

リベルサス®錠の服用方法の設定根拠と服薬支援のポイント

東京医科大学茨城医療センター 薬剤部 部長 **松本 晃一** 先生

2021年8月19日 ホテル日航つくばにてインタビュー



世界初、唯一の経口GLP-1受容体作動薬であるリベルサス®錠の登場により、2型糖尿病治療に選択肢が加わりました。リベルサス®は、有効成分であるセマグルチドに加え、SNACと呼ばれる吸収促進剤を含有することで、これまで注射製剤しか存在しなかったGLP-1受容体作動薬の経口投与を実現しました。

リベルサス®錠の服用の際の注意

リベルサス®の効果を発揮させるためには、患者さんに正しい服用方法を理解・実行していただくことが重要です。

図1 リベルサス®錠の服用の際の注意



リベルサス®錠の服用にあたって

- ・錠剤はそのままの状態での服用してください(分割・粉砕及びかみ砕いて服用しないでください)
- ・多量の水、コーヒー、お茶、服薬ゼリーなどでの服用はできません
- ・湿気と光の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すようにしてください

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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、空腹の状態での服用を推奨する。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。【電子添文 16.2.1-16.2.3参照】

服用方法のポイントは3つあり(図1)、

- ・1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態での服用すること
- ・コップ約半分の水(約120mL以下)とともに1錠を服用すること
- ・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、となっています。



これらの服用方法が設定された根拠を、第1相臨床試験の結果から見ていきましょう。

Q. なぜ、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に空腹の状態で服用する必要があるのでしょうか？

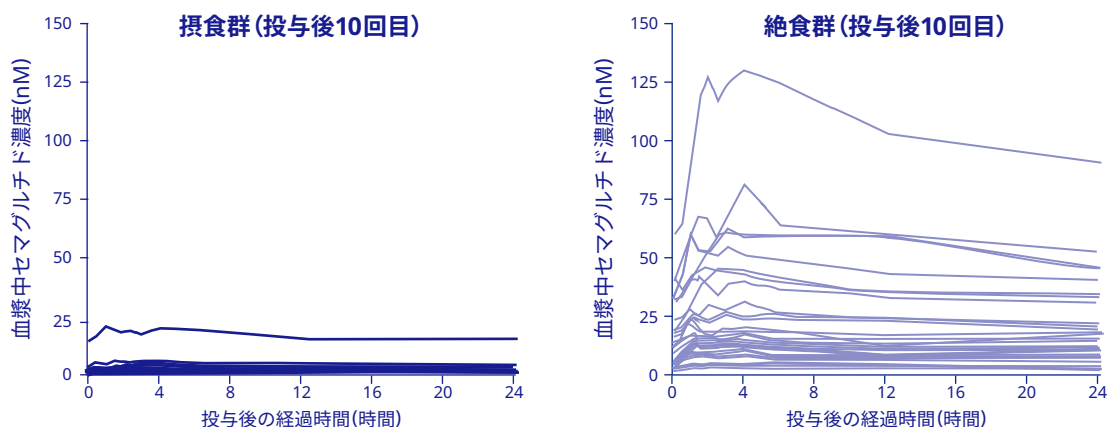
食事が経口セマグルチドの吸収に影響を及ぼすことが確認されたため、です。

健康成人を、投与前に食事を摂取する群(投与前30分以内に摂食、投与後4時間絶食)と投与前に食事を摂取しない群(投与前10時間以上絶食、投与後4時間絶食)に割り付け、SNACを含有するセマグルチド錠を経口投与しました(図2)。

その結果、摂食した群では、25例中14例で定量下限値を超えるセマグルチドの曝露が認められなかった一方で、摂食しなかった群では26例中すべての症例で定量下限値を超えるセマグルチドの曝露が確認されました。

図2

第1相臨床試験：経口セマグルチドの薬物動態に食事が与える影響(外国人データ) 経口セマグルチドの吸収に食事が与える影響



- 摂食群の25例中14例では、定量下限値を超えるセマグルチドの曝露は観察されなかった
- 絶食群では、26例中すべての症例で、定量下限値を超えるセマグルチドの曝露が確認された

対 象：健康成人51例(18~75歳、BMI 18.5~29.9kg/m²)

方 法：摂食群(n=25)、絶食群(n=26)に無作為に割り付け、セマグルチド錠(1-5日：セマグルチド5mg/SNAC300mg、6-10日：セマグルチド10mg/SNAC300mg)を1回240mLの水とともに10日経口投与した。摂食群は10時間以上絶食後、投与前30分以内に食事を摂ったうえでセマグルチド錠を経口投与し、その後4時間絶食した。絶食群は10時間以上絶食後、セマグルチド錠を経口投与し、その後さらに4時間絶食した。血液サンプルを採取し、食事がセマグルチドの吸収に与える影響を検討した。

4. 効能又は効果 2型糖尿病

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(抜粋)

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、空腹の状態でコップ約半分の水(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。【電子添文 16.2.1-16.2.3参照】

Buckley ST et al. : Sci Transl Med 10(467) : eaar7047, 2018; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

このことから、胃でのセマグルチドの吸収は食事の影響を受けることが示唆されたため、リベルサス®は1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態です服用すること、とされました。

服薬支援のポイント①

1日の始まりには、まずリベルサス®を服用する習慣を付けていただくよう、患者さんにご説明ください。枕元や、洗面所・キッチンなど朝起きて最初に向かう場所の目につきやすい所にお薬を置いておくのも1つの方法になるかと思えます。

Q. なぜ、コップ約半分の水(約120mL以下)とともに1錠を服用するのでしょうか？

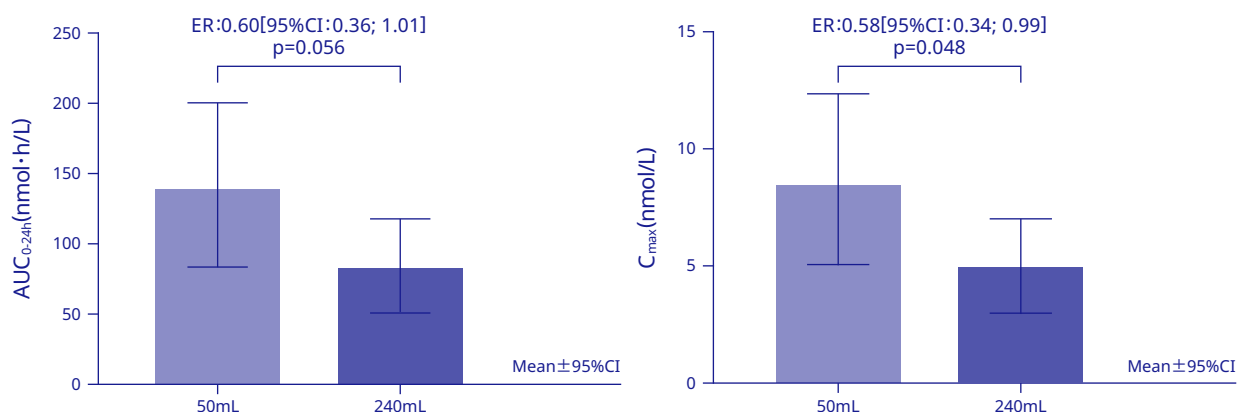
飲水量が経口セマグルチドの吸収に影響を及ぼすことが確認されたため、です。

健康成人男性を対象に、SNACを含有するセマグルチド錠を異なる飲水量(50mL、240mL)で経口投与しました(図3)。

その結果、セマグルチドの曝露量(AUC_{0-24h})は、飲水量が50mLの場合を1とすると、240mLの場合では0.6($p=0.056$ 、有意差なし)、最高血漿中濃度(C_{max})については、50mLの場合を1とすると、240mLの場合では0.58($p=0.048$)という結果でした。

図3

第1相臨床試験：投与時の飲水量と薬物動態の関係(外国人データ) 投与時の飲水量が経口セマグルチドの曝露量に与える影響



対象：健康成人男性26例(22~62歳、平均体重 83kg、平均BMI 26kg/m²)

方法：対象にSNAC300mgを含有する経口セマグルチド10mgの単回投与を2回行い(投与時の飲水量はそれぞれ50mL及び240mL)、経口セマグルチド投与時の飲水量による錠剤崩壊時の解剖学的部位(胃又は近位小腸)への影響とセマグルチドの薬物動態との関係などについて、シンチグラフィによる撮影や血液サンプルを採取し、検討した。

解析法：対数変換されたエンドポイントを従属変数とした線形混合モデルを用いて解析した。

4. 効能又は効果 2型糖尿病

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(抜粋)

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。[電子添文 16.2.1-16.2.3参照]

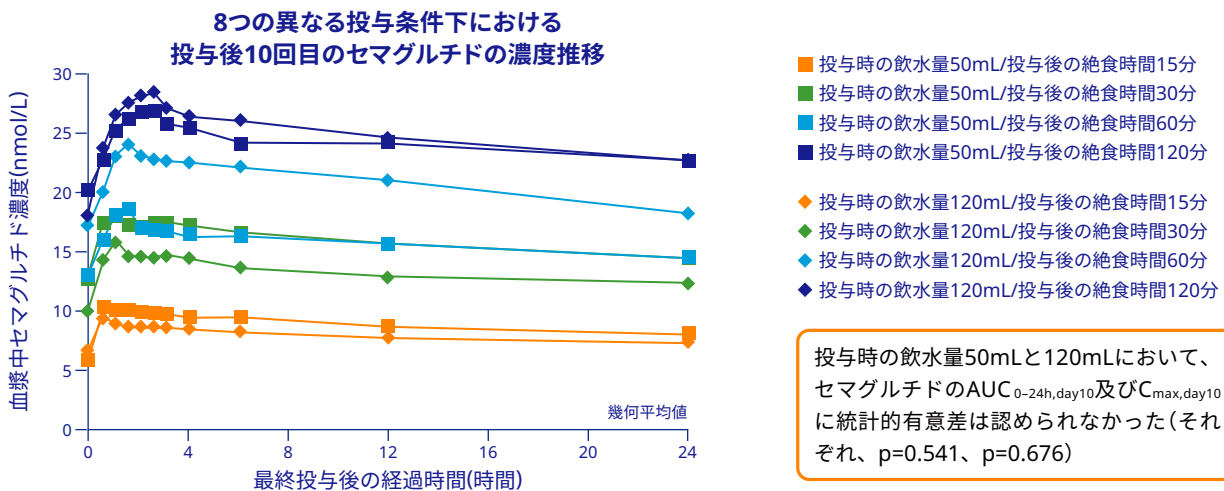
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CI：信頼区間、 C_{max} ：最高血漿中濃度、ER：推定比

社内資料：リベルサス®錠 第1相臨床試験(NN9924-3957)(承認時参考資料)

一方、別の試験で、健康成人男性を対象に、投与時の飲水量（50mL又は120mL）と、投与後の絶食時間（15分、30分、60分、120分のいずれか）において8つの異なる投与条件下で無作為割付し、SNACを含有するセマグルチド錠を1日1回、10日間経口投与しました（図4）。その結果、飲水量50mLの場合と120mLの場合では、セマグルチドの曝露量（ $AUC_{0-24h,day10}$ ）及び最高血漿中濃度（ $C_{max,day10}$ ）に有意差は認められませんでした（それぞれ、 $p=0.541$ 、 $p=0.676$ ）。

図4

第1相臨床試験：経口セマグルチド投与時の飲水量及び投与後の絶食時間と薬物動態の関係（外国人データ）
 経口セマグルチド投与時の飲水量と投与後の絶食時間の影響



対 象：健康成人男性158例（19～55歳、平均体重 82.1kg、平均BMI 25.2kg/m²）
 方 法：対象にSNAC300mgを含有する経口セマグルチド10mgを1日1回10日間投与し、8つの異なる投与条件下（投与時の飲水量：50mL・120mL、投与後の絶食時間：15分・30分・60分・120分）における経口セマグルチドの薬物動態について検討した。
 解析法： $AUC_{0-24h,day10}$ 及び $C_{max,day10}$ は対数変換し、投与後の絶食時間、飲水量、ならびに絶食時間及び飲水量との交互作用を固定効果とした一般線形モデルを用いて解析した。

4. 効能又は効果 2型糖尿病

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（抜粋）

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。〔電子添文 16.2.1-16.2.3参照〕

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} ：最高血漿中濃度

社内資料：リベルサス®錠 第1相臨床試験（NN9924-3794）（承認時参考資料）；
 Bækdal TA et al. : Diabetes Ther 12(7) : 1915-1927, 2021；本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

これらの試験結果を踏まえ、リベルサス®投与時の飲水量は、コップ約半分の水（約120mL以下）と定められました。

服薬支援のポイント②

120mL以下、と聞いて、十分な量とを感じる方、少なく感じる方、様々だと思います。服薬支援の際には、120mLの水を具体的な容器でお示しいただくと、患者さんの正しい理解に繋がるかもしれません。また、普段使っているコップで120mLの水がどれぐらいの量になるか、あるいはそれがおよそ何口分に相当するかを、翌日からの服用開始に備え、事前に一度確認していただくようお願いするのもよいでしょう。

Q. なぜ、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必要があるのでしょ

投与後の絶食時間が、セマグルチドの吸収に影響を及ぼすことが確認されたため、です。

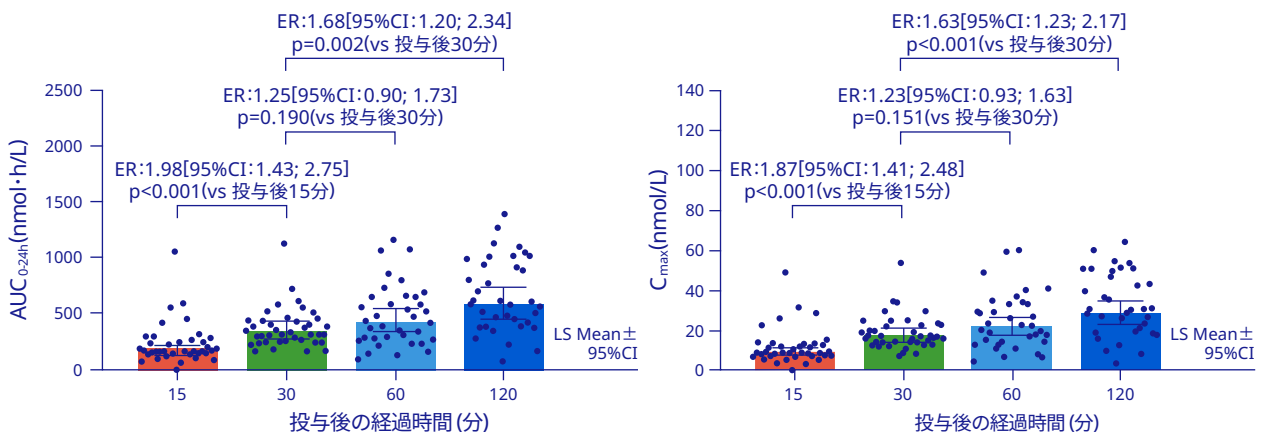
先ほどお示しました、8つの異なる投与条件下でSNACを含有するセマグルチド錠を1日1回、10日間、経口投与した試験の事後解析をご紹介します(図5)。

飲水量50mLと120mLの併合データにおいて、投与後の絶食時間が経口セマグルチドの吸収に与える影響を検討しています。

その結果、投与後10回目のセマグルチドの曝露量(AUC_{0-24h,day10})は、投与後絶食時間15分と比較して30分で有意に高く(p<0.001)、投与後絶食時間30分と60分では有意差が認められませんでした(p=0.190)。また、同様の結果が最高血漿中濃度(C_{max,day10})についても確認されました(15分 vs 30分:p<0.001、30分 vs 60分: p=0.151)。

図5

第1相臨床試験：経口セマグルチド投与時の飲水量及び投与後の絶食時間と薬物動態の関係(外国人データ) 投与後の絶食時間が経口セマグルチドの曝露量に与える影響(Post-hoc解析)



対象：健康成人男性158例(19~55歳、平均体重 82.1kg、平均BMI 25.2kg/m²)

方法：対象にSNAC300mgを含有する経口セマグルチド10mgを1日1回10日間投与し、8つの異なる投与条件下(投与時の飲水量：50mL・120mL、投与後の絶食時間：15分・30分・60分・120分)における経口セマグルチドの薬物動態について検討した。その後、飲水量50mL及び120mLの併合データにおいてPost-hoc解析を実施し、投与後絶食時間が曝露量に与える影響を評価した。

解析法：投与後の絶食時間を固定効果とする、対数変換したANOVAモデルを用いて解析した。

4. 効能又は効果 2型糖尿病

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(抜粋)

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、空腹の状態でコップ約半分の水(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。[電子添文 16.2.1-16.2.3参照]

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、ER：推定比

社内資料：リベルサス®錠 第1相臨床試験(NN9924-3794)(承認時参考資料)；

Bækdal TA et al. : Diabetes Ther 12(7) : 1915-1927, 2021; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

このことから、リベルサス®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、と定められました。

服薬支援のポイント③

リベルサス®服用後の30分は、患者さんそれぞれの生活パターンに合った過ごし方を見つけていただくとよいでしょう。新聞やテレビでニュースを確認する時間、散歩や体操など運動をする時間、洗濯や掃除など家事を済ませる時間など、色々と考えられるかと思います。働いている方の場合、服用後、出勤してから朝食を摂ることも提案できるかもしれません。リベルサス®をご処方される際に、患者さんにしっかりとご自身の生活をイメージしていただき、リベルサス®の服用とその後の30分が無理なく定着するよう、ぜひサポートをいただければと思います。

以上、リベルサス®錠の服用方法の根拠となったデータと、服薬支援のポイントをご紹介しました。せつかく服用されるわけですから、患者さんには効果をご実感いただけるよう、服用方法を正しく理解・実行していただくことが肝心です。効果をご実感いただくことで、服薬実行度の向上につながることも期待できます。

医師の先生方には、ぜひ、患者さんの職業や生活リズム・環境を考慮した服薬支援をお願いします。服薬支援を通じて患者さんの生活パターンを把握することで、食事・運動療法を含めた治療サポートにも活かしていけるのではないのでしょうか。

我々薬剤師もその一翼を担い、患者さんの血糖マネジメント改善に寄与できればと考えています。

各社ウェブサイトでは、 この記事の内容を動画でご視聴いただけます。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Novo Nordisk Pro

<https://pro.novonordisk.co.jp>



動画ご視聴ページへ >

MSD株式会社

MSD Connect

<https://www.msconnect.jp>



動画ご視聴ページへ >

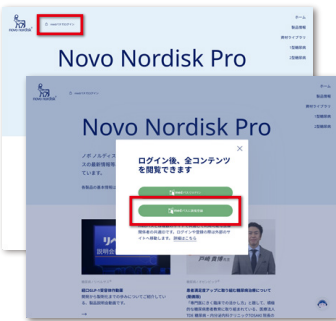


動画のご視聴には会員登録が必要です。詳しくは次のページをご確認ください。

会員登録の方法 Novo Nordisk Proのご利用にはmedパス※の会員登録が必要です

ウェブサイトからのお申し込み

STEP.1



TOP画面左上の「medパスでログイン」をクリック、表示される画面で「medパスに新規登録」を選択してください。
既に登録済みの方は「medパスでログイン」からお手持ちのログインID、パスワードを使用してログイン後、コンテンツを閲覧できます。

STEP.2



メールアドレスを入力して「送信する」ボタンを選択します。
ご入力いただいたメールアドレスに「[medパス]会員登録のご案内(メドパス)」が送信されます。
メール内の会員登録用URLを選択します。

STEP.3



表示された画面内容に従い、必要項目を入力、「次へ」ボタンを選択します。
(ご本人確認方法にて「画像による本人確認方法」を選択した場合は、確認画面前に画像添付画面が表示されます)

登録内容、利用規約、プライバシーポリシーの内容を確認し、「登録する」ボタンを選択してください。

会員登録が完了すると、ご登録のメールアドレスに「[medパス]アカウント発行のご連絡」が送信されます。
(一部本人確認が完了するまではご利用いただけません)

※medパスとは複数のサイトで共通して利用可能な医療関係者の共通IDです。ログインや登録の際は外部のサイトへ移動します。

会員登録の方法 MSD Connectのご利用には会員登録が必要です

ウェブサイトからのお申し込み

STEP.1



TOP画面の右上の「新規会員登録」をクリックしてください。

STEP.2



「新規会員登録」画面で、必要な会員情報を入力してください。

STEP.3



「ウェブサイトのご利用条件」「個人情報の取扱いについて」をご確認いただいた後、「登録」をクリックしてください。即日「MSDの医療関係者向けサイトへようこそ」のメールが届きます。「MSD Connectを見る」をクリックし、サイトを開きます。

その他のお申し込み方法

ウェブサイトからのお申し込みの他、弊社MRからの申し込みも可能です。
詳しくは弊社MRまでお問い合わせください。

創薬、処方箋医薬品^{※2} 2型糖尿病治療剤 経口GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載

リベルサス[®]錠 3mg 7mg 14mg

貯法:室温保存 有効期間:36ヵ月
注)注意-医師等の処方箋により使用すること

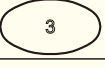
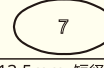
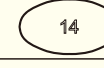



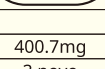
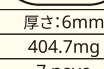
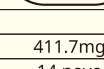
販売名(洋名)	リベルサス [®] 錠 3mg 7mg 14mg RYBELSUS[®]		
	3mg	7mg	14mg
承認番号	30200AMX00513000	30200AMX00514000	30200AMX00515000
薬価基準収載年月	2020年11月	販売開始年月	2021年2月

2. 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。〕
- 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、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	
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、ホビジン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム			
性状・剤形	白色～淡黄色の錠剤(楕円形)			
外形	表面			
	長径:13.5mm、短径:7.5mm			
	裏面			
側面				
重量	400.7mg	404.7mg	411.7mg	
識別コード	3 novo	7 novo	14 novo	

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

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不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができ。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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、空腹の状態でコップ約半分の水(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。分刺・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。〔電子添文16.2.1-16.2.3参照〕
- 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。〔電子添文16.2.1参照〕
- 3 投与を忘れた場合には、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

- 1 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認め、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。
- 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。〔電子添文16.1参照〕
- 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〕
- 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〕
- 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。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 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。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 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。〔15.2.1参照〕

※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ため、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するなど、適切に対応すること。〔11.1.3参照〕

※9 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 膵炎の既往歴のある患者

〔8.5、8.6、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。〔電子添文16.2.1参照〕

9.4 生殖能を有する者

2ヵ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

妊娠、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、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、サル:早期妊娠損失、外表面異常及び骨格異常の発生頻度増加)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哺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。〔電子添文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 ビッグuanid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、チアソリジン系薬剤、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 〔電子添文16.7参照〕	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。併用時には甲狀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、電子添文17.1.1-17.1.6参照〕

11.1.2 急性膵炎(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、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。〔8.5、8.6、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)

〔8.8参照〕

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 ^{※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、おくび	
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 ^{※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、ミシン目以外の場所で切り離さないこと。

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及びマウスにおける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、甲狀腺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。

甲狀腺腫瘍の既往のある患者及び甲狀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。〔8.7参照〕

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。

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27.6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。

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。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。〔9.5、9.6参照〕

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強く、光に不安定なため、PTPシートでの状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

<リベルサス錠3mg> 100錠〔10錠(PTP)×10〕

<リベルサス錠7mg> 100錠〔10錠(PTP)×10〕

<リベルサス錠14mg> 100錠〔10錠(PTP)×10〕

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)

上記のD.I.は印刷日現在の製品電子添文に基づいたものです。詳細は最新の電子添文等をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

製販販売元<資料請求先>

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

www.novonordisk.co.jp

販売提携<資料請求先>

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

http://www.msdd.co.jp/