2026 年 11 月改訂(第 9 版)

日本標準商品分類番号
872499

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

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

剤形	素錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	リベルサス®錠3mg: 1錠中 セマグルチド(遺伝子組換え) 3mg リベルサス®錠7mg: 1錠中 セマグルチド(遺伝子組換え) 7mg リベルサス®錠14mg: 1錠中 セマグルチド(遺伝子組換え) 14mg
一般名	和 名: セマグルチド(遺伝子組換え) (JAN) 洋 名: Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2020年 6月29日 薬価基準収載年月日 : 2020年11月18日 販売開始年月日 : 2021年 2月 5日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 販売提携 : MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 カスタマーセンター Tel 0120-180363(フリーダイアル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp/ MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター Tel 0120-024961(フリーダイアル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2026 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第3小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当

該医薬品の製薬販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目次

略　語　表 5
Ⅰ．概要に関する項目 6
１．開発の経緯 6
２．製品の治療学的特性 6
３．製品の製剤学的特性 6
４．適正使用に関して周知すべき特性 6
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 6
６．ＲＭＰの概要 7
Ⅱ．名称に関する項目 8
１．販売名 8
２．一般名 8
３．構造式又は示性式 8
４．分子式及び分子量 8
５．化学名(命名法)又は本質 8
６．慣用名，別名，略号，記号番号 8
Ⅲ．有効成分に関する項目 9
１．物理化学的性質 9
２．有効成分の各種条件下における安定性 9
３．有効成分の確認試験法、定量法 9
Ⅳ．製剤に関する項目 10
１．剤形 10
２．製剤の組成 10
３．添付溶解液の組成及び容量 10
４．力価 10
５．混入する可能性のある夾雑物 10
６．製剤の各種条件下における安定性 11
７．調製法及び溶解後の安定性 11
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
９．溶出性 11
１０．容器・包装 11
１１．別途提供される資材類 12
１２．その他 12
Ⅴ．治療に関する項目 13
１．効能又は効果 13
２．効能又は効果に関連する注意 13
３．用法及び用量 13
４．用法及び用量に関連する注意 14
５．臨床成績 16
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 28
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 28
２．薬理作用 28
Ⅶ．薬物動態に関する項目 32
１．血中濃度の推移 32
２．薬物速度論的パラメータ 33
３．母集団（ポピュレーション）解析 34
４．吸収 34
５．分布 34
６．代謝 35
７．排泄 35
８．トランスポーターに関する情報 35
９．透析等による除去率 35
１０．特定の背景を有する患者 35
１１．その他 37
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 38
１．警告内容とその理由 38
２．禁忌内容とその理由 38
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 38
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 38
５．重要な基本的注意とその理由 38
６．特定の背景を有する患者に関する注意 40
７．相互作用 42
８．副作用 42
９．臨床検査結果に及ぼす影響 53
１０．過量投与 53
１１．適用上の注意 53
１２．その他の注意 53
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 55
１．薬理試験 55
２．毒性試験 58
Ⅹ．管理的事項に関する項目 61
１．規制区分 61
２．有効期間 61
３．包装状態での貯法 61
４．取扱い上の注意 61
５．患者向け資材 61
６．同一成分・同効薬 61
７．国際誕生年月日 61
８．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日 61
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 61
１０．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 61
１１．再審査期間 61
１２．投薬期間制限に関する情報 61
１３．各種コード 61
１４．保険給付上の注意 62
ⅩⅠ．文献 63
１．引用文献 63
２．その他の参考文献 66
ⅩⅡ．参考資料 67
１．主な外国での発売状況 67
２．海外における臨床支援情報 69
ⅩⅢ．備考 73
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 73
２．その他の関連資料 73

略　語　表

略語	略語内容
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BHK	仔ハムスター腎
BMI	体格指数
cAMP	環状アデノシン一リン酸
Ccr	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけの総クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CV	変動係数
CYP	シトクロムP450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	推算糸球体ろ過量
EMA	欧州医薬品庁
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c
MASH	代謝機能障害関連脂肪肝炎
MedDRA	ICH国際医薬用語集
Met	メトホルミン塩酸塩
MRT	平均滞留時間
NASH	非アルコール性脂肪肝炎
QTc	個別の被験者データを用いた心拍数補正法により補正したQT
RMP	医薬品リスク管理計画書
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SNAC	サルカプロザートナトリウム
SOC	器官別大分類
SU	スルホニルウレア剤
TG	トリグリセリド
$t_{1/2}$	消失半減期
UGT	グルクロン酸転移酵素

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

GLP-1は小腸のL細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を有することが知られている。しかしながら、内因性GLP-1は偏在するDPP-4により急速に分解されることから、半減期がより長いGLP-1受容体作動薬の開発が必要とされてきた。

現在、有効かつ安全な糖尿病治療薬は市場に複数存在しているが、より有効で利便性の高い2型糖尿病の治療オプションが求められている。特にアドヒアランスの低下は、2型糖尿病及び慢性疾患全般における主要な懸念事項となっている。複数の大規模臨床研究において、長期的な糖尿病合併症のリスクを低減するためには、厳格な血糖コントロールを維持することが重要であると示されているにもかかわらず、多くの2型糖尿病患者では長期にわたる細小血管合併症及び大血管合併症を最小限に抑えるために推奨される血糖コントロールは達成されていない状況にある[1),2),3)]。

デンマークのノボ ノルディスク社が開発したセマグルチド（遺伝子組換え）（以下、セマグルチド）は、生体内のGLP-1と94%の構造的な相同性を有するGLP-1アナログである。セマグルチドを有効成分とする週1回皮下投与製剤（オゼンピック®皮下注2mg）は、食事及び運動療法で効果不十分であったときに使用する2型糖尿病の治療薬として米国及び欧州を含む世界各国で承認されており、日本においては2018年3月に製造販売承認されている。その後、固定注射針付きシリンジを単回使用の専用ペン型注入器にセットしたオゼンピック®皮下注0.25mg SD、同注0.5mg SD及び同注1.0mg SDを開発し、日本では2020年3月に承認取得後、オゼンピック®皮下注2mgの販売に先立ち、同年6月に販売したが、オゼンピック®皮下注0.25mg SD、同注0.5mg SD及び同注1.0mg SDは2025年4月1日付で薬価削除となった。

リベルサス®錠は2型糖尿病の治療においてより利便性を高めるため、セマグルチドを経口投与可能とした製剤として開発された。

リベルサス®錠の4つの国際共同試験及び2つの国内試験により、様々な病期の2型糖尿病患者において、本剤3、7及び14mgの単独療法及び併用療法による持続的な有用性が示され[4),5),6),7),8),9)]、より多くの慢性かつ進行性の2型糖尿病患者が、推奨される早期の血糖コントロール改善を達成できる可能性が示唆された。

リベルサス®錠は米国、カナダ及び欧州連合（EU）でそれぞれ2019年9月、2020年3月及び2020年4月に承認され、米国、カナダ、欧州諸国を始め、世界各国で発売されている。日本では2019年7月に製造販売承認申請を行い、2020年6月に承認された。

その後、心血管系疾患（冠動脈性心疾患、脳血管疾患又は末梢動脈疾患）又は慢性腎臓病（もしくはその両方）を有する2型糖尿病の参加者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（心血管アウトカム試験：EX9924-4473試験）の結果が得られたため、2026年11月に電子添文17.1有効性及び安全性に関する試験　17.1.7に当該試験に関する情報が追加された。

2．製品の治療学的特性

(1) 1日1回投与の経口GLP-1受容体作動薬である（「V．治療に関する項目」及び「VII．　薬物動態に関する項目」の項参照）。

(2) 2型糖尿病患者を対象とした2つの国内試験、また、国際共同試験、海外臨床試験などから、1日1回1錠投与によりHbA1cの持続的な改善効果が示された（「V．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照）。

(3) 日本人が参加した第Ⅲ相臨床試験（併合データ）[4),5),6),7),8),9)]において、安全性評価対象症例3290例中1166例（35.4%）に2573件の副作用が認められた。主な副作用は、悪心、下痢、便秘、嘔吐及び食欲減退であった（承認時）。また、スルホニルウレア剤（SU）又はインスリン製剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなることがある[5),7),9)]（「VIII．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）。

3．製品の製剤学的特性

本剤は、吸収促進剤であるSNAC（サルカプロザートナトリウム）を添加することで、経口投与を可能としている（「IV．製剤に関する項目」及び「VI．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用　(1) 作用部位・作用機序」の項参照）。

4．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I．6．RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X．管理的事項に関する項目　14．保険給付上の注意」の項参照

5．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要[注)]

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】**
低血糖	甲状腺髄様癌（甲状腺C細胞腫瘍）	日本人における心血管系リスクへの影響
胃腸障害	急性膵炎	腎機能障害患者への投与時の安全性
イレウス（腸閉塞を含む）	膵癌	Lean MASH患者への投与時の安全性（対象：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
	インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖	
	糖尿病網膜症関連事象	
	急性胆道系疾患	
	胚・胎児毒性	
有効性に関する検討事項		
肝疾患関連アウトカムに対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
市販直後調査（ウゴービ皮下注、効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
長期使用に関する特定使用成績調査(オゼンピック皮下注)
肥満症を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）
肝硬変を伴わないLean MASH患者を対象とした特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
NASH患者を対象とした臨床試験（4553試験のパート2）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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
市販直後調査（ウゴービ皮下注、効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供（ウゴービ皮下注）
患者向け適正使用資材の作成と提供（ウゴービ皮下注）

注）オゼンピック®皮下注、リベルサス®錠、ウゴービ®皮下注に係るRMP

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

リベルサス®錠 3mg
リベルサス®錠 7mg
リベルサス®錠 14mg

(2) 洋名

Rybelsus® tablets

(3) 名称の由来

なし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

セマグルチド(遺伝子組換え)（JAN）

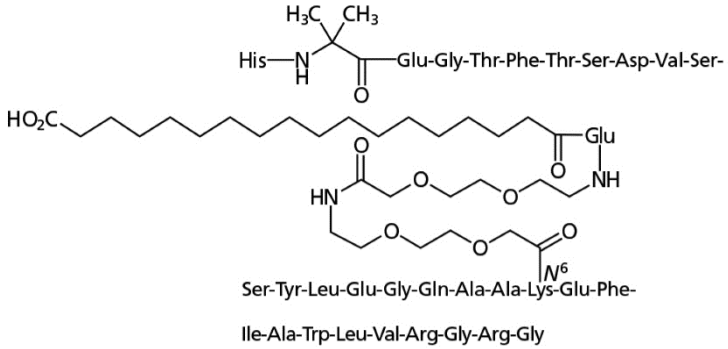
(2) 洋名（命名法）

Semaglutide (Genetical Recombination)（JAN）

(3) ステム

ペプチド及び糖ペプチド：-tide

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$
分子量：4113.58

５．化学名(命名法)又は本質

本質　　セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)類縁体であり、ヒトGLP-1の7～37番目のアミノ酸に相当し、2番目のAla及び28番目のLysは、それぞれ2-アミノ-2-メチルプロパン酸及びArgに置換され、1,18-オクタデカン二酸が1個のGlu及び2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して20番目のLysに結合している。セマグルチドは、31個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

６．慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：NN9924

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

セマグルチドは白色～ほぼ白色の粉末である。

(2) 溶解性

セマグルチドは 2 未満及び 6 を超える pH で溶けやすい。pH 2～6 では溶解度が大幅に低下する。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点電気泳動法で測定したセマグルチドの等電点（pI）の実測値は、非変性条件で約 5.4 である。

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	－20±5℃	36箇月	低密度ポリエチレン製容器/ アルミニウムラミネートバッグ	規格内
加速試験	5±3℃	12箇月	低密度ポリエチレン製容器/ アルミニウムラミネートバッグ	変化なし

測定項目：性状・含量・不純物・高分子タンパク質・比活性

３．有効成分の確認試験法、定量法

ペプチドマップ、液体クロマトグラフィー

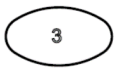
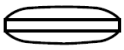
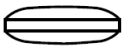
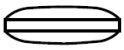
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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			
		長径:13.5mm、短径:7.5mm		
	裏面			
	側面			
		厚さ:6 mm		
重量		400.7 mg	404.7 mg	411.7 mg

(3) 識別コード

リベルサス®錠3mg ： 3 novo（本体及びPTP包装に表示）
リベルサス®錠7mg ： 7 novo（本体及びPTP包装に表示）
リベルサス®錠14mg ： 14 novo（本体及びPTP包装に表示）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	セマグルチド (遺伝子組換え)7mg	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		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

セマグルチド関連不純物

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	PTP 包装（気密）	36 箇月	セマグルチド含量の低下及び高分子タンパク質・不純物の増加傾向が認められたが、いずれも規格に適合した。
	30±2℃/75±5%RH	PTP 包装（気密）	36 箇月	セマグルチド含量の低下及び高分子タンパク質・不純物の増加傾向が認められたが、いずれも規格に適合した。
加速試験	40±2℃/75±5%RH	PTP 包装（気密）	6 箇月	セマグルチド含量の低下及び高分子タンパク質・不純物の増加傾向が認められた。
光安定性試験	総照度 120 万 lx･hr 以上 総紫外線照射量 200W･h/m^2 以上	無包装 PTP 包装（気密）		無包装の製剤において、黄色の着色変化が認められたが、その他の項目は評価基準の範囲内であった。PTP 包装内の製剤は、全て規格に適合した。

測定項目：性状・水分[b]・製剤均一性試験[a]・含量・高分子タンパク質・不純物・溶出性[b]・微生物限度[a]・サルカプロザートナトリウム含量[b]

a:長期保存試験でのみ測定　b:長期保存試験、加速試験でのみ測定

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、本品の溶出性の規格に適合する。

条件：試験液 リン酸塩緩衝液

分析法：液体クロマトグラフィー

１０．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。奇数日処方などで、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。

PTPシートをミシン目以外で切り離した場合の製剤中の水分量の検討

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃/60%RH 30℃/75%RH	PTP包装（気密） ・切断有 ポケット部分の端からシール幅1,2,3,4mmになるように切断。 ・切断無	12週間	水分	・切断の有無で違いは認められなかった。 ・初期値と比較して、12週間後に製剤中の水分の増加は認められなかった。

注）性状、含量、高分子タンパク質、溶出性、目的物質由来不純物、微生物限度などは検証しておらず、品質・有効性及び安全性・安定性に影響はないことを担保するデータはない。原則としてミシン目以外の場所で切り離さないこと。

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

形成ホイル	ポリプロピレン・配向ポリアミド・エポキシ樹脂・アルミニウム
アルミニウムリッドホイル	ニトロセルロース・アルミニウム・ポリプロピレン共重合体

１１．別途提供される資材類

該当しない

１２．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

2型糖尿病

（設定理由）

ICH-E1ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成22年7月9日付、薬食審査発0709第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添）」及びPMDAの助言に基づき、臨床開発プログラムとして、6つの第Ⅲ相臨床試験（4233[4]、4222[5]、4224[6]、4280[7]、4281[8]及び4282[9]試験）を実施した。

その結果、単独療法（4233[4]及び4281[8]試験）及び併用療法（4222[5]、4224[6]、4280[7]及び4282[9]試験）のいずれの場合でも、日本人2型糖尿病患者対して本剤の有効性及び安全性が確認され、また既存のGLP-1受容体作動薬との非劣性も示されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」と設定した。

２．効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

2型糖尿病患者においては、食事療法、運動療法が治療の基本であり、糖尿病用薬共通の注意事項として注意喚起している。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

（解説）

■ 用量漸増法について

本剤投与時の胃腸障害の発現を軽減させる観点から、低用量から漸増投与することが重要である。そこで、用量漸増法として、3mgから投与を開始し、4週以上経過した後に7mgに増量することとした。さらに、7mgを4週間以上投与した後に、効果不十分な場合には14mgまで増量できることとした（いずれも1日1回投与）。なお、本剤3mgの治療により十分な血糖コントロールが得られる患者については、4週以降も本剤3mgでの投与継続が可能である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国際共同第Ⅲ相単独療法試験（4233試験[4]）において、本剤3mg、7mg、14mg（各1日1回投与。以後3mg、7mg、14mgと記載）のいずれの群も、HbA1cのベースラインから26週までの変化量について、プラセボ群に対する優越性が検証され、また本剤14mgまでの範囲で安全性も許容範囲であったこと等からいずれも臨床推奨用量とした。本剤の維持用量については、既承認のGLP-1受容体作動薬を対照薬とした国内試験（4281[8]及び4282[9]試験）にて、それぞれの対照薬群において本邦における維持用量が投与された結果、本剤7mg群とHbA1c変化量が同程度であったこと、実施された臨床試験（4233[4]、4222[5]、4280[7]、4281[8]及び4282[9]試験）において本剤14mg群では本剤7mg群に比較し胃腸障害や投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと等により、本剤の維持用量は7mgとした。また、本剤投与時の胃腸障害の発現を軽減させる観点から、低用量から漸増投与することが重要であるため、用量漸増法として、3mgから投与を開始し、4週以上経過した後に7mgに増量する。さらに、維持用量7mgを4週間以上投与した後に、効果不十分な場合には14mgまで増量できることとした。

なお、本剤3mg群が設定されたいずれの第Ⅲ相試験においても、本剤3mgを継続投与することでHbA1cが7.0%未満に低下した被験者が一定程度認められたことより、本剤3mg投与で十分な血糖コントロールが得られている場合は、4週以降も3mgでの投与継続が可能と判断した。

4．用法及び用量に関連する注意

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]

（解説）

本剤はセマグルチドの吸収を促進する SNAC 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。

セマグルチドの吸収には下記の要因が影響を及ぼすため、以下の注意を守るよう患者に指導すること。

注意 1. 本剤は空腹の状態で服用する必要がある。1 日のうちの最初の食事又は飲水の前に服用すること。

注意 2. 本剤はコップ約半分の水（約 120mL 以下）とともに服用すること。

注意 3. 他の経口剤と同時に服用しないこと。

注意 4. 本剤服用後の絶飲食時間（服用時及び服用後少なくとも 30 分）を順守すること。他の経口剤の服用も本剤の絶飲食時間後とすること。

食事の影響 [10)]

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（外国人データ）。

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]

絶食時間及び飲水量の影響 [11),12)]

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（外国人データ）。

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][b)]
	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（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

胃内における本剤以外の錠剤が本剤の吸収に及ぼす影響 [13)]

健康被験者を対象に、本剤 14mg とプラセボ錠 5 錠を 1 日 1 回 5 週間反復投与（空腹時、飲水量 120mL、投与後 30 分以上絶食）したところ、プラセボ錠非併用時と比較して、併用投与時でセマグルチドの曝露量は、C_{max} では 32%及び AUC_{0-24h} では 34%小さかった（外国人データ）。

分割・粉砕及びかみ砕いた場合の影響

本剤の吸収への影響は不明であるため、分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。

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]

（解説）

本剤は胃で崩壊・吸収され、吸収は錠剤表面の周辺部に限定されることから、SNAC の投与量の差異、及び物理的に 2 つの錠剤が胃内に存在することが本剤の吸収に影響を及ぼす可能性がある。本剤の 1 回の投与で複数錠を患者に服用させるような処方は避けること。

SNAC の含有量 [14)]

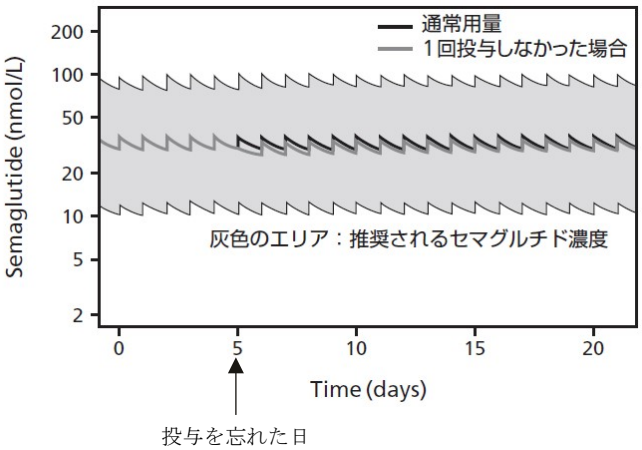
健康被験者を対象に、SNAC 含有量が 300mg 又は 600mg の本剤 10mg 錠を単回投与したところ、セマグルチドの C_{max} はそれぞれ 4.80±5.30 及び 3.03±4.64 nmol/L、AUC_{0-504h} はそれぞれ 414.47±499.17 及び 241.09±398.22nmol･h/L であり、SNAC の含有量が 300mg から増加するとセマグルチドの曝露量の低下がみられた。

本剤 14mg 錠を 1 錠服用する代わりに本剤 7mg 錠を 2 錠服用する場合、SNAC 投与量が増加することによる本薬の薬物動態への影響、複数錠服用することによる薬物動態への影響等を踏まえ、本剤 14mg 錠を 1 錠服用する代わりに本剤 7mg 錠を 2 錠服用することは推奨しない。

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。

（解説）

本剤は 1 日 1 回投与の薬剤であること及びセマグルチドの消失半減期が長いことから、1 回の投与忘れによるセマグルチドの曝露量への影響は小さく、一時的であると考えられる。このことから、本剤の投与を忘れた場合は、翌日予定通りに投与することとした。



本剤14mg投与後の定常状態において、5日目に服薬し忘れた場合の薬物動態プロファイルのシミュレーション[15)]

(1) その他の用法及び用量に関連する注意

本剤の有効成分はオゼンピック®皮下注と同じセマグチルド（遺伝子組換え）である。本剤とオゼンピック®皮下注との同時処方は避けること。特にオゼンピック®皮下注から本剤又は本剤からオゼンピック®皮下注に切り替える患者に対して、併用投与は避けることを指導すること。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験の種類	試験番号	対象 （無作為割り付け被験者数*）	評価/参考	概要
第Ⅰ相 国内試験	NN9924-4140	健康被験者 日本人及び外国人 （48例、 日本人：24例）	◎	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの検討 無作為割り付け、プラセボ対照、1施設、並行群、反復投与、二重盲検試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4247	健康被験者 外国人（48例）	◎	サルカプロザートナトリウムの心再分極に及ぼす影響の検討（QT/QTc試験） 無作為割り付け、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、単回投与、部分盲検、1施設、4期クロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9535-3652	健康被験者 外国人（168例）	◎	皮下投与用セマグルチドの心再分極に及ぼす影響の検討（QT/QTc試験） モキシフロキサシン投与を陽性対照とするネステッド・クロスオーバーデザインを含む無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、1施設、3群並行群間試験
第Ⅱ/Ⅲ相 国内試験	NN9924-4281 PIONEER9	2型糖尿病患者 日本人（243例）	◎	本剤（3、7、14mg）の用量反応関係、本剤（3、7、14 mg）の1日1回投与の単独療法の安全性及び有効性の検討 無作為割り付け、プラセボ（二重盲検）及びリラグルチド0.9mg（皮下投与、非盲検）対照、1ヵ国（日本）、多施設、5群並行群間比較試験
第Ⅲ相 国際共同試験	NN9924-4233 PIONEER1	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 （703例、 日本人：116例）	◎	プラセボとの比較（単独療法） プラセボに対する本剤（3、7、14mg）の1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設、4群並行群間比較試験
第Ⅲ相 国際共同試験	NN9924-4222 PIONEER3	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 （1864例、 日本人：207例）	◎	シタグリプチンとの比較（経口糖尿病薬との併用療法） 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療法に追加した、本剤（3、7、14mg）の1日1回投与とシタグリプチン100mgの1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、多国籍、多施設、4群並行群間比較試験
第Ⅲ相 国際共同試験	NN9924-4224 PIONEER4	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 （711例、 日本人：75例）	◎	プラセボ及びリラグルチドとの比較（経口糖尿病薬との併用療法） 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療法に追加した、本剤（14mg）の1日1回投与とプラセボ又はリラグルチド1.8mgの1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、多国籍、多施設、3群並行群間比較試験
第Ⅲ相 国際共同試験	NN9924-4280 PIONEER8	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 （731例、 日本人：194例）	◎	プラセボとの比較（インスリンとの併用療法） 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）に追加した、プラセボに対する本剤（3、7、14mg）の1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設、4群並行群間比較試験

第Ⅲ相 国内試験	NN9924-4282 PIONEER10	2型糖尿病患者 日本人(458例)	◎	デュラグルチドとの比較(経口糖尿病薬との併用療法) 経口糖尿病薬単剤(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又はSGLT2阻害剤のいずれか)に追加した、本剤(3、7、14mg)の1日1回投与とデュラグルチド0.75mgの週1回皮下投与の安全性及び有効性の比較検討 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、1ヵ国(日本)、多施設、4群並行群間比較試験
第Ⅲ相 海外試験	NN9924-4221 PIONEER6	2型糖尿病患者 外国人(3183例)	◎	プラセボとの比較(心血管アウトカム試験) 本剤(14mg)の心血管に対する安全性の検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設試験
第Ⅲ相 海外試験	NN9924-4234 PIONEER5	中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者 外国人(324例)	◎	プラセボとの比較(併用療法) メトホルミン及びスルホニルウレア剤による単独療法又は併用療法、Basalインスリンの単独療法、あるいはメトホルミンとBasalインスリンの併用療法に追加した、プラセボに対する本剤(14mg)の1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設、2群並行群間比較試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-3691	健康被験者 外国人(155例)	○	本剤の安全性、忍容性及びバイオアベイラビリティの検討 無作為割り付け、二重盲検、1施設、プラセボ対照、単回投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-3692	健康被験者 外国人(96例)	○	本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討 無作為割り付け、プラセボ(二重盲検)及び皮下投与用セマグルチド(非盲検)対照、1施設、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-3991	2型糖尿病患者及び健康被験者 外国人(107例)	○	本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討 無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、1施設、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-3794	健康被験者 外国人(161例)	○	投与条件設定試験 本剤投与後に摂取する食事のタイミング及び本剤投与時の飲水量の薬物動態特性への影響の検討 無作為割り付け、非盲検、1施設、8群、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4154	健康被験者 外国人(78例)	○	食事の影響試験 本剤の薬物動態に対する食事の影響の検討 無作為割り付け、非盲検、1施設、3群、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-3957	健康被験者 外国人(27例)	○	飲水量設定試験 本剤投与時の飲水量の違いによる薬物動態の検討 無作為割り付け、非盲検、1施設、単回投与、クロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9535-3789	健康被験者 外国人(7例)	○	マスバランスの検討 皮下投与用セマグルチドの^{3}H標識体の吸収、代謝及び排泄の検討 非盲検、1施設、単回投与試験
第Ⅰ相 海外試験	ERP23	健康被験者 外国人(9例)	○	^{14}Cサルカプロザートナトリウムの代謝及び排泄の検討 非盲検、1施設、単回投与試験

第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4079	健康被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者 外国人(71例)	○	腎機能障害の影響 腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、多施設、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4082	健康被験者及び異なる程度の肝機能障害を有する被験者 外国人(56例)	○	肝機能障害の影響 肝機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、多施設、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4267	上部消化管疾患を有する又は有さない2型糖尿病患者 外国人(55例)	○	上部消化管疾患の影響 上部消化管疾患を有する又は有さない2型糖尿病患者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、多施設、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4065	健康被験者 外国人(52例)	○	薬物相互作用－リシノプリル／ワルファリン リシノプリル及びワルファリンの薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4145	健康被験者 外国人(32例)	○	薬物相互作用－メトホルミン／ジゴキシン メトホルミン及びジゴキシンの薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4249	閉経後の健康女性被験者 外国人(25例)	○	薬物相互作用－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の薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4250	健康被験者 外国人(41例)	○	薬物相互作用－フロセミド／ロスバスタチン フロセミド及びロスバスタチンの薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4279	健康被験者 外国人(45例)	○	薬物相互作用－レボチロキシン、複数の錠剤(プラセボ) レボチロキシンの薬物動態に対する本剤の影響の検討、本剤の薬物動態に対する複数の錠剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4141	健康被験者 外国人(54例)	○	薬物相互作用－オメプラゾール(相互作用薬) 本剤の薬物動態に対するオメプラゾールの影響の検討 無作為割り付け、非盲検、並行群、1施設、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9924-4394	健康被験者 外国人(21例)	○	薬物相互作用－プロベネシド／シクロスポリン(相互作用薬) サルカプロザートナトリウムの薬物動態に対するプロベネシド及びシクロスポリンの影響の検討 無作為割り付け、非盲検、1施設、3期クロスオーバー試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9535-3685	肥満被験者 外国人(30例)	○	エネルギー摂取への影響 皮下投与用セマグルチドとプラセボとのエネルギー摂取量、食欲、食後のグルコース及びトリグリセリド代謝ならびに胃内容排出に対する影響についての比較検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、1施設、反復投与、2期クロスオーバー試験

第Ⅰ相 海外試験	NN9535-3635	2型糖尿病患者(75例)及び健康被験者(12例) 外国人	○	β細胞機能への影響 皮下投与用セマグルチドのβ細胞機能に対する影響の検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、1施設、並行群、反復投与試験
第Ⅰ相 海外試験	NN9535-3684	2型糖尿病患者 外国人(38例)	○	低血糖に対する拮抗反応に与える影響 皮下投与用セマグルチドとプラセボとの低血糖に対する拮抗反応に与える影響について比較検討 無作為割り付け、二重盲検、1施設、反復投与、クロスオーバー試験
第Ⅱ相 海外試験	NN9924-3790	2型糖尿病患者 外国人(632例)	○	本剤(単独療法及びメトホルミンとの併用療法)の用量範囲、用量反応関係及び有効性の検討 本剤(1日1回投与)、プラセボ及び皮下投与用セマグルチド(週1回投与)の安全性及び有効性の比較検討 無作為割り付け、プラセボ(二重盲検)及び皮下投与用セマグルチド(非盲検)対照、多施設、9群並行群間比較試験
第Ⅲ相 海外試験	NN9924-4223 PIONEER2	2型糖尿病患者 外国人(822例)	○	エンパグリフロジンとの比較(経口糖尿病薬との併用療法) メトホルミン併用下における本剤(14mg)の1日1回投与とエンパグリフロジン25mgの1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、多国籍、多施設、2群並行群間比較試験
第Ⅲ相 海外試験	NN9924-4257 PIONEER7	2型糖尿病患者 外国人(504例)	○	経口糖尿病薬併用下における、フレキシブルな用量調節による本剤の1日1回投与とシタグリプチン100mgの1日1回投与の有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、多国籍、多施設、2群並行群間比較試験

◎:評価資料 ○:参考資料

＊:無作為割り付けを実施していない試験については投与被験者数(治験薬を投与していない対照群の被験者を含む)

(2) 臨床薬理試験

1) 反復投与試験[16)]

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

2) QT/QTc試験[17)]

健康被験者(166例、投与被験者数)に皮下投与用セマグルチド(0.25、0.5、1.0及び1.5mgを週1回投与、4週間ずつ用量漸増)を16週間反復投与し、心再分極に対する影響を検討した結果、最高1.5mgの定常状態でQTc間隔の延長はみられなかった。

(3) 用量反応探索試験

「5.臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①単独療法：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NN9924-4281試験) [8)]

対象：(無作為割り付け被験者数)	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(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)
試験方法：	本剤の用量反応関係、単独療法の安全性及び有効性を検討する、プラセボ(二重盲検)及びリラグルチド(非盲検)対照、並行群間比較試験
投与方法：	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。 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。
主要評価項目：	HbA1cのベースラインから26週までの変化量
主な副次評価項目：	HbA1cのベースラインから52週までの変化量 体重のベースラインから26週及び52週までの変化量
結果：	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	ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ 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−ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ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−ﾌﾟﾗｾﾎﾞ)[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験薬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:各群の差は繰り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[注)]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。

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

②単独療法:国際共同第Ⅲ相試験(NN9924-4233試験) [4)]

対象:(無作為割り付け被験者数)	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(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))
試験方法:	本剤の単独療法の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
投与方法:	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:	HbA1cのベースラインから26週までの変化量
検証的副次評価項目:	体重のベースラインから26週までの変化量
結果:	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て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]	-

治験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。

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、国際共同第Ⅲ相試験(NN9924-4222試験) [5)]

対象:(無作為割り付け被験者数)	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療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者1864例(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)、シタグリプチン100mg群:467例(日本人:52例))
試験方法:	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療法に追加した本剤の有効性及び安全性を検討する、シタグリプチン対照、二重盲検並行群間比較試験
投与方法:	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、あるいはシタグリプチン100mgの1日1回経口投与を78週間実施した。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	HbA1cのベースラインから26週までの変化量
検証的副次評価項目	体重のベースラインから26週までの変化量
結　果	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のシタグリプチン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のシタグリプチン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	ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 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−ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 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]	−

治験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	ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 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−ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 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]	−

治験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−1.2±3.2kg(ベースラインの平均:91.6kg)、本剤7mg群で−2.2±3.9kg(ベースラインの平均:91.3kg)、本剤14mg群で−3.1±3.8kg(ベースラインの平均:91.2kg)及びｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ100mg群で−0.6±3.2kg(ベースラインの平均:90.9kg)であった。ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ100mg群との群差の推定値は、本剤3mg群で−0.6kg(95%信頼区間:−1.1; −0.1)、本剤7mg群で−1.6kg(95%信頼区間:−2.0; −1.1)及び本剤14mg群で−2.5kg(95%信頼区間:−3.0; −2.0)であった。

全集団において、本剤14mg群で1件及びシタグリプチン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、シタグリプチン100mg群で39例76件報告された。

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、国際共同第Ⅲ相試験(NN9924-4224試験)[6)]

対象(無作為割り付け被験者数)	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で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者711例(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))
試験方法	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療法に追加した本剤の有効性及び安全性を検討する、プラセボ及びリラグルチド対照、二重盲検並行群間比較試験
投与方法	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	HbA1cのベースラインから26週までの変化量
検証的副次評価項目	体重のベースラインから26週までの変化量
結　果	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	ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ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−ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ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］	−	−

治験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。

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14mg群で−4.4±4.4kg（ベースラインの平均：92.9kg）、リラグルチド1.8mg群で−3.2±3.7kg（ベースラインの平均：95.5kg）及びプラセボ群で−0.6±3.1kg（ベースラインの平均：93.2kg）であった。本剤14mgのリラグルチド1.8mg群との群差の推定値は−1.2kg（95%信頼区間：−1.9; −0.6）、プラセボ群との群差の推定値は−3.8kg（95%信頼区間：−4.7; −3.0）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。

⑤併用療法：インスリンとの併用、国際共同第Ⅲ相長期投与試験（NN9924-4280試験） [7)]

対　象（無作為割り付け被験者数）	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（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））
試験方法	本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
投与方法	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）に追加して、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回の投与を52週間実施した。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	HbA1cのベースラインから26週までの変化量
検証的副次評価項目	体重のベースラインから26週までの変化量
結　果	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]	−

治験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。

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−1.4±3.1kg(ベースラインの平均:85.9kg)、本剤7mg群で−2.6±5.2kg(ベースラインの平均:87.1kg)、本剤14mg群で−3.7±4.0kg(ベースラインの平均:84.6kg)及びプラセボ群で−0.5±2.5kg(ベースラインの平均:86.0kg)であった。プラセボ群との群差の推定値は、本剤3mg群で−0.9kg(95%信頼区間:−1.8; −0.0)、本剤7mg群で−2.0kg(95%信頼区間:−3.0; −1.0)及び本剤14mg群で−3.3kg(95%信頼区間:−4.2; −2.3)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。

⑥非盲検長期(52週)安全性国内第Ⅲ相試験(NN9924-4282試験) [9)]

対象:(無作為割り付け被験者数)	経口糖尿病薬の単独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458例(本剤3mg群:131例、本剤7mg群:132例、本剤14mg群:130例、デュラグルチド0.75mg群:65例)
試験方法:	本剤と経口糖尿病薬単剤(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又はSGLT2阻害剤のいずれか)との併用療法の安全性及び有効性を検討する、デュラグルチド対照、並行群間比較試験
投与方法:	経口糖尿病薬単剤(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又はSGLT2阻害剤のいずれか)に追加して、本剤3mg、本剤7mg又は本剤14mgの1日1回経口投与あるいはデュラグルチド0.75mgの週1回皮下投与を52週間実施した。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:	治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数(最大約57週間での評価)
主な副次評価項目:	HbA1cのベースラインから52週までの変化量 体重のベースラインから52週までの変化量
結果:	52週において、HbA1cのベースラインからの変化量[注)](平均±標準偏差)は、本剤3mg群で−0.8±1.0%(ベースラインの平均:8.2±0.9%)、本剤7mg群で−1.4±1.0%(ベースラインの平均:8.3±0.9%)、本剤14mg群で−1.8±1.0%(ベースラインの平均:8.4±1.0%)及びデュラグルチド0.75mg群で−1.4±0.9%(ベースラインの平均:8.4±0.9%)であった。 ベースラインから52週までの体重の変化量[注)](平均±標準偏差)は、本剤3mg群で0.0±2.4kg(ベースラインの平均:71.5kg)、本剤7mg群で−0.9±3.4kg(ベースラインの平均:72.7kg)、本剤14mg群で−1.7±3.5kg(ベースラインの平均:72.6kg)及びデュラグルチド0.75mg群で1.0±2.7kg(ベースラインの平均:71.2kg)であった。 注)治験薬投与の早期中止また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。

52週における併用薬別のHbA1cの結果を下表に示す。

HbA1c (%)	ベースライン	52週までの変化量
本剤3mg		
スルホニルウレア剤	8.5±1.0 (42)	−0.7±1.2 (42)
速効型インスリン分泌促進剤	8.1±0.5 (22)	−0.7±1.0 (21)
α-グルコシダーゼ阻害剤	8.0±0.8 (22)	−1.1±0.8 (21)
チアゾリジン系薬剤	8.3±0.9 (23)	−1.1±0.8 (20)
SGLT2阻害剤	8.2±1.0 (22)	−0.8±1.0 (22)
本剤7mg		
スルホニルウレア剤	8.3±0.9 (42)	−1.3±1.1 (40)
速効型インスリン分泌促進剤	8.5±1.0 (22)	−1.6±0.9 (21)
α-グルコシダーゼ阻害剤	8.2±1.1 (22)	−1.6±1.2 (22)
チアゾリジン系薬剤	8.4±1.0 (23)	−1.5±1.3 (23)
SGLT2阻害剤	8.3±0.7 (23)	−1.4±0.6 (23)
本剤14mg		
スルホニルウレア剤	8.7±1.1 (42)	−1.9±1.1 (41)
速効型インスリン分泌促進剤	8.5±0.9 (22)	−1.7±1.1 (21)
α-グルコシダーゼ阻害剤	8.4±1.0 (22)	−1.8±1.1 (21)
チアゾリジン系薬剤	8.2±1.0 (22)	−1.7±1.0 (22)
SGLT2阻害剤	8.3±0.8 (22)	−1.7±0.7 (22)

平均±標準偏差(症例数)

治験薬投与下で発現した有害事象は、本剤3mg群で101例(77.1%)330件、本剤7mg群で106例(80.3%)350件、本剤14mg群で111例(85.4%)324件及びデュラグルチド0.75mg群で53例(81.5%)178件報告された。

重大な低血糖は報告されず、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3例4件(いずれもスルホニルウレア剤併用)、本剤7mg群で3例4件(スルホニルウレア剤併用:2例2件、速効型インスリン分泌促進剤併用:1例2件)、本剤14mg群で4例4件(いずれもスルホニルウレア剤併用)報告され、デュラグルチド0.75mg群では報告されなかった。

2) 安全性試験

①心血管アウトカム試験：プラセボ対照二重盲検試験（NN9924-4221試験、外国人データ）[18)]

心血管イベント発生リスクの高い外国人 2 型糖尿病患者 3183 例を対象に無作為割り付けを行い、標準治療に追加して、二重盲検下で本剤 14mg 又はプラセボの 1 日 1 回経口投与を実施した。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設定した。平均観察期間は 16 ヵ月であった。

ベースライン時、慢性腎疾患を伴わない心血管疾患を有していた被験者は 1797 例(56.5%)、慢性腎疾患のみを有していた被験者は 354 例(11.1%)、慢性腎疾患及び心血管疾患の両方を有していた被験者は 544 例(17.1%)であり、心血管リスク因子のみを有していた被験者は 488 例(15.3%)であった。

主要評価項目である無作為割り付け時から主要な心血管イベント(MACE:心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか)が最初に発現するまでの時間を評価した結果、本剤のプラセボに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:1.8)。

	ハザード比 [95%信頼区間]	本剤 N (%)	プラセボ N (%)
症例数(FAS)		1591 (100)	1592 (100)
主要評価項目-MACE	0.79 [0.57; 1.11]	61 (3.8)	76 (4.8)
MACE の構成疾患			
心血管死	0.49 [0.27; 0.92]	15 (0.9)	30 (1.9)
非致死性脳卒中	0.74 [0.35; 1.57]	12 (0.8)	16 (1.0)
非致死性心筋梗塞	1.18 [0.73; 1.90]	37 (2.3)	31 (1.9)
他の副次評価項目 すべての死亡	0.51[0.31; 0.84]	23 (1.4)	45 (2.8)

投与終了時の HbA1c のベースラインからの変化量(平均±標準偏差)は、本剤で-1.0±1.4%、プラセボで-0.3±1.3%であった。
重大な低血糖は、本剤群で 23 例 28 件及びプラセボ群で 13 例 17 件報告された。

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査 (終了)
血糖降下剤(注射剤)未使用の成人 2 型糖尿病患者を対象とし、以下の特定使用成績調査が実施された。

目的	日常診療下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	血糖降下剤(注射剤)未使用の成人2型糖尿病患者
観察期間	34～44週
予定症例数	650例
主な調査項目	患者背景、本剤の服用状況、併用薬、安全性評価(有害事象、重症低血糖発現に関する自己記録等)、有効性評価(HbA1c、体重等)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

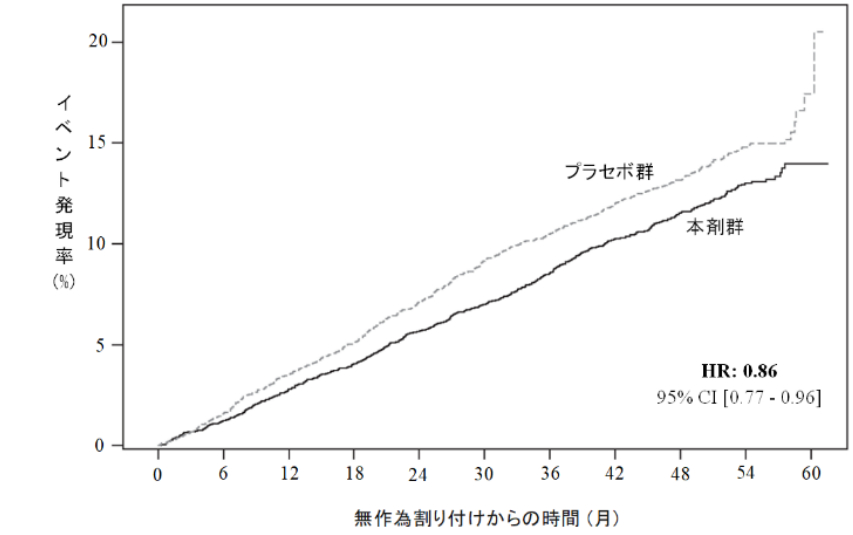
(7) その他
①心血管アウトカム試験：プラセボ対照二重盲検試験 (EX9924-4473試験、国際共同第Ⅲ相試験) [19)]
イベント主導型試験において、心血管系疾患(冠動脈性心疾患、脳血管疾患又は末梢動脈疾患)又は慢性腎臓病(もしくはその両方)[注)]を有する2型糖尿病の被験者9650例を本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた(本剤群:4825例(日本人:195例)、プラセボ群:4825例(日本人:213例))。
注)6821例(70.7%)が冠動脈性心疾患を有し(冠動脈性心疾患のみを有する被験者は2809例(29.1%))、2042例(21.2%)が脳血管疾患を有し(脳血管疾患のみを有する被験者は519例(5.4%))、1515例(15.7%)が末梢動脈疾患を有し(末梢動脈疾患のみを有する被験者は224例(2.3%))、4092例(42.4%)が慢性腎臓病を有していた(慢性腎臓病のみを有する被験者は1241例(12.9%))。

試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の2型糖尿病及び心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は1日1回3mgで投与を開始し、4週間ごとに段階的に7mg、14mgへ増量した。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。
試験期間(in-trial観察期間)の中央値は49.5ヵ月であった。
主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象(心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか)の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤の優越性が示された(p=0.0028、片側有意水準0.02281、下表及び下図参照)。

	本剤群 (4825例)	プラセボ群 (4825例)	ハザード比 [95%信頼区間]
	イベント数（/100人・年）		
主要評価項目			
主要な心血管系事象[a)]	579 (3.1)	668 (3.7)	0.86 [0.77; 0.96]
主要な心血管系事象の構成疾患			
心血管死	301 (1.6)	320 (1.7)	0.93 [0.80; 1.09]
非致死性心筋梗塞[a)]	191 (1.0)	253 (1.4)	0.74 [0.61; 0.89]
非致死性脳卒中[a)]	144 (0.8)	161 (0.9)	0.88 [0.70; 1.11]

in-trial観察期間のデータ。各イベントの無作為割り付けから最初の発現に関するハザード比は、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、in-trial観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側p値をCox比例ハザードモデルに基づくスコア検定により算出し、中間解析と最終解析（主解析）の片側検定における有意水準をα消費関数を用いて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を2.5%に制御した。

a) in-trial観察期間中における初回の発現を集計対象とした。



Patients at risk

本剤群	4 825	4 743	4 635	4 542	4 438	4 346	4 239	3 831	2 555	1 346	47
プラセボ群	4 825	4 718	4 583	4 455	4 322	4 194	4 101	3 727	2 517	1 346	38

累積発現率プロット－無作為割り付けから主要な心血管系事象の最初の発現までの時間

HbA1cに関する評価項目の結果を下表に示す。

HbA1c（%）	本剤群	プラセボ群
ベースライン	7.96±1.16 (4736)	7.96±1.13 (4749)
104週までの変化量	−0.71±1.22 (4076)	−0.15±1.19 (4004)

平均±標準偏差（症例数）

重篤な副作用は、本剤群で225例（4.66%）、プラセボ群で218例（4.52%）に認められた。主な重篤な副作用（発現した被験者の割合0.15%以上）は、本剤群では急性腎障害0.33%、急性心筋梗塞0.31%、急性膵炎0.25%、胆石症0.25%、糖尿病網膜症0.25%、低血糖0.23%、急性胆嚢炎0.19%、プラセボ群では低血糖0.33%、急性心筋梗塞0.27%、急性腎障害0.27%、胆石症0.21%、急性膵炎0.19%であった。また、重大な低血糖は、本剤群で76例88件、プラセボ群で84例121件に認められた。

なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19 に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象）のみを収集した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

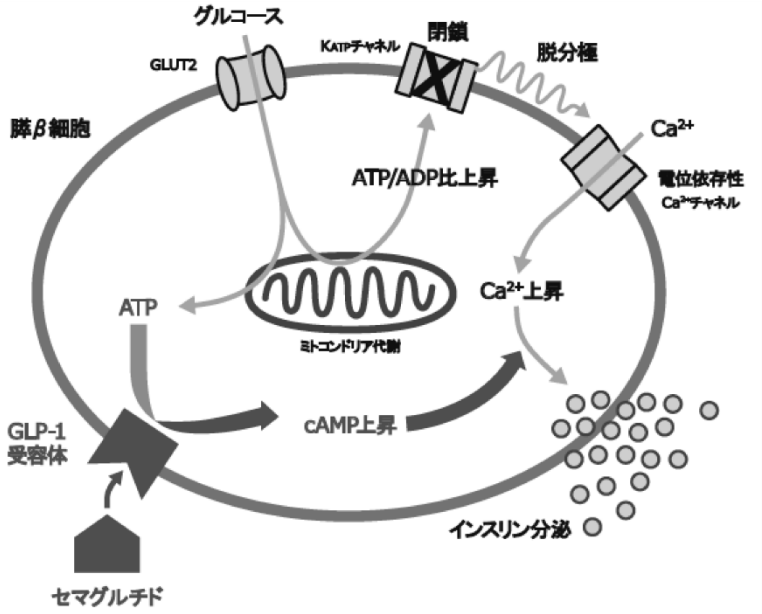
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

GLP-1受容体作動薬

2．薬理作用

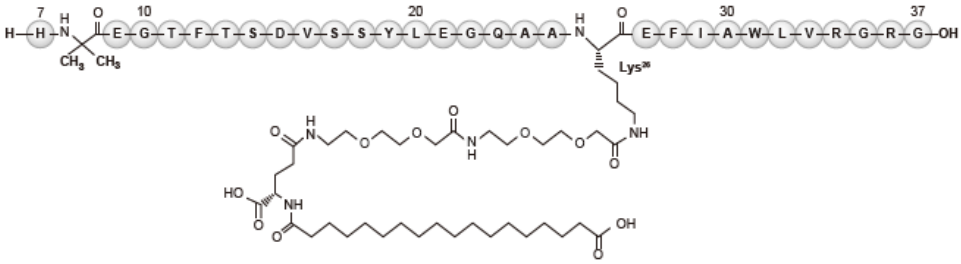
(1) 作用部位・作用機序 [20), 21)]

セマグルチドは、膵β細胞上のGLP-1受容体に結合し、ATPからcAMPの産生を促進させることにより、グルコース濃度依存的にインスリンを分泌させる。さらに、血糖値が高い場合にはグルカゴン分泌を抑制する。



ATP:アデノシン三リン酸、ADP:アデノシン二リン酸、GLUT2:2型グルコース輸送体、cAMP:環状アデノシン一リン酸

【構造】



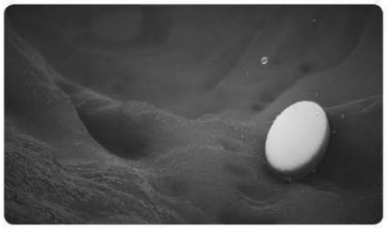
セマグルチドはヒトGLP-1と94%のアミノ酸配列の相同性を有するヒトGLP-1アナログである。セマグルチドは、リラグルチド(日本での販売名:ビクトーザ®皮下注18mg)と同様にアシル化技術に基づいているが、さらにその化学構造に重要な修飾を行うことにより半減期を延長させている。セマグルチドの半減期延長はアルブミンの脂肪酸結合部位と特異的に高い親和性を有すること及びDPP-4による分解からの保護によるものであり、以下の特異的な修飾が施されている。

- DPP-4に対する安定性を向上させるため、ペプチド骨格内8位のアミノ酸を修飾(アラニンを2-アミノイソ酪酸で置換)
- 26位リジンに高分子親水性リンカーとγグルタミン酸を介してカルボキシル末端を有するオクタデカン二酸を結合
- ペプチド骨格内のリジンを1つに限定するため、34位リジンをアルギニンで置換

リンカーと脂肪酸はいずれもアルブミン結合親和性の増強に寄与し、血漿中でのセマグルチド分解を遅延させ、結果的に腎クリアランスを低下させる。これらのことによりセマグルチドの半減期は約1週間まで延長される。

【経口投与】
ペプチドをベースとするセマグルチドは、分子量が大きいことから、消化管での透過性が低く、また、胃の分解酵素により分解されてしまうため、経口投与は適していなかった。しかし、吸収促進剤であるSNAC 300mgを製剤に含有することにより経口投与が実現した。SNACを含有する経口セマグルチド(製品名:リベルサス®錠)は、1日1回投与により定常状態での曝露量の変動を抑えることができる。
本剤の崩壊は、セマグルチドが主に吸収される胃内で起こる。吸収は錠剤表面の周辺部に限定されている。セマグルチドの吸収にはSNACとの製剤化が必要である。SNACの局所での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。吸収促進作用は一時的かつ可逆的である。吸収のメカニズムとして経細胞吸収によることが示されており、脂質膜を流動化することと、セマグルチドの自己会合を間接的に弱めモノマー化を促進することが確認されている。


経口投与されたセマグルチドの吸収は
SNACにより促進される


SNACは多量体を形成したセマグルチドを単量体へと
変化させるとともに、pHを局所的に上昇させ、タンパク質
分解酵素による分解からセマグルチドを保護する

(2) 薬効を裏付ける試験成績
本剤の有効成分であるセマグルチドの薬効薬理試験は、皮下投与製剤であるオゼンピック®皮下注の承認申請時に評価済みであり、セマグルチド経口投与での薬効薬理試験は実施していない。セマグルチド皮下投与における結果は下記のとおりであった。

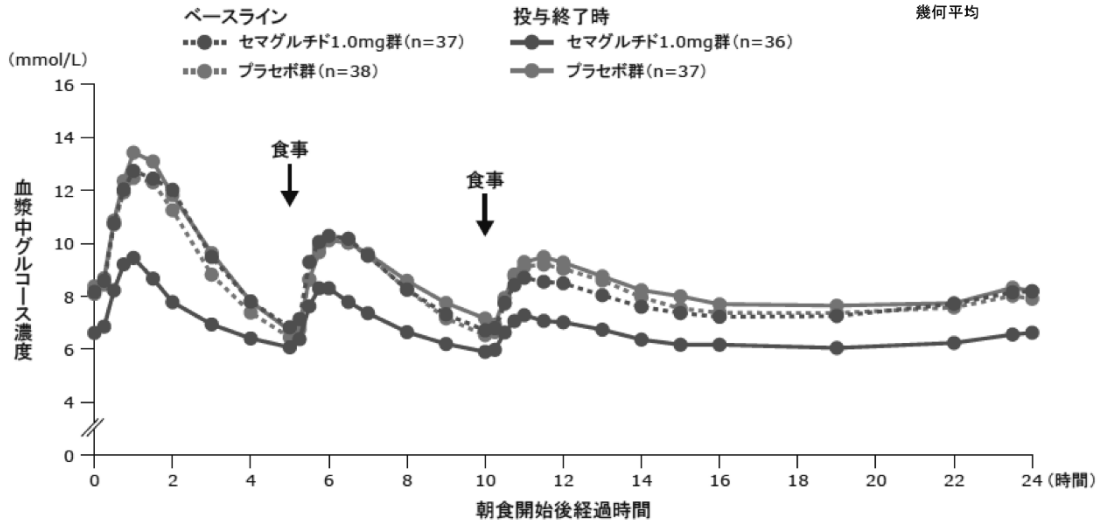
1) GLP-1受容体に対する作用とアルブミン結合親和性(*in vitro*)[22)]
ヒトGLP-1受容体を高度に安定的に発現させたBHK細胞を用いて、セマグルチドのGLP-1受容体活性をGLP-1(7-37)OH及びリラグルチドと比較した。GLP-1受容体活性はcAMP放出量を指標とした。また、ヒト血清アルブミン(HSA、0.005%または2%)を添加したときのGLP-1結合の50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。

	GLP-1受容体に対する効力 EC_{50}(nmol/L, 平均±SD)	GLP-1受容体結合能 IC_{50}(nmol/L, 平均±SD)	
	HSA なし	0.005%HSA	2%HSA
セマグルチド	0.15 ± 0.062 (n=7)	0.95 ± 0.71 (n=12)	125 ± 83 (n=12)
GLP-1(7-37)OH	0.018 ± 0.014 (n=6)	0.44 ± 0.18 (n=11)	0.20 ± 0.064 (n=11)
リラグルチド	0.15 ± 0.064 (n=3)	0.25 ± 0.058 (n=4)	7.1 ± 3.5 (n=4)

2) 血糖降下作用(糖尿病モデルマウス)[23)]
糖尿病モデルdb/dbマウスにセマグルチドを0(溶媒)、1.2、4.1、8.2、20.6、61.7μg/kgの用量で1日1回、26～28日間皮下投与した。その結果、皮下投与用セマグルチド投与群では血漿中インスリン濃度の増加傾向が認められ、投与後急性期及び亜急性期において血糖値が低下し、溶媒投与群と比較して、ベースライン補正したHbA1cが低下した。また、皮下投与用セマグルチド投与群では、溶媒投与群と比較しβ細胞機能の改善が認められ、単離可能な膵島数は、溶媒投与群と比較して皮下投与用セマグルチド投与群で有意に多く($p<0.01$)、グルコースで誘発したインスリン分泌もセマグルチド投与群で有意に増加した。

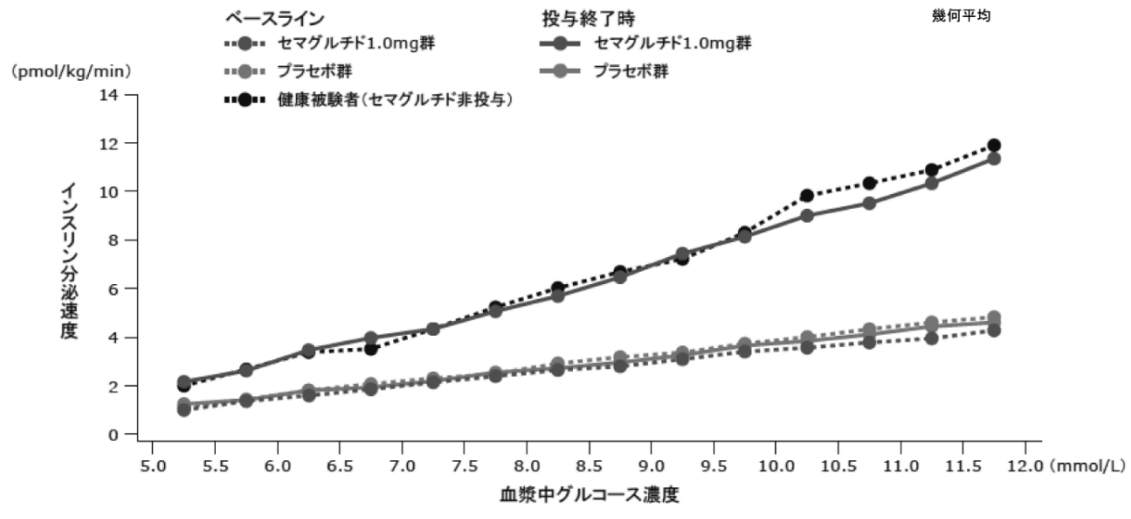
3) グルコース応答性インスリン分泌(ラット、ミニブタ)[24),25)]
一晩絶食後の雄性正常ラット(n=2)から摘出し灌流された膵臓を用いて、グルコース存在下でセマグルチド(0.1、0.5、2.0、10、50及び200nmol/L)を低用量から漸増的に添加し、インスリン分泌作用を検討した。また、雄性ミニブタにニコチンアミド(67mg/kg)単回静脈内投与後15分にストレプトゾシン(125mg/kg)を単回静脈内投与し、β細胞容積を減少させた。2～4週間後にセマグルチドを2日に1回反復皮下投与し(1日目:2.1μg/kg、3日目:4.1μg/kg、5日目、7日目:8.2μg/kg)、投与開始前、最終投与後1、3及び7日目に高血糖クランプを実施した。
その結果、ラットでは、濃度依存的にインスリン分泌を増加させ、各ラットにおけるEC_{50}値はそれぞれ13及び14.5nmol/Lであった。ミニブタでは、グルコース持続静脈内投与開始から120分間のグルコース注入量は、皮下投与用セマグルチドの最終投与後1及び3日目において投与開始前と比較して有意に増加したが、最終投与後7日目では有意な変化は認められなかった。グルコース持続静脈内投与開始後150分間の血漿中インスリン濃度($AUC_{0-150min}$)は、最終投与後7日目まで投与開始前と比較して有意に増加した。

4) 空腹時及び食後の血漿グルコース反応[26)]
2型糖尿病患者を対象に、セマグルチド1.0mgを週1回、12週間（用量漸増期間を含む）皮下投与し、定常状態での薬力学的作用を検討した。その結果、投与後12週の空腹時血漿中グルコース濃度がプラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで22%低下した。また、3食の標準食〔朝食、昼食及び夕食（高タンパク食）〕を用いた食事試験では、プラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで、全般的なグルコース濃度（AUC_{0-24h}）が22%低下し、3食すべてにおいて食後反応の絶対値（食後のAUC_{0-5h}）が20～29%低下した。プラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで、3食すべてにおいてグルコースの平均食後増加量（食後の$iAUC_{(0-5h)}$/5h）が11～20mg/dL低下した。また、朝食後2時間のグルコース濃度はプラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで37%低下した（皮下投与用セマグルチド群のベースラインからの低下量は74mg/dLであった）。



2型糖尿病患者における、皮下投与用セマグルチド及びプラセボの投与開始前（ベースライン）及び投与後12週の24時間平均血漿中グルコース濃度プロファイル〔標準食（朝食、昼食及び夕食[高タンパク食]）〕

5) インスリン分泌のグルコース依存性[27)]
2型糖尿病患者を対象とした、正常血糖から高血糖までグルコース濃度を段階的に増加させる段階的グルコース注入試験で、インスリン分泌のグルコース依存性に対する皮下投与用セマグルチドの影響を評価した。
グルコース濃度を90mg/dLから216mg/dLに上げたときのインスリン濃度及びインスリン分泌速度（ISR）は、プラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで最大で2.5倍増加した。皮下投与用セマグルチドの投与を受けた2型糖尿病患者におけるインスリン濃度及びISRは、皮下投与用セマグルチドの投与を受けていない健康被験者と同程度であった。



2型糖尿病患者及び健康被験者における投与後12週の段階的グルコース注入試験でのインスリン分泌速度

6) グルカゴン分泌[26),28),29)]

2型糖尿病患者を対象として、さまざまなグルコース代謝試験を実施し、皮下投与用セマグルチドのグルカゴン分泌抑制について評価した。皮下投与用セマグルチドの3635試験及び3684試験ではプラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで、空腹時グルカゴンが8～21%低下し、3685試験ではプラセボと比較して皮下投与用セマグルチドで、食後グルカゴン反応が14～15%低下し、また24時間平均グルカゴン濃度が12%低下した。

また、グルコース濃度依存的にグルカゴン濃度が低下し、グルカゴン濃度はプラセボと比較して皮下投与用セマグルチドでより低下した。

2型糖尿病患者において、低血糖誘発時の拮抗ホルモンであるグルカゴン分泌増加について、皮下投与用セマグルチドとプラセボ投与後で違いはなく、C-ペプチドの減少に対する影響も認められなかった。

7) 胃内容排出[28)]

外国人肥満被験者において、パラセタモール（アセトアミノフェン）の血中濃度プロファイルに基づくC_{max}及びAUC_{0-1h}を指標として検討した結果、皮下投与用セマグルチド投与により食後早期の胃内容排出が遅延した。一方、AUC_{0-5h}について皮下投与用セマグルチド投与後とプラセボ投与後の間に違いはみられなかった。プラセボ投与後と比較して皮下投与用セマグルチド投与後で食後初期に胃内容排出が遅延したが、食後期間全体を通して胃内容排出の遅延はなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 治療に関する項目」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

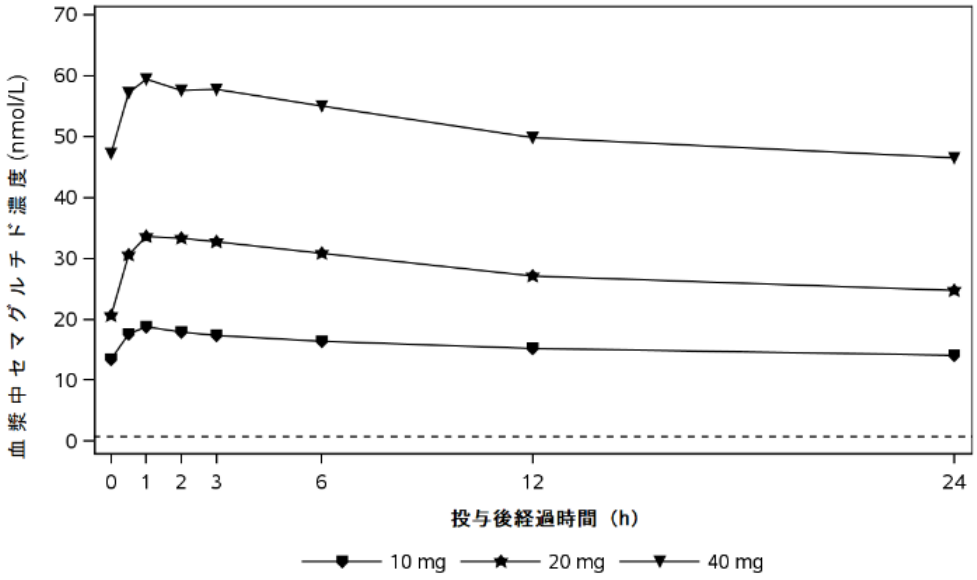
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康男性被験者における本剤反復経口投与後のセマグルチドの薬物動態

日本人健康男性被験者(17例、本剤を投与した被験者は18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[16)]。

用量	C_{max}(nmol/L)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (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



－－－: 定量下限値
定量下限値未満は補完した。
10 mgは投与35日目、20 mgは投与63日目、40 mgは投与91日目

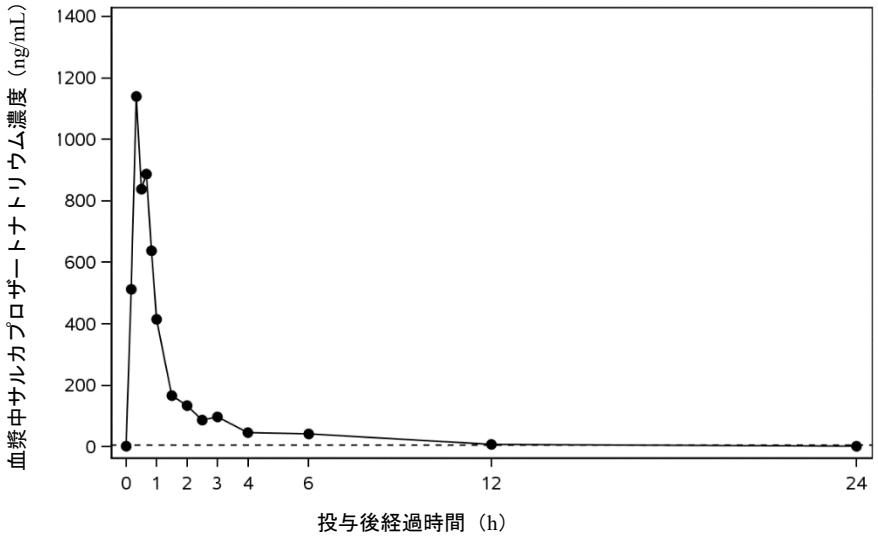
日本人健康男性被験者における定常状態での平均セマグルチド濃度の推移

本試験において安全性に問題となる所見はなく、忍容性は良好であることが示された。

2）健康男性被験者における本剤反復経口投与後のサルカプロザートナトリウムの薬物動態
サルカプロザートナトリウムの曝露量（幾何平均）は以下のとおりであった[16]。

評価時点	例数	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	t_{max}(h)	CL/F(L/h)	MRT(h)
投与開始後1日目	18	1364.38(59.90)	1023.18(21.09)	0.333[0.17, 0.67]	293.20(21.09)	－
投与開始後91日目	17	1082.88(100.53)	1340.37(27.57)	0.677[0.33, 3.00]	223.82(27.57)	2.04(83.28)

幾何平均(CV%)、tmaxは中央値[範囲]、－:未算出、



－－－:定量下限値
定量下限値未満は補完した。

日本人健康男性被験者における平均サルカプロザートナトリウム濃度の推移（投与開始後91日目）

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由及び7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
日本人健康被験者における反復投与後の薬物動態パラメータについては、日本人17例から本剤10mg、本剤20mg及び40mgを28週間反復皮下投与したときの血中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント法を用いて解析した。母集団薬物動態解析については、「3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
消失速度定数を用いて、半減期はLn(2)/消失速度定数として算出される。半減期は「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 健康男性被験者における本剤反復経口投与後のセマグルチドの薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。

(4) クリアランス
2型糖尿病患者における本剤投与後のセマグルチドのクリアランスの幾何平均（推定値、母集団薬物動態解析）は0.039L/hであった（外国人データ）。

(5) 分布容積

2型糖尿病患者における本剤投与後の分布容積は約8Lと推定された(外国人データ)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

1次吸収及び1次消失過程を伴う2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

2型糖尿病患者を対象に国内外で実施された臨床試験6試験(4233[4]、4223[30]、4222[5]、4234[31]、4280[7]及び4281[8]試験)の2431例(性別:男性1351例、女性1080例、人種:白人1639例、黒人又はアフリカ系アメリカ人158例、アジア人634例、民族:ヒスパニック又はラテン以外2076例、ヒスパニック又はラテン355例、上部消化管疾患:有1901例、無530例)から得られた10681点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

事前に規定した共変量は、性、年齢(18～64歳、65～74歳、75歳以上)、人種(白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、日本人、日本人以外のアジア人)、民族(ヒスパニック又はラテン、ヒスパニック又はラテン以外)、体重、eGFR(90mL/min/1.73m^{2}以上、60～89mL/min/1.73m^2、30～59mL/min/1.73m^2)、投与量(3mg、7mg、14mg)、上部消化管疾患の有無、試験の違いであった。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)は、年齢が59[22, 92]歳、体重が88.5[40.2, 188.0]kg、BMIが31.5[17.5, 67.9]kg/m^2、糖尿病罹患期間が9.3[0.1, 52]年、ベースラインでのHbA1cが8.1[6.2, 11.5]%であった。

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3.6nmol/L、約8.4nmol/L及び約16.7nmol/Lと推定された。

フルモデルから得られた共変量の検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、体重が85kgの被験者に対し、56kg及び129kgの被験者では平均血漿中本薬濃度が1.33倍及び0.75倍となることが推定された。また、フルモデルにおいて、バイオアベイラビリティは0.522%と推定された。

4. 吸収

本剤は、吸収促進剤であるSNACを添加することで、経口投与を可能としている(「IV. 製剤に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)。

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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞

セマグルチドの分布は、^{3}Hでラベル化した標識セマグルチドの単回皮下投与を行ったラットを用いて試験されている。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA)試験では、セマグルチドは時間の経過とともに大部分の組織に分布し、血液ならびに肺、腎臓、歯髄及び子宮のような血管の多い組織に最高レベルの放射能が認められた。血液と比較して、脳及び脊髄には低レベルの放射能しか存在せず、単回皮下投与後に血液－脳関門を通じたセマグルチドの分布が限定的であることが示された。本分布パターンは、アルブミンの分布パターンと一致するものである。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞

単回皮下投与を行った妊娠ラットにおいて、^{3}Hでラベル化した標識セマグルチドの分布は、非妊娠動物における分布と同様であった。セマグルチドの胎児組織への分布は、評価した全時点で母動物の血漿よりも低レベル(4%未満)であることが示された。このことから、胎盤を通じた分布は限定的であることが示唆される。

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞

^{3}Hでラベル化した標識セマグルチドを皮下投与された授乳ラットでは、少量のセマグルチド及びセマグルチド関連物質の排泄が乳汁中に認められた(母動物血漿と比較して1/3～1/12倍)[32]。主要成分はセマグルチド未変化体であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

＜参考＞

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[33),34)]。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

^{3}Hでラベル化した皮下投与用セマグルチド0.5mgを外国人健康男性被験者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）[35)]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

セマグルチドは、CYP分子種に対して臨床上問題となる誘導（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（外国人データ、*in vitro*試験）[36),37)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

(1) 排泄部位及び経路

セマグルチド関連物質の主要排泄経路は尿中及び糞中であった。

＜参考＞

^{3}Hでラベル化したセマグルチドをサルに4.5mg/kgの用量で単回経口投与した結果、放射能の総回収率は64.6%であり、尿及び糞中排泄率はそれぞれ14.8%及び48.0%（投与後192時間）であった[38)]。

(2) 排泄率

^{3}Hでラベル化した皮下投与用セマグルチド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）[35)]。

(3) 排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

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）に対して臨床上問題となる阻害作用を示さなかった（外国人データ、*in vitro*試験）[39)]。

９．透析等による除去率

該当資料なし

１０．特定の背景を有する患者

(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（外国人データ）[40)]。

対象	例数	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (nmol・h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
腎機能正常者	24	14.9 (53.2)	283.7 (53.3)	1.0 [0.5, 4.0]	151.7 (9.1)
軽度腎機能障害者	12	20.2 (75.9)	378.2 (78.9)	1.0 [0.5, 2.5]	159.3 (12.0)
中等度腎機能障害者	12	16.6 (102.0)	298.5 (107.3)	1.0 [0.5, 4.0]	162.8 (11.2) a)
重度腎機能障害者	12	8.6 (62.9)	163.5 (65.6)	1.5 [0.5, 4.0]	164.9 (8.9) a)
末期腎不全患者	11	15.7 (128.3)	287.7 (128.7)	1.0 [0.5, 2.0]	152.8 (49.0)

幾何平均値（CV%）、t_{max}は中央値[範囲]

C_{max}：最高血漿中本薬濃度、$AUC_{0\text{-}24h}$：投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中本薬濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

a) 11 例

腎機能	AUC_{0-24h} 比の推定値 [90%信頼区間]	C_{max} 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。

中等度の腎機能障害(eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2)を有する外国人2型糖尿病患者324例(無作為割り付け被験者数)を対象とした二重盲検試験において、本剤14mg及びプラセボの1日1回経口投与を26週間行った。本剤14mgの安全性及び忍容性プロファイルは正常な腎機能を有する被験者が参加した第Ⅲ相臨床試験と同様であった。胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボと比較して本剤14mgで高かったが、これらの大部分は軽度又は中等度の有害事象であり、重篤な胃腸障害の有害事象は報告されなかった[31)]。

(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(外国人データ)[41)]。

対象	例数	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24h} (nmol・h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
肝機能正常者	22	13.3 (62.3)	250.3 (64.0)	1.0 [0.5, 4.0]	156.4 (12.1)
軽度肝機能障害者	11	11.8 (82.4)	221.9 (78.3)	1.0 [0.5, 3.0]	142.1 (7.6)
中等度肝機能障害者	12	10.5 (73.5)	204.2 (71.4)	1.0 [1.0, 3.0]	146.7 (13.9)
重度肝機能障害者	7	12.0 (41.4)	227.8 (41.6)	1.5 [1.0, 3.0]	153.7 (12.5)

幾何平均値(CV%)、t_{max}は中央値[範囲]

C_{max}:最高血漿中本薬濃度、AUC_{0-24h}:投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積

t_{max}:最高血漿中本薬濃度到達時間、$t_{1/2}$:消失半減期

肝機能	AUC_{0-24h} 比の推定値 [90%信頼区間]	C_{max} 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。

(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。

１１．その他

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（内因性値で補正）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。

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響[42),43),44),45)]

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（500μg）	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（600μg）[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は単回投与、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）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。d.レボチロキシンは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[46)]

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伴う胃内pHの上昇による臨床的に問題となる影響はみられなかった。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

該当しない

２．禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。なお、本剤の成分は、「IV.　製剤に関する項目」の項参照。

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。］

（解説）

このような状態の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、本剤の投与を避けること。

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。］

（解説）

このような場合は本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照

５．重要な基本的注意とその理由

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、薬剤の効果を確かめ、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。

（解説）

他の GLP-1 受容体作動薬と共通の注意事項である。血糖、尿糖を定期的に検査し、3～4 ヵ月間投与しても効果不十分な症例においては、他の治療薬への切り替えを検討すること。

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］

（解説）

本剤の消失半減期は約 1 週間であり、投与中止後も効果が持続する可能性があることから、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。

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］

（解説）

本剤の投与により低血糖を起こすことがあるので、低血糖に関する注意及びその対処方法について、患者及びその家族に十分説明すること。「6.　特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」及び「8.　副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の解説を参照。

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］

（解説）

低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車運転等の作業中に低血糖が発症した場合、事故につながるおそれがあるため注意が必要である。

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。

（解説）
血糖コントロール及び糖尿病網膜症の管理のための注意
一般に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ため、患者の状態に注意すること。

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］

（解説）
日本人被験者が参加した臨床試験（4233[4]、4222[5]、4224[6]、4280[7]、4281[8]及び 4282[9]試験）において、本剤に関連した急性膵炎の報告は日本人被験者ではなかったが、日本人以外の被験者からは報告されている。患者には、急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）を説明し、症状がみられた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。

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］

（解説）
本剤の副作用として、胃腸障害が多く報告されている（「8. 副作用 (2) その他の副作用 11.2」の項参照）が、急性膵炎の初期症状として嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等があらわれる場合がある。患者よりそのような症状を報告された場合には、必要に応じて画像検査等を実施し、慎重に対応すること。

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。

（解説）
臨床試験では、セマグルチド投与による急性腎障害（急性腎不全）のリスク増加は示されていないが、市販後において嘔吐、下痢又は脱水から急性腎障害を生じた報告があることから設定した。

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］

（解説）
皮下投与用セマグルチドにおいてラット[47]及びマウス[48]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で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められている。ヒトでの報告はないが、本剤の投与中に甲状腺に関連する症状があらわれた場合には、専門医を受診するよう指導すること（「12. その他の注意 (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2」の解説を参照）。

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］

（解説）
GLP-1 受容体作動薬において、胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序[49),50)]から、胆石発生が促され、胆嚢炎等が引き起こされる可能性があること、因果関係が否定できない急性胆道系疾患（胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸）が報告されていること、GLP-1 受容体作動薬の使用により急性胆道系疾患のリスク上昇を示唆する公表文献が複数報告されていること[51),52)]から、GLP-1 受容体作動薬共通の注意として、令和 5 年 2 月 14 日に厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長通知（薬生安発 0214 第 2 号）に基づき記載した。
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。

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。

（解説）
他のセマグルチド含有製剤との併用は過量投与のリスクにつながることから本注意を設定した。

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。

（解説）
本剤と DPP-4 阻害剤は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組み合わせとして想定されないため、DPP-4 阻害剤との併用療法における臨床試験は実施していない。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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[8.6、8.7、11.1.2 参照]

(解説)
膵炎の既往のある患者に本剤を投与した検討は行われていないが、海外において、本剤投与との因果関係が否定できない膵炎の報告がある(「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)。
膵炎の既往のある患者には、膵炎発現のリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与すること。

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。

(解説)
臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等の本剤との因果関係が否定できない胃腸障害の有害事象の発現が報告されているため、重度胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与すること。

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]

(解説)
・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどには血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖を起こすおそれがある。
・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリン過剰をもたらし、低血糖を起こすおそれがある。
・筋肉運動の際に、筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。
・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遷延させることがある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。

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]

(解説)
本剤は主に胃で吸収される。第Ⅲ相臨床試験おいて、本剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある、胃の大手術を受けた被験者は除外されており、胃の摘出術を受けた患者では有効性が減弱する可能性を否定できないことから設定した。

9.1.5 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

(解説)
本剤との因果関係の否定できない国内症例が集積されたこと、文献からの報告[53),54),55)]、GLP-1 受容体作動薬の消化管運動抑制作用がイレウスの発現に寄与している可能性があると考えられたことから、令和7年7月 30 日付け厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき設定した。

9.1.6 全身麻酔又は深い鎮静下の患者
GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 受容体作動薬を投与中の患者において、術前の絶食指示を遵守したにもかかわらず、全身麻酔又は深い鎮静下で誤嚥が生じた症例が報告されている。本剤は胃内容排出遅延作用があり、胃内容物残留リスクが高まるおそれがある。[18.2.4 参照]

(解説)
GLP-1 受容体作動薬を投与されている患者では、通常の術前に実施される絶食の後に、胃内容物の残留が観察されており、誤嚥の報告[56),57)]もあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者
該当なし

(3) 肝機能障害患者
該当なし

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)
「(5)妊婦」の項参照

(5) 妊婦

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[58]、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[59]、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[60),61)])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]

(解説)
妊婦は本剤の臨床試験の対象から除外されており、これらの患者における本剤の安全性は確立していない。また非臨床試験成績からヒト妊婦への影響が懸念され、妊婦への治療上の有益性を考慮して、設定した。
妊婦には本剤ではなく、インスリンを使用すること。
本剤の消失半減期は約 1 週間であり[62]、最終投与後約 5 週間にわたり循環血中に存在する[63]。2ヵ月以内に妊娠を予定する女性、妊娠を希望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。

(6) 授乳婦

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。
本剤 3mg 錠を 5 日間投与の後、7mg 錠(最大臨床用量の半量)を 5 日間投与したとき、ヒト乳汁中のセマグルチド濃度は定量下限未満であった。サルカプロザートナトリウム及びその代謝物の一部はヒト乳汁中で検出された[64]。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]

(解説)
放射能標識セマグルチドを皮下投与された授乳ラットでは、少量のセマグルチド及びセマグルチド関連物質の排泄が乳汁中に認められた(母動物血漿と比較して 1/3～1/12 倍)[32]。米国の PMR(Post Marketing Requirement;市販後要求事項)として、授乳婦への影響(ヒト母乳中への移行性)を評価するため、試験期間中授乳を控えることに同意した健康な外国人授乳婦 14 例に本剤を投与した臨床試験(第Ⅰ相臨床試験:NN9924-4669 試験、非盲検単群、多用量、多施設共同試験)[64]を実施した結果、本剤 1 日 1 回 10 日間反復経口投与(3mg を 5 日間投与後 7mg を 5 日間投与)した時、乳汁中のセマグルチド濃度は、定量下限(0.729nmol/L)未満であり、SNAC 及びその代謝物の一部はヒト乳汁中で検出された。
なお、本剤投与中の母親の母乳を与えられた乳児に対する、本剤の影響に関するデータはないため、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。

(7) 小児等

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。

(解説)
小児等への使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

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]

(解説)
一般に高齢者は生理機能が低下しており、実際に一部の試験では 65 歳以上の高齢者では胃腸障害等の有害事象の発現割合が 65 歳未満の患者よりも高い傾向が認められている。また、75 歳以上の患者に対する本剤の投与経験が限られていることも鑑み、高齢者に関する注意を類薬と同様に設定した。

■ 日本人被験者が参加した臨床試験(4233[4]、4222[5]、4224[6]、4280[7]、4281[8]及び 4282[9]試験)における年齢別の有害事象の発現状況
すべての試験において、いずれの年齢区分の部分集団においても、すべての有害事象、すべての副作用及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤群と対照群で概ね同程度であった。
低血糖の発現状況について、いずれの試験の各投与群においても、年齢区分による部分集団間で一貫した傾向は認められなかった。

胃腸障害(SOC)の発現割合について、4222[5]、4224[6]、4280[7]及び4282[9]試験では、65歳以上75歳未満の高齢者では胃腸障害等の有害事象の発現割合が65歳未満の患者よりも高い傾向が認められているが、4233[4]及び4281[8]試験では一貫した傾向は認められなかった。

■ 高齢者における薬物動態

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。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 チアゾリジン系製剤 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。

(解説)

糖尿病用薬との併用時には、血糖降下作用が増強する可能性があるため、注意すること。

GLP-1受容体作動薬とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるおそれがあるため[65]、これらの薬剤と併用する場合は、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。

併用療法の低血糖の発現については、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の解説を参照。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レボチロキシン製剤 [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。

(解説)

薬物相互作用試験の結果に基づき設定した。

レボチロキシン製剤は治療域が狭い薬剤であり、厳格な血中濃度の管理が求められること、また本剤と投与条件が同様(1日の最初の食事の前に投与する)であることから、特に注意が必要と考え設定した。「VII. 薬物動態に関する項目 11. その他 薬物相互作用」の項参照。

8．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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、17.1.1-17.1.7参照］

（解説）

GLP-1 受容体作動薬とスルホニルウレア剤（SU）又はインスリン製剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなることがあるため[65)]、患者の状態に応じ、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど慎重に投与すること。低血糖が認められた場合の対処法について、患者並びに患者の家族へ必ず指導すること。

■ 日本人被験者が参加した臨床試験（4233[4)]、4222[5)]、4224[6)]、4280[7)]、4281[8)]及び 4282[9)]試験）での低血糖について

単独療法に関する試験の結果（4281[8)]及び 4233[4)]試験）、用量依存的に低血糖の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、4281[8)]試験において対照群とされたリラグルチド群と比較しても本剤群で発現割合が高くなる結果は認められていない。

併用療法に関する第Ⅲ相試験の結果（4282[9)]、4222[5)]、4224[6)]及び 4280[7)]試験）については、4282[9)]試験で SU との併用時にその他の経口血糖降下薬と比較して低血糖の発現割合が高い傾向が認められ、4222[5)]試験でもメトホルミン（Met）及び SU の併用時に Met のみ併用時に比較して低血糖の発現割合が高い傾向が認められている。また、4280[7)]試験について、試験間での比較になるものの、他の経口血糖降下薬併用時と比較してインスリン併用時に低血糖の発現割合が高い傾向が認められている。4282[9)]試験において、グリニド併用時にすべての低血糖の発現割合が高い傾向が認められていることについては、重大な又は血糖値確定低血糖（重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56mg/dL 未満の場合）の発現状況（本剤 7mg 群 1 例 1 件及び本剤 14mg 群 2 例 2 件）を踏まえ、注意喚起は SU とインスリンのみとした。

併用療法における低血糖の発現状況

	4282 試験							
	SU 併用				グリニド併用			
	本剤 3mg 群 (42 例)	本剤 7mg 群 (42 例)	本剤 14mg 群 (42 例)	デュラグルチド群 (21 例)	本剤 3mg 群 (22 例)	本剤 7mg 群 (22 例)	本剤 14mg 群 (22 例)	デュラグルチド群 (11 例)
すべての低血糖 a)	19.0(8) [55]	38.1(16) [92]	33.3(14) [70]	28.6(6) [44]	22.7(5) [21]	13.6(3) [26]	31.8(7) [53]	18.2(2) [25]
重大な低血糖 b)	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]
重大な又は血糖値確定低血糖 c)	7.1(3) [9]	7.1(3) [7]	16.7(7) [19]	4.8(1) [5]	0(0) [0]	4.5(1) [9]	9.1(2) [9]	0(0) [0]
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 c)d)	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	4.5(1) [4]	0(0) [0]

	4222 試験							
	Met のみ併用				Met 及び SU			
	本剤 3mg 群 (246 例)	本剤 7mg 群 (247 例)	本剤 14mg 群 (245 例)	シタグリプチン群(248 例)	本剤 3mg 群 (220 例)	本剤 7mg 群 (217 例)	本剤 14mg 群 (220 例)	シタグリプチン群 (218 例)
すべての低血糖 a)	11.8(29) [15]	14.2(35) [19]	15.5(38) [65]	11.3(28) [12]	33.2(73) [88]	33.6(73) [26]	42.3(93) [113]	38.5(84) [111]
重大な低血糖 b)	0(0) [0]	0(0) [0]	0.4(1) [0]	0.4(1) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	1.4(3) [1]
重大な又は血糖値確定低血糖 c)	2.0(5) [1]	3.6(9) [3]	3.3(8) [2]	2.4(6) [2]	12.7(28) [24]	12.9(28) [21]	17.7(39) [26]	19.7(43) [28]
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 c)d)	0.4(1) [0]	0.4(1) [0]	0.4(1) [0]	0(0) [0]	4.5(10) [6]	2.3(5) [2]	3.2(7) [3]	3.7(8) [3]

	4280 試験							
	Basal インスリン				Basal+Bolus インスリン			
	プラセボ群 (80 例)	本剤 3mg 群 (77 例)	本剤 7mg 群 (76 例)	本剤 14mg 群 (76 例)	プラセボ群 (72 例)	本剤 3mg 群 (71 例)	本剤 7mg 群 (73 例)	本剤 14mg 群 (70 例)
すべての低血糖 a)	48.8(39) [234]	48.1(37) [274]	47.4(36) [371]	50.0(38) [327]	63.9(46) [678]	73.2(52) [806]	71.2(52) [605]	71.4(50) [703]
重大な低血糖 b)	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	0(0) [0]	5.6(4) [6]	1.4(1) [1]	1.4(1) [1]
重大な又は血糖値確定低血糖 c)	25.0(20) [48]	16.9(13) [1]	19.7(15) [64]	17.1(13) [39]	40.3(29) [218]	57.7(41) [237]	41.1(30) [194]	50.0(35) [188]
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 c)d)	11.3(9) [11]	6.5(5) [7]	9.2(7) [12]	2.6(2) [7]	11.1(8) [38]	22.5(16) [44]	19.2(14) [52]	15.7(11) [35]
	混合型/配合溶解インスリン							
	プラセボ群 (32 例)	本剤 3mg 群 (36 例)	本剤 7mg 群 (32 例)	本剤 14mg 群 (35 例)				
すべての低血糖 a)	65.6(21) [331]	55.6(20) [314]	37.5(12) [279]	48.6(17) [313]				
重大な低血糖 b)	3.1(1) [3]	2.8(1) [3]	0(0) [0]	2.9(1) [4]				
重大な又は血糖値確定低血糖 c)	37.5(12) [58]	33.3(12) [127]	18.8(6) [79]	22.9(8) [87]				
重大な又は血糖値確定夜間低血糖 c)d)	9.4(3) [9]	11.1(4) [54]	0(0) [0]	11.4(4) [18]				

発現割合(症例数)、すべての低血糖[ ]:100 人・年あたりの発現件数

[ ]:発現件数

a)2013 年の米国糖尿病学会の低血糖分類における重大な低血糖(第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖)、症候性低血糖(低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70mg/dL 以下の場合)、無症候性低血糖(低血糖症状は認められないが、血糖値が 70mg/dL 以下の場合)、血糖値が確認できない症候性低血糖(低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合)、相対的な血糖低下による低血糖症(被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70mg/dL 超の場合)
b)第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖
c)重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56mg/dL 未満の場合
d)夜間低血糖:午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖

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。[8.6、8.7、9.1.1 参照]

(解説)
日本人が参加した臨床試験(4233[4]、4222[5]、4224[6]、4280[7]、4281[8]及び 4282[9]試験)において、日本人被験者から本剤に関連した急性膵炎の報告はないが、日本人以外の被験者からの報告があること、また、他の GLP-1 受容体作動薬において報告があることから設定した。

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]

(解説)
8.10 の解説を参照のこと。

11.1.4 イレウス(頻度不明)
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

(解説)
本剤との因果関係の否定できない国内症例が集積されたこと、文献からの報告[53),54),55)]、GLP-1 受容体作動薬の消化管運動抑制作用がイレウスの発現に寄与している可能性があると考えられたことから、令和7年7月 30 日付け厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき設定した。

(2) その他の副作用

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	異常感覚
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、おくび	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。

（解説）
副作用発現頻度は、日本人が参加した臨床試験成績（4233[4]、4222[5]、4224[6]、4280[7]、4281[8]及び4282[9]試験）に基づき設定した（次ページ参照）。「頻度不明」とした事象は、CCDS*に記載されているが、日本人患者を含む臨床試験では報告されていない、あるいは発現頻度が0.5%未満の事象である。

胃腸障害
胃腸障害はGLP-1受容体作動薬に共通して認められる事象である。本剤でも各第Ⅲ相試験において、本剤投与群で用量依存的に胃腸障害の発現が増加する傾向が認められた試験もあり、特に投与中止に至った胃腸障害については本剤14mg投与時に多く発現する傾向が認められている。また、4281[8]試験においては対照群であるリラグルチド群（0.9mg）と比較して本剤群で胃腸障害の発現割合が高くなる傾向は認められなかったものの、4224[6]試験においては対照群であるリラグルチド群（1.8mg）と比較して本剤14mg群では胃腸障害の発現割合は高い結果であった。
用量の漸増法について、3790[66]試験では、製剤A 10、20及び40mg群では1日5mgから、製剤A 2.5及び5mg群では1日2.5mgからそれぞれ投与を開始し、4週毎に漸増した。また、製剤A 40mgについては、3つの用量漸増法（標準：4週間に1回漸増、緩徐：8週間に1回漸増、急速：2週間に1回漸増）が検討された。いずれの用量漸増法でも治療効果は同様であったが、急速な漸増を行った被験者では、緩徐な漸増を行った被験者と比較して胃腸障害の発現割合が高いことから、本剤の第Ⅲ相試験においては4週毎に用量を漸増する方法が選択した。
製剤A（添加剤の種類及びその含有量は申請製剤と同じ製剤）

胆石症
GLP-1受容体作動薬による胆嚢収縮と排出抑制、胆汁酸の産生減少及び炎症による変調が、胆石形成を誘引するとの報告もある[49),50)]。（8.10の解説を参照のこと）

異常感覚
異常感覚、錯感覚、知覚過敏、灼熱感、異痛症、敏感肌、皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚不快感、皮膚感作、ヒペルパチーの副作用報告の集積に伴い「異常感覚」がCCDS*に追記されたことから追記した。

＊CCDS（CompanyCoreDataSheet：企業中核データシート）：各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

日本人被験者が参加した臨床試験[注)]にて報告された副作用一覧(承認時)

-全集団-

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
3290 例	1166 例	35.4%	2573 件

MedDRA: Version20.1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
胃腸障害	837(25.4)	1627
悪心	355(10.8)	438
下痢	204(6.2)	265
便秘	143(4.3)	151
嘔吐	142(4.3)	203
腹部不快感	79(2.4)	89
腹痛	63(1.9)	67
消化不良	61(1.9)	68
上腹部痛	57(1.7)	66
腹部膨満	54(1.6)	55
胃食道逆流性疾患	49(1.5)	51
鼓腸	25(0.8)	29
胃炎	21(0.6)	22
おくび	17(0.5)	20
口内乾燥	9(0.3)	9
慢性胃炎	8(0.2)	8
胃腸障害	7(0.2)	7
異常便	6(0.2)	6
胃酸過多	5(0.2)	5
軟便	5(0.2)	5
急性膵炎	4(0.1)	4
胃排出不全	3(＜0.1)	3
逆流性胃炎	3(＜0.1)	3
歯痛	3(＜0.1)	3
レッチング	2(＜0.1)	7
胃ポリープ	2(＜0.1)	2
下腹部痛	2(＜0.1)	2
口腔内潰瘍形成	2(＜0.1)	2
痔核	2(＜0.1)	3
消化器痛	2(＜0.1)	2
心窩部不快感	2(＜0.1)	2
排便回数増加	2(＜0.1)	2
裂孔ヘルニア	2(＜0.1)	2
嚥下障害	2(＜0.1)	2
マロリー・ワイス症候群	1(＜0.1)	1
胃障害	1(＜0.1)	1
胃腸の炎症	1(＜0.1)	1
胃腸音異常	1(＜0.1)	1
胃腸出血	1(＜0.1)	1
呼気臭	1(＜0.1)	1
口の錯感覚	1(＜0.1)	1
口腔知覚不全	1(＜0.1)	1
口唇乾燥	1(＜0.1)	1
口内炎	1(＜0.1)	1
硬便	1(＜0.1)	1
歯肉腫脹	1(＜0.1)	1
十二指腸ポリープ	1(＜0.1)	1
十二指腸炎	1(＜0.1)	1
十二指腸潰瘍	1(＜0.1)	1
食道障害	1(＜0.1)	2
排便困難	1(＜0.1)	1
噴出性嘔吐	1(＜0.1)	1
変色便	1(＜0.1)	1
便意切迫	1(＜0.1)	1
麻痺性イレウス	1(＜0.1)	1
膵脂肪変性	1(＜0.1)	1
齲歯	1(＜0.1)	1
代謝および栄養障害	176(5.3)	188
食欲減退	147(4.5)	151
糖尿病	8(0.2)	8
高リパーゼ血症	6(0.2)	6
低血糖	4(0.1)	4
高カリウム血症	3(＜0.1)	3
高脂血症	3(＜0.1)	3
悪液質	2(＜0.1)	2
高アミラーゼ血症	2(＜0.1)	2
多飲症	2(＜0.1)	2

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
脱水	2(＜0.1)	3
高トリグリセリド血症	1(＜0.1)	1
高血糖	1(＜0.1)	1
肥満	1(＜0.1)	1
無自覚性低血糖	1(＜0.1)	1
臨床検査	167(5.1)	217
リパーゼ増加	56(1.7)	67
体重減少	29(0.9)	29
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18(0.5)	19
アミラーゼ増加	17(0.5)	18
膵酵素増加	11(0.3)	12
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(0.3)	10
血中ブドウ糖減少	7(0.2)	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(0.2)	6
血中カルシトニン増加	6(0.2)	6
ヘモグロビン減少	5(0.2)	5
血中クレアチニン増加	4(0.1)	5
心電図 QT 延長	4(0.1)	4
肝酵素上昇	3(＜0.1)	3
糸球体濾過率減少	3(＜0.1)	4
C－反応性蛋白増加	2(＜0.1)	2
肝機能検査異常	2(＜0.1)	2
肝機能検査値上昇	2(＜0.1)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(＜0.1)	1
結腸内視鏡検査	1(＜0.1)	1
血小板数増加	1(＜0.1)	1
血中カリウム増加	1(＜0.1)	1
血中カルシウム減少	1(＜0.1)	1
血中カルシトニン異常	1(＜0.1)	1
血中クレアチニン異常	1(＜0.1)	1
血中ビリルビン増加	1(＜0.1)	1
血中尿素増加	1(＜0.1)	1
好塩基球数増加	1(＜0.1)	1
心電図変化	1(＜0.1)	1
腎機能検査異常	1(＜0.1)	1
前立腺特異性抗原増加	1(＜0.1)	1
体重増加	1(＜0.1)	1
尿中血陽性	1(＜0.1)	1
神経系障害	99(3.0)	121
頭痛	39(1.2)	48
浮動性めまい	26(0.8)	29
味覚異常	19(0.6)	20
感覚鈍麻	3(＜0.1)	3
傾眠	3(＜0.1)	3
低血糖性意識消失	2(＜0.1)	2
片頭痛	2(＜0.1)	2
嗜眠	2(＜0.1)	3
パーキンソニズム	1(＜0.1)	1
記憶障害	1(＜0.1)	1
虚血性脳梗塞	1(＜0.1)	1
頚髄神経根障害	1(＜0.1)	1
錯感覚	1(＜0.1)	1
知覚過敏	1(＜0.1)	1
頭部不快感	1(＜0.1)	1
脳症	1(＜0.1)	1
平衡障害	1(＜0.1)	1
末梢性ニューロパチー	1(＜0.1)	1
味覚消失	1(＜0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	81(2.5)	85
疲労	26(0.8)	26
無力症	18(0.5)	18
倦怠感	11(0.3)	11
早期満腹	5(0.2)	5
疼痛	4(0.1)	5
胸痛	3(＜0.1)	3
末梢性浮腫	3(＜0.1)	3

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
口渇	2(<0.1)	2
末梢腫脹	2(<0.1)	2
インフルエンザ様疾患	1(<0.1)	1
異物感	1(<0.1)	1
胸部不快感	1(<0.1)	1
死亡	1(<0.1)	1
注射部位反応	1(<0.1)	1
低体温	1(<0.1)	1
非心臓性胸痛	1(<0.1)	1
微石症	1(<0.1)	1
不快感	1(<0.1)	1
浮腫	1(<0.1)	1
眼障害	61(1.9)	64
糖尿病網膜症	44(1.3)	45
黄斑浮腫	3(<0.1)	3
網膜症	3(<0.1)	3
霧視	2(<0.1)	2
黄斑円孔	1(<0.1)	1
眼乾燥	1(<0.1)	1
眼出血	1(<0.1)	1
眼痛	1(<0.1)	1
眼瞼炎	1(<0.1)	1
近視	1(<0.1)	1
硝子体変性	1(<0.1)	1
糖尿病性網膜浮腫	1(<0.1)	1
網膜血管瘤	1(<0.1)	1
網膜出血	1(<0.1)	1
網脈絡膜症	1(<0.1)	1
感染症および寄生虫症	45(1.4)	55
尿路感染	10(0.3)	11
胃腸炎	7(0.2)	7
上咽頭炎	6(0.2)	7
股部白癬	3(<0.1)	3
上気道感染	3(<0.1)	3
ウイルス性胃腸炎	2(<0.1)	2
咽頭炎	2(<0.1)	3
気管支炎	2(<0.1)	2
口腔ヘルペス	2(<0.1)	2
歯肉炎	2(<0.1)	2
帯状疱疹	2(<0.1)	2
インフルエンザ	1(<0.1)	1
ヘリコバクター性胃炎	1(<0.1)	1
憩室炎	1(<0.1)	1
歯周炎	1(<0.1)	1
足部白癬	1(<0.1)	1
乳房膿瘍	1(<0.1)	1
鼻炎	1(<0.1)	1
副鼻腔炎	1(<0.1)	1
扁桃炎	1(<0.1)	2
膣感染	1(<0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	26(0.8)	28
そう痒症	4(0.1)	4
多汗症	4(0.1)	4
湿疹	3(<0.1)	3
発疹	3(<0.1)	3
蕁麻疹	3(<0.1)	3
水疱	2(<0.1)	2
異汗性湿疹	1(<0.1)	1
乾癬	1(<0.1)	1
汗腺炎	1(<0.1)	1
血管浮腫	1(<0.1)	1
黒色表皮腫	1(<0.1)	1
脱毛症	1(<0.1)	1
皮膚炎	1(<0.1)	1
皮膚症	1(<0.1)	1
皮膚病変	1(<0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	23(0.7)	29
筋痙縮	7(0.2)	7
四肢痛	5(0.2)	5
筋肉痛	4(0.1)	5
背部痛	4(0.1)	4
関節痛	2(<0.1)	5

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
関節腫脹	1(<0.1)	1
全身性エリテマトーデス	1(<0.1)	1
側腹部痛	1(<0.1)	1
腎および尿路障害	18(0.5)	20
急性腎障害	5(0.2)	5
腎機能障害	3(<0.1)	3
腎結石症	2(<0.1)	2
尿閉	2(<0.1)	2
排尿困難	2(<0.1)	2
頻尿	2(<0.1)	2
血尿	1(<0.1)	1
尿細管間質性腎炎	1(<0.1)	1
尿流量減少	1(<0.1)	1
夜間頻尿	1(<0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16(0.5)	19
呼吸困難	4(0.1)	4
しゃっくり	3(<0.1)	3
アレルギー性呼吸器疾患	1(<0.1)	1
咽喉刺激感	1(<0.1)	1
咳嗽	1(<0.1)	1
口腔咽頭痛	1(<0.1)	2
湿性咳嗽	1(<0.1)	2
上気道うっ血	1(<0.1)	1
息詰まり感	1(<0.1)	1
鼻閉	1(<0.1)	1
喀血	1(<0.1)	1
喘息	1(<0.1)	1
心臓障害	15(0.5)	15
頻脈	5(0.2)	5
動悸	2(<0.1)	2
不安定狭心症	2(<0.1)	2
うっ血性心不全	1(<0.1)	1
心筋梗塞	1(<0.1)	1
心房細動	1(<0.1)	1
第一度房室ブロック	1(<0.1)	1
洞性頻脈	1(<0.1)	1
洞性不整脈	1(<0.1)	1
血管障害	14(0.4)	14
高血圧	7(0.2)	7
起立性低血圧	2(<0.1)	2
低血圧	2(<0.1)	2
ほてり	1(<0.1)	1
血腫	1(<0.1)	1
末梢動脈血栓症	1(<0.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	14(0.4)	18
過量投与	5(0.2)	5
投薬過誤	3(<0.1)	4
偶発的過量投与	2(<0.1)	2
転倒	2(<0.1)	3
眼挫傷	1(<0.1)	1
誤薬投与	1(<0.1)	1
挫傷	1(<0.1)	1
頭部損傷	1(<0.1)	1
肝胆道系障害	12(0.4)	16
胆石症	5(0.2)	6
肝機能異常	2(<0.1)	2
肝炎	1(<0.1)	1
肝腫大	1(<0.1)	1
肝障害	1(<0.1)	1
肝損傷	1(<0.1)	1
肝毒性	1(<0.1)	1
急性胆嚢炎	1(<0.1)	1
脂肪肝	1(<0.1)	1
胆嚢炎	1(<0.1)	1
血液およびリンパ系障害	12(0.4)	13
血小板減少症	3(<0.1)	4
単球増加症	2(<0.1)	2
白血球減少症	2(<0.1)	2
リンパ節症	1(<0.1)	1
好塩基球増加症	1(<0.1)	1
好中球減少症	1(<0.1)	1
鉄欠乏性貧血	1(<0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
脾腫	1(＜0.1)	1
精神障害	11(0.3)	12
リビドー減退	4(0.1)	4
不眠症	2(＜0.1)	2
抑うつ気分	2(＜0.1)	2
異常な夢	1(＜0.1)	1
幻視	1(＜0.1)	1
神経過敏	1(＜0.1)	1
睡眠障害	1(＜0.1)	1
耳および迷路障害	9(0.3)	11
回転性めまい	6(0.2)	6
耳鳴	2(＜0.1)	2
メニエール病	1(＜0.1)	1
感音性聴力低下	1(＜0.1)	1
急性前庭症候群	1(＜0.1)	1
生殖系および乳房障害	9(0.3)	10
勃起不全	3(＜0.1)	3
陰部そう痒症	1(＜0.1)	1
前立腺炎	1(＜0.1)	1
乳房腫瘤	1(＜0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
乳房障害	1(＜0.1)	1
良性前立腺肥大症	1(＜0.1)	1
膣びらん	1(＜0.1)	1
膣分泌物	1(＜0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	5(0.2)	5
膵臓の良性新生物	2(＜0.1)	2
子宮内膜腺癌	1(＜0.1)	1
直腸腺癌	1(＜0.1)	1
乳頭様甲状腺癌	1(＜0.1)	1
内分泌障害	2(＜0.1)	2
亜急性甲状腺炎	1(＜0.1)	1
甲状腺腫	1(＜0.1)	1
免疫系障害	2(＜0.1)	2
サルコイドーシス	1(＜0.1)	1
季節性アレルギー	1(＜0.1)	1
外科および内科処置	1(＜0.1)	1
皮膚新生物切除	1(＜0.1)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1(＜0.1)	1
2a 型高脂血症	1(＜0.1)	1

−日本人−

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
955 例	378 例	39.6%	688 件

MedDRA: Version20.1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
胃腸障害	286(29.9)	453
便秘	87(9.1)	90
悪心	81(8.5)	88
腹部不快感	48(5.0)	54
下痢	43(4.5)	51
嘔吐	32(3.4)	47
腹部膨満	23(2.4)	23
上腹部痛	18(1.9)	18
胃食道逆流性疾患	16(1.7)	17
消化不良	10(1.0)	10
胃炎	7(0.7)	8
腹痛	6(0.6)	6
慢性胃炎	6(0.6)	6
異常便	4(0.4)	4
胃腸障害	4(0.4)	4
軟便	4(0.4)	4
胃酸過多	3(0.3)	3
胃ポリープ	2(0.2)	2
鼓腸	2(0.2)	2
排便回数増加	2(0.2)	2
おくび	1(0.1)	1
マロリー・ワイス症候群	1(0.1)	1
口腔内潰瘍形成	1(0.1)	1
口内炎	1(0.1)	1
口内乾燥	1(0.1)	1
硬便	1(0.1)	1
痔核	1(0.1)	2
十二指腸ポリープ	1(0.1)	1
食道障害	1(0.1)	2
心窩部不快感	1(0.1)	1
排便困難	1(0.1)	1
麻痺性イレウス	1(0.1)	1
代謝および栄養障害	56(5.9)	58
食欲減退	53(5.5)	54
低血糖	2(0.2)	2
高アミラーゼ血症	1(0.1)	1
高リパーゼ血症	1(0.1)	1
臨床検査	49(5.1)	59
体重減少	16(1.7)	16
リパーゼ増加	9(0.9)	12
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(0.7)	7
アミラーゼ増加	5(0.5)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.4)	4
心電図 QT 延長	3(0.3)	3
血中ブドウ糖減少	2(0.2)	2
C－反応性蛋白増加	1(0.1)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.1)	1
肝機能検査異常	1(0.1)	1
肝機能検査値上昇	1(0.1)	1
血中カルシトニン増加	1(0.1)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.1)	1
血中尿素増加	1(0.1)	1
前立腺特異性抗原増加	1(0.1)	1
尿中血陽性	1(0.1)	1
膵酵素増加	1(0.1)	1
眼障害	29(3.0)	31
糖尿病網膜症	23(2.4)	23
網膜症	2(0.2)	2
黄斑浮腫	1(0.1)	1
眼出血	1(0.1)	1
糖尿病性網膜浮腫	1(0.1)	1
網膜血管瘤	1(0.1)	1
網膜出血	1(0.1)	1
網脈絡膜症	1(0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	17(1.8)	18
倦怠感	7(0.7)	7
疲労	4(0.4)	4
口渇	2(0.2)	2
末梢性浮腫	2(0.2)	2
異物感	1(0.1)	1
不快感	1(0.1)	1
無力症	1(0.1)	1
神経系障害	16(1.7)	17
味覚異常	7(0.7)	7
頭痛	3(0.3)	4
浮動性めまい	2(0.2)	2
パーキンソニズム	1(0.1)	1
感覚鈍麻	1(0.1)	1
虚血性脳梗塞	1(0.1)	1
頚髄神経根障害	1(0.1)	1
心臓障害	8(0.8)	8
頻脈	2(0.2)	2
うっ血性心不全	1(0.1)	1
心房細動	1(0.1)	1
第一度房室ブロック	1(0.1)	1
動悸	1(0.1)	1
洞性頻脈	1(0.1)	1
不安定狭心症	1(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	5(0.5)	5
湿疹	2(0.2)	2
蕁麻疹	2(0.2)	2
そう痒症	1(0.1)	1
感染症および寄生虫症	4(0.4)	4
胃腸炎	2(0.2)	2
口腔ヘルペス	1(0.1)	1
歯周炎	1(0.1)	1
肝胆道系障害	4(0.4)	6
胆石症	3(0.3)	4
肝機能異常	2(0.2)	2
筋骨格系および結合組織障害	3(0.3)	3
筋痙縮	1(0.1)	1
四肢痛	1(0.1)	1
背部痛	1(0.1)	1
血液およびリンパ系障害	3(0.3)	3
好塩基球増加症	1(0.1)	1
鉄欠乏性貧血	1(0.1)	1
脾腫	1(0.1)	1
血管障害	3(0.3)	3
高血圧	3(0.3)	3
傷害、中毒および処置合併症	3(0.3)	3
過量投与	1(0.1)	1
誤薬投与	1(0.1)	1
投薬過誤	1(0.1)	1
腎および尿路障害	3(0.3)	4
血尿	1(0.1)	1
腎機能障害	1(0.1)	1
尿閉	1(0.1)	1
排尿困難	1(0.1)	1
生殖系および乳房障害	3(0.3)	4
陰部そう痒症	1(0.1)	1
前立腺炎	1(0.1)	1
良性前立腺肥大症	1(0.1)	1
腟びらん	1(0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	3(0.3)	3
子宮内膜腺癌	1(0.1)	1
乳頭様甲状腺癌	1(0.1)	1
膵臓の良性新生物	1(0.1)	1
耳および迷路障害	2(0.2)	2
メニエール病	1(0.1)	1
回転性めまい	1(0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.1)	1
しゃっくり	1(0.1)	1
精神障害	1(0.1)	1
神経過敏	1(0.1)	1
内分泌障害	1(0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
亜急性甲状腺炎	1(0.1)	1
免疫系障害	1(0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
サルコイドーシス	1(0.1)	1

注)承認時までの第Ⅲ相臨床試験(試験番号:4233[4]、4222[5]、4224[6]、4280[7]及び 4282[9]試験)、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験番号:4281[8]試験)を併合

第Ⅲ相臨床試験（心血管アウトカム試験：EX9924-4473 試験）にて報告された重篤な副作用一覧
-全集団-

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
4825 例	225 例	4.66%	339 件

MedDRA: Version27.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
胃腸障害	57(1.18)	67
急性膵炎	12(0.25)	12
慢性膵炎	2(0.04)	2
閉塞性膵炎	2(0.04)	2
膵炎	2(0.04)	2
膵嚢胞	1(0.02)	1
嘔吐	7(0.15)	7
悪心	3(0.06)	3
腹痛	3(0.06)	3
上腹部痛	2(0.04)	2
消化不良	2(0.04)	2
腹部不快感	1(0.02)	1
糞塊	1(0.02)	1
便秘	4(0.08)	4
胃排出不全	3(0.06)	3
下痢	2(0.04)	2
胃食道逆流性疾患	1(0.02)	1
糖尿病性胃不全麻痺	1(0.02)	1
麻痺性イレウス	1(0.02)	1
胃炎	3(0.06)	3
大腸炎	2(0.04)	2
虚血性大腸炎	1(0.02)	1
慢性胃炎	1(0.02)	1
出血性胃潰瘍	2(0.04)	2
びらん性胃炎	1(0.02)	1
イレウス	1(0.02)	1
腸閉塞	1(0.02)	1
胃腸出血	1(0.02)	1
上部消化管出血	1(0.02)	1
食道静脈瘤	2(0.04)	2
胃腸障害	1(0.02)	1
心臓障害	40(0.83)	53
急性心筋梗塞	15(0.31)	16
冠動脈疾患	4(0.08)	4
心筋梗塞	3(0.06)	3
狭心症	2(0.04)	2
不安定狭心症	1(0.02)	1
心筋虚血	1(0.02)	1
冠動脈閉塞	1(0.02)	1
心房細動	3(0.06)	3
心停止	2(0.04)	2
心房粗動	2(0.04)	3
頻脈	2(0.04)	2
心肺停止	1(0.02)	2
上室性頻脈	1(0.02)	1
心室性不整脈	1(0.02)	1
心室性期外収縮	1(0.02)	1
うっ血性心不全	5(0.10)	6
心不全	2(0.04)	2
急性心不全	1(0.02)	1
駆出率の保たれた心不全	1(0.02)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
肝胆道系障害	35(0.73)	42
胆石症	12(0.25)	12
急性胆嚢炎	9(0.19)	10
胆嚢炎	6(0.12)	6
急性壊死性胆嚢炎	1(0.02)	1
胆管結石	4(0.08)	4
胆管炎	3(0.06)	4
胆汁うっ滞性黄疸	2(0.04)	2
門脈血栓症	1(0.02)	1
胆汁うっ滞	1(0.02)	1
肝損傷	1(0.02)	1
感染症および寄生虫症	23(0.48)	28
尿路感染	3(0.06)	3
胃腸炎	2(0.04)	2
肺炎	2(0.04)	3
菌血症	2(0.04)	2
敗血症	2(0.04)	2
糖尿病性足感染	1(0.02)	1
虫垂炎	1(0.02)	1
気管支炎	1(0.02)	1
膀胱炎	1(0.02)	1
憩室炎	1(0.02)	1
胆嚢蓄膿	1(0.02)	1
感染による気管支拡張症の増悪	1(0.02)	1
乳様突起炎	1(0.02)	1
急性腎盂腎炎	1(0.02)	1
敗血症性ショック	1(0.02)	1
重複感染	1(0.02)	1
細菌感染	1(0.02)	1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(0.02)	1
大腸菌性敗血症	1(0.02)	1
細菌性肺炎	1(0.02)	1
シュードモナス性尿路感染	1(0.02)	1
代謝および栄養障害	22(0.46)	23
低血糖	11(0.23)	11
高血糖	2(0.04)	2
脱水	5(0.10)	5
血液量増加症	1(0.02)	1
血液量減少症	1(0.02)	1
食欲減退	2(0.04)	2
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.02)	1
神経系障害	20(0.41)	22
脳梗塞	3(0.06)	3
一過性脳虚血発作	3(0.06)	4
脳卒中	2(0.04)	2
虚血性脳卒中	2(0.04)	2
脳幹梗塞	1(0.02)	1
失神	4(0.08)	4
低血糖性意識消失	1(0.02)	1
味覚消失	1(0.02)	1
てんかん	1(0.02)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
全身性強直性間代性発作	1(0.02)	1
糖尿病性ニューロパチー	2(0.04)	2
腎および尿路障害	20(0.41)	22
急性腎障害	16(0.33)	17
慢性腎臓病	1(0.02)	1
腎不全	1(0.02)	1
腎結石症	2(0.04)	2
尿管結石症	1(0.02)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	18(0.37)	19
膵癌	3(0.06)	3
結腸腺癌	1(0.02)	1
膵腺管癌	1(0.02)	1
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1(0.02)	1
遠隔転移を伴う胃癌	1(0.02)	1
肝細胞癌	1(0.02)	1
胆管細胞癌	1(0.02)	1
遠隔転移を伴う胆嚢癌	1(0.02)	1
前立腺癌	2(0.06)	2
膵臓の良性新生物	1(0.02)	1
結腸直腸腺腫	1(0.02)	1
甲状腺髄様癌	1(0.02)	1
膀胱癌	1(0.02)	1
移行上皮癌	1(0.02)	1
胃腸管リンパ腫	1(0.02)	1
肺の悪性新生物	1(0.02)	1
眼障害	13(0.27)	20
糖尿病網膜症	12(0.25)	15
硝子体出血	3(0.06)	3
網膜上膜	1(0.02)	1
黄斑浮腫	1(0.02)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12(0.25)	12
胸痛	2(0.04)	2
疲労	2(0.04)	2
非心臓性胸痛	1(0.02)	1
突然死	2(0.04)	2
心突然死	1(0.02)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
発熱	2(0.04)	2
血管ステント閉塞	1(0.02)	1
潰瘍性出血	1(0.02)	1
血管障害	9(0.19)	9
末梢動脈閉塞性疾患	3(0.06)	3
動脈硬化症	1(0.02)	1
鎖骨下動脈狭窄	1(0.02)	1
深部静脈血栓症	1(0.02)	1
塞栓症	1(0.02)	1
低血圧	1(0.02)	1
高血圧クリーゼ	1(0.02)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(0.19)	10
呼吸困難	1(0.02)	1
労作性呼吸困難	1(0.02)	1
呼吸不全	1(0.02)	1
喘息	2(0.04)	2
気管支拡張症	1(0.02)	1
肺塞栓症	1(0.02)	1
声帯嚢胞	1(0.02)	1
急性呼吸窮迫症候群	1(0.02)	1
しゃっくり	1(0.02)	1
傷害、中毒および処置合併症	5(0.10)	6
寛骨臼骨折	1(0.02)	1
股関節部骨折	1(0.02)	1
骨盤骨折	1(0.02)	1
頭部損傷	1(0.02)	1
交通事故	1(0.02)	1
冠動脈再狭窄	1(0.02)	1
血液およびリンパ系障害	2(0.04)	2
貧血	1(0.02)	1
失血性貧血	1(0.02)	1
筋骨格系および結合組織障害	2(0.04)	2
側腹部痛	1(0.02)	1
四肢痛	1(0.02)	1
皮膚および皮下組織障害	1(0.02)	1
糖尿病性足病変	1(0.02)	1
臨床検査	1(0.02)	1
肝機能検査異常	1(0.02)	1

−日本人−

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
195 例	13 例	6.67%	17 件

MedDRA/J: Version 27.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
心臓障害	3(1.54)	3
急性心筋梗塞	2(1.03)	2
うっ血性心不全	1(0.51)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	3(1.54)	3
前立腺癌	1(0.60)	1
膵癌	1(0.51)	1
肝細胞癌	1(0.51)	1
胃腸障害	3(1.54)	3
慢性膵炎	1(0.51)	1
悪心	1(0.51)	1
イレウス	1(0.51)	1
神経系障害	2(1.03)	2
脳幹梗塞	1(0.51)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
脳梗塞	1(0.51)	1
肝胆道系障害	1(0.51)	1
胆石症	1(0.51)	1
感染症および寄生虫症	1(0.51)	1
細菌性肺炎	1(0.51)	1
代謝および栄養障害	1(0.51)	2
食欲減退	1(0.51)	1
脱水	1(0.51)	1
腎および尿路障害	1(0.51)	1
急性腎障害	1(0.51)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.51)	1
喘息	1(0.51)	1

９．臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

１０．過量投与

設定されていない。

１１．適用上の注意

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。

(解説)

PTP シートの誤飲により，鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。誤飲を防止するため，平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号「PTP の誤飲対策について(改訂)」に準拠して設定した。

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、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。

(解説)

本剤は吸湿性が強い製剤である。

服用直前に PTP シートから取り出すよう、患者に指導すること。

PTP 包装シートにて防湿を確保しており、ミシン目以外の場所で切り離した場合の、製剤の有効期間を通しての外気の湿度の影響については確認できていない。

「IV.　製剤に関する項目　10.　容器・包装 (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照。

１２．その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明らかではないが、海外で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした複数の観察研究において、セマグルチド投与後に非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)の発現リスクの上昇が報告されている。

(解説)

海外で実施された疫学研究において、NAION の相対リスクの点推定値は高い傾向にあること、欧州添付文書(SPC)には NAION が注意喚起されていることを踏まえ設定した。

セマグルチド(遺伝子組換え)製剤と NAION のリスクに関する疫学研究には一定の限界があり、現時点では本剤と NAION との因果関係は明確ではない[67),68),69)]。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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[47)]及びマウス[48)]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]

(解説)

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、臨床用量の曝露量に相当する投与量で、甲状腺 C 細胞腫瘍が認められている。本剤の投与に関連したその他の腫瘍は認められていない。

ノボ ノルディスク社で実施したメカニズム試験及び各種文献[70),71),72),73)]より、マウスとラットにおいて皮下投与用セマグルチド投与後に誘発された C 細胞腫瘍は非遺伝毒性による変化であり、マウス及びラットでは特に感受性が高いが、サル及びヒトでは感受性が低い C 細胞の GLP-1 受容体を介したメカニズムに起因することが示されている。

臨床開発プログラムにおいて甲状腺髄様癌の報告はない。また、甲状腺髄様癌のマーカーの一つである血漿カルシトニン値のモニタリングデータからもヒトでの発癌性への影響は認められていない。しかしながら、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は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の安全性は確立していない。

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[21)]。

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[74)]。

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[75)]。

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[71)]。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[74)]。［9.5、9.6参照］

（解説）

1) SNAC によるセマグルチドの吸収促進作用

幽門結紮により腸での吸収を阻害したイヌに本剤を胃内投与 1 時間後にセマグルチドの全身曝露が認められ、その血漿中濃度は非幽門結紮イヌと同程度であった。また、非幽門結紮イヌを用いた試験において、門脈（消化器系からの静脈）に対する脾静脈（胃腔からの静脈）の $AUC_{0-30min}$ の比は 1.94 であったことから、本剤は胃で吸収されると考えられる。イヌを用いた検討において、吸収は錠剤表面の周辺部に限定されており、セマグルチドの免疫染色反応が錠剤周囲の胃粘膜領域に限定されていることが確認されたことから、セマグルチドの吸収には SNAC との製剤化が必要である。疑似ヒト胃液に本剤を添加した検討において、pH は酸性から中性に変化し、異なる pH 条件下においてペプシンとセマグルチドを反応させた検討において、中性条件下ではセマグルチドの分解が認められなかったことから、SNAC は緩衝作用を持ち、錠剤周囲の pH を高めることで、低 pH で活性化する胃酵素による分解からセマグルチドを保護すると考えられている。SNAC によるセマグルチドの吸収促進作用は一時的かつ可逆的である。吸収のメカニズムとして経細胞吸収によることが示されており、脂質膜を流動化することと、セマグルチドの自己会合を間接的に弱めモノマー化を促進することが確認されている[21)]。

2) SNAC の毒性評価

マウス、ラット及びサルを用いた SNAC の反復投与毒性試験を実施した結果、200mg/kg/日以上の用量において、投与後数時間以内に有害な一般状態変化（嗜眠、異常呼吸、運動失調、異常姿勢、活動性の低下、身体の緊張低下、反射の低下等）又は死亡が生じた。一連のメカニズム試験の結果から、動物で認められた一般状態変化及び死亡は、ミトコンドリアの電子伝達系における複合体 I 阻害を介して細胞呼吸が阻害されたことによる急激な全身性のエネルギー欠乏が原因と考えられ、これらの所見と投与初期における血漿中 SNAC 濃度の高値に関連性が認められた。なお、ラットを用いた非臨床薬物動態試験での検討の結果、SNAC の胎盤通過及び乳汁移行が確認されているが、生殖発生毒性試験において新生児の発達に対する影響は認められていない。動物で死亡の認められなかった曝露量（C_{max}：非結合型）は、ヒトに 300mg/日の SNAC を投与時の曝露量のそれぞれ約 659 倍（マウス）、276 倍（ラット）、1810 倍（ウサギ）及び 279 倍（サル）であった。

3) SNAC の分布

妊娠アルビノラットに放射能標識（^{14}C）SNAC を単回経口投与し、その組織分布について検討した。放射能は急速に吸収されて、胎盤、乳腺組織、胎児組織及び羊水などの母体組織に広く分布した。胎児組織及び胎盤の総放射能曝露量（AUC）は母体の血漿と同程度であり、母体の血漿、胎盤及び胎児間の SNAC 及びその代謝物はほぼ平衡状態であった。

4) SNAC の乳汁移行

分娩後の雌性ラットに放射能標識（^{14}C）SNAC を単回経口投与し、乳汁移行性を検討した。SNAC 由来の放射能が授乳ラットの乳汁中に検出された。乳汁中の放射能量は母体血漿中よりも高く（乳汁／母体血漿中 AUC 比：約 5）、SNAC 又はその代謝物は選択的に乳汁中に分泌された。

5) SNAC の血漿中蛋白結合

サルカプロザートナトリウムの血漿中蛋白結合率について、平衡透析法を用いて評価した。SNAC はヒト血漿中蛋白と高く結合し、その遊離型画分は 1.6～3.1%であった。SNAC の健康な日本人における定常状態時の臨床曝露量（4140 試験の C_{max}：1083ng/mL）を大きく上回る濃度範囲（300～100000ng/mL）で検討したが、蛋白結合は SNAC 濃度に影響されなかった。2 種類の臨床試験（4079 試験及び 4082 試験）で SNAC を 1 日 1 回 10 日間反復投与した健康な被験者から採取した血漿を用いて、平衡透析法により SNAC の血漿中蛋白結合を評価した。投与開始 10 日目の投与 30 分後（t_{max}）に採取した血漿検体中の SNAC 遊離型画分の幾何平均値は約 2%であった。ヒト血清アルブミンと α1-酸性糖タンパク質とともにインキュベーションした結果から、放射能標識（^{14}C）SNAC はヒト血漿中ではヒト血清アルブミンとのみ結合した。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 健康男性被験者における本剤反復経口投与後のサルカプロザートナトリウムの薬物動態」の項参照。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [76), 77), 78)]

本剤の有効成分であるセマグルチドの安全性薬理試験は、皮下投与製剤であるオゼンピック®皮下注の承認申請時に評価済みである。心血管系への影響については、経口投与毒性試験における検討も行ったため、セマグルチド皮下投与の結果と合わせて示す。

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系	Irwin法	SD系ラット	皮下	0、0.001、0.022、0.095mg/kg	0.001、0.022mg/kg:影響なし 0.095mg/kg:投与後2、4時間に異常歩行(つま先歩行)、接触時の反応低下、受動性、排尿頻度の増加、鼻部の汚れ、嗜眠及び立毛が認められた。投与後24時間後に排尿頻度の増加及び受動性の発現頻度の増加が認められた。
呼吸器系		SD系ラット	皮下	0、0.005、0.021、0.084mg/kg	影響なし 無毒性量:0.084mg/kg
心血管系	心臓カリウムチャネル阻害誘発性試験	HEK293細胞	*in vitro*	7.8μmol/L	影響なし
	活動電位持続時間に及ぼす影響	ウサギ摘出心プルキンエ線維	*in vitro*	最大8.2μmol/L	影響なし
	テレメトリー法	カニクイザル	皮下	第1日0.02mg/kg 第3日0.08mg/kg 第5日0.47mg/kg	影響なし 無毒性量:0.47mg/kg
	心電図(ECG)評価	カニクイザル	皮下	0.01、0.06、0.36mg/kg(週2回)を、52週間投与 (52週間反復毒性試験の一部で測定)	心臓の電気生理学:全体的に影響なし 0.36mg/kg群:雌1頭で、投与第13週に2回の洞頻脈エピソードを示す二段脈(bigeminy rhythm)が、その後第26週には連続性の左脚ブロック波形が認められ、第52週でも同様に認められた。 無毒性量:0.06mg/kg(週2回)
	血圧、心拍数、ECG評価	カニクイザル	経口	0、5、10mg/kg/日を6週間	影響なし
	血圧、心拍数、ECG評価	カニクイザル	経口	0、5、20mg/kg/日を17週間	影響なし
腎機能	尿中pH、尿量、尿中電解質	SD系ラット	皮下	0、0.005、0.023、0.089mg/kg	投与後0～8時間に急性かつ有意な利尿に及ぼす影響が認められた。 尿中ナトリウム、カリウム及び塩化物濃度は投与後0～8時間に増加したが、以降(投与後8～24時間)は減少した。

(3) その他の薬理試験[79)]

＜参考＞

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
受容体選択性		BHK細胞	*in vitro*	最大1μmol/L	グルカゴン受容体に対する結合なし
		68種受容体	*in vitro*	10μmol/L	相互作用なし
体重及び摂餌量に対する作用	食餌誘発性肥満ラットにおける体重、脂肪容積及び摂餌量等に対する作用	Wistar系ラット（標準飼料又はチョコレート飼料）	皮下	0、0.3、1nmol/kg（チョコレート飼料） 0nmol/kg（標準飼料） 1日1回最大79日間投与	チョコレート飼料では、セマグルチド投与により摂餌量及びベースラインからの脂肪容積の有意な減少が認められた。標準飼料摂餌量に有意な変化は認められなかった。 総コレステロール、遊離脂肪酸及びレプチン濃度が1nmol/kg群で溶媒群と比較して有意に低下した。
	脳におけるセマグルチドの局在	SD系ラット	静脈内	0、120nmol/kg 単回投与	視床下部弓状核（ARC）においてセマグルチドとコカイン・アンフェタミン調節転写産物（CART）陽性神経との共局在が確認された。
		C57BL系マウス	皮下	1、2、3及び4日目でそれぞれ30、60、120及び120nmol/kgを1日2回投与、4日間	血液脳関門が存在しない脳室周囲器官（視床下部ARCに近接した正中隆起、脳幹の最後野、脳弓下器官、終板血管器官）の他、血液脳関門で保護された中隔核及び孤束核において蛍光が検出された。 GLP-1受容体欠損マウスでは、脳領域の大部分で蛍光は検出されなかった。
		プロオピオメラノコルチン（POMC）－増強緑色蛍光タンパク質（EGFP）及びニューロペプチドY（NPY）－ヒト化Renilla緑色蛍光タンパク質（hrGFP）マウスから摘出した脳視床下部切片	*in vitro*	100nmol/L	脳視床下部の電気生理学的測定により、セマグルチドはPOMC/CART神経を活性化し、NPY/アグーチ関連ペプチド（AgRP）神経を阻害することが示された。
	視床下部の食欲シグナルに対する作用	食餌誘発性肥満マウス（C57BL系）	皮下	1、2及び3～18日目でそれぞれ12.2、24.3及び36.5nmol/kg（自由給餌群） 0nmol/kg（制限給餌による体重調節群） 1日1回18日間投与	体重は試験期間を通じてセマグルチド群で有意に減少し、摂餌量は主に投与初期にセマグルチド群で減少する傾向が認められた。また、単離したARC及び室傍核（PVN）における検討から、セマグルチド群でARCにおけるCART mRNA発現量が溶媒群と比較して有意に増加した。 体重調節群では、ARCにおけるAgRP及びNPY mRNA発現量が溶媒群及びセマグルチド群と比較して有意に増加したが、その他のmRNA発現量に有意な変化は認められなかった。

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
	摂餌量に対する作用	雌性ブタ	皮下	0、1、3、10 nmol/kg 単回投与	単回投与1～4日目の摂餌量は、セマグルチド群で用量依存的に減少する傾向が認められた。
				1日目：10 nmol/kg、3日目：4.5nmol/kg、5日目及び6日目：5 nmol/kg	最終投与後1及び2日目の摂餌量は、セマグルチド群で有意に減少し、その作用は最大7日間持続した。
アテローム性動脈硬化に及ぼす作用	アテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用	雄性LDL受容体ノックアウトマウス(高カロリー食給餌)	皮下	0、0.97、2.9、14.6 nmol/kg 1日1回17週間反復投与	胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、0.97nmol/kg以上の群で有意に減少した。試験終了時における体重は、セマグルチド14.6nmol/kg群でのみ有意に減少し、血漿中TG濃度の減少を伴っていた。 大動脈の遺伝子発現解析から、セマグルチド群ではオステオポンチン及びインターロイキン-6（IL-6）mRNAの発現低下が認められた。
		雌性アポリポプロテインEノックアウトマウス(高カロリー食給餌)	皮下	0、0.97、2.9、14.6 nmol/kg 1日1回13週間反復投与	胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、セマグルチド0.97nmol/kg以上の群で有意に減少し、試験終了時における体重もセマグルチド0.97nmol/kg以上の群で有意に減少した。血漿中TG濃度は、セマグルチド0.97nmol/kg群で有意に低下した。 大動脈の遺伝子発現解析から、セマグルチド群では白血球動員、接着及び遊走に関与する遺伝子に変動が認められた。

2．毒性試験

経口セマグルチドの毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験を実施した。なお、有効成分であるセマグルチドは、皮下投与製剤であるオゼンピック®皮下注の承認申請時に評価済みであるため、経口セマグルチドの単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施していない。経口セマグルチドの反復投与毒性試験の結果に加え、セマグルチド皮下投与における毒性試験の結果を下記に示す。

(1) 単回投与毒性試験

(マウス、ラット)[80),81),82),83)]

動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	最大耐用量(mg/kg)
マウス	皮下	0.1、0.3、0.6、2.4、12	12
マウス	静脈内	6、9	9
ラット	皮下	0.1、0.3、0.6、1.2、7.5	7.5
ラット	静脈内	3.75、5	5

(2) 反復投与毒性試験

(マウス、ラット、カニクイザル)[76),77),84),85),86),87),88),89),90),91),92),93)]

動物種	投与経路	投与量(mg/kg/日)	投与期間(週)	無毒性量(mg/kg/日)［臨床曝露量比］	主な所見
マウス	皮下	0 0.03 0.09 0.45 2.25	2	＜0.03	薬理作用を介した摂餌量低下、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少 全投与群：甲状腺C細胞の過形成及び副腎被膜下細胞の過形成
	皮下	0 1 3 10	13	＜1	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少及び肝グリコーゲン減少、小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺C細胞過形成、鰓後腺管の拡張、C細胞集簇、血漿中カルシトニン濃度の増加
ラット	皮下	0 0.01 0.05 0.21 0.86	2	0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
	経口	0 6.67 33.36 66.67	6	66.67	血液生化学的パラメータの変化、尿量及びpHの上昇、臓器重量の変化、十二指腸ブルンナー腺の肥大 33.36mg/kg/日群：体重増加抑制及び摂餌量の減少 66.67mg/kg/日群：活動性の低下、立毛、円背
	皮下	0 0.01 0.1 0.86	13	0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
	皮下	0 0.03 0.13 0.6	26	0.6 [45]	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿量及び尿中ナトリウム濃度の増加、臓器重量の変化、十二指腸ブルンナー腺の肥大
	経口	0 6 20 60	26	20 [4.4]	血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿量増加、尿中ナトリウム及び塩化物濃度の上昇、臓器重量の変化、子宮壁の萎縮 20及び60mg/kg/日群：体重増加抑制、体重減少及び摂餌量の減少、十二指腸ブルンナー腺の肥大 60mg/kg/日群：摂餌量の減少及び持続的な体重減少に関連した一般状態の悪化に伴う死亡

動物種	投与経路	投与量（mg/kg/日）	投与期間（週）	無毒性量（mg/kg/日）［臨床曝露量比］	主な所見
カニクイザル	皮下	0 0.01 0.06 0.21 0.75 （週2回）	2	0.75 （週2回）	特筆すべき所見なし
	経口	0 5 10	6	10 ［10］	体重減少及び体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿中塩化物濃度の低値、十二指腸ブルンナー腺の拡張及び好酸性細胞質
	皮下	0 0.01 0.1 1.0/0.5 （週2回）	13	0.1 （週2回）	薬理作用を介した尿中電解質濃度及び臓器重量の変化 1.0/0.5mg/kg群：低体重及び低摂餌量に関連した脱水症状に伴う安楽死処置
	経口	0 5 20	17	20 ［6.4］	体重減少及び体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、臓器重量の変化
	皮下	0 0.01 0.06 0.36 （週2回）	52	0.06 （週2回） ［7.7］	薬理作用を介した体重及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿中電解質濃度の変化、臓器重量の変化 0.36mg/kg群：心臓の左脚ブロック様波形

(3) 遺伝毒性試験

（ラット、*in vitro*）[94),95),96),97),98)]

試験	結果
合成品：4種のヒスチジン要求性株の*Salmonella typhimurium* 及び2種のトリプトファン要求性株の*Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験	陰性
遺伝子組換え品：4種のヒスチジン要求性株の*Salmonella typhimurium* 及び2種のトリプトファン要求性株の*Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験	陰性
合成品：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	陰性
遺伝子組換え品：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	陰性
ラットの骨髄を用いた小核試験	陰性

(4) がん原性試験

（マウス、ラット）[48),58)]

動物種	投与経路	投与量（mg/kg/日）	投与期間	結果
マウス	皮下	雄：0、0.3、1.0、3.0 雌：0、0.1、0.3、1.0	104週間	甲状腺C細胞腫瘍が全用量で認められた。無毒性量は雌で0.1mg/kg/日（臨床曝露量比として約2.8倍）未満、雄で0.3mg/kg/日（臨床曝露量比として約7.7倍）未満であった。
ラット	皮下	0、0.0025、0.01、0.025、0.1	104週間	甲状腺C細胞腫瘍が全用量で認められた。無毒性量は0.0025mg/kg/日（血漿中濃度が定量下限未満のため臨床曝露量比は算出できず）未満であった。

(5) 生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ、カニクイザル)[58),59),60),61)]

動物種	試験	投与経路	投与量(mg/kg/日)	投与期間	結果・結論
ラット	受胎能及び胚・胎児発生	皮下	0 0.01 0.03 0.09	雌:交配2週間前～妊娠第17日 雄:交配4週間前～雌の解剖時 (妊娠第20日)	0.03mg/kg/日以上の用量で、胚・胎児の死亡、生育遅延、軽微/重大な骨格及び内臓異常を含む胚毒性を誘発した。 繁殖能及び授受胎能に対する無毒性量は0.09mg/kg/日(臨床曝露量比として約1.8倍)。 胚・胎児発生に対する無毒性量は0.01mg/kg/日(臨床曝露量比として約0.2倍)。
ウサギ	胚・胎児発生	皮下	0 0.001 0.0025 0.0075	妊娠第6～19日	薬理作用を介した母動物の顕著な体重減少及び着床後胚及び軽微な胎児異常の発生頻度増加が0.0025mg/kg/日以上の用量群で認められた。 無毒性量は0.001mg/kg/日(臨床曝露量比として約0.05倍)。
カニクイザル	胚・胎児発生	皮下	0 0.015 0.075 0.15 (3日に1回)	妊娠第20～50日	薬理作用を介した母動物の体重減少及び散発的な胎児の異常が0.075mg/kg(3日に1回)以上の群で認められた。 無毒性量は0.015mg/kg(3日に1回)(臨床曝露量比として約1.7倍)。
カニクイザル	胚・胎児発生ならびに出生前及び出生後の発生	皮下	0 0.015 0.075 0.15 (3日に1回)	妊娠第20～140日	0.075mg/kg(3日に1回)以上の群で薬理作用を介した母動物の顕著な体重減少及び早期妊娠損失の増加が認められ、通常よりもやや小さい新生児を出産した。 無毒性量は0.015mg/kg(3日に1回)(臨床曝露量比として約1.1倍)。

(6) 局所刺激性試験

(ウサギ、ブタ)[99),100)]

動物種	投与経路	投与量	結果
ウサギ	筋肉内	1.35mg/mL製剤を0.06mL/匹	投与部位反応は認められず、溶媒または投与操作のいずれによるものと考えられる軽度の変化が認められた。
	静脈内	1.35mg/mL製剤を0.06mL/匹	
	動脈内	1.35mg/mL製剤を0.06mL/匹	
ブタ	皮下	10mg/mL製剤を0.2mL/匹	組織反応が認められないか、または投与部位での極微～軽度の炎症性反応のいずれかが認められた。

(ラット、カニクイザル)[76),77),84),85)]

経口投与後の消化管における局所刺激性の評価を、反復経口投与毒性試験の一部に組み入れ評価したが、消化管に対する局所毒性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤　：　劇薬、処方箋医薬品：注意−医師等の処方箋により使用すること
有効成分　：　劇薬

2. 有効期間

有効期間　リベルサス®錠3mg　：　36ヵ月
リベルサス®錠7mg　：　36ヵ月
リベルサス®錠14mg　：　36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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シートの状態で保存すること。

（解説）
本剤は吸湿性が強く、光に不安定な製剤である。PTP シートにて防湿や遮光を確保しているため、服用直前まで PTP シートにて保存のこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：あり
- リベルサス®錠を服用する方へ
  「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

本剤は、オゼンピック®皮下注2mg（承認日：2018年3月23日）と同じ有効成分を含有する新投与経路医薬品である。

7. 国際誕生年月日

2017年12月5日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
リベルサス®錠3mg	2020年6月29日	30200AMX00513000	2020年11月18日	2021年2月5日
リベルサス®錠7mg		30200AMX00514000		
リベルサス®錠14mg		30200AMX00515000		

9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年（2020年6月29日～2026年6月28日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システムコード
リベルサス®錠3mg	2499014F1021	2499014F1021	199116101	629911601
リベルサス®錠7mg	2499014F2028	2499014F2028	199117801	629911701
リベルサス®錠14mg	2499014F3024	2499014F3024	199118501	629911801

１４．保険給付上の注意

令和2年11月17日付保医発1117第3号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

① 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされており、また、用法及び用量に関連する注意において、「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 本製剤の重要な基本的注意において「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。」とされているので、DPP-4阻害剤との併用は避けること。

③ 関係学会のガイドライン等におけるGLP-1受容体作動薬の位置付けに留意することとし、他の経口血糖降下薬を投与していない患者に本剤を投与する場合は、本剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること。

ＸⅠ．文献

１．引用文献

1	Kilpatrick ES, et al. : Curr Med Res Opin. 2008;24(9):2651-61 (PMID: 18691443)
2	Turner RC, et al. : JAMA. 1999;281(21):2005-12 (PMID: 10359389)
3	糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)(JDDM.jp) [updated 24 Sep 2019; cited 29 Jun 2020]
4	Aroda V.R., et al. : Diabetes Care. 2019;42(9):1724-32 (PMID: 31186300)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4233)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
5	Rosenstock J., et al. : JAMA. 2019;321(15):1466-80 (PMID: 30903796)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4222)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
6	Pratley R., et al. : Lancet. 2019;394(10192):39-50 (PMID: 31186120)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4224)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、CTD2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
7	Zinman B., et al. : Diabetes Care. 2019;42(12):2262-71 (PMID: 31530667)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4280)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
8	Yamada Y., et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(5):377-91 (PMID: 32333875)
	社内資料:第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(NN9924-4281) (2020 年 6 月 29 日承認リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、CTD2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
9	Yabe D., et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(5):392-406 (PMID: 32333876)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4282) (2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
10	社内資料:食事の影響(NN9924-4154 試験)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
11	社内資料:投与後の絶食時間(NN9924-3794 試験)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
12	社内資料:投与後の飲水量(NN9924-3957 試験)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
13	社内資料:他の経口薬との併用投与(NN9924-4279 試験)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
14	社内資料:セマグルチド錠の SNAC 含有量(NN9924-3691 試験 Part 1)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.1.3)
15	社内資料:投与を忘れた場合(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
16	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4140)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
17	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9535-3652)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.6.3)
18	Husain M., et al. : N Engl J Med. 2019;381(9):841-51 (PMID: 31185157)
19	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(EX9924-4473)
20	Lau J., et al.:J Med Chem. 2015;58(18):7370-80 (PMID:26308095)
21	Buckley S.T., et al.:Sci Transl Med. 2018;10(467):eaar7047 (PMID: 30429357)
22	社内資料:In vitro pharmacological receptor characterisation of semaglutide compared to GLP-1 and liraglutide. (Alal15468-086) (2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2)
23	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(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.2.3)
24	社内資料:摘出灌流ラット膵臓からのインスリン分泌(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.1.2)
25	社内資料:ミニブタのインスリン分泌に及ぼす薬理作用持続時間の検討(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.2.4)
26	Kapitza C., et al.: Diabetologia. 2017; 60(8): 1390-9 (PMID: 28526920)
	社内資料:第 I 相試験(NN9535-3635) (2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
27	社内資料:第 I 相試験(NN9535-3635) (2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.5.3.4)
28	Blundell J, et al.:Diabetes Obes Metab. 2017;19:1242-51 (PMID: 28266779)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9535-3685)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
29	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9535-3684)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.16)
30	Rodbard H.W., et al. : Diabetes Care. 2019; 42(12): 2272-81 (PMID: 31530666)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4223) (2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、2.7.3.2 及び 2.7.4.1)

31	Mosenzon O, et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(7):515-27 (PMID: 31189517)
	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9924-4234)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.1、2.7.3.2 及び 2.7.4.1)
32	社内資料:授乳ラットを用いた乳汁中排泄試験(NN213315)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
33	Marbury T.C., et al. : Clin Pharmacokinet. 2017;56(11):1381-90 (PMID: 28349386)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9535-3616)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
34	Jensen L., et al. : Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):998-1005 (PMID: 29205786)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9535-3651)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.9)
35	Jensen L., et al. : Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41 (PMID: 28323117)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9535-3789)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.5)
36	社内資料:酵素誘導(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
37	社内資料:酵素阻害(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
38	社内資料:雄性カニクイザルに静脈内及び経口投与時の薬物動態試験(209115)(2020 年 6 月 29 日 リベルサス®錠, CTD2.6.4.6)
39	社内資料:トランスポーター阻害(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
40	Granhall C., et al.: Clin Pharmacokinet. 2018;57(12):1571-80 (PMID: 29623579)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4079)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3 及び 2.7.6.12)
41	Bækdal T.A., et al.: J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1314-23 (PMID: 29693715)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4082)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3 及び 2.7.6.13)
42	Bækdal T.A., et al. : Clin Pharmacokinet. 2019 ;58(9):1193-203 (PMID: 30945118)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4065、NN9924-4145)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
43	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4249)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
44	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4250)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
45	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4279)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
46	Bækdal T.A., et al.: Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(8):869-77 (PMID: 29897249)
	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9924-4141)(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3)
47	社内資料:ラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.5)
48	社内資料:マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.5)
49	Keller J, et al. : Regul Pept. 2012;179(1-3):77-83 (PMID: 22960288)
50	Shaddinger BC, et al. : J Clin Pharmacol. 2017;57(10):1322-9 (PMID:28543352)
51	He L, et al. : JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-9 (PMID: 35344001)
52	Faillie,JL, et al. : JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-81 (PMID: 27478902)
53	Gudin B, Ladhari C, Robin P, Laroche ML, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. : Therapie. 2020;75(6):641-7 (PMID: 32418731)
54	Bennett D, Davé S, Sakaguchi M, Chang CH, Dolin P. : Diabetol Int. 2016;7(4):375-83 (PMID: 30603289)
55	Wu T, Zhang, Y., Shi, Y. et al. : Clin Drug Investig. 2022;42:965-75 (PMID: 36175609)
56	Kindel TL .et al.: Surg Endosc. 2025;39:180-3 (PMID: 39370500)
57	Silveira SQ, et al.: J Clin Anesth. 2023;87:111091 (PMID: 36870274)
58	社内資料:ラットを用いた受胎能及び EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.1)
59	社内資料:ウサギを用いた EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.2)
60	社内資料:カニクイザルを用いた EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.3)
61	社内資料:カニクイザルを用いた EFD 及び PPND 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.3)
62	社内資料:代謝及び消失(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.2.3.1.3.4)
63	社内資料:分布、代謝及び消失(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.5.3.3.2)

64	社内資料：健康授乳婦を対象とした薬物動態試験（第Ⅰ相臨床試験：NN9924-4669）
65	日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド 2020-2021. 64-5
66	Davies M., et al. ： JAMA. 2017;318(15):1460-70 (PMID: 29049653)
	社内資料：第 II 相臨床試験（NN9924-3790）（2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.7.3.4 及び 2.7.4.1）
67	Hathaway JT, et al：JAMA Ophthalmol. 2024 Aug 1;142(8):732-739 (PMID: 38958939)
68	Abbass NJ, et al：Am J Ophthalmol. 2025 Jun:274:24-31. (PMID: 40015592)
69	PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy (EMA 6 June 2025) https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy
70	Körner M., et al. : J Nucl Med. 2007;48(5):736-43 (PMID: 17475961)
71	Knudsen L.B., et al. : Endocrinology. 2010;151(4):1473-86 (PMID: 20203154)
72	Waser B., et al. : Neuroendocrinology. 2011;94(4):291-301 (PMID: 21893952)
73	Waser B., et al. : Mod Pathol. 2015;28(3):391-402 (PMID: 25216224)
74	社内資料:サルカプロザートナトリウムの毒性試験(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.4.5.4)
75	社内資料:サルカプロザートナトリウムの薬物動態試験(2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.4.5.3)
76	社内資料：サルを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験（209153）（2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.6.6.3）
77	社内資料：サルを用いた 17 週間反復経口投与毒性試験（209428）（2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.6.6.3）
78	社内資料:安全性薬理試験（NN206443、NN206518、NN206446、NN206445、NN206442、NN207288、NN206444）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.4）
79	社内資料:副次的薬理試験（LEri16090-035, AA93698, KiRa080803, JHES151201, JCFJ151203, GuRa150803, BidR150901, MmLa050901）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.3）
80	社内資料:マウスを用いた単回皮下投与毒性試験（NN206524）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2）
81	社内資料:マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（NN207117）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2）
82	社内資料:ラットを用いた単回皮下投与毒性試験（NN206523）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2）
83	社内資料:ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（NN207114）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2）
84	社内資料：ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験（208300）（2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.6.6.3）
85	社内資料：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（210196）（2020 年 6 月 29 日承認 リベルサス®錠, CTD2.6.6.3）
86	社内資料:マウスを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験（NN206447）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3）
87	社内資料:マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（NN206663）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3）
88	社内資料:ラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験（NN206448）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3）
89	社内資料:ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（NN206662）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3）
90	社内資料:ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（NN207377）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3）
91	社内資料:サルを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験（NN206449）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3）
92	社内資料:サルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（NN206450）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3）
93	社内資料:サルを用いた 52 週間反復皮下投与毒性試験（NN207288）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3）
94	社内資料:*in vitro* 復帰突然変異試験（NN206415）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4）
95	社内資料:*in vitro* 復帰突然変異試験（NN210193）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4）
96	社内資料:*in vitro* 染色体異常試験（NN206417）（2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4）

97	社内資料:*in vitro* 染色体異常試験(NN210194)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
98	社内資料:ラットを用いた小核試験(NN206409)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
99	社内資料:ウサギを用いた筋肉内、動脈内及び静脈内投与局所刺激性試験(NN212073)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.7)
100	社内資料:ブタを用いた皮下投与局所刺激性試験(NN206664)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.7)

２．その他の参考文献

該当なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、カナダ、欧州諸国はじめ、2026 年 10 月時点で世界47ヵ国にて販売されている。

(1) 米国の添付文書 (2026 年 1 月)

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	2019年
販売名	RYBELSUS® tablets OZEMPIC® tablets	剤形規格	·RYBELSUS® tablets: 3 mg, 7 mg and 14 mg ·OZEMPIC® tablets: 1.5 mg, 4 mg and 9 mg

効能又は効果

1 INDICATIONS AND USAGE

RYBELSUS® and OZEMPIC® tablets are indicated:

·as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

·to reduce the risk of major adverse cardiovascular (CV) events (CV death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke) in adults with type 2 diabetes mellitus who are at high risk for these events.

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

·RYBELSUS® and OZEMPIC® tablets are not substitutable on a mg-to-mg basis.

·Take one RYBELSUS® or OZEMPIC® tablet orally once daily on an empty stomach in the morning with water (up to 4 ounces of water). Do not take RYBELSUS® or OZEMPIC® tablets with other liquids besides water *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

·Do not take more than one tablet per day.

·Swallow tablets whole. Do not split, crush, chew or dissolve in any solution.

·After taking RYBELSUS® or OZEMPIC® tablets, wait at least 30 minutes before eating food, drinking beverages or taking other oral medications *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

·If a dose is missed, skip the missed dose and take the next dose the following day.

2.2 Recommended Starting, Escalation and Maintenance Dosage of RYBELSUS® and OZEMPIC® Tablets

RYBELSUS®: Recommended Dosage

Follow the RYBELSUS® starting, escalation, and maintenance dosage described below to reduce the risk of gastrointestinal (GI) adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.

·*Starting Dosage (Initiation Phase) (Days 1 to 30)*: The recommended starting dosage is 3 mg orally once daily (this dosage is not effective for glycemic control).

·*Escalation and Maintenance Dosage (Days 31 and beyond)*:

  ·Days 31 to 60: Increase the dosage to 7 mg orally once daily.

  ·On Day 61 or thereafter, if:

    ·No additional glycemic control is needed, maintain the dosage at 7 mg orally once daily.

    ·Additional glycemic control is needed, increase the dosage to 14 mg orally once daily.

OZEMPIC® Tablets: Recommended Dosage

Follow the OZEMPIC® tablets starting, escalation, and maintenance dosage described below to reduce the risk of GI adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.

·*Starting Dosage (Initiation Phase) (Days 1 through 30)*: The recommended starting dosage is 1.5 mg orally once daily (this dosage is not effective for glycemic control).

·*Escalation and Maintenance Dosage (Days 31 and beyond)*:

  ·Days 31 to 60: Increase the dosage to 4 mg orally once daily.

  ·On Day 61 or thereafter, if:

    ·No additional glycemic control is needed, maintain the dosage at 4 mg orally once daily.

    ·Additional glycemic control is needed, increase the dosage to 9 mg orally once daily.

2.3 Switching Between RYBELSUS® and OZEMPIC® Tablets

·Do not switch between RYBELSUS® and OZEMPIC® tablets during the initiation phase (Days 1 to 30) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

·After 30 days of RYBELSUS® or OZEMPIC® tablet treatment (after the initiation phase) *[see Dosage and Administration (2.2)]*, patients may switch between RYBELSUS® and OZEMPIC® tablet products (see **Table 1**).

·When switching between RYBELSUS® and OZEMPIC® tablets, initiate the other semaglutide tablet product the day after discontinuing the previous semaglutide tablet product.

Table 1. Switching Between Escalation or Maintenance Dosage of RYBELSUS® and OZEMPIC® Tablets

RYBELSUS®	OZEMPIC® Tablets
7 mg orally once daily	4 mg orally once daily
14 mg orally once daily	9 mg orally once daily

	2.4 Switching from OZEMPIC® Injection to RYBELSUS® or OZEMPIC® Tablets *Switching from OZEMPIC® Injection to RYBELSUS® Tablets* ·Patients taking the 0.5 mg dose of OZEMPIC® injection may switch to RYBELSUS® tablets. ·One week after discontinuing 0.5 mg of subcutaneous OZEMPIC® injection, start 7 mg or 14 mg of RYBELSUS® orally once daily. *Switching from OZEMPIC® Injection to OZEMPIC® Tablets* ·Patients taking the 0.5 mg dose of OZEMPIC® injection may switch to OZEMPIC® tablets. ·One week after discontinuing 0.5 mg of subcutaneous OZEMPIC® injection, start 4 mg or 9 mg of OZEMPIC® tablets orally once daily.

(2) 欧州の添付文書（SPC）（2026 年 4 月）

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2020年
販売名	Rybelsus 1.5 mg tablets Rybelsus 4 mg tablets Rybelsus 9 mg tablets Rybelsus 25 mg tablets Rybelsus 50 mg tablets	剤形規格	Rybelsus 1.5 mg tablets Each tablet contains 1.5 mg semaglutide Rybelsus 4 mg tablets Each tablet contains 4 mg semaglutide Rybelsus 9 mg tablets Each tablet contains 9 mg semaglutide Rybelsus 25 mg tablets Each tablet contains 25 mg semaglutide Rybelsus 50 mg tablets Each tablet contains 50 mg semaglutide
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Rybelsus is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as an adjunct to diet and exercise ・as monotherapy when metformin is considered inappropriate ・in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes. For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.		
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Posology The starting dose of semaglutide is 1.5 mg once daily for one month. After one month, the dose should be increased to a maintenance dose of 4 mg once daily. If needed, the dose can be escalated to the next higher dose after a minimum of one month on the current dose. The recommended single daily maintenance doses are 4 mg, 9 mg, 25 mg and 50 mg. The maximum recommended single daily dose of semaglutide is 50 mg. Rybelsus should always be used as one tablet per day. Taking more than one tablet a day should not be done to achieve the effect of a higher dose. *Switching from subcutaneous to oral semaglutide* The effect of switching between oral and subcutaneous semaglutide cannot easily be predicted because oral semaglutide displays higher pharmacokinetic variability in absorption compared to subcutaneous semaglutide. Patients treated with subcutaneous semaglutide 0.5 mg once weekly can be transitioned to oral semaglutide 4 mg or 9 mg once daily. Patients treated with subcutaneous semaglutide 1 mg once weekly can be transitioned to oral semaglutide 9 mg or 25 mg once daily. Patients treated with subcutaneous semaglutide 2 mg once weekly can be transitioned to oral semaglutide 25 mg or 50 mg once daily. Patients can start oral semaglutide (Rybelsus) one week after their last dose of subcutaneous semaglutide. When semaglutide is used in combination with metformin and/or a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i) or thiazolidinedione, the current dose of metformin and/or SGLT2i or thiazolidinedione can be continued. When semaglutide is used in combination with a sulfonylurea or with insulin, a reduction in the dose of sulfonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8). Self-monitoring of blood glucose is not needed in order to adjust the dose of semaglutide. Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulfonylurea and insulin, particularly when semaglutide is started and insulin is reduced. A stepwise approach to insulin reduction is recommended.		

	Missed dose If a dose is missed, the missed dose should be skipped and the next dose should be taken the following day. *Elderly* No dose adjustment is required based on age. *Renal impairment* No dose adjustment is required for patients with mild, moderate or severe renal impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with end-stage kidney disease is limited. Caution should be exercised when treating these patients with oral semaglutide (see section 5.2). *Hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe hepatic impairment is limited. Caution should be exercised when treating these patients with semaglutide (see section 5.2). Paediatric population The safety and efficacy of Rybelsus in children and adolescents below 18 years have not been established. No data are available. Method of administration Rybelsus is a tablet for once-daily oral use. - This medicinal product should be taken on an empty stomach after a recommended fasting period of at least 8 hours (see section 5.2) . - It should be swallowed whole with a sip of water (up to half a glass of water equivalent to 120 mL). Tablets should not be split, crushed or chewed, as it is not known whether this impacts absorption of semaglutide. - Patients should wait at least 30 minutes before eating, drinking or taking other oral medicinal products. Waiting less than 30 minutes decreases the absorption of semaglutide (see sections 4.5 and 5.2).

(3) 本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	：	2型糖尿病
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。

2．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2026年1月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Available data with semaglutide use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. There are clinical considerations regarding the risks of poorly controlled diabetes in pregnancy *(see Clinical Considerations)*. Based on animal reproduction studies, there may be potential risks to the fetus from exposure to semaglutide during pregnancy. RYBELSUS® or OZEMPIC® tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. In pregnant rats administered semaglutide during organogenesis, embryofetal mortality, structural abnormalities and alterations to growth occurred at maternal exposures below the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC. In rabbits and cynomolgus monkeys administered semaglutide during organogenesis, early pregnancy losses and structural abnormalities were observed at exposure below the MRHD (rabbit) and ≥10-fold the MRHD (monkey). These findings coincided with a marked maternal body weight loss in both animal species *(see Data)*. The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA_{1c} >7 and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a HbA_{1c} >10. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

	Clinical Considerations *Disease Associated Maternal and Fetal Risk:* Poorly controlled diabetes during pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth and macrosomia related morbidity. Data *Animal Data:* In a combined fertility and embryofetal development study in rats, subcutaneous doses of 0.01, 0.03 and 0.09 mg/kg/day (0.2-, 0.7- and 2.1-fold the MRHD) were administered to males for 4 weeks prior to and throughout mating and to females for 2 weeks prior to mating, and throughout organogenesis to Gestation Day 17. In parental animals, pharmacologically mediated reductions in body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. In the offspring, reduced growth and fetuses with visceral (heart blood vessels) and skeletal (cranial bones, vertebra, ribs) abnormalities were observed at the human exposure. In an embryofetal development study in pregnant rabbits, subcutaneous doses of 0.0010, 0.0025 or 0.0075 mg/kg/day (0.06-, 0.6- and 4.4-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis from Gestation Day 6 to 19. Pharmacologically mediated reductions in maternal body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. Early pregnancy losses and increased incidences of minor visceral (kidney, liver) and skeletal (sternebra) fetal abnormalities were observed at ≥0.0025 mg/kg/day, at clinically relevant exposures. In an embryofetal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (1.9-, 9.9- and 29-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis, from Gestation Day 16 to 50. Pharmacologically mediated, marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with the occurrence of sporadic abnormalities (vertebra, sternebra, ribs) at ≥0.075 mg/kg twice weekly (≥9X human exposure). In a pre- and postnatal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (1.3-, 6.4- and 14-fold the MRHD) were administered from Gestation Day 16 to 140. Pharmacologically mediated marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with an increase in early pregnancy losses and led to delivery of slightly smaller offspring at ≥0.075 mg/kg twice weekly (≥6X human exposure). Salcaprozate sodium (SNAC), an absorption enhancer in RYBELSUS® and OZEMPIC® tablets, crosses the placenta and reaches fetal tissues in rats. In a pre- and postnatal development study in pregnant Sprague Dawley rats, SNAC was administered orally at 1,000 mg/kg/day (exposure levels were not measured) on Gestation Day 7 through lactation Day 20. An increase in gestation length, an increase in the number of stillbirths and a decrease in pup viability were observed. **8.2 Lactation** Risk Summary A clinical lactation study reported semaglutide concentrations below the lower limit of quantification in human breast milk. However, SNAC and/or its metabolites are present in human milk. Since the activity of enzymes involved in SNAC clearance may be lower in infants compared to adults, higher SNAC plasma levels may occur in neonates and infants. Because of the unknown potential for serious adverse reactions in the breastfed infant due to the possible accumulation of SNAC, and because there are alternative semaglutide products that do not contain SNAC that can be used during lactation, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with RYBELSUS® or OZEMPIC® tablets. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Discontinue RYBELSUS® or OZEMPIC® tablets in women at least 2 months before a planned pregnancy due to the long washout period for semaglutide *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
欧州の添付文書 (SPC) (2026年4月)	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment with semaglutide.

	Pregnancy Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). There are limited data from the use of semaglutide in pregnant women. Therefore, semaglutide should not be used during pregnancy. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, semaglutide should be discontinued. Semaglutide should be discontinued at least 2 months before a planned pregnancy due to the long half-life (see section 5.2). Breast-feeding No measurable concentrations of semaglutide were found in breast milk of lactating women. Salcaprozate sodium was present in breast milk and some of its metabolites were excreted in breast milk at low concentrations. As a risk to a breast-fed child cannot be excluded, Rybelsus should not be used during breast-feeding. Fertility The effect of semaglutide on fertility in humans is unknown. Semaglutide did not affect male fertility in rats. In female rats, an increase in oestrous length and a small reduction in number of ovulations were observed at doses associated with maternal body weight loss (see section 5.3).

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、欧州とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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[31]、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[32]、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[33),34)]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。

本剤 3mg 錠を 5 日間投与の後、7mg 錠（最大臨床用量の半量）を 5 日間投与したとき、ヒト乳汁中のセマグルチド濃度は定量下限未満であった。サルカプロザートナトリウム及びその代謝物の一部はヒト乳汁中で検出された[64)]。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]

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2026年1月)	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of RYBELSUS® and OZEMPIC® tablets have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (SPC) (2026年4月)	**4.2 Posology and method of administration** Paediatric population The safety and efficacy of Rybelsus in children and adolescents below 18 years have not been established. No data are available. **5.1 Pharmacodynamic properties** Paediatric population The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Rybelsus in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use). **5.2 Pharmacokinetic properties** Paediatric population Semaglutide has not been studied in paediatric patients.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。
米国の添付文書、欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **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。

ⅩⅢ. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし(「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1」の項参照)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

- リベルサス®錠を服用する方へ
  掲載場所:https://pro.novonordisk.co.jp/
  [資材ライブラリ]→[分類]「リベルサス®錠」&[対象]「患者サポート用」を選択

販売提携
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12
http://www.msd.co.jp/

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



VV-REG-034953-2611_9

（2026年11月改訂）

リベルサス®、オゼンピック®、ウゴービ®、ビクトーザ®、Rybelsus®及びRYBELSUS®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。