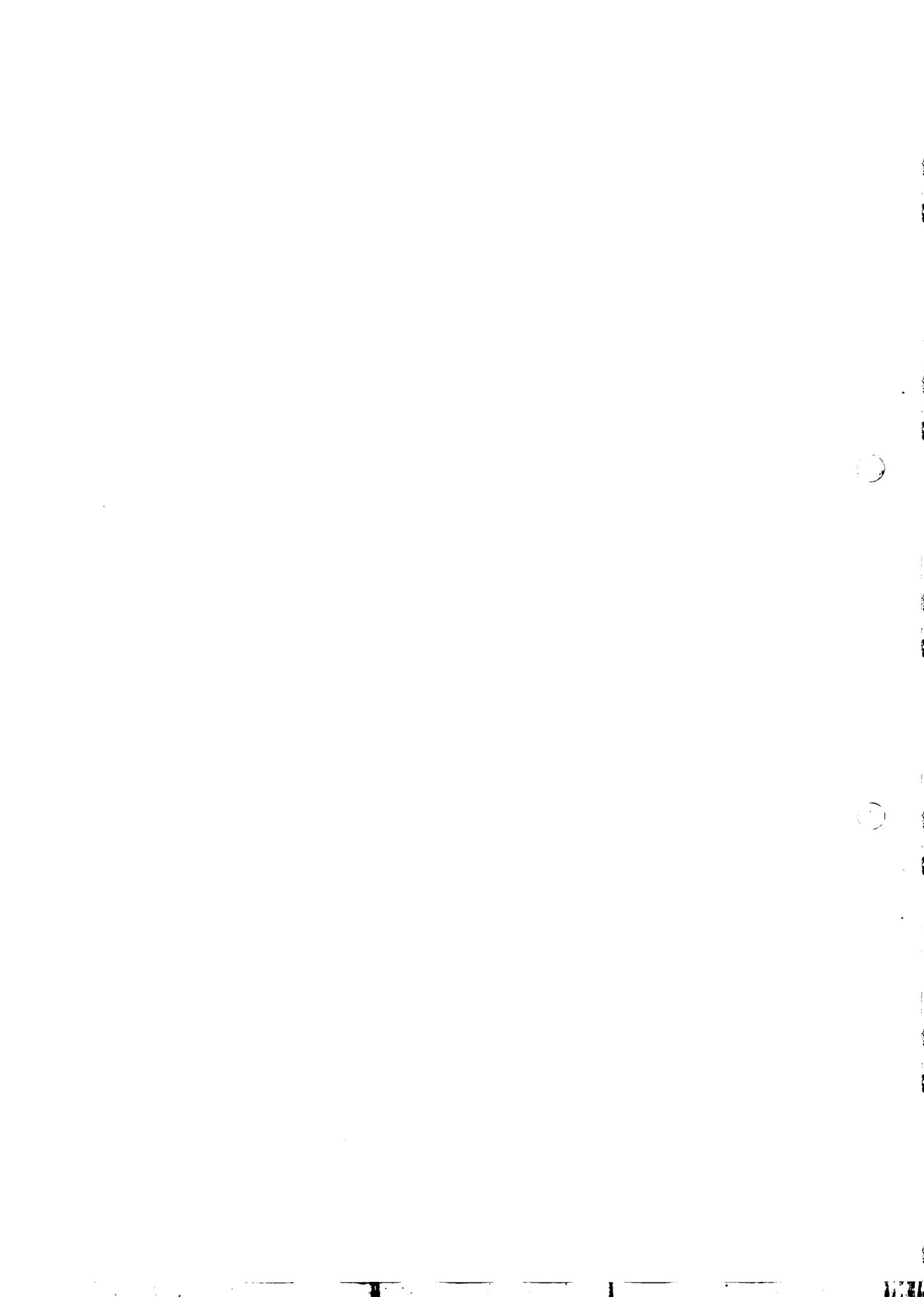


(報道発表用)

1	販 売 名	ビクトーザ皮下注 18mg
2	一 般 名	リラグルチド (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1筒 (3mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有
5	用 法 ・ 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。
6	効 能 ・ 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 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
7	備 考	本剤は、ヒト GLP-1 アナログ製剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付



ビクトーザ®皮下注 18mg

VICTOZA®

ヒト GLP-1 アナログ注射液

劇薬

処方せん医薬品^(注)

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

使用期限：製造後 30 カ月

(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	*****
薬価収載	*****年*月
販売開始	*****年*月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
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。〕

【組成・性状】

1 筒 (3mL)

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

【効能・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、運動療法のみに
- 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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (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。
- (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。
本剤0.9 mg で良好な忍容性が得られない患者には、0.6 mg への減量を考慮すること。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、0.9 mg の投与を再開できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者
〔十分な使用経験がない(【薬物動態】の項参照)〕
- (2) 高齢者(【5. 高齢者への投与】、【薬物動態】の項参照)
- (3) 肺炎の既往歴のある患者(【4. 副作用】の項参照)

- (4) 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、症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (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。
- (3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (4) 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。経口糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるので、定期的な血糖測定を行うこと。(【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照)
- (5) 急性肺炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性肺炎の初期症状(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。(【4. 副作用】の項参照)
- (6) 胃腸障害が発現した場合、急性肺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。(【4. 副作用】の項参照)
- (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。(【10. その他の注意】の項参照)

3. 相互作用

【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・機序等
糖尿病用薬	スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、
ピグアナイド系薬剤	ピグアナイド系薬剤と併用した際に低血糖
メトホルミン塩酸塩等	症状発現の報告があり、その他の糖尿病用薬
スルホニルウレア剤	との併用でもそのおそれがあるため、これら
トリアゾリド [®] 等	の薬剤との併用時には、低血糖症状発現の可
スルホニルウレア系薬剤	能性を考慮し、低用量から投与を開始するな
グリブゾール [®] 等	ど、慎重に投与すること。
速効型インスリン分泌促進剤	スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤
チグリド [®] 等	の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖
α-グルコシダーゼ阻害剤	が発現する可能性が高くなることがある。
ボグリボース [®] 等	低血糖症状が認められた場合には、適切に処
チアゾリジン系薬剤	置を行うこと。(【4. 副作用】の項参照)
ピオグリタゾン塩酸塩	

4. 副作用

国内において実施された臨床試験において、総症例 635 例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が 214 例 404 件(発現症例率 33.7%)認められた。このうち主なものは便秘 35 例 40 件(発現症例率 5.5%、このうち治験中止は 1 例)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 低血糖(頻度不明)：低血糖及び低血糖症状(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)があらわれることがある。特に経口糖尿病用薬と併用した場合、多く発現することが報告されている(【臨床成績】の項参照)。低血糖症状が認められた場合は、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 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。
 2) 肺炎(頻度不明): 急性肺炎があらわれることがあるので、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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	副作用発現頻度		
	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症			蕁麻疹、そう痒症
肝臓		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常	
消化器	便秘	悪心、下痢、胃不快感、腹部膨満、逆流性食道炎	上腹部痛、嘔吐、消化不良、胃炎、食欲減退、食欲不振、胃腸炎
神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻
内分泌		甲状腺結節	
眼		糖尿病性網膜症	
注射部位			注射部位反応(紅斑、発疹等)
呼吸器			咳嗽
循環器			心室性期外収縮、高血圧
その他			胸痛、倦怠感

5. 高齢者への投与

高齢者では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ため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に経口糖尿病薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるため、注意すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約21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推奨臨床用量の約1.7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。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

- 徴候・症状
重度の悪心、嘔吐が起こることがある。
- 処置
経過を観察し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- 投与時
 - 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。]
 - 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。
 - 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。
- 保存時
使用開始後は室温に保管し、30日以内に使用すること。
- 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) 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2~3 cm離すこと。

(5) その他

- 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- カートリッジに薬液を補充してはならない。
- 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。]
- 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。
- 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。
- 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

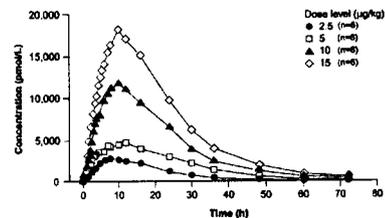
10. その他の注意

- 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、リラグルチド群(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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍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などのモニタリングの実施等を考慮すること。[薬薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。]

【薬物動態】

1. 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態¹⁾

32例の健康日本人成人男子に本薬2.5、5、10及び15 μ g/kg(体重60 kgとすると、本薬0.15、0.3、0.6及び0.9 mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本薬は緩徐に吸収され(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(平均±SD)

2. 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態¹⁾²⁾

15例の日本人2型糖尿病患者に、本薬5及び10 μ g/kg(体重60 kgとすると、0.3及び0.6 mg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。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。日本人2型糖尿病患者に本薬0.9 mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本薬濃度の平均値±標準偏差は10.076±4.213 μ mol/Lであった(n=42)。

3. 吸収(参考:海外臨床試験)³⁾

本薬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±37%であった(n=6)。

4. 分布(in vitro試験)

本薬のヒト血漿に対するin vitroタンパク結合率は、0.1~1000 nmol/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。

5. 代謝(参考:海外臨床試験、in vitro試験)

本薬は、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 でラベル化した本薬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。

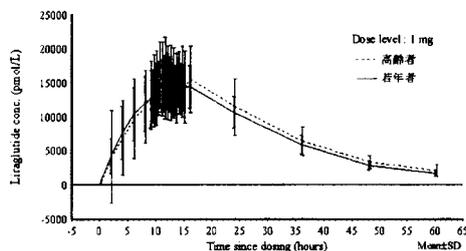
ヒト肝マイクロソームにおいて、CYP 分子種の薬物代謝酵素活性のリラグルトドによる阻害作用を検討した結果、最高 100 μmol/L の濃度まで、CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) に対するリラグルトドの阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった [50% 阻害濃度 (IC₅₀) > 100 μmol/L]。

6. 排泄 (参考: 海外臨床試験)

³H でラベル化した本薬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。本薬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。

7. 高齢者における薬物動態 (参考: 海外臨床試験) ⁴⁾

本薬 1 mg 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薬の曝露は同程度であった (AUC₀₋₂₄ の比 (高齢者/若年者) の 90% 信頼区間 [0.84; 1.06]) (注: 本剤の承認された一日最大用量は 0.9 mg である)。



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)

8. 肝機能障害被験者における薬物動態 (参考: 海外臨床試験)

肝機能障害の程度の異なる被験者 [Child-Pugh scores に基づく分類。軽度: Grade A (5~6 ポイント)、中等度: Grade B (7~9 ポイント)、重度: Grade C (10~15 ポイント)] に本薬 0.75 mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

肝機能	AUC ₀₋₂₄ 比 [90% 信頼区間]	C _{max} 比 [90% 信頼区間]
軽度 / 正常	0.77 [0.53, 1.11]	0.89 [0.65, 1.21]
中等度 / 正常	0.87 [0.60, 1.25]	0.80 [0.59, 1.09]
重度 / 正常	0.56 [0.39, 0.81]	0.71 [0.52, 0.97]

正常: n=6, 軽度: n=6, 中等度: n=6, 重度: n=6

年齢、性及び体重で調整した。

9. 腎機能障害被験者における薬物動態 (参考: 海外臨床試験) ⁵⁾

腎機能障害の程度の異なる被験者 [クレアチニンクリアランスに基づく分類。軽度: クレアチニンクリアランス 50 超 ~ 80 mL/min, 中等度: クレアチニンクリアランス 30 超 ~ 50 mL/min, 重度: クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下、末期: 腹膜透析を必要とする被験者] に本薬 0.75 mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

腎機能	AUC ₀₋₂₄ 比 [90% 信頼区間]	C _{max} 比 [90% 信頼区間]
軽度 / 正常	0.67 [0.54, 0.85]	0.75 [0.57, 0.98]
中等度 / 正常	0.86 [0.70, 1.07]	0.96 [0.74, 1.23]
重度 / 正常	0.73 [0.57, 0.94]	0.77 [0.57, 1.03]
末期 / 正常	0.74 [0.56, 0.97]	0.92 [0.67, 1.27]

正常: n=6, 軽度: n=6, 中等度: n=7, 重度: n=5, 末期: n=6

年齢及び体重で調整した。

10. 薬物相互作用 (参考: 海外臨床試験)

本薬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。本薬 1.8 mg 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下表に示す。

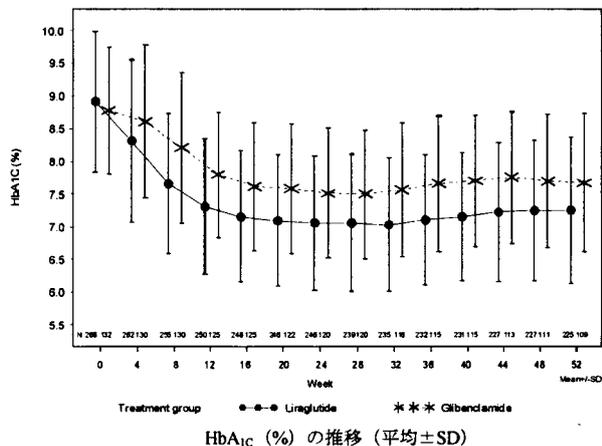
経口薬	投与量	n	AUC ₀₋₂₄		C _{max}		t _{max}	
			比 [90% 信頼区間]	比 [90% 信頼区間]	差 (h) [90% 信頼区間]	差 (h) [90% 信頼区間]		
パラセタモール	1.0 g	18	1.04 [0.97; 1.10]	0.69 [0.56; 0.85]	0.25 [0.00; 1.54]			
アトルバスタチン	40 mg	42	0.95 [0.89; 1.01]	0.62 [0.53; 0.72]	1.25 [1.00; 1.50]			
グリセオフルビン	500 mg	22	1.10 [1.01; 1.19]	1.37 [1.24; 1.51]	0.00 [-7.00; 2.00]			
リシノプリル	20 mg	40	0.85 [0.75; 0.97]	0.73 [0.63; 0.85]	2.00 [2.00; 3.00]			
ジゴキシリン	1 mg	27	0.84 [0.72; 0.98]	0.69 [0.60; 0.79]	1.125 [0.50; 1.25]			
エチニルエストラジオール	0.03 mg	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	0.15 mg	14	1.18 [1.04; 1.34]	0.87 [0.75; 1.00]	1.50 [0.50; 2.00]			

* AUC₀₋₂₄、C_{max}、t_{max}、比: 本薬/プラセボ、差: 本薬 - プラセボ

【臨床成績】

1. 単独療法 ⁶⁾

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、本薬 1 日 0.9 mg (268 例) 又はグリベンクラミド 1 日 1.25-2.5 mg (132 例) を 52 週投与した。本薬は、毎週 0.3 mg ずつ漸増し、0.9 mg 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 HbA_{1c} を指標とした血糖コントロールに関して、本薬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 HbA_{1c} が治療目標である 6.5% 未満を達成した被験者の割合は、本薬投与群で 26.9%、グリベンクラミド投与群で 10.6% であった。投与後 24 週の空腹時血糖値は、本薬投与群において 137.2 mg/dL、グリベンクラミド投与群において 150.1 mg/dL であった (p<0.0001)。投与後 24 週の食後血糖値 (AUC_{PG, 0-3h}) は、本薬投与群において 577.54 mg/dL*h、グリベンクラミド投与群において 670.60 mg/dL*h であった (p<0.0001) (下表参照)。



HbA_{1c} (%) の推移 (平均 ± SD)

項目	ベースラインの平均	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)	
HbA _{1c} (%)	8.87	本薬	263	6.99 (0.07)	-0.50 (-0.70, -0.30)
		グリベンクラミド	130	7.50 (0.09)	
FPG (mg/dL)	202.6	本薬	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} (mg/dL*h)	888.63	本薬	243	577.54 (9.53)	-93.05 (-119.61, -66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60 (12.69)	

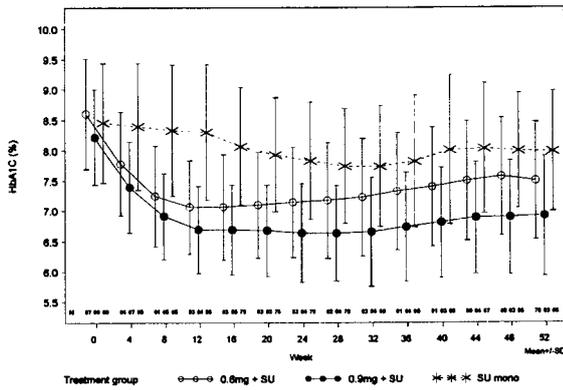
ベースラインから投与後 24 週までの体重の変化量は、本薬投与群において -0.92 kg、グリベンクラミド投与群において 0.99 kg であった。

重大でない低血糖 (血糖値 < 56 mg/dL) の発現は、グリベンクラミド群 (1.10%) に比べて、本薬投与群 (0.19%) で低かった (*: 被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数)。

2. スルホニルウレア薬 (SU 薬) との併用療法 ⁷⁾

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 例を対象とし、本薬 1 日 0.6 mg (88 例)、0.9 mg (88 例) 又はプラセボ (88 例) を朝又は夕に、投与中の SU 薬と併用して 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 HbA_{1c} を指標とした血糖コントロールに関して、本薬 0.9 mg 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)。本薬 0.9 mg 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、本薬 0.6 mg と SU 薬の併用療法と SU 薬単独療法との比較を実施し、本薬 0.6 mg 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 HbA_{1c} が治療目標である 6.5% 未満を達成した被験者の割合は、本薬 0.6 mg + SU 併用療法群で 23.9%、本薬 0.9 mg + SU 併用療法群で 46.6%、SU 単独療法群で 4.5% であった。投与後 24 週の空腹時血糖値は、本薬 0.6 mg + SU 併用療法群において 132.2 mg/dL、本薬 0.9 mg + SU 併用療法群において 126.2 mg/dL、SU 単独療法群において 158.5 mg/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、本薬 0.6 mg+SU 併用療法群において 614.58 mg/dL*h、本薬 0.9 mg+SU 併用療法群において 575.50 mg/dL*h、SU 単独療法群において 725.72 mg/dL*h であった (いずれの用量群も p<0.0001) (下表参照)。



HbA_{1c} (%) の推移 (平均±SD)

項目	ベースラインの平均	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)	
HbA _{1c} (%)	8.43	本薬0.6mg+SU	86	7.02 (0.10)	-1.09 (-1.24, -0.75)
		本薬0.9mg+SU	87	6.75 (0.11)	-1.27 (-1.51, -1.02)
		SU単独	88	8.02 (0.10)	
FPG (mg/dL)	171.1	本薬0.6mg+SU	85	132.2 (3.5)	-26.4 (-34.5, -18.2)
		本薬0.9mg+SU	86	126.2 (3.5)	-32.4 (-40.5, -24.2)
		SU単独	87	158.5 (3.5)	
AUC _{0-24h} (mg/dL*h)	767.28	本薬0.6mg+SU	83	614.58 (14.75)	-111.15 (-147.61, -74.69)
		本薬0.9mg+SU	84	575.50 (15.01)	-150.22 (-186.32, -114.12)
		SU単独	71	725.72 (15.71)	

ベースラインから投与後 24 週までの体重の変化量は、本薬 0.6 mg+SU 併用療法群において 0.06 kg、本薬 0.9 mg+SU 併用療法群において -0.37 kg、SU 単独療法群において -1.12 kg であった。

重大でない低血糖 (血糖値<56 mg/dL) の発現は本薬と SU 薬との併用療法群で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: 本薬 0.6 mg+SU 併用療法群 1.44、本薬 0.9 mg+SU 併用療法群 1.37、SU 単独療法群 1.29)。

【薬効薬理】

作用機序⁸⁾⁻¹⁰⁾

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。本薬はヒト 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。

本薬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 (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) に対する安定性を示すことで、作用が持続する。

血糖降下作用^{1), 11)}

(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、本薬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。

(2) 15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本薬 5 及び 10 µg/kg (体重 60 kg とすると、0.3 及び 0.6 mg に相当) 又はプラセボを 1 週間に 5 µg/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 µg/kg 投与群で 20%、10 µg/kg 投与群で 31% 低下した。

糖代謝改善作用^{1), 12)}

(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、本薬は糖代謝を改善した。

(2) 15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本薬 5 及び 10 µg/kg (体重 60 kg とすると、0.3 及び 0.6 mg に相当) 又はプラセボを 1 週間に 5 µg/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 µg/kg 投与群で 23%、10 µg/kg 投与群で 99% 増加した。

【有効成分に関する理化学的知見】

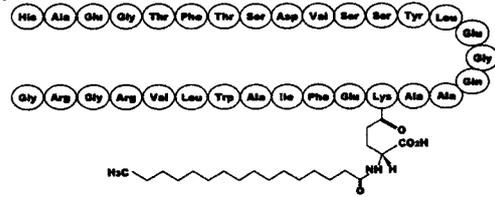
一般名: リラグルチド (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Liraglutide (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁

分子量: 3751.20

構造式:



性状: 白色の粉末

【包装】

1 筒 3mL (6.0mg/mL) : 2 本

【主要文献】

- 1) 景山茂ほか: 内分泌・糖尿病科, 24, 95, 2007
- 2) Seino Y. et al.: Diabetes Research and Clinical Practice, 81: 161, 2008
- 3) Agersø H. et al.: Eur J Pharm Sci, 19: 141, 2003
- 4) Damholt B. et al.: J Clin Pharmacol, 46: 635, 2006
- 5) Jacobsen LV. et al.: Br J Clin Pharmacol 掲載予定
- 6) NNC90-1120 第Ⅲ相臨床試験 (NN2211-1700) (社内資料)
- 7) NNC90-1120 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (NN2211-1701) (社内資料)
- 8) Holst JJ: Annu Rev Physiol, 59: 257, 1997
- 9) Knudsen LB: J. Med. Chem. 47: 4128, 2004
- 10) Degn KB. et al: Diabetes, 53: 1187, 2004
- 11) Rolin B. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab; 283: E745, 2002
- 12) Sturis J. et al: Br J Pharm; 140: 123, 2003

【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)
受付: 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前 9 時～午後 6 時

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。

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