

ビクトーザ[®]皮下注 18mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ビクトーザ®皮下注 18mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ビクトーザ®皮下注18mg	有効成分	リラグルチド（遺伝子組換え）
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	薬効分類	872499
提出年月		平成26年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血糖	3	甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍）	9	高齢者への投与時における安全性	14
急性膵炎	4	新生物	10	腎機能障害患者への投与時における安全性	15
腸閉塞	5	心血管系リスク	11	肝機能障害患者への投与時における安全性	16
胃腸障害	6	免疫原性-抗リラグルチド抗体産生の影響	12		
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	7	腎機能低下	13		
免疫原性：アレルギー反応及び注射部位反応	8				
1.2. 有効性に関する検討事項		頁			頁
日常臨床における長期投与時の有効性		17	日常臨床における2型糖尿病患者でのリラグルチドとSU剤以外の血糖降下薬の併用療法の有効性		17

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画		頁
通常の医薬品安全性監視活動		18
追加の医薬品安全性監視活動		18
長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）		18
特定使用成績調査（NN2211-4175）		19
3. 有効性に関する調査・試験		頁
長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）		20
特定使用成績調査（NN2211-4175）		20

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画		頁
通常のリスク最小化活動		20
追加のリスク最小化活動		20
該当なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 26 年 9 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住所： 〒100-0005 東京都千代田区
丸の内 2 丁目 1 番 1 号明治安田生命ビル
氏名： ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
代表取締役社長 クラウス・アイラセン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010 年 1 月 20 日	薬効分類	872499
再審査期間	2010 年 1 月 20 日～ 2018 年 1 月 19 日	承認番号	22200AMX00236000
国際誕生日	2009 年 6 月 30 日		
販売名	ビクトーザ皮下注 18mg		
有効成分	リラグルチド（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	含量： 1 筒中 18 mg (3 mL) 剤型： 注射剤		
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、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
承認条件	該当せず		
備考	2014 年 8 月 29 日に「2 型糖尿病」の効能効果で承認を追加取得した。		

変更の履歴
前回提出日： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>リラグルチドのインスリン分泌作用は naive GLP-1 の血糖値依存型の作用機序を反映しており、血糖値が閾値を超えた場合にのみ発揮されることから、低血糖の発現リスクは低いと考えられる。国内で実施されたすべての第 3 相臨床試験（4 試験）において、重大な低血糖は報告されなかった。経口糖尿病薬単剤との併用療法（3924 試験）では、重大でない低血糖は少なかった〔リラグルチド群：2 例(0.8%)7 件(RR=3)、対照群：2 例(1.7%)2 件(RR=2)〕。インスリンとの併用療法（3925 試験）では、重大でない低血糖は、リラグルチド群で 42 例(33.1%)123 件(RR=146)、及び対照群で 36 例(27.7%)161 件(RR= 187)報告された。重大でない低血糖の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。</p> <p>リラグルチド単独療法（1700 試験）では、重大でない低血糖の単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較して、リラグルチド群で少なかった（リラグルチド群：RR=18.7、対照群：RR=110.3）。スルホニル尿素剤（以下、SU 剤）併用療法（1701 試験）では、重大でない低血糖の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合に、投与群間で明らかな違いはみられなかった（リラグルチド 0.9 mg+SU 剤投与群：RR=136.5、SU 剤単独療法群：RR=128.5）。</p> <p>しかしながら、低血糖の発現頻度は、単独療法（1700 試験）又は経口糖尿病薬単剤（グリニド、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害薬又はチアゾリジン薬）との併用療法（3924 試験）と比較して、SU 剤（1701 試験）又はインスリン（3925 試験）との併用療法で高くなる傾向が認められたことから、特定されたリスクとした。また、当該事象の発現により重大な転帰に至る可能性が考えられるため重要な特定されたリスクとした。</p> <p>RR= Reporting rate in events per 100 Patient years of exposure (PYE)</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） <p>【選択理由】</p> <p>日常臨床におけるその他の血糖降下薬との併用時の低血糖リスクを確認するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者：添付文書において 2014 年 8 月の承認事項一部変更承認取得にあたり SU 剤及びインスリン製剤との併用に関する注意を記載し、注意喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> なし <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する理解を促すため。</p>	

急性膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外第3相臨床試験（LEAD Study）において、リラグルチドの投与と関連した急性膵炎の報告件数が、統計的有意差はみられていないものの増加している。しかしながら、これらのデータに基づく急性膵炎発症リスクはいまだ検討中である。市販後においても関連性が示唆される急性膵炎が報告されている。これらのことから、特定されたリスクとした。また、急性膵炎が重症化及び慢性化する可能性、更にはまれではあるが重大な転帰に至る可能性もあることから、重要な特定されたリスクと判断した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） <p>【選択理由】 日常臨床における急性膵炎の発症リスクを評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に急性膵炎に関して“重要な基本的注意”及び“重大な副作用”の項に記載し注意を喚起している。 患者：患者向医薬品ガイド ・追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】 適正使用に関する理解を促すため。</p>

腸閉塞	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 日本において、販売開始から 2014 年 5 月 10 日までに重篤な腸閉塞関連事象として、麻痺性イレウス 5 件、腸閉塞 2 件、機械的イレウス 1 件が集積されている。 GLP-1 は胃の蠕動運動を抑制するとともに幽門部の収縮力を高める作用を有しており、胃排泄運動は抑制される。現時点では腸閉塞発現にリラグルチドが及ぼす影響は明らかではないが、このような作用により腸閉塞が誘引された可能性も否定できない。従って、当該事象を特定されたリスクと判断した。また、その程度により重大な転帰に至る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査 (NN2211-3772) 2. 特定使用成績調査 (NN2211-4175) <p>【選択理由】 日常臨床における腸閉塞のリスクを確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者：添付文書において 2012 年 4 月に腸閉塞に関し“重大な副作用”の項に追記し注意を喚起している。 患者：患者向医薬品ガイド ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】 適正使用に関する理解を促すため。</p>

胃腸障害

重要な特定されたリスクとした理由：

多くの臨床試験で、リラグルチド群において最も高頻度で報告された有害事象が胃腸障害に分類される有害事象であった。重篤な事象が実薬対照群に比して高頻度でみられた。

2012年6月30日までに完了した国内外の2型糖尿病を対象としたすべての臨床試験の治験総括報告書をまとめた集積状況は、対照群（Placebo：RR=49.91/N=137、Active comparators：

RR=48.59/N=362）と比較してリラグルチド群（RR=108.0/N=2548）で多くみられており、発現事象自体は非重篤なものが多いものの、発現頻度がリラグルチド群にて多かったことから胃腸障害を特定されたリスクとした。また、発現した胃腸障害に対し適切な処置を怠った場合、脱水状態となり急性腎不全に至る可能性もあることから重要な特定されたリスクと判断した。

N= Number of subjects

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）
 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175）

【選択理由】

日常臨床における胃腸障害リスクを確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - 医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に消化器症状を“その他の副作用”の項に記載し注意を喚起している。
 - 患者：患者向医薬品ガイド
- ・ 追加のリスク最小化活動
 - なし

【選択理由】

適正使用に関する理解を促すため。

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

重要な特定されたリスクとした理由：

日本において、販売開始から 2014 年 5 月 10 日までに、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）12 件、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 1 件、重篤な高血糖 23 件、重篤なケトアシドーシス 2 件が集積されている。これらの報告の多くは、インスリン依存状態の患者へのインスリン投与中止など、不適切な使用方法によるものであった。

このような不適切な使用により発現した高血糖は、その程度により、DKA に至る場合や死亡につながる可能性など、その影響は大きいことから当該リスクを重要な特定されたリスクとした。なお、2010 年 10 月に添付文書の改訂・安全性速報の配布を行い、周知徹底を図った。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）
 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175）

【選択理由】

日常臨床におけるインスリン療法の不適切な中止による糖尿病性ケトアシドーシス等を含む高血糖のリスクを確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - 医療関係者：添付文書において 2010 年 10 月に DKA に関して“重要な基本的注意”の項に追加して注意を喚起している。
 - 患者：患者向医薬品ガイド
- ・ 追加のリスク最小化活動
 - なし

【選択理由】

適正使用に関する理解を促すため。

免疫原性：アレルギー反応及び注射部位反応	
重要な特定されたリスクとした理由： -アレルギー反応 他のペプチド及びタンパク質製剤の免疫原性と同様に、リラグルチドによりアレルギー反応が誘発される可能性を否定できない。主な事象は発疹、蕁麻疹及びそう痒で、2012年6月30日までに完了した国内外の2型糖尿病を対象としたすべての臨床試験の治験総括報告書をまとめた集積状況は、リラグルチド群（15.52 / N = 612）、対照群（Placebo : RR = 23.09 / N = 81、Active comparators : RR = 16.00 / N = 167）であった。対照群に比して発現率は低いものの、リラグルチド群においてもみられていることから特定されたリスクと考えた。なお、アナフィラキシーショック等の重篤な副作用などが発現し重大な転帰に至る可能性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。	
-注射部位反応 注射部位反応（そう痒感、紅斑、発疹等）は、過去に実施された臨床試験において報告されており、既知の事象である。2012年6月30日までに完了した国内外の2型糖尿病を対象としたすべての臨床試験の治験総括報告書をまとめた集積状況は、リラグルチド群（RR=4.99/N=195）、対照群（Placebo : RR=4.97/N=18、Active comparators : RR=1.62/N=21）であり、また、市販後においてもしばしば報告されていることから特定されたリスクとした。 なお、通常は非重篤な事象として報告されるケースが多いが、重症化した場合の患者に及ぼす影響を考慮し、重要と判断した。	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） 【選択理由】 日常臨床における免疫原性（アレルギー反応及び注射部位反応）の有害事象のリスクを確認するため。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に過敏症（蕁麻疹・そう痒症・発疹）及び注射部位反応として“その他の副作用”の項に記載して注意を喚起している。 患者：患者向医薬品ガイド ・ 追加のリスク最小化活動 なし 【選択理由】 適正使用に関する理解を促すため。	

重要な潜在的リスク

甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍）

重要な潜在的リスクとした理由：

がん原性試験において、げっ歯類で甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成が認められた。臨床開発プログラムにおいて、甲状腺新生物の報告は極めて少なかった。リラグルチドの投与を受けた被験者で、甲状腺髄様癌の報告はなかった。

ヒトにおける発現は確認されていないものの、前述の通りげっ歯類で甲状腺髄様癌及び C 細胞過形成が認められたことから潜在的リスクと判断した。

なお、甲状腺髄様癌を発症した場合死に至る可能性もあるため、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）
 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175）

【選択理由】

日常臨床における C 細胞腫瘍を含む甲状腺髄様癌のリスクを評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動
医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に“その他の注意”の項及び“重要な基本的注意”の項に記載し注意を喚起している。
- ・追加のリスク最小化活動
なし

【選択理由】

適正使用に関する理解を促すため。

新生物	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>リラグルチドは ICH の要求に従い統括的に検討され、染色体異常誘発性及び変異原性がないことが認められている。このことから、リラグルチドの投与を受けた被験者が染色体損傷により悪性腫瘍を発生させることは考えにくい。しかしながら、2012年6月30日までに完了した国内外の2型糖尿病を対象としたすべての臨床試験の治験総括報告書をまとめた集積状況では、対照群（Placebo：RR=2.98/N=12、Active comparators：RR=1.7/N=21）に比べリラグルチド群でわずかに多かった（RR=2.83/N=132）ことから、潜在的リスクとして扱うこととした。</p> <p>なお、事象が発現した場合悪性の可能性があり、死亡に至る可能性もあることから重要な潜在的リスクと判断した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） <p>【選択理由】</p> <p>日常臨床における新生物の発現のリスクを評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って添付文書を改訂する等、適切な措置を取ることとする。</p>

心血管系リスク	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>心血管障害に関連し最も多く報告された重篤な有害事象は、狭心症、急性心筋梗塞及び心筋梗塞であった。また、臨床試験においてわずかな心拍数増加（平均 2-4 bpm）の報告件数がプラセボ群に比してリラゲルチド群において一貫してみられた。</p> <p>第 3 相臨床試験における患者群では、リラゲルチドと当該事象との関連性を否定するには不十分であることから、潜在的リスクとした。</p> <p>また、当該事象の発現により重大な転帰に至る可能性が考えられるため、重要な潜在的リスクと判断した。</p> <p>なお、現在海外において長期心血管アウトカム試験(LEADER[®])を実施中であり、心血管系リスクの高い患者の長期投与における安全性について検討を行う予定である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） <p>【選択理由】</p> <p>日常臨床における心血管障害のリスクについて評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者：添付文書において 2013 年 11 月に“その他の副作用”の項に心拍数増加を追加し注意を喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> なし <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する理解を促すため。</p>

免疫原性-抗リラグルチド抗体産生の影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 開発段階における抗リラグルチド抗体の発現率は低かった。さらに、抗体陽性患者中の結合能のある抗体量は分析試料中のバックグラウンド濃度に非常に近かったことから、臨床的に重要な中和抗体発現の可能性は低いと考えられる。しかしながら、抗リラグルチド抗体及び内因性 GLP-1 の潜在的交叉反応を考慮し、さらなる観察が必要と考えられたため、潜在的リスクとした。また、中和抗体の発現により薬効欠如やその他重篤な合併症を引き起こす可能性が考えられるため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動 なし <p>【選択理由】 抗リラグルチド抗体産生のリスクを評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って添付文書を改訂する等、適切な措置を取ることとする。</p>

腎機能低下	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>市販後に集積された自発報告等から、腎機能低下に関連する事象が収集された。これらの事象は主に一過性で脱水症状に関連するものであり、腎機能障害を合併する患者において発生率が高かった。リラグルチドの臨床開発プログラムにおいて、腎機能低下リスクの証拠は示されていない。しかしながら、悪心、嘔吐及び下痢はリラグルチドと関連する既知の事象であり、適切に処置されなければ、脱水症状を引き起こし腎機能低下につながる可能性があることから潜在的リスクとした。また末期腎臓疾患を含む慢性化など、重大な転帰に至る可能性も考えられることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、Summary of Product Characteristics では“4.8 Undesirable effect”に急性腎不全及び腎機能障害が記載され、“4.4 Special warnings and precautions for use”にて、胃腸障害に伴う脱水からこれらの事象に至る危険性を注意喚起している。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動 <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>日常臨床における腎機能低下のリスクを評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って添付文書を改訂する等、適切な措置を取ることとする。</p>

重要な不足情報

高齢者への投与時における安全性

重要な不足情報とした理由：

当該製剤の臨床試験段階における高齢者の使用経験が限られており、安全性プロファイルは不明であることから不足情報とした。また対象となる患者群は脆弱であるため重要な不足情報とした。また、実臨床下において多く使用されることが予想されたため重要とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）
 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175）

【選択理由】

高齢者におけるリラグルチドの安全性プロファイルを観察し、これら以外の患者群における安全性プロファイルと比較するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に“慎重投与”及び“高齢者への投与”の項に記載し注意を喚起している。
- ・ 追加のリスク最小化活動
なし

【選択理由】

適正使用に関する理解を促すため。

腎機能障害患者への投与時における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 当該製剤の臨床試験段階において腎機能障害患者は除外されており、使用経験が少ないため安全性プロファイルは不明であることから不足情報とした。また対象となる患者群は脆弱であるため重要な不足情報とした。また、実臨床下においては当該患者に多く用いられることが推測されるため重要とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） <p>【選択理由】 腎機能障害を有する患者におけるリラグルチドの安全性プロファイルを観察し、これらの疾患を有さない成人の安全性プロファイルと比較するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に海外臨床試験における情報として腎機能障害患者における薬物動態に関する情報を記載し注意を喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】 適正使用に関する理解を促すため。</p>

肝機能障害患者への投与時における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 当該製剤の臨床試験段階において肝機能障害患者は除外されており、使用経験が少ないため安全性プロファイルは不明であることから不足情報とした。また対象となる患者群は脆弱であるため重要な不足情報とした。 また、実臨床下においては当該患者に多く用いられることが推測されるため重要とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772） 2. 特定使用成績調査（NN2211-4175） <p>【選択理由】 肝機能障害を有する患者におけるリラグルチドの安全性プロファイルを観察し、これらの疾患を有さない成人の安全性プロファイルと比較するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 医療関係者：添付文書において承認時（2010年1月）に海外臨床試験における情報として肝機能障害患者における薬物動態に関する情報を記載し注意を喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】 適正使用に関する理解を促すため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

日常臨床における長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 日常臨床下においてはリラグルチドの長期使用が想定されるが、臨床開発段階での投与期間は限定されたものであったため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）において、有効性に関する情報も収集する。</p>
日常臨床における 2 型糖尿病患者でのリラグルチドと SU 剤以外の血糖降下薬の併用療法の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 日常臨床下においては他の血糖降下薬との併用が想定されるが、臨床開発段階での併用例は限定されたものであったため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（NN2211-4175）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（NN2211-4175）において 2 型糖尿病患者へリラグルチドと他の血糖降下薬（長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）で情報収集する SU 剤を除く）を併用投与した際の有効性に関する情報も収集する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
長期の特定使用成績調査（NN2211-3772）	
<p>【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、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</p> <p>【目的】 日常診療における2型糖尿病患者でのリラグルチド（単独療法もしくはスルホニルウレア剤（SU剤）との併用療法）の安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】 調査集団：2型糖尿病患者（ただし、リラグルチド単独もしくはSU剤との併用に限り） 調査症例数：3,000例 調査期間：5年間（組み入れ期間：2年間） 調査方式：中央登録方式 観察期間：1例あたりの観察期間は、リラグルチド投与から3年間 重点調査項目：重点調査項目は以下の6項目 (1) 血糖変動（高血糖、低血糖）、(2) 胃腸障害の発現、(3) 甲状腺への影響、 (4) 心血管系イベント、(5) 腫瘍、(6) 膵炎</p> <p>【実施計画の根拠】 ・製造販売後の使用実態下におけるリラグルチド使用患者の背景情報を把握するとともに、長期使用における安全性及び有効性に関する問題点を把握し、必要に応じてリラグルチドの適正使用に必要な措置を講ずるために、観察期間3年間の調査を実施している。 ・調査完了目標症例数は、海外市販後長期心血管アウトカム試験及びJDCStudy（糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究：厚生労働科学研究研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）の結果と比較考察ができるよう3000例とした。 ・臨床試験及び類薬で認められた血糖変動、胃腸障害、甲状腺髄様癌、新生物、膵炎、心血管障害について、製造販売後の使用実態での発現状況を確認するため、重点調査項目に設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及び根拠】 ・最終報告書作成時：リラグルチド投与開始後3年までの調査票を固定した段階で最終報告書を作成し、安全性定期報告にて報告する。 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・安全性検討事項の各項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>	

特定使用成績調査 (NN2211-4175)

【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

【目的】

日常臨床における 2 型糖尿病患者でのリラグルチドと 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する。

【実施計画】

調査対象集団：リラグルチドとインスリン又は糖尿病薬（SU 剤を除く）の併用療法を受ける
2 型糖尿病患者

調査症例数：1,000 例

調査期間：2.5 年間（組み入れ期間：1.5 年間）

調査方式：中央登録方式

観察期間：1 例あたりの観察期間は、リラグルチド投与から 1 年間

重点調査項目：重点調査項目は以下の 6 項目

(1)血糖変動（高血糖、低血糖）、(2)胃腸障害の発現、(3)甲状腺への影響、(4)心血管系イ
ベント、(5)腫瘍、(6)膵炎

【実施計画の根拠】

・現在実施中の特定使用成績調査 (NN2211-3772) の対象患者は、リラグルチドの単独療
法もしくは SU 剤との併用療法の適用に限られていたので、新たに計画する特定使用成績調査
(NN2211-4175) では、インスリン又は SU 剤以外の糖尿病薬とリラグルチドを併用する
患者を対象とする。

・リラグルチドの長期使用における安全性及び有効性については、現在実施中の特定使用成
績調査 (NN2211-3772) で検討中である。本調査ではインスリン又は SU 剤以外の糖尿病
薬とリラグルチドを併用した時の安全性、特に血糖変動について検討を行う事を目的とし
て、1 例あたりの観察期間を 1 年と設定した。

・第 6 回安全性定期報告の結果からもっとも注目する有害事象である低血糖・高血糖の発現
率がそれぞれ 1.2%・1.7%であったことから、調査症例数は、0.3%の頻度で発現する有害
事象を 95%以上の検出力で検出可能な 1000 例とした。

また、NN2211-3772 で収集された症例と合算した解析の検討も行う。

・臨床試験及び類薬で認められた血糖変動、胃腸障害、甲状腺髄様癌、新生物、膵炎、心
血管障害について、製造販売後の使用実態での発現状況を確認するため、重点調査項目に設定
した。

【節目となる予定の時期及び根拠】

・最終報告書作成時：リラグルチド投与開始後 1 年までの調査票を固定した段階で最終報告
書を作成し、安全性定期報告書にて報告する。

・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開 始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

・安全性検討事項の各項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資材
の改訂要否を検討する。

・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行
う。

・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期の特定使用成績調査 (NN2211-3772)	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと
特定使用成績調査 (NN2211-4175)	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の安全性情報の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
長期の特定使用成績調査 (NN2211-3772)	3,000 例	① 安全性定期報告時 ② 最終報告書作成時	実施中	調査開始から 5 年後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査 (NN2211-4175)	1,000 例 (予定)	① 安全性定期報告時 ② 最終報告書作成時	承認後 開始予定	調査開始から 2.5 年後（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
長期の特定使用成績調査 (NN2211-3772)	3,000 例	① 安全性定期報告時 ② 最終報告書作成時	実施中	調査開始から 5 年後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査 (NN2211-4175)	1,000 例 (予定)	① 安全性定期報告時 ② 最終報告書作成時	承認後 開始予定	調査開始から 2.5 年後（最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
該当なし		