

**2024年2月改訂（第4版）
*2023年2月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号	872499
------------	--------

	承認番号	販売開始
3mg	30200AMX00513000	2021年2月
7mg	30200AMX00514000	
14mg	30200AMX00515000	

2型糖尿病治療剤 経口GLP-1受容体作動薬
セマグルチド（遺伝子組換え）

リベルサス[®]錠3mg
リベルサス[®]錠7mg
リベルサス[®]錠14mg

Rybelsus[®] tablets

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

劇薬
処方箋医薬品^(注)

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、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔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

販売名	リベルサス錠 3mg	リベルサス錠 7mg	リベルサス錠 14mg
有効成分	1錠中セマグルチド（遺伝子組換え） 3mg	1錠中セマグルチド（遺伝子組換え） 7mg	1錠中セマグルチド（遺伝子組換え） 14mg
添加剤	サルカプロザートナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム		

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	リベルサス錠 3mg	リベルサス錠 7mg	リベルサス錠 14mg	
性状・剤形	白色～淡黄色の錠剤（楕円形）			
外形	表面	3	7	14
	長径：13.5mm、短径：7.5mm			
	裏面	NOVO	NOVO	NOVO
	側面	厚さ：6mm		
重量	400.7mg	404.7mg	411.7mg	
識別コード	3 novo	7 novo	14 novo	

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、セマグルチド（遺伝子組換え）として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果が不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水（約120mL以下）とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。〔16.2.1-16.2.3参照〕
- 7.2 本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。〔16.2.1参照〕
- 7.3 投与を忘れた場合はその日は投与せず、翌日投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.2 本剤の消失半減期は長く、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。〔16.1参照〕
- 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。〔9.1.3、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 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。
- 8.6 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。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.7 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。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- ** 8.8 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。
- 8.9 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。〔15.2.1参照〕
- * 8.10 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。〔11.1.3参照〕
- ** 8.11 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、ウゴービ等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤と併用しないこと。
- 8.12 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 肺炎の既往歴のある患者

[8.6、8.7、11.1.2 参照]

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度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。

9.1.3 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]

9.1.4 胃摘出術を受けた患者

他剤での治療を考慮すること。本剤は主に胃において吸収されるため、有効性が減弱する可能性がある。[16.2.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦、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。

皮下投与用セマグルチドを用いた動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットで約 0.6 倍、ウサギで約 0.5 倍、サルで約 5.6～8.6 倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加¹⁾、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加²⁾、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加^{3), 4)}）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4、15.2.2 参照]

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。

皮下投与用セマグルチドを用いた動物試験において、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母乳中の児への影響に関するデータはない。[15.2.2 参照]

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。一般に生理機能が低下していることが多い。[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	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
レボチロキシン製剤	本剤との併用時に、レボチロキシン単回併用後のチロキシン総曝露量（AUC、内因性値で補正）が 33%増大したとの報告がある。併用時には甲状腺パラメータのモニタリングを検討すること。	レボチロキシンの曝露量の増加は、セマグルチドによる胃内容排出の遅延によると考えられる。

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、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に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、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.6 参照]

11.1.2 急性肺炎（0.1%）

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、肺炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.6、8.7、9.1.1 参照]

* 11.1.3 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）

[8.10 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
* 免疫系障害				過敏症（発疹、じん麻疹等）
代謝及び栄養障害		食欲減退		
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
眼障害		糖尿病網膜症		
心臓障害				心拍数増加 ^{注1}
** 胃腸障害	悪心、下痢	便秘、嘔吐、腹部不快感、腹痛、消化不良、上腹部痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患	鼓腸、胃炎、おこび	胃排出遅延
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態			疲労、無力症	
臨床検査 ^{注2}		リパーゼ増加	体重減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アミラーゼ増加	

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は吸湿性が強いいため、服用直前に PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

** 14.1.3 本剤は吸湿性が強く、PTP シートで防湿しているため、原則としてミシン目以外の場所で切り離さないこと。やむを得ず切り離す場合には、PTP シートのポケット部分を破損しないようにすること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウス及びラットを用いたセマグルチドのがん原性試験

皮下投与用セマグルチドを用いたラット⁵⁾及びマウス⁶⁾における2年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量(最大臨床用量でのAUC比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約2.8倍)で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

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。[8.9参照]

15.2.2 サルカプロザートナトリウムの非臨床評価

本剤は胃で崩壊・吸収される。吸収は錠剤表面の周辺部に限定される。サルカプロザートナトリウムによる局所でのpH緩衝作用により、セマグルチドの急速な酵素的分解を防ぐことができる⁷⁾。

マウス、ラット及びサルにおける反復投与毒性試験において、最大臨床用量でのC_{max}(非結合型)の276倍を超える用量を投与した場合に、嗜眠、呼吸異常、運動失調、異常姿勢、活動性の低下、身体緊張の低下、反射の低下等の一般状態変化又は死亡が認められている⁸⁾。

授乳ラットでサルカプロザートナトリウム又は代謝物の乳汁への移行が報告されている⁹⁾。

ラットでサルカプロザートナトリウムの胎盤通過性が認められ、胎児組織に達することが報告されている⁹⁾。ラットにおける生殖発生毒性試験からは、新生児の発達に対する影響は認められていない⁸⁾。[9.5、9.6参照]

16. 薬物動態

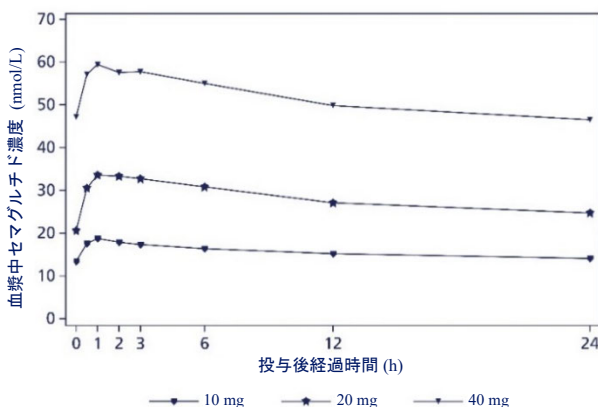
16.1 血中濃度

反復経口投与後の薬物動態

日本人健康男性被験者(17例)を対象に、1日1回本剤各用量を6時間以上絶食及び2時間以上絶飲後120mLの水で28日間反復投与(投与後30分間絶食)したときのセマグルチドの曝露量(幾何平均)は、以下のとおりであった¹⁰⁾。

用量	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
10mg	19.05 (62.07)	374.03 (59.17)	1.0 [0.5, 2.0]	—
20mg	34.74 (46.26)	675.94 (43.84)	1.0 [0.5, 6.0]	—
40mg	61.56 (38.52)	1234.37 (36.99)	1.0 [0.0, 6.0]	161.11 (9.91)

幾何平均(CV%)、t_{max}は中央値[範囲]、—:未算出



日本人健康男性被験者における定常状態での平均セマグルチド濃度の推移

2型糖尿病患者2431例(うち日本人531例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、日本人被験者における本剤3mg、7mg及び14mgの1日1回経口投与後の定常状態の平均セマグルチド濃度は、それぞれ約3.6 nmol/L、約8.4 nmol/L及び約16.7 nmol/Lと推定された。[8.2参照]

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤は、セマグルチドの吸収を促進するサルカプロザートナトリウムを含有している。経口投与後にセマグルチドは主に胃で吸収される。本剤を食事又は他の錠剤と同時に服用した場合にはセマグルチドの吸収は低下する。また、飲水量、本剤服用後の絶食時間及びサルカプロザートナトリウムの投与量もセマグルチドの吸収に影響を及ぼす。

母集団薬物動態解析の結果に基づき、経口投与後のセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティは約1%と推定された。[7.1、7.2、9.1.4参照]

16.2.2 食事の影響

健康被験者を対象に、1日1回本剤5mgを5日間投与後に本剤10mgを5日間反復経口投与したときのセマグルチドの曝露量は絶食下投与では以下のとおりであった。一方、食後投与した26例中14例ではいずれの時点でも定量下限を超える濃度は認められなかった¹¹⁾(外国人データ)。[7.1参照]

投与群	飲水量 (mL)	投与後 絶食時間 (min)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)
6時間 絶食	120	30	26	15.53±6.46	296.90±124.51	1.00 [0.50, 4.00]
10時間 絶食	240	240	26	29.18±28.69	554.50±546.71	1.75 [0.50, 6.02]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]

16.2.3 絶食時間及び飲水量の影響

健康男性被験者を対象に、1日1回本剤10mgを10日間反復経口投与したときのセマグルチドの曝露量は投与後絶食時間、飲水量別では以下のとおりであった¹²⁾(外国人データ)。[7.1参照]

飲水量 (mL)	投与後 絶食時間 (min)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)
50	15	20	12.6±10.74 ^{a)}	254.9±227.98 ^{a)}	0.5[0.5, 3.0] ^{a)}
	30	20	21.3±10.43	422.0±220.57	1.0[0.5, 4.0]
	60	20	21.8±11.70 ^{b)}	439.6±243.87 ^{b)}	1.5[0.5, 4.0] ^{b)}
	120	19	33.4±16.87 ^{b)}	685.9±333.89 ^{b)}	2.3[0.5, 12.0] ^{b)}
120	15	19	11.2±7.28	221.7±140.06	0.5[0.5, 6.1]
	30	20	16.8±5.84	338.5±114.95	1.0[0.5, 12.0]
	60	20	32.5±29.07 ^{a)}	634.9±517.68 ^{a)}	1.5[0.5, 6.0] ^{a)}
	120	20	32.9±15.15 ^{b)}	668.6±333.13 ^{b)}	2.0[1.0, 4.0] ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]

a) 19例 b) 18例

健康男性被験者を対象に、本剤10mgを単回経口投与(投与後4時間絶食、投与2時間後に水200mLを飲水)したときのセマグルチドの曝露量は、飲水量別では以下のとおりであった¹³⁾(外国人データ)。

飲水量 (mL)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L)	t _{max} (h)
50	24	10.5±6.8	171.8±114.8	1.5 [0.5, 3.0]
240	26	7.9±8.0	129.3±142.0	1.5 [0.5, 4.0] ^{a)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]

a) 23例

16.3 分布

2型糖尿病患者における分布容積は約8Lと推定された(外国人データ)。セマグルチドの血漿中のアルブミンに対する*in vitro*結合率は99%超であった^{14)、15)}。

16.4 代謝

³Hでラベル化したセマグルチド0.5mgを健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、セマグルチドはペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された(外国人データ)¹⁶⁾。セマグルチドは、CYP分子種に対して臨床問題となる誘導(CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5)あるいは阻害作用(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)を示さなかった^{17)、18)}(外国人データ、*in vitro*試験)。

16.5 排泄

³Hでラベル化したセマグルチド0.5mgを健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、最大56日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は53.0%及び18.6%であった。総投与放射能のうち、セマグルチド未変化体の尿中放射能排泄率は3.12%であった(外国人データ)¹⁶⁾。

また、セマグルチドは、ヒトトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2)に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった¹⁹⁾(外国人データ、*in vitro*試験)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者

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（Ccr）による分類）における本剤 10 日間経口投与後（本剤 5mg を 5 日間投与後に本剤 10mg を 5 日間投与）の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（Ccr 90mL/min 以上）と比較検討した結果を以下に示す²⁰⁾（外国人データ）。

腎機能	AUC _{0-24h}	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 60~89mL/min)	1.37 [0.91; 2.06]	1.39 [0.93; 2.06]
中等度/正常 (中等度: Ccr 30~59mL/min)	1.13 [0.69; 1.84]	1.20 [0.75; 1.93]
重度/正常 (重度: Ccr 15~29mL/min)	0.61 [0.42; 0.88]	0.61 [0.42; 0.87]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする被験者)	1.02 [0.59; 1.79]	1.06 [0.61; 1.84]

症例数: 正常 24 例、軽度 12 例、中等度 12 例、重度 12 例、末期 11 例
注: 比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.2 肝機能障害被験者

肝機能障害の程度の異なる被験者（Child-Pugh scores に基づく分類）における本剤 10 日間経口投与後（本剤 5mg を 5 日間投与後に本剤 10mg を 5 日間投与）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²¹⁾（外国人データ）。

肝機能	AUC _{0-24h}	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)	0.91 [0.60; 1.40]	0.92 [0.60; 1.40]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh 分類 B)	0.87 [0.57; 1.31]	0.85 [0.55; 1.30]
重度/正常 (重度: Child-Pugh 分類 C)	0.90 [0.61; 1.32]	0.88 [0.61; 1.28]

症例数: 正常 22 例、軽度 11 例、中等度 12 例、重度 7 例
注: 比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者

2 型糖尿病患者 2431 例（うち日本人 531 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65 歳未満に対する 65 歳以上~75 歳未満及び 75 歳以上の定常状態の平均血漿中セマグルチド濃度の比と 90%信頼区間は 0.95 [0.89; 1.01] 及び 1.02 [0.90; 1.17] と推定された。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

本剤の併用投与による、リシノプリル、ワルファリン、メトホルミン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、フロセミド、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} への臨床的に問題となる影響はみられなかった。本剤の併用投与時、レボチロキシンの単回投与後にチロキシンの（内因性で補正）の AUC の増大がみられた（33%）が、C_{max} への影響はみられなかった。セマグルチドの AUC 及び C_{max} に、オメプラゾールとの併用による臨床的に問題となる影響はみられなかった（外国人データ）。[10.2 参照]

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響^{22)~25)}

被相互作用薬 ^{a,b}	N	AUC ^c 比 ^e [90%信頼区間]	C _{max} ^d 比 ^e [90%信頼区間]
リシノプリル (20mg)	46	1.07 [0.99; 1.15]	0.96 [0.88; 1.06]
S-ワルファリン (25mg)	46	1.08 [1.04; 1.12]	0.88 [0.83; 0.94]
R-ワルファリン (25mg)	46	1.11 [1.06; 1.15]	0.91 [0.86; 0.96]
メトホルミン (850mg)	31	1.32 [1.23; 1.43]	0.98 [0.90; 1.06]
ジゴキシン (500 µg)	31	1.03 [0.96; 1.11]	0.98 [0.89; 1.09]
エチニルエストラジオール (0.03mg)	25	1.06 [1.01; 1.10]	0.97 [0.90; 1.05]
レボノルゲストレル (0.15mg)	25	1.06 [0.97; 1.17]	0.95 [0.87; 1.05]
フロセミド (40mg)	39	1.28 [1.16; 1.42]	0.66 [0.53; 0.82]
ロスバスタチン (20mg)	33	1.41 [1.24; 1.60]	1.10 [0.94; 1.28]
レボチロキシンの (600 µg) ^f	43	1.33 [1.25; 1.42]	0.88 [0.81; 0.94]

a. リシノプリル、ワルファリン、ジゴキシン、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシンの単回投与、メトホルミン（1 日 2 回、3.5 日間）、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（1 日 1 回、8 日間）は反復投与。b. 本剤 20mg（リシノプリル、ワルファリン、メトホルミン及びジゴキシン）、本剤 14mg（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシンの併用投与）を定常状態において相互作用薬として投与。c. AUC_{0-inf}: リシノプリル、S-ワルファリン、R-ワルファリン、ジゴキシン、フロセミド及びロスバスタチン、AUC_{0-12h}: メトホルミン、AUC_{0-24h}: エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、ベースラインで補正した AUC_{0-48h}: レボチロキシンの。d. レボチロキシンのベースラインで補正した C_{max}。e. 比（本剤と併用あり/なし）の推定値。f. ベースラインで補正した総チロキシン。

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬（オメプラゾール）の影響²⁶⁾

被相互作用薬 ^{a,b}	N	AUC _{0-24h} 比 ^c [95% 信頼区間]	C _{max} 比 ^c [95% 信頼区間]
本剤 (10mg)	26/27	1.13 [0.84; 1.53]	1.16 [0.85; 1.57]

a. 本剤反復投与（本剤 5mg を 5 日間投与後に本剤 10mg を 5 日間投与）。b. オメプラゾール 40mg（10 日間）を相互作用薬として投与。c. 比（オメプラゾールと併用あり/なし）の推定値。N: 解析に含めたオメプラゾールと併用あり/なしの症例数。

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: プラセボ対照二重盲検、実薬対照非盲検比較試験（第 II/III 相国内試験）

経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者 243 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 3mg、本剤 7mg、本剤 14mg の 1 日 1 回経口投与、リラグルチド 0.9mg の 1 日 1 回皮下投与又はプラセボの 1 日 1 回経口投与を 52 週間実施した（本剤 3mg 群: 49 例、本剤 7mg 群: 49 例、本剤 14mg 群: 48 例、リラグルチド 0.9mg 群: 48 例、プラセボ群: 49 例）。経口糖尿病薬の単独療法を実施していた被験者は、経口糖尿病薬のウォッシュアウト後に本剤の投与を開始した。本剤は 1 日 1 回 3mg で投与を開始した。用量漸増は 4 週間ごととし、7mg 及び 14mg の用量にはそれぞれ投与開始から 4 週後及び 8 週後に到達するように設定した。本剤は、空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口投与した。26 週における HbA1c の結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤 3mg	本剤 7mg	本剤 14mg	リラグルチド ^a 0.9mg	プラセボ
ベースライン ^a	8.1±0.8 (49)	8.3±1.0 (49)	8.0±0.9 (48)	8.3±0.8 (48)	8.3±1.1 (49)
26 週までの変化量 ^a	-1.1±0.8 (43)	-1.7±0.8 (45)	-1.7±0.8 (44)	-1.4±1.1 (45)	-0.2±0.7 (41)
群差(本剤-リラグルチド ^a 0.9mg) ^b [95%信頼区間]	0.3 [-0.0; 0.6]	-0.1 [-0.4; 0.2]	-0.3 [-0.6; -0.0]	-	-
群差(本剤-プラセボ) ^b [95%信頼区間]	-1.1 [-1.4; -0.8]	-1.5 [-1.7; -1.2]	-1.7 [-2.0; -1.4]	-	-

追加の糖尿病薬を使用することなく治療投与下で得られた観測値に基づく。
a: 平均±標準偏差（症例数）、b: 各群の差は繰返し測定に対する混合モデルを用いて推定した。

52 週において、HbA1c のベースラインからの変化量（平均±標準偏差）は、本剤 3mg 群で-1.0±0.9%、本剤 7mg 群で-1.4±0.9%、本剤 14mg 群で-1.5±0.8%、リラグルチド 0.9mg 群で-1.3±1.0%及びプラセボ群で 0.1±0.7%であった。リラグルチド 0.9mg 群との群差の推定値は、本剤 3mg 群で 0.2%（95%信頼区間: -0.1; 0.6）、本剤 7mg 群で-0.2%（95%信頼区間: -0.5; 0.2）及び本剤 14mg 群で-0.4%（95%信頼区間: -0.8; 0.0）であった。プラセボとの群差の推定値は、本剤 3mg で-1.3%（95%信頼区間: -1.7; -0.9）、本剤 7mg で-1.7%（95%信頼区間: -2.1; -1.3）及び本剤 14mg で-1.9%（95%信頼区間: -2.3; -1.5）であった。

ベースラインから 26 週までの体重の変化量（平均±標準偏差）は、本剤 3mg 群で-0.4±1.9kg（ベースラインの平均: 71.4kg）、本剤 7mg 群で-1.2±1.9kg（ベースラインの平均: 71.3kg）、本剤 14mg 群で-2.4±3.0kg（ベースラインの平均: 68.0kg）、リラグルチド 0.9mg 群で 0.1±1.6kg（ベースラインの平均: 74.7kg）及びプラセボ群で-1.1±1.6kg（ベースラインの平均: 70.3kg）であった。ベースラインから 52 週までの体重の変化量（平均±標準偏差）は、本剤 3mg 群で 0.0±2.4kg、本剤 7mg 群で-0.8±2.1kg、本剤 14mg 群で-2.9±3.9kg、リラグルチド 0.9mg 群で 0.5±2.0kg 及びプラセボ群で-1.0±1.7kg であった。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖²³⁾は本剤の各用量群及びプラセボ群では認められなかったが、リラグルチド 0.9mg 群では 2 例 2 件報告された²⁷⁾。[11.1.1 参照]

注) 重大な低血糖（米国糖尿病学会分類による）又は低血糖症を伴う血糖値（血漿）が 56mg/dL 未満の低血糖。

17.1.2 単独療法: プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相国際共同試験）

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 703 例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤 3mg、本剤 7mg、本剤 14mg の 1 日 1 回経口投与又はプラセボの 1 日 1 回経口投与を 26 週間実施した（本剤 3mg 群: 175 例（日本人: 29 例）、本剤 7mg 群: 175 例（日本人: 29 例）、本剤 14mg 群: 175 例（日本人: 28 例）、プラセボ群: 178 例（日本人: 30 例））。本剤は 1 日 1 回 3mg で投与を開始した。用量漸増は 4 週間ごととし、7mg 及び 14mg の用量にはそれぞれ投与開始から 4 週後及び 8 週後に到達するように設定した。本剤は、空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コッ

ブ半分以下の水と共に経口投与した。主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に関して、本剤単独療法のすべの用量でプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001)。

HbA1c (%)	本剤 3mg	本剤 7mg	本剤 14mg	プラセボ
ベースライン ^a	7.9±0.7 (175)	8.0±0.6 (175)	8.0±0.7 (175)	7.9±0.7 (178)
26 週までの変化量 ^a	-0.9±1.2 (167)	-1.3±1.0 (160)	-1.5±1.0 (160)	-0.3±1.2 (168)
群差(本剤-プラセボ) ^b [95%信頼区間]	-0.6 [-0.8; -0.4]	-0.9 [-1.1; -0.6]	-1.1 [-1.3; -0.9]	-

治療薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の使用の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: 群差は、HbA1c の欠測値を多重補完法を用いて補完後、共分散分析を用いて推定した。

ベースラインから 26 週までの体重の変化量 (平均±標準偏差) は、本剤 3mg 群で-1.5±3.3kg (ベースラインの平均: 86.9kg)、本剤 7mg 群で-2.6±4.1kg (ベースラインの平均: 89.0kg)、本剤 14mg 群で-4.0±4.2kg (ベースラインの平均: 88.1kg) 及びプラセボ群で-1.4±3.5kg (ベースラインの平均: 88.6kg) であった。

重大な低血糖は 1 件報告された (本剤 7mg 群)。重大な又は血糖値確定 (56mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 3mg 群で 5 例 5 件、本剤 7mg 群で 2 例 2 件、本剤 14mg 群で 1 例 1 件、プラセボ群で 1 例 1 件報告された²⁸⁾。[11.1.1 参照]

17.1.3 併用療法：メトホルミンのみ又はメトホルミンとスルホニルウレア剤の両剤との併用、実薬対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

2 型糖尿病患者 1864 例を対象に無作為割り付けを行い、メトホルミンのみ又はメトホルミンとスルホニルウレア剤の両剤による併用療法に追加して、二重盲検下で本剤 3mg、本剤 7mg 又は本剤 14mg の 1 日 1 回経口投与、あるいはシタグリブチン 100mg の 1 日 1 回経口投与を 78 週間実施した (本剤 3mg 群: 466 例 (日本人: 52 例)、本剤 7mg 群: 466 例 (日本人: 52 例)、本剤 14mg 群: 465 例 (日本人: 51 例)、シタグリブチン 100mg 群: 467 例 (日本人: 52 例))。本剤は 1 日 1 回 3mg で投与を開始した。用量漸増は 4 週間ごととし、7mg 及び 14mg の用量にはそれぞれ投与開始から 4 週後及び 8 週後に到達するように設定した。本剤は、空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口投与した。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に関して、本剤 7mg 及び本剤 14mg のシタグリブチン 100mg に対する非劣性が検証された (非劣性マージン: 0.3%)。本剤 3mg のシタグリブチン 100mg に対する非劣性は示されなかった (下表参照)。

HbA1c (%)	本剤 3mg	本剤 7mg	本剤 14mg	シタグリブチン 100mg
ベースライン ^a	8.3±1.0 (466)	8.4±1.0 (465)	8.3±0.9 (465)	8.3±0.9 (467)
26 週までの変化量 ^a	-0.6±1.0 (435)	-1.1±1.1 (438)	-1.3±1.0 (436)	-0.8±0.9 (446)
群差(本剤-シタグリブチン 100mg) ^b [95%信頼区間]	0.2 [0.1; 0.3]	-0.2 [-0.4; -0.1]	-0.5 [-0.6; -0.4]	-

治療薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の使用の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: 群差は、HbA1c の欠測値を多重補完法を用いて補完後、共分散分析を用いて推定した。本剤群のみに、0.3% (非劣性マージン) が補完値に加えられた。

78 週における日本人でのメトホルミン単剤との併用結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤 3mg	本剤 7mg	本剤 14mg	シタグリブチン 100mg
ベースライン ^a	8.0±1.0 (40)	8.2±0.9 (39)	8.1±0.8 (38)	8.0±0.8 (40)
78 週までの変化量 ^a	-0.7±0.9 (38)	-1.2±1.1 (39)	-1.5±0.9 (37)	-0.8±0.9 (39)
群差(本剤-シタグリブチン 100mg) ^b [95%信頼区間]	0.1 [-0.2; 0.5]	-0.2 [-0.6; 0.1]	-0.6 [-1.0; -0.2]	-

治療薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の使用の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: 群差は、HbA1c の欠測値を多重補完法を用いて補完後、共分散分析を用いて推定した。

全集団において、本剤 14mg 群で 1 件及びシタグリブチン 100mg 群で 4 例 4 件の重大な低血糖が報告された。重大な又は血糖値確定 (56mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 3mg 群で 23 例 56 件、本剤 7mg 群で 24 例 42 件、本剤 14mg 群で 36 例 60 件、シタグリブチン 100mg 群で 39 例 76 件報告された²⁹⁾。[11.1.1 参照]

17.1.4 併用療法：メトホルミンのみ又はメトホルミンと SGLT2 阻害剤の両剤との併用、実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

2 型糖尿病患者 711 例を対象に無作為割り付けを行い、メトホルミンのみ又はメトホルミンと SGLT2 阻害剤の両剤との併用療法に追加して、ダブルダミー法による二重盲検下で本剤 14mg の 1 日 1 回経口投与、リラグルチド 1.8mg の 1 日 1 回皮下投与あるいはプラセボの 1 日 1 回投与を 52 週間実施した (本剤 14mg 群: 285 例 (日本人: 31 例)、リラグルチド 1.8mg 群: 284 例 (日本人: 29 例)、プラセボ群: 142 例 (日本人: 15 例))。本剤は 1 日 1 回 3mg で投与を開始した。用量漸増は 4 週間ごととし、14mg の用量には投与開始から 8 週後に到達するように設定した。本剤は、空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口投与した。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に関して、本剤 14mg のプラセボに対する優越性 (p<0.0001) 及びリラグルチド 1.8mg に対する非劣性 (非劣性マージン: 0.4%) が検証された。

HbA1c (%)	本剤 14mg	リラグルチド 1.8mg	プラセボ
ベースライン ^a	8.0±0.7 (285)	8.0±0.7 (284)	7.9±0.7 (142)
26 週までの変化量 ^a	-1.2±0.9 (278)	-1.1±0.9 (272)	-0.1±0.7 (134)
群差(本剤-リラグルチド 1.8mg) ^b [95%信頼区間]	-0.1 [-0.3; 0.0]	-	-
群差(本剤-プラセボ) ^b [95%信頼区間]	-1.1 [-1.2; -0.9]	-	-

治療薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の使用の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: 群差は、HbA1c の欠測値を多重補完法を用いて補完後、共分散分析を用いて推定した。非劣性の解析では、本剤群のみに、0.4% (非劣性マージン) が補完値に加えられた。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定 (56mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 14mg 群で 2 例 2 件、リラグルチド 1.8mg 群で 7 例 9 件、プラセボ群で 3 例 3 件報告された³⁰⁾。[11.1.1 参照]

17.1.5 併用療法：インスリンとの併用又はインスリンとメトホルミンとの併用、プラセボ対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

メトホルミン併用又は非併用下でのインスリンによる治療 (Basal インスリン、混合インスリン又は Basal-Bolus 療法) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 731 例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で経口投与による本剤 3mg、本剤 7mg 又は本剤 14mg の 1 日 1 回あるいはプラセボの 1 日 1 回の追加投与を 52 週間実施した (本剤 3mg 群: 184 例 (日本人: 49 例)、本剤 7mg 群: 182 例 (日本人: 48 例)、本剤 14mg 群: 181 例 (日本人: 47 例)、プラセボ群: 184 例 (日本人: 50 例))。本剤は 1 日 1 回 3mg で投与を開始した。用量漸増は 4 週間ごととし、7mg 及び 14mg の用量にはそれぞれ投与開始から 4 週後及び 8 週後に到達するように設定した。本剤は、空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口投与した。なお、低血糖のリスクを低減するために併用投与開始時のインスリン用量を 20% 減量した。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に関して、本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001)。

HbA1c (%)	本剤 3mg	本剤 7mg	本剤 14mg	プラセボ
ベースライン ^a	8.2±0.7 (184)	8.2±0.7 (182)	8.2±0.7 (181)	8.2±0.7 (184)
26 週までの変化量 ^a	-0.5±1.0 (176)	-1.0±1.1 (174)	-1.3±1.1 (173)	-0.1±0.9 (176)
群差(本剤-プラセボ) ^b [95%信頼区間]	-0.5 [-0.7; -0.3]	-0.9 [-1.1; -0.7]	-1.2 [-1.4; -1.0]	-

治療薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の使用の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: 群差は、HbA1c の欠測値を多重補完法を用いて補完後、共分散分析を用いて推定した。

52 週において、HbA1c のベースラインからの変化量 (平均±標準偏差) は、本剤 3mg 群で-0.6±1.0%、本剤 7mg 群で-0.9±1.1%、本剤 14mg 群で-1.2±1.0%及びプラセボ群で-0.2±0.8%であった。

重大な低血糖は、本剤 3mg 群で 5 例 5 件、本剤 7mg 群で 1 件、本剤 14mg 群で 2 例 2 件及びプラセボ群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定 (56mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 3mg 群で 52 例 196 件、本剤 7mg 群で 47 例 180 件、本剤 14mg 群で 48 例 147 件及びプラセボ群で 54 例 156 件報告された³¹⁾。[11.1.1 参照]

- 11) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9924-4154) (2020 年 6 月 29 日承認, CTD2.7.2.3)
- 12) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9924-3794) (2020 年 6 月 29 日承認, CTD2.7.2.3)
- 13) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9924-3957) (2020 年 6 月 29 日承認, CTD2.7.2.3)
- 14) Marbury T.C., et al. : Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (11) : 1381-90
- 15) Jensen L., et al. : Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (4) : 998-1005
- 16) Jensen L., et al. : Eur J Pharm Sci; 2017; 104 : 31-41
- 17) 社内資料：酵素誘導 (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7)
- 18) 社内資料：酵素阻害 (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7)
- 19) 社内資料：トランスポーター阻害 (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7)
- 20) Granhall C., et al. : Clin Pharmacokinet. 2018; 57 (12) : 1571-80
- 21) Bækdal T. A., et al. : J Clin Pharmacol. 2018; 58 (10) : 1314-23
- 22) Bækdal T. A., et al. : Clin Pharmacokinet. 2019; 58 (9) : 1193-203
- 23) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9924-4249) (2020 年 6 月 29 日承認, CTD2.7.2.3)
- 24) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9924-4250) (2020 年 6 月 29 日承認, CTD2.7.2.3)
- 25) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9924-4279) (2020 年 6 月 29 日承認, CTD2.7.2.3)
- 26) Bækdal T. A., et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018; 14 (8) : 869-77
- 27) Yamada Y., et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (5) : 377-91
- 28) Aroda V.R., et al. : Diabetes Care. 2019; 42 (9) : 1724-32
- 29) Rosenstock J., et al. : JAMA. 2019; 321 (15) : 1466-80
- 30) Pratley R., et al. : Lancet. 2019; 394 (10192) : 39-50
- 31) Zinman B., et al. : Diabetes Care. 2019; 42 (12) : 2262-71
- 32) Yabe D., et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (5) : 392-406
- 33) 社内資料：db/db マウスにおける体重、摂餌量、血糖及びβ細胞容積ならびに機能への影響 (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.2.2.3)
- 34) Kapitza C., et al. : Diabetologia. 2017; 60 (8) : 1390-9
- 35) 社内資料：第 I 相臨床試験 (NN9535-3684) (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.5.3.4)
- 36) 社内資料：摘出灌流ラット膵臓からのインスリン分泌 (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.2.1.2)
- 37) 社内資料：ミニプタのインスリン分泌に及ぼす薬理作用持続時間の検討 (オゼンピック皮下注 2mg : 2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.2.2.4)
- 38) Blundell J., et al. : Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (9) : 1242-51

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)

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター
〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
Tel 0120-024961 (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

26.2 販売提携

MSD 株式会社
東京都千代田区九段北 1-13-12

リベルサス®及びRybelsus®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

