

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

ヒトGLP-1アナログ注射液

リラグルチド(遺伝子組換え)

ビクトーザ[®]皮下注18mg

Victoza[®] Subcutaneous Injection 18mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ビクトーザ [®] 皮下注18mg :1筒中リラグルチド(遺伝子組換え)18mg (3mL)
一般名	和名: リラグルチド(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Liraglutide (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 :2010年1月20日 薬価基準収載年月日 :2010年6月11日 販売開始年月日 :2010年6月11日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL http://www.novonordisk.co.jp

本IFは2019年5月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDAと略す)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、薬機法と略す)に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	5	7. 排泄	34
1. 開発の経緯	5	8. トランスポーターに関する情報	34
2. 製品の治療学的特性	5	9. 透析等による除去率	34
3. 製品の製剤学的特性	5	10. 特定の背景を有する患者	34
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	11. その他	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	36
6. RMPの概要	5	1. 警告内容とその理由	36
II. 名称に関する項目	6	2. 禁忌内容とその理由	36
1. 販売名	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
2. 一般名	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
3. 構造式又は示性式	6	5. 重要な基本的注意とその理由	36
4. 分子式及び分子量	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
5. 化学名(命名法)又は本質	6	7. 相互作用	39
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	6	8. 副作用	39
III. 有効成分に関する項目	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
1. 物理化学的性質	7	10. 過量投与	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	11. 適用上の注意	47
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	12. その他の注意	48
IV. 製剤に関する項目	9	IX. 非臨床試験に関する項目	49
1. 剤形	9	1. 薬理試験	49
2. 製剤の組成	9	2. 毒性試験	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	X. 管理的事項に関する項目	54
4. 力価	10	1. 規制区分	54
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	2. 有効期間	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	3. 包装状態での貯法	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	4. 取扱い上の注意点	54
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	5. 患者向け資材	54
9. 溶出性	11	6. 同一成分・同効薬	56
10. 容器・包装	11	7. 国際誕生年月日	56
11. 別途提供される資材類	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	56
12. その他	11	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	56
V. 治療に関する項目	12	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	56
1. 効能又は効果	12	11. 再審査期間	56
2. 効能又は効果に関連する注意	12	12. 投薬期間制限に関する情報	56
3. 用法及び用量	12	13. 各種コード	56
4. 用法及び用量に関連する注意	13	14. 保険給付上の注意	56
5. 臨床成績	13	XI. 文献	57
VI. 薬効薬理に関する項目	26	1. 引用文献	57
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	2. その他の参考文献	57
2. 薬理作用	26	XII. 参考資料	58
VII. 薬物動態に関する項目	30	1. 主な外国での発売状況	58
1. 血中濃度の推移	30	2. 海外における臨床支援情報	59
2. 薬物速度論的パラメータ	32	XIII. 備考	62
3. 母集団(ポピュレーション)解析	32	その他の関連資料	62
4. 吸収	33		
5. 分布	33		
6. 代謝	34		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

近年の生活習慣と社会環境の変化に伴って、日本では2型糖尿病患者数が増加している。その2型糖尿病に対し、食事・運動療法や経口糖尿病薬、さらにはインスリンによる治療が行われているが、多くの患者がHbA1c 目標値7を達成していないことから明らかなように、現状の治療は必ずしも満足できるものではなく、2型糖尿病に対する、新しい作用機序による新薬が望まれていた。

ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、インクレチンとよばれる消化管ホルモンの一種で、栄養素の摂取に応じて小腸下部から分泌される。GLP-1はグルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進し、血糖値を低下させるが、2型糖尿病では、GLP-1によるインスリン分泌促進作用が低下している。2型糖尿病患者にGLP-1を投与すると、低血糖を伴わずに血糖値を低下させることから、GLP-1は2型糖尿病治療に適した薬剤候補とされた。しかし、GLP-1は生体内において、酵素によって速やかに分解されてしまうため、作用時間が短く治療薬としては適していない。そこで、ノボ ノルディスク社は、GLP-1に脂肪酸を付加して作用の持続化を図った、ヒトGLP-1アナログ製剤、リラグルチド(製品名:ビクトーザ®)を開発した。海外では、2009年6月に欧州27ヵ国で最初の承認を取得し、国内では、2008年7月に承認申請し、2010年1月に効能又は効果「2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。① 食事療法、運動療法のみのみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」にて承認取得となった。

その後、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成22年7月9日付薬食審査発0709第1号)に従い、国内にて2つの臨床試験を実施し、安全性及び有効性が確認されたことから、効能又は効果の一部変更承認申請を行い、2014年8月に効能又は効果「2型糖尿病」にて承認された。

2019年5月、用法及び用量の一部変更承認を取得し、本剤0.9mg/日の治療で十分な血糖コントロールが得られない場合、1.8mg/日までの増量が可能となった。

2. 製品の治療学的特性

- ・HbA1cの改善効果に示し、その効果を持続(15～21ページ)。
- ・1日1回投与(30～32ページ)。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は予め薬液を充てんしたカートリッジと専用のペン型注入器(リラグルチドペン)とのコンビネーション製品である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ビクトーザ®皮下注18mg

(2)洋名

Victoza® Subcutaneous Injection 18mg

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

リラグルチド(遺伝子組換え) (JAN)

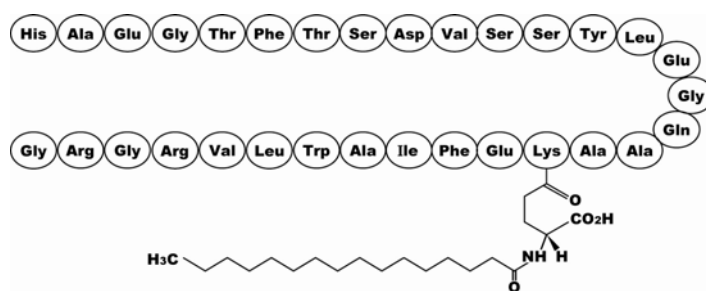
(2)洋名(命名法)

Liraglutide (Genetical Recombination) (JAN)

(3)ステム

ペプチド及び糖ペプチド:-tide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁

分子量 : 3751.20

5. 化学名(命名法)又は本質

Arg³⁴Lys²⁶-(N-ε-(γ-Glu (N-α-hexadecanoyl)))-GLP-1[7-37]

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NNC90-1170

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

アルカリ性では溶解度は270mg/mLより高い。pHが7より低い場合溶解度は急激に低下し、pH4～5で最低(約0.05mg/mL)となる。酸性では溶解度は低く、pH2.5で0.8mg/mL以下である。
メタノール(99.9)にやや溶けやすく、エタノール(99.9)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性が高い

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点:約4.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
-18°C±2°C 遮光	36箇月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	性状、関連不純物、 高分子たん白質、 定量法等	いずれの試験項目も試験成績は規格の範囲内であった。

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
5°C±3°C 遮光	12箇月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	性状、関連不純物、 高分子たん白質、 定量法等	いずれの試験項目も試験成績は規格の範囲内であった。

苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
25°C 2000 lx	120万 lx・時以上 (光照射終了時)	ガラス製容器	関連不純物、 高分子たん白質	高分子たん白質の量は若干増加した。関連不純物の増加はマイナーなものであった。
50°C 遮光	1週間	ガラス製容器	関連不純物、 高分子たん白質等	高分子たん白質の量は若干増加した。また、関連不純物は温度依存的に増加した。
60°C 遮光	1週間	ガラス製容器		
70°C 遮光	1週間	ガラス製容器		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマッピング法

〈HPLC条件〉

- 充填剤 : オクタデシルシリル化シリカゲル
- 移動相 : 移動相A及びBを用いて、経時的に2つの移動相の混合比を変化させて濃度勾配溶出を行う。
- 移動相A : トリフルオロ酢酸/水混液
- 移動相B : アセトニトリル/トリフルオロ酢酸/水混液
- 検出 : 214nmの吸光度

定量法

HPLC法

- 充填剤 : テトラシリル化シリカゲル
- 移動相 : 移動相A及びBを用いて、経時的に2つの移動相の混合比を変化させて濃度勾配溶出を行う。
- 移動相A : リン酸二水素アンモニウム/アセトニトリル/水混液
- 移動相B : アセトニトリル/水混液
- 検出 : 215nmの吸光度

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

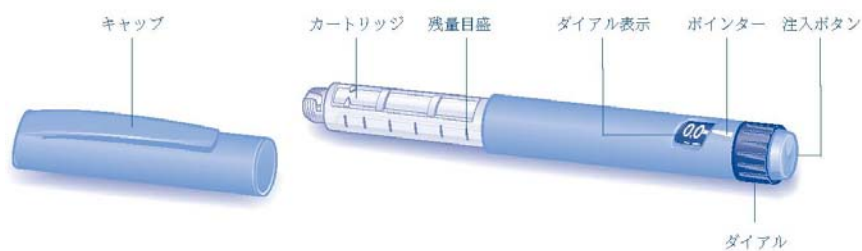
注射剤

本剤は予め薬液を充てんしたカートリッジと専用のペン型注入器(リラグルチドペン)とのコンビネーション製品である。

注射剤の区分	溶 液
--------	-----

(2) 製剤の外観及び性状

外観



性状

本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	7.90~8.40
浸透圧比 ^{注)}	0.9~1.1

注) 生理食塩液に対する比

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

リラグルチド(遺伝子組換え)	3mL中 18.0mg
----------------	-------------

製 剤		ビクトーザ®皮下注18mg 1筒(3mL)中
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物 (mg)	4.26
	フェノール (mg)	16.5
	プロピレングリコール (mg)	42.0
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

逆相クロマトグラフィー定量法で測定した含量(mg/mg)に対する生物活性(mg/mg)が比活性と定義され約1であった。

5. 混入する可能性のある夾雑物

リラグルチド関連不純物、高分子たん白質(二量体、多量体)など

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
カートリッジ製剤*	5°C±3°C 遮光	30箇月	密封容器	性状、pH、関連不純物、高分子たん白質、定量法等	関連不純物及び高分子たん白の量が僅かに増加し、リラグルチド含量が僅かに減少した。 いずれの試験項目も試験成績は規格の範囲内であった。

加速試験

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
カートリッジ製剤*	25°C±2°C 遮光	6箇月	密封容器	性状、pH、関連不純物、高分子たん白質、定量法等	関連不純物及び高分子たん白質の量が増加し、リラグルチドの量が減少した。 いずれの試験項目も試験成績は規格の範囲内であった。

苛酷試験

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
カートリッジ製剤*	37°C±2°C 遮光	3箇月	密封容器	性状、pH、関連不純物、高分子たん白質、定量法等	関連不純物及び高分子たん白質の量が増加し、リラグルチドの量が減少した。

光安定性試験

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
試料(カートリッジ製剤*)	総照度約130万lx・時、 総近紫外放射エネルギー約500W・h/m ² の 光に曝露 18.8～20.8°C		密封容器	性状、pH、関連不純物、高分子たん白質、定量法等	カートリッジ製剤*において、関連不純物及び高分子たん白質の量が増加し規格を逸脱したが、カートリッジ製剤*をペン型注入器に組み込んだものにおいては、いずれの試験項目も規格の範囲内であった。
試料(カートリッジ製剤*をペン型注入器に組み込んだもの)					
対照(カートリッジ製剤*をアルミホイルで覆ったもの)					

* カートリッジ製剤: 本製品の薬剤をカートリッジに充てん・施栓したもの

使用時安定性試験

製剤	保存形態、保存条件、保存期間	試験項目	結果
薬液を3mL充てんし、密封容器で5°C±3°Cで18箇月間保存した試料	密封容器 30°C±2°C 遮光 32日間	性状、pH、関連不純物、高分子たん白質、定量法等	いずれの試験項目も試験成績は規格の範囲内であった。 カートリッジに薬液を3mL充てんした試料と半量の1.5mLを充てんした試料の使用時安定性は同様であった。
薬液を1.5mL充てんし、密封容器で5°C±3°Cで18箇月間保存した試料	カートリッジの回転は1日あたり10回行う。30Gの注射針を用いて週1回ゴム栓の針刺しを同じ針で7回行う。		
薬液を3mL充てんし、密封容器で5°C±3°Cで18箇月間保存した試料(対照)	密封容器 30°C±2°C 遮光 32日間		
薬液を1.5mL充てんし、密封容器で5°C±3°Cで18箇月間保存した試料(対照)	カートリッジの回転及びゴム栓の針刺しを行わない		

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

1筒 3mL:2本

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
注入器	本体	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン
	キャップ	

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 2型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(解説)

糖尿病用薬共通の注意です。食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本です。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを維持用量とし、1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1日0.9mgで効果不十分な場合には、1週間以上の間隔で0.3mgずつ最高1.8mgまで増量できる。

(解説)

2型糖尿病の治療は、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始されるが、進行性の疾患であるため、患者の大部分で、良好な血糖コントロールを持続させるために糖尿病治療の強化が必要となる。治療の強化にあたっては、既に処方されている薬剤の増量又は新たな糖尿病治療薬の追加が行われる。多くの糖尿病患者において、推奨される血糖コントロールは達成されていないため、より良い治療オプションが望まれている。本剤1.8mgへの増量は、0.9mg投与を上回る有効性が示され、本剤1.8mg投与時の安全性も許容可能とされることから、本剤0.9mg投与により効果不十分な2型糖尿病患者に対する治療選択肢になりえる。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の臨床用量(0.9mg/日)の検討では、日本人2型糖尿病患者(目標被験者数:各用量50例<本剤投与群40例、プラセボ群10例>、計200例)を対象に、本剤4用量及びプラセボの血糖コントロールに関する用量反応関係を検討することを目的とした並行群間比較試験、及び日本人2型糖尿病患者(目標被験者数378例<本剤0.9mg群252例、グリベンクラミド群126例>)を対象に、本剤単独投与のグリベンクラミド単独投与に対する非劣性を検証することを目的とした無作為化並行群間比較試験が実施された。その結果より、本剤の臨床用量として0.9mg/日が設定された。

また、胃腸障害の軽減を目的として、段階的漸増方法(1日1回0.3mgから開始し、0.3mgずつ増量する。増量の間隔は1週間以上とする。)を用法及び用量として規定した。日本人健康成人男性を対象とした2つの第I相反復投与試験(NN2211-1551、NN2211-1694試験)及び第II相臨床試験(NN2211-1334試験:14週間投与)、2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験(NN2211-1591試験)を実施した。その結果、高用量の20 µg/kg及び25 µg/kgを投与したNN2211-1694試験では胃腸障害の報告はなく、第II相試験(NN2211-1334試験)では、胃腸障害の発現割合は0.1mg群17.8%(8/45例)、0.3mg群15.2%(7/46例)、0.6mg群31.1%(14/45例)、0.9mg群29.5%(13/44例)、プラセボ群23.9%(11/46例)と、本剤の用量増加に伴う胃腸障害の発現割合の上昇はみられなかった。

さらに、投与タイミングについては、NN2211-1701試験(SU剤併用療法)では朝投与と夕投与で低血糖の発現状況が異なる傾向が認められたことから、臨床試験で検討された朝又は夕(可能な限り同じ時間)として設定された。

本剤0.9mg 1日1回皮下投与による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者に本剤を1.8mgまで単独投与した国内臨床試験は、次のような用法・用量で実施された。観察期から延長期まで本剤を1日1回、皮下投与により観察期では0.3mgから開始し、1週間に0.3mgずつ漸増し、0.9mgを維持することとされた。観察期終了時にHbA1cが7.0%以上であった被験者が主要期に移行し、本剤0.9mgの投与を継続する群(本剤0.9mg群)又は本剤1.8mgまで漸増する群(本剤1.8mg群)に無作為に割り付けられた。無作為割付け後、本剤1.8mg群は、1.2mgに増量し、1週間に0.3mgずつ漸増し、1.8mgを維持することとされ、本剤0.9mg群は、0.9mgを継続することとされた。また、本剤1.8mg群については、主要期終了後、延長期に移行し、1.8mgを継続された。

なお、本試験では安全性上の理由による一時的な投与量の減量や休薬が許容された。

その結果、本剤1.8mg群での胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、観察期で0.3mgから0.9mgへ漸増した4週において15.5%(36/233例)及び230件/100人・年(41件)、主要期で0.9mgから1.8mgへ漸増した4週において10.7%(25/233例)及び180件/100人・年(32件)であり、0.3mgから0.9mgへ漸増した期間と比較して、0.9mgから1.8mgへ漸増した期間における胃腸障害の発現リスクの明らかな増加はみられなかった。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。

7.2 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。

良好な忍容性が得られない患者では減量を考慮し、さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、減量前又は休薬前の用量の投与を再開できる。

(解説) 1), 2), 3), 4), 5), 6)

国内外の臨床試験にて胃腸障害(便秘、下痢、悪心、嘔吐等)が多く報告されている。これらの副作用は、GLP-1の消化管における分泌及び運動の抑制作用に起因すると推定される。この胃腸障害の発現を軽減するには、低用量より投与を開始し、用量を漸増することが有効であると確認されたため設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

初回承認時 臨床試験の一覧(評価資料)

相試験番号	対象	概要
第I相国内試験 NN2211-1326	健康成人 32例	本剤2.5、5、10及び15 μ g/kgの単回皮下投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価
第I相国内試験 NN2211-1551	健康成人 24例	本剤5、10及び15 μ g/kgの反復皮下投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価
第I相国内試験 NN2211-1591	2型糖尿病患者 15例	本剤5及び10 μ g/kgの反復皮下投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価
第I相国内試験 NN2211-1694	健康成人 24例	本剤15、20及び25 μ g/kgの反復皮下投与後の安全性及び忍容性を評価
第II相国内試験 NN2211-1334	2型糖尿病患者 226例	用量反応試験
第III相国内試験 NN2211-1700	2型糖尿病患者 400例	グリベンクラミドとの並行群間比較試験。二重盲検24週間+非盲検28週間。
第II/III相国内試験 NN2211-1701	2型糖尿病患者 264例	本剤とSU薬との併用療法及びSU薬単独療法との並行群間比較試験。二重盲検24週間+非盲検28週間。

2014年8月 効能又は効果「2型糖尿病」承認時 臨床試験の一覧(評価資料)

相試験番号	対象	概要
第III相国内試験 NN2211-3924	2型糖尿病患者 360例	本剤と経口糖尿病薬の併用療法と経口糖尿病薬2剤による併用療法の非盲検 並行群間比較試験。52週間
第III相国内試験 NN2211-3925	2型糖尿病患者 257例	本剤とインスリン製剤の併用療法とインスリン製剤単独療法の二重盲検 並行群間比較試験。36週間

2019年5月 用法及び用量変更 承認時 臨床試験の一覧(評価資料)

相試験番号	対象	概要
第III相国内試験 NN2211-4174	本剤0.9 mgで効果不十分な2型糖尿病患者 466例	本剤1.8mg/日及び0.9mg/日の有効性及び安全性を比較検討する、26週、無作為割り付け、非盲検、多施設、26週の延長投与期間(1.8mg群)を置く並行群間比較試験
第III相国内試験 NN9068-4183	経口血糖降下薬単剤で効果不十分な2型糖尿病患者 819例	経口糖尿病薬単剤[メホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)、チアゾリジン薬(TZD)、スルホニルウレア薬(SU)、ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬(SGLT2阻害薬)又はグリニドのいずれか]による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者を対象とした、52週間、多施設共同、無作為割り付け、3群並行、非盲検試験 本試験のリラグルチド群において、本剤1.8mg/日と経口糖尿病薬単剤と併用し有効性及び安全性を検討

相 試験番号	対象	概要
第IV相海外試験 EX2211-3748 (CVOT)	心血管イベントリスクが高 い2型糖尿病患者 9340例	心血管イベントに対する本剤の影響を検討する、長期、多施設、多 国籍、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験

(2)臨床薬理試験

1)単回投与試験⁷⁾

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15 μ g/kg(体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。2.5～10 μ g/kgの本剤投与後の忍容性は良好であった。15 μ g/kg投与後では、6例中3例に胃腸障害に分類される軽度の有害事象(悪心及び嘔吐)が報告されており、2.5～10 μ g/kgの本剤投与に比し忍容性は低かった。以上の結果に基づき、15 μ g/kgが健康日本人男性における単回投与後の最大耐用量であることが示唆された。

2)反復投与試験⁸⁾

健康日本人成人男性被験者24例を対象として、本剤5、10及び15 μ g/kg(体重60kgとすると、本剤0.3、0.6及び0.9mgに相当)またはプラセボを3週間反復皮下投与した。なお、本剤を1週間毎に5 μ g/kg漸増して反復皮下投与した。5～15 μ g/kgの用量までの安全性に問題となる報告はなく、忍容性は良好であることが示された。

3)2型糖尿病患者反復投与試験⁹⁾

日本人2型糖尿病を有する被験者15例を対象として、本剤5及び10 μ g/kg(体重60kgとすると、本剤0.3及び0.6mgに相当)またはプラセボを2週間反復皮下投与した。なお、本剤を1週間毎に5 μ g/kg漸増して反復皮下投与した。5～10 μ g/kgの用量までの安全性に問題となる報告はなく、忍容性は良好であることが示された。本剤投与により24時間の良好な血糖コントロール、空腹時血糖値の低下及びインスリン分泌の増加を示した。

4)反復投与試験^{10),11)}

健康日本人成人男性被験者24例を対象として、本剤15、20及び25 μ g/kg(体重60kgとすると、本剤0.9、1.2及び1.5mgに相当)またはプラセボを5週間反復皮下投与した。なお、本剤を1週間毎に5 μ g/kg漸増して反復皮下投与した。15～25 μ g/kgの用量までの安全性に問題となる報告はなく、忍容性は良好であることが示された。

(3)用量反応探索試験

1)第II相用量反応試験^{12),13)}

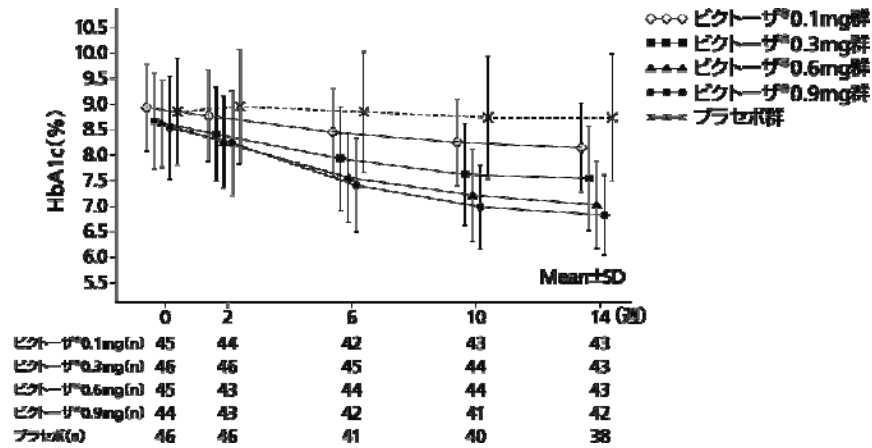
目的: 食事療法又は経口糖尿病薬単独投与にて治療中の2型糖尿病患者を対象とし、4用量(0.1、0.3、0.6、0.9mg)の本剤及びプラセボの血糖コントロールに関する用量-反応関係を検討する。

対象: 食事療法又は経口糖尿病薬単独投与にて治療中の2型糖尿病患者226例(本剤0.1mg:45例、本剤0.3mg:46例、本剤0.6mg:45例、本剤0.9mg:44例、プラセボ:46例)

試験方法: 多施設共同二重盲検法(14週)による、無作為化並行群間比較試験

投与方法: 本剤0.1、0.3、0.6又は0.9mg/日又はプラセボ1日1回夜(可能な限り、毎日同じ時間)に腹部に皮下注射した。なお、0.6及び0.9mg/日群では、本剤の投与は0.3mg/日より開始し、1週間ごとに0.3mgずつ漸増した。

結果: プライマリーエンドポイントである投与後14週のHbA1cは、用量増加に伴う低下が認められた。(p<0.0001)。またプラセボとの比較においてもいずれの投与群においてもHbA1cの有意な低下が認められた(p<0.0001)。治療目標である6.9%未満[血糖コントロール「優」(6.2%未満)又は「良」(6.2%～6.9%未満)]を達成した割合は、プラセボ投与群で1例(2.2%)、0.1mg投与群で3例(6.7%)、0.3mg投与群で13例(28.3%)、0.6mg投与群で24例(53.3%)及び0.9mg投与群で25例(56.8%)であった。また、これらの症例のうち0.3mg投与群の1例(2.2%)、0.6mg投与群の6例(13.3%)及び0.9mg投与群の9例(20.5%)が、6.2%未満を達成した。副次的エンドポイントである空腹時血糖値及び食後血糖値についても各々用量増加に伴う低下が認められた(いずれもp<0.0001)。



投与期間中のHbA1cの推移

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①単独療法(スルホニルウレア薬(SU薬)単独療法との比較)^{3), 14)}

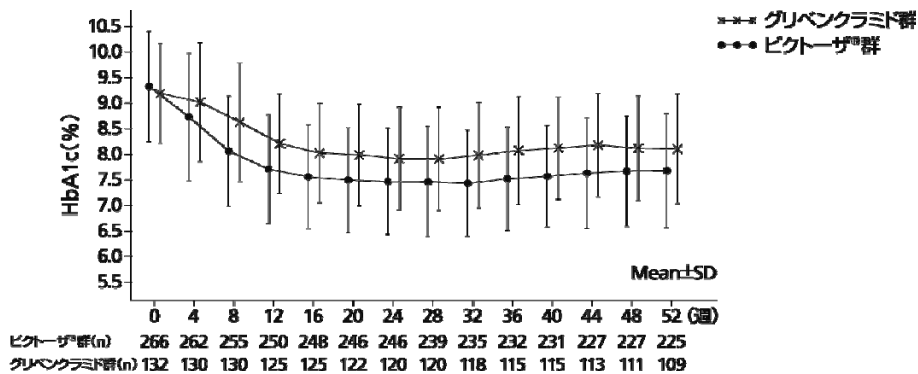
目的: 食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の2型糖尿病患者を対象とし、本剤0.9mg/日単独療法の有効性及び安全性を、グリベンクラミドを対照薬として検討する。

対象: 食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療を8週間以上実施している2型糖尿病患者400例(本剤投与群268例、グリベンクラミド投与群132例)

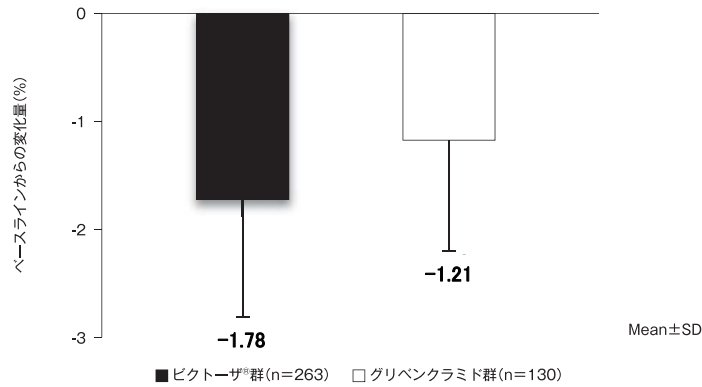
試験方法: 多施設共同二重盲検法(24週)及び非盲検法(28週)による、無作為化実薬対照並行群間比較試験

投与方法: 本剤0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射、もしくはグリベンクラミド1.25mgを1日1回(朝食前又は朝食後)又は2回(朝夕それぞれ食前又は食後)経口投与した。本剤の投与は0.3mg/日より開始し、1週間ごとに0.3mgずつ漸増した。グリベンクラミドの投与は1.25mg/日より開始し、投与後4週に2.5mg/日に増量した。

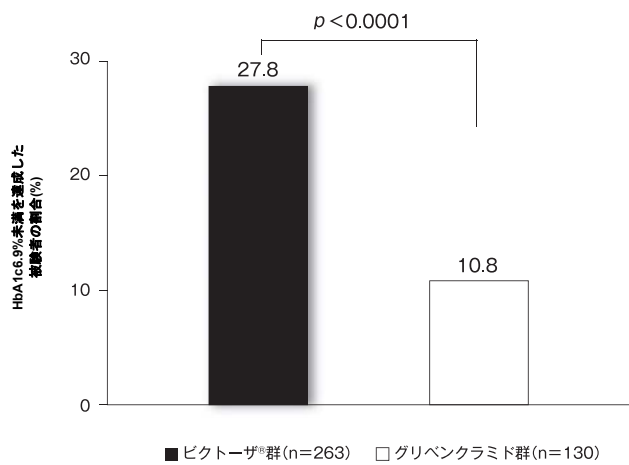
結果: プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。本剤投与群では、投与後24週のHbA1cはベースラインから1.78%低下した。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤投与群で26.9%、グリベンクラミド投与群で10.6%であった。投与後24週の空腹時血糖値(FPG)は、本剤投与群において137.2mg/dL、グリベンクラミド投与群において150.1mg/dLであった(p<0.0001)。投与後24週の食後血糖値(AUC_{PG, 0-3h})は、本剤投与群において577.54h・mg/dL、グリベンクラミド投与群において670.60h・mg/dLであった(p<0.0001)。



HbA1cの推移(投与後52週)



HbA1cのベースラインからの変化量(投与後24週)



投与群及び前治療を固定効果、ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデル

※HbA1c 6.9%未満の症例の割合(LOCF)。解析対象は、ベースラインのHbA1cと試験薬投与後の利用可能なHbA1cのある症例

HbA1c 6.9%未満達成率(投与後24週)

項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	9.30	本剤	263	7.38 (0.07)	-0.51 (-0.72, -0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90 (0.10)	
FPG(mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2 (1.9)	-12.9 (-18.2, -7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1 (2.5)	
AUC _{PG, 0-3h} (h•mg/dL)	888.63	本剤	243	577.54 (9.53)	-93.05(-119.61, -66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60 (12.69)	

52 週時点において有害事象を発現した被験者の割合は両群で同様であった(本剤投与群:91.4%、グリベンクラミド投与群:91.7%)。また、発現した有害事象の大部分は軽度の事象であった。

少なくとも1群で5%以上の被験者に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、下痢、上気道の炎症、便秘、背部痛、糖尿病性網膜症、頭痛、悪心、胃不快感、気管支炎、高血圧、関節痛、咽喉頭疼痛であった。最も高頻度で発現した有害事象は、両群ともに鼻咽頭炎であった。下痢、便秘、胃不快感及び悪心を発現した被験者の割合は、グリベンクラミド投与群に比べ本剤投与群で高かった。

重大な低血糖は報告されなかった。すべての低血糖の発現件数(被験者1例あたり1年の発現件数に換算)は、本剤投与群で0.7件/人・年及びグリベンクラミド投与群で3.8件/人・年であった。

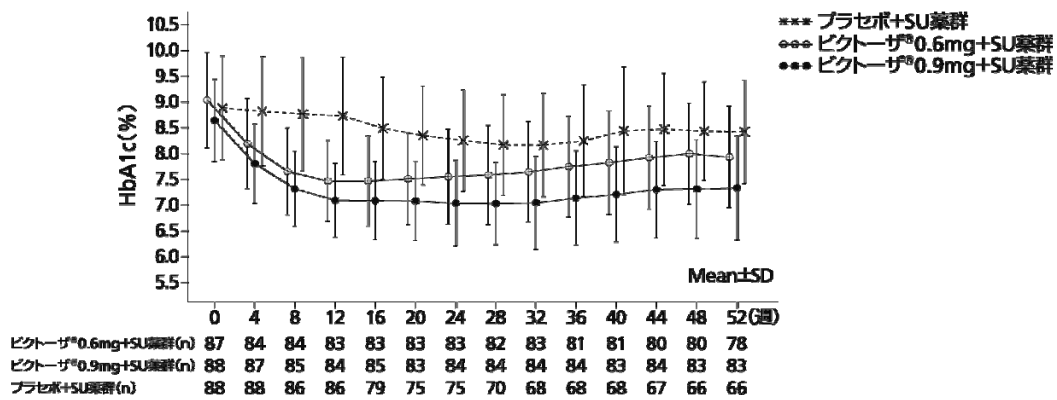
胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、投与後4週まではグリベンクラミド投与群に比べ本剤投与群で高かったが、その後は同様であった。

ベースラインでは、リラグルチド抗体及びGLP-1交叉抗体はすべての被験者で陰性であった。投与後53週において本剤投与群の33例(14.7%)でリラグルチド抗体陽性が認められ、このうち16例(7.1%)では、

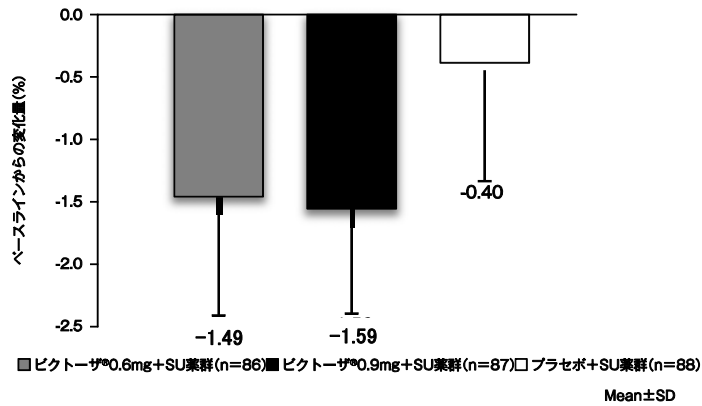
GLP-1 交叉抗体についても陽性であった。投与後 53 週にリラグルチド抗体陽性であった本剤投与群の被験者において、HbA1c のベースラインから投与後 52 週にかけての増加は認められなかった。

②スルホニルウレア薬(SU薬)との併用療法^{4),15)}

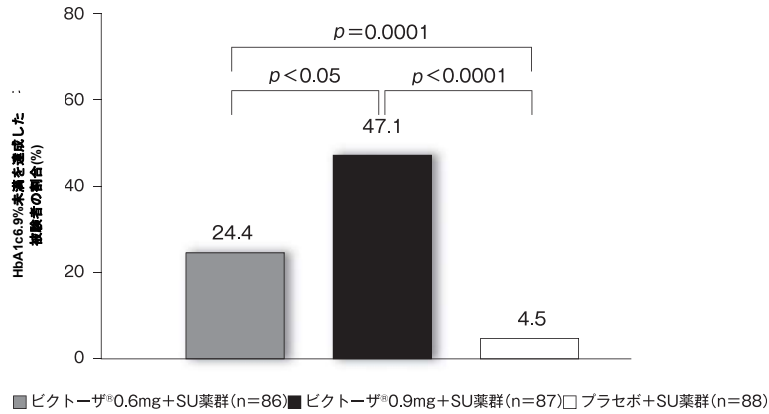
- 目的： SU薬を投与中の2型糖尿病患者を対象とし、本剤0.6mg/日及び0.9mg/日とSU薬との併用療法の有効性及び安全性を、SU薬単独療法を対照として検討する。
- 対象： SU薬(グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリド)にて治療中の2型糖尿病患者264例(本剤0.6mg+SU薬群:88例、本剤0.9mg+SU薬群:88例、プラセボ+SU薬群:88例)
- 試験方法： 多施設共同二重盲検法(24週)及び非盲検法(28週)による、無作為化実薬対照並行群間比較試験
- 投与方法： 本剤0.6又は0.9mg/日又はプラセボを1日1回朝又は夕に皮下注射し、SU薬を前治療の用法及び用量で経口投与した。本剤の投与は0.3mg/日より開始し、1週間ごとに0.3mgずつ漸増した。
- 結果： プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤0.9mgとSU薬との併用療法のSU薬単独療法に対する優越性が検証された(p<0.0001)。本剤0.9mgとSU薬の併用療法とSU薬単独療法との間に有意差が認められたため、本剤0.6mgとSU薬の併用療法とSU薬単独療法との比較を実施し、本剤0.6mgとSU薬との併用療法についてもSU薬単独療法に対する優越性が認められた(p<0.0001)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤0.6mg+SU併用療法群で23.9%、本剤0.9mg+SU併用療法群で46.6%、SU単独療法群で4.5%であった。



HbA1cの推移(投与後52週)



HbA1cのベースラインからの変化量(投与後24週)



投与群及び前治療を固定効果、ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデル

※HbA1c 6.9%未満の症例の割合 (LOCF)。解析対象は、ベースラインのHbA1cと試験薬投与後の利用可能なHbA1cのある症例

HbA1c 6.9%未満達成率 (投与後24週)

投与後24週の空腹時血糖値は、本剤0.6mg+SU併用療法群において132.2mg/dL、本剤0.9mg+SU併用療法群において126.2mg/dL、SU単独療法群において158.5mg/dLであった (いずれの用量群も $p < 0.0001$)。

投与後24週の食後血糖値 ($AUC_{PG, 0-3h}$) は、本剤0.6mg+SU併用療法群において614.58h・mg/dL、本剤0.9mg+SU併用療法群において575.50h・mg/dL、SU単独療法群において725.72h・mg/dLであった (いずれの用量群も $p < 0.0001$)。

項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差 (95%信頼区間)
			N	最小二乗平均 (標準誤差)	
HbA1c (%)	8.84	本剤0.6mg+SU	86	7.41 (0.11)	-1.02 (-1.27, -0.77)
		本剤0.9mg+SU	87	7.14 (0.11)	-1.29 (-1.54, -1.04)
		SU薬単独	88	8.43 (0.11)	
FPG (mg/dL)	171.1	本剤0.6mg+SU	85	132.2 (3.5)	-26.4 (-34.5, -18.2)
		本剤0.9mg+SU	86	126.2 (3.5)	-32.4 (-40.5, -24.2)
		SU薬単独	87	158.5 (3.5)	
$AUC_{PG, 0-3h}$ (h・mg/dL)	767.28	本剤0.6mg+SU	83	614.58 (14.75)	-111.15 (-147.61, -74.68)
		本剤0.9mg+SU	84	575.50 (15.01)	-150.22 (-186.32, -114.12)
		SU薬単独	71	725.72 (15.71)	

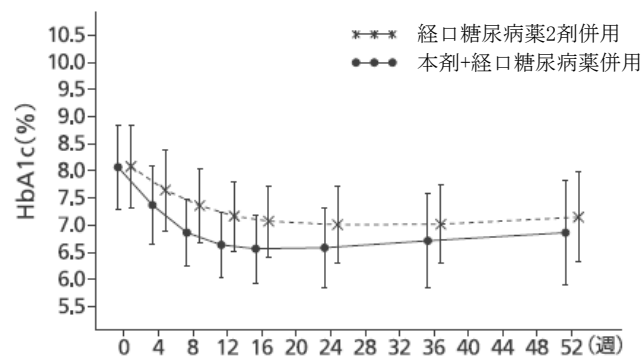
52週時点において有害事象を発現した被験者の割合は、両群で同様であった (本剤0.6mg+SU併用療法群: 95.5%、本剤0.9mg+SU併用療法群: 89.8%、SU単独療法群: 94.3%)。また、発現した有害事象の大部分は軽度の事象であった。胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、投与後4週まではSU単独療法群に比べ本剤+SU併用療法の2群で高かったが、その後はすべての群で同様であった。

重大な低血糖は報告されなかった。すべての低血糖の発現件数 (被験者1例あたり1年の発現件数に換算) は3群で同様であった (本剤0.6mg+SU併用療法群: 3.1件/人・年、本剤0.9mg+SU併用療法群: 3.7件/人・年、SU単独療法群: 3.0件/人・年)。

ベースラインでは、リラグルチド抗体及びGLP-1交叉抗体はすべての被験者で陰性であった。投与後53週において、本剤0.6mg+SU併用療法群の13例 (16.9%) 及び本剤0.9mg+SU併用療法群の14例 (16.9%) でリラグルチド抗体陽性が認められ、このうちそれぞれ11例 (14.3%) 及び2例 (2.4%) は、GLP-1交叉抗体についても陽性であった。なお、SU単独療法群では、リラグルチド抗体陽性は報告されなかった。本剤+SU併用療法群のいずれでも、投与後53週にリラグルチド抗体陽性であった被験者において、HbA1cのベースラインから投与後52週にかけての増加は認められなかった。

③経口糖尿病薬との併用療法¹⁶⁾

- 目的： 経口糖尿病薬単剤で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として経口糖尿病薬単剤併用下での本剤の安全性及び有効性を検討する。
- 対象： 経口糖尿病薬(速効型インスリン分泌促進剤、メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤)単剤にて治療中の2型糖尿病患者360例
- 試験方法： 多施設共同、非盲検、前治療の経口糖尿病薬の種類による層別化を行う、実薬対照(経口糖尿病薬2剤による併用療法)、並行群間比較試験
- 投与方法： 前治療の経口糖尿病薬を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤1日0.9mg(240例)又は追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤。国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う。内訳は、DPP-4阻害剤51例、メトホルミン30例、 α -グルコシダーゼ阻害剤16例、スルホニルウレア剤14例、チアゾリジン系薬剤5例、速効型インスリン分泌促進剤4例)(120例)を、投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。
- 結果： 投与後52週において、経口糖尿病薬を追加した2剤併用療法と比較して、本剤と経口糖尿病薬の併用療法で、HbA1cの有意な低下が認められた[群差(本剤と経口糖尿病薬の併用療法－経口糖尿病薬2剤併用療法)の推定値: -0.27% [95%信頼区間: -0.44; -0.09], p=0.0026]。
投与後52週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法で64.9%、経口糖尿病薬2剤併用療法で45.8%であった。



HbA1c (%) の推移 (平均±SD)

経口糖尿病薬との併用試験におけるHbA1c(%)の変化量

	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
本剤+経口糖尿病薬併用	239	8.1 (0.8)	-1.21 (0.90)
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α -グルコシダーゼ阻害剤	62 ^注	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)
経口糖尿病薬2剤併用	120	8.1 (0.8)	-0.95 (0.74)
速効型インスリン分泌促進剤	31	8.1 (0.8)	-0.94 (0.92)
メトホルミン	31	8.0 (0.8)	-0.91 (0.74)
α -グルコシダーゼ阻害剤	30	8.1 (0.8)	-0.88 (0.58)
チアゾリジン系薬剤	28	8.1 (0.7)	-1.06 (0.68)

平均(SD) 注:投与後の利用可能なHbA1cの値が欠測した症例を解析集団から除外

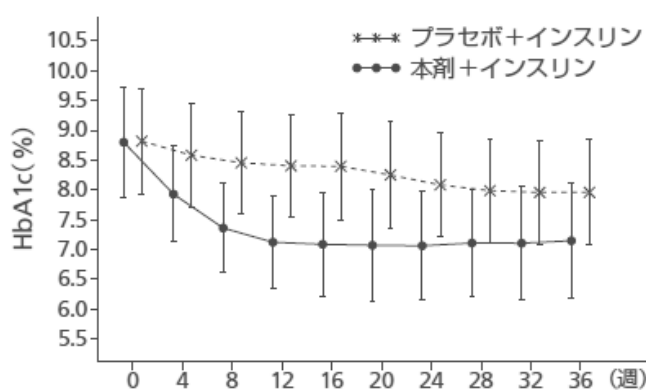
重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖(血糖値<56 mg/dL)の発現は少なく、52週間の投与期間中に、本剤と経口糖尿病薬の併用療法で240例中2例(0.8%) [α -グルコシダーゼ阻害剤併用:63例中1例(1.6%)、チアゾリジン系薬剤併用:58例中1例(1.7%)]に計7件、経口糖尿病薬2剤併用療法で120例中2例(1.7%) [速効型インスリン分泌促進剤併用:31例中1例(3.2%)、チアゾリジン系薬剤併用28例中1例(3.6%)]に計2件報告された。重大でない低血糖の被験者1人1年間あたりの発現件数は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法で0.03件/人・年、経口糖尿病薬2剤併用療法で0.02件/人・年であった。

④インスリン製剤との併用療法¹⁷⁾

- 目的： 本剤とインスリン製剤の併用療法の有効性及び安全性を、インスリン製剤単独療法を対照として検討する。
- 対象： インスリン製剤(Basalインスリン、混合型インスリン又はBasal-Bolus療法)にて治療中の2型糖尿病患者257例
- 試験方法： 多施設共同、二重盲検、前治療のインスリン療法の種類による層別無作為化、並行群間比較試験

投与方法：前治療のインスリン療法を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤0.9mg(127例)又はプラセボ(130例)を1日1回、インスリン製剤と併用して36週間投与した。インスリン投与量は、投与開始後の最初の16週間では原則固定とし、その後の20週間では自己測定による血糖値及び投与量調節ガイドラインに従って調節された。

結果：プライマリーエンドポイントであるHbA1cのベースラインから投与後16週までの変化量に関して、本剤とインスリン(固定用量)の併用療法のインスリン単独療法(固定用量; プラセボ併用)に対する優越性が検証された[群差(本剤とインスリンの併用療法－インスリン単独療法)の推定値: -1.30% [95%信頼区間: -1.47; -1.13], $p < 0.0001$]。インスリン投与量を調節した期間を含む投与後36週の評価でも、本剤とインスリンの併用療法のインスリン単独療法に対する優越性が確認された[群差(本剤とインスリンの併用療法－インスリン単独療法)の推定値: -0.81% [95%信頼区間: -0.99; -0.63], $p < 0.0001$]。投与後16週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤とインスリンの併用療法で52.8%、インスリン単独療法で3.1%、投与後36週では、本剤とインスリンの併用療法で55.9%、インスリン単独療法で9.3%であった。



HbA1c(%)の推移(平均±SD)

	N	投与開始時	投与後16週	投与後36週
本剤+インスリン併用	127	8.8 (0.9)	-1.73 (0.88)	-1.68 (0.92)
Basal	50	9.0 (0.9)	-1.87 (0.65)	-1.61 (0.86)
混合型インスリン	50	8.5 (1.0)	-1.61 (1.08)	-1.81 (1.02)
Basal-Bolus	27	8.9 (0.9)	-1.68 (0.79)	-1.58 (0.82)
インスリン単独療法(プラセボ併用)	129	8.8 (0.9)	-0.43 (0.64)	-0.88 (0.75)
Basal	50	9.0 (0.9)	-0.41 (0.60)	-0.66 (0.81)
混合型インスリン	51	8.8 (1.0)	-0.53 (0.72)	-1.14 (0.67)
Basal-Bolus	28	8.6 (0.8)	-0.31 (0.56)	-0.80 (0.65)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大でない低血糖(血糖値<56 mg/dL)は、36週間の投与期間中に、本剤とインスリンの併用療法で127例中42例(33.1%) [Basalインスリン: 50例中8例(16.0%)、混合型インスリン: 50例中21例(42.0%)、Basal-Bolus療法: 27例中13例(48.1%)]、インスリン単独療法で130例中36例(27.7%) [Basalインスリン: 50例中4例(8.0%)、混合型インスリン: 52例中23例(44.2%)、Basal-Bolus療法: 28例中9例(32.1%)]で報告された。本剤とインスリンの併用療法で血糖コントロールにおける優越性が確認されたが、重大でない低血糖の発現に、本剤とインスリンの併用療法(1.2件/人・年)及びインスリン単独療法(1.3件/人・年)間で有意差は認められなかった[群比(本剤とインスリンの併用療法/インスリン単独療法)の推定値: 0.94 [95%信頼区間: 0.52; 1.70]]。

⑤1.8mg/日の有効性及び安全性の検討: 単独療法⁵⁾

目的：本剤1.8mg/日及び0.9mg/日の有効性及び安全性を比較検討する。

対象：本剤0.9mg 1日1回の皮下投与による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者466例

試験方法：多施設共同、無作為化、非盲検並行群間比較試験

投与方法：本剤0.9mg/日による12週間の観察期間終了時にHbA1cが7.0%以上であった被験者を本剤0.9mg・日の投与を継続する群(本剤0.9mg群)又は本剤1.8mg/日まで漸増する群(本剤1.8mg群)に無作為に割り付け後、

本剤1.8mg群では1週間に0.3mgずつ、1.8mgまで漸増した。本剤0.9mg群及び本剤1.8mg群には本剤を26週間(主要期間)投与し、本剤1.8mg群ではさらに26週間延長して、長期安全性を検討した(延長期間)。

結果: プライマリーエンドポイントである投与後26週のHbA1cの変化量について、本剤1.8mgの本剤0.9mgに対する優越性が検証された[群差(本剤1.8mg-本剤0.9mg)の推定値:-0.40[95%信頼区間:-0.55;-0.24]、 $p<0.0001$]。投与後26週において、HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤1.8mg群で22.7%、本剤0.9mg群で7.7%であった。

HbA1c (%)	N	無作為割り付け時	投与後26週までの変化量	群差 ^{a)} (95%信頼区間)
本剤1.8mg	233	8.14 (1.02)	-0.23 (0.90)	-0.40 (-0.55; -0.24)
本剤0.9mg	233	8.10 (0.87)	0.17 (0.85)	

単位: %、平均値(標準偏差)、群間差: 最小二乗平均[95%信頼区間]、LOCF

a) 投与群を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析

26週間の主要期間中、いずれの群においても重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖注は報告されなかった[注: 重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状を伴う血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖]。主要期間の最初の3週間(用量漸増期間)において、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は本剤0.9mg群と比較して本剤1.8mg群で高かったが、残りの期間では同程度であった。主要期間及び延長期間中に、安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

⑥1.8mg/日の有効性及び安全性の検討: 経口糖尿病薬との併用療法⁶⁾

目的: リラグルチド1.8 mg/日、インスリン デグルデク及びインスリン デグルデク/リラグルチドの有効性及び安全性を比較する。

対象: 経口糖尿病薬単剤(メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤、SGLT2阻害薬又は速効型インスリン分泌促進剤)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者819例

試験方法: 多施設共同、無作為化、非盲検、treat-to-target、並行群間比較試験

投与方法: 本剤1日1.8mg(273例)を投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。

結果: 以下は本剤の結果を記載する。

併用した経口糖尿病薬別の投与後52週におけるHbA1cの変化量は、以下のとおりであった。

HbA1c (%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
メトホルミン	47	8.30 (0.90)	-2.09 (0.98)
α -グルコシダーゼ阻害剤	41	8.30 (1.05)	-1.90 (1.09)
チアゾリジン系薬剤	42	8.15 (0.94)	-1.84 (0.80)
スルホニルウレア剤	42	8.44 (1.08)	-1.56 (0.93)
SGLT-2阻害薬	61	8.33 (0.91)	-1.74 (0.89)
速効型インスリン分泌促進剤	40	8.38 (1.11)	-1.67 (0.76)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大な又は血糖値確定症候性低血糖^注が3例(スルホニルウレア剤併用:2例、速効型インスリン分泌促進剤:1例)に計4件報告された[注: 重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状を伴う血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖]。

2)安全性試験

①心血管イベントリスクが高い2型糖尿病患者における長期安全性^{18), 19)}

目的: 心血管疾患のリスクが高い成人2型糖尿病において、標準治療(心血管系疾患及び糖尿病に対する治療)に本剤又はプラセボを追加し、3.5~5年投与したときの心血管イベントの発現に対する影響を比較検討する。また、臨床的に重要な事象又はその他の代替パラメータを指標とし、標準治療実施下における本剤の安全性及び有効性をプラセボと比較する。

対象: 心血管イベントリスクが高い非日本人2型糖尿病患者9340例

試験方法: 長期(42~60ヵ月間)、多施設、多国籍、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験

投与方法: 患者を1:1の割合で無作為割り付けし、血糖コントロール、血圧及び脂質のガイドライン目標値を達成するための血糖降下薬や心血管治療薬などの標準治療に加えて、本剤又はプラセボを42~60ヵ月間投与した。さらに、ライフスタイルへの介入及び抗血小板療法が推奨された。本剤の投与は0.6mg/日から開始し、1週間に0.6mgずつ、最高用量の1.8mg/日まで漸増した*。

* 既承認の用法及び用量と本試験の用法及び用量は異なる。

結果： 最初のMACE(心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中)が発現するまでの時間のハザード比の推定値は0.87(95%信頼区間:0.78, 0.97)であり、事前に規定された階層手順に従い、本剤1.8mg/日のプラセボに対する非劣性が検証された。プラセボと比較して、心血管リスクの増加は認められなかった。

最初に発現したMACE(心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)の発現状況

	プラセボ群(4672例)	本剤群(4668例)
イベント判定委員会により確定されたMACEが発現した被験者	14.9(694)	13.0(608)
心血管死	4.9(227)	3.9(181)
非致死性心筋梗塞	6.5(304)	5.9(275)
非致死性脳卒中	3.5(163)	3.3(152)

発現割合%(発現例数)

イベント判定委員会により確定された急性膵炎を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤群0.4%(18/4668例)とプラセボ群0.5%(25/4672例)で同程度だった。プラセボの2例の慢性膵炎以外は急性膵炎であった。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査(長期使用)

目的	日常診療における2型糖尿病患者における本剤単独療法若しくはSU剤との併用療法の安全性及び有効性を確認した。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
症例数	調査表回収症例数 4,050 例(目標症例数 3,600 例)
主な評価項目	<p><安全性検討事項></p> <p>低血糖、急性膵炎、腸閉塞、胃腸障害、インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖、アレルギー反応及び注射部位反応、甲状腺腫瘍(甲状腺C細胞腫瘍)、新生物、心血管系リスク、腎機能低下、高齢者への投与時における安全性、腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性</p> <p><有効性に関する検討事項></p> <p>日常臨床における長期投与時の有効性</p>
調査期間等	調査期間:平成23年7月19日～平成28年8月、観察期間:3年

主な結果

<安全性>

安全性解析対象症例数	3,685例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)	発現症例数(発現割合%)
重要な特定されたリスク		
低血糖 ^{※1}	2 (0.1)	38 (1.0)
急性膵炎 ^{※2}	0	2 (0.1)
腸閉塞 ^{※3}	3 (0.1)	2 (0.1)
胃腸障害 ^{※4}	7 (0.2)	316 (8.6)
インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ^{※5}	8 (0.2)	42 (1.1)
免疫原性:アレルギー反応及び注射部位反応 ^{※6}	2 (0.1)	28 (0.8)
重要な潜在的リスク		
甲状腺腫瘍(甲状腺C細胞腫瘍) ^{※7}	0	1 (0.1)
新生物 ^{※8}	16 (0.4)	1 (0.1)
心血管系リスク(心筋梗塞、不安定狭心症、血管再開通術、脳血管イベント、入院を要する心不	7 (0.2)	0

全) ^{※9}		
心血管リスク(MACE) ^{※10}	7 (0.2)	0

MedDRA/J ver 19.1

下記注釈においてMedDRA 基本語(以下、「PT」)、MedDRA標準検索式(以下、「SMQ」)等のMedDRAは省略

※1:PT 低血糖に該当する副作用・感染症

※2:SMQ 急性膵炎(狭義)、高位語(以下、「HLT」)急性および慢性膵炎のいずれかに該当する副作用・感染症

※3:高位グループ語(HLGT)消化管狭窄および閉塞に該当する副作用・感染症

※4:器官別大分類(以下、「SOC」)胃腸障害に該当する副作用・感染症

※5:前治療がインスリン治療かつPT 高血糖に該当する副作用・感染症

※6:SMQ 好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群(狭義)、SMQ 過敏症(狭義)、SMQ アナフィラキシー反応(狭義)、SMQ 重症皮膚副作用(狭義)、SMQ アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態(狭義)、HLT 投与部位反応NEC、HLT 注入部位反応、HLT 注射部位反応、HLT 適用および滴下投与部位反応のいずれかに該当する副作用・感染症

※7:PT 甲状腺腫瘍様癌、SMQ 甲状腺機能障害(狭義)のいずれかに該当する副作用・感染症

※8:SMQ 悪性および詳細不明の胆道新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の乳房新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の肝新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の腫瘍(狭義)、SMQ 腫瘍マーカー(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の卵巣新生物(狭義)、SMQ 口腔咽頭の新生物(狭義)、SMQ 前癌状態(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の前立腺新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の皮膚新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物(狭義)、SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)のいずれかに該当する副作用・感染症

※9:PT 心筋梗塞、PT 急性心筋梗塞、PT 無症候性心筋梗塞、PT 処置後心筋梗塞、PT 心筋梗塞の心電図所見、PT 不安定狭心症、PT 冠動脈血行再建、PT 外科的腎血行再建、PT 末梢血行再建、PT 経心筋血行再建、PT 脳血行再建、PT 頸動脈血行再建、SMQ 心不全(狭義)、SMQ 中枢神経系血管障害(狭義)のいずれかに該当する副作用・感染症

※10:SMQ 心筋梗塞(狭義)、SMQ 中枢神経系出血および脳血管性疾患(狭義)、SOC 心臓障害かつ転帰が死亡のいずれかに該当する副作用・感染症

腎機能低下及び免疫原性-抗ラグルチド抗体産生の影響については追加の安全性監視活動を実施していない

「高齢者」の患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、65歳未満では14.3%(354/2,471例)に、65歳以上では21.2%(256/1,210例)に副作用が認められ、非高齢者と比べ、高齢者では副作用発現割合が高かった。高齢者で高かった副作用(非高齢者の副作用発現割合の2倍以上)は、胃腸炎、尿路感染、結腸癌、低血糖、食欲減退、高脂血症、うつ病、糖尿病性ニューロパシー、体位性めまい、心房細動、動悸、腹部不快感、便秘、鼓腸、腸閉塞、嘔吐、急性胆嚢炎、死亡、注射部位硬結、注射部位発疹、倦怠感、血圧低下、血圧上昇、体重減少(いずれもPT)であった。

「腎機能障害」の患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、腎機能障害非合併患者では14.2%(340/2,396例)に、合併患者では22.0%(269/1,220例)に副作用が認められ、後者で副作用発現割合が高かった。

「肝機能障害」の患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、肝機能障害非合併患者では15.9%(482/3,025例)に、合併患者では21.5%(127/591例)に副作用が認められ、後者で副作用発現割合が高かった。しかしながら、肝機能障害合併患者の患者では臨床検査値異常関連の副作用が多く、特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

<有効性>

有効性の主要な指標であるHbA1cは、本剤投与1ヵ月後に投与開始時の8.57%から0.74%低下し、36ヵ月後まで約1%の低下を維持した。空腹時血糖は投与開始時の161.0mg/dLから本剤投与1ヵ月後には27.1mg/dL低下し、12ヵ月後まで15.9~24.0mg/dLの範囲で低下が維持された。

		開始時	投与開始時からの変化量							
			1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
HbA1c (%)	N	3725	1022	2652	2400	1832	1256	1188	751	797
	平均値	8.57	-0.74	-1.11	-1.08	-1.08	-0.99	-0.95	-1.00	-0.93
FPG (mg/dL)	N	1482	318	758	686	492	320	282	178	200
	平均値	161.0	-27.1	-19.3	-22.0	-24.0	-22.1	-18.3	-15.9	-17.0

② 特定使用成績調査(併用療法)

目的	日常臨床における2型糖尿病患者での本剤とSU剤以外の血糖降下薬の併用療法の安全性及び有効性を確認した。
調査方法	中央登録方式
対象患者	調査担当医師がSU剤以外の経口糖尿病薬又はインスリンとの併用で本剤による治療開始を決定した2型糖尿病患者
症例数	調査表回収症例数 1,089例(目標症例数 1,000例)

主な評価項目	<安全性検討事項> 低血糖、急性膵炎、腸閉塞、胃腸障害、インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖、免疫原性:アレルギー反応及び注射部位反応、甲状腺髄様癌(甲状腺 C 細胞腫瘍)、新生物、心血管系リスク、腎機能低下、高齢者への投与時における安全性、腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性 <有効性に関する検討事項> 日常臨床における2型糖尿病患者での本剤とSU剤以外の血糖降下薬の併用療法の有効性
調査期間等	調査期間:平成26年12月15日～平成29年8月、観察期間:1年

主な結果

<安全性>

安全性解析対象症例数	1,085例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)	発現症例数(発現割合%)
重要な特定されたリスク		
低血糖 ^{※1}	0	8 (0.7)
急性膵炎 ^{※2}	0	0
腸閉塞 ^{※3}	0	0
胃腸障害 ^{※4}	0	73 (6.7)
インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ^{※5}	2 (0.2)	2 (0.2)
免疫原性:アレルギー反応及び注射部位反応 ^{※6}	0	5 (0.5)
重要な潜在的リスク		
甲状腺髄様癌(甲状腺C 細胞腫瘍) ^{※7}	0	0
新生物 ^{※8}	2 (0.2)	0
心血管系リスク(心筋梗塞、不安定狭心症、血管再開通術、脳血管イベント、入院を要する心不全) ^{※9}	1 (0.1)	0
心血管リスク(MACE) ^{※10}	0	0

MedDRA/J ver 20.0

下記注釈においてMedDRA 基本語(以下、「PT」)、MedDRA標準検索式(以下、「SMQ」)等のMedDRAは省略

※1:PT 低血糖に該当する副作用・感染症

※2:SMQ 急性膵炎(狭義)、高位語(以下、「HLT」)急性および慢性膵炎のいずれかに該当する副作用・感染症

※3:高位グループ語(HLGT)消化管狭窄および閉塞に該当する副作用・感染症

※4:器官別大分類(以下、「SOC」)胃腸障害に該当する副作用・感染症

※5:前治療がインスリン治療かつPT 高血糖に該当する副作用・感染症

※6:SMQ 好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群(狭義)、SMQ 過敏症(狭義)、SMQ アナフィラキシー反応(狭義)、SMQ 重症皮膚副作用(狭義)、SMQ アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態(狭義)、HLT 投与部位反応/NEC、HLT 注入部位反応、HLT 注射部位反応、HLT 適用および滴下投与部位反応のいずれかに該当する副作用・感染症

※7:PT 甲状腺髄様癌、SMQ 甲状腺機能障害(狭義)のいずれかに該当する副作用・感染症

※8:SMQ 悪性および詳細不明の胆道新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の乳房新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の肝新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の腫瘍(狭義)、SMQ 腫瘍マーカー(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の卵巣新生物(狭義)、SMQ 口腔咽頭の新生物(狭義)、SMQ 前癌状態(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の前立腺新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の皮膚新生物(狭義)、SMQ 悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物(狭義)、SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)のいずれかに該当する副作用・感染症

※9:PT 心筋梗塞、PT 急性心筋梗塞、PT 無症候性心筋梗塞、PT 処置後心筋梗塞、PT 心筋梗塞の心電図所見、PT 不安定狭心症、PT 冠動脈血行再建、PT 外科的腎血行再建、PT 末梢血行再建、PT 経心筋血行再建、PT 脳血行再建、PT 頸動脈血行再建、SMQ 心不全(狭義)、SMQ 中枢神経系血管障害(狭義)のいずれかに該当する副作用・感染症

※10:SMQ 心筋梗塞(狭義)、SMQ 中枢神経系出血および脳血管性疾患(狭義)、SOC 心臓障害かつ転帰が死亡のいずれかに該当する副作用・感染症

腎機能低下及び免疫原性-抗ラグルチド抗体産生の影響については追加の安全性監視活動を実施していない

「高齢者」の患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、65歳未満では9.6%(59/614例)に、65歳以上では14.2%(67/471例)に副作用が認められ、非高齢者と比べ、高齢者では副作用発現割合が高かった。高齢者で高かった副作用(非高齢者の副作用発現割合の2倍以上)は、高血糖、低血糖、食欲減退、腹部膨満、下

痢(いずれもPT)であった。

「腎機能障害」の患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、腎機能障害非合併患者では 8.8%(44/500 例)に、合併患者では 14.5%(79/546 例)に副作用が認められ、後者で副作用発現割合が高かった。

「肝機能障害」の患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、肝機能障害非合併患者では 11.0%(96/874 例)に、合併患者では 15.7%(27/172 例)に副作用が認められ、後者で副作用発現割合が高かった。しかしながら、肝機能障害合併患者の患者では臨床検査値異常関連の副作用が多く、特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

<有効性>

有効性の主要な指標であるHbA1cは、本剤投与1ヵ月後に投与開始時の8.43%から0.58%低下し、12ヵ月後まで約0.7%の低下を維持した。空腹時血糖は投与開始時の154.9mg/dLから本剤投与1ヵ月後には20.5mg/dL低下し、36ヵ月後まで7.0~11.3mg/dLの範囲で低下が維持された。

		開始時	投与開始時からの変化量			
			1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
HbA1c (%)	N	1005	234	787	768	660
	平均値	8.43	-0.58	-0.77	-0.70	-0.67
FPG (mg/dL)	N	321	55	166	165	131
	平均値	154.9	-20.5	-11.3	-7.0	-8.2

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

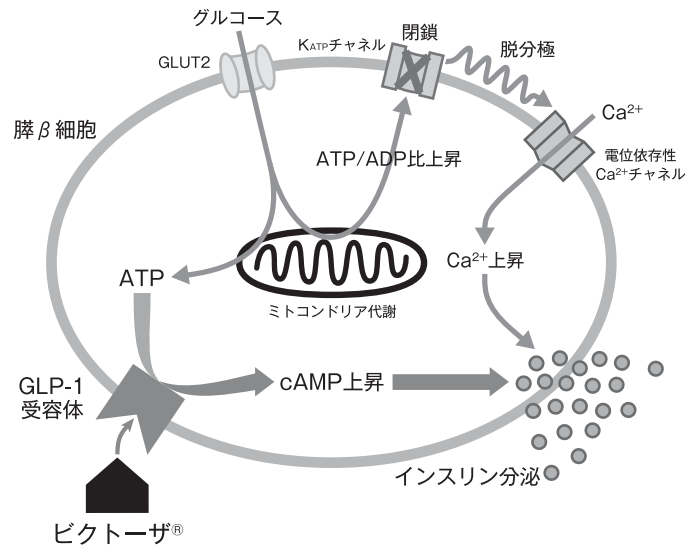
GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序^{20),21),22),23)}

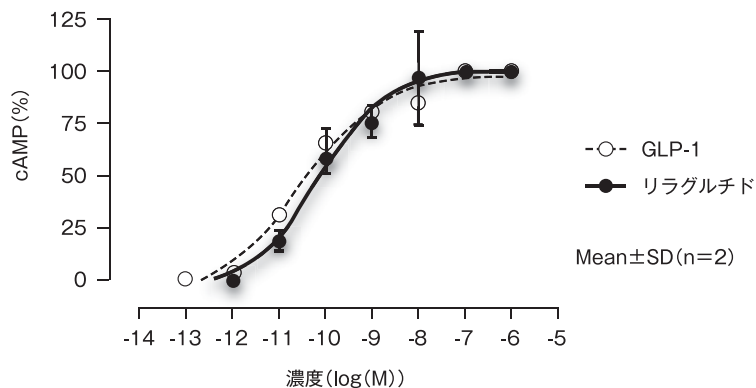
本剤は、膵β細胞膜上のGLP-1受容体に結合し、グルコースの代謝により生じたATPからcAMPの産生を促進させることにより、グルコース濃度依存的にインスリンを分泌させる。さらに、血糖値が高い場合には、グルカゴン分泌を抑制する。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)ヒトGLP-1受容体に対するリラグルチドの効力(*in vitro*)^{20),24)}

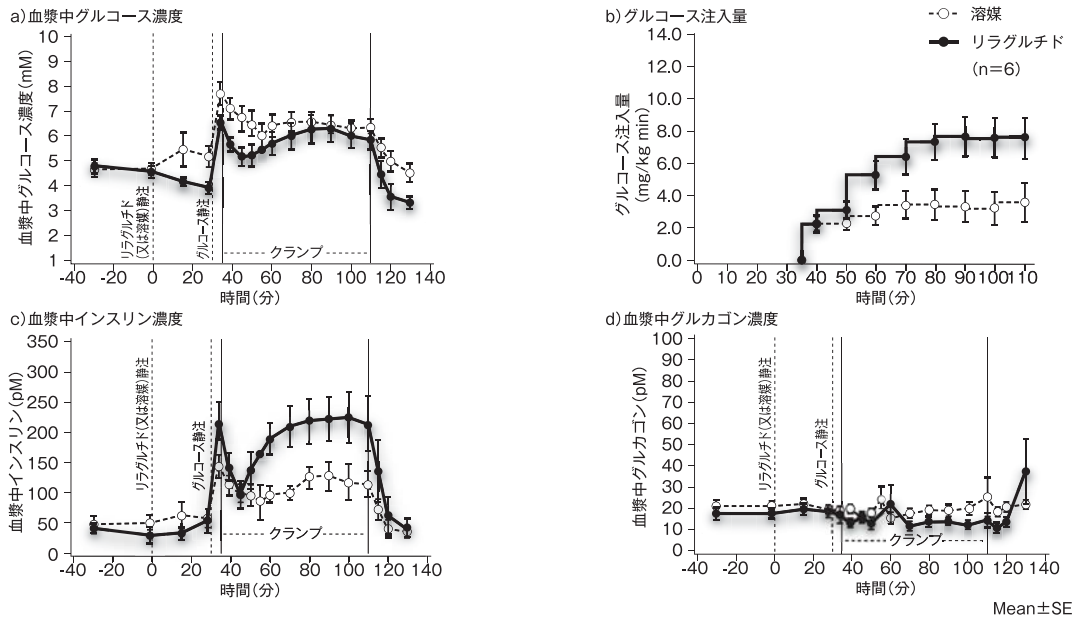
血漿アルブミン非存在下で、リラグルチドによるcAMP産生はGLP-1と同程度の効力を示した(EC₅₀;リラグルチド=61pmol/L、GLP-1=55pmol/L)。それに対して、高濃度のアルブミンを含むブタ又はヒト血漿存在下におけるリラグルチドの活性は、GLP-1と比較して明らかに低下していた。これらの結果から、リラグルチドは血漿アルブミンに結合し、薬理作用を持続させていることが示唆された。



2) 血漿中インスリン及びグルカゴン濃度に対する効果(ブタ)(*in vitro*)^{21),24)}

ミニブタに、ニコチンアミド(100mg/kg)とSTZ(125mg/kg)を静脈内投与し耐糖能異常を惹起した。試験当日、絶食下でリラグルチド(2 μ g/kg)を静脈内投与した(t=0分)。さらに、グルコース(0.1g/kg)を静脈内投与し(t=30分)、グルコースクランプを血漿中グルコース濃度が27.0~36.0mg/dLになるように80分間(t=30~110分)に設定した。血漿中グルコース濃度はグルコースヘキソキナーゼ法を用いて、血漿中インスリン及びグルカゴン濃度はELISA法及びRIA法を用いて測定した。

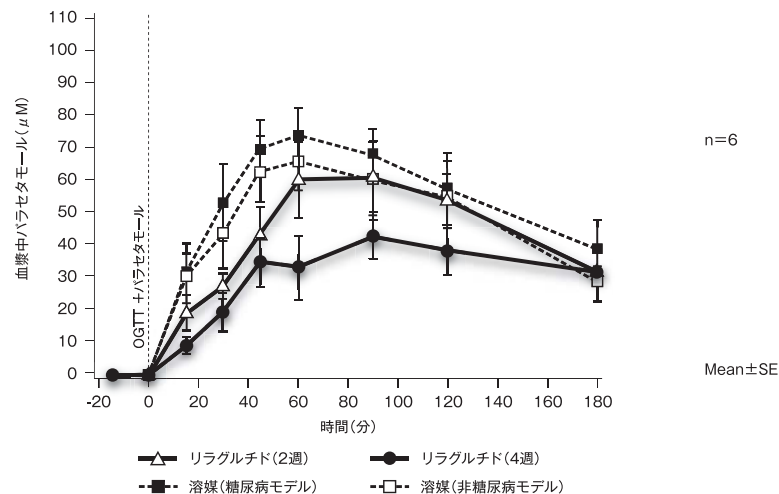
リラグルチドを投与したミニブタは、溶媒投与群と比較して、グルコースクランプ中明らかなグルコース注入量の増加がみられた。また、リラグルチドはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、血漿中グルカゴン濃度を低下させた。



3) 胃内容排出能に対する効果(ブタ)(*in vitro*)^{21),24)}

リラグルチド投与1か月前に、ニコチンアミド(43mg/kg)及びSTZ(125mg/kg)をミニブタに静脈内投与し、膵 β 細胞容積減少の糖尿病動物を作製した。リラグルチド(3.3 μ g/kg、1日1回)の2及び4週間皮下投与後にそれぞれOGTTを行った。OGTTでは25gの飼料に混ぜたグルコース(2g/kg)及び500mgのパラセタモールを与えた。胃内容物排出能を調べるために、血漿中パラセタモール濃度はHPLCを用いて測定した。

リラグルチド皮下投与群において、溶媒投与群に比較して血漿中パラセタモール濃度は2週間投与で80 \pm 14%($P < 0.05$)、4週間投与で51 \pm 24%($P < 0.01$)と低下し、胃内容物排出能の抑制が認められた。

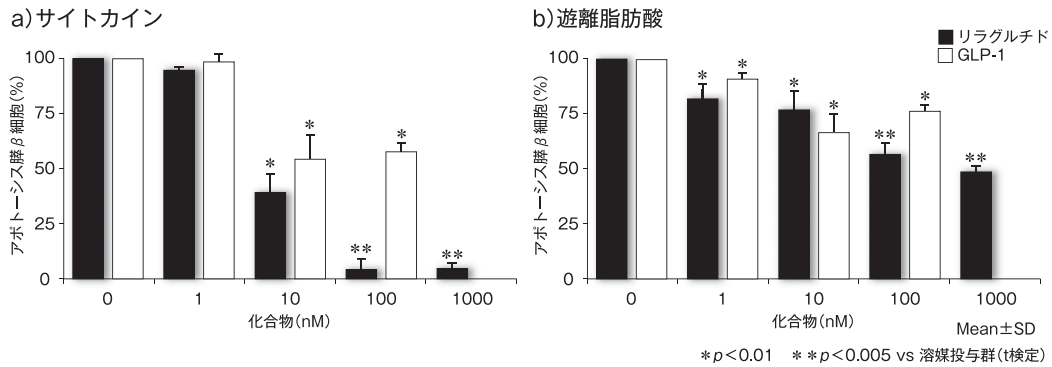


4) 膵β細胞に対する効果

(1) アポトーシスの抑制 (*in vitro*)^{24,25)}

コラゲナーゼ法を用いて、ラット(2~6日齢)から膵ラ氏島を単離した。リラグルチド(1~1000nmol/L)又はGLP-1(1~1000nmol/L)で前処理した後、1 mmol/L遊離脂肪酸(オレイン酸:パルミチン酸=2:1)又はサイトカイン混合物(IFN-γ:100U/mL、TNFα:100U/mL及びIL-1β:40U/mL)を加えて、16時間インキュベートした。インキュベート終了後7-アミノアクチノマイシンDで細胞内DNAを染色し、フローサイトメリー解析法により測定した細胞内DNA量を指標にアポトーシスを起こした膵β細胞数を測定した。

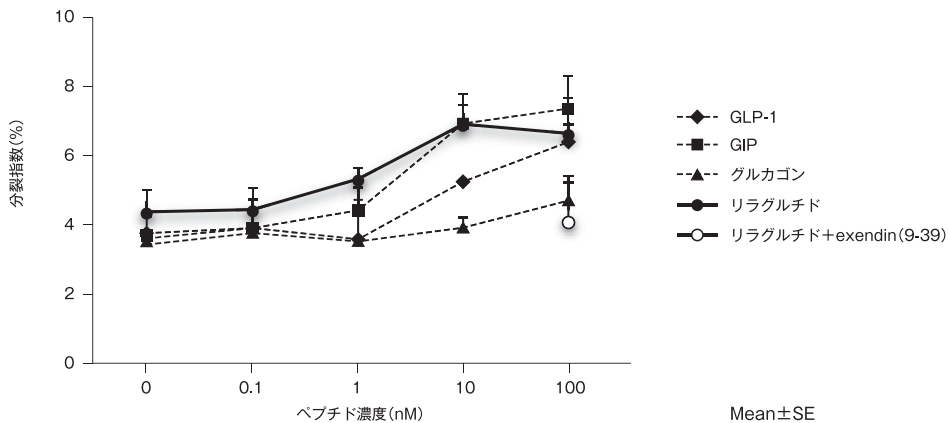
リラグルチド前処置群では、サイトカイン及び遊離脂肪酸によって誘発されたアポトーシスの明らかな抑制が認められた。また、リラグルチドのアポトーシス抑制効果が投与量依存的であることが示された。



5) 増殖促進 (*in vitro*)²⁴⁾

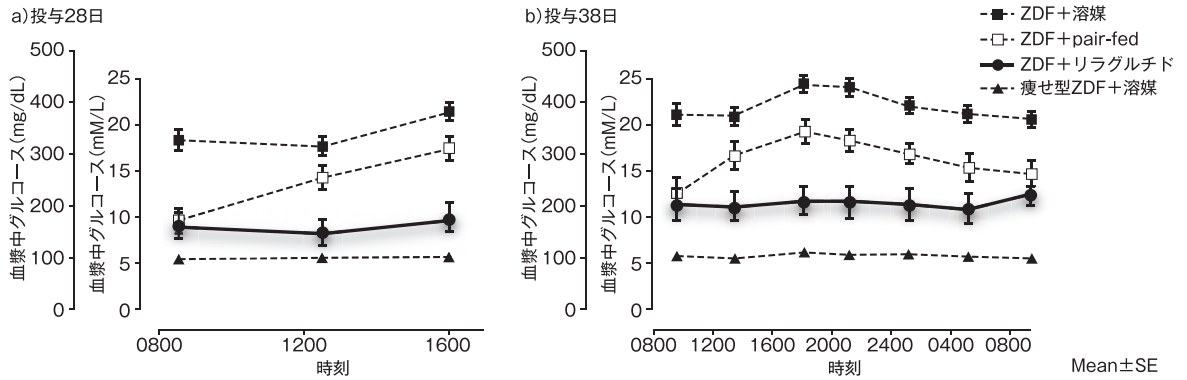
コラゲナーゼ法を用いてラット(3~5日齢)から膵ラ氏島を単離し、0.5%血清を含む培地液中で5~7日間培養した。その後、細胞を分離させ、さらに24時間培養した。細胞はペプチド(GLP-1、GIP、グルカゴン又はリラグルチド)を10 μmol/Lプロモデオキシウリジン(BrdU、細胞増殖マーカー)の存在下で24時間反応させた。細胞を固定し、インスリン及びBrdUの免疫染色を行い、顕微鏡下で総膵β細胞中のBrdU陽性細胞数(%)を測定した。

リラグルチドはGLP-1及びGIPと同程度の効力で、膵β細胞増殖を促進していることが示された。一方、グルカゴンは膵β細胞増殖に影響を及ぼさなかった。リラグルチドとGLP-1受容体アンタゴニストexendin(9-39)の併用により、リラグルチドの膵β細胞増殖作用は完全に抑制されたことから、リラグルチドの膵β細胞増殖作用はGLP-1受容体を介していると推察された。

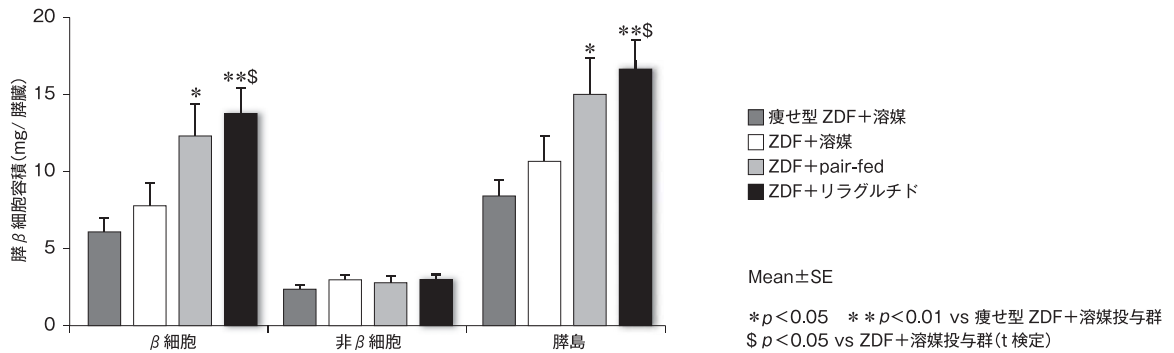


6) 容積増加(ラット)^{24),26)}

ZDFラット及び痩せ型ZDFラット(6週齢)を使用し、痩せ型ZDFラットの溶媒投与群、ZDFラットの溶媒投与群、ZDFラットの溶媒+pair-feeding群、ZDFラットのリラグルチド(150 μg/kg)投与群に群分けした。溶媒及びリラグルチドを1日2回42日間反復皮下投与した。ZDFラットの溶媒+pairfeeding群には、リラグルチド投与群の前日の摂餌量を与えた。血漿中グルコース及びインスリン濃度をグルコースオキシダーゼ法及びELISA法を用いて測定した。投与38日後のHbA1cを、enzymatic calorimetric法を用いて測定した。試験終了日の屠殺4時間前にプロモデオキシウリジン(BrdU)(100mg/kg)を腹腔内投与し、膵β細胞の核中に取り込まれたBrdUの量より、膵β細胞の容積を算出した。膵β細胞の核中に取り込まれたBrdUから求めた膵β細胞容積において、溶媒投与群と比較して、リラグルチド投与群では有意に増加が認められた。また、血漿中グルコース濃度、インスリン分泌量及びHbA1cにおいて、溶媒投与群と比較して、リラグルチド投与群では有意に改善が認められた。以上の結果から、リラグルチドは、インスリン分泌促進及び膵β細胞容積の増加に関係する作用メカニズムにより糖尿病の進行を遅延させることが示唆された。



血漿中グルコース濃度



膵β細胞容積

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

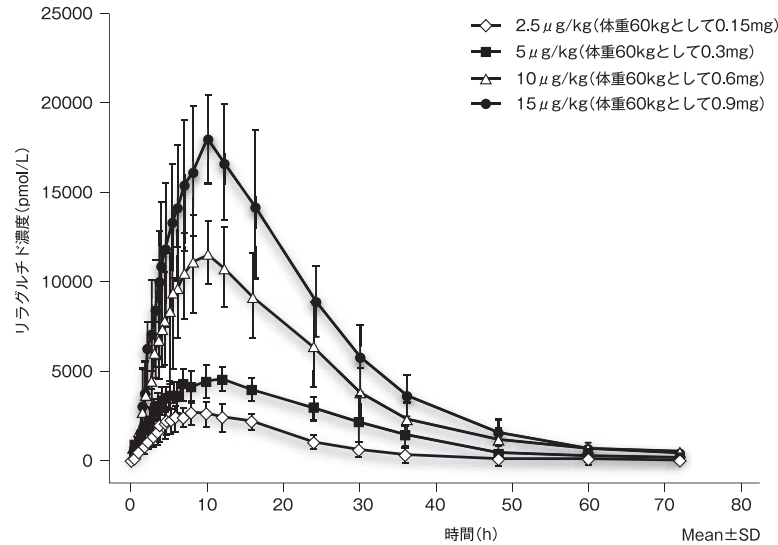
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態^{2),7)}

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当) 又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本剤は緩徐に吸収され(t_{max} : 7.5~11時間、中央値)、消失半減期10~11時間(平均値)で血漿中から消失した。



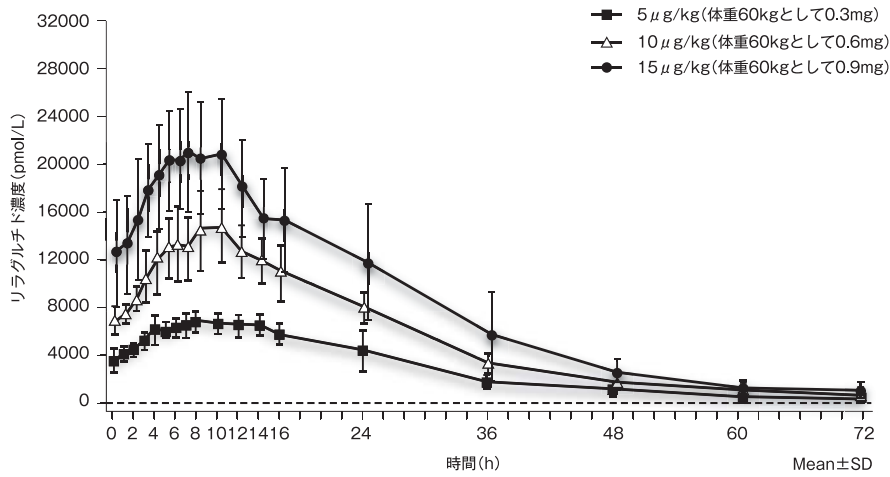
健康日本人成人男子における単回投与後の血漿中濃度

薬物動態パラメータ

Dose [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	AUC _{0-inf} [h·pmol/L]	C _{max} [pmol/L]	t _{max} [h] Median (Min-Max)	t _{1/2} [h] Mean (SD)	λ_z [1/h] Mean (SD)	CL/F [L/h/kg] Mean (SD)	V _Z /F [L/kg] Mean (SD)
2.5	64,005.2 (11,724.3)	3,129.0 (834.6)	7.50 (4.5-10.0)	10.13 (0.81)	0.06865 (0.00504)	0.01070 (0.00185)	0.1573 (0.0363)
5	134,242.7 (14,563.8)	4,857.8 (720.6)	11.00 (8.0-12.0)	11.03 (1.18)	0.06335 (0.00676)	0.01002 (0.00105)	0.1590 (0.0175)
10	295,248.0 (74,748.6)	12,267.3 (2,601.8)	10.00 (5.5-12.0)	11.35 (0.87)	0.06135 (0.00497)	0.00961 (0.00281)	0.1558 (0.0380)
15	447,940.0 (83,133.1)	18,378.0 (2,937.9)	10.00 (8.0-12.0)	10.88 (0.90)	0.06402 (0.00527)	0.00921 (0.00181)	0.1440 (0.0270)

2)健康成人における反復皮下投与後の薬物動態⁸⁾

24例の健康日本人成人男性に5、10又は15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重60kgとすると、0.3、0.6及び0.9mgに相当)の用量の本剤又はプラセボを、1週間ごとに5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ漸増する投与方法にて、3週間反復皮下投与した。最終投与後の血漿中リラグルチド濃度は用量に応じて増大した。 t_{max} は8~9時間(中央値)、消失半減期13~14時間(平均値)で1相性にて消失した。



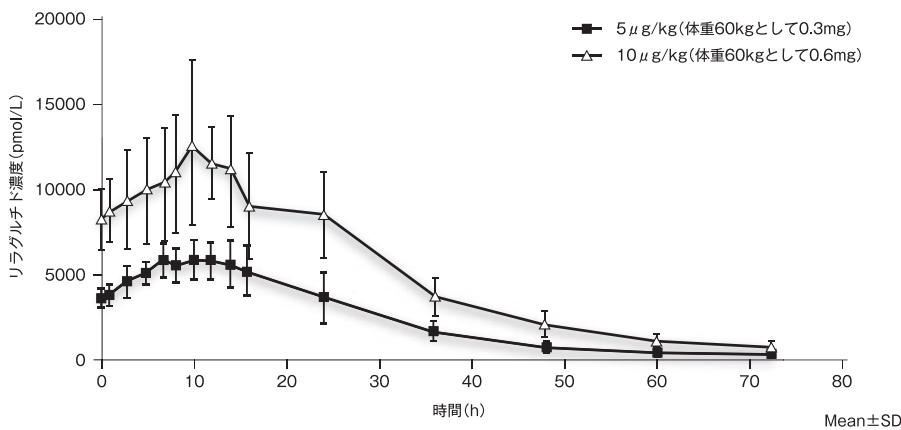
健康成人における反復投与(21日間)後の血中濃度の推移

薬物動態パラメータ

Dose [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	AUC ₀₋₂₄ [h·pmol/L]	C _{max} [pmol/L]	t _{max} [h]	t _{1/2} [h]	λ_z [1/h]	CL/F [L/h/kg]	V _z /F [L/kg]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Median (Min-Max)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
5	138671.3 (16181.2)	7691.0 (794.0)	9.00 (4.0-24.0)	13.98 (1.09)	0.04987 (0.00397)	0.009732 (0.001193)	0.1955 (0.0238)
10	269333.2 (45464.4)	15269.2 (2793.7)	8.00 (5.0-10.0)	13.67 (0.97)	0.05102 (0.00362)	0.010128 (0.001608)	0.1998 (0.0376)
15	397468.7 (97412.0)	22414.3 (5041.6)	8.50 (5.0-10.0)	13.38 (0.78)	0.05195 (0.00313)	0.010610 (0.002733)	0.2023 (0.0410)

3)2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態^{2),9),13)}

15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終回投与後の t_{max} は9~12時間(中央値)であり、消失半減期は14~15時間(平均値)であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された。



2型糖尿病患者における反復投与(14日間)後の血中濃度の推移

薬物動態パラメータ

Dose [μ g/kg]	AUC ₀₋₂₄ [h·pmol/L]	C _{max} [pmol/L]	t _{max} [h]	t _{1/2} [h]	λ_z [1/h]	CL/F [L/h/kg]	V _z /F [L/kg]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Median (Min-Max)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
5	119024.8 (26978.2)	6113.3 (1062.9)	9.00 (7-14)	14.0 (1.58)	0.050 (0.006)	0.0141 (0.0052)	0.289 (0.112)
10	237346.2 (63093.7)	13202.4 (4438.3)	12.00 (10-16)	14.54 (1.90)	0.048 (0.006)	0.0107 (0.0056)	0.230 (0.126)

また、日本人2型糖尿病患者に本剤0.9mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本剤濃度の平均値±標準偏差は10.076±4.213nmol/Lであった(n=42)。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

「1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4)クリアランス

「1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5)分布容積

「1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6) その他

1) バイオアベイラビリティ(参考:海外臨床試験)

健康成人男性被験者を対象として、静脈内投与に対する皮下投与後のバイオアベイラビリティを検討した。本剤の1時間持続注入後及び皮下投与後のAUC_{0-inf}を比較したところ、本剤5 μ g/kg(当該試験における被験者の体重から、0.29～0.49mgに相当)投与後のバイオアベイラビリティは、55%と算出された。

また、健康成人を対象として、大腿部、上腕又は腹部に皮下投与後のAUC_{0-inf}を比較することにより、比較バイオアベイラビリティを算出した。比較バイオアベイラビリティは、大腿部/腹部で0.81、上腕/腹部で0.90及び上腕/大腿部で1.11であった。しかしながら、投与部位の違いによるバイオアベイラビリティの差は臨床的に問題とならないと考えられ、本剤は3つの投与部位のいずれでも投与できると考えられた。

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

一次吸収及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

1)薬物体内動態変動要因(参考:海外臨床試験)²⁷⁾

2型糖尿病患者における性による薬物動態の変動を検討した。その結果、体重で補正した女性の血漿中リラグ

ルチド濃度は、男性に比べて高かった。体重で補正後のCL/Fは、全体で0.0131L/h/kg（変動係数：32%）、女性で0.0115L/h/kg及び男性で0.0151L/h/kg（変動係数：29%）であった。女性のCL/Fは男性に比べて24%低かったが（ $p < 0.001$ ）、被験者間変動に対する性の寄与率は低く、実際にはCL/Fは男女で重なりがみられた。

2)定常状態における平均血漿中濃度（推定値）⁶⁾

日本人2型糖尿病患者（272例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤1.8mgを1日1回投与した際の定常状態における平均血漿中濃度（推定値）は、20.9nmol/Lであった。

4. 吸収

(1)単回投与（ヒト）（参考：海外臨床試験）²⁸⁾

本剤5 μ g/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55 \pm 37%であった（n=6）。

(2)単回投与（マウス、ラット、ウサギ、サル、ブタ）

<参考>

本剤を皮下投与した場合の投与部位からの吸収は良好であった。皮下投与後のバイオアベイラビリティの平均は、サルで53%、ブタで76%であった。

(3)反復投与（マウス、ラット、ウサギ、サル、ブタ）

<参考>

投与量に対するAUC及び、体重に対するCL/fについて、ヒトを含めた動物種間で良好な相関関係が認められた。C_{max}及びAUCは投与量に応じて増加した。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

<参考>

ラットにおける放射能の組織分布を、各種の放射能標識したリラグルチド分子を用いて検討した。放射能が極めて低い組織・器官は、脳、筋肉、胸腺、眼及び前立腺であった。脳は血流量が多い器官であるため、脳において放射エネルギーが低値であるということは、リラグルチドの血液－脳関門の通過は少ないと結論できると考えられる。

(2)血液－胎盤関門通過性

<参考>

ラットにおいて血漿、羊水、胎児、乳腺及び胎盤におけるたん白質関連放射能をトリクロロ酢酸沈殿法により検討したところ、血漿及び乳腺では、たん白質関連物質が多い（血漿：59～82%、乳腺：63～84%）のに対し胎児（35～46%）及び胎盤（49～55%）では低く、たん白関連放射能の比率は35～84%の範囲となった。羊水中においてたん白質関連放射能は認められなかった。以上の結果から検出された放射能の一部のみがたん白質に関連するものであり、胎児へのリラグルチド又は関連物質の取り込みは低いことが示唆された。

(3)乳汁への移行性

<参考>

授乳期ラットにおける¹²⁵I標識リラグルチド、¹⁴C標識リラグルチド又は³H標識リラグルチドの皮下投与時の乳汁中排泄を検討した。乳汁/血漿比は標識放射能ごとに異なるが、すべての標識体で経時的に増加しており、リラグルチド及び構造類似の代謝物の乳汁中への排泄が示唆された。乳汁を介した児動物のリラグルチドの1日あたりの最大曝露量は母動物への投与量の約0.3%であると結論された。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

0.1nmol/L(10^{-10} mol/L)から0.1mmol/L(10^{-4} mol/L)の血漿中総リラグルチド濃度範囲（1動物種当り最低2濃度を実施）で、たん白結合率は、マウス、ウサギ、サル及びブタで99.3～99.8%、ヒトで98.7～99.2%であり、性差は認められなかった。SD系ラットでは95.8～98.2%及びZucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットでは97.9～99.8%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

<参考>

本剤は、GLP-1に比べて緩やかにジペプチジルペプチターゼ-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが *in vitro*試験において示されている。

³Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたのは主に未変化体であった。その他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100 μ mol/Lの濃度まで、CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった[50%阻害濃度(IC₅₀)>100 μ mol/L]。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

<参考>

主排泄経路は、ラットでは尿中であつた。

³Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかつた。本剤の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であつた。これらは3種類の代謝物であり、投与後6～8日までに尿又は糞中に排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害被験者(参考:海外臨床試験)²⁹⁾

腎機能障害の程度の異なる外国人被験者[クレアチニンクリアランス(Ccr)による分類]における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(Ccr 80mL/min超)と比較検討した結果を以下に示す。

腎機能	AUC _{0-inf}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:Ccr 50 超～80mL/min)	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常 (中等度:Ccr 30 超～50mL/min)	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常 (重度:Ccr 30mL/min 以下)	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常 (末期:血液透析を必要とする被験者)	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度7例、重度5例、末期6例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

(2)肝機能障害被験者(参考:海外臨床試験)³⁰⁾

肝機能障害の程度の異なる外国人被験者[Child-Pugh scoresに基づく分類]における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す。

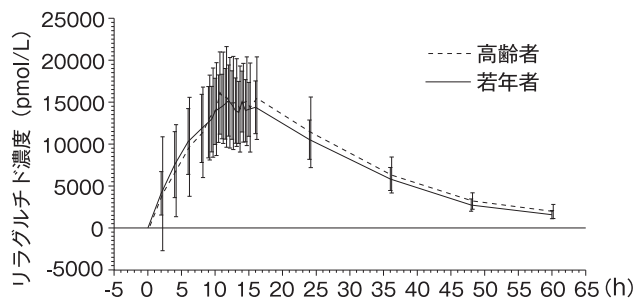
肝機能	AUC _{0-inf}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:Child-Pugh 分類 A)	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常 (中等度:Child-Pugh 分類 B)	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常 (重度:Child-Pugh 分類 C)	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

被験者数:正常6例、軽度6例、中等度6例、重度6例

注:比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

(3)高齢者(参考:海外臨床試験)³¹⁾

本剤1mg単回投与後の薬物動態を健康な若年者(21~45歳:平均年齢33歳)及び高齢者(65~83歳:平均年齢69歳)で比較した。若年者及び高齢者における本剤の曝露は同程度であった(AUC_{0-t}の比(高齢者/若年者)の90%信頼区間[0.84;1.06])。



若年者及び高齢者における単回投与後の血漿中濃度(平均±SD)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、本剤の成分に対して過敏症があらわれた場合は本剤の投与を中止し、他剤への変更を検討すること。

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]

2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

このような場合は本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

(解説)

国内において、販売開始から再審査終了時(2018年1月19日)までに、糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)11件が集積されている。

8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

(解説)

経口糖尿病用薬と共通の注意事項です。第Ⅲ相臨床試験においてHbA1c値は、投与開始後12～16週まで低下し、その後はほぼ一定であった。3～4ヵ月間、本剤を投与しても効果不十分な症例においては、他の治療薬への切り替えを検討すること。

8.3 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.4、11.1.1参照]

(解説)

「9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態」の項及び「11.1.1 低血糖(頻度不明)」の項を参照すること。

8.4 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。[11.1.1参照]

(解説)

低血糖症状があらわれることがあるので、高所作業、自動車運転等に従事している患者へ投与する場合は注意すること。

8.5 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。[9.1.2、11.1.2参照]

(解説)

急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合には、使用を中止し、医師の診断を受けるよう、指導すること。

また、急性膵炎が発現した場合は、投与を中止し、再投与しないこと。
膵炎については「11.1.2 膵炎(頻度不明)」の項を参照すること。

8.6 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。[9.1.2、11.1.2参照]

(解説)

国内外の臨床試験にて胃腸障害が報告されている。これは、GLP-1の消化管における分泌及び運動の抑制作用²⁷⁾に起因すると推定される(「7.用法及び用量に関連する使用上の注意 7.2参照」。急性膵炎の初期症状である、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等と誤認しないよう注意すること。
膵炎については「11.1.2 膵炎(頻度不明)」の項を参照すること。

8.7 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。[15.2参照]

(解説)

甲状腺に関連する症状があらわれた場合には、専門医を受診するよう、患者に指導すること。
「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項を参照すること。

8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全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。
・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

自己注射に関する患者への指導事項である。廃棄方法についても留意すること。

8.9 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有しており、併用した際の有効性、安全性は確認されていないため、留意すること。

6. 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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.3参照]

(解説)

腹部手術、又は腸閉塞の既往のある患者に本剤を投与する場合は、腸閉塞を来す可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者
[8.5、8.6、11.1.2参照]

(解説)

本剤との因果関係が否定されなかった膵炎の報告がある。
膵炎の既往のある患者には、慎重に投与すること。
「11.1.2 膵炎(頻度不明)」の項を参照すること。

9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者
十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

(解説)

重度の胃腸障害を併発している患者への本剤の投与経験は少なく、安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合は、慎重に投与すること。
「7.用法及び用量に関連する注意 7.2」の項を参照すること。

9.1.4 低血糖を起こすおそれが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
- ・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者

[8.3、11.1.1参照]

(解説)

- ・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどに血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖を起りやすくなる。
- ・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリン過剰をもたらし、低血糖を起こすおそれがある。
- ・筋肉運動の際に、筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。
- ・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遷延させることもある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。

(2)腎機能障害患者

設定されていない。

(3)肝機能障害患者

設定されていない。

(4)生殖能を有する者

設定されていない。

(5)妊婦¹⁷⁾

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せずインスリンを使用すること。

ラットにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

(解説)

ラットに本剤0(対照)、0.1、0.25及び1.0mg/kg/日を交配前2週から妊娠17日まで反復皮下投与したところ、最大投与量群(1.0mg/kg/日、AUC_{0-24h}: 9211nmol・h/L(推定値))において早期胚死亡の増加が認められた(最大推奨臨床用量の約18.3倍)。また、妊娠ウサギに本薬0(対照)、0.01、0.025及び0.05mg/kg/日を妊娠6日から18日まで反復皮下投与したところ、最大投与量群(0.05mg/kg/日、AUC_{0-24h}: 383nmol・h/L(推定値))にて、摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められた(最大推奨臨床用量の約0.76倍)。

日本人に1.8mg/日を投与した場合の平均曝露量(AUC_{0-24h})は、定常状態において502nmol・h/Lであった。

妊婦または妊娠している婦人に本剤を使用した経験はなく、安全性は確立されていない。

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には本剤ではなく、インスリンを使用すること。

(6)授乳婦

9.6 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。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

(解説)

¹⁴C標識リラグレチドを出産10日目のラットに単回皮下投与(1.0mg/kg)し、血漿中濃度及び乳汁中濃度を検討しました。乳汁/血漿比は投与後2、4及び12時間では1以下であり、投与後24時間では最高1.5にまで増加し、投与後36時間では1.1であった。

乳汁を介して仔動物が摂取し得る¹⁴C関連放射能の1日あたりの最大摂取量は母動物への投与量の約0.3%であると推定されるが、ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

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。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等での安全性の検討は行っていない。

(8)高齢者

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。

特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがある。[16.6.3参照]

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる。経過を観察し、慎重に投与すること。

本剤は、糖尿病用薬との併用時に低血糖の発現率が高くなることが報告されている。併用時には特に注意すること。「10.2 併用注意(併用に注意すること)」の項を参照すること。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 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 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1参照]	低血糖症の発現に注意し、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなることもある。	血糖降下作用が増強される。

(解説)

これらの薬剤との併用により、血糖降下作用が増強される可能性があるため、併用する場合は十分注意すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合に注意が必要である。

8. 副作用

11. 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)重大な副作用と初期症状^{3),4),11),13),14),15),16),17)}

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.4、10.2、17.1.1-17.1.5参照]

(解説)

国内臨床試験において、重大な低血糖(第三者による処置が必要なもの)及び重篤な有害事象として報告された低血糖はなかった。

<0.9mg/日での検討>

重大でない低血糖(第三者の介助を必要としないが、血糖値が56mg/dL未満)の単位時間あたりの発現件数を検討したところ、本剤とスルホニルウレア剤の併用試験における発現件数は1.4件/人・年、インスリン製剤との併用療法における発現件数は1.2件/人・年で、本剤の単独療法試験での発現件数0.2件/人・年及び本剤と他の経口糖尿病薬との併用療法における低血糖の発現件数0.03件/人・年より高かった。

<1.8mg/日での検討>

1.8mg群で1件(0.4%)(投与開始後499日目に発現)、0.9mg群で1件(0.4%)(投与開始後173日目に発現)の血糖値確定低血糖*が報告されている。これらの事象は重大な低血糖ではなかった。本試験において、いずれの投与群でも低血糖の発現件数は試験期間を通してわずかであり、本剤の用量を1.8mg/日に増量することに伴う特段の懸念は示されなかった。

*血糖値確定低血糖: 低血糖症状の有無に関わらず血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 膵炎(頻度不明)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。[8.5、8.6、9.1.2参照]

(解説)

国内での販売開始から再審査終了時(2018年1月19日)までに、重篤な「急性膵炎」の副作用は20例報告されている。膵炎の既往歴のある患者に本剤を使用する場合は、経過を注意深く観察する等、慎重に投与すること。

本剤の投与初期に、胃腸障害(便秘、下痢、悪心、嘔吐等)が多く報告されている。急性膵炎の可能性も考慮し、誤認しないよう注意すること。

本剤の投与中に、膵炎と疑われる症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。急性膵炎を疑われた場合には、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。

海外にて壊死性膵炎の報告が集積したため記載したが、国内では本剤と関連性のある壊死性膵炎の報告はない。

11.1.3 腸閉塞(頻度不明)

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。[9.1.1参照]

(解説)

国内において、販売開始から再審査終了時(2018年1月19日)までに重篤な腸閉塞関連事象として、麻痺性イレウス7件、腸閉塞4件、機械的イレウス2件が、亜イレウス1件集積されている。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。

(2)その他の副作用^{5),6)}

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	0.2～1%未満	頻度不明
感 染 症			胃腸炎	
血液及びリンパ系障害			貧血	
内 分 泌 障 害		甲状腺腫瘍		
代謝及び栄養障害		食欲減退	高脂血症	脱水
神 経 系 障 害			頭痛、浮動性めまい、 感覚鈍麻、味覚異常	
眼 障 害		糖尿病性網膜症		
心 臓 障 害			心室性期外収縮	心拍数 増加 ^{注1)}
血 管 障 害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔 障害			咳嗽	
胃 腸 障 害	便秘、悪心	下痢、腹部不快感、 消化不良、腹部膨満、 嘔吐、腹痛	胃食道逆流性疾患、胃 炎、おくび	鼓腸
肝 胆 道 系 障 害			肝機能異常	胆嚢炎、 胆石症
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、紅 斑、湿疹、発疹	
全身障害及び投与部位 状態		注射部位反応(紅斑、 発疹、内出血、疼痛等)	倦怠感、胸痛	
臨床検査 ^{注2)}		膵酵素(リパーゼ、ア ミラーゼ等)増加	ALT増加、AST増加、 体重減少	

注1)心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注2)これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

(解説)

今回、用法及び用量変更申請において新たに実施した2つの第Ⅲ相国内試験を加えて再検討し、「おくび」「紅斑」「湿疹」「注射部位反応(内出血、疼痛等)」「鼓腸」「胆嚢炎」「胆石症」を追記した。

副作用発現頻度一覧^{3),4),5),6),9),12),16),17)}

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
1,909 例	678 例	35.5%	1,256 件

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
感染症および寄生虫症	21 (1.1)	21
胃腸炎	9 (0.5)	9
ウイルス性上気道感染	5 (0.3)	5
咽頭炎	1 (0.1)	1
外陰部腔カンジダ症	1 (0.1)	1
感染性腸炎	1 (0.1)	1
結膜炎	1 (0.1)	1
歯肉炎	1 (0.1)	1
膿皮症	1 (0.1)	1
白癬感染	1 (0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	4 (0.2)	5
前立腺癌	1 (0.1)	1
前立腺癌第2期	1 (0.1)	1
大腸腺腫	1 (0.1)	1
直腸癌	1 (0.1)	1
肺癌第2期、細胞タイプ不明	1 (0.1)	1
血液およびリンパ系障害	5 (0.3)	5
貧血	3 (0.2)	3
好酸球増加症	1 (0.1)	1
赤血球増加症	1 (0.1)	1
免疫系障害	1 (0.1)	1
季節性アレルギー	1 (0.1)	1
内分泌障害	13 (0.7)	14
甲状腺腫瘍	11 (0.6)	12
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	1
甲状腺嚢腫	1 (0.1)	1
代謝および栄養障害	53 (2.8)	54
食欲減退	46 (2.4)	47
高脂血症	3 (0.2)	3
高カリウム血症	1 (0.1)	1
高コレステロール血症	1 (0.1)	1
高リパーゼ血症	1 (0.1)	1
脂質異常症	1 (0.1)	1
精神障害	3 (0.2)	3
不快気分	1 (0.1)	1
不眠症	1 (0.1)	1
無感情	1 (0.1)	1
神経系障害	46 (2.4)	55
頭痛	15 (0.8)	15
浮動性めまい	11 (0.6)	14
味覚異常	7 (0.4)	7
感覚鈍麻	6 (0.3)	7
傾眠	3 (0.2)	4
体位性めまい	2 (0.1)	2
顔面麻痺	1 (0.1)	1
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.1)	1
頭部不快感	1 (0.1)	2
脳幹血栓症	1 (0.1)	1

末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	1
眼障害	53 (2.8)	60
糖尿病網膜症	36 (1.9)	38
黄斑症	2 (0.1)	2
後嚢部混濁	2 (0.1)	2
白内障	2 (0.1)	2
黄斑浮腫	1 (0.1)	1
眼の異常感	1 (0.1)	1
眼乾燥	1 (0.1)	1
眼脂	1 (0.1)	1
眼瞼紅斑	1 (0.1)	1
高眼圧症	1 (0.1)	1
視神経乳頭陥凹	1 (0.1)	1
視力低下	1 (0.1)	1
硝子体混濁	1 (0.1)	1
閉塞隅角緑内障	1 (0.1)	1
網膜血管瘤	1 (0.1)	1
網膜症	1 (0.1)	1
網膜静脈閉塞	1 (0.1)	1
網膜滲出物	1 (0.1)	1
緑内障	1 (0.1)	1
羞明	1 (0.1)	1
耳および迷路障害	3 (0.2)	3
回転性めまい	1 (0.1)	1
耳鳴	1 (0.1)	1
突発性難聴	1 (0.1)	1
心臓障害	13 (0.7)	15
心室性期外収縮	5 (0.3)	5
冠動脈硬化症	1 (0.1)	1
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1
狭心症	1 (0.1)	1
上室性期外収縮	1 (0.1)	1
心不全	1 (0.1)	1
心房細動	1 (0.1)	1
第一度房室ブロック	1 (0.1)	1
第二度房室ブロック	1 (0.1)	1
動悸	1 (0.1)	1
頻脈	1 (0.1)	1
血管障害	10 (0.5)	10
高血圧	9 (0.5)	9
起立性低血圧	1 (0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.4)	7
咳嗽	3 (0.2)	3
咽喉絞扼感	1 (0.1)	1
胸膜痛	1 (0.1)	1
上気道の炎症	1 (0.1)	1
喘息	1 (0.1)	1
胃腸障害	464 (24.3)	717
便秘	170 (8.9)	187
悪心	124 (6.5)	147
下痢	75 (3.9)	100
腹部不快感	59 (3.1)	63
消化不良	36 (1.9)	40

腹部膨満	26(1.4)	26
嘔吐	26(1.4)	32
上腹部痛	19(1.0)	19
胃食道逆流性疾患	17(0.9)	20
軟便	11(0.6)	13
慢性胃炎	8(0.4)	8
腹痛	6(0.3)	7
胃腸障害	5(0.3)	6
おくび	5(0.3)	5
胃炎	4(0.2)	5
鼓腸	2(0.1)	2
口腔内白斑症	2(0.1)	2
口腔内不快感	2(0.1)	2
口内炎	2(0.1)	3
消化管運動障害	2(0.1)	3
心窩部不快感	2(0.1)	2
腸炎	2(0.1)	2
排便障害	2(0.1)	2
膵嚢胞	2(0.1)	2
びらん性胃炎	1(0.1)	1
イレウス	1(0.1)	1
メレナ	1(0.1)	1
レッチング	1(0.1)	1
胃ポリープ	1(0.1)	1
胃酸過多	1(0.1)	1
胃腸音異常	1(0.1)	1
下腹部痛	1(0.1)	1
過敏性腸症候群	1(0.1)	1
急性膵炎	1(0.1)	1
血便排泄	1(0.1)	1
硬便	1(0.1)	1
自己免疫性膵炎	1(0.1)	1
十二指腸ポリープ	1(0.1)	1
十二指腸炎	1(0.1)	1
糞塊	1(0.1)	1
変色便	1(0.1)	1
裂孔ヘルニア	1(0.1)	1
膵腫瘍	1(0.1)	1
肝胆道系障害	18(0.9)	21
肝機能異常	9(0.5)	10
脂肪肝	4(0.2)	4
胆石症	2(0.1)	2
胆嚢ポリープ	2(0.1)	2
肝嚢胞	1(0.1)	1
胆嚢腫大	1(0.1)	1
薬物性肝障害	1(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	27(1.4)	31
そう痒症	4(0.2)	6
紅斑	3(0.2)	3
湿疹	3(0.2)	3
発疹	3(0.2)	3
蕁麻疹	3(0.2)	3
皮膚硬結	2(0.1)	2

円形脱毛症	1 (0.1)	1
全身性そう痒症	1 (0.1)	1
脱毛症	1 (0.1)	1
膿疱性乾癬	1 (0.1)	1
白斑	1 (0.1)	1
皮膚腫瘤	1 (0.1)	1
皮膚障害	1 (0.1)	1
薬疹	1 (0.1)	1
冷汗	1 (0.1)	2
痒疹	1 (0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	11 (0.6)	14
背部痛	3 (0.2)	3
関節痛	2 (0.1)	3
四肢痛	2 (0.1)	2
関節リウマチ	1 (0.1)	1
筋肉痛	1 (0.1)	1
筋力低下	1 (0.1)	1
頸部脊柱管狭窄症	1 (0.1)	1
結節性変形性関節症	1 (0.1)	1
峯径部痛	1 (0.1)	1
腎および尿路障害	6 (0.3)	6
腎嚢胞	2 (0.1)	2
頻尿	2 (0.1)	2
腎結石症	1 (0.1)	1
夜間頻尿	1 (0.1)	1
生殖系および乳房障害	4 (0.2)	5
勃起不全	2 (0.1)	2
不規則月経	1 (0.1)	1
不正子宮出血	1 (0.1)	1
無排卵性出血	1 (0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	81 (4.2)	99
注射部位紅斑	20 (1.0)	21
倦怠感	13 (0.7)	14
注射部位発疹	8 (0.4)	8
注射部位内出血	6 (0.3)	6
注射部位反応	6 (0.3)	6
注射部位そう痒感	5 (0.3)	5
胸痛	4 (0.2)	4
注射部位硬結	4 (0.2)	5
口渇	3 (0.2)	3
硬結	3 (0.2)	3
注射部位疼痛	3 (0.2)	3
疲労	3 (0.2)	3
浮腫	3 (0.2)	4
空腹	2 (0.1)	2
注射部位出血	2 (0.1)	2
悪寒	1 (0.1)	1
活動性低下	1 (0.1)	1
胸部不快感	1 (0.1)	1
穿刺部位疼痛	1 (0.1)	1
注射部位腫脹	1 (0.1)	1
注射部位蕁麻疹	1 (0.1)	1
肉芽腫	1 (0.1)	1

不快感	1 (0.1)	1
末梢性浮腫	1 (0.1)	1
冷感	1 (0.1)	1
臨床検査	87 (4.6)	107
リパーゼ増加	34 (1.8)	34
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (0.8)	16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.5)	10
アミラーゼ増加	8 (0.4)	8
体重減少	6 (0.3)	6
血中カルシトニン増加	4 (0.2)	4
腓酵素増加	3 (0.2)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.1)	2
血中クレアチニン増加	2 (0.1)	2
ウエスト周囲径増加	1 (0.1)	1
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)	1
ビタミン D 増加	1 (0.1)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1
癌胎児性抗原増加	1 (0.1)	1
血圧低下	1 (0.1)	1
血中カルシウム増加	1 (0.1)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	1
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	1
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1
血中プロインスリン減少	1 (0.1)	1
血中尿素増加	1 (0.1)	1
甲状腺超音波検査異常	1 (0.1)	1
糸球体濾過率減少	1 (0.1)	1
心電図 ST 部分下降	1 (0.1)	1
心電図 T 波逆転	1 (0.1)	1
心電図 T 波振幅減少	1 (0.1)	1
糖鎖抗原 125 増加	1 (0.1)	1
糖鎖抗原 19-9 増加	1 (0.1)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.1)	1
便潜血	1 (0.1)	1
遊離脂肪酸減少	1 (0.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.2)	3
偶発的過量投与	1 (0.1)	1
頸椎神経根損傷	1 (0.1)	1
凍瘡	1 (0.1)	1

MedDRA: Version20.0

注)2019年5月の用法及び用量の一部変更承認時までの国内臨床試験(試験番号 NN2211-1591, NN2211-1334, NN2211-1700, NN2211-1701, NN2211-3924, NN2211-3925, NN2211-4174, NN9068-4183 を併合)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- (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。
本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペニードルで行っている。
- (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) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

- ・本剤は、JIS A型専用注射針との組み合わせで使用すること。
- ・本剤と注射針の装着時に、万一、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指導すること。
- ・「14.1.4その他(5)」の項を参照すること。注射時にカートリッジ内への血液の逆流がみられることがある。このため、1本の本剤を複数の患者で共用すると感染のおそれがある。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2～3cm離すこと。

(解説)

健康成人を対象とした、大腿部、上腕又は腹部に皮下投与(0.6mg)後の比較バイオアベイラビリティ(AUC_{0-inf})は、大腿部/腹部で0.81、上腕/腹部で0.90及び上腕/大腿部で1.11であった。
本剤の臨床プロファイルを考慮すると、投与部位の違いによるバイオアベイラビリティの差は臨床的に問題とならないと考えられ、3つの投与部位のいずれでも投与できると考えられる。
他の製剤において同じ場所に繰り返し注射すると、注射局所の皮下脂肪の萎縮(リポアトロフィー)又は肥厚(リポハイパートロフィー)を症状とするリポディストロフィーが起こるとの報告がある。注射部位を毎回2～3cmずつ移動させることにより予防することができる。

14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(解説)

本剤は皮下注射専用である。

14.1.4 その他

- (1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。
- (2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。
- (3) 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。
- (4) カートリッジに薬液を補充してはならない。
- (5) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

(解説)

- ・本剤と他の製剤を混合した経験はなく、成分が分解するおそれがあるため、他の製剤との混合は避けること。
- ・注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、以下のような事象が起こる可能性がある。

- ◆ 薬液が針先から漏れる。そのために、
 - ・“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じる。
 - ・“ワッシャー(円盤)”が外れる。
 - ・カートリッジ内に気泡ができる。

この結果、設定単位量の薬液が出ないことがある。また、薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。

- ◆ 注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。
 - ◆ 感染の原因となることがある。
 - ◆ 注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損のおそれがある。また針先が変形し、痛みの原因となることもある。
- ・カートリッジにひびが入っていると、注射操作の際に薬液が漏れる可能性がある。使用前に必ずカートリッジにひびが入っていないことを確認すること。特に、落としたり衝撃を与えてしまった場合には、必ず確認すること。
 - ・本剤に薬液を補充したり、他の目的で使用しないこと。
 - ・通常、本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらしたり凍結させるなど保存が適切でなかった場合に液中に塊が生じるおそれがある。また、注射後、注入ボタンを押した状態で針を抜かなかつた場合、カートリッジ内に血液が逆流することがある。血液の逆流により液が変色した場合は、使用せず、新しいものに交換すること。また、感染の危険があるため1本の本剤を複数の患者で共用しないこと。
「14.1.1投与時(3)」の項を参照すること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。類薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。

(解説)

本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していないが、類薬においてワルファリンとの併用時にPT-INR 増加の報告がある。併用する際にはモニタリングを行う等、十分注意すること。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。

(解説)

ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められている。ラットにおいては無毒性量(NOEL)を設定できなかった。サルに本剤を20ヵ月間投与した試験では、腫瘍は認められていない。本剤はGLP-1受容体を介し、カルシトニンの分泌を促進する。げっ歯類におけるこれらの所見は、カルシトニンの感受性がヒトより高いためと考えられる。

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。

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。投与する際には、十分注意すること。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

評価した器官	動物種/系統/動物数	投与経路	投与量※ (mg/kg)	試験結果
中枢神経系 (Irwin改良法)	マウス/NMRI系 (♂6/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	リラグルチドは一般行動パラメータに影響を及ぼさなかった。
中枢神経系 (アルコール誘発睡眠)	マウス/NMRI系 (♂6/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	2.0mg/kgまでの投与量でリラグルチドは、アルコールと相互作用を示さなかった。
中枢神経系 (ヘキソバルビタール誘発睡眠)	マウス/NMRI系 (♂6/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	2.0mg/kgまでの投与量でリラグルチドは、ヘキソバルビタールと相互作用を示さなかった。
呼吸器系	ラット /Sprague-Dawley系 (♂10/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	リラグルチドはいずれの投与量においても、非拘束覚醒ラットの呼吸器系パラメータに影響を及ぼさなかった。
心血管系	hERG cDNAを安定的に形質転換させたHEK293細胞 (4細胞/濃度)	<i>in vitro</i> 試験	0.14、0.29、 1.43 μmol/L	0.14、0.29及び1.43 μmol/Lの濃度でリラグルチドはhERG cDNAを安定的に形質転換させたHEK293細胞におけるhERGテール電流の抑制を引き起こさなかった。
心血管系	摘出ウサギ心臓/ Danish Landrace (♀4心臓/群)	<i>in vitro</i> 試験	0.14、0.29、 1.43 μmol/L	リラグルチドは、試験したいずれの濃度でも溶媒投与群と比較して、ECG、单相活動電位、MAP波形、心拍数補正QT間隔の延長に対して影響を及ぼさなかった。
心血管系	ラット /Sprague-Dawley系 (テレメリー法) (♂4/各ラットは すべての投与量を 投与した)	皮下	0.02、0.2、 2.0	0.02mg/kg: 最大血圧、最小血圧、平均血圧、心拍数、体温、自発運動量に対して24時間までの間影響は認められなかった。0.2及び2mg/kg: 血圧及び心拍数の上昇がみられ、24時間まで持続した。0.2mg/kgでわずかではあるが有意な体温の低下が投与5～12時間で認められた。2mg/kgでは明らかな体温の低下がみられ、投与3～7時間で最も顕著となった。自発運動量に対しては薬剤に関連した影響はみられなかった。
心血管系 及び 中枢神経系	カニクイザル (テレメリー法) (♂6/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	すべての投与量でリラグルチドは血圧、ECG、体温及び自発運動量を含む心血管系パラメータに対して影響を及ぼさなかった。
腎機能	ラット /Sprague-Dawley系 (♂6/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	0.02mg/kg: 投与2～6時間後にかけて、尿比重及び重量モル浸透圧濃度の低下がみられた。0.2及び2.0mg/kg: 投与2時間後にアセタゾラミドでみられたと同じような投与量依存的な利尿作用が認められた。0.2mg/kg投与では、投与24時間後までその効果が持続したが、2.0mg/kg投与では、明らかな利尿作用が投与6～24時間の間引き起こされた。

評価した器官	動物種/系統/動物数	投与経路	投与量※ (mg/kg)	試験結果
消化器官系- 自律神経	モルモット摘出回腸 (2匹の♂から4回腸 標本を作製)	<i>in vitro</i> 試験	0.14、0.29、 1.43 μ mol/L	0.14、0.29及び1.43 μ mol/L: Baselineの基礎 張力、ヒスタミン又は塩化バリウム誘発収縮へ の影響なし0.14及び0.29 μ mol/L: アセチル コリン誘発収縮への影響なし1.43 μ mol/L: ア セチルコリン誘発収縮に対して、わずかで可 逆的な減少がみられたが、この作用は、生物 学的に重要ではないと考えられる。
曝露量	マウス/NMRI系 (♂18/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	リラグルチドの血漿中濃度は、投与量依存的 に増加し、投与8時間後にピークがみられ た。
曝露量	ラット /Sprague-Dawley系 (♂6/群)	皮下	0.02、0.2、 2.0	リラグルチドの血漿中濃度は、投与量依存的 に増加し、投与4時間後(0.02mg/kg)及び投 与8時間後(0.2及び2.0mg/kg)にピークがみ られた。

※特記した場合を除き、単回投与

(3)その他の薬理試験

該当なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス(♂♀各5/群)	皮下	0、10	10	>10mg/kg(♂♀)
マウス(♂♀各5/群)	静脈内	0、10	10	>10mg/kg(♂♀)
ラット(♂♀各5/群)	皮下	0、10	10	>10mg/kg(♂♀)
ラット(♂♀各5/群)	静脈内	0、10	10	>10mg/kg(♂♀)
サル(♂♀各2/群)	皮下、静脈内(クロスオーバー法)	5.0	5.0	>5.0mg/kg(♂♀)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	一群の動物数 (♂/♀)	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無影響量:NOEL (mg/kg/日)	無毒性量:NOAEL (mg/kg/日)
マウス	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:16/16	0、0.1、0.5、 1.0、5.0	4週間	<0.1	5.0
マウス	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:28/28 抗体測定群:各5~15	0、0.2、1.0、 5.0	13週間	<0.2	<0.2
ラット	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:10/10	0、0.1、0.25、 1.0	4週間	<0.1	1.0
ラット	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:10/10 回復試験群:5/5	0、0.1、0.25、 1.0	13週間 (回復4週間)	<0.1	1.0
ラット	皮下	15/15	0、0.1、0.25、 1.0	26週間	<0.1	1.0
サル	皮下	3/3	0、0.05、0.5、 5.0	4週間	<0.05	5.0
サル	皮下	主試験群:4/4 回復試験群:2/2	0、0.05、0.5、 5.0	13週間 (回復2週間)	<0.05	5.0
サル	皮下	主試験群:4/4 回復試験群:2/2	0、0.05、0.5、 5.0	52週間 (回復4週間)	<0.05	5.0

サテライト群:トキシコキネティクス評価及びリラグルチド抗体測定に用いた。

(3) 遺伝毒性試験

試験の種類	結果
細菌における復帰突然変異試験 (<i>S. typhimurium</i> 及び <i>E. coli</i>)	S-9存在下で3750 μ g/mLまでの濃度、S-9非存在下で5000 μ g/mLまでの濃度で、リラグルチドは突然変異を誘発しなかった。
<i>in vitro</i> 細胞遺伝学的評価:ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験	S-9存在下及び非存在下、5000 μ g/mLまでの濃度で、リラグルチドは培養ヒト末梢リンパ球の染色体異常を誘発しなかった。
<i>in vivo</i> 染色体障害性評価:ラットへの4日間反復皮下投与による骨髄における小核誘発性試験	骨髄毒性が認められた30mg/kgまでの投与量を4日間反復皮下投与したが、リラグルチドはラット骨髄における多染性赤血球の小核を誘発しなかった。
<i>in vivo</i> 染色体障害性評価:ラットへの28日間反復皮下投与による血液及び骨髄における小核誘発性試験	末梢血中の小核を有する網赤血球及び骨髄における小核を有する多染性赤血球の発現頻度に対し、リラグルチド皮下投与による影響は認められなかった。

(4)がん原性試験

動物種・系統	投与経路	動物数/群	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果・結論
マウス	皮下	主試験群: ♂♀各50 サテライト試験群: ♂♀各17又は29	0、0.03、 0.2、1.0、 3.0	104週間	投与に関連した甲状腺C-細胞腺腫が1.0及び3.0mg/kg/日投与群の雌雄において認められた。C-細胞癌は3.0mg/kg/日投与群の雌でのみ認められた。これらの腫瘍発現のメカニズムが明らかとなっており、ヒトとの関連性はないものと考えられた。その他に投与に関連した腫瘍は観察されなかった。C-細胞腺腫に関するNOAELは0.2mg/kg/日、C-細胞癌に関するNOAELは1.0 mg/kg/日で、日本人MRHDとの曝露量比でそれぞれ約3及び18倍に相当する。
ラット	皮下	♂♀各50	0、0.075、 0.25、0.75	104週間	投与に関連した甲状腺C-細胞腺腫が0.25及び0.75mg/kg/日投与群の雄ならびにリラグルチド投与全群の雌において認められた。また、甲状腺C-細胞癌の増加がリラグルチド投与全群の雄ならびに0.25及び0.75mg/kg/日投与群の雌において認められた。これらの腫瘍を誘発するメカニズムが明らかとなっており、ヒトとの関連性はないものと考えられた。その他に投与に関連した腫瘍は観察されなかった。C-細胞腫瘍に関するNOAELは算出できなかった。

サテライト群:トキシコキネティクス評価、リラグルチド抗体測定及びカルシトニン分析に用いた。

(5)生殖発生毒性試験

動物種・系統	投与経路	動物数/群	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果・結論
ラット	皮下	♂♀各24	0、0.1、 0.25、1.0	♂: 交配前4週～ 雌性動物剖検時 ♀: 交配前2週～ 妊娠17日	雄性動物では、交配成績及び生殖能に対する影響は認められなかったことから、生殖能に関するNOAELは1.0mg/kg/日であると推察された。 雌性動物では、早期胚死亡数のわずかな高値が1.0mg/kg/日投与群で認められたことから、生殖能に関するNOAELは0.25mg/kg/日であると推察された。 胎児では、1.0mg/kg/日投与群で肋骨の軽微な彎曲が認められたことから、NOAELは0.25mg/kg/日であると推察された。
ウサギ	皮下	♀20	0、0.01、 0.025、0.05	妊娠6～18日	母動物の生殖能に対する影響は認められず、生殖能に関するNOAELは0.05mg/kg/日であると推察された。 胎児では、母動物の摂餌量減少に起因すると考えられる軽度の骨格の変化が認められたことから、NOAELは0.01mg/kg/日であると推察された。
ラット	皮下	♀24	0、0.1、 0.25、1.0	妊娠6日～ 哺乳24日	出生児では、体重に対する影響がリラグルチド投与全群で離乳時までみられ、1.0mg/kg/日投与群の雄では離乳後においても認められたことから、NOAELは0.1mg/kg/日未満であると推察された。

(6)局所刺激性試験(ブタ)

投与量	投与経路	動物数 / 群	投与方法	結果・結論
第3-1処方製剤(6.25mg/mL) 第3-2処方製剤(6.25mg/mL) 第3-3処方製剤(6.25mg/mL) 第3処方製剤溶媒 0.9%NaCl	皮下	♀5	剖検2又は5日 前に単回皮下 投与	投与2及び5日後において、軽度～中等度の組織反応が各製剤及び溶媒投与群で認められ、0.9%NaCl投与によるものよりもわずかに強い反応であった。

第3処方製剤：非臨床試験に用いられた製剤で、市販製剤と比較しリラグルチド含量が多いがその他の成分は同じである。

(7)その他の特殊毒性

該当なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： : 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

有効成分： : 劇薬

2. 有効期間

製造後30ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

使用開始後は、キャップ等により遮光して室温に保管し、30日以内に使用すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり:有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照

* 次ページに「患者用注意文書」を示す。

大切な注意です
取扱説明書も併せて必ずお読みください

本剤を注射される方へ

1. 低血糖

(1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起きていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

(2) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3~4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース(商品名:グルコバイ)、ボグリボース(商品名:ベイスン)、ミグリトール(商品名:セイブル)を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。

(3) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。

特に注意してください。

2. 高血糖

本剤は、1型糖尿病や糖尿病性ケトアシドーシスなどのインスリン依存状態(インスリン注射をしなければならぬ状態)の患者には使われません。本剤はインスリンではありませんので、インスリンの代替薬として使用することはありません。使用した場合には、急激な高血糖になったり糖尿病性ケトアシドーシスになったりすることがあります。

3. 急性膵炎

急性膵炎(持続的な激しい腹痛)があらわれることがあります。このような症状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てください。

4. 腸閉塞

腸閉塞(嘔吐、激しい腹痛、排便・排ガスの停止)があらわれることがあります。このような症状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てください。

5. 胃腸障害

本剤を使いはじめた頃に、嘔吐・悪心・下痢等が良くみられます。水分を十分補給し、脱水状態に致らないよう注意してください。

症状が続く場合には主治医に相談してください。

6. アレルギー症状

本剤を注射した部分に発疹、はれ、かゆみがあらわれることがあります。

そのときは主治医に連絡してください。

7. 保管に関する注意

(1) 未使用の場合は、冷蔵庫内に、食物等とは区別して清潔に保管してください。しかし凍らせてはいけません(フリーザーの中や冷蔵庫内の冷風が直接あたるような場所には置かないでください)。凍らせた場合は使用しないでください。使用中の本剤は、室温で保管し、30日以内に使用してください。

(2) 本剤は遮光して保管してください。直射日光にあたる場所、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないようにしてください。

(3) 外箱及び本剤に表示してある使用期限を過ぎたものは、使用しないでください。

8. ご使用に関する注意

(1) 注射時刻、注射手技等の方法などについては、主治医の指導を受け、正しく注射してください。

(2) 必ず取扱説明書をよくお読みください。

(3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4) 注射する前には、手指を石けんでよく洗ってください。

(5) 注射針を取りつける前には、カートリッジのゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいに拭いてください。

(6) カートリッジの内壁に付着物が見られたり、薬液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。

(7) 使用中に薬液が変色した場合は使用しないでください。

(8) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。

(9) 1本の本剤を他の人と共用しないでください。

(10) 不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出る場合があります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

(11) 本剤をいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2009年6月30日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2010年1月20日	22200AMX00236000	2010年6月11日	2010年6月11日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の一部変更(2型糖尿病) 2014年8月29日

用法及び用量の一部変更(1.8mg/日) 2019年5月22日

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 令和元年6月20日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

終了:2010年1月20日～2018年1月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT(9桁)番号
2499410G1021	621974801	119748801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1 Aaboe K, et al.: Diabetes Obes Metab. 2008;10(11):994-1003 (PMID:18435775)
- 2 景山茂ほか: 内分泌・糖尿病科. 2007;24(1):95-104
- 3 Kaku K, et al.: J Diabetes Investig. 2011;2(6):441-7 (PMID:24843528)
- 4 Seino Y, et al.: J Diabetes Investig. 2011;2(4):280-6 (PMID:24843499)
- 5 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国内第III相臨床試験(4174_1.8mg単独療法試験)(社内資料)
- 6 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国際共同第III相臨床試験(4183_1.8mg経口糖尿病薬併用療法試験)(社内資料)
- 7 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国内第I相臨床試験(1326_単回皮下投与試験)(社内資料)
- 8 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国内第I相臨床試験(1551_反復皮下投与試験)(社内資料)
- 9 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国内第I相臨床試験(1591_反復皮下投与試験)(社内資料)
- 10 Irie S, et al.: International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2008;46(6):273-9 (PMID:18541123)
- 11 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国内第I相臨床試験(1694_反復皮下投与試験)(社内資料)
- 12 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 国内第II相臨床試験(1334_用量反応試験)(社内資料)
- 13 Seino Y, et al.: Diabetes Res Clin Pract. 2008;81(2):161-8 (PMID:18495285)
- 14 Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1013-22 (PMID:20199137)
- 15 Kaku K, et al.: Diabetes Obes Metab. 2010;12(4):341-7 (PMID:20380655)
- 16 Kaku K, et al.: J Diabetes Investig. 2016;7(1):76-84 (PMID:26816604)
- 17 Seino Y, et al.: J Diabetes Investig. 2016;7(4):565-73 (PMID:27182042)
- 18 Marso SP et al.: N Engl J Med 2016; 375:311-322(PMID:27295427)
- 19 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 海外第IV相臨床試験(3748_CVOT試験)(社内資料)
- 20 Knudsen LB, et al.: J Med Chem. 2004;47(17):4128-34 (PMID:15293981)
- 21 Ribbel U, et al.: Eur J Pharmacol. 2002;451(2):217-25 (PMID:12231394)
- 22 Holst JJ: Annu Rev Physiol. 1997;59:257-71 (PMID:9074764)
- 23 Degen KB, et al.: Diabetes. 2004;53(5):1187-94 (PMID:15111485)
- 24 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 薬効薬理試験(社内資料)
- 25 Bregenholt S, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2005;330(2):577-84 (PMID:15796922)
- 26 Sturis J, et al.: Br J Pharmacol. 2003;140(1):123-32 (PMID:12967942)
- 27 Ingwersen SH. Et al.: J Clin Pharmacol 2012;52:1815-1823(PMID:22174428)
- 28 Agersø H, et al.: Eur J Pharm Sci. 2003;19(2-3):141-50 (PMID:12791417)
- 29 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社: 海外第I相臨床試験(1329_薬物動態試験)(社内資料)
- 30 Flint A. , et al.: Br J Clin Pharmacol. 2010;70(6):807-14 (PMID:21175436)
- 31 Damholt B, et al.: J Clin Pharmacol. 2006;46(6):635-41 (PMID:16707410)
- 32 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会: 糖尿病. 2012;55(7):485-504

2. その他の参考文献

該当なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)米国の添付文書(2017年8月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2010
販売名	Victoza	剤形規格	注射剤
効能又は効果	<p>1.効能又は効果</p> <p>ビクトーザ®は以下を適応とする:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2型糖尿病の成人患者の血糖コントロール改善のための食事および運動療法の補助 ・ 2型糖尿病および心血管疾患の既往を有する成人患者における主要有害心血管イベント(心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中)の発現リスクの軽減 [臨床試験の項(14.2)参照] <p><u>使用制限:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ビクトーザ®はインスリンの代替薬ではない。治療効果が期待できないため、1型糖尿病患者または糖尿病性ケトアシドーシスの治療にはビクトーザ®を使用すべきでない。 ・ ビクトーザ®と食事時インスリンの併用に関する試験は行われていない。 		
用法及び用量	<p>2. 用法及び用量</p> <p>2.1 重要な投与に関する指示</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 注射前に必ず目視で確認すること。溶液が無色澄明で粒子等の混入がない場合のみ使用すること。 ・ ビクトーザ®は腹部、大腿、上腕に皮下注射すること。注射部位および/または注射時刻を変更する際には用量調節を必要としない。 ・ ビクトーザ®とインスリンを併用する場合は別々に注射すること。決して混合しないこと。 ・ ビクトーザ®とインスリンを体の同じ部位に注射してもよいが、互いに近接する部位に注射しないこと。 <p>2.2 通常の用法及び用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ビクトーザ®を、食事と関係なく、1日1回、任意の時間に皮下注射する。 ・ ビクトーザ®は0.6 mg/日から開始し、これを1週間継続する。0.6 mgは初期の用量漸増時における胃腸症状の軽減を目的とする開始用量であり、血糖コントロールには有効でない。0.6 mg/日にて1週間投与後、1.2 mg/日に増量すること。1.2 mg/日で良好な血糖コントロールが得られなければ投与量を1.8 mg/日に増量することができる。投与し忘れた場合は、次の投与予定時に処方通りに1日1回で再開すること。忘れた分を補うために余分に注射したり増量して注射したりしないこと。 ・ ビクトーザ®の最終投与から3日以上が経過している場合は、治療再開による胃腸症状を軽減するため、ビクトーザ®を0.6 mgで再開すること。ビクトーザ®の再開時には処方者の判断により用量の漸増を行うこと。 <p>2.3 インスリン分泌促進薬(スルホニルウレア薬など)またはインスリンとの併用</p> <p>ビクトーザ®による治療を開始する際には、低血糖のリスクを軽減するため、併用しているインスリン分泌促進薬(スルホニルウレア薬など)の減量を考慮すること[警告および使用上の注意 (5.4)と副作用(6)]を参照。</p> <p>2.4 腎機能障害患者への投与量</p> <p>腎機能障害患者に対する投与量の調節は推奨されていない。</p>		

(2)欧州の添付文書(SPC)(2017年7月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2009
販売名	Victoza	剤形規格	注射剤
効能又は効果	<p>4.1 効能又は効果</p> <p>ビクトーザ®は血糖コントロール不十分な成人2型糖尿病患者における食事および運動療法の補助としての治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性が低い場合や禁忌によりメトホルミン投与が不適切であると考えられる場合の単独療法。 ・ 他の糖尿病治療薬との併用療法。 <p>併用療法、血糖コントロールと心血管イベントへの効果、および対象集団に関する試験の結果については4.4、4.5、5.1項を参照すること。</p>		
用法及び用量	<p>4.2 用法及び用量</p> <p><u>用量</u></p> <p>胃腸障害に対する忍容性を改善するため、開始用量はリラグルチドとして 0.6 mg/日とする。少なくとも1週間投与した後に1.2 mg/日に増量する。1.2 mg から 1.8 mg へ増量することによりベネフィットが期待できる患者には、臨床的効果に応じて、血糖コントロールの更なる改善を目的として、少なくとも1週間投与した後、1.8 mg/日への増量が可能である。1日投与量は1.8 mgを超えないこと。</p> <p>ビクトーザ®は、既に投与中のメトホルミンまたはメトホルミンとチアゾリジンジオンの併用療法に追加投与できる。メトホルミンとチアゾリジンジオンの現行の用量は維持してよい。</p> <p>ビクトーザ®は、既に投与中のスルホニルウレア薬、またはメトホルミンとスルホニルウレア薬またはインスリンの併用療法に追加投与できる。ビクトーザ®をスルホニルウレア薬による治療またはインスリンに追加投与する際には、低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア薬またはインスリンの減量を考慮すること(4.4項参照)。</p>		

	<p>ビクトーザ®の投与量を調節するために血糖自己測定は必要ない。しかし、ビクトーザ®とスルホニルウレア薬またはインスリンとの併用療法を開始する際には、スルホニルウレア薬またはインスリンの投与量を調節するために血糖自己測定が必要になることがある。</p> <p><u>特別な患者集団</u></p> <p><u>高齢者(65歳を超えている患者)</u> 年齢に応じた投与量調節の必要はない(5.2項参照)。</p> <p><u>腎機能障害患者</u> 軽度、中等度または重度の腎機能障害を有する患者に対する投与量の調節の必要はない。末期腎不全の患者における治療経験がないため、ビクトーザ®のこれらの患者への使用は推奨されない(5.1、5.2項参照)。</p> <p><u>肝機能障害患者</u> 軽度または中等度の肝機能障害を有する患者に対する投与量の調節は推奨されていない。ビクトーザ®は重度の肝機能障害を有する患者への使用は推奨されていない(5.2項参照)。</p> <p><u>小児集団</u> 18歳未満の小児および青年に対するビクトーザ®の安全性および有効性は確立していない(5.1項参照)。入手可能なデータはない。</p> <p><u>用法</u> ビクトーザ®は静脈内または筋肉内に投与しないこと。 ビクトーザ®を、食事と関係なく、1日1回任意の時刻に、腹部、大腿または上腕に皮下注射する。注射部位および注射時刻は用量調節せずに変更できる。しかし最も都合の良い時間が決まっている場合には、ビクトーザ®を毎日同じ時間帯に投与することが望ましい。投与に関する詳しい指示については6.6項を参照すること。</p>
--	--

2019年1月15日現在、世界100カ国で販売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

	<p>効能又は効果:2型糖尿病</p> <p>用法及び用量:通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを維持用量とし、1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1日0.9mgで効果不十分な場合には、1週間以上の間隔で0.3mgずつ最高1.8mgまで増量できる。</p>
--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦への投与に関する情報

<p>米国の添付文書(2017年8月)</p>	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u> Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to VICTOZA during pregnancy. VICTOZA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Animal reproduction studies identified increased adverse developmental outcomes from exposure during pregnancy. Liraglutide exposure was associated with early embryonic deaths and an imbalance in some fetal abnormalities in pregnant rats administered liraglutide during organogenesis at doses that approximate clinical exposures at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.8 mg/day. In pregnant rabbits administered liraglutide during organogenesis, decreased fetal weight and an increased incidence of major fetal abnormalities were seen at exposures below the human exposures at the MRHD [see Animal Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects for women with uncontrolled pre-gestational diabetes (Hemoglobin A1C >7) is 6 to 10%. The major birth defect rate has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a Hemoglobin A1C >10. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications due to fetal macrosomia (e.g., perineal injury and lacerations, need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for neural tube defects, cardiovascular malformations, oral clefts, still birth, macrosomia related morbidity (e.g., brachial plexus injury, hypoxia), and neonatal hyperglycemia.</p> <p><u>Animal Data</u> Female rats given subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide beginning 2 weeks before mating through gestation day 17 had estimated systemic exposures 0.8-, 3-, and 11-times the human exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison. The number of early embryonic deaths in the 1 mg/kg/day group increased slightly. Fetal abnormalities and variations in kidneys and blood vessels, irregular ossification of the skull, and a more complete state of ossification occurred at all doses. Mottled</p>
-------------------------	---

	<p>liver and minimally kinked ribs occurred at the highest dose. The incidence of fetal malformations in liraglutide-treated groups exceeding concurrent and historical controls were misshapen oropharynx and/or narrowed opening into larynx at 0.1 mg/kg/day and umbilical hernia at 0.1 and 0.25 mg/kg/day.</p> <p>Pregnant rabbits given subcutaneous doses of 0.01, 0.025 and 0.05 mg/kg/day liraglutide from gestation day 6 through day 18 inclusive, had estimated systemic exposures less than the human exposure at the MRHD of 1.8 mg/day at all doses, based on plasma AUC. Liraglutide decreased fetal weight and dose-dependently increased the incidence of total major fetal abnormalities at all doses. The incidence of malformations exceeded concurrent and historical controls at 0.01 mg/kg/day (kidneys, scapula), ≥ 0.01 mg/kg/day (eyes, forelimb), 0.025 mg/kg/day (brain, tail and sacral vertebrae, major blood vessels and heart, umbilicus), ≥ 0.025 mg/kg/day (sternum) and at 0.05 mg/kg/day (parietal bones, major blood vessels). Irregular ossification and/or skeletal abnormalities occurred in the skull and jaw, vertebrae and ribs, sternum, pelvis, tail, and scapula; and dose-dependent minor skeletal variations were observed.</p> <p>Visceral abnormalities occurred in blood vessels, lung, liver, and esophagus. Bilobed or bifurcated gallbladder was seen in all treatment groups, but not in the control group.</p> <p>In pregnant female rats given subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide from gestation day 6 through weaning or termination of nursing on lactation day 24, estimated systemic exposures were 0.8-, 3-, and 11-times human exposure at the MRHD of 1.8 mg/day, based on plasma AUC. A slight delay in parturition was observed in the majority of treated rats. Group mean body weight of neonatal rats from liraglutide-treated dams was lower than neonatal rats from control group dams.</p> <p>Bloody scabs and agitated behavior occurred in male rats descended from dams treated with 1 mg/kg/day liraglutide. Group mean body weight from birth to postpartum day 14 trended lower in F2 generation rats descended from liraglutide-treated rats compared to F2 generation rats descended from controls, but differences did not reach statistical significance for any group.</p>
<p>オーストラリア の分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) (2017年1月)</p>	<p>Category: B3 Category Description: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Increased embryofetal death and minor fetal skeletal abnormalities (kinked ribs) were observed in rats given liraglutide at 1 mg/kg/day by subcutaneous injection (yielding 11-times the plasma AUC in humans at the maximum recommended clinical dose). In rabbits treated at doses ≥ 0.01 mg/kg/day (relative exposure, ≥ 0.2), there was retardation of fetal growth and an increased incidence of several minor skeletal and visceral abnormalities. Postnatal body weight gain was reduced in the offspring of rats treated with liraglutide during gestation and lactation. These findings may have occurred secondary to reduced maternal food consumption. Placental transfer of liraglutide and/or its metabolites was demonstrated in the animal species.</p> <p>There are limited data from the use of liraglutide in pregnant women. Victoza should not be used during pregnancy and the use of insulin is recommended. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Victoza should be discontinued.</p>
<p>欧州の添付 文書(SPC) (2017年7月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no adequate data from the use of liraglutide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Liraglutide should not be used during pregnancy, and the use of insulin is recommended instead. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Victoza should be discontinued.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether liraglutide is excreted in human milk. Animal studies have shown that the transfer of liraglutide and metabolites of close structural relationship into milk is low. Non-clinical studies have shown a treatment-related reduction of neonatal growth in suckling rat pups (see section 5.3). Because of lack of experience, Victoza should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> Apart from a slight decrease in the number of live implants, animal studies did not indicate harmful effects with respect to fertility.</p>

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。

ラットにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約18.3倍の曝露量に相当する1.0 mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約0.76倍の曝露量に相当する0.05 mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

9.6 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。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

(2)小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2017年8月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of Victoza have not been established in pediatric patients. Victoza is not recommended for use in pediatric patients.
欧州の添付文書 (SPC) (2017年7月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population:</i> The safety and efficacy of Victoza in children and adolescents below age 18 have not been established (see section 5.1). No data are available.

本邦における小児への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない

XⅢ. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

HbA1cの表記について

本資料は原則としてNGSP値を使用(NGSP値へ換算可能なJDS値は、換算して表記)³²⁾。

ビクトーザ[®]、Victoza[®]及びペンニードル[®]はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

55-3116-09

製造販売元
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

