

市販直後調査

2021年2月～2021年8月

世界初、唯一の 経口GLP-1受容体作動薬

糖尿病薬の新たな夜明け

新発売

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

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)

セマグルチド (遺伝子組換え)

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。]

12/12
併用可
PP-4 X
SGLT-2 O/G
併用可

併用可
3mg
→ 7mg 291

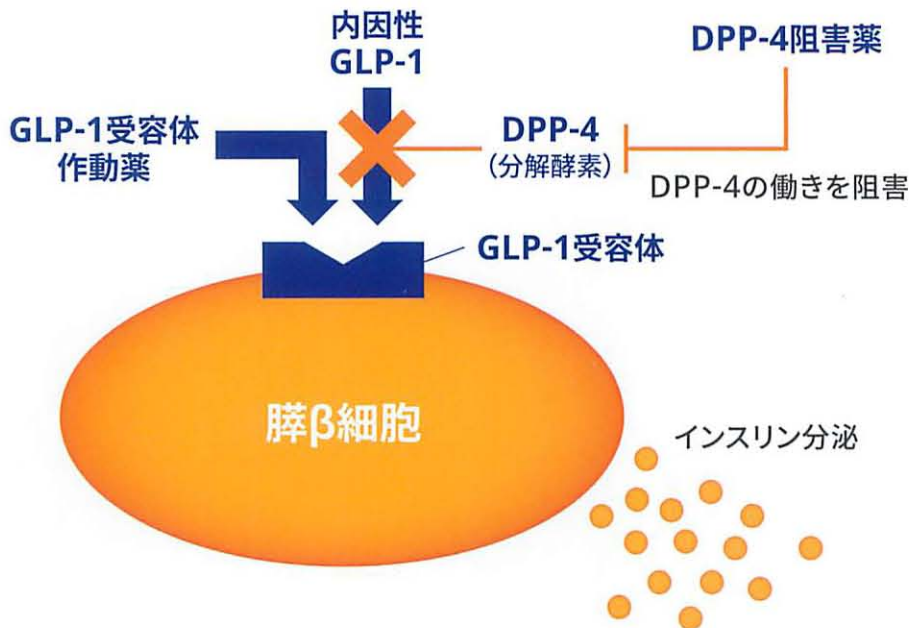


併用可 X



GLP-1受容体作動薬とは

GLP-1は、インクレチンと呼ばれるホルモンのひとつであり、膵β細胞上のGLP-1受容体に結合し、血糖依存的にインスリン分泌を促進します。また、膵α細胞からのグルカゴンの分泌を抑制します。GLP-1受容体作動薬は、内因性のGLP-1と同様に膵β細胞上のGLP-1受容体に結合し、インスリン分泌を促進します。



桂田健一, 矢田俊彦: 最新医学 71 (1): 37-43, 2016
寺内康夫: 内分泌・糖尿病・代謝内科 31 (1): 90-100, 2010

セマグルチドとは

26位アミノ酸の修飾

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脂肪酸 (C-18脂肪二酸鎖) を結合 (アシル化)
→アルブミンへの結合が増強されることで、分解が遅延、腎クリアランスが低下



8位アミノ酸の修飾

アラニンを2-アミノイソ酪酸で置換
→DPP-4に対する安定性の向上



34位アミノ酸の修飾

リジンをアルギニンで置換
→脂肪酸 (C-18脂肪二酸鎖) の結合を阻止

- 内因性のGLP-1との94%の構造的な相同性を有する
- 血中半減期は約1週間

PIONEER 10 (国内第3相臨床試験)

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)

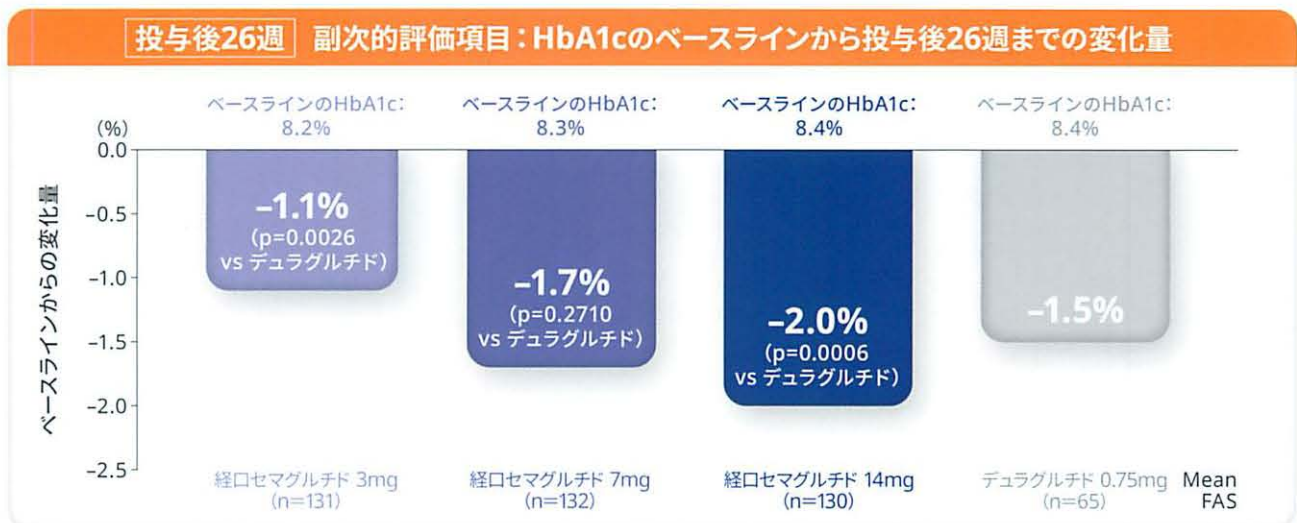
Yabe D et al.: Lancet Diabetes Endocrinol 8 (5): 392-406, 2020; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

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	52週間、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間試験 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。無作為割り付けは、前治療の経口糖尿病薬の種類により層別化し、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。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。リベルサス®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1日1回服用するように指導された。
主要評価項目	投与後約57週で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週までの変化量、投与後26週におけるHbA1c目標達成率、体重のベースラインから投与後26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。主要解析は、欠測データのメカニズムにmissing at randomを仮定し、多重補完法を用いて26週の欠測データを補完するpattern mixtureモデルに基づいた。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。2値の評価項目はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。本項では、有効性に関して主要Estimandである治療方針Estimandの結果のみを示す。

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)。



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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

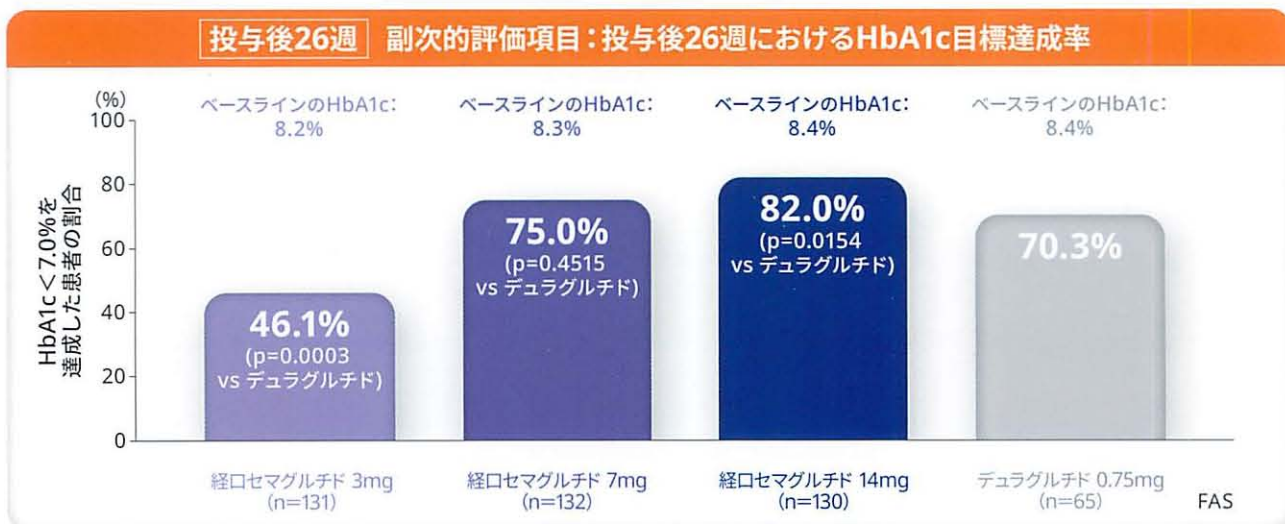
7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水 (約120mL以下) とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。 [添付文書16.2.1-16.2.3参照]

α -GI: α -グルコシダーゼ阻害薬、FAS: 最大の解析対象集団、SU: スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬、TZD: チアゾリジン薬

PIONEER 10 (国内第3相臨床試験)

HbA1c目標達成率

投与後26週にHbA1c目標値(7.0%未満)を達成した患者の割合は、リベルサス®14mg群でデュラグルチド0.75mg群と比較して有意に高かった(p=0.0154)。リベルサス®7mg群とデュラグルチド0.75mg群の間に有意差はなかった(p=0.4515)。一方、リベルサス®3mg群は、デュラグルチド0.75mg群と比較して有意に低かった(p=0.0003)。



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

<参考情報> 体重への影響



投与群及び層別因子(前治療の経口糖尿病薬の種類)を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした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77.1% (101/131例)、80.3% (106/132例)、85.4% (111/130例)、デュラグルチド0.75mg群で81.5% (53/65例)であり、最も高頻度で報告された有害事象はすべての群で上咽頭炎であり、リベルサス[®]3mg群、7mg群、14mg群でそれぞれ26.0% (34/131例)、29.5% (39/132例)、30.0% (39/130例)、デュラグルチド0.75mg群で29.2% (19/65例)であった。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。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。

投与後約57週で発現した有害事象の発現件数【主要評価項目】

事象名	経口セマグルチド 3mg (n=131)	経口セマグルチド 7mg (n=132)	経口セマグルチド 14mg (n=130)	デュラグルチド 0.75mg (n=65)
すべての事象	101 (77.1) 238	106 (80.3) 254	111 (85.4) 243	53 (81.5) 262
重篤な有害事象	9 (6.9) 8	4 (3.0) 4	7 (5.4) 6	1 (1.5) 3
重症度				
重度	3 (2.3) 2	1 (0.8) 1	1 (0.8) 1	0
中等度	15 (11.5) 17	9 (6.8) 7	12 (9.2) 10	1 (1.5) 1
軽度	98 (74.8) 219	105 (79.5) 246	109 (83.8) 233	53 (81.5) 261
アウトカム				
致死的	0	0	0	0
回復なし	44 (33.6) 58	49 (37.1) 60	45 (34.6) 51	21 (32.3) 59
回復 後遺症有	0	0	0	0
回復途中	8 (6.1) 6	10 (7.6) 9	13 (10.0) 14	4 (6.2) 9
回復済み	91 (69.5) 174	95 (72.0) 185	98 (75.4) 179	49 (75.4) 194
不明	0	0	0	0
治療薬との因果関係				
有	16 (12.2) 12	16 (12.1) 17	23 (17.7) 21	13 (20.0) 28
可能性有	35 (26.7) 37	35 (26.5) 36	50 (38.5) 55	16 (24.6) 32
無	92 (70.2) 189	89 (67.4) 201	88 (67.7) 167	45 (69.2) 202
投与中止				
投与中止	4 (3.1) 4	8 (6.1) 8	8 (6.2) 8	2 (3.1) 3

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

有害事象の発現割合(いずれかの投与群で5%以上発現した有害事象)

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

PIONEER 3 (日本人を含む国際共同第3相臨床試験)

社内資料:リベルサス®錠 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。

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 78週間、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。無作為割り付けは、本試験前の糖尿病治療及び人種(日本人/非日本人)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。リベルサス®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1日1回服用するように指導された。

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

検証的副次的評価項目 体重のベースラインから投与後26週までの変化量

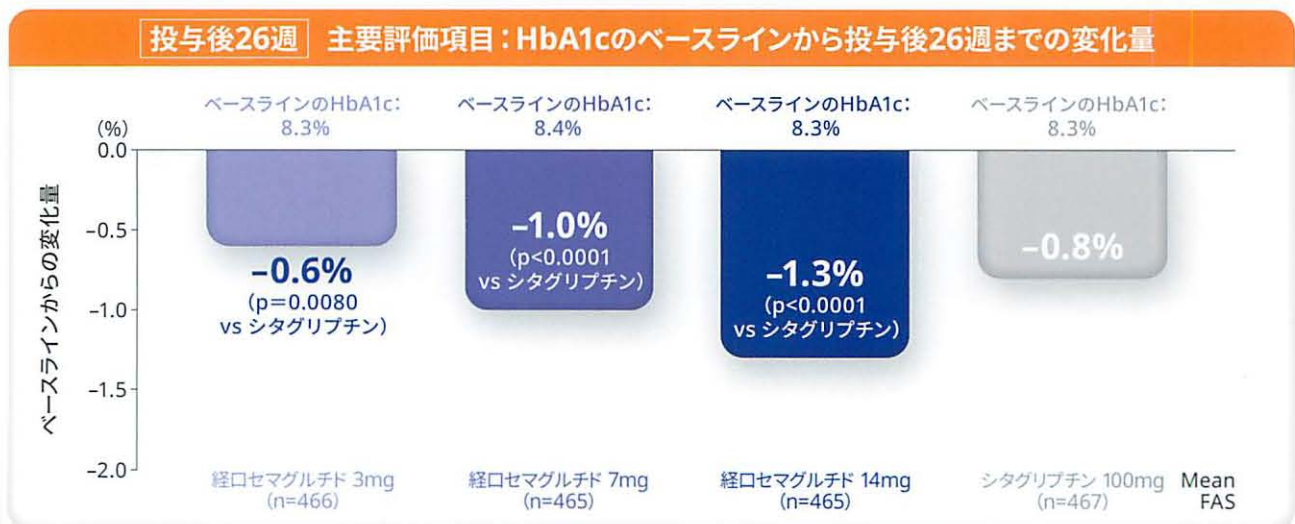
副次的評価項目 投与後26週におけるHbA1c目標達成率、治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数 など

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。また主要解析は、欠測データのメカニズムにmissing at randomを仮定し、多重補完法を用いて26週の欠測データを補完するpattern mixtureモデルに基づいた。補完されたデータセットは、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。検証的副次的評価項目についても同様に解析したが、共変量としてベースラインの体重を用いた。有効性の副次的評価項目は連続値の評価項目を主要評価項目と同様の手法で解析し、2値の評価項目をロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
治療方針Estimandに対する検証的評価項目の評価における検定の多重性は、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側p値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に仮説が検証されたと判断することとした。
本項では、有効性に関して主要Estimandである治療方針Estimandの結果のみを示す。
全集団の結果を日本人集団に適切に外挿するため、本試験の日本人集団の有効性の結果などをサブグループ解析した。

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。



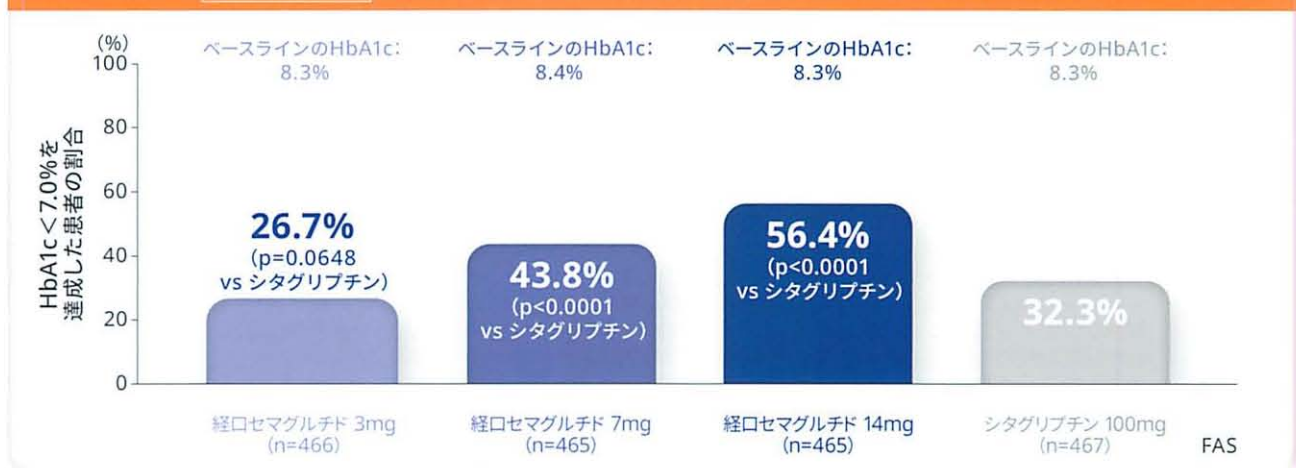
投与群、地域及び層別因子(前治療の経口糖尿病薬及び人種)を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルで解析



HbA1c目標達成率

投与後26週にHbA1c目標値(7.0%未満)を達成した患者の割合は、リベルサス®7mg群及び14mg群でシタグリブチン100mg群と比較して有意に高かった(共に $p<0.0001$)。一方、リベルサス®3mg群とシタグリブチン100mg群の間に有意差はなかった($p=0.0648$)。

投与後26週 副次的評価項目：投与後26週におけるHbA1c目標達成率



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を共変量としたロジスティック回帰モデルで解析

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)、シタグリブチン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群ではそれぞれ上咽頭炎11.4%(53/466例)、悪心13.4%(62/464例)、悪心15.1%(70/465例)、シタグリブチン100mg群では上咽頭炎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、シタグリブチン100mg群では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、シタグリブチン100mg群では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)、シタグリブチン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。

【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。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

【シタグリブチンの国内の用法及び用量】

通常、成人にはシタグリブチンとして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100mg1日1回まで増量することができる。

FAS:最大の解析対象集団、SU:スルホニルウレア薬

本邦において承認されたエンパグリフロジンの用法及び用量は、「通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら25mg1日1回に増量することができる。」である。本試験は、原著論文として学術雑誌に掲載されたもので、厳正な査読を受けた試験成績であるため掲載する。

PIONEER 2 (海外第3相臨床試験/海外データ)

Rodbard HW et al.: Diabetes Care 42 (12) :2272-2281, 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。

主要目的 2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下で、リベルサス®14mg又はエンパグリフロジン25mg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822例

方法 52週間、国際共同、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®14mg群 (n=412)、エンパグリフロジン25mg群 (n=410) に無作為割り付けし、メトホルミン併用下で、1日1回52週間投与した。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、エンパグリフロジンは、10mgの1日1回投与から開始し、8週後に維持用量の25mgに増量した。リベルサス®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1日1回服用するように指導された。

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

検証的副次的評価項目 体重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 投与後26週におけるHbA1c目標達成率、治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数 など

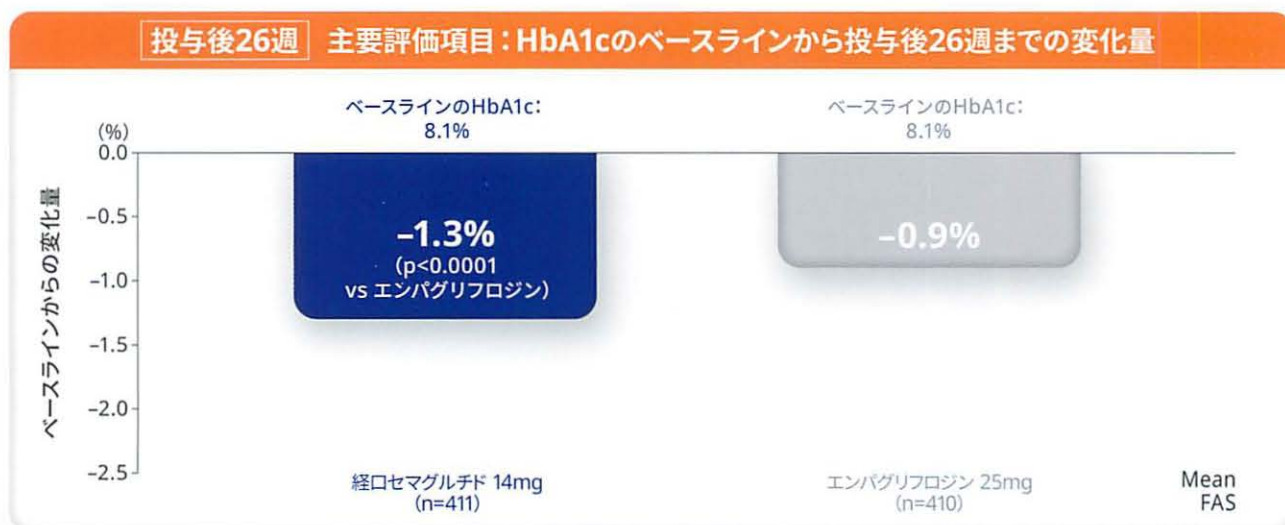
解析計画 主要評価項目は治療方針EstimandについてFASを対象としてin-trial観察期間のデータに基づき解析した。主要評価項目の解析はリベルサス®14mgのエンパグリフロジン25mgに対する非劣性(非劣性マージン0.4%)の検証を行い、続いて優越性の検証を行った。また主要解析は、欠測データのメカニズムにmissing at randomを仮定し、多重補完法を用いて26週の欠測データを補完するpattern mixtureモデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群と地域をカテゴリカルな固定効果とし、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。検証的副次的評価項目についても同様に解析したが、ベースラインの体重を共変量とした。副次的評価項目は連続値の評価項目を主要評価項目と同様な手法で解析し、2値の評価項目をロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

治療方針Estimandに対する検証的評価項目の評価における検定の多重性は、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側p値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に非劣性及び/又は優越性が検証されたと判断することとした。

本項では、有効性に関して主要Estimandである治療方針Estimandの結果のみを示す。

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®14mg群で-1.3%、エンパグリフロジン25mg群で-0.9%であり、リベルサス®14mgのエンパグリフロジン25mgに対する優越性が検証された (p<0.0001)。



投与群及び地域を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量としたANCOVAモデルで解析

Adapted with permission from Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al.: Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial, Diabetes Care 2019; 42 (12) :2272-2281 (doi.org/10.2337/dc19-0883).

Copyright 2019 by the American Diabetes Association.

Adapted with permission from American Diabetes Association.

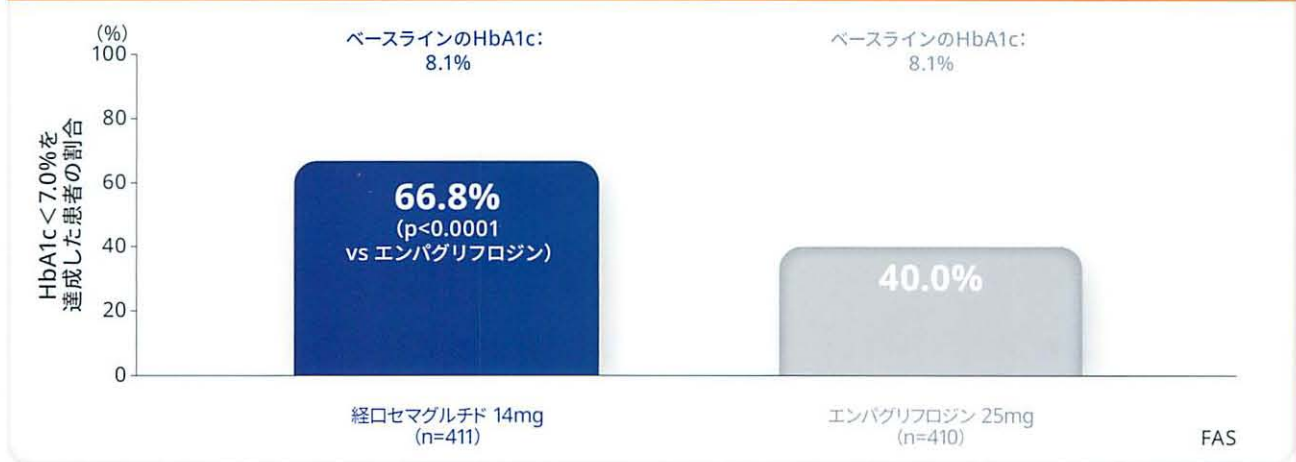
Data not included in the study protocol was removed from the original published table due to Japanese regulations.



HbA1c目標達成率

投与後26週にHbA1c目標値(7.0%未満)を達成した患者の割合は、リベルサス®14mg群でエンパグリフロジン25mg群と比較して有意に高かった(p<0.0001)。

投与後26週 副次的評価項目：投与後26週におけるHbA1c目標達成率



投与群及び地域を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量としたロジスティック回帰モデルで解析

Adapted with permission from Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al.: Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial, Diabetes Care 2019; 42(12):2272-2281 (doi.org/10.2337/dc19-0883). Copyright 2019 by the American Diabetes Association.

Adapted with permission from American Diabetes Association.

Data not included in the study protocol was removed from the original published table due to Japanese regulations.

安全性

有害事象の発現割合は、リベルサス®14mg群で70.5% (289/410例)、エンパグリフロジン25mg群で69.2% (283/409例)であり、主な有害事象はリベルサス®14mg群では悪心19.8% (81/410例)、下痢9.3% (38/410例)、エンパグリフロジン25mg群ではインフルエンザ5.1% (21/409例)、下痢3.2% (13/409例)などであった。

重篤な有害事象としてリベルサス®14mg群で27例41件(主なものは、急性心筋梗塞、慢性心不全、肺炎、胆嚢炎、失神、各2件など)が、エンパグリフロジン25mg群で37例56件(主なものは、心房細動3件、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、高血圧、各2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®14mg群で44例83件(主なものは、悪心21件、嘔吐12件、腹痛5件、下痢、食欲減退、各4件、上腹部痛3件、腹部膨満、無力症、各2件など)が、エンパグリフロジン25mg群で18例30件(主なものは、悪心、多尿、尿路感染、各2件など)が認められた。

エンパグリフロジン25mg群で1例(死因未確定)の死亡が報告された。

社内資料：リベルサス®錠 第3相臨床試験 (NN9924-4223)

【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、空腹の状態のコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉碎及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

【エンパグリフロジンの国内の用法及び用量】

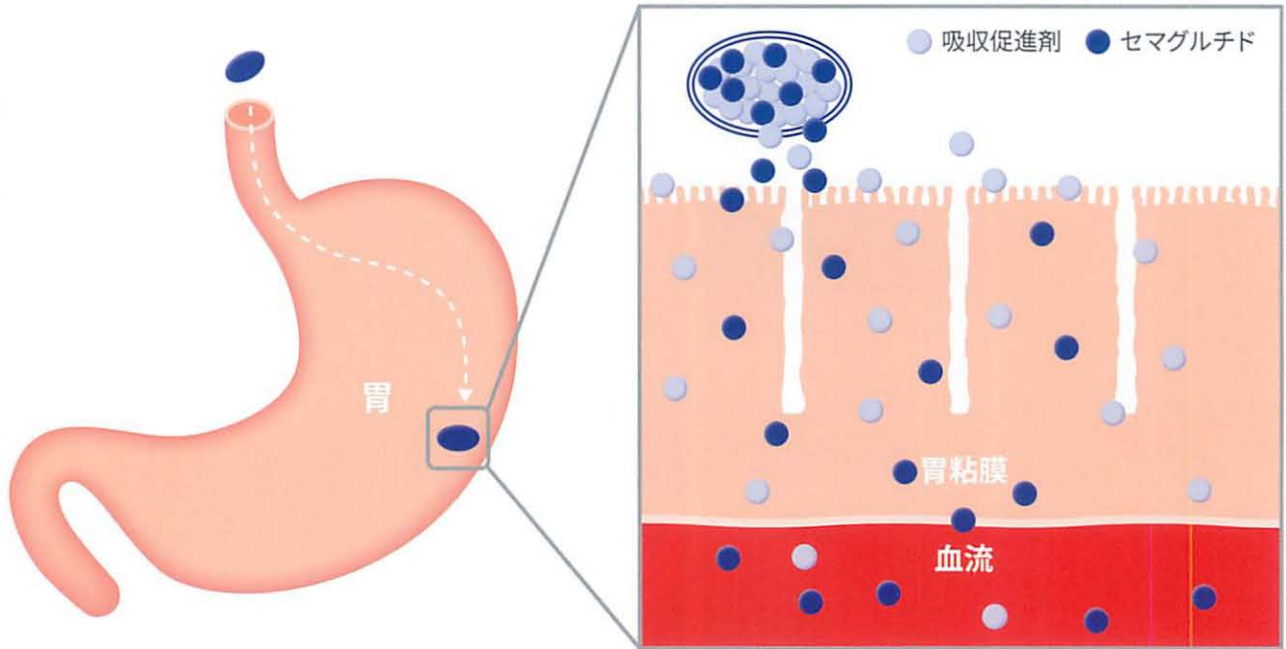
通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら25mg1日1回に増量することができる。

FAS: 最大の解析対象集団

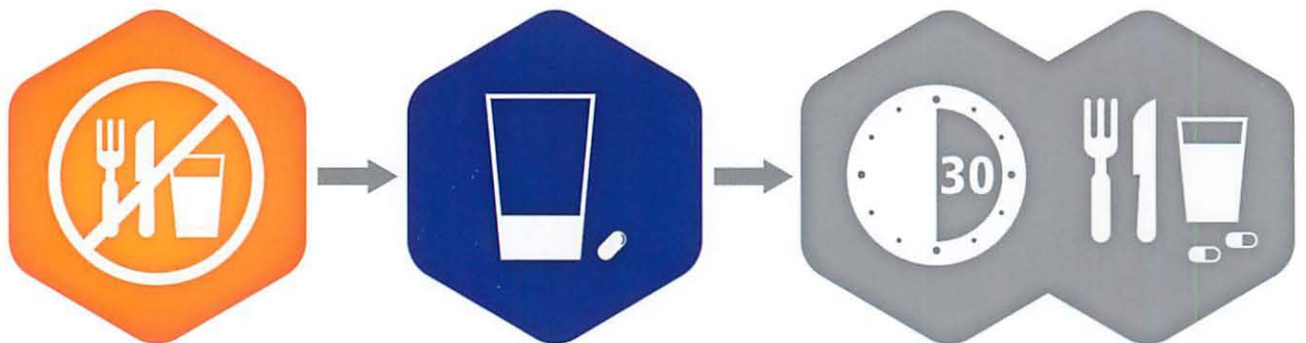
リベルサス®錠について

ペプチドを基本骨格とするセマグルチドは、分子量が大きいことから胃粘膜の透過性が低く、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ませんでした。しかし、吸収促進剤であるSNAC (サルカプロゼートナトリウム) 300mgを含有することで、胃でのタンパク質分解からセマグルチドを保護し、吸収を促進して、経口投与が実現しました。

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



ただし、食事や服用する際の飲水量によって、セマグルチドの吸収に影響を及ぼすことが確認されています。そのため、服用には注意が必要です。



1日のうちの最初の食事
又は飲水の前に
空腹の状態での服用

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®錠の効果を発揮させるためには正しい服用と保管が大切です

リベルサス®の服用方法



空腹時(1日の最初の
飲食の前)に服用して
ください。起床時が
おすすめです。



1錠をコップ約半分の
水(約120mL以下)と
ともに服用してくだ
さい。



服用後に、飲み物を飲ん
だり、食事をしたり、他の
お薬を服用する場合は、
少なくとも服用後30分
経ってからにしてくだ
さい。



リベルサス®は湿気と光の影響を受けやすいお薬です。
服用の直前に錠剤をシートから取り出してください。

錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりせずに、
丸ごと飲み込んでください。



お茶、コーヒー、あるいは服薬ゼリーなどでの服用は
控えて、約120mL以下の水で服用してください。

リベルサス®の保管方法



シートを切るときは
ミシン目以外で切らないでください。
縦に切ったり丸く切ったりしないでください。



湿気や光に弱いため、
服用する直前までシートから
出さないでください。

チェックリスト

ーリベルサス®錠の正しい服用方法、保管方法を知っていますか？ー

服用 チェックリスト	<input checked="" type="checkbox"/>	1日1回1錠の2型糖尿病患者さんのためのお薬です。
	<input checked="" type="checkbox"/>	空腹時(1日の最初の飲食の前)に服用してください。起床時がおすすめです。
	<input checked="" type="checkbox"/>	1錠をコップ約半分の水(約120mL以下)とともに服用してください。
	<input checked="" type="checkbox"/>	錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりせずに、丸ごと飲み込んでください。
	<input checked="" type="checkbox"/>	リベルサス®服用後に、飲み物を飲んだり、食事をしたり、他のお薬を服用する場合は、少なくとも服用後30分経ってからにしてください。
	<input checked="" type="checkbox"/>	飲み忘れた場合は、次の日の空腹時(1日の最初の飲食の前)に服用してください。
保管 チェックリスト	<input checked="" type="checkbox"/>	湿気や光に弱いため、服用する直前までシートから出さないでください(服用直前にシートから取り出してください)。
	<input checked="" type="checkbox"/>	シートを切るときはミシン目以外で切らないでください。縦に切ったり丸く切ったりしないでください。
	<input checked="" type="checkbox"/>	シートが破れていたり、開封して割れていた場合は、湿気や光の影響でリベルサス®の本来の効果が発揮できない可能性がありますので、シートに正しく入っている新しい錠剤を服用してください。

製造販売元〈資料請求先〉

ノボ ルディस्क ファーマ株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

販売提携〈資料請求先〉

MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/

リベルサス®錠の開始投与量と漸増法

3 mg 1日1回3mgから開始

開始用量

7 mg 4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量

維持用量

14 mg 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

治療の強化

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、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錠を投与すること。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®錠は下記の2型糖尿病患者さんにも同じ用量調節レジメンで投与することが可能です。



腎機能障害



65歳以上の高齢者



肝機能障害

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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

8. 重要な基本的注意（抜粋）

8.8 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（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。[添付文書16.6.3参照]

リベルサス[®]錠の保険診療における留意事項 (保医発1117第3号)

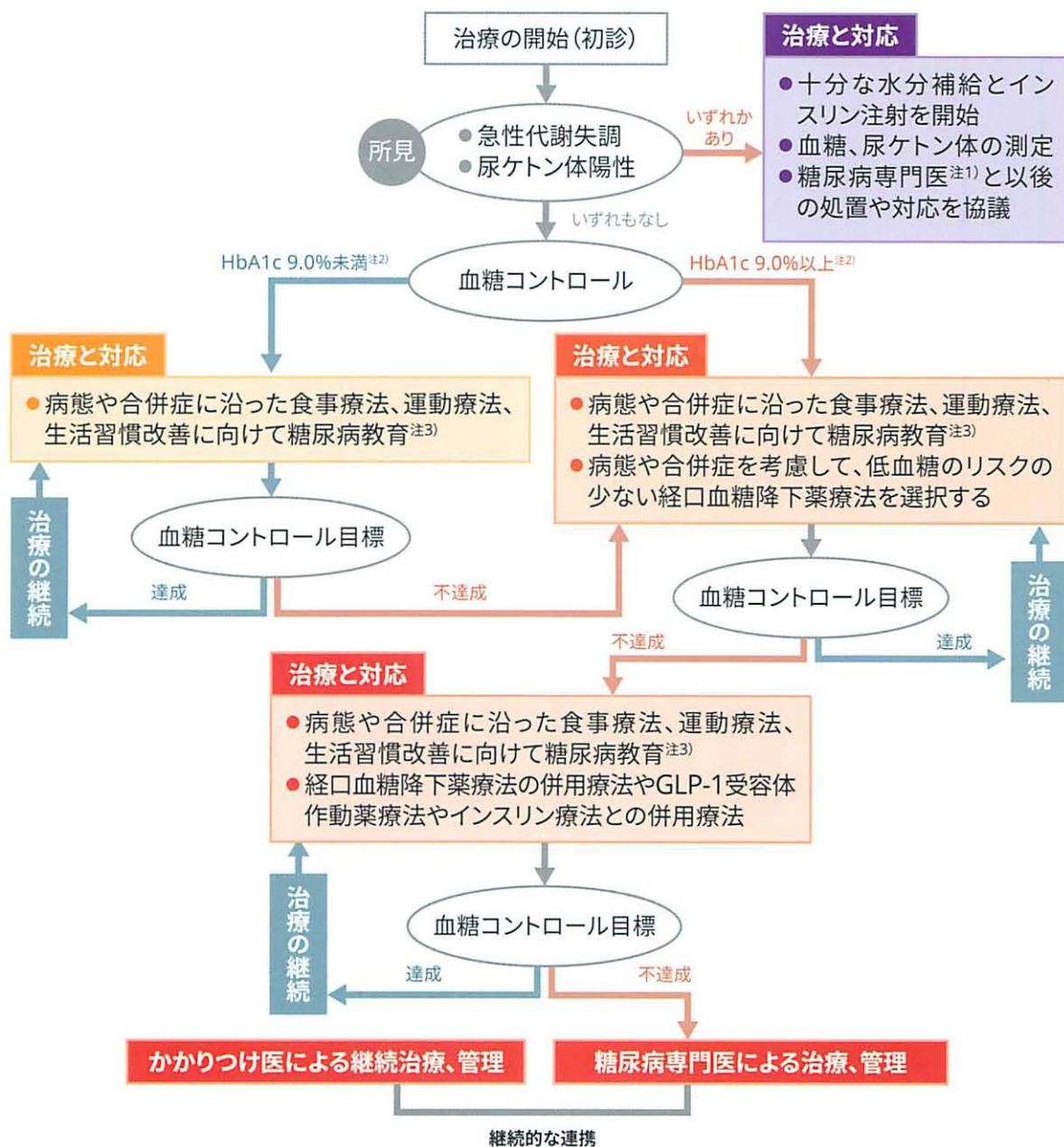
- ① 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。」とされており、また、用法及び用量に関連する注意において、「本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤の重要な基本的注意において「本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。」とされているので、DPP-4阻害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。

リベルサス[®]錠のご処方の際は、上記内容に十分ご留意くださいますようお願いいたします。

保険診療における留意事項(2020年11月17日 保医発1117第3号)

インスリン非依存状態2型糖尿病の治療方針の立て方

インスリン非依存状態の治療



注1) 糖尿病専門医および認定教育施設は日本糖尿病学会ホームページ(www.jds.or.jp)上で都道府県別で検索できる。地域ごとの情報については地域医師会や糖尿病専門外来をもつ病院などに問い合わせるとよい。

注2) 参考指標であり、個別の患者背景を考慮して判断する。

注3) 施設・地域の医療状況や、社会的リソース・サポート体制などの患者背景を考慮し、糖尿病専門医への紹介を考慮する。また、糖尿病専門施設での糖尿病教育入院なども考慮する。

その他、以下の場合、糖尿病専門医へ紹介を考慮する。

- ① 口渴・多尿・体重減少などの症状がある場合
- ② 低血糖を頻回に繰り返し糖尿病治療の見直しが必要な場合
- ③ 糖尿病急性増悪やステロイド使用や肺炎や感染症に伴い血糖値の急激な悪化を認めた場合
- ④ 周術期あるいは手術に備えて厳格な血糖コントロールを必要とする場合
- ⑤ 糖尿病の患者教育が改めて必要になった場合
- ⑥ 内因性インスリン分泌が高度に枯渇している可能性がある場合

創薬、処方箋医薬品¹⁾ 2型糖尿病治療剤 経口GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載



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

Table with columns: 販売名(洋名), 承認番号, 薬価基準収載年月, 3mg, 7mg, 14mg, 販売開始年月

- 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。]

Table with columns: 販売名, 有効成分, 添加剤, 性状・剤形, 表面, 裏面, 側面, 重量, 識別コード

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、空腹の状態でのコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。
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。[添付文書16.2.1参照]
7.3 投与を忘れた場合はその日は投与せず、翌日投与すること。
8. 重要な基本的注意
8.1 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、3~4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
8.2 本剤の消失半減期は長く、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[添付文書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 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。[添付文書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。[添付文書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)

Table with columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子

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尿素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、添付文書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]

11.2 その他の副作用

Table with columns: 副作用, 5%以上, 1~5%未満, 0.5~1%未満, 頻度不明

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ので、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。
甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.7参照]
15.2.2 サルカプロザートナトリウムの非臨床評価
本剤は胃で崩壊・吸収される。吸収は錠剤表面の周辺部に限定される。サルカプロザートナトリウムによる局所でのpH緩衝作用により、セマグルチドの急速な酵素的分解を防ぐことができる。
マウス、ラット及びサルにおける反復投与毒性試験において、最大臨床用量でのCmax(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。
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]、70錠[7錠(PTP)×10]
<リベルサス錠7mg> 100錠[10錠(PTP)×10]、70錠[7錠(PTP)×10]
<リベルサス錠14mg> 100錠[10錠(PTP)×10]、70錠[7錠(PTP)×10]
24. 文献請求先及び問い合わせ先
ノボルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1 Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 Tel 0120-024961(フリーダイヤル)
25. 保険給付上の注意
本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日)に基づき、2021年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

上記のD.I.は印刷日現在の製品添付文書に基づいたものです。詳細は最新の添付文書等をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元(資料請求先)
ノボ 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/