

重篤な胃腸障害及び胃腸障害による死亡例はいずれの群においても認められませんでした。

5.抗インスリン グラルギン抗体[4~9)]

日本人2型糖尿病患者を対象にした国内第Ⅲ相試験における抗インスリン グラルギン抗体の発現率は以下の通りでした。

	GLP-1受容体作動薬との比較（EFC14112）	基礎インスリン製剤との比較（EFC14114）		基礎インスリン製剤との比較（EFC14113）	
	インスリン未治療例	インスリン未治療例		インスリン既治療例	
	ソリクア群（n=161）	ソリクア群（n=260）	ランタス群（n=261）	ソリクア群（n=255）	ランタス群（n=257）
ベースライン時に陽性だった患者	0/161	0/260	1/261（0.4%）	63/253（24.9%）	88/257（34.2%）
26週時に陽性だった患者	76/159（47.8%）	95/253（37.5%）	72/257（28.0%）	70/251（27.9%）	86/255（33.7%）
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	76/159（47.8%）	95/253（37.5%）	72/257（28.0%）	21/251（8.4%）	11/255（4.3%）
52週時に陽性だった患者	80/156（51.3%）	–	–	–	–
ベースライン時に陰性で52週時に陽性だった患者	80/156（51.3%）	–	–	–	–

症例数（%）

6.抗リキシセナチド抗体[4~9)]

日本人2型糖尿病患者を対象にした国内第Ⅲ相試験における抗リキシセナチド抗体の発現率は以下の通りでした。

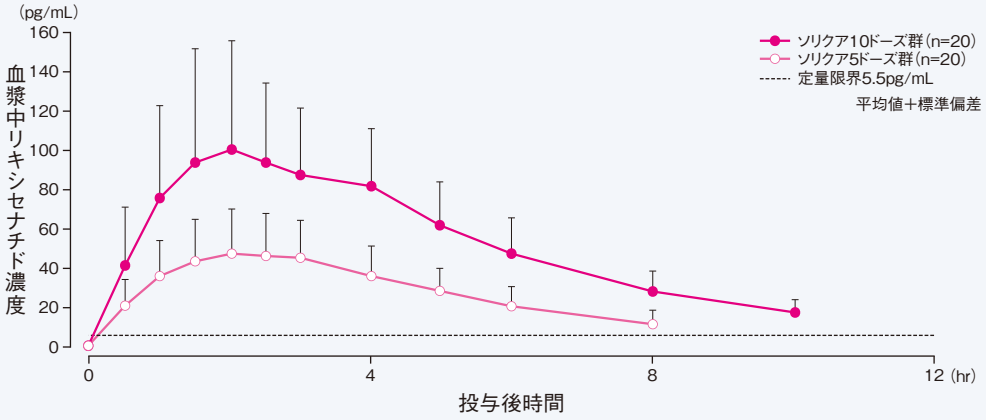
	GLP-1受容体作動薬との比較（EFC14112）		基礎インスリン製剤との比較（EFC14114）	基礎インスリン製剤との比較（EFC14113）
	インスリン未治療例		インスリン未治療例	インスリン既治療例
	ソリクア群（n=161）	リキシセナチド群（n=160）	ソリクア群（n=260）	ソリクア群（n=255）
ベースライン時に陽性だった患者	12/161（7.5%）	12/160（7.5%）	12/260（4.6%）	31/254（12.2%）
26週時に陽性だった患者	111/159（69.8%）	120/149（80.5%）	160/255（62.7%）	158/251（62.9%）
ベースライン時に陰性で26週時に陽性だった患者	101/159（63.5%）	110/149（73.8%）	148/255（58.0%）	134/251（53.4%）
52週時に陽性だった患者	100/156（64.1%）	117/136（86.0%）	–	–
ベースライン時に陰性で52週時に陽性だった患者	89/156（57.1%）	108/136（79.4%）	–	–

症例数（%）

1.単回投与

(1)日本人2型糖尿病患者[10)]

日本人2型糖尿病患者20例にソリクア配合注2用量（5ドーズ及び10ドーズ）を単回皮下投与したときの血漿中リキシセナチド濃度及びリキシセナチドの薬物動態パラメータは以下の通りでした。



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ドーズ	20	51.6±22.1	2.50(1.00～5.00)	2.50±0.843	286±101	19.9±7.99
10ドーズ	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

(2)外国人1型糖尿病患者[11)]

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0.264μg/kgの配合比で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以下の通りでした。

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

<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
<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/5～20μg）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1μgが含まれる。

2.吸収（投与部位による比較）

(1)インスリン グラルギン(外国人データ)[12)]

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ませんでした(共分散分析)。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ませんでした(共分散分析)。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ました。

(2)リキシセナチド(外国人データ)[13)]

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]でした。

3.分布（*in vitro*）

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%でした。

4.代謝（*in vitro*）

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しませんでした。また、CYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A)に対する阻害作用を示しませんでした。

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)でした。

5.排泄（*in vitro*）

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ています。

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しませんでした。

6.腎機能障害（外国人データ）[14)]

リキシセナチド5μg[注)]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倍でした。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時間でした。

注)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。

＜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/5～20μg)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1μgが含まれる。
＜9. 特定の背景を有する患者に関する注意＞抜粋
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。[電子添文 11.1.1参照]

7.高齢者（外国人データ）[15)]

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倍延長しました。[電子添文 9.8参照]

8.薬物相互作用（外国人データ）[16～21)]

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%に低下しましたが、AUC_{∞}に対する影響は認められませんでした。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認められませんでした[16)]。

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します。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}は遅延しました。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みられませんでした。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の延長は認められませんでした[17～21)]。[電子添文 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

<9. 特定の背景を有する患者に関する注意>抜粋

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。[電子添文 11.1.1、16.6.2参照]

1.臨床薬理試験

(1) 血糖値(PPG-AUC_{0-2}、PPG-C_{max})[10)]

日本人2型糖尿病患者20例にソリクア配合注2用量(5ドーズ及び10ドーズ)、インスリン グラルギン5単位及びプラセボを単回皮下投与したとき、PPG-AUC_{0-2}、PPG-C_{max}は以下の通りでした。

	プラセボ群 (n=20)	ソリクア5ドーズ群 (n=20)	ソリクア10ドーズ群 (n=20)	インスリン グラルギン 5単位群(n=20)
PPG-AUC_{0-2} (mmol/hr/L)	24.36±3.36	17.23±4.63	13.92±5.12	24.46±3.34
PPG-C_{max} (mmol/L)	14.23±1.79	10.18±2.34	9.40±2.28	14.02±1.90

平均値±標準偏差

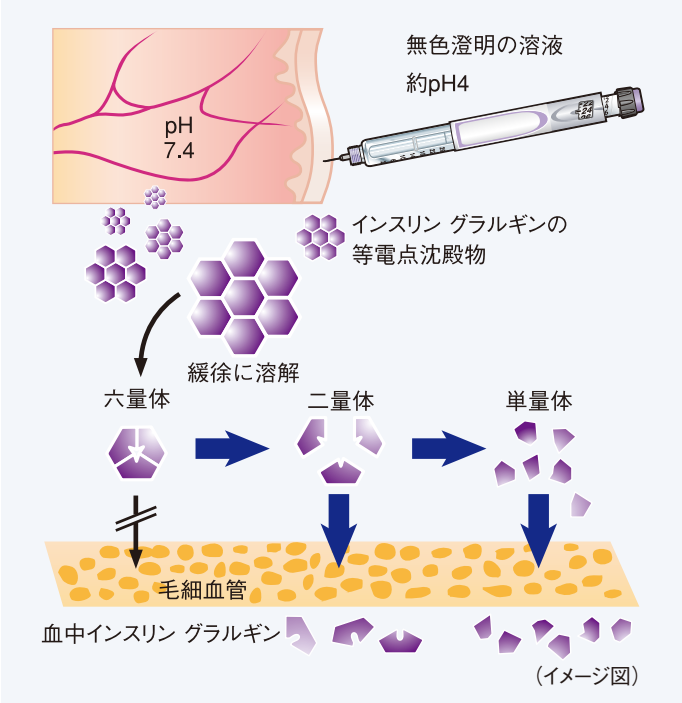
2.作用機序

ソリクア配合注は、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す。

(1)インスリン グラルギン

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すが、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します。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します。

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ります。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ます。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します。

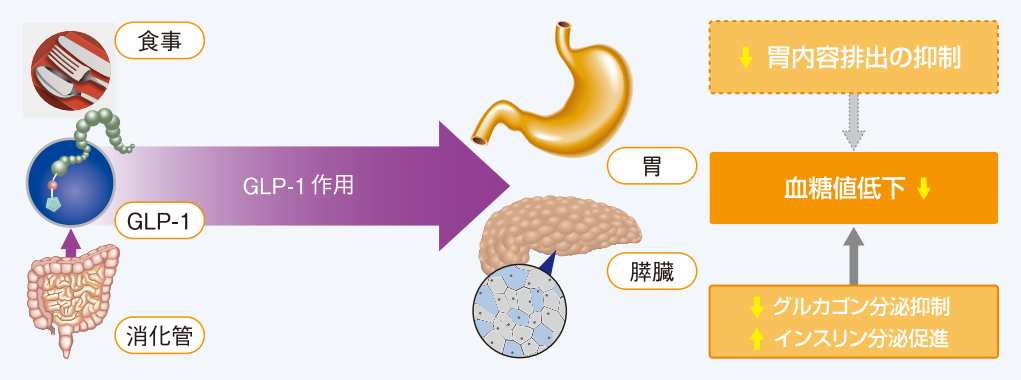


(イメージ図)

2.作用機序

(2) リキシセナチド[22~27)]

内因性インクレチンホルモンであるGLP-1は、膵β細胞のGLP-1受容体と結合することによってグルコース依存性のインスリン分泌を促進します。
GLP-1受容体作動薬のリキシセナチドもGLP-1と同様の作用を有しますが、体内に広く存在する内因性タンパク分解酵素のDPP-4による切断に抵抗性を示すexendin-4に類似した特徴的な構造をしています。リキシセナチドは、GLP-1受容体に強力かつ特異的に結合することによって細胞内cAMPレベルを上昇させ、グルコース濃度に依存した膵島からのインスリン分泌の促進、高血糖状態におけるグルカゴン分泌の抑制とともに、胃内容排出の遅延などの作用も有しており、これらによって血糖値を低下させます。



26) Tews D., et al.: Horm Metab Res 40(3): 172-180, 2008(本研究はサノフィ・アベンティス[現 サノフィ]の助成金により支援された。著者にサノフィ・アベンティス[現 サノフィ]の社員1名が含まれる。)
27) Kapitza C., et al.: Diabetes Obes Metab 15(7): 642-649, 2013(本研究はサノフィの資金により実施された。著者にサノフィの社員2名が含まれる。)

3.非臨床試験

(1) 血糖降下作用(マウス、イヌ)[28)]

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ました。

(2)グルコース応答性インスリン分泌作用(*in vitro*)[23)]

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(同濃度の天然型ヒトGLP-1)と比較して有意に増加させました[インスリン分泌$AUC_{10\text{-}60min}$(中央値):リキシセナチド群 3,784min・μg/L、対照群 775.5min・μg/L、$p=0.0002$、Kruskal-Wallisの多重比較検定]。

(3)グルカゴン分泌抑制作用(外国人データ)[27)]

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$AUC_{0:30\text{-}4:30hr}$[注)]は、投与開始前から46.7±7.5h・ng/L(推定値±標準誤差)低下しました。

注) $AUC_{0:30\text{-}4:30hr}$:標準朝食摂取開始時(本剤投与後30分;0:30hr)から朝食摂取後4時間(本剤投与後4時間30分;4:30hr)まで測定したグルカゴン血漿中濃度AUC

27) Kapitza C., et al.: Diabetes Obes Metab 15(7): 642-649, 2013(本研究はサノフィの資金により実施された。著者にサノフィの社員2名が含まれる。)

3.非臨床試験

(4) 胃内容排出遅延作用(マウス)[29)]

リキシセナチドでのマウスを用いた*in vivo*試験において、リキシセナチドは胃内容排出速度を低下させ、そのED$_{50}$は31.05 μg/kgでした。

(5)インスリン受容体に対する結合(*in vitro*)[30)]

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いてインスリン受容体サブタイプBに対する親和性を測定したとき、インスリン グラルギン単独では親和性を示しましたが(IC$_{50}$:1.116nmol/L)、高濃度リキシセナチド(1 μmol/L)単独では親和性を示しませんでした。また、インスリン グラルギンとリキシセナチド(1 μmol/L)を併用したとき、インスリン グラルギンの濃度ー反応曲線に影響は認められませんでした。

(6)GLP-1受容体に対する結合(*in vitro*)[31)]

ヒトGLP-1受容体を遺伝子導入したCHO細胞において、GLP-1受容体アゴニストのリキシセナチドは、天然ヒトGLP-1の約4倍の結合親和性を示しました。

マウス膵臓β細胞株βTC6において、インスリン グラルギン(100nmol/L)は、GLP-1受容体に対する親和性を示しませんでした。

(7)インスリン受容体のリン酸化に対する作用(*in vitro*)[32)]

CHO細胞を用いてインスリン受容体の自己リン酸化活性を測定したとき、インスリン グラルギン単独では活性を示しましたが(EC$_{50}$:8.741nmol/L)、リキシセナチド単独では活性を示しませんでした。インスリン グラルギンとリキシセナチド(100nmol/L)を併用したとき、インスリン グラルギンの自己リン酸化活性はEC$_{50}$:9.041nmol/Lでした。

(8)インスリン様成長因子-1受容体のリン酸化に対する作用(*in vitro*)[33)]

MEF-IGF1R細胞を用いてインスリン様成長因子-1受容体 (IGF-1R) の自己リン酸化活性を測定したとき、インスリン グラルギン単独では活性を示しましたが(EC$_{50}$:166.3nmol/L)、リキシセナチド単独では活性を示しませんでした。インスリン グラルギンとリキシセナチド(100nmol/L)を併用したとき、インスリン グラルギンのIGF-1Rの自己リン酸化活性はEC$_{50}$:138.7nmol/Lでした。

(9)インスリン受容体の下流シグナル伝達に対する作用(*in vitro*)[34)]

ラット甲状腺C細胞株6-23及びヒト膵臓β細胞株1.1B4を用いてインスリン受容体の下流シグナルAKTのリン酸化を測定したとき、インスリン グラルギン単独では、いずれの試験系においても活性を示しましたが(EC$_{50}$:1.035nmol/L及び13.33nmol/L)、リキシセナチド単独では活性を示しませんでした。インスリン グラルギンとリキシセナチド(100pmol/L及び10nmol/L)を併用したとき、インスリン グラルギンのAKTリン酸化活性はEC$_{50}$:1.184nmol/Lでした。

3.非臨床試験

(10)GLP-1受容体における機能的活性(*in vitro*)[35)]

ヒト膵臓β細胞株1.1B4を用いてGLP-1受容体の機能的活性としてcAMPの生成を測定しました。

ヒト膵臓β細胞株1.1B4において、インスリン グラルギン単独で処理したとき、cAMP反応は検出されませんでしたが、リキシセナチド単独では活性を示しました(EC_{50}：7.20pmol/L)。インスリン グラルギンとリキシセナチドの併用では、リキシセナチドのGLP-1受容体の機能的活性はEC_{50}：6.76～8.23pmol/Lでした。

(11)細胞アポトーシスに対する作用(*in vitro*)[36)]

炎症性サイトカイン誘発性アポトーシスを評価するために、ラット甲状腺C細胞株6-23及びヒト膵臓β細胞株1.1B4を用いて、それぞれの細胞株をサイトカイン(ラット甲状腺C細胞株6-23：TNFα、ヒト膵臓β細胞株1.1B4細胞の場合：TNFα、IL-β、INF-γ)と共にインキュベートした後、アポトーシスの指標であるカスパーゼ3/7活性化を測定しました。いずれの細胞株においても、単独時の作用が、併用により影響を受けることはありませんでした。

(12)細胞増殖に対する作用(*in vitro*)[37)]

ヒト膵臓β細胞株1.1B4を用いて細胞増殖活性として細胞への^{14}C-チミジン取込みについて測定したとき、ヒトインスリン及びインスリン グラルギンでは、取込みを示しましたが(EC_{50}：9.41nmol/L及び0.996nmol/L)、リキシセナチド単独では示しませんでした。遺伝子組換えヒトIGF-1は^{14}C-チミジン取込みを示しました(EC_{50}:0.192nmol/L)。インスリン グラルギンとリキシセナチドとの併用による^{14}C-チミジン取込みはEC_{50}：0.775nmol/Lでした。

1.安全性薬理試験

(1)心血管系(イヌ)[38)]

麻酔下イヌを用いてインスリン グラルギンとリキシセナチドとの静脈内併用投与による心血管系安全性試験を実施しました。インスリン グラルギンとリキシセナチドを併用投与したとき、インスリン グラルギン単独投与でみられた影響には変化が認められませんでした。すなわち、最大の血糖低下作用は同程度であり、QT間隔延長及びT波形態の変化に関連する血漿中カリウムの変化は同程度でした。したがって、両化合物を併用投与した場合、単独投与と比較して、リスクの増加は認められませんでした。

(2)中枢神経系

1) インスリン グラルギン(マウス)[39)]

0.3～3単位/kgのインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したところ、0.3及び1単位/kg投与群でペントバルビタール睡眠時間が短縮しましたが、用量に依存した影響は認められませんでした。また3単位/kg投与群で、エチルアルコール睡眠時間が短縮しました。

2) リキシセナチド(マウス、ラット)[40)]

ラットにリキシセナチド0.1～500 μg/kgを単回静脈内投与したところ、1 μg/kg投与で1例に一過性の筋緊張がみられ、10 μg/kg以上の投与では軽度の無関心、自発運動及び筋緊張の低下、ケージ内での異常な離散行動及び軽度から中等度の正向反射障害が認められました。

マウスにリキシセナチド20～2,000 μg/kgを単回皮下投与した結果では、すべての用量においてリキシセナチドの影響は認められませんでした。

(3)呼吸器系

1) インスリン グラルギン(モルモット)[39)]

0.3～3単位/kgのインスリン グラルギンを麻酔モルモットに静脈内投与したところ、呼吸に対する影響はみられませんでした。

2) リキシセナチド(イヌ)[40)]

麻酔イヌにおいて、リキシセナチド0.1～10 μg/kgを静脈内投与したところ、いずれの用量においても呼吸器系(呼吸数、1回換気量、毎分換気量、最大吸気流量及び最大呼気流量)に影響は認められませんでした。

2.毒性試験

(1)単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)

1) インスリン グラルギン[41)]

動物種	性 投与量(単位/kg)	死亡数	概略の致死量 (単位/kg)	成績
マウス	雌雄 1,000	雄：1/2 雌：1/2	1,000	呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少
ラット	雌雄 500、1,000	雄：0/5 雌：0/5	＞1,000	軟便(1,000単位/kg)、一過性の体重増加(投与後1日目)、一過性の摂餌量増加(投与後1日目)及び一過性の摂餌量減少(投与後2～3日目)
イヌ	雄 10、20	10単位/kg：2/2 20単位/kg：2/2	＜10	全例死亡(投与翌日)、自発運動減少、投与前の血糖値の1/3(投与後3～8時間)、低血糖による二次的変化

投与経路：皮下

2.毒性試験

2) リキシセナチド[42)]

動物種	投与経路	概略の致死量（μg/kg）
マウス	皮下	雌雄：＞500
	静脈内	雌雄：＞500
ラット	皮下	雌雄：＞5,000
	静脈内	雌雄：＞5,000
イヌ	皮下	雌雄：＞200
	静脈内	雌雄：＞100

（2）反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）

1) インスリン グラルギン[41)]

動物種	投与経路	投与期間	投与量（単位/kg/日）	無毒性量（単位/kg/日）	主な所見
マウス	皮下	3ヵ月	5、10、20	5	投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数の減少
ラット	皮下	1ヵ月	1日目：100、2日目以降：50	−	プロラクチン及び成長ホルモンに影響なし、投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数の減少
	皮下	3ヵ月	4、12.5、40	4	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少、脳に神経細胞壊死及び梗塞形成
	皮下	6ヵ月	2、6.3、20	2	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少、脳神経細胞壊死、大脳皮質の海綿状変化
	皮下	12ヵ月	1～111日目：40、112目以降：20	−	体重増加の亢進、投与部位に円形細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少
イヌ	皮下	3ヵ月	1、5	1	ALPの高値、投与部位に円形細胞あるいは顆粒球浸潤
	皮下	6ヵ月	1、3	1未満	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少、大脳皮質の海綿状変化

2) リキシセナチド[43)]

動物種	投与経路	投与期間	投与量（μg/kg BID）	無毒性量（μg/kg BID）	主な所見
マウス	皮下	13週間	0、16.6、165.6、828.2、1,656	1,656	なし
ラット	皮下	2週間	0、2、20、200	200	なし
	静脈内	4週間	0、3、10、30	30	なし
	皮下	13週間	0、4.1、16.6、165.6、828.2、1,656.4	1,656.4	なし
	皮下	6ヵ月間	5、100、2,000	2,000	なし
イヌ	皮下	4週間	0、10、40、200	200	なし
	皮下	13週間	0、20、300/100 1,000/400/250[a]	250（雌）20（雄）	なし 精巣の精子低形成及び精子うっ滞
	皮下	12ヵ月間	0、2、200、1,000[b]	1,000（雌）2（雄）	なし 精細管の空胞化と萎縮を伴う精巣の精子低形成及び精子うっ滞、精巣上体管の拡張と変性を伴う精巣上体の精子減少／無精子症

a：有意な体重減少が見られたため、中及び高用量群の投与量を減量した。
b：摂餌量及び体重への明らかな影響を避けながら、その後の投与量を増量するために、中用量は2μg/kg BIDから始め3日ごとに増量し、31日後には最高用量の200μg/kg BIDとなるようにした。高用量は2μg/kg BIDから始め3日ごとに増量し、85日後には最高用量の1,000μg/kg BIDとなるようにした。

2.毒性試験

(3)遺伝毒性試験

1)インスリン グラルギン(ハムスター、*in vitro*)[41)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来V79細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験のいずれにおいても、変異原性は認められませんでした。

2)リキシセナチド(*in vitro*、マウス)[44)]

リキシセナチドは一連の標準的な遺伝毒性試験(Ames試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、マウス骨髄小核試験)において陰性でした。

(4)がん原性試験

1)インスリン グラルギン(マウス、ラット)[41)]

マウス及びラットに生理食塩液(pH7.0)、溶媒(pH4.0)、インスリン グラルギン(pH4.0)及びNPHヒトインスリン(pH7.3)を24ヵ月間皮下投与したところ、マウス及びラットにおいて溶媒投与群と同様の結果が得られ、インスリン グラルギンにがん原性は認められませんでした。

2)リキシセナチド(マウス、ラット)[45)]

マウス及びラットの2年間がん原性試験では、非常に高い曝露量比で甲状腺C細胞の増殖性変化が認められました(曝露量比272以上でのC細胞過形成[マウス]、曝露量比913以上でのC細胞腺腫[マウス及びラット]及び曝露量比4,370以上でのC細胞癌[ラット])。

(5)生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ、イヌ)

1)インスリン グラルギン[41)]

雌雄ラットにインスリン グラルギンを投与した単一試験計画法において、雌雄ともに低血糖がみられ、10単位/kg投与群の母動物に低血糖による死亡が認められました。しかし、親動物の生殖能及び次世代の発育、行動及び生殖能に影響は認められませんでした。また、雄親ラットの精子運動能への影響は認められませんでした。

ラット胎児の器官形成期皮下投与試験では、一過性の低血糖がみられましたが、母動物の妊娠状態、胎児の発育に影響は認められず、また奇形もみられませんでした。

ウサギ胎児の器官形成期皮下投与試験では、低血糖に起因した低血糖症状、流産増加、奇形が母動物及び胎児に認められました。

動物種	投与経路	投与期間	投与量(単位/kg/日)	無毒性量(単位/kg/日)
ラット	皮下	雄:交配前4週間～交配期間中 雌:交配前2週間～出産21日目	1、3、10	雄:親動物:10 雌:親動物:3 次世代児:10
	皮下	妊娠7～18日目	2、6.3、20	母動物:20 胎児:20
ウサギ	皮下	妊娠6～18日目	0.5、1.0、2.0	母動物:0.5 胎児:0.5

2.毒性試験

2) リキシセナチド[46〜48)]

リキシセナチドは、最高414 μg/kg 1日2回までの用量において、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に影響を及ぼさず、2 μg/kg 1日2回の用量で出生前及び出生後のラットの発生に対して影響を及ぼしませんでした。20及び200 μg/kg 1日2回の用量では、出生児の哺乳及び雄出生児の体重増加量がわずかに減少しました。200 μg/kg 1日2回群の数例の出生児に尾の異常所見がみられ、2例の死亡児においては発育遅延を伴う長骨と肋骨の多発性骨格奇形がみられました。これらの所見は、母動物に対する明らかな毒性量において観察されました。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、用量依存的な摂餌量の減少とそれに基づく体重減少並びに長時間にわたる活動性低下と立毛がみられました。発育遅延、骨化遅延及び骨格異常を含むいくつかの胎児への作用は、これらの母動物への作用の結果と考えられました。ラットではリキシセナチドの薬理作用に対する感受性が高いため、母動物又は胎児の無毒性量は決定できませんでした。ウサギにおいては、母動物及び胎児の無毒性量はそれぞれ0.15及び2.5 μg/kg 1日2回でした。

試験名	動物種	投与経路	投与期間	投与量（μg/kg BID）	無毒性量（μg/kg BID）
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[46)]	ラット 48例×4群	皮下	雄：交配前4週間、交配期間中及び雌の剖検完了の前日まで 雌：交配2週間前、交配期間中及び妊娠6日まで	0、2、29、414	414
胚・胎児発生に関する試験[47)]	ラット 30例×3群 対照群32例	皮下	妊娠6〜17日	0、2.5、35、500	2.5未満
	ウサギ 20例×4群	皮下	妊娠6〜18日	0、2.5、25、250	決定できず
	ウサギ（追加試験） 20例×4群	皮下	妊娠6〜18日	0、0.15、1、2.5	母動物：0.15 胎児：2.5
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[48)]	ラット 24例×4群	皮下	妊娠6〜分娩、授乳期間及び分娩後20日の離乳時	0、2、20、200	母動物：決定できず 出生児：2
幼若動物における試験	幼若イヌ（16〜17週齢） 4例×6群	皮下	8ヵ月間	0、5、20、200、200（QD）	5

(6)局所刺激性試験(ウサギ)[49)]

ソリクア配合注をウサギに皮下投与したときの忍容性は良好でした。筋肉内又は静脈内など、誤って投与する可能性がある注射経路での忍容性も良好でしたが、静脈周囲投与での忍容性は良好ないし中等度でした。ソリクア配合注をウサギに筋肉内投与した試験において、1/4例が、注射後の夜間に死亡しました。観察された一般状態の変化に基づくと、この死亡はインスリン グラルギン関連の低血糖に起因するものと考えられました。

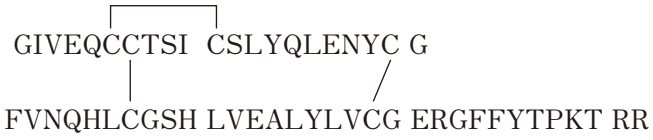
1.インスリン グラルギン（遺伝子組換え）

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

2.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。

製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ゴム栓付きアルミニウム製フランジキャップ付き無色ガラスカートリッジを、ペン型注入器に装着	30ヵ月	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH		6ヵ月	3ヵ月間保存後まで規格内
苛酷試験	30±2℃/65±5%RH		1ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万lx·hr以上、総近紫外放射エネルギー200W·hr/m^2以上		―	注入器のキャップ無し： 光照射後、類縁物質（リキシセナチド由来）及び高分子タンパク質がいずれも増加し、規格外となった。 注入器のキャップ有り： 規格内
使用時の安定性試験	25±2℃/60±5%RH		31日	規格内

主な試験項目：性状、pH、純度試験、含量 等

取扱い上の注意

取扱い上の注意：
(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。
(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。
規制区分：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)
貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36箇月

包装

3mL×2本

関連情報

承認番号：30200AMX00426
承認年月：2020年3月
薬価基準収載年月：2020年5月
販売開始年月：2020年6月
再審査結果公表年月日：2025年(令和7年)12月10日
再審査結果：
カテゴリー1(医薬品医療機器等法第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。)
再審査期間満了年月：2024年3月(4年)

主要文献

1) 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会　基礎集計資料(2018年度)
[(参考)JDDM 公開情報：http://jddm.jp/public-information/ (2026年4月アクセス)]
2) Raccah D., et al.: Diabetes Metab Res Rev 33(3): e2858, 2017
3) Herings R.M.C.,et al.: Lancet 345(8959): 1195-1198, 1995
4) 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)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)
5) Watada H, et al.: Diabetes Care 43(6): 1249-1257, 2020
6) 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)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)
7) Terauchi Y, et al.: Diabetes Obes Metab 22(Suppl 4): 14-23, 2020
8) 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)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)
9) Kaneto H, et al.: Diabetes Obes Metab 22(Suppl 4): 3-13, 2020
10) 社内資料：日本人2型糖尿病患者対象臨床薬理試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
11) 社内資料：外国人1 型糖尿病患者対象生物薬剤学試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
12) 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
13) 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)
14) 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)
15) 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)
16) 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)
17) 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)
18) 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)
19) 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)
20) 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)
21) 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)
22) 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)
23) 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)
24) Drucker D.J.: Cell Metab 3(3): 153-165, 2006
25) Jones K.L., et al.: J Nucl Med 37(10): 1643-1648, 1996
26) Tews D., et al.: Horm Metab Res 40(3): 172-180, 2008

主要文献

27）Kapitza C., et al.: Diabetes Obes Metab 15（7）: 642-649, 2013
28）社内資料：薬理試験　血糖降下作用（マウス及びイヌ）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
29）社内資料：リキシセナチド 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）
30）社内資料：薬理試験　インスリン受容体に対する結合（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
31）社内資料：薬理試験　GLP-1受容体に対する結合（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
32）社内資料：薬理試験　インスリン受容体のリン酸化に対する作用（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
33）社内資料：薬理試験　インスリン様成長因子-1受容体のリン酸化に対する作用（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
34）社内資料：薬理試験　インスリン受容体の下流シグナル伝達に対する作用（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
35）社内資料：薬理試験　GLP-1受容体における機能的活性（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
36）社内資料：薬理試験　細胞アポトーシスに対する作用（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
37）社内資料：薬理試験　細胞増殖に対する作用（*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
38）社内資料：安全性薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4）
39）社内資料：インスリン グラルギン 一般薬理試験
40）社内資料：リキシセナチド 一般薬理作用（2013年6月28日承認、CTD2.6.2.4）
41）社内資料：インスリン グラルギン 毒性試験
42）社内資料：リキシセナチド 単回投与毒性試験（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.2）
43）社内資料：リキシセナチド 反復投与毒性試験（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.3）
44）社内資料：リキシセナチド 遺伝毒性試験（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.4）
45）社内資料：リキシセナチド がん原性試験（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.5）
46）社内資料：リキシセナチド 生殖発生毒性試験　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.6）
47）社内資料：リキシセナチド 生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.6）
48）社内資料：リキシセナチド 生殖発生毒性試験　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（2013年6月28日承認、CTD2.6.6.6）
49）社内資料：局所刺激性試験（ウサギ）（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8）

製造販売業者の名称及び住所

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

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
TEL　0120-109-905　FAX　（03）6301-3010

付録：参考

日本人2型糖尿病患者の病態

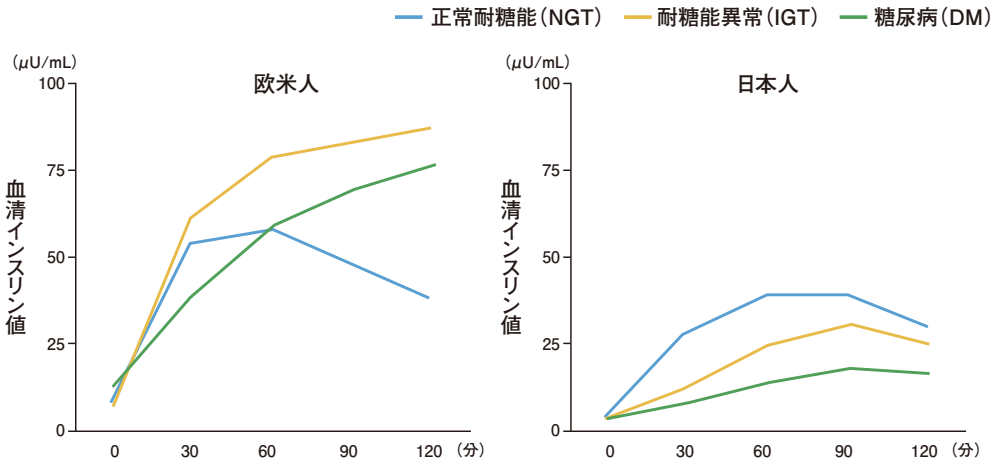
日本人は欧米人と比較して追加インスリンの分泌能が低く[1]、2型糖尿病発症に及ぼすインスリン抵抗性の寄与が少ないことが知られています。
また、日本人の2型糖尿病は糖尿病初期段階のインスリン分泌能の低下を特徴とし、正常耐糖能から耐糖能異常、糖尿病の進行に伴い、インスリン分泌不全が進行する[2]ことが報告されています(図1)。
さらに、HbA1cの上昇に伴い、空腹時血糖値と併せて食後血糖値も大きく上昇し(図2)[3]、日本人2型糖尿病患者で食後高血糖がHbA1cの悪化に大きな役割を果たすことが示唆されています。
日本糖尿病学会では、合併症予防のための目標値を7.0%未満、それに対応する血糖値のおおよその目安を、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満と定めていますが[4]、実臨床下において、治療介入して空腹時血糖を目標値まで低下させたとしても、食後の高血糖が一部残存し、HbA1cが目標値に到達していない「かくれ高血糖」の患者が一定数存在します。
経口血糖降下薬でコントロール不良な日本人患者を対象に基礎インスリン製剤を使用した試験では、この「かくれ高血糖」患者が35.6%であったことが報告されています(図3)[5]。

以上のように、進行した2型糖尿病患者の病態を考慮すると、空腹時血糖と同時に食後血糖にも注目して治療を進める必要があると考えられます。

1) Fukushima M, et al.: Diabetes Res Clin Pract 66(Suppl 1): S37-S43, 2004
2) Yabe D, et al.: Curr Diab Rep 15(6): 36, 2015
3) Ando K, et al.: PLoS One 8(7): e71102, 2013
4) 日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療ガイド2024, P.23, 文光堂, 2024
5) Raccah D, et al.: Diabetes Metab Res Rev 33(3): e2858, 2017

図1：日本人における経口ブドウ糖負荷試験における血清インスリン値の経時的変化

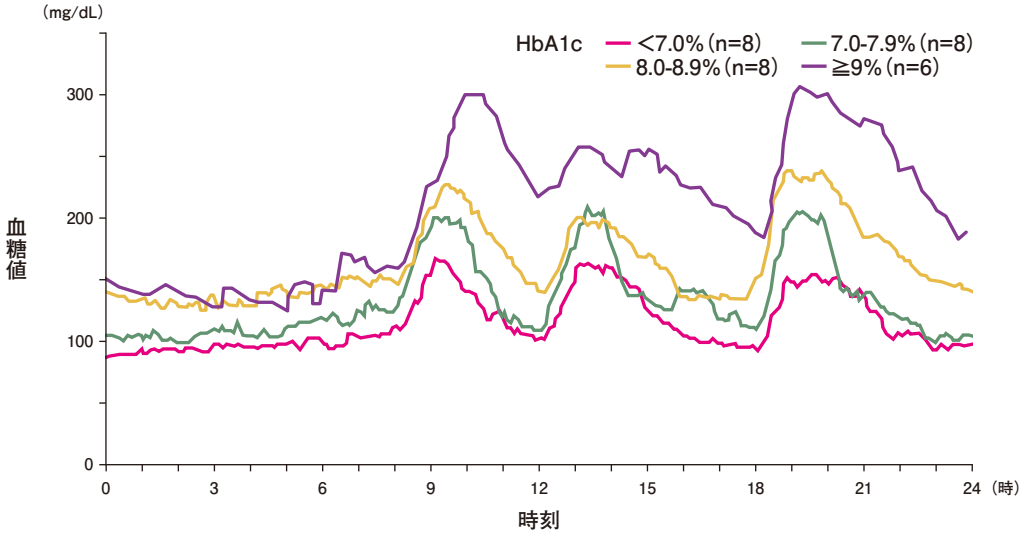
●血清インスリン値の経時的変化



対　象：フィンランド西部の住人5,396例及び日本人労働者684例
方　法：経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、正常耐糖能(欧米人3,086例/日本人176例)、耐糖能異常を有する者(欧米人493例/日本人158例)、糖尿病を有する者(欧米人675例/日本人350例)の3群について、血清インスリン値の変化を解析した。

Yabe D, et al.: Curr Diab Rep 15(6): 36, 2015
Tripathy D, et al.: Diabetes 49(6): 975-980, 2000
Fukushima M, et al.: Metabolism 53(7): 831-835, 2004

図2：日本人2型糖尿病患者における血糖値の日内変動

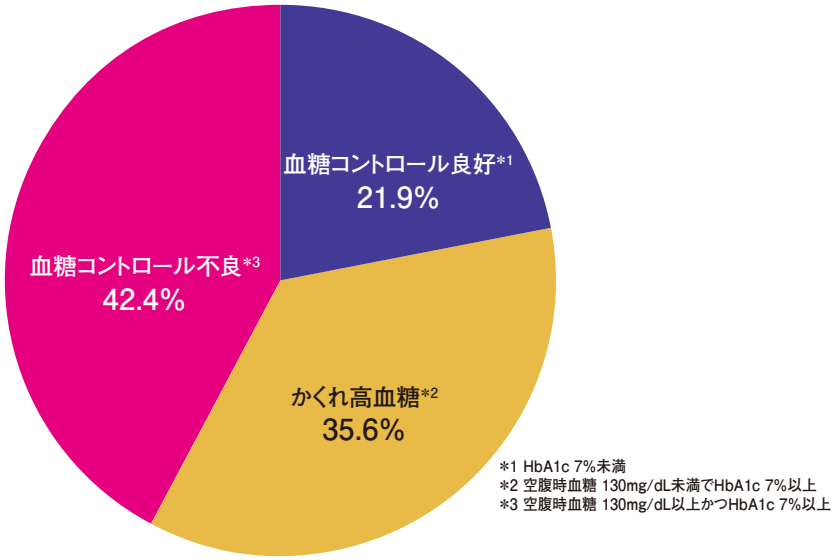


対　象：2007年1月～2012年1月に入院した薬物治療を受けていない2型糖尿病患者30例
方　法：対象に持続血糖モニター(CGM)を行い、入院直後の連続24時間のCGMデータについて、対象をHbA1c値により<7.0%(8例)、7.0-7.9%(8例)、8.0-8.9%(8例)、≧9%(6例)の4群に分け、比較した。

Ando K, et al.: PLoS One 8(7): e71102, 2013

図3：基礎インスリン治療患者におけるかくれ高血糖の状況

●日本における基礎インスリン使用時の血糖コントロール



対　象：コントロール不良(HbA1c 7.9%以上12.5%未満)の日本人2型糖尿病患者1,013例
方　法：対象患者に基礎インスリン製剤を投与し、24週間追跡調査した試験結果のデータを使用し、日本で推奨されるHbA1c及び空腹時血糖の目標値を基に血糖コントロール状況を解析した。

Raccah D, et al.: Diabetes Metab Res Rev 33(3): e2858, 2017

Memo

Memo

SOLIQUA®

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

MAT-JP-2203001-5.0-05/2026