

# DIレター

NO.3

2021年12月

## ■ 医薬品適正使用情報

ジセレカ錠200mg, 100mg	2
リベルサス錠3mg, 7mg, 14mg	14

## 医薬品適正使用情報

令和2年11月18日薬価収載

薬効分類番号	3999	規制区分	劇・処方箋	社名	ギリアド＝エーザイ
商品名	成分・含量		識別コード（本体）	薬価¥	最小包装単位
ジセレカ錠200mg	フィルゴチニブマレイン酸塩 254.48mg（フィルゴチニブ として200mg）		GSI 200	4972.80円	14錠 （14錠×1） PTP
ジセレカ錠100mg	フィルゴチニブマレイン酸塩 127.24mg（フィルゴチニブ として100mg）		GSI 100	2550.90円	
厚生労働省コード	200mg錠：3999053F2020 100mg錠：3999053F1023				

### 概 要

#### 【製剤情報】

#### ジセレカ錠200mg



#### ジセレカ錠100mg



(表)

(裏)

(側面)

剤形	フィルムコーティング錠 コーティングの理由：識別性・安定性向上のため
色	淡褐色
外形	200mg 長径：約17mm 短径：約8mm 重量：約824mg 100mg 長径：約12mm 短径：約7mm 重量：約412mg
貯法	室温保存
使用期限	36ヵ月
一包化	無包装状態（30℃/75%RH）105日：本剤を包装から取り出し、ガラスシャーレで保存 →水分の増加が認められたが、いずれも規格値範囲内での変動 その他の試験項目は変化なし。 試験項目：性状、水分、含量、類縁物質（分解生成物）、溶出性
粉碎	ジセレカ錠200mg 粉碎後、30℃/75%RH、開始時、1週間、2週間、3週間、4週間、 8週間薬包紙（セロファン紙）→保存期間を通じて水分増加が認められたが、いずれも 規格範囲内であった。 試験項目：外観、水分、含量、類縁物質（分解生成物）
経管投与	55℃温湯20mlで5分後崩壊、懸濁液は8Fr.チューブを通過した。（メーカー聞取り）

## 【薬理作用】

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ (JAK) に対する選択的かつ可逆的なアデノシン三リン酸 (ATP) 競合的阻害剤である。JAKは、サイトカイン又は成長因子-受容体相互作用から生じるシグナルを細胞膜に伝達し、造血、サイトカインシグナル伝達、及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を及ぼす細胞内酵素である。シグナル伝達経路内で、JAKは遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) をリン酸化し、活性化する。フィルゴチニブはSTATのリン酸化と活性化を阻害することによってシグナル伝達経路を調節する。

サイトカイン及び成長因子刺激全血アッセイにおいて、フィルゴチニブのJAK1に対する阻害活性はJAK2の14.1倍であった (IC<sub>50</sub>はそれぞれ506nmol/L, 7,118nmol/L)。細胞アッセイでは、フィルゴチニブはJAK1を介したSTATのリン酸化を抑制した。フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845は、*in vitro*においてフィルゴチニブの約0.1倍の阻害活性を示した (IC<sub>50</sub>はそれぞれ546nmol/L, 53nmol/L)。

## \* 同種同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：トファシチニブクエン酸塩 (ゼルヤンツ<sup>®</sup>)、バリシチニブ (オルミエント<sup>®</sup>)、ペフィシチニブ臭化水素酸塩 (スマイラフ<sup>®</sup>)、ウパダシチニブ水和物 (リンヴォック<sup>®</sup>)、アダリムマブ (遺伝子組換え) (ヒュミラ<sup>®</sup>)、ゴリムマブ (遺伝子組換え) (シンボニー<sup>®</sup>) 等

## 【効能又は効果】

### ○既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

本剤の効能又は効果は、メトトレキサート (MTX) で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ (RA) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD) で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性RA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及びMTX未治療の中等度から重度の活動性RA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験) の成績に基づき設定された。

[ヤヌスキナーゼ (JAK) という酵素を阻害することにより、炎症や痛みの発現にかかわっている複数の物質に作用し、関節リウマチの症状を改善します。通常、既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) の治療に用いられます。 (「くすりのしおり」より)]

### 【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- ・過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

本剤の効能又は効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」であり、本剤の治療を行う前に、MTXをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定された。

### 【効能又は効果に関する解説】

臨床的寛解：MTXで効果不十分、bDMARDで効果不十分又は不耐容及びMTXで未治療な中等度か

ら重度の活動性関節リウマチ患者における臨床症状を改善した。

- ・ MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与12週時の米国リウマチ学会20%改善率（ACR20%改善率）は、ジセレカ錠200mg, 100mg群でプラセボ群より有意に高いことが検証された。（いずれも $p < 0.001$ , ロジスティック回帰分析）
- ・ bDMARDで効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与12週時のACR20改善率は、ジセレカ錠200mg, 100mg群でプラセボ群より有意に高いことが検証された（いずれも $p < 0.001$ , ロジスティック回帰分析）。
- ・ MTXで未治療な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与24週時のACR20改善率は、ジセレカ錠200mg, 100mgとMTXの併用群でMTX単独群より有意に高いことが検証された（ジセレカ錠200mg+MTX群： $p < 0.001$ , ジセレカ錠100mg+MTX群： $p = 0.017$ , ロジスティック回帰分析）。
- ・ MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、副次評価項目である投与24週時のDAS28-CRP $< 2.6$ 達成率は、ジセレカ錠200mg, 100mg群でプラセボ群より有意に高いことが示された（いずれも $p < 0.001$ , ロジスティック回帰分析）。

**構造的寛解：**MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者における関節破壊の進行（mTSSの変化量による評価）を抑制した。

- ・ MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量は、ジセレカ錠200mg, 100mg群でプラセボ群より有意に小さいことが検証された（ジセレカ錠200mg群： $p < 0.001$ , ジセレカ錠100mg群： $p = 0.001$ , 反復測定混合効果モデル（MMRM））。

**機能的寛解：**MTXで効果不十分, bDMARDで効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者における身体機能（HAQ-DI\*スコア）を改善した。

\* HAQ-DI：健康評価質問票を用いた機能障害指数

- ・ MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、副次評価項目である投与12週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量は、ジセレカ錠200mg, 100mg群でプラセボ群より有意に大きいことが示された（いずれも $p < 0.001$ , MMRM）。
- ・ bDMARDで効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、副次評価項目である投与12週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量は、ジセレカ錠200mg, 100mg群でプラセボ群より有意に大きいことが示された（いずれも $p < 0.001$ , MMRM）。

#### 【用法及び用量】

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

〔飲み忘れへの注意：飲み忘れた場合は気がついたときに1回分を飲んでください。ただし、次の

飲む時間が近い場合は1回とばして、次の時間に1回分飲んでください。絶対に2回分を一度に飲んではいけません。〔くすりのしおり〕より〕

#### 【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- ・中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR : mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	投与量
正常又は軽度	eGFR ≥60	200mgを1日1回 (患者の状態に応じて100mgを1日1回)
中等度	30 ≤ eGFR <60	100mgを1日1回
重度 (※)	15 ≤ eGFR <30	100mgを1日1回
末期腎不全	eGFR <15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

フィルゴチニブ及びその主要代謝物であるGS-829845は主に腎臓から尿中に排泄されるため、腎機能が障害されるとクリアランスが低下し、曝露量が増加するおそれがある。腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験において、フィルゴチニブ及び主要代謝物(GS-829845)の曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、腎機能正常被験者に比べて、軽度の腎機能障害のある被験者(60 ≤ eGFR < 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で1.1倍及び1.2倍、中等度の腎機能障害のある被験者(30 ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で1.4倍及び1.7倍、重度の腎機能障害のある被験者(15 ≤ eGFR < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で1.5倍及び2.7倍増加したことから、「中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。」と設定された。なお、末期腎不全の患者は本剤の臨床試験で除外された。

- ・免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリピン等の免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

類薬の国内添付文書を参考に設定された。なお、国内外において本剤と抗リウマチ生物製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン及びミゾリピン等の免疫抑制剤(局所製剤以外)とを併用した臨床試験は実施していない。

#### 【用法及び用量に関する解説】

- ・用法及び用量の設定経緯・根拠：RA患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験の2試験において、用量選択を裏付ける曝露－有効性解析を実施したところ、フィルゴチニブは1日用量200mg及び100mgによって至適な用量－反応プロファイルを示し、1日1回投与とすることで患者の利便性及び服薬コンプライアンスの改善に寄与することが期待された。そのため、フィルゴチニブとして200mg又は100mgを1日1回経口投与した、日本人のRA患者を含む国際共同第Ⅲ相試験の3試験及び長期継続投与試験である国際共同第Ⅲ相試験を実施した。
- ・用量確認のための曝露－有効性解析：第Ⅱ相試験併合PK/PD解析の結果に基づき、国際共同第Ⅲ相試験の併合解析を実施した。各試験における中等度から重度の活動性RA患者を対象に、本剤

100mg及び200mgを1日1回、単剤又はMTXもしくは疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）併用下で24又は52週間投与し、フィルゴチニブ及び主要代謝物（GS-829845）の薬物動態を評価した2,011例を第Ⅲ相試験併合PK/PD解析対象集団として、フィルゴチニブの曝露量（AUC<sub>eff</sub>）\*とACR20/50/70改善率の関係について検討した。本剤群のACR20改善率は約65～80%であり、全てのAUC<sub>eff</sub>レベルでプラセボ群の約50%に比べて高かった。本剤のフィルゴチニブの曝露-有効性解析から、本剤200mg及び100mgの1日1回投与のいずれにおいても、観察された曝露量の範囲において、治療効果を示すことが確認された。

※フィルゴチニブ及び主要代謝物（GS-829845）の定常状態のAUC<sub>0-24h</sub>を基に、JAK1阻害能に応じて算出した、フィルゴチニブの曝露量（AUC<sub>eff</sub>）

- ・健康成人を対象とした国際共同第Ⅰ相試験（反復投与）：日本人健康成人26例に本剤50, 100, 200mg又はプラセボを、外国人健康成人10例に本剤200mg又はプラセボを食後に1日1回10日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性について、日本人と外国人で比較した。日本人における忍容性は概ね良好であり、外国人と比較しても安全性に重要な差は認められなかった。本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は全て中等度以下であり、2例以上に認められた有害事象は、日本人の本剤100mg群でみられた下痢（2/6例）のみであった。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

ラット及びウサギにおいて、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性（内臓及び骨格奇形）が認められている。妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の動物試験では、胚致死作用及び催奇形性が認められている。本剤を投与した場合に胎児に悪影響を及ぼすおそれがあるため、妊婦又は妊娠の可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。なお、本剤の臨床試験への登録に際しては、妊娠中の女性は除外されているが、中等度から重度のRA患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析における安全性解析対象集団において、試験期間中に8例の妊娠が報告された。いずれも本剤の投与を中止したが、その転帰は、4例が自然流産（うち日本人1例）、1例が先天異常（ファロー五徴）、2例が健康児の出産、1例が不明であった。

- ・授乳婦：本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出された。ヒトでの本剤の母乳中への移行に関する試験は実施していないため不明であるが、本剤の動物試験において、授乳中の仔ラットの血漿中に乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出され、乳汁を介した移行が示唆された。そのため、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

- ・妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

本剤の動物試験において、生存胎児数の減少が認められたことから設定された。妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後、少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。

- ・生殖可能な男性には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明した上で、投与を開始すること。

本剤の動物試験において、雄生殖器に精子形成障害及び病理組織学的変化が認められ、受胎能への影響が示唆されたことから設定された。生殖可能な男性に対しては、本剤の投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性を説明した上で、投与を開始すること。

動物試験において、ラットではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約7.3倍の曝露量（AUC）で精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約5.1倍の曝露量（AUC）で精子形成障害が認められている。

- ・高齢者（特定の背景を有する患者に関する注意）：一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考え、注意喚起のために設定された。

高齢者における薬物動態（健康成人、外国人データ）40～50歳（10例）、65～74歳（10例）、75歳以上（10例）の健康成人に、本剤100mgを1日1回10日間経口投与したとき、高齢者では、フィルゴチニブ及び主要代謝物（GS-829845）の薬物動態に臨床的に重要な変化は認められなかった。

- ・小児等（特定の背景を有する患者に関する注意）：小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定。
- ・忍容性試験：健康成人を対象とした海外第I相試験（単回投与、外国人データ）：外国人健康成人男性16例に本剤1～200mg又はプラセボを食後及び空腹時に単回経口投与したときの本剤の忍容性は概して良好であった。本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。3例に認められた中等度の有害事象は（傾眠、頭痛及び緊張性頭痛各1例）を除き、全ての有害事象が一過性で軽度であった。
- ・投与4週時までの有害事象は、本剤100mg 1日2回群で4/12例（33.3%）、200mg 1日1回群で6/12例（50.0%）、プラセボ群で6/12例（50.0%）に認められた。主な有害事象（いずれかの群で3例以上）は、本剤100mg 1日2回群で悪心が2例（16.7%）及び頭痛が1例（8.3%）、200mg 1日1回群で悪心及び頭痛が各3例（25.0%）、プラセボ群で頭痛が2例（16.7%）及び悪心が1例（8.3%）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で1例に節足動物刺傷アレルギーが認められた。なお本試験において、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。本剤1日用量200mgの経口投与は概ね安全であり、良好な忍容性を示した。
- ・QT/QTc評価試験：外国人健康成人52例に本剤200mg、450mg、モキシフロキサシン400mg（陽性対照）又はプラセボを部分盲検下で、4期クロスオーバー法にて空腹時に1日1回7日間反復経口投与（モキシフロキサシンは投与7日目のみ投与）したところ、フィルゴチニブのいずれの用量でも臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。
- ・肝機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）：肝機能正常被験者（10例）及び中等度（Child-Pugh分類B）（10例）の肝機能障害のある被験者に、本剤100mgを空腹時に単回経口投与したとき、フィルゴチニブ及び主要代謝物（GS-829845）の曝露量（AUC<sub>inf</sub>）は、肝機能正常被験者と比べて、中等度の肝機能障害のある被験者で1.6倍及び1.2倍増加した。なお、フィルゴチニブの薬物動態は重度の肝機能障害のある被験者（Child-Pugh分類C）では検討されていない。

肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験の結果、正常な肝機能を有する被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者に本剤を投与した時のフィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量に顕著な差は認められなかったことから、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要であると考えられた。なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）又は末期の腎機能障害（ $eGFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）を有する患者については、本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性が評価されておらず、当該患者に対する適切な用法・用量の設定が困難と考えることから、本剤の投与を禁忌と設定された。

### 【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤なアレルギー反応をおこす可能性があることから、一般的な注意として設定された。

重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状が悪化するおそれがある。]

本剤の臨床試験において、敗血症等の重篤な感染症が報告されている。本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があり、感染症の症状が悪化するおそれがある。

活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。]

本剤の臨床試験において、本剤投与開始前のスクリーニング検査が陰性の患者で、活動性結核が報告されている。本剤投与後に、結核の症状が悪化するおそれがある。

末期腎不全患者

本剤の臨床試験において、末期腎不全患者（ $eGFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定された。

重度の肝機能障害を有する患者

本剤の臨床試験において、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。肝機能障害患者では、肝機能が正常な患者に比べて、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者

本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少が報告されており、本剤はこれらの血球減少を更に悪化させるおそれがあること、これらの血球減少により感染症の発現リスクが増加するおそれがある。

ヘモグロビン値が $8\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者

本剤の臨床試験において、ヘモグロビン値減少が報告されている。安全性についての十分なデータが蓄積されていないものの、本剤はヘモグロビン値減少を更に悪化させるおそれがある。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

本剤の動物試験において、ヒトに本剤200mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性が認められたことから、設定された。

## 【副作用】 \*は重大な副作用

### 感染症\*

帯状疱疹（0.2%）及び肺炎（0.3%）等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。

本剤の臨床試験において、帯状疱疹や肺炎等の感染症（日和見感染症を含む）の発現が認められている。本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止すること。

### 消化管穿孔\*（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

本剤の臨床試験において、消化管穿孔の発現が認められている。また、RA患者において頻用されるNSAIDs及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤との併用により消化管穿孔があらわれるおそれがある。消化管穿孔が疑われる症状（急に出現した持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等）が認められた場合には、投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

### 好中球減少\*（0.1%）、リンパ球減少\*（0.1%未満）、ヘモグロビン減少\*（頻度不明）

好中球数：本剤投与開始後、 $1000/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $1000/\text{mm}^3$ 以上となるまでは本剤の投与を中断すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、 $500/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $500/\text{mm}^3$ 以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、 $8\text{ g/dL}$ 未満になった場合には、 $8\text{ g/dL}$ 以上となるまで本剤の投与を中断すること。本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少の発現が認められている。本剤投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察し、それぞれ規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断すること。

### 肝機能障害\*

本剤の臨床試験において、ALT上昇やAST上昇等の肝機能障害の発現が認められている。本剤投与中は肝機能障害の発現に注意して十分な観察を行うこと。

### 間質性肺炎\* (頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。本剤の臨床試験において、間質性肺炎の発現が認められている。なお、間質性肺炎はRA患者で観察される、致死的な経過をたどるおそれのある事象である。間質性肺炎が疑われる症状(発熱、咳、呼吸困難等)が認められた場合には、胸部X線検査や胸部CT検査、血液ガス検査等を速やかに実施し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ、適切な処置を行うこと。

### 静脈血栓塞栓症\* (頻度不明)

本剤の臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が認められている。一般に、RA等の慢性炎症性疾患を有する患者では、炎症性サイトカインの産生により血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられている。肺塞栓症が疑われる症状(突然の呼吸困難、胸痛等)や深部静脈血栓症が疑われる症状(下肢の腫脹、疼痛、色調変化等)が認められた場合には、投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

リンパ球減少症1.8% (66/3691)、白血球減少症1.5% (57/3691)、好中球減少症0.9% (34/3691)、貧血0.9% (33/3691)

悪心3.0% (111/3691)、上腹部痛0.9% (34/3691)、下痢0.7% (27/3691)、消化不良0.7% (24/3691)、嘔吐0.5% (18/3691)、腹痛0.5% (18/3691)、腹部不快感0.4% (15/3691)、口内炎0.4% (14/3691)、便秘0.4% (13/3691)、口腔内潰瘍形成0.3% (12/3691)、胃炎0.3% (11/3691)、アフタ性潰瘍0.3% (11/3691)

疲労0.6% (22/3691)、発熱0.3% (10/3691)

肝機能異常0.4% (14/3691)

上咽頭炎2.5% (94/3691)、上気道感染2.4% (88/3691)、尿路感染2.0% (75/3691)、気管支炎2.0% (72/3691)、帯状疱疹1.8% (65/3691)、肺炎1.0% (36/3691)、副鼻腔炎0.9% (34/3691)、潜伏結核0.8% (29/3691)、咽頭炎0.8% (28/3691)、インフルエンザ0.6% (23/3691)、胃腸炎0.6% (22/3691)、膀胱炎0.6% (22/3691)、口腔ヘルペス0.4% (15/3691)、気道感染0.4% (16/3691)、蜂巣炎0.4% (13/3691)、ウイルス性上気道感染0.3% (11/3691)

脂質異常症1.3% (48/3691)、高コレステロール血症1.3% (47/3691)、高トリグリセリド血症関節リウマチ0.7% (24/3691)

頭痛1.0% (37/3691)、浮動性めまい0.3% (12/3691)

咳嗽0.4% (14/3691)、口腔咽頭痛0.3% (10/3691)

脱毛症1.1% (39/3691)、発疹0.3% (11/3691)

高血圧0.5% (19/3691)

臨床検査値異常：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2.1% (79/3691)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1.8% (65/3691)， $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加0.8% (28/3691)，結核菌群検査陽性0.8% (31/3691)，肝酵素上昇0.6% (22/3691)，血中クレアチンホスホキナーゼ増加0.6% (21/3691)，血中コレステロール増加0.6% (21/3691)，リンパ球数減少0.5% (18/3691)，血中クレアチニン増加0.4% (16/3691)，トランスアミナーゼ上昇0.4% (14/3691)，低比重リポ蛋白増加0.4% (13/3691)，リパーゼ増加0.3% (11/3691)，白血球数減少0.3% (11/3691)

### 【薬物動態】

- ・ 外国人健康成人男性（6例/群）に本剤100mg及び200mgを食後に単回経口投与したときのフィルゴチニブ及び主要代謝物（GS-829845）の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	薬物動態パラメータ	本剤100mg	本剤200mg
フィルゴチニブ	T <sub>max</sub> (h)	2.0	3.0
	T <sub>1/2</sub> (h)	4.91	5.68
GS-829845	T <sub>max</sub> (h)	5.0	5.0
	T <sub>1/2</sub> (h)	22.5	20.0

- ・ 食事の影響：外国人健康成人（13例）に本剤200mgを空腹時，低脂肪食後（約400kcal及び脂肪20%）及び高脂肪食後（約800kcal及び脂肪50%）に単回経口投与したときの薬物動態パラメータへの影響について検討したところ，フィルゴチニブの全身血漿曝露量（AUC<sub>int</sub>）は影響を受けなかったが，C<sub>max</sub>は高脂肪食で19.9%低下した。主要代謝物であるGS-829845の薬物動態パラメータは食事の影響を受けなかった。
- ・ 併用薬の影響
  - 併用薬がフィルゴチニブの薬物動態に及ぼす影響（健康成人，外国人データ）：*in vitro* 試験においてフィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質であったことから，臨床薬理試験において，本剤とイトラコナゾール又はリファンピシンとを併用投与したところ，フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態に，臨床的に意味のある影響は認められなかった。また，本剤とファモチジン又はオメプラゾール等の胃酸分泌抑制薬とを併用投与したところ，フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態に影響は認められなかった。
  - フィルゴチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響（健康成人，外国人データ）：*in vitro* 試験においてフィルゴチニブはOCT2，MATE1及びMATE2-Kを，GS-829845はOCT2及びMATE2-Kを阻害する可能性が示唆されたことから，臨床薬理試験において，本剤とミダゾラム，メトホルミン又はエチニルエストラジオール・レボノルゲストレルとを併用投与したところ，併用薬の薬物動態に影響は認められなかった。

フィルゴチニブによる OCT2, MATE1 及び MATE2-K への影響を検討した臨床薬理試験において、外国人健康成人女性 (12 例) に本剤 200mg とメトホルミンとを併用投与したところ、臨床用量ではフィルゴチニブによる OCT2, MATE1 及び MATE2-K への阻害作用は認められなかった。また、外国人健康成人 (13 例) に本剤 100mg と P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールとを併用投与した臨床薬理試験、外国人健康成人女性 (14 例) に本剤 200mg と P-gp 誘導薬であるリファンピシンとを併用投与した臨床薬理試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態に、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- ・ CYP に対する阻害作用 (*in vitro*, 健康成人, 外国人データ) : 代謝酵素に対する作用を検討した *in vitro* 試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、臨床的に意味のある濃度で CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP2E1 に対して、阻害作用は弱いか、阻害作用を示さなかった。

外国人健康成人男性 (20 例) に本剤 200mg と CYP3A の基質であるミダゾラムとを併用投与した薬物相互作用試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、ミダゾラム及びその代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、フィルゴチニブ及び GS-829845 が CYP を阻害することによって臨床的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

- ・ UGT に対する阻害作用 (*in vitro*) : 代謝酵素に対する作用を検討した *in vitro* 試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、臨床的に意味のある濃度で UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7 に対して、阻害作用を示さなかった。
- ・ CYP 誘導作用 (*in vitro*) : 代謝酵素に対する作用を検討した *in vitro* 試験において、フィルゴチニブ及び主要代謝物 (GS-829845) は、臨床的に意味のある濃度で CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 に対して、誘導作用を示さなかった。
- ・ 代謝物の存在比率 (健康成人, 外国人データ) フィルゴチニブは経口投与後に代謝され、循環血漿中では大部分 (92%) が GS-829845 として存在する。
- ・ 血漿蛋白結合率 : 外国人健康成人男性 (10 例) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害のある被験者 (10 例) に本剤 100mg を空腹時に単回経口投与したときの蛋白結合率は、フィルゴチニブが 55~59%, GS-829845 が 39~44% であった。
- ・ 代謝部位及び代謝経路 : 外国人健康成人男性 (6 例) に <sup>14</sup>C-フィルゴチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したマスバランス試験において、フィルゴチニブは大部分が代謝され、未変化体として投与放射能の約 9.4% が尿中、約 4.5% が糞中で回収された。また、循環血漿中の総放射能の AUC<sub>last</sub> に占める割合は、主な活性代謝物である GS-829845 が 92%, 未変化体が 2.9% であった。*in vitro* 試験において、フィルゴチニブは、主としてカルボキシルエステラーゼ (CES) 2 及び程度は低い CES1 によって代謝されることが示された。また、CES1 及び CES2 によって、主な活性循環代謝物である GS-829845 が形成された。
- ・ 排泄部位及び経路 : 外国人健康成人男性 (6 例) に <sup>14</sup>C-フィルゴチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したマスバランス試験において、投与放射能の 86.9% が尿中、15.4% が糞中に排泄された。フィルゴチニブ未変化体は尿中及び糞中に回収された放射能のそれぞれ 9.4% 及び 4.5%, GS-829845 はそれぞれ 54.0% 及び 8.9% を占めた。

- ・初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし<参考：ラット> Sprague-Dawleyラットにおけるフィルゴチニブ 5 mg/kg 経口投与時の経口バイオアベイラビリティは41%であり、肝初回通過効果が存在することが示唆された。

#### その他の注意

- ・低リン血症について：関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験 2 試験，二重盲検第Ⅲ相試験 3 試験及び長期継続試験 2 試験の併合解析において，血清リン濃度が2.0mg/dL未満（CTCAEによる定義でGrade 3以上）に低下した患者の割合は，本剤200mg投与群で2.2%，本剤100mg投与群で1.6%，プラセボ/MTX投与群で0.5%であった。

臨床試験では，低リン血症に関連する有害事象としての発現は少なかったが，血清リン濃度低下の臨床検査値異常はプラセボ/MTX投与例と比較して本剤投与例で多く，用量依存性も示唆され，持続期間が5カ月以上であった被験者も2例認められている。血清リン濃度が低下する機序は不明であること，低リン血症による臨床症状や身体所見は非特異的なものであり，医師が積極的に疑わないうり診断に至ることは困難であること，血清リン濃度はRAに対する診療においては通常測定されないことが多い検査値であることを踏まえると，血清リン濃度の低下については重要な潜在的リスクに設定するとともに，公表文献等も含め，製造販売後に引き続き情報収集し検討する必要がある。また，添付文書に臨床試験における血清リン濃度の低下の発現状況を情報提供する必要があるとされ，医薬品リスク管理計画に記載された。

- ・2021年9月FDAは，JAK阻害剤のうち，関節リウマチに適応のあるバリシチニブ（オルミエント<sup>®</sup>）及びウバダシチニブ（リンヴォック<sup>®</sup>）に対し，トファシチニブクエン酸塩と同様に，重篤な心臓関連の事象，悪性腫瘍，血栓及び死亡のリスクについて注意喚起を行うことを要請した。この情報を受け，JAK阻害剤である本剤についても，添付文書「15.その他の注意」の項にトファシチニブクエン酸塩の試験結果を追記することとなった。（2021年10月）

## 医薬品適正使用情報

令和2年11月18日薬価収載

薬効分類番号	2499	規制区分	劇・処方箋	社名	ノボ ノルディスク＝MSD
商品名	成分・含量		識別コード（本体）	薬価¥	最小包装単位
リベルサス錠 3 mg	セマグルチド(遺伝子組換え) 3 mg		3 novo	143.20	10錠(PTP)×10
リベルサス錠 7 mg	セマグルチド(遺伝子組換え) 7 mg		7 novo	334.20	10錠(PTP)×10
リベルサス錠14mg	セマグルチド(遺伝子組換え)14mg		14 novo	501.30	10錠(PTP)×10
厚生労働省コード	3 mg 錠：2499014F1021, 7 mg 錠：2499014F2028, 14mg 錠：2499014F3024				

### 概 要

#### 【製剤情報】



剤 形	素錠				
色	3 mg, 7 mg, 14mg：白色～淡黄色，楕円形				
外 形		長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	3 mg	13.5	7.5	6	400.7
	7 mg				404.7
14mg	411.7				
貯 法	室温保存				
有効期間	36ヵ月				
一 包 化	推奨しない。 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。				
粉 碎	本剤の吸収への影響は不明であるため，分割・粉碎及びかみ砕いて服用してはならない。				
経管投与	該当資料なし。				

## 【薬理作用】

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，cAMP：環状アデノシン一リン酸)

## \* 同一成分・同効薬

同一成分：オゼンピック®皮下注（承認日：2018年3月23日）

オゼンピック®皮下注SD（承認日：2020年3月12日）

同効薬：トルリシティ®皮下注，バイエッタ®皮下注，ビデュリオン®皮下注，ビクトーザ®皮下注，リクスマリア®皮下注

## 【効能又は効果】

### ○ 2 型糖尿病

[主に膵臓にはたらきかけ、血糖値が高くなると、インスリンの分泌を促して血糖値を下げます。通常、2型糖尿病の治療に用いられます。]（「くすりのしおり」より）

## 【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。

## 【効能又は効果に関する解説】

- ・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が、吸収促進剤であるSNAC（サルカプロザートナトリウム）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について、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ため、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避けること。
- ・本剤以外の複数の錠剤（プラセボ錠（SNACを含まない）5錠）が胃内に存在することによる薬の曝露量への影響について、プラセボ錠非併用時と比較して、併用投与時で本剤の曝露量は、 $C_{max}$ では32%及び $AUC_{0-24h}$ では、34%の低下が認められた。
- ・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る。
- ・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例を対象に無作為割り付けを行い、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。

- ・ 2型糖尿病患者1864例を対象に無作為割り付けを行い、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による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。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。
- ・ セマグルチドの皮下投与により、糖尿病db/dbマウス（1日1回28日間反復投与）で溶媒対照群と比較し血糖値が低下した。外国人2型糖尿病患者において、セマグルチドの皮下投与によりグルコース濃度依存的にインスリン分泌が促進及びグルカゴン分泌が抑制され、血中グルコース濃度はプラセボと比較して低下した。
- ・ 外国人2型糖尿病患者にセマグルチド1.0mgを週1回13週間（用量漸増期間を含む）皮下投与した結果、最終投与後1週間における空腹時血糖値はプラセボと比較して低く、血糖降下作用は1週間後においても持続していた。
- ・ 灌流ラット膵臓を用いた*in vitro*試験及びミニブタを用いた*in vivo*高血糖クランプ試験において、セマグルチドの皮下投与はインスリン分泌を刺激した。外国人2型糖尿病患者にセマグルチドを皮下投与した結果、静脈内グルコース急速注入後のインスリンの第1相分泌（グルコース投与直後から10分後）及び第2相分泌（グルコース投与10分後から120分後）反応は、プラセボと比較して増加した。
- ・ 外国人2型糖尿病患者において、セマグルチドの皮下投与により、プラセボと比較して空腹時グルカゴン濃度及び食後のグルカゴン分泌反応が低下した。
- ・ 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、セマグルチドの皮下投与により食後早期の胃内容排出が遅延した。

## 【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。

〔飲み忘れへの注意：飲み忘れた場合は、その日は飲まずに、次の日に1回分飲んでください。絶対に2回分を一度に飲まないでください。（「くすりのしおり」より）〕

## 【用法及び用量に関連する注意】

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

- ・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）であることから、本剤とオゼンピック®皮下注との同時処方避けること。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。

#### 【用法及び用量に関する解説】

- ・本剤投与時の胃腸障害の発現を軽減させる観点から、用量漸増法として、3 mgから投与を開始し、4週以上経過した後に7 mgに増量することとした。さらに、7 mgを4週間以上投与した後に、効果不十分な場合には14 mg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3 mg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3 mgでの投与継続が可能である。
- ・国際共同第Ⅲ相単独療法試験において、本剤3 mg、7 mg、14 mg（各1日1回投与）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14 mg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された。
- ・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7 mg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において本剤14 mg群では本剤7 mg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7 mg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、3 mgから投与を開始し、4週以上経過した後に7 mgに増量する。さらに、維持用量7 mgを4週間以上投与した後に、効果不十分な場合には14 mgまで増量できることとした。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

皮下投与用セマグチル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。

- ・授乳婦への投与：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。

### 【禁忌】

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・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。]
- ・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。]

### 【副作用】 \*は重大な副作用

#### 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， $\alpha$ -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。

#### 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。

悪心10.8%（355/3290），下痢6.2%（204/3290），便秘4.3%（143/3290），嘔吐4.3%（142/3290），腹部不快感2.4%（79/3290），腹痛1.9%（63/3290），消化不良1.9%（63/3290），上腹部痛1.7%（57/3290），腹部膨満1.6%（54/3290），胃食道逆流性疾患1.5%（49/3290），鼓腸0.8%（25/3290），胃炎0.6%（21/3290），おくび0.5%（17/3290）

頭痛1.2%（39/3290），浮動性めまい0.8%（26/3290），味覚異常0.6%（19/3290）

糖尿病網膜症1.3%（44/3290）

臨床検査値異常：リパーゼ増加1.7%（56/3290），体重減少0.9%（29/3290），血中クレアチンホスホキナーゼ増加0.5%（18/3290），アミラーゼ増加0.5%（17/3290），膵酵素増加0.3%（11/3290），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加0.3%（10/3290）

### 【相互作用】

#### 併用注意

- 血糖降下作用が増強：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，

$\alpha$ -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

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，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。

○本剤による胃内容排出の遅延により併用薬の作用増強：レボチロキシシン製剤

本剤との併用時に，レボチロキシシン単回併用後のチロキシシン総曝露量（AUC，内因性値で補正）が33%増大したとの報告がある。

### 【薬物動態】

- ・  $t_{max}$ ：1.0 (h)， $t_{1/2}$ ：－（未算出）（日本人健康男性被験者（17例），1日1回本剤各用量を6時間以上絶食及び2時間以上絶食後120mLの水で28日間反復投与（投与後30分間絶食））。
- ・ 2型糖尿病患者における分布容積は約8Lと推定された（外国人データ）。
- ・ 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。
- ・ 本剤は，セマグルチドの吸収を促進するサルカプロザートナトリウムを含有しており，経口投与後にセマグルチドは主に胃で吸収される。
- ・ 本剤を食事又は他の錠剤と同時に服用した場合にはセマグルチドの吸収は低下する。また，飲水量，本剤服用後の絶食時間及びサルカプロザートナトリウムの投与量もセマグルチドの吸収に影響を及ぼす。
- ・ セマグルチド関連物質の主要排泄経路は尿中及び糞中。
- ・  $^3\text{H}$ でラベル化したセマグルチド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）。
- ・ 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）。
- ・ 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）。
- ・  $^3\text{H}$ でラベル化したセマグルチド0.5mgを健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果，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 $\beta$ 酸化により代謝されると推定された（外国人データ）。

