

**レベスティブ皮下注用 3.8 mg、
同 0.95 mg に係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

レベスティブ皮下注用 3.8 mg、同 0.95 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レベスティブ皮下注用 3.8 mg、 レベスティブ皮下注用 0.95 mg	有効成分	テデュグルチド (遺伝子組換え)
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87249
提出年月日		令和 5 年 4 月 27 日	

1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
胆嚢・胆道障害	胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍	なし
膵疾患	経口併用薬の吸収促進に伴う副作用	
体液貯留	投薬過誤	
腸閉塞		
消化管ストーマ合併症		
腸ポリープ		
胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍		

1.2 有効性に関する検討事項

なし	
----	--

↓ 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の概要
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
特定使用成績調査 (全例調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項) の作成及び提供
患者向け資材 (レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2021年6月23日 ②2022年9月2日	薬効分類	87249
再審査期間	①10年 ②2022年9月2日～2031年6月22日(残余期間)	承認番号	①30300AMX00295000 ②30400AMX00399000
国際誕生日	2012年8月30日		
販売名	①レベスティブ皮下注用 3.8 mg、②レベスティブ皮下注用 0.95 mg		
有効成分	テデュグルチド(遺伝子組換え)		
含量及び剤形	①1バイアル中にテデュグルチド(遺伝子組換え)として5 mgを含有する凍結乾燥製剤(注射剤) ②1バイアル中にテデュグルチド(遺伝子組換え)として1.25 mgを含有する凍結乾燥製剤(注射剤)		
用法及び用量	通常、テデュグルチド(遺伝子組換え)として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。		
効能又は効果	短腸症候群		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考	2022年9月2日にレベスティブ皮下注用 0.95 mgの剤形について、製造販売承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日

令和5年1月20日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）において、自己投与方法ご説明窓口情報の削除。
2. 医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）において、記載整備及び資材イメージの更新（軽微変更）。

変更理由：

1. 自己投与ご説明窓口に関する情報は RMP 資材以外で周知するため。
2. レベスティブ皮下注用 0.95 mg の発売に伴う記載整備及び資材イメージの差し替えを行うため。

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	
胆嚢・胆道障害	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>レベスティブ皮下注用（以下、本剤）のマウス及びサル反復投与毒性試験において、胆嚢及び胆管の過形成が認められている。本剤により過形成が発現した場合、胆汁の濃縮を引き起こし、胆砂や胆石等のリスクを高める可能性がある。また、GLP-2濃度の上昇はグルカゴンの放出を増加させることが知られており[1]、これにより胆嚢の蠕動が阻害され、胆汁うっ滞及び胆嚢炎のリスクが増加する可能性がある。</p> <p>海外の成人を対象とした第2/3相試験（ALX0600-92001、CL0600-004、CL0600-005、CL0600-020及びCL0600-021。以下、海外成人試験）の統合解析において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で7.4%（14/190例、24件）であった。そのうち、54.2%（13/24件）が重篤であった。海外の成人を対象とした二重盲検試験（CL0600-004及びCL0600-020。以下、海外成人二重盲検試験）の統合解析における胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で4.6%（5/109例）、プラセボ群で1.7%（1/59例）であった。</p> <p>国内の成人を対象とした第3相試験（SHP633-306。以下、国内成人試験）において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で14.3%（1/7例）で、重篤な事象はなかった。</p> <p>海外の小児を対象とした第3相試験（TED-C13-003及びTED-C14-006。以下、海外小児試験）の統合解析において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で2.3%（2/87例、4件）であった。そのうち、25.0%（1/4件）が重篤であった。</p> <p>国内の小児を対象とした第3相試験（SHP633-302。以下、国内小児試験）において、本剤群で胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現はなかった。国内の小児を対象とした第3相継続投与試験（SHP633-305。以下、国内小児継続投与試験）において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群の1歳未満の乳児で50%（1/2例、1件）、1-15歳の小児では発現はなかった。重篤な事象はなかった。</p> <p>本剤の投与により重篤な胆嚢・胆道障害が発現する可能性があり、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。</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として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mgによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	

膵疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は胆汁の濃縮を引き起こし、胆砂と胆石のリスクを高め、膵炎等の膵疾患を発現させるおそれがある。また、本剤のサル反復投与毒性試験において、膵管の過形成が認められている。

海外成人試験の統合解析において、膵疾患関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 5.8% (11/190 例、18 件) であった。そのうち、16.6% (3/18 件) が重篤であった。海外成人二重盲検試験の統合解析における膵疾患関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 2.8% (3/109 例)、プラセボ群で 1.7% (1/59 例) であった。

国内成人試験において、本剤群で膵疾患関連有害事象の発現はなかった。

海外小児試験の統合解析において、本剤群で膵疾患関連有害事象の発現はなかった。

国内小児試験において、本剤群での膵疾患関連有害事象の発現頻度は、1-15 歳の小児で 16.7% (1/6 例)、1 歳未満の乳児では発現はなかった。重篤な事象はなかった。国内小児継続投与試験において、膵疾患関連有害事象の発現頻度は、本剤群の 1-15 歳の小児で 16.7% (1/6 例、1 件)、1 歳未満の乳児で 50.0% (1/2 例、1 件) であった。そのうち、1 歳未満の乳児で報告された 1 件は重篤な事象であった。

本剤の投与により重篤な膵疾患が発現する可能性があり、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。

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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。

【選択理由】

特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。

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として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。

【選択理由】

当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

体液貯留

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の投与により消化管から吸収される水分量が増加することから、体液貯留及びそれに伴う心血管障害を引き起こす可能性がある。

海外成人試験の統合解析において、うっ血性心不全を含む体液貯留関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 25.8% (49/190 例) であった。また、うっ血性心不全の有害事象の発現頻度は、本剤群で 1.6% (3/190 例、4 件) であった。そのうち、50.0% (2/4 件) が重篤であった。海外成人二重盲検試験の統合解析における体液貯留関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 12.8% (14/109 例)、プラセボ群で 8.5% (5/59 例) であった。

国内成人試験において、本剤群で体液貯留関連有害事象の発現はなかった。

海外小児試験の統合解析において、本剤群で頻脈 3.4% (3/87 例) 及び末梢性浮腫 1.1% (1/87 例) がみられた。重篤な事象はなかった。また、うっ血性心不全の有害事象の発現はなかった。

国内小児試験及び国内小児継続投与試験において、本剤群で体液貯留関連有害事象の発現はなかった。

	<p>本剤の投与により重篤な体液貯留及びそれに伴う心血管障害が発現する可能性があり、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。</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として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>腸閉塞</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の投与による腸粘膜の増殖と充血により、腸管の狭窄及び閉塞が引き起こされる可能性が考えられる。</p> <p>海外成人試験の統合解析において、腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 6.8%（13/190 例、20 件）であった。そのうち、50.0%（10/20 件）が重篤であった。海外成人二重盲検試験の統合解析における腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 7.3%（8/109 例）であり、プラセボ群で発現はなかった。</p> <p>国内成人試験において、本剤群で腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現はなかった。</p> <p>海外小児試験の統合解析において、本剤群で重篤なイレウスが 1.1%（1/87 例）にみられた。</p> <p>国内小児試験において、本剤群で腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現はなかった。国内小児継続投与試験において、腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現頻度は、本剤群の 1-15 歳の小児で 16.7%（1/6 例、2 件）、1 歳未満の乳児では発現はなかった。1-15 歳の小児で発現した 2 件はいずれも重篤な事象であった。</p> <p>本剤の投与により重篤な腸管の狭窄及び閉塞が発現する可能性があり、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。</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として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>消化管ストーマ合併症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の投与による腸間膜血流の増加[2]及びそれに伴う粘膜表面積の増加により、消化管ストーマ合併症が引き起こされる可能性が考えられる。</p> <p>海外成人試験の統合解析において、消化管ストーマを有する患者での消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は本剤群で 45.6%（31/68 例、47 件）であった。そのうち、6.4%（3/47 件）が重篤であった。海外成人二重盲検試験の統合解析における消化管ストーマを有する患者での消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 37.8%（17/45 例）、プラセボ群で 13.6%（3/22 例）であった。主な事象はストーマサイズの増大及びストーマ乳頭サイズの増大であった。</p> <p>国内成人試験において、消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 14.3%（1/7 例）であり、重篤な事象はなかった。</p> <p>海外小児試験の統合解析において、消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 6.9%（6/87 例）であり、重篤な事象はなかった。</p> <p>国内小児試験において、本剤群での消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、1-15 歳の小児で 16.7%（1/6 例）、1 歳未満の乳児では発現はなかった。重篤な事象はなかった。国内小児継続投与試験において、消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群の 1-15 歳の小児で 16.7%（1/6 例、1 件）、1 歳未満の乳児では発現はなかった。重篤な事象はなかった。</p> <p>本剤の投与により消化管ストーマ合併症が高頻度で発現する可能性があり、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、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 of 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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。</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として、電子添文の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

腸ポリープ

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は主に腸管に存在する GLP-2 受容体に結合する。本剤の GLP-2 様作用により下流メディエーター（IGF-1、EGF 及び KGF）の分泌を促し[3][4][5]、腸細胞の成長を促進することで腸ポリープを引き起こす可能性がある。非臨床反復投与毒性試験において、小腸、大腸、胃、肝内外胆管、胆嚢及び膵臓に粘膜過形成及び／又は肥大が認められた。また、本剤の2年間がん原性試験において、ラットで胆管及び空腸の良性腫瘍の有意な増加が、マウスで胆嚢の乳頭状腺腫の発現が認められている。

海外成人試験の統合解析において、腸ポリープ関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 6.3%（12/190 例）であった。海外成人二重盲検試験の統合解析における腸ポリープ関連有害事象の発現頻度は、本剤群で 1.8%（2/109 例）、プラセボ群で 1.7%（1/59 例）であった。

国内成人試験において、本剤群で腸ポリープ関連有害事象の発現はなかった。

海外小児試験の統合解析において、本剤群で腸ポリープ関連有害事象の発現はなかった。

国内小児試験及び国内小児継続投与試験において、本剤群で腸ポリープ関連有害事象の発現はなかった。

本剤の投与により腸ポリープが発現する可能性があり、腸ポリープが癌へ移行するリスクを踏まえ、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。

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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。

【選択理由】

特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。

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として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。

【選択理由】

当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の GLP-2 様作用により下流メディエーター（IGF-1、EGF 及び KGF）の分泌を促し[3][4][5]、新生物を含む腸細胞の成長を促進することで良性の上皮腫瘍を引き起こす、又は腫瘍細胞の成長を促進する可能性がある。その作用は胃腸、肝胆道系及び膵臓に限られると考えられる。

本剤は標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で陰性であったが、2年間がん原性試験において、ラットで胆管及び空腸の良性腫瘍の有意な増加が、マウスで胆嚢の乳頭状腺腫及び空腸腺癌の発現が認められている。

海外の成人患者を対象とした長期継続投与試験 CL0600-021 において、腫瘍関連有害事象は本剤群で転移性腺癌、扁平上皮肺癌及び非小細胞性肺癌が各 1 例みられた。いずれも重篤であり、2 例の転帰は死亡であった。国内成人試験、海外小児試験及び国内小児試験において、本剤群で腫瘍関連有害事象は認められていない。国内小児継続投与試験の 1-15 歳の小児において、本剤群で頭部

<p>の皮下腫瘍が1例みられたが、非重篤であり本剤投与下で回復した。1歳未満の乳児では発現はなかった。</p> <p>本剤の投与により胃腸、肝胆道系及び膵臓において良性の上皮腫瘍が発現する又は腫瘍の成長を促進させる可能性があり、重篤な転帰をたどるおそれがある。本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。</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として、電子添文の「2. 禁忌」及び「8. 重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク
<p>胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の GLP-2 様作用により下流メディエーター（IGF-1、EGF 及び KGF）の分泌を促し[3][4][5]、新生物を含む腸細胞の成長を促進することで良性の上皮腫瘍を引き起こす、又は腫瘍細胞の成長を促進する可能性がある。その作用は胃腸、肝胆道系及び膵臓に限られると考えられるが、それら以外の臓器を含む一般的な良性及び悪性腫瘍の成長を促進する可能性は否定できない。</p> <p>海外の成人患者を対象とした長期継続投与試験 CL0600-021 において、腫瘍関連有害事象は本剤群で転移性腺癌、扁平上皮肺癌及び非小細胞性肺癌が各1例みられた。いずれも重篤であり、2例の転帰は死亡であった。国内成人試験、海外小児試験及び国内小児試験において、本剤群で腫瘍関連有害事象は認められていない。国内小児継続投与試験の1-15歳の小児において、本剤群で頭部の皮下腫瘍が1例みられたが、非重篤であり本剤投与下で回復した。1歳未満の乳児では発現はなかった。</p> <p>本剤の薬理作用による増殖性作用は胃腸、肝胆道系及び膵臓に限られると考えられるものの、胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の一般的な良性及び悪性腫瘍の成長を促進する可能性は否定できず、重篤な転帰をたどるおそれがある。本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し、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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下及び長期投与時の発現頻度及び重篤性等を確認するため。</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として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
経口併用薬の吸収促進に伴う副作用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の投与により腸管の吸収を改善することで、経口併用薬の吸収量が増加する可能性がある。特に漸増投与が必要な薬剤又は治療域が狭い薬剤を併用する際には、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し、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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下における発現状況を把握するため。</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として、電子添文の「10. 相互作用」の項に記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
投薬過誤	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は体重換算により投与量を調整する必要があること、1日1回皮下投与する製剤であること、及び医師の指導のもと自己投与も認められていることから、より慎重な適正使用が求められる。投薬過誤が本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し、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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、使用実態下における発現状況を把握するため。</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として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「14. 適用上の注意」の項に記載し、注意喚起する。

	<ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）及び患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

重要な不足情報
該当なし

参考文献

- [1] Christensen M, Knop FK, Vilsboll T, et al. Glucagon-like peptide-2, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, stimulates glucagon release in patients with type 1 diabetes. Regul Pept 2010;163:96-101.
- [2] Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, et al. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. Scand J Gastroenterol 2009;44:314-319.
- [3] Wallis K, Walters JR, Gabe S. Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12(5):526-532.
- [4] Orskov C, Hartmann B, Poulsen SS, et al. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. Regul Pept 2005;124:105-112.
- [5] Yusta B, Huang L, Munroe D, et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. Gastroenterology 2000;119:744-755.

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。</p> <p>本剤は、新規作用機序の薬剤であることから、予測できない副作用の発現には特に留意し、頻回の副作用集積評価を実施し、安全対策について検討する。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>「胆嚢・胆道障害」、「膵疾患」、「体液貯留」、「腸閉塞」、「消化管ストーマ合併症」、「腸ポリープ」、「胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍」、「胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍」、「経口併用薬の吸収促進に伴う副作用」、「投薬過誤」</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療の使用実態下での短腸症候群患者に対するレバスティブの長期使用時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間^{注1)}：レバスティブ皮下注用 3.8 mg の販売開始日～全例調査の承認条件解除時</p> <p>患者登録期間^{注1)}：レバスティブ皮下注用 3.8 mg の販売開始日～全例調査の承認条件解除時^{注2)}</p> <p>注1) 倫理的無償供給によりレバスティブ皮下注用 3.8 mg が投与された患者については、無償供給期間（承認取得日から薬価基準収載の前日まで）を含む。</p> <p>注2) 患者登録が予定症例数（120例）に到達することから、2022年8月17日までに本剤が投与された症例について調査票の作成及び提出を依頼し、2022年8月18日以降に本剤が投与開始された症例については調査票の作成及び提出を必要としない患者登録とする。ただし、全例調査の承認条件が解除されるまでは患者登録を継続し、必要に応じて調査票を回収して適切な情報を入手できる体制を維持する。</p> <p>予定症例数：120例</p> <p>予定安全性解析対象例数：120例</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は36ヵ月間。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本調査で対象とする安全性検討事項のうち、臨床試験で十分に確認されていない「胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍」及び「胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍」を基に予定症例数を検討した。</p> <p>腫瘍関連有害事象は海外の第3相試験の継続長期投与試験である CL0600-021 試験で3例（3.4%）発現が認められており、本調査では国内の日常診療の使用実態下において腫瘍関連有害事象を1例以上収集する症例数を設定した。発現頻度3.4%の腫瘍関連有害事象を95%の確率で1例検出するための必要症例数は87例であり、3年間の観察期間における年間脱落率を10%と想定して本調査の目標症例数を120例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>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ため。</p> <p>中間集計実施6ヵ月後（中間報告書作成時）：本調査で得られた安全性、有効性を早期に評価、分析するため、120例の本剤投与6ヵ月後時点のデータが集積された時点で実施し、中間報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>調査終了9ヵ月後（最終報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、最終報告書を作成のうえ、提出する。</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】</p> <p>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。</p>	

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">・ 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する。・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 「胆嚢・胆道障害」、「膵疾患」、「体液貯留」、「腸閉塞」、「消化管ストーマ合併症」、「腸ポリープ」、「胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍」、「胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍」、「経口併用薬の吸収促進に伴う副作用」、「投薬過誤」</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、上記安全性検討事項の発現状況を早期検出及び適切な診断・治療のための情報並びに投与方法に関する情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mgによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 「胆嚢・胆道障害」、「膵疾患」、「体液貯留」、「腸閉塞」、「消化管ストーマ合併症」、「腸ポリープ」、「胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍」、「経口併用薬の吸収促進に伴う副作用」、「投薬過誤」</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状及び検査項目について、患者の確実な理解を促すための情報を提供する。 また、本剤を自己投与にて使用する際の適正使用について、患者の理解を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して、提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	

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				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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
市販直後調査（レベスティブ皮下注用 3.8 mg）	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済（2022 年 4 月提出）
特定使用成績調査（全例調査）	120 例／120 例	安全性定期報告時	実施中	
		中間集計実施 6 ヶ月後（中間報告書作成時）		中間集計実施 6 ヶ月後（中間報告書作成時）
		調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）		調査終了 9 ヶ月後（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

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
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
市販直後調査（レベスティブ皮下注用 3.8 mg）による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8 mg・0.95 mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中