

令和元年5月29日 再審査時

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		2019年5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		
腸閉塞	5	心血管系リスク	11		
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	
該当なし			15		

↓ 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		16
追加の医薬品安全性監視活動		16
該当なし		
3. 有効性に関する調査・試験		頁
該当なし		17

↓ 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		17
追加のリスク最小化活動		17
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

2019年5月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 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 オーレ ムルスコウ ベック

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、 <u>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。</u>		
効能又は効果	2型糖尿病		
承認条件	該当せず		
備考	2014/08/29 「2型糖尿病」の効能効果で承認を追加取得した。 2019/05/22 用法及び用量に関して、最高用量の変更に係る一部変更承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日：

2019/02/21 (不足情報の変更、特定使用成績調査に関する情報の更新、組織図の更新)

変更内容の概要：

軽微変更として、別紙様式 用法及び用量の項を最新の情報に更新

変更理由：

2019年5月22日に用法及び用量に関し、最高用量の変更に係る一部変更承認を取得したため

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 <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 <p>【選択理由】</p> <p>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 <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>

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 <p>【選択理由】</p> <p>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 <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>

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

【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

【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。

- ・ 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】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【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】

- ・ 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

【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： 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。 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 <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： 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グルチド群において一貫してみられた。 第 3 相臨床試験における患者群では、リラグ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。 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。 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 <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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <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	
重要な潜在的リスクとした理由：	<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>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <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>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<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

【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。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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け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	終了	2018/04 提出
特定使用成績調査 (NN2211-4175)	1,000 例	① 安全性定期報告時 ② 最終報告書作成時	終了	2018/04 提出

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	終了	2018/04 提出
特定使用成績調査 (NN2211-4175)	1,000 例	① 安全性定期報告時 ② 最終報告書作成時	終了	2018/04 提出

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け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		