

糖尿病治療の目標を見据えた 患者さん中心の医療と リベルサス®錠の臨床成績

奈良県立医科大学 医師・患者関係学講座 教授 **石井 均** 先生
2022年1月7日 奈良ロイヤルホテルにてインタビュー (2023年5月一部改訂)



経口GLP-1受容体作動薬 リベルサス®錠が、2021年に発売されました。
今回は、糖尿病治療の目標を見据えた上で、日常臨床において如何にリベルサス®錠を活かして
いくかについて、考えていきたいと思えます。

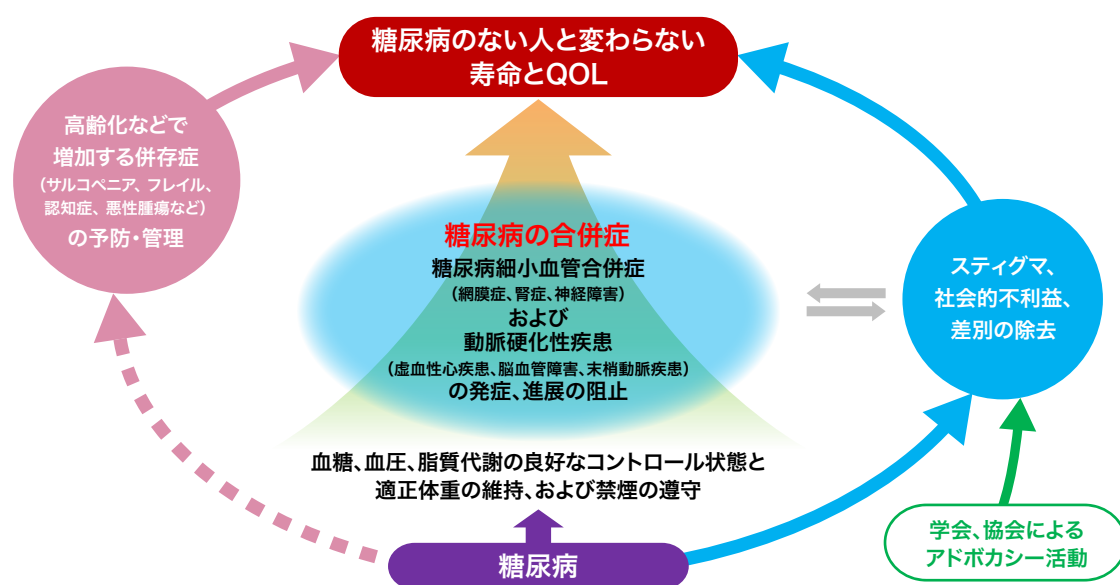
糖尿病治療の目標

糖尿病治療の目標は、糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質(QOL)の実現を目指す
ことです。

それを実現するために、合併症の発症、進展を阻止することが必要です。そのために、血糖、血圧、
脂質代謝の良好なコントロール状態と適正体重の維持、および禁煙の遵守を行うのです。

近年、高齢化などで増加する併存症の予防・管理や、スティグマ、社会的不利益、いわれない
差別の除去、といった課題にも注目が集まっています。

糖尿病治療の目標は、糖尿病のある人が
「糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質(QOL)の実現を目指すこと」です。

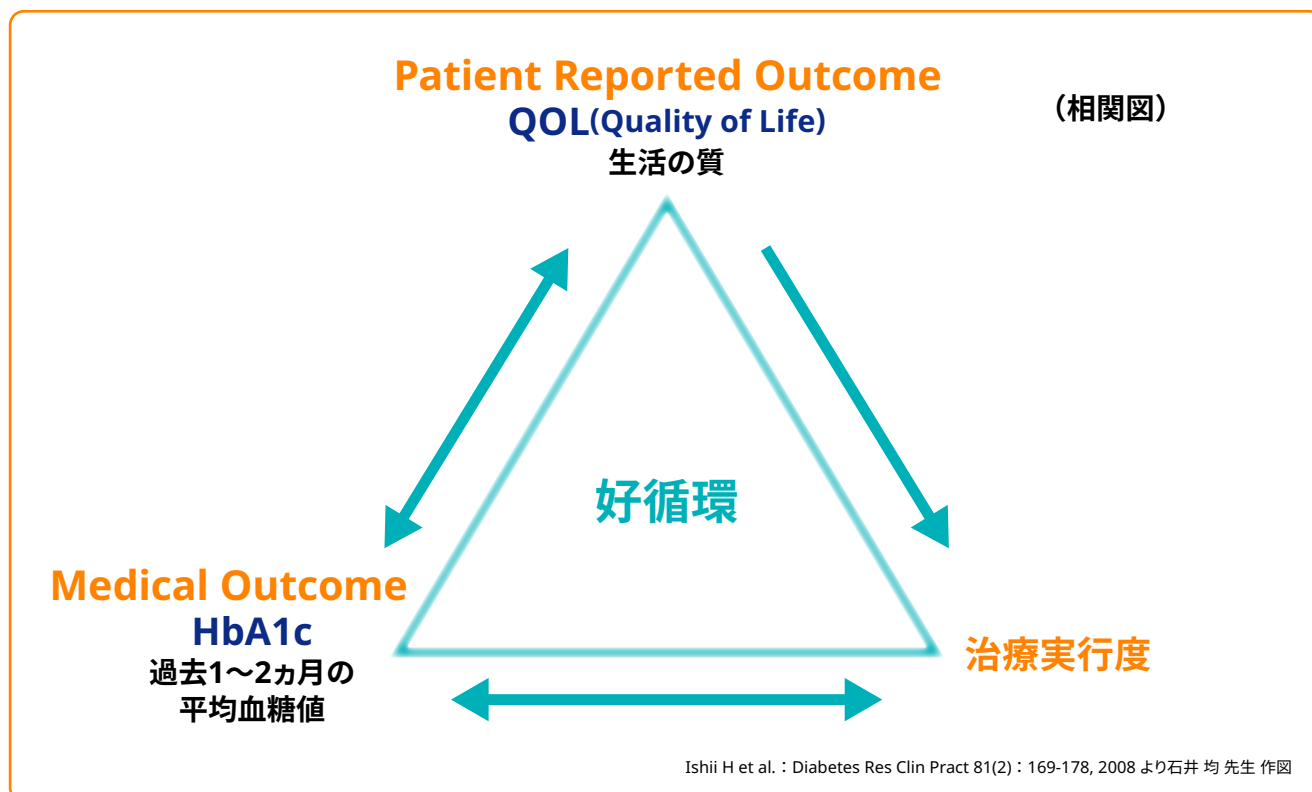


日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド 2022-2023, p.31, 文光堂, 2022 より引用



糖尿病治療におけるQOL／血糖マネジメント／治療実行度の関係

糖尿病治療は患者さんの日常生活に密接に紐づくものです。だからこそ、HbA1cや血糖値、合併症や予後などのMedical Outcomeはもちろんのことながら、治療満足度やQOLなどのPatient Reported Outcome (PRO：患者報告アウトカム) も考慮に入れた治療選択が求められます。



重要なことは、Medical OutcomeとPatient Reported Outcome、そして治療実行度が上図のような関係にあることです。患者さん個人にとってQOLが高い治療選択をすることで、治療実行度や血糖マネジメント達成にポジティブな影響をもたらすと考えられます。

では、日本人の2型糖尿病のある人を対象としたリベルサス®錠の第3相臨床試験、PIONEER 10において、リベルサス®錠がどのような結果を示したのか、まずはMedical Outcomeの観点から見ていきましょう。

国内第3相臨床試験：PIONEER 10

社内資料：リベルサス®錠 第3相臨床試験 (NN9924-4282) (承認時評価資料);
Yabe D et al. : Lancet Diabetes Endocrinol 8(5) : 392-406, 2020; 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。

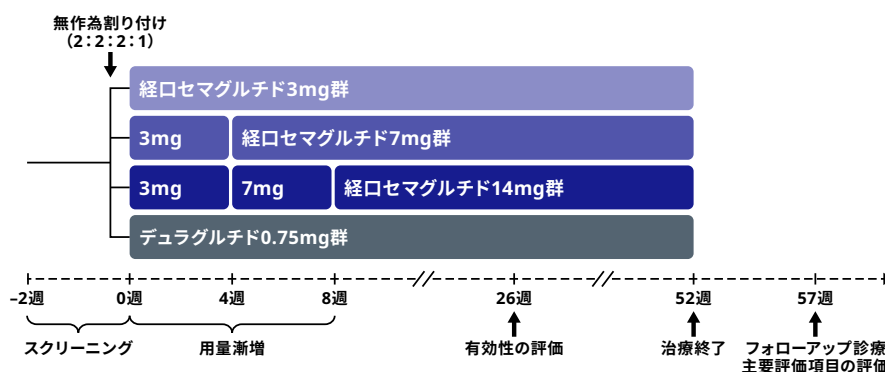
PIONEER 10は、リベルサス®の1日1回投与の安全性及び忍容性を、デュラグルチド0.75mgと比較検討することを目的として実施されました。

試験デザイン

経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、TZD、 α -GI又はSGLT2阻害薬) による治療で十分な血糖マネジメントが得られていない日本人の2型糖尿病のある人を対象とし、リベルサス®3mg群 (n=131)、7mg群 (n=132)、14mg群 (n=130)、デュラグルチド0.75mg群 (n=65) に無作為割り付けし、前治療の薬剤に対する上乗せ (add-on) 治療として、それぞれ52週間投与しました。

日本人2型糖尿病患者 458例

- 20歳以上
 - $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$
 - スクリーニング前60日以上より経口糖尿病薬*単剤で治療
- *: SU、グリニド、TZD、 α -GI又はSGLT2阻害薬



試験概要

- 52週間、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間試験
- 日本国内36施設で、2017年1月～2018年7月実施

主要評価項目

- 投与後約57週間において発現した有害事象の発現件数

副次的評価項目

- HbA1cのベースラインから投与後26週及び52週までの変化量
- DTR-QoL (総スコア/各ドメイン) のベースラインから投与後26週及び52週までの変化量 など

対 象：経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、TZD、 α -GI又はSGLT2阻害薬) による治療で十分な血糖マネジメントが得られていない日本人2型糖尿病患者458例

方 法：患者をリベルサス®3mg群 (n=131)、7mg群 (n=132)、14mg群 (n=130)、デュラグルチド0.75mg群 (n=65) に無作為割り付けし、前治療の経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、TZD、 α -GI又はSGLT2阻害薬) に対する上乗せ (add-on) 治療として、1日1回経口、又は週1回皮下で52週間投与した。

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週間に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]

α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬、DTR-QoL：Diabetes Therapy-Related Quality of Life (糖尿病治療関連QOL)、SGLT2阻害薬：ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬、SU：スルホニルウレア薬、TZD：チアゾリジン薬

安全性

投与後約57週間において発現した有害事象の発現率は、リベルサス®3mg群で77.1% (101/131例)、7mg群で80.3% (106/132例)、14mg群で85.4% (111/130例)、デュラグルチド0.75mg群で81.5% (53/65例) でした。

いずれかの投与群で5%以上発現した有害事象として、上咽頭炎、便秘、悪心、下痢、腹部不快感、嘔吐、胃食道逆流性疾患などが認められました。

投与後約57週間において発現した有害事象の発現件数 [主要評価項目]

	経口セマグルチド3mg群 (n=131)	経口セマグルチド7mg群 (n=132)	経口セマグルチド14mg群 (n=130)	デュラグルチド0.75mg群 (n=65)
すべての事象	101 (77.1) 238	106 (80.3) 254	111 (85.4) 243	53 (81.5) 262

発現例数 (%) 単位時間あたりの発現件数 [件/100人・年] SAS MedDRA ver. 20.1

いずれかの投与群で5%以上発現した有害事象

	経口セマグルチド3mg群 (n=131)	経口セマグルチド7mg群 (n=132)	経口セマグルチド14mg群 (n=130)	デュラグルチド0.75mg群 (n=65)
上咽頭炎	34 (26)	39 (30)	39 (30)	19 (29)
便秘	12 (9)	16 (12)	20 (15)	6 (9)
悪心	7 (5)	11 (8)	12 (9)	6 (9)
下痢	2 (2)	2 (2)	10 (8)	4 (6)
腹部不快感	3 (2)	6 (5)	9 (7)	1 (2)
嘔吐	3 (2)	1 (1)	9 (7)	1 (2)
胃食道逆流性疾患	5 (4)	2 (2)	8 (6)	0
食欲減退	0	12 (9)	6 (5)	3 (5)
糖尿病網膜症	7 (5)	12 (9)	5 (4)	2 (3)
インフルエンザ	9 (7)	9 (7)	5 (4)	2 (3)
背部痛	4 (3)	5 (4)	3 (2)	4 (6)
上気道の炎症	4 (3)	4 (3)	3 (2)	5 (8)

発現例数 (%) SAS MedDRA ver. 20.1

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡

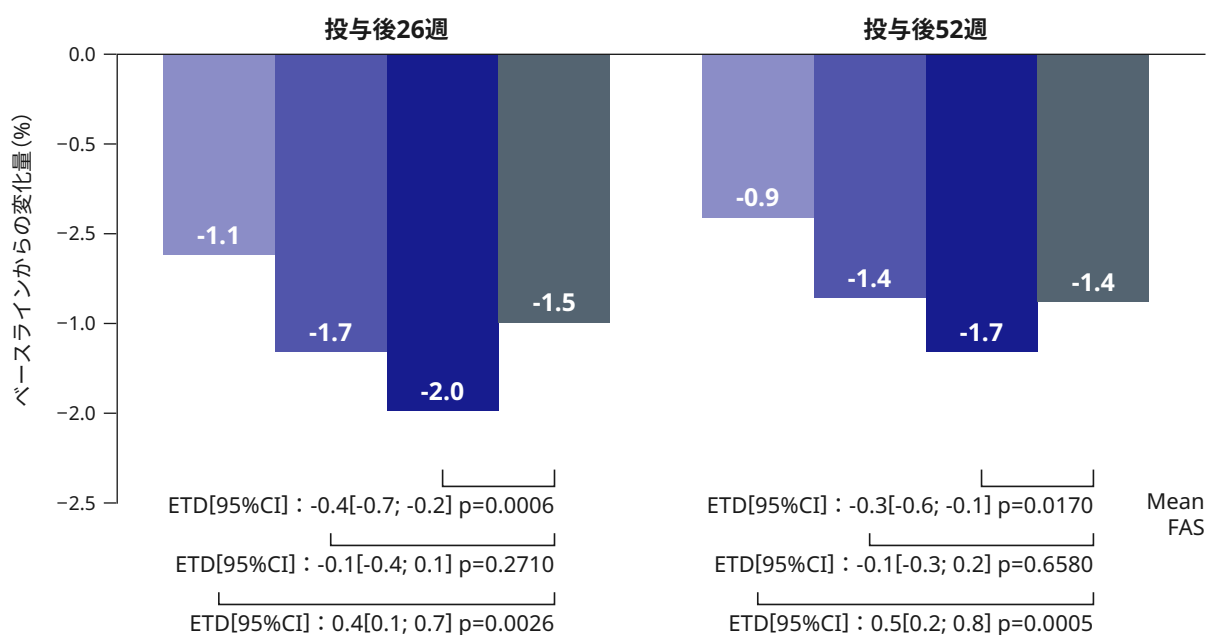
- 重篤な有害事象としてリベルサス®3mg群で9例11件 (直腸腺癌、大腸ポリープ、帯状疱疹、虫垂炎、腹膜炎、など各1件)、7mg群で4例5件 (結腸直腸癌、大腸ポリープ、肺炎、ショック、大腿骨頸部骨折、各1件)、14mg群で7例8件 (前立腺癌、大腸腺腫、胃腸の炎症、骨髄炎、蜂巣炎、など各1件) が、デュラグルチド0.75mg群で1例2件 (狭心症、第二度房室ブロック、各1件) が認められた。
- 投与中止に至った有害事象としてリベルサス®3mg群で4例5件 (悪心、便秘、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症、直腸腺癌、各1件)、7mg群で8例11件 (食欲減退3件、慢性胃炎、悪心、消化不良、など各1件)、14mg群で8例10件 (体重減少2件、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、腹部不快感、など各1件) が、デュラグルチド0.75mg群で2例2件 (下痢、食欲減退、各1件) が認められた。
- 本試験では死亡例は報告されなかった。

HbA1cの変化量：投与後26週及び52週

HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量は、リベルサス®3mg群で-1.1%、7mg群で-1.7%、14mg群で-2.0%、デュラグルチド0.75mg群で-1.5%でした。
また、投与後52週までの変化量は、それぞれ-0.9%、-1.4%、-1.7%、-1.4%でした。

HbA1cのベースラインから投与後26週及び52週までの変化量
【副次的評価項目】

- 経口セマグルチド3mg群 (n=131)
- 経口セマグルチド7mg群 (n=132)
- 経口セマグルチド14mg群 (n=130)
- デュラグルチド0.75mg群 (n=65)



投与群及び層別因子（前治療の経口糖尿病薬の種類）を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルで解析

以上、PIONEER 10におけるMedical Outcomeをご覧いただきました。

では、患者さんはこの薬をどのように評価したのでしょうか。Patient Reported OutcomeであるQOLへの影響についてご紹介します。

PIONEER 10における健康関連QOLの評価

社内資料：リベルサス®錠 第3相臨床試験 (NN9924-4282) (承認時評価資料)；
Ishii H et al. : Diabetes Ther 12(2) : 613-623, 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。

本試験ではDTR-QoL (Diabetes Therapy-Related Quality of Life) という糖尿病QOL質問票を用いて、患者さんの健康関連QOLを評価しています。

DTR-QoLは、日本人の糖尿病のある人に特化した質問表であり、「社会活動／日常活動の負担」、「治療への不安と不満」、「低血糖」、「治療満足度」の4ドメインに分けられた29問の質問で構成されています。スコアが高いほど糖尿病関連QOLが高いことを意味します。

糖尿病QOL質問票

(Diabetes Therapy-Related Quality of Life: DTR-QoL)*

- 日本人の糖尿病のある人に特化した質問表である
- スコアは0から100のスケールに換算される
- 高い数値は糖尿病関連QOLが高いことを意味する
- 以下の4ドメインに分けられた29問で構成される



社会活動／日常活動の負担



低血糖



治療への不安と不満



治療満足度

*: Ishii H : J Med Econ 15(3) : 556-563, 2012

参考情報 DTR-QoLへの影響:投与後26週及び52週

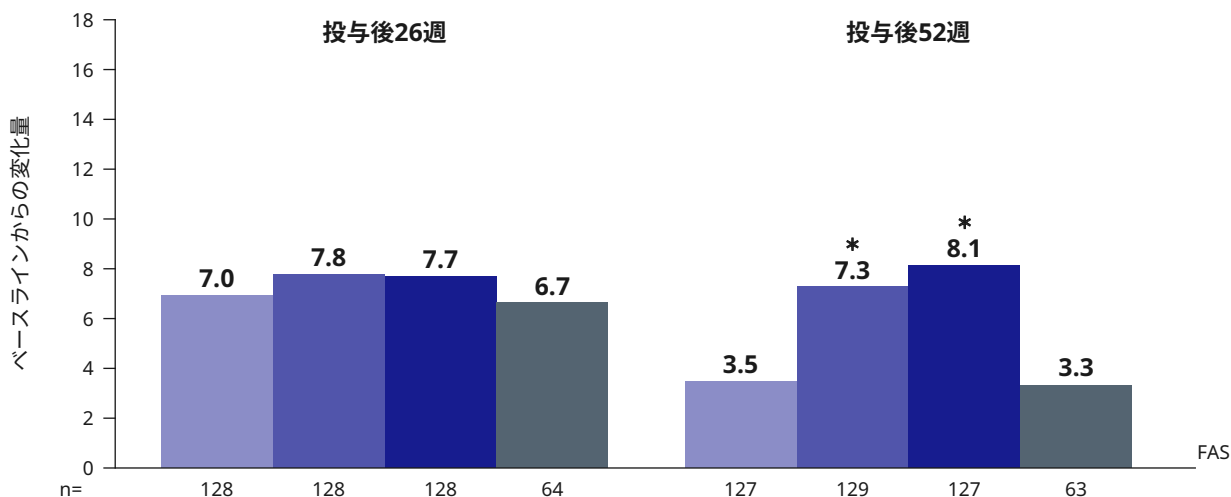
DTR-QoLの総スコアのベースラインから投与後26週までの変化量は、リベルサス®3mg群、7mg群、14mg群において、それぞれ+7.0、+7.8、+7.7でした(いずれの群もデュラグルチド0.75mg群と有意差なし)。

一方で、投与後52週までの変化量は、それぞれ+3.5、+7.3、+8.1であり、リベルサス®7mg群と14mg群において、デュラグルチド0.75mg群と有意差が認められました(ともに $p < 0.05$)。

DTR-QoLの総スコアのベースラインから投与後26週及び52週までの変化量

【副次的評価項目】

- 経口セマグルチド3mg群
- 経口セマグルチド7mg群
- 経口セマグルチド14mg群
- デュラグルチド0.75mg群



投与群及び層別因子(前治療の経口糖尿病薬の種類)を固定効果、ベースラインの各スコアを共変量としたANCOVAモデルで解析(*: $p < 0.05$ vs. デュラグルチド 0.75mg群)

以上、PIONEER 10におけるQOLへの影響を含めた臨床成績をご紹介しました。

リベルサス®錠は、2型糖尿病治療薬の長い歴史の中で、初めてペプチド製剤の経口化を実現した薬剤です。これまで注射製剤しか存在しなかったGLP-1受容体作動薬による治療に、選択肢の幅が広がりました。患者さんの声に耳を傾けながら、ライフスタイルや治療ステージに応じた治療選択を行うことが可能になったと言えます。

米国糖尿病協会(ADA)のガイドラインにおいても、患者さんの疑問に対して適切な説明をしたうえで、患者さんの選好や価値観を重視し、患者さん中心の医療をベースにした薬剤選択が糖尿病治療の原則であるとされています¹⁾。

このような考え方を意識しながら、糖尿病治療の目標達成を目指し、リベルサス®錠を適切に2型糖尿病治療に活かしていけたらと考えています。

1) ElSayed NA et al. : Diabetes Care 46(S1): S1-S4, 2023

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 >

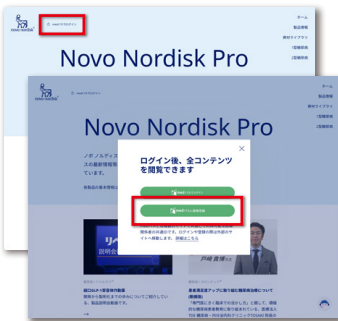


動画のご視聴には会員登録が必要です。詳しくは次のページをご確認ください。

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



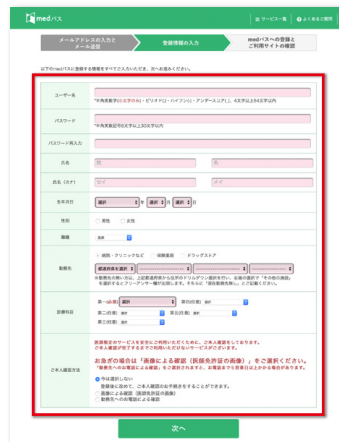
TOP画面左上の「medパスでログイン」をクリック、表示される画面で「medパスに新規登録」を選択してください。既に登録済みの方は「medパスでログイン」からお手持ちのログインID、パスワードを使用してログイン後、コンテンツを閲覧できます。

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ないサービスがございます。)

※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込み

STEP.1



「登録」をクリックしてください。

STEP.3



STEP.2



会員情報を入力し、「ご利用規約」「ウェブサイトのご利用条件」を確認後、「登録申込」をクリックしてください。

「登録受付のお知らせ」メールが届き、ログインが可能になります。また、お申込内容の確認が完了し、「登録完了のお知らせ」メールが届きますと登録完了※となります。 ※お申込内容を確認させていただく場合がございます。

その他のお申込み方法

ウェブサイトからのお申込みの他に、登録用紙、また弊社MRのiPad・メールからも申込み可能です。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

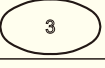
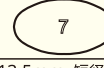
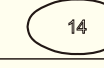



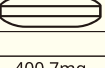
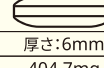
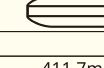
販売名(洋名)	リベルサス [®] 錠 3mg 7mg 14mg RYBELSUS[®]		
	3mg	7mg	14mg
承認番号	30200AMX00513000	30200AMX00514000	30200AMX00515000
薬価基準収載年月	2020年11月	販売開始年月	2021年2月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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、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

- 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〕
- 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。〔電子添文16.2.1参照〕
- 7.3 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

- 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。
- 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。〔電子添文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〕
- 8.6 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〕
- 8.7 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〕

※8.9 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、外生殖器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、チアゾリジン系薬剤、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。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・ルディस्क・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・ルディस्क・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/