

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：30 ヶ月

ヒト GLP-1 アナログ注射液
リラグルチド（遺伝子組換え）

劇薬
処方箋医薬品^注

ビクトーザ[®]皮下注18mg

Victoza[®] Subcutaneous Injection 18mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成		
1 筒（3mL）		
有効成分	リラグルチド（遺伝子組換え）	18.0mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	4.26mg
	フェノール	16.5mg
	プロピレングリコール	42.0mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射液 本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。
pH	7.90～8.40
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9～1.1

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

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。

6. 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。

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。

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。
- 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 ヶ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。
- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 8.8 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。〔11.1.4 参照〕
- 8.9 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・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。
- 8.10 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。

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イレウスの既往のある患者
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.3 参照]
- 9.1.2 肺炎の既往歴のある患者
[8.5、8.6、11.1.2 参照]
- 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。
- 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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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]

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がある。	血糖降下作用が増強される。

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。

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]

11.1.2 肺炎（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、急性肺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肺炎の報告がある。[8.5、8.6、9.1.2 参照]

**11.1.3 イレウス（頻度不明）

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

11.1.4 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）

[8.8 参照]

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、胃排出遅延
肝 胆 道 系 障 害			肝機能異常	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	皮膚アミロイドーシス 注 3)
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。

注 3) 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚アミロイドーシスがあらわれることがある。

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ン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。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。
注射箇所は毎回変更し、前回の注射箇所より少なくとも 2～3cm 離すこと。

14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

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。このような場合は使用しないこと。

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

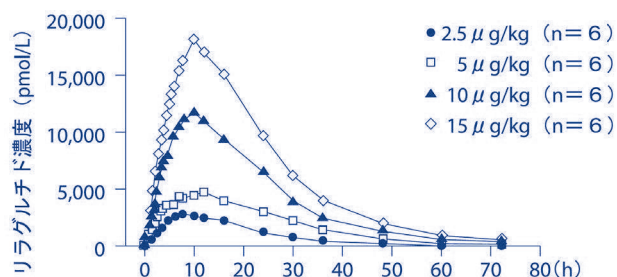
ラット及びマウスにおける 2 年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。
血中カルシウム値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群 (3.3 件/100 人・年) 及びプラセボ群 (3.0 件/100 人・年) で同程度であった¹⁾。
甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。 [8.7 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態

32 例の健康日本人成人男子に本剤 2.5、5、10 及び 15µg/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)、半減期 10～11 時間 (平均値) で血漿中から消失した¹⁾。



健康日本人成人男子における単回投与後の血漿中濃度 (平均±SD)

16.1.2 2 型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態

15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本剤 5 及び 10µg/kg (体重 60kg とすると、本剤 0.3 及び 0.6mg に相当) 又はプラセボを 1 週間に 5µg/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、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¹⁾。
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 10.1±4.2nmol/L であった (42 例)²⁾。272 例の日本人 2 型糖尿病患者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¹⁶⁾。

16.2 吸収

本剤 5µg/kg 皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55±37% であった (6 例)³⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

本剤のヒト血漿に対する *in vitro* タンパク結合率は、0.1～1000nmol/L (10^{-6} ～ 10^{-10} mol/L) の濃度範囲において、98.7～99.2% であった。また、ヒト血清アルブミン及びα-酸性糖タンパクに対する *in vitro* 結合率は、それぞれ 99.4% 及び 99.3% であった。

16.4 代謝

本剤は、GLP-1 に比べて緩やかに DPP-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ラベル体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。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 100µmol/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 (IC_{50}) >100µmol/L] (外国人データ)。

16.5 排泄

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った。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% であった。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 (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

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⁴⁾ (外国人データ)。

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。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

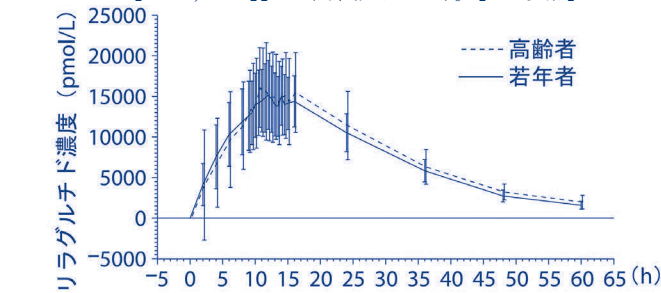
肝機能障害の程度の異なる外国人被験者 [Child-Pugh scores に基づく分類] における本剤 0.75mg 単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す⁵⁾ (外国人データ)。

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。

16.6.3 高齢者における薬物動態

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) と 90%信頼区間: 0.94 [0.84; 1.06]]⁶⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]



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)

16.7 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本剤 1.8mg 又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を表に示す (外国人データ)。

経口薬	投与量	N	AUC _{0-∞} 比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]	t _{max} 差 (h) [90%信頼区間]
パラセタモール	1.0g	18	1.04[0.97; 1.10]	0.69[0.56; 0.85]	0.25[0.00; 1.54]
アトルバスタチン	40mg	42	0.95[0.89; 1.01]	0.62[0.53; 0.72]	1.25[1.00; 1.50]
グリセオフルビン	500mg	22	1.10[1.01; 1.19]	1.37[1.24; 1.51]	0.00[-7.00; 2.00]
リシノプリル	20mg	40	0.85[0.75; 0.97]	0.73[0.63; 0.85]	2.00[2.00; 3.00]
ジゴキシン	1mg	27	0.84[0.72; 0.98] ^注	0.69[0.60; 0.79]	1.125[0.50; 1.25]
エチニルエストラジオール	0.03mg	21	1.06[0.99; 1.13]	0.88[0.79; 0.97]	1.50[1.00; 2.50]
レボノルゲストレル	0.15mg	14	1.18[1.04; 1.34]	0.87[0.75; 1.00]	1.50[0.50; 2.00]

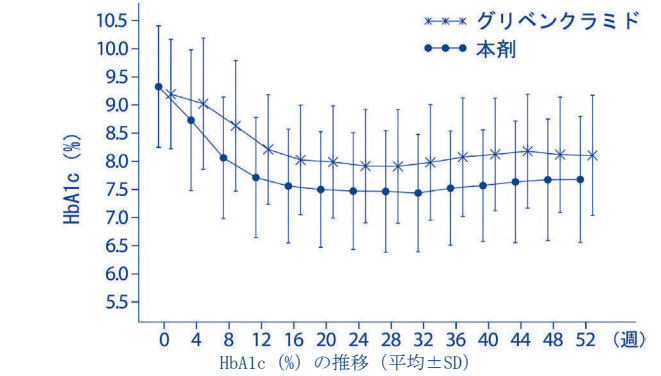
比: 本剤/プラセボ、差: 本剤-プラセボ
注: AUC_{0-72h}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 単独療法 (国内第 III 相試験)

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 400 例を対象とし、本剤 1 日 0.9mg (268 例) 又はグリベンクラミド 1 日 1.25~2.5mg (132 例) を 52 週投与した。本剤は、毎週 0.3mg ずつ漸増し、0.9mg まで増量した。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%)。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。その他の結果は下表のとおりであった⁷⁾。

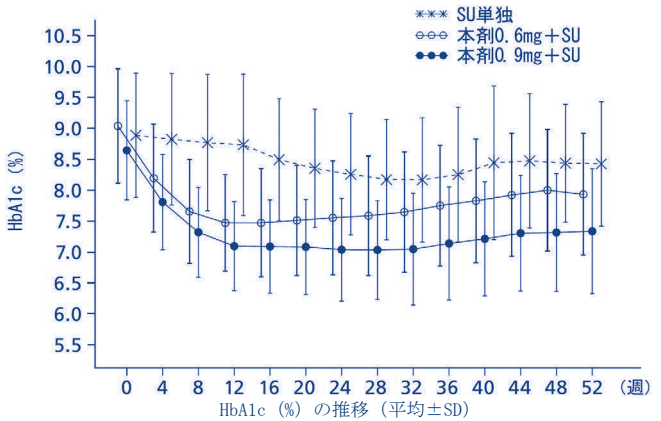


項目	投与開始前の平均	投与群	投与後 24 週		群差 (95%信頼区間)
			N	最小二乗平均 (標準誤差)	
HbA1c (%)	9.30	本剤	263	7.38 (0.07)	-0.51 (-0.72, -0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90 (0.10)	
FPG (mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2 (1.9)	-12.9 (-18.2, -7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1 (2.5)	
AUC _{PG, 0-24h} (h·mg/dL)	888.63	本剤	243	577.54 (9.53)	-93.05 (-119.61, -66.50)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

投与開始前から投与後 24 週までの体重の変化量は、本剤投与群において-0.92kg、グリベンクラミド投与群において 0.99kg であった⁷⁾。
投与後 52 週までの重大でない低血糖 (血糖値<56mg/dL) の発現は、グリベンクラミド群 (1.10^注) に比べて、本剤投与群 (0.19^注) で低かった (注: 被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数)⁸⁾。[11.1.1 参照]

17.1.2 スルホニルウレア剤 (SU 剤) との併用療法 (国内第 III 相試験)

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメビリドにて治療中の 2 型糖尿病患者 264 例を対象とし、本剤 1 日 0.6mg (88 例)、0.9mg (88 例) 又はプラセボ (88 例) を朝又は夕に、投与中の SU 剤と併用して 52 週投与した。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 剤との併用療法の SU 剤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 剤の併用療法と SU 剤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 剤の併用療法と SU 剤単独療法との比較を実施し、本剤 0.6mg と SU 剤との併用療法についても SU 剤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。その他の結果は下表のとおりであった⁹⁾。

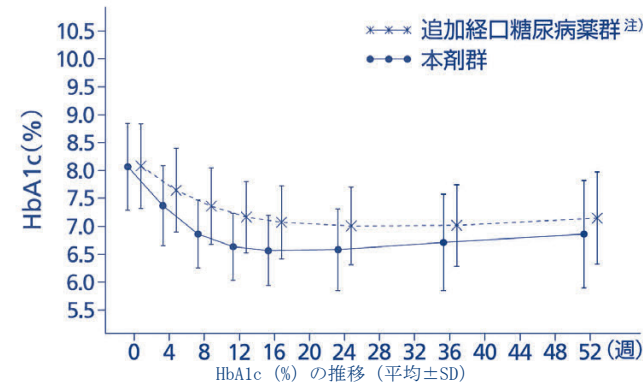


項目	投与開始前の平均	投与群	投与後 24 週		群差 (95%信頼区間)
			N	最小二乗平均 (標準誤差)	
HbA1c (%)	8.84	本剤 0.6mg+SU	86	7.41 (0.11)	-1.02 (-1.27, -0.77)
		本剤 0.9mg+SU	87	7.14 (0.11)	-1.29 (-1.54, -1.04)
		SU 剤単独	88	8.43 (0.11)	
FPG (mg/dL)	171.1	本剤 0.6mg+SU	85	132.2 (3.5)	-26.4 (-34.5, -18.2)
		本剤 0.9mg+SU	86	126.2 (3.5)	-32.4 (-40.5, -24.2)
		SU 剤単独	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 剤単独	71	725.72 (15.71)	

投与開始前から投与後 24 週までの体重の変化量は、本剤 0.6mg+SU 併用療法群において 0.06kg、本剤 0.9mg+SU 併用療法群において-0.37kg、SU 単独療法群において-1.12kg であった⁹⁾。
投与後 52 週までの重大でない低血糖（血糖値<56mg/dL）の発現において、本剤と SU 剤との併用療法群と SU 単独療法群との間に差は認められなかった（被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数：本剤 0.6mg+SU 併用療法群 1.44、本剤 0.9mg+SU 併用療法群 1.37、SU 単独療法群 1.29）¹⁰⁾。[11.1.1 参照]

17.1.3 経口糖尿病薬との併用療法（国内第 III 相試験）

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 例を対象とし、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）（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。
投与後 52 週における HbA1c の変化量（平均±SD）は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法（以下、本剤群）で-1.21±0.90%（ベースライン：8.1±0.8%）、経口糖尿病薬を追加した 2 剤併用療法（以下、追加経口糖尿病薬群^{注)}で、-0.95±0.74%（ベースライン：8.1±0.8%）であった。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、本剤群で 64.9%、追加経口糖尿病薬群で 45.8%であった¹¹⁾。



注) 追加経口糖尿病薬群における追加の経口糖尿病薬の内訳は、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、スルホニル尿素剤 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 例であった。

本剤群における前治療の経口糖尿病薬別の HbA1c の変化量は以下のとおりであった¹²⁾。

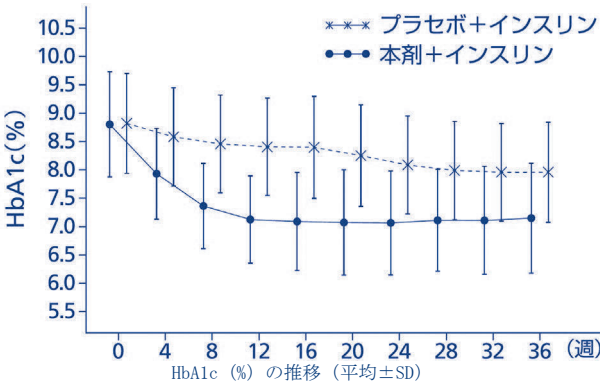
HbA1c (%)	N	投与開始時	投与後 52 週までの変化量
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α -グルコシダーゼ阻害剤	62	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)

平均 (SD)

重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖（血糖値<56mg/dL）の発現は少なく、52 週間の投与期間中に、本剤群で 240 例中 2 例（0.8%）（ α -グルコシダーゼ阻害剤併用：1 例、チアゾリジン系薬剤併用：1 例）に計 7 件、追加経口糖尿病薬群で 120 例中 2 例（1.7%）（速効型インスリン分泌促進剤+メトホルミン併用：1 例、チアゾリジン系薬剤+メトホルミン併用：1 例）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、本剤群で 0.03、追加経口糖尿病薬群で 0.02 であった¹¹⁾。[11.1.1 参照]

17.1.4 インスリン製剤との併用療法（国内第 III 相試験）

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 例を対象とし、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 週間では固定し、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ダンスに従って調節された。
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¹³⁾。



前治療のインスリン療法別の HbA1c の変化量は以下のとおりであった^{13) 14)}。

HbA1c (%)	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<56mg/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[≠]) 及びインスリン単独療法 (1.3[≠]) 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]、注: 被験者 1 人 1 年間あたりの発現件数]¹³⁾。[11.1.1 参照]

17.1.5 リラグルチド 1.8mg/日の有効性及び安全性の検討

(1) 単独療法 (国内第 III 相試験)

リラグルチド 0.9mg/日による 12 週間 (観察期間) の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 466 例を対象とし、本剤 1 日 0.9mg (233 例) 又は本剤 1 日 1.8mg (233 例) を 26 週間投与した (主要期間)。本剤 1.8mg 群ではさらに 26 週間延長した (延長期間)。無作為割り付け後、本剤 1.8mg 群では 1 週間に 0.3mg ずつ、1.8mg まで漸増した。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。

HbA1c (%)	N	無作為割り付け時	投与後 26 週までの変化量	群差 (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)	

平均 (SD)

26 週間の主要期間中、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低血糖[≠]が本剤 0.9mg 群で 1 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) 又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値 (血漿) が 56mg/dL 未満の低血糖]¹⁵⁾。

(2) 経口糖尿病薬との併用療法 (国内第 III 相試験)

経口糖尿病薬 (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、SGLT-2 阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤) 単剤にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、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。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 阻害剤	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低血糖[≠]が 6 例 (スルホニルウレア剤併用: 4 例、チアゾリジン系薬剤併用: 1 例、速効型インスリン分泌促進剤併用: 1 例) に計 13 件報告された¹⁶⁾ [注: 重大な低血糖 (米国糖尿病学会分類による) 又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値 (血漿) が 56mg/dL 未満の低血糖]。[11.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる。本剤はヒト GLP-1 アナログで、GLP-1 受容体を介して作用することにより、cAMP を増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する。本剤は自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素 (DPP-4 及び中性エンドペプチダーゼ) に対する安定性を示すことで、作用が持続する^{17) 18) 19)}。

18.2 血糖降下作用

18.2.1 2 型糖尿病モデルである ob/ob マウス及び db/db マウスにおいて、本剤投与により血漿中グルコース濃度が低下し、また db/db マウスにおいて膵臓のβ細胞容積を増加させた²⁰⁾。

18.2.2 15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本剤 5 及び 10 μ g/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 μ g/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。反復投与後の血漿中グルコース濃度 (AUC_{glucose, 0-24h/24}) は、プラセボ投与群に対して 5 μ g/kg 投与群で 20%、10 μ g/kg 投与群で 31%低下した¹⁾。

18.3 糖代謝改善作用

18.3.1 ZDF ラットにおけるグルコース経口負荷 (1g/kg) 試験において、本剤は糖代謝を改善した²¹⁾。

18.3.2 15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本剤 5 及び 10 μ g/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 μ g/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。反復投与後の血漿中インスリン濃度 (AUC_{insulin, 0-24h/24}) は、プラセボ投与群に対して 5 μ g/kg 投与群で 23%、10 μ g/kg 投与群で 99%増加した¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

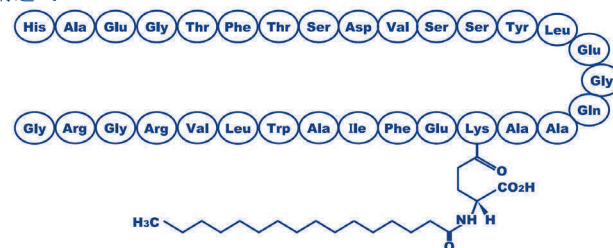
一般名: リラグルチド (遺伝子組換え) (JAN)

Liraglutide (Genetical Recombination) (JAN)

分子式: C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁

分子量: 3751.20

構造式:



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。

22. 包装

1 筒 3mL : 2 本

23. 主要文献

- 1) 景山茂ほか：内分泌・糖尿病科. 2007；24（1）：95-104
- 2) 社内資料：第II相臨床試験（NN2211-1334）（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3、5.3.5.1）
- 3) 社内資料：第I相臨床試験（NN2211-1149）（2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2）
- 4) 社内資料：第I相臨床試験（NN2211-1329）（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3、2.7.6.14）
- 5) Flint A et al. : Br J Clin Pharmacol. 2010；70（6）：807-14
- 6) Damholt B et al. : J Clin Pharmacol. 2006；46：635-41
- 7) Seino Y et al. : Curr Med Res Opin. 2010；26（5）：1013-22
- 8) Kaku K et al. : J Diabetes Investig. 2011；2（6）：441-7
- 9) Kaku K et al. : Diabetes Obes Metab. 2010；12（4）：341-7
- 10) Seino Y et al. : J Diabetes Investig. 2011；2（4）：280-6
- 11) Kaku K et al. : J Diabetes Investig. 2016；7（1）：76-84
- 12) Kiyosue A et al. : J Diabetes Investig. 2018；9（4）：831-9
- 13) Seino Y et al. : J Diabetes Investig. 2016；7（4）：565-73
- 14) Kaneko S et al. : J Diabetes Investig. 2018；9（4）：840-9
- 15) 社内資料：第III相臨床試験（NN2211-4174）
- 16) 社内資料：第III相臨床試験（NN9068-4183）
- 17) Holst JJ : Annu Rev Physiol. 1997；59：257-71
- 18) Knudsen LB et al. : J Med Chem. 2004；47（17）：4128-34
- 19) Degn KB et al. : Diabetes. 2004；53（5）：1187-94
- 20) Rolin B et al. : Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002；283（4）：E745-52
- 21) Sturis J et al. : Br J Pharmacol. 2003；140：123-32

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイヤル）

26. 製造販売業者等

26.1 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

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

