

2014 年度薬物治療塾 D コース

後期第 4・5 回勉強会要旨

開催日時：2014 年 8 月 24 日、9 月 21 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：リキシセナチド（商品名：リクスミア皮下注 300 μ g）

主な検討資料：リキシセナチド審査報告書（平成 25 年 5 月 7 日）

リクスミア皮下注 300 μ g インタビューフォーム（2014 年 9 月 第 6 版）

リクスミア医薬品パンフレット（①JP.LIX.13.09.04(LYX015A)②JP.LIX.13.12.04(LYX019A)）

論文：

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia), *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14: 910–917 (2012).

PK 特徴づけ

医薬品名：リクスミア皮下注 300 μ g（リキシセナチド）

審査報告書（平成 25 年 5 月 7 日）

IF：リクスミア皮下注 300 μ g インタビューフォーム（2014 年 9 月 第 6 版）

文献 1)：Population Pharmacokinetics of Lixisenatide, a Once-Daily Human Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, in Healthy Subjects and in Patients with Type 2 Diabetes

J Pharm Drug Deliv Res 2013, 2:1. <http://dx.doi.org/10.4172/2325-9604.1000112>

F	Ae (%)	fuB	CL (mL/min)	Vd (L)	B/P
—	—	0.46	—	—	—

薬物の定量は、ELISA 法で行われている。

【各パラメータの引用ページと解説】

Ae: データなし

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る。

fuB: ヒトにおける本薬 (500～50000pg/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、超遠心分離法) は 52.5～56%であった。(審査報告書 P.32) 平均値 54%として考察。

CL: 静脈内投与のデータなし

CL/F: 27.9L/h (外国人健康若年者 20 μ g 単回皮下投与) (審査報告書 P.38)

Vd: 静脈内投与のデータなし

Vz/F: 69.7L (外国人健康若年者 20 μ g 単回皮下投与) (審査報告書 P.38)

B/P: データなし

【特徴づけ】

•Ae :

•fuB= 45.6% >0.2 より :Binding Insensitive 総濃度測定値の変化をそのまま遊離形濃度の変化とみる。

•Vd/F≒70L、F≦1、B/P>0.5 であるので、Vd <70/0.5=150L と考えられる

• CLtot=Σ CLX

たん白質分解過程には肝臓、腎臓、その他さまざまな臓器、組織の細胞が関与していることが考えられる

CLtot、各臓器 X の CLX は不明 CL/F≒28L/h=467mL/min であることより、CLtot は 467mL/min より小さいと考えられる。

B/P>0.5 であるので、CLtot < 467/0.5=934 mL/min と考えられる

【各パラメータの決定因子】

Vd≦20L or 20L<Vd<50L or Vd≧50L の全ての可能性があり、特徴付けができない。

臓器 X の EX は、EX <0.3 or 0.3<EX<0.7 の可能性が考えられ、

CLtot=Σ CLintX or CLtot=CLtot と推定されるが、各臓器での消失の寄与率が不明であるため、これ以上の特徴付けはできない。

血漿中薬物濃度の測定に関して

審査報告書 P.31、P.45 から、血漿中総リキシセナチド濃度の測定には ELISA 法が用いられており、総リキシセナチド濃度には血漿中の非結合本薬だけでなく抗リキシセナチド抗体との結合体を含むため抗体陽性者の血漿中薬物濃度は高めとなることが予想される

文献 1)にも P.2 Methods の「Pharmacokinetic assessments」に同様の記載がある。ヒトでの血漿中薬物濃度は ELISA 法で測定されており、審査報告書内の本薬の血漿中濃度は抗体陽性者の場合、抗リキシセナチド抗体結合体濃度も含まれた値と考えられる。: fuB の低下要因として考える。

【flip-flop 現象に関して】

また、文献 1)の PPK 解析の考察に本薬は吸収律速により flip-flop 現象が認められると考察している。

この研究では、iv 投与を行わず、kel は(CLtot/F)/(Vd/F)から見積もり、ka は速度論的モデル解析によって見積もっている。これら2つの値の比較より、多くは kel > ka であったことから(P.9) flip-flop 現象が認められたと考察している。

flip-flop 現象を示し皮下投与で繰り返し投与する場合、皮下投与後、次回投与時に残存している薬物量は蓄積されていくため、見かけの消失速度定数(リキシセナチドの場合は ka)を基に蓄積率は推察することになる。

【蓄積率】

$$\tau = 24\text{hr}$$

T1/2=1.77hr (審査報告書 p.38);見かけの消失速度定数であり、投与部位から薬物の消失速度定数を表し、体内に入った後の薬物の消失速度定数を表してはいない。筋注の場合は投与部位中に薬物は蓄積されていくので、蓄積を考える場合の T1/2 は、この値を用いて推定する。

$$\tau = n \cdot T1/2 \quad n \approx 13$$

$$\text{蓄積率} = 1 / \{1 - (1/2)^n\} \approx 1$$

24 時間ごとの投与では蓄積は生じないことが予測される

「EFC10887 試験 (国際共同第Ⅲ相試験) では、すべての抗体陰性例において投与前に血漿中リキシセナチド濃度が定量下限未満であった」(審査報告書 P.45)との記載と合致する。

【定常状態到達時間】

抗体陰性例は蓄積が起らず、単回投与の動態変化をとる。

【薬物動態のグラフ】

パラメータから特徴付けが行えないが、本薬は binding insensitive であることから、総濃度の変化から遊離形濃度の変化を推定できると考える。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

腎機能低下

腎機能低下とともに AUC の増加が認められることから、消失臓器として腎の寄与が一部あると考えられ、腎での代謝が関与していると推定される(文献 1)。また、腎機能が低下することにより生体内代謝物質である尿毒物質の蓄積による腎以外の臓器での代謝阻害が引き起こされている可能性も考えられる。

しかし、CL_{cr} の変化率と AUC の変化率を比較した場合、AUC の変化率のほうがかなり小さいことが認められる。

表 11 腎機能障害別の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害者 (n=8)	中等度腎機能障害者 (n=8)	重度腎機能障害者 (n=8)
C _{max} (pg/mL)	54.4±28.2	50.4±18.7	54.1±27.0	64.4±15.3
AUC _{last} (pg·h/mL)	210±89.7	211±104	274±116	346±116
AUC _∞ (pg·h/mL)	270±92.6	285±94.2	336±104	397±129
AUC _{0-24h} (pg·h/mL)	219±91.2	221±107	285±116	358±120
T _{max} (h)	2.25 (0.50, 3.00)	2.25 (0.50, 3.00)	2.29 (1.50, 3.50)	1.77 (1.50, 3.52)
t _{1/2} (h)	2.62±0.996	2.41±1.21	2.62±0.844	2.87±1.15
CL/F (L/h)	20.3±6.20	19.3±6.54	16.3±5.66	14.1±5.39
V _z /F (L)	67.3±23.6	55.4±21.0	55.8±20.7	53.3±13.7
MRT (h)	4.42±1.42	4.40±0.989	5.02±1.03	5.29±1.55

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値(最小値, 最大値)、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：0 時間から定量下限を上回る濃度の測定可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_∞：血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-24h}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：全身クリアランス、V_z/F：終末相における見かけの分布容積、MRT：平均滞留時間

⁹⁷ 年齢 18~75 歳、BMI 18.5~35 kg/m²、体重 50 kg 超の被験者。2 型糖尿病患者の場合は、さらに HbA1c 10.0%以下、空腹時血糖値 250 mg/dL 以下の 2 種類以下の経口血糖降下薬で治療中の患者。腎機能正常者：CL_{cr}>80 mL/min、軽度腎機能障害者：50≤CL_{cr}≤80 mL/min、中等度腎機能障害者：30≤CL_{cr}<50 mL/min、高度腎機能障害者：CL_{cr}<30 mL/min で非透析者。

表 12 腎機能重症度別の腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比

幾何平均値の比	軽度腎機能障害者/腎機能正常者	中等度腎機能障害者/腎機能正常者	重度腎機能障害者/腎機能正常者
C _{max} 比	0.98 [0.68, 1.41]	0.99 [0.69, 1.43]	1.29 [0.90, 1.86]
AUC _{0-24h} 比	0.95 [0.64, 1.41]	1.28 [0.86, 1.91]	1.66 [1.11, 2.47]
AUC _{last} 比	0.94 [0.62, 1.41]	1.28 [0.85, 1.93]	1.67 [1.12, 2.51]
AUC _∞ 比	1.05 [0.76, 1.45]	1.24 [0.91, 1.70]	1.46 [1.08, 1.97]
CL/F 比	0.95 [0.69, 1.31]	0.80 [0.59, 1.10]	0.68 [0.51, 0.92]

(審査報告書 P.38~39)

高齢者

表 10 本剤 20 µg 単回皮下投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _∞ (pg·h/mL)	AUC _{last} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	t _{1/2z} (h)	T _{max} (h)
若年者	18	179±50.0	776±297	733±291	27.9 (51.3)	69.7 (44.6)	1.77±0.379	1.51 (0.50, 3.0)
高齢者	18	173±46.1	1060±440	970±394	20.6 (53.3)	82.2 (36.1)	2.83±0.607	1.75 (1.00, 3.02)

平均値±標準偏差、CL/F、V_z/F：幾何平均値（変動係数%）、T_{max}：中央値（最小値、最大値）、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_∞：血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{last}：0時間から定量下限を上回る濃度の測定可能な最終時間までの濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積、t_{1/2z}：終末相における見かけの消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

（審査報告書 P.38）

高齢により腎やその他の臓器による消失能(CL)が低下していると考えられる。

抗体産生による薬物動態への影響について

・健康成人(20 µg QD 投与時)について、TES6865 試験(投与期間:4週間)において抗体陽性例(約30%)では、抗体陰性例と比較してAUC_τは約7倍、C_{max}は約3倍上昇した。同様に、TES11807 試験(投与期間:4週間、抗体陽性例:約40~50%)においてはそれぞれ約5及び3倍、TDR11215 試験(投与期間:26週間、抗体陽性例:約75~80%)では、約5及び4倍上昇した。投与期間の短い試験(最長17日間)では、抗体陽性例は認められたが本薬の平均血漿中濃度に対して問題となる影響は与えなかった。(審査報告書 P. 45)

⇒投与期間26週で抗体陽性例が75%以上と投与期間が長くなる程、抗体陽性例が増えることが示唆された。

抗体陽性例における曝露量上昇の要因について

TES11807 試験の試料を用いて、ヒト血漿中の抗リキシセナチド抗体と結合した本薬の性質を表面プラズモン共鳴法で確認したところ、28日投与後の抗リキシセナチド抗体は、本薬と可逆的な結合をしていることが示された。血漿中総リキシセナチド濃度を測定した場合、抗体陽性例では抗リキシセナチド抗体と複合体を形成した本薬も総リキシセナチドとして測定されるため、見かけの曝露量が高くなっていると考えられる。抗体陽性例において、本薬の半減期の延長が認められているものの、その延長が2倍未満であることは、抗体-薬物複合体からの本薬の遊離を示唆していると考えられる。(審査報告書 P. 45)

上記、説明は不十分と考える。t_{1/2}は抗体陰性条件では、投与部位からの有効成分の消失速度定数を表しており、即ちflip-flop、一方、抗体陽性条件では、有効成分の真の消失速度定数が小さくなり、そのため有効成分の真の消失速度定数が見えていると考えられる。即ち、flip-flop現象が解消されている。そうすると、有効成分の真の消失速度定数の変化は、t_{1/2}でみて、おおよそ1時間から8時間に延長しており、AUCの変化率をほぼ同じである。即ち、AUCの増大、t_{1/2}の延長は、自己抗体との結合によるfuBの低下によっておおよそ説明できているので、CL_xは消失能依存性、V_dは、V_d = V_d あるいはV_d = V_pであると推定出来る。

表 14 本剤投与時の抗体陰性例と抗体陽性例別の薬物動態パラメータ

	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{last} (h· pg/mL)	AUC _τ (h·pg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
抗体陰性	20 μg QD	32	144±56.7	<u>705±331</u>	765±357	1.52 (1.00, 5.02)	<u>2.29±0.515</u>
	30 μg BID	28	209±87.7	979±346	960±320	1.50 (0.50, 3.00)	2.57±0.452
抗体陽性 ^{a)}	20 μg QD	27	662±655	<u>8700±11700</u>	8710±11700	2.02 (1.00, 6.00)	<u>7.91±6.44</u>
	30 μg BID	33	945±1080	12500±19100	7090±9390	2.00 (0.50, 5.02)	8.51±7.01

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（最小値，最大値）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：0 時間から定量下限を上回る濃度の測定可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_τ：投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：終末相における見かけの消失半減期

a) 投与 28 日目における抗体陽性例。

TES11807 試験結果（審査報告書 P. 42）

曝露量上昇が有効性及び安全性に及ぼす影響について

EFC6015 及び EFC10887 試験の併合データによる投与 24 週の HbA1c 変化量の調整済み平均値とその 95 %信頼区間 99 は、日本人集団において-0.74[-0.962, -0.516]%(抗体陽性例 81 例)及び-0.86[-1.178, -0.545]%(抗体陰性例 33 例)、全集団において-0.80 [-0.944, -0.659]%(抗体陽性例 312 例)及び-0.76[-0.930, -0.588]%(抗体陰性例 169 例)であった。EFC6015 試験による投与 76 週の HbA1c 変化量は、日本人集団において-0.64[-0.988, -0.289]%(抗体陽性例 26 例)及び-1.97[-5.170, 1.237]%(抗体陰性例 3 例)、全集団において-0.77[-0.908, -0.633]%(抗体陽性例 180 例)及び-0.97[-1.254, -0.690]%(抗体陰性例 60 例)であった。投与 24 週及び投与 76 週の HbA1c 変化量は日本人集団及び全集団のいずれでも抗リキシセナチド抗体産生の有無に関わらず同程度で、抗体濃度と HbA1c 変化量との間に明確な関連性は認められなかった。したがって、抗体産生の有無は個々の被験者における本剤の有効性を予測する因子ではないと考える。(審査報告書 P. 45-46)

上記、評価は、抗体陽性時の血中濃度変化を fuB の低下でとらえる点とは、一致している。

文献評価シート

論文名：Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia)

Diabetes, Obesity and Metabolism 14: 910–917, 2012

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	Material and Methods 前 T2DM のアジア人対象、基礎インスリン±SU剤への add-on 治療として、観察期間 24W、血糖コントロールへの有効性を HbA1c 低下を指標としてプラセボ対照で比較する。 ・目的に安全性の記述がない (Abstract には記載あるが)
Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープン ダブルブラインド、ダブルダミー パラレル、クロスオーバー、 要因、漸増、固定用量 プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照 多施設 a 24-week, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-arm, parallel-group study	■Y □N □NA	Study design の 1 行目 ランダム化 二重盲検プラセボ対照 2 群並行比較試験 多施設(4 カ国,57 施設) 割付比 1 : 1 薬剤は盲検下で用量調節は可 (用量は非盲検)
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 安定した基礎インスリン療法と SU 剤治療： 3 ヶ月以上安定、スクリーニング 2 ヶ月以内の 10U/day (±20%) の用量変更は可 SU 剤はスクリーニング前 3 ヶ月間は一定用量で治療 (除外基準) スクリーニング 3 ヶ月前より基礎インスリン、SU 剤以外の血糖降下剤は禁止、スクリーニング時空腹時血糖 >250mg/dL は除外 膵炎、膵臓切除、消化管の手術、炎症性腸疾患の既往 スクリーニング 1 年以内の代謝性アシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシス)、6 ヶ月以内の心筋梗塞、脳卒中、入院を要する心不全、薬物・アルコール中毒、コントロールされていない、不十分な高血圧 (>180/95)、アミラーゼ、リパーゼ (正常値上限 3 倍以上)、AST、ALT、ALP (2 倍以上)、末期腎不全、透析、6 ヶ月以内の嘔吐、吐気を伴う消化管疾患の既往	■Y □N □NA	Patients <u>組み入れ基準</u> 25-81 歳 基礎インスリン or 基礎インスリン+SU 剤で安定している、 HbA1c 7-10% の 2 型 DM 患者 罹患期間 1 年以上 <u>除外基準</u> ：左記に記載 ・基礎インスリンのみの治療というのが不自然。通常、何らかの経口糖尿病降下薬を服用しているのではないかと ・本薬の副作用に関連するような患者は全て除外 (膵炎や悪心、嘔吐) ・実臨床で使用する際は副作用発現の率はもっと高くなるかも
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	■Y □N □NA	血糖コントロール 空腹時自己血糖測定

<p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か</p> <p>データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>投与方法： receive lixisenatide (10 µg for 1 week, 15 µg for 1 week, then 20µg),or placebo, all administered subcutaneously once daily within 1h before breakfast.</p> <p>投与部位記載なし 基礎インスリンと SU 剤は規定された用量を試験期間中維持用量調節の設定あり</p>		<p>・空腹時血糖と HbA1c は事前に規定した境界値を確認した場合は中央検査測定から警告</p> <p>・コンプライアンスの方法、併用薬の記載ない</p> <p>インスリン、SU 剤用量調節方法の記載あるが薬剤名、投与量が不明</p> <p>食事、生活習慣の具体的な対応策は記載ない。</p> <p>食事指導は 2 回実施</p> <p>自己血糖測定の精度・教育、測定回数について記載なし。</p> <p>国別に治療方針について違いがないのか。</p> <p><u>インスリン用量調節</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・≤7.5%は 20%減量 ・それ以外はスクリーニングでの用量の±20%以内で調節 <p><u>SU 剤用量調節</u></p> <p>≤8.0%は 25%以上減量(最低用量では休薬)</p> <p>・症候性低血糖が 2 事象または 1 回の重篤な低血糖のあった場合は減量可</p> <ul style="list-style-type: none"> ・7 日以上で 20%以上の増量は救援治療として考慮された
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>Secondary efficacy measures included HbA1c<7.0%, ≤6.5% 到達患者の割合（%） FPG, 食後 2 時間血糖値(PPG) glucose excursion (食後 2 時間血糖値 - 試験薬投与前食前 30 分の血糖値), 7-point SMPG, 体重, insulin 用量, patients requiring rescue therapy and safety and tolerability. PPG の定義：measurements were assessed after intake of a standardized 600kcal liquid test breakfast (400ml of Ensure Plus®, Abbott Nutrition, Columbus, OH, USA; 53.8% carbohydrate, 16.7% protein and 29.5% fat; consumed within a 10-min period performed 30min after drug administration) at baseline and week 24.</p> <p>安全性評価（二重盲検期の試験薬 1 回目投与から最終投与の 3 日後）</p> <p>食後血糖値の改善が予後に影響するエビデンスがあるのですか？ β 細胞の機能温存のため？</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>主要評価項目： ベースラインから 24 週目までの HbA1c(NGSP)の変化 （中央検査測定による） 副次評価項目：複数あり 左記に記載</p> <ul style="list-style-type: none"> ・積極的な血糖コントロールが必ずしも予後（心血管イベント）を改善しない中、既に基礎インスリン治療をしている罹患期間の比較的長い患者に対する主要評価項目が HbA1c の変化で良いのか？ ・HbA1c が客観的な評価法であるため承認申請で主要評価項目として避けられないのでやむを得ない ・結局のところ、血糖を下げる効果があることを確認する試験でしかない。
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>重症度は HbA1c 診断に関しては詳細な記載なし</p> <p>過去の経口糖尿病薬の治療歴、併用薬剤数など規定はない。</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p>□Y □N ■NA</p>	<p>該当しない</p>

<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Statistical Analysis α : 5%両側検定 検出力 : 90% 検出すべき差: プラセボとの差 0.5% HbA1c が 9%ならば目標の低下度は 1%くらいであるが、HbA1c が 8.5%であれば 0.5%の低下でも臨床的意味のある差としてそこそ妥当か？ または、もう少し効果を高く設定しても良かったのでは？</p>
<p>8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。</p>	<p>□Y □N ■NA</p>	<p>本試験では該当しないと思われる</p>
<p>9. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 割付方法での層別化 stratified by screening values of HbA1c (<8.0%, ≥8.0%) and sulfonylurea use (yes/no).</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>割付方法 using an interactive voice response system (IVRS). 投与量は非盲検 自己血糖測定があるから患者に効果が分かる？</p>
<p>10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>主要評価項目、副次評価の連続変数：共分散分析 副次評価のカテゴリー変数：Cochran – Mantel – Haenszel method</p>
<p>11. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Conflict of Interest The study was funded by Sanofi 記載はないが薬剤の供給は企業の提供</p>

<p>Results</p>		
<p>12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>スクリーニングから二重盲検期までの脱落例が不明 人数の記載はあるが、割付時の各群の症例数と有効性の解析での各群の症例数の数が違う プラセボ 157 例⇒154 例 リクセナチド 154 例⇒146 例 解析に含めていない理由が記載ない</p>
<p>13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>試験薬投与開始後の早期中止例 34 例(10.9%) ・ 24 週の試験期間を考えると若干脱落例が多い印象 リクセナチド： 21 例/154 例 うち、有害事象が理由 14 例 プラセボ： 13 例/157 例 うち、有害事象が理由 5 例 ・ LOCF で評価をしているが、実際投与期間中の脱落例が何週目が多いのかが分からない</p>

		<p>・脱落例が比較的多いことから LOCF での数値の信頼性に注意が必要である。</p> <p>募集期間、追跡期間の日付なし</p> <p>両群での治療期間の中央値 169 日（プロトコルの 24 週を超えている？）</p>
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	該当しない
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table1 年齢 58.4 歳 フィリピン、台湾人少ない DM 罹患期間：14 年 基礎インスリン治療歴：約 3 年 (SD 大きく、±約 4 年の幅あり) BMI：25, HbA1c：8.53% SU 剤併用：70%</p> <p>・SU 剤の使用者が多いので日本人 DM 患者を代表しているとも言える？</p>
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>有効性:Figure1, 2 安全性:Table2</p> <p>母数は書いてあるが、評価項目毎に違う</p> <p>・modified ITT： ダブルブラインド期の試験薬を 1 回以上服用しベースライン時とベースライン後 1 回以上の有効性の評価がある症例 ⇒ITT ではない</p>
18 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>本文、Figure1,2 に記載</p> <p>・たくさんある副次評価項目のうち、Fig にしている項目は HbA1c<7.0%, ≤6.5% 到達患者の割合 (%), PPG, glucose excursion (食後 2h 値 - 投与前血糖値)</p> <p>・プラセボとの差の 95%CI の記載はあるが、棒グラフの記載に SD の記載なく不適切と考える</p>
19. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	全て記載あり
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。 <u>症候性の低血糖の定義</u> symptomatic hypoglycaemia (血糖値<60mg/dl または測定値がなくても炭水化物摂取、グルコース静注、グルカゴン投与による回復に関連する症状) severe symptomatic hypoglycaemia (別の人の介助を要する症状、	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Safety and Tolerability Table2(一方の群が 5%以上の TEAE 発現率), Table3</p> <p>・症候性低血糖について定義はある</p> <p>消化器症状： L 群で 94/154 例 P 群で 23/157 例</p>

<p>血糖値 <36 mg/dl または測定値がなくても炭水化物摂取、グルコース静注、グルカゴン投与による回復に関連する症状) 注射部位反応</p>		<p>低血糖： 症候性低血糖は L群 66/154 例,P群 37/157 例 血糖値<60mg/dL L群 59/154 例,P群 32/157 例 とプラセボより発現率が高い</p> <p>SU 剤併用で低血糖発現率は更に上がる (Table3)</p>
---	--	--

Discussion		
<p>21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的に有意差あり (なし) が、実臨床的な差としても有用 (無用) であるか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>・統計的有意差について述べている (Statistically ということを繰り返して述べている)</p> <p>・結果で示された HbA1c の差 -0.88%は目標症例数設定の際に規定した差-0.5%を超えているがその結果の臨床的重要性については記載がない。 他剤のエキセナチドの臨床試験結果の差-0.7%を示すことで概ね妥当としている？</p>
<p>22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>罹患期間 1 4 年⇒ 他の試験より比較的進行した DM 患者であると記載</p> <p>本試験でのアジア人の母集団比較 BMI、体重低めであることが記載 ⇒だから体重減少効果が小さかったと言いつつも、基礎インスリン、SU 剤での治療においては体重コントロールが重要であり、本薬により体重減少傾向が見られたと主張している</p> <p>・エキセナチドの試験ではアジア人の参加が少ないが、本薬はアジア人による検証をしていることを主張</p> <p>・アジア人で吐気等の消化器症状の有害事象がグローバルでの母集団より多い 本薬群で 86.4%が試験完遂したことから認容性は比較的良好としている</p> <p>・</p>
<p>23. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>・被験者が日本人だけでないという記載がある。</p> <p>・FPG と平均 7-pointSMBG level の改善についての解釈に注意するよう記載がある</p> <p>・本薬特有の副作用により盲検化が保たれていたのかについて記載ない</p> <p>・低血糖については SU 剤併用が原因で、基礎インスリンのみとの併用であればプラセボ群と大差ない？と副作用について</p>

		<p>て過小評価な傾向</p> <ul style="list-style-type: none"> ・24 週までのデータであり、治療期間のことを考えると短期試験のデータである。 ・SMBG の結果がわかるので、それによるバイアスがかかる可能性について言及がない。
<p>24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>空腹時血糖が 250mg/dL 未満の 2 型 DM のアジア人に対して HbA1c 値を有意に改善したと結論づけている。</p> <p>一方で、PPG と食後 2 時間値と投与前血糖値の差の有意な改善が認められ、PPG の改善はより HbA1c 値改善に貢献すると言った副次的な効果を強調している。(他剤の試験結果と比較して本薬の食後血糖値の改善効果がより大きい主張)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他の GLP-1 製剤の 52 週オープン試験での HbA1c の減少効果の結果を考察で述べている

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<臨床試験の限界点（上記のチェック項目を参考にして抽出）>

- ・ 消化器症状の出現が 2 群で大きく異なるので、ブラインド化が保てなかったのでは？
- ・ 24 週での試験であり評価項目は代替指標である。
- ・ 本来の治療目標である、微小血管イベントや大血管イベントに対する効果は試験期間を考えると現段階では評価は不可能。
- ・ 12 週目から 24 週目の HbA1c の上がりをどう捉えるか？長期での HbA1c の効果すら疑問視する声もあり。

審議結果報告書評価シート

医薬品名： リキスミア

＜承認審査の評価＞

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を不適切としている点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「申請者の見解に対して機構は言及していないが疑問が残る点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

内容は要点だけを簡潔に記載する。

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

（「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目）

ページ	項目	申請者	機構	意見
67	当該医薬品の薬物治療上の位置づけ	特に記載していない。	国際共同第 III 相試験において本剤の有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、GLP-1 受容体作動薬である本剤は 2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。	2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の 1 つになり得る。しかし、GLP-1 受容体作動薬で最低限の有効性は示されたが、他の既存の治療法の代替となるほどの有効性は示されていない。1 日 1 回投与であるための有効性については議論にあがっていない。
67	データパッケージについて	本剤と SU 剤(ビグアナイド系薬剤との併用含む)との併用療法、及び本剤と基礎インスリン(SU 剤との併用含む)との併用療法に関する効能・効果に変更する。	何らかの指摘をしている。(詳細不明)	「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について(薬食審査発 0709 第 1 号、平成22年7 月9 日)p.13 では第Ⅲ相試験の「少なくとも 6 ヶ月以上投与された症例が 300 例以上、1 年以上投与された症例が 100 例以上の長期投与が求められる。」とされていることから詳細は不明だが、症例数が不足していることが原因で PMDA から何らかの指摘を受けている。

2. 有効性

ページ	項目	申請者	機構	意見
68-70 表36	SU 剤(メホルミンとの併用含む)との併用試験 日本人集団と全集団における有効性	主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、日本人集団及び全集団で一貫した有効性が示され、また、外国人集団においても同様の有効性が示された。 さらに、HbA1c の低下効果は、日本人集団及び全集団のいずれでも投与後 76 週間にわたって維持された	両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性がみられていると解釈し、本剤と SU 剤(メホルミンとの併用含む)の併用療法の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。	ベースラインからの HbA1c の変化量については臨床的に有効な低下度をどの数値に設定したかは示していない。 日本人の群間差は-1.10 であるが、全集団では-0.74 であり、臨床的に有効であるとは必ずしも言えない。 ※(UKPDS35)BMJ. Aug 12, 2000; 321(7258): 405-412 より. 追跡時点の平均 HbA1c 値が 1%低下することによる発生リスクの低下は、一次複合エンドポイント 21% (95%CI[以下同]17-24%, p<0.0001), 糖尿病関連死 21% (15-27%, p<0.0001), MI14% (8-21%, p<0.0001), 細小血管障害 37% (33-41%, p<0.0001)であった。
48,76, 77	抗リキシセナチド抗体価の影響	全集団の抗体陽性例で-0.80%、抗体陰性例では-0.76%であった。日本人集団の抗体陽性例-0.74%、抗体陰性例では-0.86%と、両集団において抗体産生の有無によらず大きな違いはみられなかった。抗体陽性例においては見かけの曝露量が高くなると考えられるものの、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる	本剤は長期投与が想定される薬剤であること、臨床試験における投与期間及び検討例数が限られていることから、製造販売後において引き続き抗体発現の影響に関して情報収集する必要があると考える	抗体産生により PK のデータは影響を受ける可能性があったが、fuB の低下が要因と考えられることや、臨床試験の成績から、大きな影響はないと思われる。

3. 安全性

ページ	項目	申請者	機構	意見
70,71	日本人集団と全集団における安全性 (発現時期)	多くが投与 12 週までに認められ、主要評価期間(投与 24 週間)以降に本剤群でプラセボ群と比べて発現割合が著しく上昇する傾向はなかった		特に 12 週間は副作用(胃腸障害、下痢、消化不良、便秘、齲歯)に注意していく必要がある。
72	症候性低血糖症の発現割合	SU 剤併用、SU 剤及びメトホルミン併用ともに、本剤群では日本人集団と全集団間に明らかな違いはみられず、多くの事象が主要評価期間に発現する傾向がみられた	日本人での高用量(750 mg/日超)メトホルミン併用時の検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き高用量(750 mg/日超)メトホルミン併用時の安全性に関して、情報収集する必要があると考える。	メトホルミン高用量投与については低血糖の発現に注意していく。高用量投与時は減量して慎重に投与していく必要がある。
76,78	日本人集団と全集団における安全性 (低血糖)	重症低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖症は、「基礎インスリン及び SU 剤併用」の本剤群 3 例(うち日本人 2 例)に認められた。評価時期別の低血糖症の発現割合を検討したところ、両集団とも本剤群では投与初期に高く、その後の期間では本剤群、プラセボ群ともに低かった。	低血糖症の発現状況に関して大きな懸念はみられていないと考えるが、…(途中略)低血糖症のリスクについて適切な注意喚起及び情報提供を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要がある。	併用薬があると低血糖症状が発現すること、本剤は併用で投与していくことが想定されることから、単剤投与で低血糖症状が少ないとしても本剤の臨床的安全性にはつながらない。
78,79	膵炎(アミラーゼ、リパーゼの上昇を含む)	急性膵炎が認められた本剤群の 2 例は、本剤投与開始後 1 年を超えた時期に症状が発現した。膵炎との関連が疑われる有害事象の 100 人年あたりの発現例数は、プラセボ群で 0.65 例、本剤群で 1.20 例、本剤群のプラセボ群	事象の報告は少なく、日本人で認められていないものの、第Ⅲ相プラセボ対照試験併合データにおいて、本剤群での膵炎との関連が疑われる有害事象の発現リスクはプラセボ群と比べて高い傾向が認められていることを踏ま	PMDA の判断は妥当だが、長期間投与で起こる有害事象なのか、盲検化が確保されておらず(前述)比較的重度の糖尿病患者を割り振っていたために発生症例なのか詳細は不明。引き続き注視していく必要がある。

		に対する相対リスクとその95 %信頼区間は 1.92 [0.91, 4.48]であった。	え、引き続き情報収集する必要がある	
81,82	過敏症反応	ARAC によりアレルギー反応と判定された有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.2 %、本剤群で 1.8 %であった。このうち、プラセボ群の 1 例及び本剤群の 10 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人集団では本剤群のみ 3 例(接触性皮膚炎、アナフィラキシーショック、血管浮腫)に発現し、このうち 1 例(血管浮腫)では治験薬との因果関係は否定されなかった。	本剤との因果関係が否定できない血管浮腫及び重篤なアレルギー反応が報告されていることを踏まえ、過敏症反応の発現について添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き過敏症反応に関して情報収集する必要があると考える。	グレード2過敏症反応も含めての数値である。グレード2の定義は全身性のカテコールアミン剤又は全身性のコルチコステロイド剤が投与された場合であるため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験併合データ(全評価期間)における本剤群の発現割合は 1.8%(59/3262 例)と、第Ⅲ相プラセボ対照試験併合データと同程度であったとはいえ、軽視せず、注意していく必要がある。

4. その他

ページ	項目	申請者	機構	意見
83	体重について	日本人が参加した第Ⅲ相プラセボ対照試験におけるベースライン時から投与 24 週時(EFC6018 試験では 12 週時)までの体重の変化は増加する傾向はみられなかった。	特に議論なし	体重への影響は少ない。併用薬の SU 剤の影響もあるかもしれない。

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点などについて、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な点があれば挙げておく。

- ・長期投与時による抗体産生と有効性、免疫反応に関して注意が必要な点
- ・他の糖尿病薬と併用した場合は低血糖症状の発現に注意が必要な点
- ・グレード2を含む過敏症反応の可能性がある点
- ・(特にパンフレットについて)体重には影響を与えない点

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

他の既存薬と比較した有効性は示されていないが、2型糖尿病治療薬の新たな選択肢の1つになり得る。既存薬と同程度の効果であるため、承認するためには1日1回投与や注射製剤投与によるQOLの評価といった臨床的有用性について議論が必要である。

リキスミアパンフレット評価

引用：①JP.LIX.13.09.04(LYX015A)

②JIP.LIX.13.12.04(LYX019A)

企業パンフレットの記述においてPMDAが作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PCに逸脱する内容があるときにはPCの逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品PC用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1)効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2)有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3)有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4)他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5)他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6)例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7)誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8)品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9)プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

①JP.LIX.13.09.04(LYX015A)

パンフレットの記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PCから検討)
P.2 ADA/GLP1 受容体作動薬と基礎インスリンとの併用が治療方法の1つとして推奨されています。	Inzucchl SE, et al: Diabetes Care 35(6): 1364-79, 2012 では、いくつかある選択肢のうちの一つとして挙げている。ただし、海外例のためメトホルミンで効果がない場合における治療。
p.3 1日1回の投与で、優れた食後血糖低下作用が認められ、HbA1cを有意に改善します。(P5)	適応上1日1回を主張することは間違いではないが、P5の内容では1日2回他剤との比較はされておらず、1日1回の投与方法の有用性は表現できない。
p.5 リキスミア®はグルカゴン分泌を抑制します。(海外データ) リキスミア®は胃内容排出を遅らせます。(海外データ)	DM患者を対象にした基礎データであるが、血糖低下作用、合併症予防は示していないことに注意を要する。 グラフの記載は不適當(棒グラフ、SDの記載なし等)

<p>P.6 GetGoal-Asia：国際共同試験 リキスミア®は基礎インスリンとの併用で食後血糖値を改善しました。 リキスミア®は基礎インスリンとの併用で HbA1c を改善しました。</p>	<p>どちらもプラセボ対象であることを見出しに記載する必要はある。また主要評価項目でないものが先頭に来ている。 主要評価か副次評価かの表記が見出しに必要。 棒グラフが不適當。 医薬品の有効性を正しく伝えるには、最低 DM 薬の併用については記載がある必要がある。</p>
<p>p.7 リキスミア®は基礎インスリンとの併用においても体重を増加させませんでした。 ⇒PC の（2）逸脱</p>	<p>審査報告書で議論はあった。 しかし、増加させないという記載やグラフの記載方法では体重を減少させるという誤解を与えるのではないか。 「ベースライン時から投与 24 週時（EFC6018 試験では 12 週時）までの体重の変化量の調整平均の範囲は、プラセボ群では 0.06kg～-1.98 kg、本剤群では -0.38 kg～-1.96 kg」（審査報告書 p.83）より、使用している数値が体重変動の下限を記載しており体重を減少させるよう表現している。</p>
<p>p.8 リキスミア®と基礎インスリンの併用療法は、それぞれの特性を活かし相補的に作用することで、良好な HbA1c コントロールを実現します。 ⇒PC の（2）逸脱</p>	<p>審査時は議論されておらず、併用したときの臨床試験は示されていない。 異なる 2 つの試験を並列で記載した上で、具体的な数値を用いずに示し、ランタスとリキスミアを併用することで相補的に作用できるよう印象付ける図であり不適當である。 Rosenstock J, et al: Diabetes Care 24(4):631-636.2001 ; インスリン グランジン と NPH インスリンの有効性と安全性をみた試験。 Horowitz M, et al: Adv Ther 30(2):81-101.2013 ; GLP-1 受容体作動薬の機序と臨床的効果を報告するレビュー</p>
<p>P.10 安全性について</p>	<p>添付文書の記載と変わらない。 承認審査時に注意喚起すべき内容、情報収集すべき内容について記載がなく、安全性は評価できない。</p>

②JP.LIX.13.12.04(LYX019A)

パンフレットの記載内容 (ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
全体的に	GetGoal 試験のデータモニタリング委員会の委員長を含めた座談会である(エキスパートオピニオン)
図 2 朝食後、昼食後、夕食後血糖に対する効果が 1 日持続	プラセボ対照であり、この図の結果では 1 日 1 回投与でよいということにはならない。 昼夜の血糖値は上がっているため、どの程度の上昇なのかを示さなければ、朝食後、昼食後、夕食後血糖に対する効果が 1 日持続するとは言えない
図 3 空腹時血糖が改善されると HbA1c に対する食後血糖の寄与が大きくなる。	相対的な比率であるため当然の結果である。

医薬品採用検討シート

(時間の都合により参加者の意見のみ列举)

医薬品名: リキシセナチド

<実臨床・自施設における治療薬の適応>

採用論文や審議結果報告書に記載されているものについて

1. 実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か
参考:患者背景(人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など)、治療背景(マンパワー、技術、設備)、疾患的背景など
腎機能障害患者や高齢者に関して症例数は少ないが、可能と思われる。
2. 実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか(予測の可能性、対処法など)、また機構が特に問題視していなかった副作用で注意しなければならないものはないか。
副作用はコントロール可能と思われる。他剤と併用したときの低血糖症状は気を付けなければいけない。
3. 既存治療薬との治療費の比較(薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討)
他の GLP-1 受容体作動薬と比べて特にメリットは感じない

薬品名	規格	メーカー	薬価	1日薬価
リクスミア皮下注 300 μ g3mL	キット	サノフィ	7171 円	478 円(1日 20 μ gとして)
バイエッタ皮下注 5 μ g ペン 300 300 μ g(5 μ g)	キット	アストラゼネカ	9937 円	662 円(1日 5 μ g)
バイエッタ皮下注 10 μ g ペン 300 300 μ g(10 μ g)	キット	アストラゼネカ	9937 円	331 円(1日 10 μ g)
ビクトーザ皮下注 18mg3mL	キット	ノボ	10245 円	512 円(1日 0.9mgとして)

4. 新しい治療薬を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。
<benefit>
・インスリンを導入している患者の併用療法としての選択肢の一つ
・1日1回である。
<risk>
・自己注射のため患者の QOL に影響を与える。
・1日2回以上のインスリンを行っている患者の場合は、リキシセナチドが1日1回の投与は利点にならない。
5. 承認された際の医薬品の臨床的位置づけを考慮に入れて、新しい治療薬を自施設で採用するか。その理由について。
・自己注射が行える2型糖尿病患者への選択肢の一つとなるが、自己注射であること他の治療薬と比べても効果がさほど変わらないことから、無理に採用はしない。