座談会記録集　2023年7月1日（土）開催・丸ノ内ホテル

心血管イベントリスクを考慮した2型糖尿病治療
～リベルサス®適正使用に向けて～

座長
野出 孝一 先生
国立大学法人佐賀大学医学部
循環器内科 主任教授

出演者
平光 伸也 先生
平光ハートクリニック
院長

出演者
阿古 潤哉 先生
北里大学医学部循環器内科学
主任教授

出演者
坂東 泰子 先生
国立大学法人三重大学大学院医学系研究科
基礎医学系講座分子生理学 教授

糖尿病診断早期から適切な血糖マネジメントを行うことは、糖尿病がある方の心血管イベントを予防するうえで重要であり、生活習慣の改善や薬物療法などを行い改善可能な危険因子の長期管理に努める必要がある。
本座談会では、糖尿病治療の最前線で活躍されている循環器内科の先生方に、循環器内科医の観点から血糖マネジメントの重要性や、発売2周年を迎えたリベルサス®の適正使用についてご討議いただいた。

MSD
本誌に記載されている医薬品の使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。
novo nordisk®

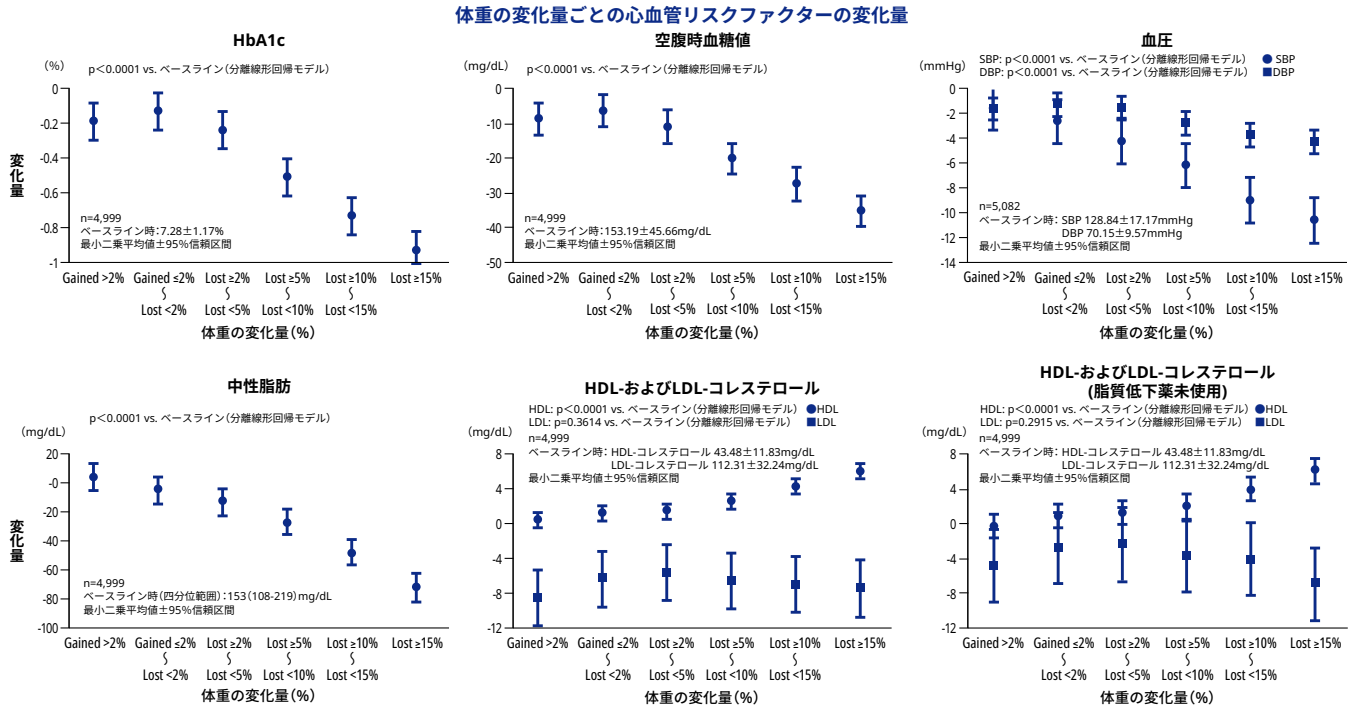
予後改善を見据えた血糖マネジメントの重要性

野出　循環器内科医にとって、予後の改善が血糖マネジメントの目的となります。はじめに、予後改善を見据えた血糖マネジメントの重要性について坂東先生からお話しいただきます。

● 合併症予防を見据えた血糖マネジメントとは

坂東　はじめに、体重減少とHbA1cの低下が予後に与える影響についてお話しします。体重減少については、心血管リスクファクターとの関連について報告されており（図1）[1]、体重減少が血糖、血圧、脂質などに影響を与えることが示唆されています。また、UKPDSサブ解析で、HbA1cは1%低下すると、冠動脈疾患などの長期的な合併症リスクを軽減するというデータがあります（図2）[2]。血糖マネジメントの目標値は、「糖尿病治療ガイド2022-2023」では合併症予防のためにはHbA1c7.0%未満とされていますが[3]、本年発表された、「2023年改訂版冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン」においては、肥満を伴う耐糖能異常や糖尿病がある人では、まず生活習慣の改善により、体重減少を目指すとともに、薬物療法その他のリソースも活用しながら改善可能な危険因子の長期管理に努めることと、早期から適切な血糖マネジメントを行うことの重要性が示されています（図3）[4]。

図1　体重減少が血糖、血圧、脂質に与える影響（海外データ）

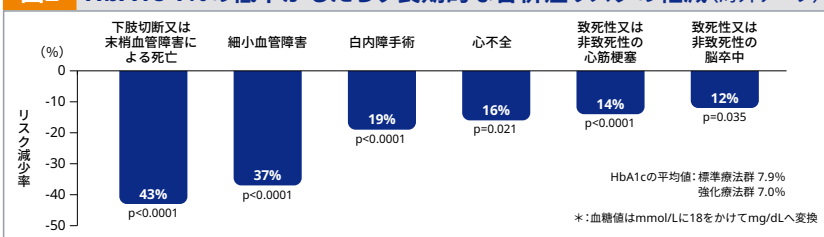


Adapted with permission from Wing RR, et al.： Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes, Diabetes Care 2011; 34(7): 1481-1486 (doi: 10.2337/dc10-2415). Copyright 2011 by the American Diabetes Association.

対　象：45～76歳、BMI25kg/m^{2}以上（インスリン治療中の場合27kg/m^{2}以上）の2型糖尿病患者5,145例（Look AHEAD研究）
方　法：10%の減量を目的とした食事・運動に関する介入を行う介入群および従来の治療と3回/年の支援を行う対照群に無作為に割り付けた。1年間の介入の後、それぞれの群のデータをプールし、体重の変化量と血糖や血圧、脂質との関連を検討した。対象患者のベースライン時の体重は100.7±19.3kgであった。
安全性：安全性に関する記載なし
解析法：試験施設、年齢、性別、人種/民族、ベースライン時の体重、結果変数のベースライン時の測定値、および治療群を補正項目とした分離線形回帰モデル

Wing RR et al.：Diabetes Care 34(7)：1481-1486, 2011より作図

図2　HbA1c 1%の低下がもたらす長期的な合併症リスクの軽減（海外データ）



対　象：UKPDSに登録され、診断から3か月後にHbA1cの測定をした2型糖尿病患者4,585例のうち、すべての潜在的交絡因子のデータを有する3,642例
方　法：従来の治療法である標準療法群（目標空腹時血糖値 <270mg/dL*）、又は強化療法群（目標空腹時血糖値 <108mg/dL*）に割り付け10年間フォローアップし、HbA1cの基準値を<6%（平均5.6%）としてHbA1c値と大血管および細小血管疾患リスクとの関連を検討した。
解析法：HbA1cの範囲を4.6～11.2%として、性別、年齢、民族、糖尿病診断時の喫煙（あり/過去にあり/一度もなし）、ベースラインのHDL/LDL-コレステロール、中性脂肪、アルブミン尿の有無、収縮期血圧を交絡因子としたCox比例ハザードモデル

Stratton IM et al.: BMJ, 321(7258): 405-412, 2000より作図; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップのもと実施された。著者にノボ ノルディスク社より講演料、コンサルタント料、研究助成を受けている者が含まれる。

図3　冠動脈疾患一次予防における糖尿病患者・肥満者の管理に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
肥満，メタボリックシンドローム，肥満を伴う耐糖能異常や糖尿病患者ではまず生活習慣の改善により体重減少を目指すとともに，薬物療法その他のリソースも活用しながら改善可能な危険因子の長期管理に努める．	I	B
糖尿病診断早期から適切な血糖管理を行う．	I	A
糖尿病患者に伴う肥満，高血圧，脂質異常，慢性腎臓病などの高血糖以外の冠動脈危険因子についても包括的に管理する．	I	B

日本循環器学会．2023年改訂版 冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン．URL（https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf）．2023年7月閲覧

また、糖尿病がある方の肥満合併の有無と心不全のリスクの関連についても報告されています[5]。日本糖尿病学会から発表された2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムでは、薬剤選択のStep 1において、非肥満又は肥満の病態に応じた薬剤選択を考慮することとされています[6]。GLP-1受容体作動薬は非肥満、肥満両方の区分で推奨薬剤として記載されています。

● HbA1c5%台後半から始める早期血糖マネジメントの重要性

野出　坂東先生、ありがとうございました。心血管イベントを防ぐためには、早期からの血糖マネジメントが重要ということですね。他の先生方はいかがでしょう？

阿古　特に血糖値が高値になってからではマネジメントが難しくなる場合もあり、早期の段階から治療をしていく必要があると考えます。

坂東　HbA1cが5%台後半レベルから、生活習慣の改善などを説明して、頑張りましょうとお話ししています。

平光　名古屋市が実施している健診では、HbA1cが5.6%を超えていると印が付くようになっていますので、その段階から糖尿病の説明や今後の治療の流れについてお話しています。

野出　食事や運動療法の支援や血糖マネジメントの目標についてはどのようにお考えでしょうか。

平光　日々の生活習慣の改善は、無理な目標設定をしても継続できないため、「長続きすることを行いましょう」と最初に説明しています。具体的には、食事は偏食や食べ過ぎを避けるようにして、1日の摂取カロリーを約10%落としてもらうようにしています。運動は、忙しい方はながら運動でも良いので、1日の運動量を約20%増やしてもらうように説明しています。

坂東　血糖マネジメントは、特に高齢者の場合、低血糖を起こさないことを大きな目標にしています。

阿古　私も、低血糖を起こさないように注意しながら血糖マネジメントの目標を設定しています。また、当院は大学病院であるため、糖尿病専門医にコンサルすることもあります。

リベルサス®の作用メカニズムと服用方法

野出　続いて、平光先生から経口セマグルチドであるリベルサス®の作用メカニズムや服用方法についてお話しいただきます。

● 低血糖を起こしにくいGLP-1のインスリン分泌機序

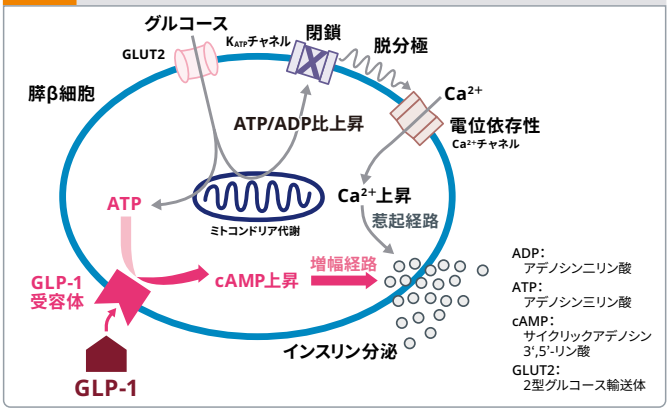
平光　膵β細胞からのインスリン分泌には、2つの経路が関わっています。1つは惹起経路と呼ばれ、血中のグルコースが膵β細胞に取り込まれ、血糖依存性にインスリンを開口放出します。もう1つは増幅経路と呼ばれ、血糖依存性のインスリン分泌を増強します。GLP-1はインクレチンと呼ばれるホルモンの1つで、食事摂取に伴って主に下部小腸や大腸に存在するL細胞から分泌されます。GLP-1はGLP-1受容体を介して増幅経路に働くことで、血糖依存性のインスリン分泌を増強するため、GLP-1単独ではインスリンの過剰分泌とそれによる低血糖が生じにくいとされています（図4）[7,8]。

● 経口投与を可能にしたリベルサス®の工夫

平光　セマグルチドのようなペプチド製剤には、胃の中の酸性環境で活性を示すタンパク質分解酵素ペプシンによってペプチドが分解されてしまうこと、ペプチドは分子量が大きいため消化管上皮細胞から取り込まれにくいことなど、消化管からの吸収に課題がありました。

これらの課題を解決するため、リベルサス®にはサルカプロザートナトリウム（SNAC）と呼ばれる脂肪酸誘導体が含有されています。SNACは胃内で錠剤周囲のpHを局所的に上昇させることで、ペプシンの活性を抑制し、セマグルチドを分解から保護する働きがあります。さらに、SNACは多量体を形成しているセマグルチドの単量体化を促進することで、胃粘膜細胞からのセマグルチドの吸収を促進する働きもあります[9]。これらのメカニズムにより、セマグルチドの経口投与が可能となりました。

図4　GLP-1のインスリン分泌機序



稲垣 暢也：プラクティス 26(4)：344-347, 2009
西 勇一：糖尿病 56(10)：727-729, 2013 より改変

図5　リベルサス®の服用の際の注意

1日のうちの最初の食事又は飲水の前に空腹の状態で服用

コップ約半分の水（約120mL以下）とともに1錠を服用

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態でコップ約半分の水（約120mL以下）とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[電子添文16.2.1-16.2.3参照]
14. 適用上の注意（抜粋）
14.1 薬剤交付時の注意
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。

● リベルサス®服薬支援の3つのポイント

平光　経口投与後のセマグルチドのバイオアベイラビリティは約1%と推定されており、リベルサス®の服用方法については、吸収に食事が与える影響、投与時の飲水量の影響、投与後の絶食時間の影響が報告されています[9〜13]。リベルサス®の服薬支援の際には、以下の3つのポイントをきちんと説明する必要があります（図5）。また、服用開始時だけではなく、定期的に服薬支援をすることが重要です。

①1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態で服用すること。
②コップ約半分の水（約120mL以下）とともに1錠を服用すること。
③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。

● リベルサス®の漸増方法

平光　リベルサス®には3mg、7mg、14mgの3種類の規格があり、糖尿病がある方に合わせた用量調節が可能です。漸増方法は、開始用量として1日1回3mgから投与を開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgの維持用量に増量します。また、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に増量することで治療強化が可能です。また、リベルサス®は肝、腎機能障害のある方や、65歳以上の高齢者にも同じ用量調節レジメンで投与することが可能です。

● 経口剤と注射剤の使い分け

野出　平光先生ありがとうございました。剤型の観点から、リベルサス®と他剤との使い分けはどのようにお考えですか。

坂東　経口剤と注射剤では継続のしやすさが人によって異なるため、診察時に確認するようにしています。

阿古　リベルサス®は服用方法を遵守することが重要になるため、服用方法を十分に説明し、糖尿病がある方の意見をよく聞いたうえで治療を提案しています。

リベルサス®の有用性

野出　最後に、阿古先生からリベルサス®の臨床成績についてお話しいただきます。

● PIONEER試験とは

阿古　リベルサス®は、国内外の10に及ぶ第3相臨床試験において、さまざまな背景の2型糖尿病がある方における有効性、安全性データが報告されています。これらの臨床試験プログラムには「PIONEER」という呼称が付けられています。

この中から、PIONEER 3、PIONEER 10、PIONEER 6の3試験についてご紹介します。

● リベルサス®の血糖降下作用[14,15]

阿古　はじめにPIONEER 3試験について紹介いたします。本試験は、日本人を含む2型糖尿病がある方を対象とし、経口糖尿

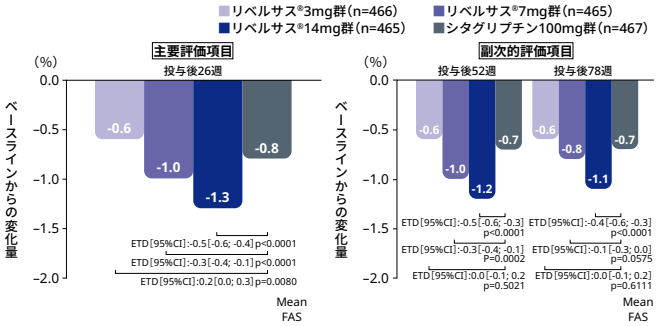
本邦におけるシタグリプチンの開始用量は通常1日1回50mgであり、効果不十分な場合に1日1回100mgまで増量することができる。本試験では開始用量が1日1回100mgとなっているが、承認時評価資料として評価されたため掲載する。

図6　PIONEER 3　日本人を含む2型糖尿病患者を対象とした、シタグリプチンとの比較検討試験（国際共同第3相臨床試験）

主要評価項目：HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量

HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量は、リベルサス®3mg群、7mg群、14mg群とシタグリプチン100mg群でそれぞれ、−0.6%、−1.0%、−1.3%、−0.8%であり、リベルサス®7mg及び14mgのシタグリプチン100mgに対する優越性が検証された（共にp<0.0001）。
一方、リベルサス®3mgのシタグリプチン100mgに対する非劣性は検証されなかった。

HbA1cの変化量：投与後26週、52週及び78週



CI:信頼区間、ETD:群間差の推定値、FAS:最大の解析対象集団
投与群、地域及び層別因子（前治療の経口糖尿病薬及び人種）を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルで解析

安全性

有害事象の発現割合は、リベルサス®3mg群、7mg群、14mg群でそれぞれ79.4%（370/466例）、78.2%（363/464例）、79.6%（370/465例）、シタグリプチン100mg群で83.3%（388/466例）であり、最も高頻度で報告された有害事象はリベルサス®3mg群、7mg群、14mg群でそれぞれ上咽頭炎11.4%（53/466例）、悪心13.4%（62/464例）、悪心15.1%（70/465例）、シタグリプチン100mg群で上咽頭炎10.1%（47/466例）であった。
重篤な有害事象としてリベルサス®3mg群で64例99件（主なものは、変形性関節症、肺炎、蜂巣炎、うっ血性心不全、心房細動、不安定狭心症、虚血性脳卒中、各3件など）、7mg群で47例57件（主なものは、不安定狭心症3件など）、14mg群で44例80件（主なものは、急性膵炎、変形性関節症、失神、急性腎障害、各3件など）が、シタグリプチン100mg群で58例83件（主なものは、肺炎、心房細動、各4件、慢性心不全、急性胆嚢炎、各3件など）が認められた。
また、投与中止に至った有害事象としてリベルサス®3mg群で26例38件（主なものは、下痢、消化不良、各3件など）、7mg群で27例41件（主なものは、悪心、嘔吐、各7件など）、14mg群で54例85件（主なものは、悪心13件、下痢、嘔吐、各8件、食欲減退6件、急性膵炎、上腹部痛、腹痛、疲労、各3件など）が、シタグリプチン100mg群で24例28件（主なものは、悪心5件など）が認められた。
死亡はリベルサス®3mg群、7mg群、14mg群でそれぞれ5例（細菌性腹膜炎、心肺停止、出血性卒中、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群）、3例（心肺停止、心房細動、脳炎）、1例（心筋梗塞）、シタグリプチン100mg群で3例（遠隔転移を伴う膵癌、肺炎、慢性肝不全）、また治験薬投与前に1例認められたが、リベルサス®3mg群の急性腎障害を除き治験薬との因果関係は否定された。

試験概要

主要目的：2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン又はメトホルミン＋SU併用下で、リベルサス®3用量（3、7、14mg）の1日1回投与又はシタグリプチン100mgの1日1回投与の血糖コントロールに対する効果を比較検討する。
対　象：メトホルミン単独療法又はメトホルミンとSUの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者1,864例
方　法：国際共同、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、実薬対照、並行群間試験
患者をリベルサス®3mg群（n=466）、7mg群（n=466）、14mg群（n=465）、シタグリプチン100mg群（n=467）に無作為割り付けし、メトホルミン又はメトホルミン＋SU併用下で、1日1回78週間経口投与した。なお、リベルサス®は、3mgから投与を開始し、最終の維持用量に到達するまで4週間ごとに用量を漸増した。
評価項目：**主要評価項目**：HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量
副次的評価項目：ベースラインから投与後52週及び78週までのHbA1cの変化量、治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数　など
解析計画：主要評価項目の解析はシタグリプチン100mgに対して非劣性（非劣性マージン0.3%）の検証を行い、続いて優越性の検証を行った。投与群、地域、及び層別因子を固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。

社内資料：リベルサス® 第3相臨床試験(NN9924-4222)(承認時評価資料); Rosenstock J et al.：JAMA 321(15)：1466-1480, 2019;
本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[電子添文16.6.3参照]

病薬併用下で、リベルサス®の1日1回経口投与の血糖マネジメントに対する効果を、DPP-4阻害薬であるシタグリプチン100mgと比較検討した国際共同試験です（図6）。対象症例数は1,864例でした。

主要評価項目であるベースラインから投与後26週までのHbA1cの変化量について、リベルサス®7mg及び14mgのシタグリプチン100mgに対する優越性が検証されました（ともにp<0.0001）。一方で、リベルサス®3mgのシタグリプチン100mgに対する非劣性は検証されませんでした。

副次的評価項目であるベースラインから投与後52週及び78週までのHbA1cの変化量は、図6に示した結果となりました。

有害事象の発現割合は、リベルサス®3mg群、7mg群、14mg群でそれぞれ79.4%（370/466例）、78.2%（363/464例）、79.6%（370/465例）、シタグリプチン100mg群で83.3%（388/466例）であり、最も高頻度で報告された有害事象はリベルサス®3mg群、7mg群、14mg群でそれぞれ上咽頭炎11.4%（53/466例）、悪心13.4%（62/464例）、悪心15.1%（70/465例）、シタグリプチン100mg群で上咽頭炎10.1%（47/466例）でした。

野出　PIONEER 3の試験結果を阿古先生にご解説いただきましたが、シタグリプチンとリベルサス®の使い分けに関して、平光先生はどのようなお考えをお持ちでしょうか？

平光　シタグリプチンで血糖マネジメントが不十分な場合、増量も念頭に置いてリベルサス®に変更することも選択肢になると考えます。

● リベルサス®の安全性[16,17]

阿古　続いて、PIONEER 10試験について紹介いたします。本試験は、日本人の2型糖尿病がある方を対象とし、経口糖尿病薬単剤併用下で、リベルサス®の1日1回経口投与の安全性及び忍容

図7　PIONEER 10　日本人2型糖尿病患者を対象とした、経口糖尿病薬併用、デュラグルチドとの比較検討試験（国内第3相臨床試験）

安全性

主要評価項目：投与後約57週間において発現した有害事象の発現件数

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

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

いずれかの投与群で5%以上発現した有害事象

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

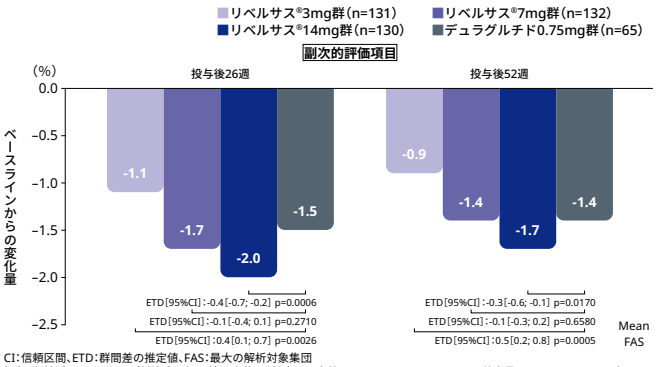
発現例数（%）SAS　MedDRA ver. 20.1

重篤な有害事象としてリベルサス®3mg群で9例11件（直腸腺癌、大腸ポリープ、帯状疱疹、虫垂炎、腹膜炎、急性心筋梗塞、心臓アブレーション、脊椎手術、糖尿病網膜症、突発性難聴、虚血性脳梗塞、各1件）、7mg群で4例5件（結腸直腸癌、大腸ポリープ、肺炎、ショック、大腿骨頸部骨折、各1件）、14mg群で7例8件（前立腺癌、大腸腺腫、胃腸の炎症、骨髄炎、蜂巣炎、肩回旋筋腱板症候群、狭心症、良性前立腺肥大症、各1件）が、デュラグルチド0.75mg群で1例2件（狭心症、第二度房室ブロック、各1件）が認められた。
投与中止に至った有害事象としてリベルサス®3mg群で4例5件（悪心、便秘、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症、直腸腺癌、各1件）、7mg群で8例11件（食欲減退3件、慢性胃炎、悪心、消化不良、腹痛、体重減少、前立腺特異性抗原増加、肝機能異常、高血圧、各1件）、14mg群で8例10件（体重減少2件、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、腹部不快感、腹部膨満、慢性胃炎、嘔吐、味覚異常、食欲減退、各1件）が、デュラグルチド0.75mg群で2例2件（下痢、食欲減退、各1件）が認められた。
本試験では死亡例は報告されなかった。

HbA1cの変化量

HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量は、リベルサス®3mg群、7mg群、14mg群とデュラグルチド0.75mg群でそれぞれ、−1.1%、−1.7%、−2.0%、−1.5%であった。リベルサス®14mg群はデュラグルチド0.75mg群と比較して有意に低下した（p=0.0006）。また、リベルサス®7mg群とデュラグルチド0.75mg群の間に有意差は認められなかった（p=0.2710）。一方、リベルサス®3mg群の変化量はデュラグルチド0.75mg群と比較して有意に小さい結果であった（p=0.0026）。

HbA1cの変化量：投与後26週及び52週



CI：信頼区間、ETD：群間差の推定値、FAS：最大の解析対象集団
投与群、地域及び層別因子（前治療の経口糖尿病薬の種類）を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルで解析

試験概要

主要目的：日本人2型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、α-GI又はSGLT2阻害薬）併用下で、リベルサス®3用量（3、7、14mg）の1日1回投与の安全性及び忍容性をデュラグルチド0.75mgの週1回皮下投与と比較検討する。

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

方　法：多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間試験
患者をリベルサス®3mg群（n=131）、7mg群（n=132）、14mg群（n=130）、デュラグルチド0.75mg群（n=65）に無作為割り付けし、前治療の経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、α-GI、SGLT2阻害薬）に対する上乗せ（add-on）治療として、52週間投与した。3用量のリベルサス®の割り付けは盲検化した。リベルサス®は1日1回経口投与、デュラグルチドは週1回皮下投与した。

評価項目：**主要評価項目**：投与後約57週間において発現した有害事象の発現件数
副次的評価項目：HbA1cのベースラインから投与後26週及び52週までの変化量など

解析計画：主要評価項目である治験薬投与下で発現した有害事象は、on-treatment観察期間において、少なくとも1件の事象を発現した患者数、少なくとも1件の事象を発現した患者の割合、事象発現件数及び観察期間の100人・年あたりの事象発現件数で要約した。
主要な有効性の副次的評価項目は、治療方針Estimandについて、FASに含まれる患者のin-trial観察期間のデータに基づき評価した。連続値の評価項目は投与群、層別因子を固定効果とし、ベースラインの測定値を共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。

社内資料：リベルサス®錠 第3相臨床試験(NN9924-4282)(承認時評価資料); Yabe D et al.：Lancet Diabetes Endocrinol 8(5)：392-406, 2020;
本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

【リベルサス®錠の用法及び用量/用法及び用量に関連する注意】
6. 用法及び用量
通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態でコップ約半分の水（約120mL以下）とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。［電子添文16.2.1-16.2.3参照］
【シタグリプチンの国内の用法及び用量】
通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

性を、皮下投与製剤のGLP-1受容体作動薬デュラグルチド0.75mgと比較検討することを主要目的として実施された多施設共同試験です（図7）。対象症例数は458例でした。

主要評価項目である投与後約57週間において発現した有害事象の発現件数について、すべての有害事象の発現割合、および単位時間あたりの発現件数は、リベルサス®3mg群で77.1%（101/131例）、238件/100人・年、7mg群で80.3%（106/132例）、254件/100人・年、14mg群で85.4%（111/130例）、243件/100人・年、デュラグルチド0.75mg群で81.5%（53/65例）、262件/100人・年でした。

副次的評価項目であるベースラインから投与後26週までのHbA1cの変化量は、リベルサス®3mg群、7mg群、14mg群とデュラグルチド0.75mg群でそれぞれ、-1.1%、-1.7%、-2.0%、-1.5%でした。リベルサス®の各用量とデュラグルチド0.75mg群を比較すると、リベルサス®14mg群ではデュラグルチド0.75mg群と比較して有意に低下しました（p=0.0006）。また、リベルサス®7mg群とデュラグルチド0.75mg群の間に有意差は認められませんでした（p=0.2710）。一方で、リベルサス®3mg群の変化量はデュラグルチド0.75mg群と比較して有意に小さい結果となりました。（p=0.0026）。ベースラインから投与後52週までのHbA1cの変化量は、図7に示した結果となりました。

野出　剤型が異なるGLP-1受容体作動薬の比較についてご紹介いただきました。もともと注射剤があった中で、経口剤であるリベルサス®が2021年に登場したわけですが、坂東先生はこの点はどのようにお考えでしょうか。

坂東　糖尿病がある方の中には注射にハードルを感じる方もいます。また、循環器内科では注射方法の説明等のサポートが難しいこともあります。そのため、経口GLP-1受容体作動薬であるリベルサス®が登場した意義は大きいと考えます。

● リベルサス®のMACEへの影響（参考情報）[18,19]

阿古　最後に、PIONEER 6試験について紹介いたします。本試験は、心血管イベントリスクが高い2型糖尿病がある方を対象として、リベルサス®の1日1回経口投与により、プラセボと比較して許容できない心血管系リスクの増加がみられない（プラセボと比較してリスクが80%以上増加しない）ことを確認することを

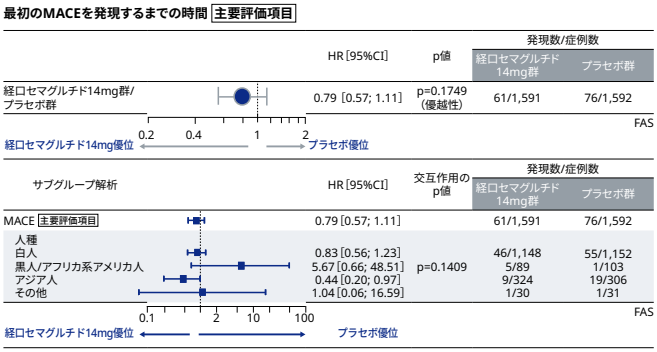
図8　PIONEER 6　2型糖尿病患者を対象とした、プラセボ比較、心血管アウトカム試験（海外データ）

主要評価項目：〈参考情報〉MACE*への影響

MACEのいずれかの初回発現までの時間に関するHRの推定値は0.79（95%CI［0.57；1.11］）であり、95%CIの上限が非劣性基準である1.8未満を達成し、リベルサス®14mgのプラセボに対する非劣性が検証された（p<0.001）。なお、優越性については検証されなかった（p=0.17）。

＊：心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中

〈参考情報〉MACE*への影響　＊:心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中



CI:信頼区間、FAS:最大の解析対象集団、HR:ハザード比
投与群を固定効果とする層別化Cox比例ハザードモデルで解析

安全性

重篤な有害事象の発現割合は、リベルサス®14mg群で18.9%（301/1,591例）プラセボ群で22.5%（358/1,592例）であった。また、投与中止に至ったすべての有害事象の発現割合は、リベルサス®14mg群で11.6%（184/1,591例）、プラセボ群で6.5%（104/1,592例）であった。

重篤な有害事象としてリベルサス®14mg群で301例545件（主なものは、急性心筋梗塞25件、不安定狭心症20件、急性腎障害14件、肺炎13件、うっ血性心不全12件、心筋梗塞、低血糖性意識消失、慢性閉塞性肺疾患、非心臓性胸痛、各11件、冠動脈疾患、狭心症、蜂巣炎、虚血性脳卒中、各9件、心房細動、白内障、各8件、失神7件、心停止、変形性関節症、各6件、慢性心不全、胃腸炎、骨髄炎、低血圧、転倒、低血糖、各5件、頚動脈狭窄、結腸腺癌、下痢、嘔吐、各4件、心房粗動、第二度房室ブロック、急性心不全、憩室炎、尿路感染、敗血症、一過性脳虚血発作、不全片麻痺、尿管結石症、深部静脈血栓症、末梢血管障害、末梢動脈狭窄、硬膜下血腫、脱水、乳酸アシドーシス、無力症、急性胆嚢炎、良性前立腺肥大症、各3件など）が、プラセボ群で358例618件（主なものは、急性心筋梗塞25件、肺炎21件、不安定狭心症、急性腎障害、各18件、心房細動14件、冠動脈疾患13件、虚血性脳卒中12件、うっ血性心不全、転倒、各11件、変形性関節症10件、心筋梗塞、慢性心不全、非心臓性胸痛、各9件、心不全、低血糖性意識消失、各8件、狭心症、蜂巣炎、末梢動脈閉塞性疾患、糖尿病性足病変、各7件、敗血症、一過性脳虚血発作、白内障、各6件、胃腸炎、尿路感染、尿路性敗血症、頚動脈狭窄、慢性腎臓病、各5件、左室不全、気管支炎、失神、前立腺癌、慢性閉塞性肺疾患、低血糖、高血糖、胆石症、皮膚潰瘍、各4件、心筋虚血、冠動脈狭窄、心肺停止、敗血症性ショック、医療機器関連感染、丹毒、低血圧、起立性低血圧、末梢性虚血、急性呼吸不全、コントロール不良の糖尿病、死亡、各3件など）が認められた。

また、投与中止に至った有害事象はリベルサス®14mg群で184例253件（主なものは、悪心46件、嘔吐25件、下痢22件、食欲減退16件、腹部不快感10件、消化不良7件、便秘、リパーゼ増加、各6件、胃食道逆流性疾患、味覚異常、アミラーゼ増加、各4件、虚血性脳卒中、頭痛、結腸腺癌、膵酵素増加、無力症、各3件など）、プラセボ群で104例132件（主なものは、悪心8件、下痢6件、嘔吐、消化不良、急性腎障害、各4件、浮動性めまい、肺炎、急性心筋梗塞、胆石症、各3件など）が認められた。

死亡はリベルサス®14mg群で23例（心臓病による突然死8例、悪性新生物、不明、各5例、感染症3例、脳卒中、心血管関連死、各1例）、プラセボ群で45例（心臓病による突然死14例、悪性新生物8例、不明7例、急性心筋梗塞4例、心不全、感染症、肺疾患、各2例、脳卒中、心血管手術、心疾患関連死、腎疾患、手術、その他、各1例）が認められた。

試験概要

主要目的：心血管イベントリスクが高い2型糖尿病患者を対象として、リベルサス®の投与によりプラセボと比較して許容できない心血管系リスクの増加がみられない（プラセボと比較してリスクが80%以上増加しない）ことを確認する。

対　象：心血管イベントリスクが高い2型糖尿病患者3,183例

方　法：多国籍、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
患者をリベルサス®14mg群（n=1,591）、プラセボ群（n=1,592）に無作為割り付けし、1日1回投与した。無作為割り付けでは、スクリーニング時の心血管疾患/慢性腎臓病（CKD）の有無により層別化した。なお、リベルサス®は、3mgから投与を開始し、最終の維持用量に到達するまで4週間ごとに用量を漸増した。
投与期間の長さはイベント数に依存し、EACが確定した最初の主要な心血管イベント（MACE）［心血管死、非致死性心筋梗塞（急性及び無症状心筋梗塞を含む）又は非致死性脳卒中］の発現件数が少なくとも事前に規定した122件に達するまでは投与を継続した。

評価項目：主要評価項目：最初のMACE（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）を発現するまでの時間
副次的評価項目：重篤な有害事象の件数など

解析計画：主要評価項目は、投与群（リベルサス®14mg、プラセボ）を固定効果とする層別化Cox比例ハザードモデルで解析した。HR（リベルサス®14mg/プラセボ）及び対応する両側95%CIを推定した。HRの両側95%CIの上限が1.8未満、又は対立仮説（HR<1.8）に対する仮説（HR≧1.8）の片側検定p値が2.5%を下回った（又は両側検定の5%に等しい）場合、リベルサス®14mgのプラセボに対する非劣性は検証されたと判断した。主要評価項目の解析でリベルサス®14mgのプラセボに対する非劣性が検証された場合、リベルサス®14mgのプラセボに対する優越性を検証することとした。HRの両側95%CI上限が1.0未満である場合、リベルサス®14mgのプラセボに対する優越性が検証されたと判断することとした。
主要評価項目に対する治療効果の一貫性は、ベースライン情報に基づく人種などのサブグループ別に探索的検討を行った。サブグループ解析は、in-trial観察期間を用いたFASに基づき実施した。

社内資料:リベルサス®錠 第3相臨床試験(NN9924-4221)(承認時評価資料); Husain M et al.:N Engl J Med 381(9):841-851, 2019;
本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

【リベルサス®錠の用法及び用量/用法及び用量に関連する注意】

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態でコップ約半分の水（約120mL以下）とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。［電子添文16.2.1-16.2.3参照］

主要目的として実施された国際共同試験です（図8）。対象症例数は3,183例でした。

あくまで参考情報ですが、主要評価項目であるMACEのいずれかの初回発現までの時間に関するハザード比の推定値は、0.79（95%CI［0.57; 1.11］）であり、95%CIの上限が非劣性基準である1.8未満を達成し、リベルサス®14mgのプラセボに対する非劣性が検証されました（p<0.001）。なお、本試験では優越性については検証されませんでした（p=0.17）。

最初のMACEを発現するまでの時間に関する人種別の解析結果は、図8に示した通りでした。

投与中止に至ったすべての有害事象の発現割合は、リベルサス®14mg群で11.6%（184/1,591例）、プラセボ群で6.5%（104/1,592例）でした。また、重篤な有害事象の発現割合は、リベルサス®14mg群で18.9%（301/1,591例）プラセボ群で22.5%（358/1,592例）でした。

リベルサス®への期待

● リベルサス®はどのような方に有用か？

野出　阿古先生に3つのPIONEER試験についてご紹介いただきましたが、平光先生は、リベルサス®による治療はどのような方に有用とお考えでしょうか。

平光　「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム（以降、アルゴリズムと表記）」にあるように（図9）[6]、BMI25kg/m^{2}以上の肥満があるような、HbA1cをしっかりと下げたい方に対してリベルサス®が有用だと考えています。

また、心血管イベントリスクを抑制するには、十分な血糖マネジメントが重要です。リベルサス®は必要に応じて1日1回14mgに増量できるため（図10）、治療強化の観点からも有用な薬剤だと考えます。

なお、消化器系の副作用が発現する場合もあるため増量の際は注意が必要です。特に高齢者は消化器系の副作用からフレイルに陥るリスクがあるため、注意が必要です。

野出　確かに治療強化という点での使い方は有用ですね。アルゴリズムでは、治療強化についてどのように記載されているでしょうか。

坂東　アルゴリズムでは、薬物療法開始後およそ3か月ごとに治療法を再評価し、目標HbA1cを達成できなかった場合には、薬剤の追加、増量、変更を検討することとされています[6]。

野出　では、どのような方がリベルサス®による治療強化の対象になるとお考えでしょうか。

阿古　アルゴリズムに示されているように、Step3（Additional benefitsを考慮するべき併存疾患）において心血管疾患を合併している方がSGLT2阻害薬のみで十分な血糖マネジメントを得られていない場合には、リベルサス®の追加が選択肢になると考えています[6]。

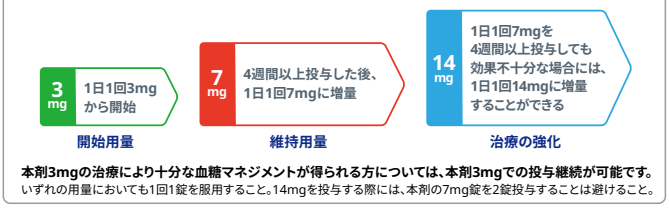
坂東　アルゴリズムでは、Step1（病態に応じた薬剤選択）においてGLP-1受容体作動薬であるリベルサス®は非肥満、肥満にかかわらず推奨薬剤の1つです[6]。そのため、現在の治療薬では十分な血糖マネジメントが得られていないさまざまな背景を有する2型糖尿病がある方に投与を検討できると考えます。

野出　糖尿病がある方の予後改善を見据え、それぞれの背景にあわせて適切な血糖マネジメントを行うことが重要です。本日は、ありがとうございました。

図9　2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会
「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」糖尿病65(8)：419-434, 2022
著者にノボ ノルディスク社、MSD株式会社より講演料等を受領している者が含まれる。

図10　リベルサス®の開始投与量と増量法



本剤3mgの治療により十分な血糖マネジメントが得られる方については、本剤3mgでの投与継続が可能です。
いずれの用量においても1回1錠を服用すること。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。

リベルサス®錠電子添文

参考文献

1) Wing RR et al.：Diabetes Care 34（7）：1481-1486, 2011
2) Stratton IM et al.: BMJ, 321（7258）: 405-412, 2000
3) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023，P.34，文光堂，2022
4) 日本循環器学会．2023年改訂版 冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン．URL（https://www.j-circ.or.jp/cms/wpcontent/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf）．2023年7月閲覧
5) K.V. Patel et al.: Circulation 145（4）：268-278, 2022
6) 日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」糖尿病65（8）：419-434, 2022
7) 稲垣 暢也：プラクティス 26（4）：344-347, 2009
8) 西 勇一：糖尿病 56（10）：727-729, 2013
9) Buckley ST et al.：Sci Transl Med 10（467）：eaar7047, 2018
10) 社内資料：経口セマグルチド　第1相臨床試験（NN9924-3957）（承認時参考資料）
11) Bækdal TA et al.：Clin Pharmacol Drug Dev 10（5）：453-462, 2021
12) 社内資料：経口セマグルチド　第1相臨床試験（NN9924-3794）（承認時参考資料）
13) Bækdal TA et al.：Diabetes Ther 12（7）：1915-1927, 2021
14) 社内資料：経口セマグルチド 第3相臨床試験（NN9924-4222）（承認時評価資料）
15) Rosenstock J et al.：JAMA 321（15）：1466-1480, 2019
16) 社内資料：経口セマグルチド 第3相臨床試験（NN9924-4282）（承認時評価資料）
17) Yabe D et al.:Lancet Diabetes Endocrinol 8（5）：392-406, 2020
18) 社内資料:経口セマグルチド 第3相臨床試験（NN9924-4221）（承認時評価資料）
19) Husain M et al.:N Engl J Med 381（9）:841-851, 2019

＊2023年2月改訂（第3版）
2021年9月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号　872499

劇薬、処方箋医薬品注）　2型糖尿病治療剤 経口GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載

リベルサス®錠 3mg 7mg 14mg

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］
2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

3．組成・性状
3.1 組成、3.2 製剤の性状

販売名		リベルサス錠 3mg	リベルサス錠 7mg	リベルサス錠 14mg
有効成分		1錠中セマグルチド（遺伝子組換え）3mg	1錠中セマグルチド（遺伝子組換え）7mg	1錠中セマグルチド（遺伝子組換え）14mg
添加剤		サルカプロザートナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム		
性状・剤形		白色～淡黄色の錠剤（楕円形）		
外形	表面	3	7	14
		長径：13.5mm、短径：7.5mm		
	裏面	novo	novo	novo
	側面			
		厚さ：6mm		
重量		400.7mg	404.7mg	411.7mg
識別コード		3 novo	7 novo	14 novo

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

4．効能又は効果
2型糖尿病

5．効能又は効果に関連する注意
本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

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

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

8．重要な基本的注意
8.1 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、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。
8.2 本剤の消失半減期は長く、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［電子添文16.1参照］
8.3 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.3、11.1.1参照］
8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1参照］
8.5 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.1、11.1.2参照］
8.6 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.1、11.1.2参照］
8.7 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2.1参照］
＊8.8 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。［11.1.3参照］
8.9 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 膵炎の既往歴のある患者
［8.5、8.6、11.1.2参照］
9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.3、11.1.1参照］
9.1.4 胃摘出術を受けた患者
他剤での治療を考慮すること。本剤は主に胃において吸収されるため、有効性が減弱する可能性がある。［電子添文16.2.1参照］
9.4 生殖能を有する者
2ヵ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。［9.5参照］
9.5 妊婦
妊婦、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、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。［9.4、15.2.2参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
皮下投与用セマグルチドを用いた動物試験において、ラットで乳汁中への移行が報告されている。
ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。［15.2.2参照］
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。［電子添文16.6.3参照］

10．相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、SGLT2阻害剤、インスリン製剤　等 ［11.1.1参照］	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
レボチロキシン製剤 ［電子添文16.7参照］	本剤との併用時に、レボチロキシン単回併用後のチロキシン総曝露量（AUC、内因性値で補正）が33%増大したとの報告がある。 併用時には甲状腺パラメータのモニタリングを検討すること。	レボチロキシンの曝露量の増加は、セマグルチドによる胃内容排出の遅延によると考えられる。

11．副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 低血糖（頻度不明）
脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。
低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。［8.3、8.4、9.1.3、10.2、電子添文17.1.1-17.1.6参照］
11.1.2 急性膵炎（0.1%）
嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［8.5、8.6、9.1.1参照］
＊**11.1.3 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸**（いずれも頻度不明）
［8.8参照］
11.2 その他の副作用

		5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
＊	免疫系障害				過敏症（発疹、じん麻疹等）
	代謝及び栄養障害		食欲減退		
	神経系障害		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
	眼障害		糖尿病網膜症		
	心臓障害				心拍数増加注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	
	肝胆道系障害				胆石症
	全身障害及び投与部位状態			疲労、無力症	
	臨床検査注2		リパーゼ増加	体重減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アミラーゼ増加	

注1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

14．適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
14.1.2 本剤は吸湿性が強いため、服用直前にPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
14.1.3 本剤は吸湿性が強く、PTPシートで防湿しているため、ミシン目以外の場所で切り離さないこと。

15．その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 マウス及びラットを用いたセマグルチドのがん原性試験
皮下投与用セマグルチドを用いたラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約2.8倍）で、甲状腺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。［8.7参照］
15.2.2 サルカプロザートナトリウムの非臨床評価
本剤は胃で崩壊・吸収される。吸収は錠剤表面の周辺部に限定される。サルカプロザートナトリウムによる局所でのpH緩衝作用により、セマグルチドの急速な酵素的分解を防ぐことができる。
マウス、ラット及びサルにおける反復投与毒性試験において、最大臨床用量でのC_{max}（非結合型）の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。
授乳ラットでサルカプロザートナトリウム又は代謝物の乳汁への移行が報告されている。
ラットでサルカプロザートナトリウムの胎盤通過性が認められ、胎児組織に達することが報告されている。ラットにおける生殖発生毒性試験からは、新生児の発達に対する影響は認められていない。［9.5、9.6参照］

20．取扱い上の注意
本剤は吸湿性が強く、光に不安定なため、PTPシートの状態で保存すること。

21．承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装
＜リベルサス錠3mg＞　100錠［10錠（PTP）×10］
＜リベルサス錠7mg＞　100錠［10錠（PTP）×10］
＜リベルサス錠14mg＞ 100錠［10錠（PTP）×10］

24．文献請求先及び問い合わせ先
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボケア相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内2-1-1　Tel 0120-180363（フリーダイアル）
MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
〒102-8667　東京都千代田区九段北1-13-12　Tel 0120-024961（フリーダイアル）

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

JP23RYB00197
RYB23PH0142
（2023年10月作成）

製造販売元〈資料請求先〉
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〒100-0005　東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

販売提携〈資料請求先〉
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/