

リベルサス錠 3 mg、同錠 7 mg、同錠 14 mg  
セマグルチド（遺伝子組換え）に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に  
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.1 グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1).....	4
1.5.1.2 セマグルチド皮下投与製剤と2型糖尿病におけるメディカルニーズ.....	4
1.5.1.3 セマグルチドの経口投与製剤の開発.....	5
1.5.2 開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質.....	6
1.5.2.1.1 原薬.....	6
1.5.2.1.2 製剤.....	6
1.5.2.2 非臨床開発.....	7
1.5.2.2.1 本剤の非臨床試験.....	8
1.5.2.2.1.1 薬理試験.....	8
1.5.2.2.1.2 薬物動態試験.....	8
1.5.2.2.1.3 毒性試験.....	8
1.5.2.2.2 SNACの非臨床試験.....	9
1.5.2.3 臨床試験.....	10
1.5.2.3.1 臨床開発プログラム.....	10
1.5.2.3.2 日本における臨床データパッケージ.....	11
1.5.2.3.2.1 評価資料の概要.....	12
1.5.2.4 規制当局との協議.....	14
1.5.2.4.1 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施、受付番号██████).....	14
1.5.2.4.2 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施：受付番号██████).....	14
1.5.2.4.3 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施：受付番号██████).....	14
1.5.2.4.4 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施：受付番号██████).....	15
1.5.2.4.5 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施：受付番号██████、20██年██月██日実施：受付番号██████、20██年██月██日実施：受付番号██████、20██年██月██日実施：受付番号██████).....	15
1.5.2.4.6 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施：受付番号██████).....	15
1.5.2.4.7 ██████████ 相談 (20██年██月██日実施).....	15
1.5.2.5 海外の申請・承認状況.....	16
1.5.3 特徴及び臨床的位置づけ.....	17
1.5.4 申請する製剤、効能又は効果(案)、用法及び用量(案).....	19
1.5.4.1 申請する製剤.....	19

1.5.4.2	販売名について .....	19
1.5.4.3	効能又は効果（案） .....	19
1.5.4.4	用法及び用量（案） .....	19
別添 A	開発の経緯図 .....	20
参考文献	.....	23

本剤の開発における臨床試験の試験番号は、プロジェクト名（NN9924）の後に4桁の固有の番号をつけた NN9924-XXXX としているが、本 Module では4桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」と表記する。

## 1.5.1 起原又は発見の経緯

### 1.5.1.1 グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)

GLP-1はインクレチン系ホルモンであり、グルコース依存的に膵島からのインスリン分泌を刺激し、グルカゴン分泌を阻害する<sup>1,2</sup>。2型糖尿病患者ではインクレチン系が障害されているが<sup>3,4,5,6</sup>生理的濃度を上回る濃度のGLP-1を投与する場合、GLP-1のインスリン分泌促進作用、及びそれによる血糖降下作用が維持される<sup>7</sup>。さらに、生理学的濃度を超えるGLP-1は、胃内容排出を大幅に遅延させ、エネルギー摂取量減少及び食欲減退により体重を減少させる<sup>8,9</sup>。これらの作用機序から、GLP-1は2型糖尿病の治療において魅力的な薬理学的手段となり得る<sup>10,11,12</sup>。しかしながら、内因性GLP-1は偏在するDDP-4により急速に分解され $t_{1/2}$ が短いために（静脈内投与後の $t_{1/2}$ は1.5分未満）、治療の選択肢としては非現実的である。そのため半減期がより長いGLP-1受容体作動薬の開発が必要とされている。

### 1.5.1.2 セマグルチド皮下投与製剤と2型糖尿病におけるメディカルニーズ

セマグルチド（遺伝子組み換え）（以下、セマグルチド）は、ヒトGLP-1に対して高い相同性を有するGLP-1アナログである<sup>13</sup>。セマグルチドを有効成分とする週1回皮下投与製剤（日本での販売名：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、欧州及び日本を含む世界各国で承認を取得している。

しかしながら、有効かつ安全な血糖降下薬が市場に複数存在しているにもかかわらず、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。複数の大規模臨床研究（熊本スタディ、ADVANCE trial 及び UK Prospective Diabetes Study など）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<sup>14,15,16,17,18,19</sup>。しかしながら、多くの2型糖尿病患者において、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<sup>20,21,22</sup>。このアンメットメディカルニーズは、経口糖尿病薬の1剤、2剤又は3剤による治療を実施中の2型糖尿病患者において、約半数が適切な血糖コントロール（HbA1c 7.0%未満）に到達していないという事実からも示されている<sup>23</sup>。

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である<sup>24</sup>。2型糖尿病治療のアドヒアランスに悪影響を及ぼす要因には、治療の複雑さ、治療に対する全般的な不満、体重増加又は低血糖あるいはそれらに対する恐れや、一部の患者にとっては注射針に対する嫌悪などが認められている<sup>25,26,27,28,29,30</sup>。このため、血糖降下薬治療のアドヒアランスは、一般には注射薬より経口薬の方が良好である<sup>31</sup>。

良好な血糖コントロールを達成できない要因は、アドヒアランス不良に加え、適切なタイミングでの2型糖尿病治療の開始又は強化の遅れ等による可能性も考えられる<sup>32,33</sup>。このようないわゆる診療の

惰性（clinical inertia）は疾患の経過を通じて起こりうるが、特に、2型糖尿病治療開始後の最初の3ヵ月間における血糖コントロールの改善による予後への重要性が示されている<sup>34</sup>。また、注射薬による治療が次の選択肢として考慮されている場合、診療の惰性が特に顕著にみられる<sup>32</sup>。早期に血糖コントロールを達成することのベネフィットは、長期的な心血管リスクの低下など、その後も継続すると考えられる<sup>35,36,37</sup>。これは、合併症のリスクが高い、早期に2型糖尿病を発症した患者においてさらに重要である<sup>38</sup>。なお、小児及び就業年齢の人々の肥満有病率の上昇により、早期に2型糖尿病を発症する患者数は増加している<sup>39</sup>。

以上のように、患者及び医師が2型糖尿病治療において円滑に早期導入できる、利便性及び有用性の高い血糖降下薬へのアンメットメディカルニーズが存在する。GLP-1受容体作動薬は、血糖コントロールの改善、体重減少、腎機能障害を有する患者への使用制限がない等の複数のベネフィットを有しており、また、リラグルチド<sup>40</sup>及びセマグルチド<sup>41</sup>の皮下投与製剤を含む薬剤では心血管リスクの改善が認められている。さらに、GLP-1受容体作動薬の作用はグルコース依存的であるため低血糖のリスクが低い。しかしながら、上記のベネフィットにもかかわらず、GLP-1受容体作動薬による治療は、投与方法、すなわち注射薬であることが導入への障壁となっており<sup>42,43</sup>、2型糖尿病の治療において経口投与が可能なGLP-1受容体作動薬による治療が望まれている<sup>44</sup>。

### 1.5.1.3 セマグルチドの経口投与製剤の開発

経口投与を可能とするため、セマグルチドと吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウム（以下、SNAC）を1錠に含有する製剤を開発した。経口投与後、SNACは一時的にセマグルチドの消化管上皮細胞に対する細胞透過性を高め、セマグルチドの吸収を促進する。セマグルチドは主に胃で吸収される<sup>45</sup>。吸収後は、投与経路に関わらずセマグルチドの分布、代謝及び排泄のプロセスは同じであることから、セマグルチドの全身的な作用は投与経路に依存しない。セマグルチド3、7及び14 mgを含有する市販予定製剤は、いずれも300 mgのSNACを含有している。

## 1.5.2 開発の経緯

セマグルチドの経口投与製剤（以下、本剤）の開発の経緯図を別添 A：開発の経緯図に示す。

### 1.5.2.1 品質

#### 1.5.2.1.1 原薬

本剤の有効成分はオゼンピック皮下注 2mg と同様にセマグルチドである。

経口投与用のセマグルチドはオゼンピック皮下注 2mg のセマグルチドと構造は同一であるが、原薬製造工程において異なる酵母株を用いている。また、経口製剤化にはより高い生産能が必要となるため、製造工程を最適化している。新規の酵母株及び新規の製造工程は、第 2 相試験及び第 3a 相試験の間に導入した。

#### 1.5.2.1.2 製剤

本剤は非コーティングの即放錠である。

JAN に登録されているセマグルチドの化学構造式を [図 1.5.2-1](#) に、また、本剤の開発過程で使用した治験薬の組成の概要を [表 1.5.2-1](#) 及び [表 1.5.2-2](#) に示す。本剤の組成は後期に実施した第 1 相試験以降変更していない。なお、XXXXXXXXXX は XXXXXXXXXX である。

本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg 錠で使用する添加剤はいずれも非動物由来であり、SNAC 以外はすべて、薬局方品質の一般に安全で錠剤によく使用される既知の医薬品添加剤である。SNAC はセマグルチドの経口吸収を促進させるための吸収促進剤として使用する。SNAC は、ノボ ノルディスク社のために特別に製造されたものを使用する。

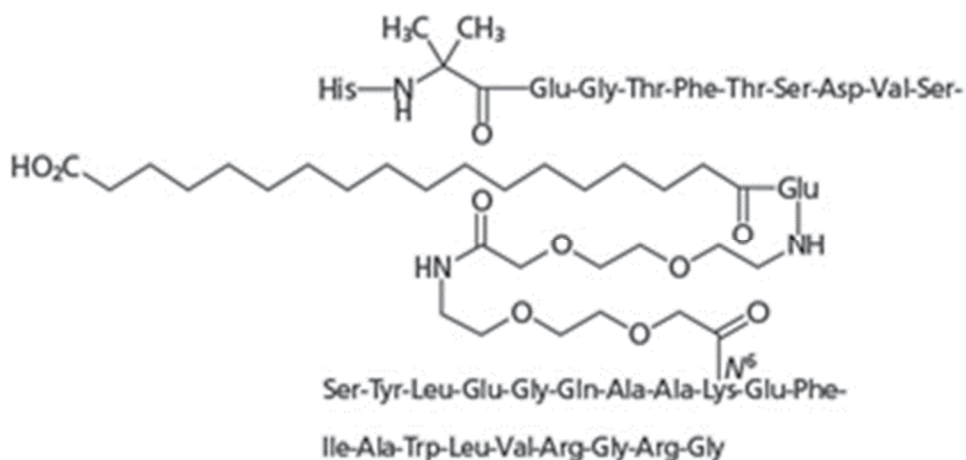


図 1.5.2-1 セマグルチドの化学構造式

表 1.5.2-1 臨床試験で使用した治験薬の組成の概要（初期に実施した第1相試験）

Development phase	Early phase 1										
Component <sup>a</sup>	Content (mg/tablet)										
Formulation	A <sub>I</sub>	A <sub>II</sub>	A <sub>III</sub>	A <sub>IV</sub>	A <sub>V</sub>	A <sub>VI</sub>	A <sub>VII</sub>	A <sub>VIII</sub>	A <sub>IX</sub>	A <sub>X</sub>	A <sub>XI</sub>
Semaglutide	1	2.5	5	2	5	10	3	7.5	15	4	10
Salcaprozate sodium	150	150	150	300	300	300	450	450	450	600	600
Cellulose, microcrystalline	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Povidone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Magnesium stearate	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

<sup>a</sup> ■ was used as granulation liquid and evaporates during the manufacturing process.

表 1.5.2-2 臨床試験で使用した治験薬の組成の概要（後期に実施した第1相試験～第3a相試験及び実生産スケール）

Development phase	Late phase 1	Phase 2 <sup>a</sup>	Phase 3 <sup>a</sup>	Commercial use
Formulation	B			
Component	Content (mg/tablet)			
Semaglutide	5, 10, 20 or 40	2.5, 5, 10, 20 or 40	3, 7 or 14	3, 7 or 14
Salcaprozate sodium	300	300	300	300
Cellulose, microcrystalline	■	■	■	■
Povidone	■	■	■	■
Magnesium stearate	■	■	■	■

<sup>a</sup> Including clinical pharmacology phase 1 trials conducted during the phase 2 / phase 3 development phase.

## 安定性

長期保存条件（25°C/60%RH 及び 30°C/75%RH）における有効期間として 36 箇月を提案するために、各含量を両面アルミニウム製ブリスターカードで包装したパイロットスケール 3 バッチ（■錠）を用いて長期保存試験を実施中である。さらに、予備安定性試験（実生産スケール）バッチ（■錠）を用いて長期保存条件における安定性試験を開始した。正式な安定性試験用バッチ及び予備安定性試験用バッチを用いて、加速条件（40°C/75%RH、6 箇月間）における安定性試験も行っている。各含量を両面アルミニウム製ブリスターカードで包装し、実生産スケールで工程能適格性確認用 3 バッチ（■錠）を用いて長期保存試験を現在実施中である。

### 1.5.2.2 非臨床開発

週 1 回投与のセマグルチド皮下投与製剤の非臨床プロファイルは、オゼンピック皮下注 2mg の医薬品製造販売承認申請時に行った非臨床試験により確認されている（Module 1.13.1 を参照）。



本剤の承認申請にあたり、以下に示す本剤及び SNAC の非臨床試験を追加で実施した。

#### 1.5.2.2.1 本剤の非臨床試験

##### 1.5.2.2.1.1 薬理試験

心血管系への影響を評価するため、心電図、心拍数及び血圧の測定を、カニクイザルを用いた 6 週間及び 17 週間の反復投与毒性試験において実施した。これらの試験では、本剤を 1 日 1 回経口投与したが、毒性学的懸念は認められなかった。

##### 1.5.2.2.1.2 薬物動態試験

本剤の予定された臨床投与経路であることから、すべての試験は経口投与に基づいている。本試験では、セマグルチドの経口バイオアベイラビリティを亢進させるため、吸収促進剤 (SNAC) が用いられた。

すべての動物種において、セマグルチドの血漿中濃度に、動物間及び同一動物内で大きな個体差が認められた。すべての動物種において、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  で評価した曝露量は用量の増加に伴って増大した。薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。ラットにおける投与 2~26 週間後の累積係数は約 1 であったのに対し、サルにおける投与 6 週間後における累積係数は 0.15~12 と大きな個体差がみられた。これは吸収率の個体差による可能性が最も高いと考えられた。終末相における  $t_{1/2}$  は、ラットで 4.3~26 時間、サルで 40~65 時間と推定された。サルにおいて検討されたセマグルチド錠剤の絶対バイオアベイラビリティは 0.07~0.30% であった。

ラット及びカニクイザルにおける *in vivo* 代謝試験の結果から、経口投与後の血漿中の代謝物プロファイルは皮下投与後の血漿中の代謝物プロファイルと同様であることが示唆された。

カニクイザルにおける排泄試験の結果から、投与経路に関わらず尿及び糞がセマグルチドの排泄経路であることが示された。

##### 1.5.2.2.1.3 毒性試験

本剤の毒性を検討した試験の概要を [表 1.5.2-3](#) に示す。詳細は Module 2.6.6 を参照のこと。

表 1.5.2-3 本剤の毒性試験プログラム

Study type and duration	Route of administration	Absorption enhancer used	Species
<b>Repeat dose toxicity</b>			
2 weeks dose range finding	Oral (gavage)	SNAC	Rat/Sprague Dawley
6 weeks	Oral (gavage)	SNAC	Rat/Sprague Dawley
26 weeks	Oral (gavage)	SNAC	Rat/Sprague Dawley
2 weeks dose range finding	Oral (capsule)	SNAC	Monkey/cynomolgus
6 weeks	Oral (capsule)	SNAC	Monkey/cynomolgus
17 weeks	Oral (capsule)	Sodium caprate	Monkey/cynomolgus

本剤の非臨床毒性試験プログラムの結果は、皮下投与セマグルチドの毒性試験の結果と概して一致しており、本剤のプログラムで認められた所見は、ヒトにおける安全性上の懸念とは考えられなかった。

本剤の試験結果から、GLP-1 受容体の活性化を介した薬理作用、すなわち、摂餌量及び体重への直接的又は二次的影響と考えられる影響が主に認められた。

#### 1.5.2.2.2 SNAC の非臨床試験

SNAC に対して、広範な非臨床試験プログラムを実施した。当該プログラムには、吸収促進剤としての作用、薬理、薬物動態及び毒性に関する特性を評価する試験が含まれている。

吸収プロセスにおける SNAC の作用を評価した試験の結果から、セマグルチドは主に胃で吸収され、吸収は錠剤表面近傍の領域に限定されており、SNAC との製剤化による投与が必要であることが示された。SNAC は、局所的な緩衝作用によって酵素分解を防ぎ、吸収促進作用は一時的である。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、タイトジャンクションへの影響を示す根拠は認められていない。

SNAC 及び主要代謝物を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 結合試験ならびに機能試験、及び安全性薬理試験では、臨床的に意義のある曝露量において、中枢神経系、呼吸器系又は心血管系に及ぼす影響は示されなかった。

SNAC の薬物動態及び代謝はマウス、ラット、サル及びヒトで同様である。すべての動物種において、SNAC は速やかに吸収され、β酸化及び抱合によって代謝され、速やかに排出される。経口投与後の SNAC の全身バイオアベイラビリティは比較的低い。薬物動態や代謝に大きな性差は認められず、1

日1回の反復投与後に累積は生じない。また、SNACが薬物相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性は低い。

SNACの忍容性は、各動物種に対して75~500 mg/kg/日以下の用量で、概して良好であった。SNACを投与した毒性試験の全動物種で、特に500 mg/kg/日を超える用量において、一般状態変化及び死亡が認められた。

高用量のSNACを投与後の動物に認められた死亡は、主にミトコンドリア内膜に局在する電子伝達系の複合体Iを介した細胞呼吸阻害によるものと考えられた。動物で認められた死亡は、投与初期の非常に高い血漿中SNAC濃度（ヒトにおけるSNACの曝露量である300 mg/日の276倍以上の曝露量）と関連することが明らかとなった。このような高い血漿中濃度はヒトでは認められておらず、本剤をヒトに投与しても到達することはないと考えられる。

また、SNACの生殖能に及ぼす影響は認められず、マウス及びラット試験でがん原性は示されなかった。

結論として、SNAC 300 mgを含有する本剤に関して、セマグルチド及びSNACの包括的な非臨床試験プログラムから、ヒトへの長期経口投与の妨げとなるような安全性上の懸念は認められなかった。

### 1.5.2.3 臨床試験

#### 1.5.2.3.1 臨床開発プログラム

2型糖尿病治療を目的とした本剤の包括的なグローバル臨床開発プログラムにおいて、本剤の臨床薬理、有効性、安全性及び忍容性の各プロファイルを評価した。本承認申請に含める臨床試験を[図 1.5.2-2](#)に示す。完了した第3a相試験〔心血管に対する安全性を評価した心血管アウトカム試験（CVOT）を含む〕において無作為割り付けされた2型糖尿病患者の総被験者数は9543例であった。本剤の臨床試験はGCPに関する日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン<sup>46</sup>を遵守して実施された。

本承認申請のためのcut-off date（2018年11月2日）時点では、2つの臨床薬理試験（4427試験及び4248試験）、及び1つの第3a相試験（4257試験）の延長試験が進行中であり、これらの試験のデータは本申請には含まない。

Phase 3a trials – PIONEER 1-10		
P1 4233 – monotherapy vs placebo	P6 4221 – CVOT vs placebo and standard-of-care	
P2 4223 – vs empagliflozin	P7 4257 <sup>a</sup> – flexible dose vs sitagliptin	
P3 4222 – long-term vs sitagliptin	P8 4280 – add-on to insulin vs placebo	
P4 4224 – vs liraglutide and placebo	P9 4281 <sup>b</sup> – monotherapy vs liraglutide and placebo, Japan	
P5 4234 – renal impairment vs placebo	P10 4282 – add-on to OADs vs dulaglutide, Japan	

Phase 2 trial
3790 – dose finding

Phase 1/clinical pharmacology trials		
<b>Pharmacokinetics</b>	<b>Pharmacodynamics</b>	4141 – omeprazole
3691 – single ascending dose (FHD)	NN9535-3685 – energy intake <sup>c</sup>	4394 – probenecid and cyclosporine
3692 – multiple ascending dose 1	NN9535-3635 – beta-cell function <sup>c</sup>	
3991 – multiple ascending dose 2	NN9535-3684 – hypoglycaemia <sup>c</sup>	<b>Special populations</b>
4140 – Caucasian/Japanese		4079 – renal impairment
3794 – dosing conditions	<b>Drug-drug interaction</b>	4082 – hepatic impairment
4154 – food effect	4065 – lisinopril and warfarin	4267 – upper gastrointestinal disease
3957 – pharmacoscintigraphy	4145 – metformin and digoxin	
NN9535-3789 – AME semaglutide <sup>c</sup>	4249 – oral contraception	<b>Special studies</b>
ERP23 – AME SNAC <sup>d</sup>	4250 – furosemide and rosuvastatin	NN9535-3652 – QTc semaglutide <sup>c</sup>
	4279 – levothyroxine and placebo	4247 – QTc SNAC

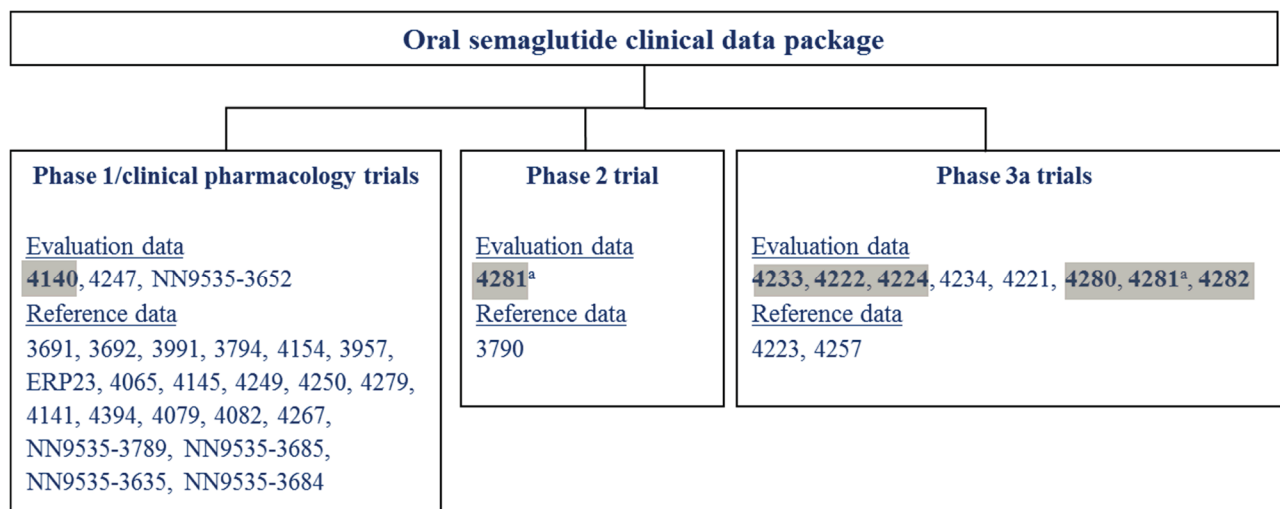
<sup>a</sup> Extension part is ongoing, and extension parts is not included in the application <sup>b</sup> phase 2/3a trial; <sup>c</sup> trials with once-weekly s.c. semaglutide for T2D (Ozempic); <sup>d</sup> trial sponsored by Emisphere Technologies.

AME: absorption, metabolism and excretion; CVOT: cardiovascular outcomes trial; FHD: first human dose; OAD: oral anti-diabetic drug; P: PIONEER; QTc: corrected QT interval; SNAC: sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate

## 図 1.5.2-2 臨床試験の概要

### 1.5.2.3.2 日本における臨床データパッケージ

日本の承認申請における評価資料には、日本人被験者を含む臨床薬理試験（4140 試験）、非日本人被験者を対象とした 2 つの QT/QTc 試験（セマグルチドの NN9535-3652 及び SNAC の 4247 試験）、日本人被験者を含む 4 つの国際共同第 3a 相試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）、国内第 2/3a 相試験（4281 試験）、国内第 3a 相試験（4282 試験）、非日本人被験者を対象とした CVOT（4221 試験）及び腎機能障害を有する非日本人被験者を対象とした第 3a 相試験（4234 試験）の計 11 の臨床試験が含まれる。残りの完了した海外試験は参考資料とする（[図 1.5.2-3](#)）。



a: Trial 4281 is phase 2/3 trial and included in both phase 2 trial and phase 3a trial in this figure.

Trials including Japanese subjects are presented with bold and grey highlighted.

図 1.5.2-3 日本の承認申請における臨床データパッケージ：評価資料及び参考資料

#### 1.5.2.3.2.1 評価資料の概要

##### 第1相／臨床薬理試験

日本人における本剤の薬物動態特性の評価にあたっては、日本人健康男性被験者が参加した 4140 試験を用いた。加えて、第 3a 相試験（4233 試験、4222 試験、4223 試験、4234 試験、4280 試験及び 4281 試験）のデータに基づく母集団薬物動態解析を実施した。

4247 試験及び NN9535-3652 は、それぞれ SNAC 及びセマグルチドの QT/QTc を評価した試験である。ICH-E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」<sup>47</sup>において、「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている」とされており、さらに、類似薬〔GLP-1 受容体作動薬及びジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬（DPP-4 阻害薬）〕で民族差を示唆する報告は認められていないことから、日本人におけるリスク評価に当該試験の結果を用いることは適切と考えた。

##### 第3a相及び第2/3a相試験

日本人における本剤の有効性及び安全性は主に、日本人被験者が参加した 4233 試験、4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験により評価した。4281 試験及び 4282 試験は日本人被験者のみが参加した国内試験であった。

4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験は、本剤の有効性及び安全性を検討する日本人被験者が参加した国際共同の第 3a 相試験であった。以下に示す評価結果から、国際共同治験ガイドライン<sup>48</sup>及び ICH-E5<sup>49</sup>に従い、全集団での試験結果を日本人集団に外挿すること、及び 4 つの国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）を日本での承認申請における主要な試験（pivotal 試験）と位置付けることは適切と判断した。

- 2型糖尿病に関する内因性民族的要因及び外因性民族的要因を評価した結果、本剤の有効性及び安全性の評価に対して大きな影響を与える民族的要因がないことが示された。
- 概して、本剤の薬物動態プロファイル及び曝露量-反応関係において、日本人及び非日本人との間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。
- 4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験では、日本人集団及び全集団間でみられたベースラインの内因性及び外因性民族的要因の違いは、試験結果の評価に対して臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた。
- 4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験では、有効性と安全性の結果に、日本人集団と全集団との間で一貫した傾向がみられた。

本臨床データパッケージは、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」<sup>50</sup>、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」<sup>51</sup>及び PMDA からの助言に従っており、以下のとおり日本人被験者数の要件を満たしている。

- 本剤単独療法で1年間以上投与される日本人被験者数が100例以上：138例（52週間、4281試験）
- 本剤とスルホニルウレア薬（以下、SU）との併用療法を1年間以上実施した日本人被験者数が100例以上：115例（52週間、4282試験）
- 本剤と経口糖尿病薬（SU以外）との併用療法を1年間以上実施した日本人被験者数が各50例以上：グリニド61例、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）60例、SGLT-2阻害薬65例、チアゾリジン薬（TZD）61例（52週間、4282試験）、及びメトホルミン105例（78週間、4222試験）
- 本剤とインスリンとの併用療法を1年間以上実施した日本人被験者数が100例以上：127例（52週間、4280試験）

また、4281（第 2/3a 相）試験は、PMDA の助言に従い、プラセボを対照とした単独療法における 3 用量（3、7 及び 14 mg）の本剤（1 日 1 回投与）の血糖コントロールに関する用量反応関係の評価を目的として実施した。

4234 試験及び 4221 試験は、2 型糖尿病と関連のある併発疾患を有する患者を対象とした第 3a 相試験であった（それぞれ、中等度の腎機能障害を有する患者及び心血管障害又は心血管リスクを有する患者）。これらの試験は、特殊集団における安全性情報を提供し、糖尿病の薬物療法に関する重要な問題について言及する試験であることから、これらの日本人被験者を含まない海外臨床試験を評価資料に分類する。

#### 1.5.2.4 規制当局との協議

本剤について、承認申請までに以下の対面助言を行っている。各対面助言の概略を示す（詳細は Module 1.13.02 に添付した相談記録を参照のこと）。

##### 1.5.2.4.1 [REDACTED] 相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施、受付番号 [REDACTED]）

本相談では主に、[REDACTED]の適切性、計画中の [REDACTED]の適切性及び [REDACTED]を含む [REDACTED]の適切性について相談した。

[REDACTED]に特段の問題はないが、[REDACTED]については再検討の必要があると助言を受けた。機構の助言に従い、臨床開発計画についてより詳細に相談を行うため、再度相談を実施することとした。

##### 1.5.2.4.2 [REDACTED] 相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施：受付番号 [REDACTED]）

[REDACTED]試験を実施し、[REDACTED]について [REDACTED]が適切であるとの機構見解を踏まえ、本剤の開発計画を見直した。本追加相談において、[REDACTED]試験（[REDACTED]試験）と [REDACTED]試験及び [REDACTED]試験を実施することの適切性及び [REDACTED]の適切性について機構の意見を求めた。

[REDACTED]ことを前提とすれば、[REDACTED]実施することを否定するものではないとの助言を受けた。また、[REDACTED]の適切性については、[REDACTED]の臨床試験成績が得られた段階で再度相談することを勧められた。

##### 1.5.2.4.3 [REDACTED] 相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施：受付番号 [REDACTED]）

[REDACTED]の適切性について相談した。

結果、[redacted]であると判断されること、[redacted]  
[redacted]について [redacted]として [redacted]できることを前提とすれば、[redacted]  
[redacted]は受入れ可能との見解を受領した。

#### 1.5.2.4.4 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）

承認申請における [redacted]及び [redacted]について確認した。

本相談にて得られた [redacted]に関する助言を踏まえ、本剤の承認申請を行うこととした。

#### 1.5.2.4.5 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）

承認申請時に提出する [redacted]について助言を得た。

本相談にて得られた助言に従い、本剤の承認申請における [redacted]を行うこととした。

#### 1.5.2.4.6 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）

本邦における [redacted]の設定の適切性について相談した。

機構の助言に従い、[redacted]を踏まえ、本邦における [redacted]及び [redacted]  
[redacted]について説明した。その結果、本邦における本剤の [redacted]については、[redacted]  
[redacted]及び [redacted]も踏まえて引き続き審査時に検討するとの見解を得た。また、[redacted]  
[redacted]の [redacted]の [redacted]及び [redacted]の [redacted]について、[redacted]  
[redacted]を確認するとともに、[redacted]に対する考察を整理し、速やかに機構と相談することを勧められ、了承した。

#### 1.5.2.4.7 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]の [redacted]ならびに [redacted]  
[redacted]及び [redacted]  
[redacted]の [redacted]について説明した。

[redacted]について、承認申請時に説明することを指示された。また、[redacted]を踏まえ、[redacted]の適切性についても承認申請時に説明するよう指示された。



### 1.5.2.5 海外の申請・承認状況

セマグルチド（遺伝子組換え）を有効成分とする経口製剤は、以下に示す国・地域において承認されている。

	申請日	承認日
米国	2019年3月20日	2019年9月20日
カナダ	2019年4月17日	2020年3月30日
EU	2019年4月26日	2020年4月3日
スイス	2019年5月14日	2020年3月24日

### 1.5.3 特徴及び臨床的位置づけ

本剤のベネフィット及びリスクを以下に要約する。

#### 本剤のベネフィット

- 血糖コントロールの改善  
4つの国際共同治験（4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験）及び2つの国内試験（4281試験及び4282試験）において、本剤は、プラセボ又は関連する実薬と比較して、HbA1cのほか、空腹時血糖値などその他の血糖関連パラメータを一貫して持続的に低下させることで、血糖コントロールを改善させた。
- 体重減少  
付加的なベネフィットとして、2型糖尿病の治療におけるもう1つの重要な目的でもある体重減少が本剤で一貫して認められた。
- 心血管に関する安全性  
CVOT（4221試験）における心血管リスクの高い患者を含む対象集団から得られたデータ等の包括的なエビデンスに基づいて、本剤の心血管に関する安全性が確認された。

#### 本剤のリスク

- 低血糖  
全体として、本剤の第3a相試験では、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖のリスクは低かった。これはGLP-1受容体作動薬のグルコース依存的な作用機序によるものであり、他のGLP-1受容体作動薬での結果とも一致していた。
- 胃腸障害  
胃腸障害は、他のGLP-1受容体作動薬と同様、本剤投与時によくみられる副作用である。しかしながら、推奨される用量漸増法に従った場合には、本剤の胃腸障害に関する忍容性は許容できるものであると考えられ、時間の経過とともに忍容性は向上する。

4つの国際共同治験及び2つの国内試験（4233試験、4222試験、4224試験、4280試験、4281試験及び4282試験）の結果から、本剤3、7及び14 mgの単独療法及び併用療法は、様々な病期の2型糖尿病患者において、HbA1c低下について臨床的に意味のある効果を示すことが確認された。4281試験及び4282試験では、本剤7 mgにおけるHbA1cの低下量は、皮下投与のGLP-1受容体作動薬の維持用量（リラグルチド0.9 mg及びデュラグルチド0.75 mg）投与時と数値的に同程度であった。また、本剤7及び14 mgでは、臨床的に意味のある体重減少効果が認められた。本剤3、7及び14 mgの忍容性は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても良好であり、特性が把握されている他のGLP-1受容体作動薬と同様であった。

また、本剤の心血管に関する安全性が確認され、セマグルチドが、心血管リスクの高い2型糖尿病患者において心血管リスクを低下させることが示された（4221試験）。さらに、中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした26週間の海外試験（4234試験）において、本剤14 mgの忍容性は良好で安全性に問題がないことが示され、血糖コントロールの改善及び血圧の低下に対する効果が高く、糖尿病性腎症の進展抑制に貢献すると考えられた。

結論として、本剤は利便性に優れた新規の経口投与用のGLP-1受容体作動薬であり、アンメットメディカルニーズを解消し、2型糖尿病及び関連する併存疾患に対し、有効かつ安全な治療選択肢を提供するものである。本剤により、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ある。

本剤は、初期の糖尿病から進行した病態まで、様々な病期の2型糖尿病患者に使用できる重要な新しい治療オプションとなる。特に、GLP-1受容体作動薬による治療が適応となり、経口薬による治療を望む患者に適した治療オプションとなると考える。

## 1.5.4 申請する製剤、効能又は効果（案）、用法及び用量（案）

### 1.5.4.1 申請する製剤

リベルサス錠 3mg

リベルサス錠 7mg

リベルサス錠 14mg

### 1.5.4.2 販売名について

本剤の有効成分は、既承認のオゼンピック皮下注 2mg（製造販売承認日：2018年3月23日）と同じセマグルチドである。

1日1回経口投与製剤である本剤を、週1回皮下投与製剤であるオゼンピック皮下注 2mgと同じブランド名を含む販売名で市場に提供すると、本剤とオゼンピック皮下注 2mgとの処方ミスや薬局における取り違えが起こり得ると考える。このため、本剤は、日本を含め全世界で、週1回皮下投与製剤とは異なるブランド名を含む販売名で承認申請を行うこととした。

### 1.5.4.3 効能又は効果（案）

2型糖尿病

### 1.5.4.4 用法及び用量（案）

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。

<参考>

用法及び用量（申請時案）

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まで増量することができる。

## 別添 A 開発の経緯図

<b>CMC</b>
<b><i>Drug substance</i></b>
Manufacture
Specification and test method
Stability
<b><i>Drug product</i></b>
Manufacture
Specification and test method
Stability
<b>Non-clinical (SNAC/oral semaglutide)</b>
<b><i>Pharmacology</i></b>
Primary and Pharmacodynamics
Secondary Pharmacodynamics
Safety Pharmacology
<b><i>Pharmacokinetic</i></b>
Pharmacokinetics and metabolism
<b><i>Toxicology</i></b>
General toxicity
Genetic toxicity
Carcinogenicity
Reproductive and developmental toxicity
Other toxicity studies
<b>Non-clinical (s.c. semaglutide)</b>
<b><i>Pharmacology</i></b>
Primary and Pharmacodynamics
Safety Pharmacology
<b><i>Pharmacokinetic</i></b>
Pharmacokinetics and metabolism
<b><i>Toxicology</i></b>
General toxicity
Genetic toxicity
Carcinogenicity
Reproductive and developmental toxicity
Juvenile toxicity

<b>Clinical</b>	
<b>Clinical pharmacology</b>	
NN9924-3691	
NN9924-3692	
NN9924-3991	
NN9924-4140 (Japanese trial)	
NN9924-4079	
NN9924-4082	
NN9924-4267	
NN9924-3794	
NN9924-3957	
NN9924-4065	
NN9924-4141	
NN9924-4145	
NN9924-4154	
NN9924-4249	
NN9924-4250	
NN9924-4279	
NN9924-4394	
NN9924-4247	
NN9535-3789	
NN9535-3652	
NN9535-3635	
NN9535-3684	
NN9535-3685	
ERP-23	
ERP-10	
ERP-17	

<b>Clinical</b>	
<b>Phase 2</b>	
NN9924-3790	
<b>Phase 3</b>	
NN9924-4221 (Global trial)	
NN9924-4224 (Global trial)	
NN9924-4280 (Global trial)	
NN9924-4281 (Japanese trial)	
NN9924-4233 (Global trial)	
NN9924-4234 (Global trial)	
NN9924-4222 (Global trial)	
NN9924-4257 (Global trial)	
NN9924-4223 (Global trial)	
NN9924-4282 (Japanese trial)	

## 参考文献

- <sup>1</sup> Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- <sup>2</sup> Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913.
- <sup>3</sup> Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):737-45.
- <sup>4</sup> Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29(1):46-52.
- <sup>5</sup> Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011;54:10-8.
- <sup>6</sup> Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967;46(12):1954-62.
- <sup>7</sup> Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(2):199-207.
- <sup>8</sup> Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515-20.
- <sup>9</sup> Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 1):E981-8.
- <sup>10</sup> Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993;36(8):741-4.
- <sup>11</sup> Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011;124(1 Suppl):S3-18.
- <sup>12</sup> Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3717-23.
- <sup>13</sup> Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370-80.
- <sup>14</sup> Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
- <sup>15</sup> Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103-17.
- <sup>16</sup> Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40.
- <sup>17</sup> Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12.
- <sup>18</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
- <sup>19</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.



- <sup>20</sup> Kilpatrick ES, Das AK, Orskov C, Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9):2651-2661.
- <sup>21</sup> Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21):2005-2012.
- <sup>22</sup> 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) [Tokyo]. JDDM.jp [homepage on the internet]. [updated 16 Mar 2017; cited 21 Nov 2017].
- <sup>23</sup> Maegawa H, Ishigaki Y, Nakamura A, Langer J, Andersen M. Clinical inertia in patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs: a Japanese cohort study. To be presented at Japan Diabetes Society May 25th 2019
- <sup>24</sup> Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
- <sup>25</sup> Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-9.
- <sup>26</sup> Alvarez Guisasaola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:25-32.
- <sup>27</sup> García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-94.
- <sup>28</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53, Erratum 1999; 354: 602.
- <sup>29</sup> Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(2):338-40.
- <sup>30</sup> Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med*. 2013;126(9 Suppl 1):S38-48.
- <sup>31</sup> Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-24.
- <sup>32</sup> Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-7.
- <sup>33</sup> Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Ji X, Kong SX, Milinovich A, et al. Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Management: Evidence From a Large, Real-World Data Set. *Diabetes Care*. 2018;41(7):e113-e4.
- <sup>34</sup> Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155-64.
- <sup>35</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1577-89.
- <sup>36</sup> Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2018.
- <sup>37</sup> Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1193-9.
- <sup>38</sup> Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. *QJM*. 2009;102(11):799-806.
- <sup>39</sup> Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(6):234-44.
- <sup>40</sup> Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.

- [41](#) Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
- [42](#) Guimarães C, Marra CA, Gill S, et al. A discrete choice experiment evaluation of patients' preferences for different risk, benefit, and delivery attributes of insulin therapy for diabetes management. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:433-440.
- [43](#) Dibonaventura MD, Wagner JS, Girman CJ, et al. Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable Type 2 diabetes medication. *Patient preference & adherence.* 2010;4:397-406.
- [44](#) Brian Bekker Hansen, Jakob Langer. Japanese T2DM patients' preference for (and willingness to initiate) GLP-1 RA therapies — Interim report, NN8264A | Version 2.0. 7th June 2019.
- [45](#) Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467).
- [46](#) International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.
- [47](#) International Conference on Harmonisation E14 guideline; the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs (Notification No. 1023-1 of the Evaluation and Licensing Division, issued by Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare as of 23 October 2009)
- [48](#) 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- [49](#) International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1) step 4. 11 Aug 1998.
- [50](#) International Conference on Harmonisation E1 guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions (Notification No.592 of the Evaluation and Registration Division, issued by the Evaluation and Registration Division Chief, the Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare as of 24 May 1995)
- [51](#) 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）（平成 26 年 5 月 19 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課）

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
表目次 .....	2
1.6.1 外国における使用状況 .....	3
1.6.2 企業中核データシート (CCDS) .....	6

## 表目次

	ページ
表 1.6.1-1 米国における本剤の申請内容 .....	3
表 1.6.1-2 EUにおける本剤の申請内容 .....	5

## 付録

米国における本剤の添付文書

EUにおける本剤の添付文書

企業中核データシート (CCDS)

### 1.6.1 外国における使用状況

本剤は米国で2019年3月20日、欧州連合（EU）では2019年4月26日に製造販売承認申請を行い、それぞれ2019年9月20日及び2020年4月3日に承認された。

米国及びEUにおける承認内容〔剤形・含量、効能・効果及び用法・用量〕を[表 1.6.1-1](#)及び[表 1.6.1-2](#)にそれぞれ示す（米国の添付文書及びEUの添付文書参照）。

表 1.6.1-1 米国における本剤の承認内容

	米国の添付文書
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）を3 mg含有する錠剤</li> <li>1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）を7 mg含有する錠剤</li> <li>1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）を14 mg含有する錠剤</li> </ul>
効能・効果	<p>本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される〔臨床試験成績（14.1項）<sup>注</sup>参照〕。</p> <p>注：添付文書内の項目番号</p>
用法・用量	<p>2. 用法・用量</p> <p>2.1 投与時の重要な注意</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その日の最初の飲食や他の経口剤の服用の30分以上前に、4オンス以上の水とともに本剤を服用するよう指導すること〔臨床薬理（12.3項）<sup>注</sup>参照〕。本剤服用後30分以内に飲食や他の経口剤を服用したり、食べ物や飲み物（水は除く）、他の経口薬とともに本剤を服薬した場合は、本剤の吸収が低下し効果が減じる。食事の30分以上前に本剤を服薬すると、本剤の吸収が増加する可能性がある。</li> <li>本剤は丸ごと飲み込むこと。分割・粉碎及びかみ砕いて服用してはならない。</li> </ul> <p>2.2 推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与は1日1回3 mgで開始し、30日間投与すること。3 mgの投与は治療開始時のみを対象としており、血糖コントロールには効果的ではない。</li> <li>3 mgを30日間投与した後、1日1回7 mgに増量すること。</li> <li>1日1回7 mgを30日間以上投与した後、さらなる血糖コントロールが必要な場合には、1日1回14 mgに増量できる。</li> <li>本剤14 mg錠を1錠服用する代わりに本剤7 mg錠を2錠服用することは推奨されない。</li> <li>投与を忘れた場合、その日は投与せず、翌日投与すること。</li> </ul> <p>2.3 本剤とオゼンピック皮下注の切り替え</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤1日1回14 mgの投与を受けている患者がオゼンピック皮下注に切り替える際は、週1回0.5 mgの投与から開始することができる。本剤を最後に投与した日の翌日からオゼンピック皮下注の投与を開始できる。</li> <li>オゼンピック皮下注週1回0.5 mgの投与を受けている患者が本剤に切り替える際は、1日1回7 mg又は14 mgの投与から開始することができる。本剤を最後に投与した日から起算して7日以内に本剤の投与を開始すること。オゼンピック皮下注週1回1 mgに相当する本剤の投与量はない。</li> </ul>

	米国の添付文書
	注：添付文書内の項目番号

表 1.6.1-2 EUにおける本剤の承認内容

	EUの添付文書
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）を3 mg含有する錠剤</li> <li>1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）を7 mg含有する錠剤</li> <li>1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）を14 mg含有する錠剤</li> </ul>
効能・効果	<p>本剤は、血糖コントロールが十分でない成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>メトホルミンに対する受け入れられない有害事象等又は禁忌のため、メトホルミンの使用が不適切であると考えられる患者に単独療法で使用する。</li> <li>他の糖尿病治療薬に追加投与する。</li> </ul> <p>併用療法に関する試験成績、血糖コントロール及び心血管系イベントに対する効果ならびに試験対象集団に関する情報を4.4、4.5及び5.1項<sup>註</sup>に示す。</p> <p>注：添付文書内の項目番号</p>
用法・用量	<p>本剤の投与は1日1回3 mgで開始し、1ヵ月間投与すること。1ヵ月間投与した後、維持用量である1日1回7 mgに増量する。1日1回7 mgを1ヵ月間以上投与した後には、さらなる血糖コントロールの改善のために、維持用量である1日1回14 mgに増量できる。</p> <p>本剤の1日の最高推奨投与量は14 mgである。本剤14 mg錠を1錠服用する代わりに本剤7 mg錠を2錠服用した際のデータはないため、推奨されない。</p> <p>経口剤（本剤）と注射剤（オゼンピック皮下注）の切り替えに関する情報は、5.2項<sup>註</sup>を参照すること。</p> <p>本剤を投与中のメトホルミン及び／又はSGLT2阻害剤又はチアゾリジン系薬剤と併用するときは、これらの薬剤は投与量を変更することなく継続投与可能である。一方、本剤を投与中のスルホニルウレア（SU）剤又はインスリン製剤と併用するときには、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること（4.4項<sup>註</sup>参照）。</p> <p>本剤の投与量調節のために血糖自己測定を行う必要はない。SU剤又はインスリン製剤の用量調節を行う際、特に、本剤の開始に伴いインスリンの投与量を減らす際に血糖自己測定は必要となる。インスリン投与量は段階的に減らしていくことを推奨する。</p> <p><b>投与を忘れた場合</b></p> <p>投与を忘れた場合、その日は投与せず、翌日投与すること。</p> <p>本剤は1日1回、1錠を経口投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は空腹時に服用する。空腹状態であれば、1日のうちいつ服用してもよい。</li> <li>1錠を少量の水（コップ約半分；120 mL以下）とともに経口投与する。本剤を分割・粉砕及びかみ砕いた際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。</li> <li>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。セマグルチドの吸収が低下する可能性がある（4.5項及び5.2項<sup>註</sup>参照）。</li> </ul> <p>注：添付文書内の項目番号</p>

## 1.6.2 企業中核データシート (CCDS)

本剤の **CCDS** を添付する。



**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use RYBELSUS® safely and effectively. See full prescribing information for RYBELSUS.

RYBELSUS (semaglutide) tablets, for oral use  
Initial U.S. Approval: 2017

**WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS**  
*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- In rodents, semaglutide causes thyroid C-cell tumors. It is unknown whether RYBELSUS causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of semaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined (5.1, 13.1).
- RYBELSUS is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC and symptoms of thyroid tumors (4, 5.1).

**INDICATIONS AND USAGE**  
RYBELSUS is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus (1).

Limitations of Use

- Not recommended as first-line therapy for patients inadequately controlled on diet and exercise (1, 5.1).
- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis (1, 5.2).
- Not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus or treatment of diabetic ketoacidosis (1).

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- Instruct patients to take RYBELSUS at least 30 minutes before the first food, beverage, or other oral medications of the day with no more than 4 ounces of plain water only. Waiting less than 30 minutes, or taking with food, beverages (other than plain water) or other oral medications will lessen the effect of RYBELSUS. Waiting more than 30 minutes to eat may increase the absorption of RYBELSUS (2.1).
- Swallow tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets (2.1).
- Start RYBELSUS with 3 mg once daily for 30 days. After 30 days on the 3 mg dose, increase the dose to 7 mg once daily (2.2).
- Dose may be increased to 14 mg once daily if additional glycemic control is needed after at least 30 days on the 7 mg dose (2.2).
- See the Full Prescribing Information for instructions on switching between OZEMPIC® and RYBELSUS (2.3).

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Tablets: 3 mg, 7 mg and 14 mg (3).

**CONTRAINDICATIONS**

- Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (4).
- Known hypersensitivity to semaglutide or any of the components in RYBELSUS (4).

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- *Pancreatitis*: Has been reported in clinical trials. Discontinue promptly if pancreatitis is suspected. Do not restart if pancreatitis is confirmed (5.2).
- *Diabetic Retinopathy Complications*: Has been reported in a cardiovascular outcomes trial with semaglutide injection. Patients with a history of diabetic retinopathy should be monitored (5.3).
- *Hypoglycemia*: When RYBELSUS is used with an insulin secretagogue or insulin, consider lowering the dose of the secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia (5.4).
- *Acute Kidney Injury*: Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions (5.5).
- *Hypersensitivity Reactions*: Discontinue RYBELSUS if suspected and promptly seek medical advice (5.6).

**ADVERSE REACTIONS**

The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with RYBELSUS are: nausea, abdominal pain, diarrhea, decreased appetite, vomiting and constipation (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc., at 1-833-457-7455 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**DRUG INTERACTIONS**

*Oral Medications* RYBELSUS delays gastric emptying. When coadministering oral medications instruct patients to closely follow RYBELSUS administration instructions. Consider increased clinical or laboratory monitoring for medications that have a narrow therapeutic index or that require clinical monitoring (7.2).

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- *Pregnancy*: May cause fetal harm (8.1).
- *Lactation*: Breastfeeding not recommended (8.2).
- *Females and Males of Reproductive Potential*: Discontinue RYBELSUS in women at least 2 months before a planned pregnancy due to the long washout period for semaglutide (8.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2020

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***  
**WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS**

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
  - 2.1 Important Administration Instructions
  - 2.2 Recommended Dosage
  - 2.3 Switching Patients between OZEMPIC and RYBELSUS
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
  - 5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors
  - 5.2 Pancreatitis
  - 5.3 Diabetic Retinopathy Complications
  - 5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin
  - 5.5 Acute Kidney Injury
  - 5.6 Hypersensitivity
- 6 ADVERSE REACTIONS**
  - 6.1 Clinical Trials Experience
  - 6.2 Immunogenicity
- 7 DRUG INTERACTIONS**
  - 7.1 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin
  - 7.2 Oral Medications
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
  - 8.1 Pregnancy
  - 8.2 Lactation
  - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
  - 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 10 OVERDOSAGE**
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
  - 12.1 Mechanism of Action
  - 12.2 Pharmacodynamics
  - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
  - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
  - 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
- 14 CLINICAL STUDIES**
  - 14.1 Overview of Clinical Studies
  - 14.2 Monotherapy Use of RYBELSUS in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
  - 14.3 Combination Therapy Use of RYBELSUS in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
  - 14.4 Cardiovascular Outcomes Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

- In rodents, semaglutide causes dose-dependent and treatment-duration-dependent thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures. It is unknown whether RYBELSUS causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of semaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined [see *Warnings and Precautions (5.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].
- RYBELSUS is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) [see *Contraindications (4)*]. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of RYBELSUS and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g. a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with RYBELSUS [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)*].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

RYBELSUS is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [see *Clinical Studies (14.1)*].

### Limitations of Use

- RYBELSUS is not recommended as a first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of rodent C-cell tumor findings to humans [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- RYBELSUS has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- RYBELSUS is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Important Administration Instructions

- Instruct patients to take RYBELSUS at least 30 minutes before the first food, beverage, or other oral medications of the day with no more than 4 ounces of plain water only [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Waiting less than 30 minutes, or taking RYBELSUS with food, beverages (other than plain water) or other oral medications will lessen the effect of RYBELSUS by decreasing its absorption. Waiting more than 30 minutes to eat may increase the absorption of RYBELSUS.
- Swallow tablets whole. Do not split, crush, or chew tablets.

### 2.2 Recommended Dosage

- Start RYBELSUS with 3 mg once daily for 30 days. The 3 mg dose is intended for treatment initiation and is not effective for glycemic control.
- After 30 days on the 3 mg dose, increase the dose to 7 mg once daily.
- Dose may be increased to 14 mg once daily if additional glycemic control is needed after at least 30 days on the 7 mg dose.
- Taking two 7 mg RYBELSUS tablets to achieve a 14 mg dose is not recommended.
- If a dose is missed, the missed dose should be skipped, and the next dose should be taken the following day.

### 2.3 Switching Patients between OZEMPIC and RYBELSUS

- Patients treated with RYBELSUS 14 mg daily can be transitioned to OZEMPIC subcutaneous injection 0.5 mg once weekly. Patients can start OZEMPIC the day after their last dose of RYBELSUS.

- Patients treated with once weekly OZEMPIC 0.5 mg subcutaneous injection can be transitioned to RYBELSUS 7 mg or 14 mg. Patients can start RYBELSUS up to 7 days after their last injection of OZEMPIC. There is no equivalent dose of RYBELSUS for OZEMPIC 1 mg.

### **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

RYBELSUS tablets are available as:

- 3 mg: white to light yellow, oval shaped debossed with “3” on one side and “novo” on the other side.
- 7 mg: white to light yellow, oval shaped debossed with “7” on one side and “novo” on the other side.
- 14 mg: white to light yellow, oval shaped debossed with “14” on one side and “novo” on the other side.

### **4 CONTRAINDICATIONS**

RYBELSUS is contraindicated in patients with:

- A personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Known hypersensitivity to semaglutide or to any of the components in RYBELSUS [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

### **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

#### **5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors**

In mice and rats, semaglutide caused a dose-dependent and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) after lifetime exposure at clinically relevant plasma exposures [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*]. It is unknown whether RYBELSUS causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of semaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

Cases of MTC in patients treated with liraglutide, another GLP-1 receptor agonist, have been reported in the postmarketing period; the data in these reports are insufficient to establish or exclude a causal relationship between MTC and GLP-1 receptor agonist use in humans.

RYBELSUS is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with MEN 2. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of RYBELSUS and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g. a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness).

Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with RYBELSUS. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to the low test specificity for serum calcitonin and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin value may indicate MTC and patients with MTC usually have calcitonin values >50 ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

#### **5.2 Pancreatitis**

In glycemic control trials, pancreatitis was reported as a serious adverse event in 6 RYBELSUS-treated patients (0.1 events per 100 patient years) versus 1 in comparator-treated patients (<0.1 events per 100 patient years).

After initiation of RYBELSUS, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis (including persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back and which may or may not be accompanied by vomiting). If pancreatitis is suspected, RYBELSUS should be discontinued and appropriate management initiated; if confirmed, RYBELSUS should not be restarted.

### 5.3 Diabetic Retinopathy Complications

In a pooled analysis of glycemic control trials with RYBELSUS, patients reported diabetic retinopathy related adverse reactions during the trial (4.2% with RYBELSUS and 3.8% with comparator).

In a 2-year cardiovascular outcomes trial with semaglutide injection involving patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk, diabetic retinopathy complications (which was a 4 component adjudicated endpoint) occurred in patients treated with semaglutide injection (3.0%) compared to placebo (1.8%). The absolute risk increase for diabetic retinopathy complications was larger among patients with a history of diabetic retinopathy at baseline (semaglutide injection 8.2%, placebo 5.2%) than among patients without a known history of diabetic retinopathy (semaglutide injection 0.7%, placebo 0.4%).

Rapid improvement in glucose control has been associated with a temporary worsening of diabetic retinopathy. The effect of long-term glycemic control with semaglutide on diabetic retinopathy complications has not been studied. Patients with a history of diabetic retinopathy should be monitored for progression of diabetic retinopathy.

### 5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin

The risk of hypoglycemia is increased when RYBELSUS is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin. Patients may require a lower dose of the secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia in this setting [*see Adverse Reactions (6.1), Drug Interactions (7.1)*].

### 5.5 Acute Kidney Injury

There have been postmarketing reports of acute kidney injury and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis, in patients treated with GLP-1 receptor agonists, including semaglutide. Some of these events have been reported in patients without known underlying renal disease. A majority of the reported events occurred in patients who had experienced nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Monitor renal function when initiating or escalating doses of RYBELSUS in patients reporting severe adverse gastrointestinal reactions.

### 5.6 Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema) have been reported with GLP-1 receptor agonists, including semaglutide. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of RYBELSUS; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. Do not use in patients with a previous hypersensitivity to RYBELSUS [*see Contraindications (4)*].

Anaphylaxis and angioedema have been reported with GLP-1 receptor agonists. Use caution in a patient with a history of angioedema or anaphylaxis with another GLP-1 receptor agonist because it is unknown whether such patients will be predisposed to anaphylaxis with RYBELSUS.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Risk of Thyroid C-cell Tumors [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Pancreatitis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Diabetic Retinopathy Complications [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Acute Kidney Injury [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hypersensitivity [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

## 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

### Pool of Placebo-Controlled Trials

The data in Table 1 are derived from 2 placebo-controlled trials in patients with type 2 diabetes [*see Clinical Studies (14)*]. These data reflect exposure of 1071 patients to RYBELSUS with a mean duration of exposure of 41.8 weeks. The mean age of patients was 58 years, 3.9% were 75 years or older and 52% were male. In these trials, 63% were White, 6% were Black or African American, and 27% were Asian; 19% identified as Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, patients had type 2 diabetes for an average of 9.4 years and had a mean HbA<sub>1c</sub> of 8.1%. At baseline, 20.1% of the population reported retinopathy. Baseline estimated renal function was normal (eGFR  $\geq$ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 66.2%, mildly impaired (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 32.4% and moderately impaired (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 1.4% of patients.

### Pool of Placebo- and Active-Controlled Trials

The occurrence of adverse reactions was also evaluated in a larger pool of patients with type 2 diabetes participating in 9 placebo- and active-controlled trials [*see Clinical Studies (14)*]. In this pool, 4116 patients with type 2 diabetes were treated with RYBELSUS for a mean duration of 59.8 weeks. The mean age of patients was 58 years, 5% were 75 years or older and 55% were male. In these trials, 65% were White, 6% were Black or African American, and 24% were Asian; 15% identified as Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, patients had type 2 diabetes for an average of 8.8 years and had a mean HbA<sub>1c</sub> of 8.2%. At baseline, 16.6% of the population reported retinopathy. Baseline estimated renal function was normal (eGFR  $\geq$ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 65.9%, mildly impaired (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 28.5%, and moderately impaired (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 5.4% of the patients.

### Common Adverse Reactions

Table 1 shows common adverse reactions, excluding hypoglycemia, associated with the use of RYBELSUS in the pool of placebo-controlled trials. These adverse reactions occurred more commonly on RYBELSUS than on placebo and occurred in at least 5% of patients treated with RYBELSUS.

**Table 1. Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials Reported in  $\geq$ 5% of RYBELSUS-Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

Adverse Reaction	Placebo (N=362) %	RYBELSUS 7 mg (N=356) %	RYBELSUS 14 mg (N=356) %
Nausea	6	11	20
Abdominal Pain	4	10	11
Diarrhea	4	9	10
Decreased appetite	1	6	9
Vomiting	3	6	8
Constipation	2	6	5

In the pool of placebo- and active-controlled trials, the types and frequency of common adverse reactions, excluding hypoglycemia, were similar to those listed in Table 1.

### *Gastrointestinal Adverse Reactions*

In the pool of placebo-controlled trials, gastrointestinal adverse reactions occurred more frequently among patients receiving RYBELSUS than placebo (placebo 21%, RYBELSUS 7 mg 32%, RYBELSUS 14 mg 41%). The majority of reports of nausea, vomiting, and/or diarrhea occurred during dose escalation. More patients

receiving RYBELSUS 7 mg (4%) and RYBELSUS 14 mg (8%) discontinued treatment due to gastrointestinal adverse reactions than patients receiving placebo (1%).

In addition to the reactions in Table 1, the following gastrointestinal adverse reactions with a frequency of <5% were associated with RYBELSUS (frequencies listed, respectively, as placebo; 7 mg; 14 mg): abdominal distension (1%, 2%, 3%), dyspepsia (0.6%, 3%, 0.6%), eructation (0%, 0.6%, 2%), flatulence (0%, 2%, 1%), gastroesophageal reflux disease (0.3%, 2%, 2%), and gastritis (0.8%, 2%, 2%).

#### Other Adverse Reactions

##### *Hypoglycemia*

Table 2 summarizes the incidence of hypoglycemia by various definitions in the placebo-controlled trials.

**Table 2. Hypoglycemia Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials In Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

	Placebo	RYBELSUS 7 mg	RYBELSUS 14 mg
<b>Monotherapy</b>			
<b>(26 weeks)</b>	<b>N=178</b>	<b>N=175</b>	<b>N=175</b>
Severe*	0%	1%	0%
Plasma glucose <54 mg/dL	1%	0%	0%
<b>Add-on to metformin and/or sulfonylurea, basal insulin alone or metformin in combination with basal insulin in patients with moderate renal impairment</b>			
<b>(26 weeks)</b>	<b>N=161</b>	-	<b>N=163</b>
Severe*	0%	-	0%
Plasma glucose <54 mg/dL	3%	-	6%
<b>Add-on to insulin with or without metformin</b>			
<b>(52 weeks)</b>	<b>N=184</b>	<b>N=181</b>	<b>N=181</b>
Severe*	1%	0%	1%
Plasma glucose <54 mg/dL	32%	26%	30%

\*“Severe” hypoglycemia adverse reactions are episodes requiring the assistance of another person.

Hypoglycemia was more frequent when RYBELSUS was used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin.

##### Increases in Amylase and Lipase

In placebo-controlled trials, patients exposed to RYBELSUS 7 mg and 14 mg had a mean increase from baseline in amylase of 10% and 13%, respectively, and lipase of 30% and 34%, respectively. These changes were not observed in placebo-treated patients.

##### Cholelithiasis

In placebo-controlled trials, cholelithiasis was reported in 1% of patients treated with RYBELSUS 7 mg. Cholelithiasis was not reported in RYBELSUS 14 mg or placebo-treated patients.

### Increases in Heart Rate

In placebo-controlled trials, RYBELSUS 7 mg and 14 mg resulted in a mean increase in heart rate of 2 to 3 beats per minute. There was no change in heart rate in placebo-treated patients.

## **6.2 Immunogenicity**

Consistent with the potentially immunogenic properties of protein and peptide pharmaceuticals, patients treated with RYBELSUS may develop anti-semaglutide antibodies. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, the incidence of antibodies to semaglutide in the studies described below cannot be directly compared with the incidence of antibodies in other studies or to other products.

Across the placebo- and active-controlled glycemic control trials with antibody measurements, 14 (0.5%) RYBELSUS-treated patients developed anti-drug antibodies (ADAs) to the active ingredient in RYBELSUS (i.e., semaglutide). Of the 14 semaglutide-treated patients that developed semaglutide ADAs, 7 patients (0.2% of the overall population) developed antibodies cross-reacting with native GLP-1. The neutralizing activity of the antibodies is uncertain at this time.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin**

The risk of hypoglycemia is increased when RYBELSUS is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin. The risk of hypoglycemia may be lowered by a reduction in the dose of sulfonylurea (or other concomitantly administered insulin secretagogues) or insulin [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

### **7.2 Oral Medications**

RYBELSUS causes a delay of gastric emptying, and thereby has the potential to impact the absorption of other oral medications. Levothyroxine exposure was increased 33% (90% CI: 125-142) when administered with RYBELSUS in a drug interaction study.

When coadministering oral medications instruct patients to closely follow RYBELSUS administration instructions. Consider increased clinical or laboratory monitoring for medications that have a narrow therapeutic index or that require clinical monitoring [*see Dosage and Administration (2)*].

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Available data with RYBELSUS 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 RYBELSUS during pregnancy. RYBELSUS 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  $\geq 10$ -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 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA<sub>1c</sub> >7 and has been reported to be as high as 20–25% in women with a HbA<sub>1c</sub> >10. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

### Clinical Considerations

#### *Disease associated maternal and fetal risk*

Poorly controlled diabetes during pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, 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 (sternbra) fetal abnormalities were observed at  $\geq 0.0025$  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, sternbra, ribs) at  $\geq 0.075$  mg/kg twice weekly ( $\geq 9X$  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  $\geq 0.075$  mg/kg twice weekly ( $\geq 6X$  human exposure).

Salcaprozate sodium (SNAC), an absorption enhancer in RYBELSUS, 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

There are no data on the presence of semaglutide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Semaglutide was present in the milk of lactating rats. SNAC and/or its metabolites concentrated in the milk of lactating rats. When a substance is present in animal milk, it is likely that the substance will be present in human milk (*see Data*). There are no data on the presence of SNAC in human milk. Since the activity of UGT2B7, an enzyme involved in SNAC clearance, is 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 from breastfeeding and because there are alternative formulations of semaglutide that can be used during lactation, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with RYBELSUS.

#### Data

In lactating rats, semaglutide was detected in milk at levels 3-12 fold lower than in maternal plasma. SNAC and/or its metabolites were detected in milk of lactating rats following a single maternal administration on lactation day 10. Mean levels of SNAC and/or its metabolites in milk were approximately 2-12 fold higher than in maternal plasma.

### **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

Discontinue RYBELSUS 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)*].

### **8.4 Pediatric Use**

Safety and efficacy of RYBELSUS have not been established in pediatric patients (younger than 18 years).

### **8.5 Geriatric Use**

In the pool of glycemic control trials, 1229 (29.9%) RYBELSUS-treated patients were 65 years of age and over and 199 (4.8%) RYBELSUS-treated patients were 75 years of age and over. In PIONEER 6, the cardiovascular outcomes trial, 691 (43.4%) RYBELSUS-treated patients were 65 years of age and over and 196 (12.3%) RYBELSUS-treated patients were 75 years of age and over.

No overall differences in safety or efficacy were detected between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

### **8.6 Renal Impairment**

The safety and efficacy of RYBELSUS was evaluated in a 26-week clinical study that included 324 patients with moderate renal impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) [see *Clinical Studies (14.1)*]. In patients with renal impairment including end-stage renal disease (ESRD), no clinically relevant change in semaglutide pharmacokinetics (PK) was observed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dose adjustment of RYBELSUS is recommended for patients with renal impairment.

### **8.7 Hepatic Impairment**

In a study in subjects with different degrees of hepatic impairment, no clinically relevant change in semaglutide pharmacokinetics (PK) was observed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dose adjustment of RYBELSUS is recommended for patients with hepatic impairment.

## **10 OVERDOSAGE**

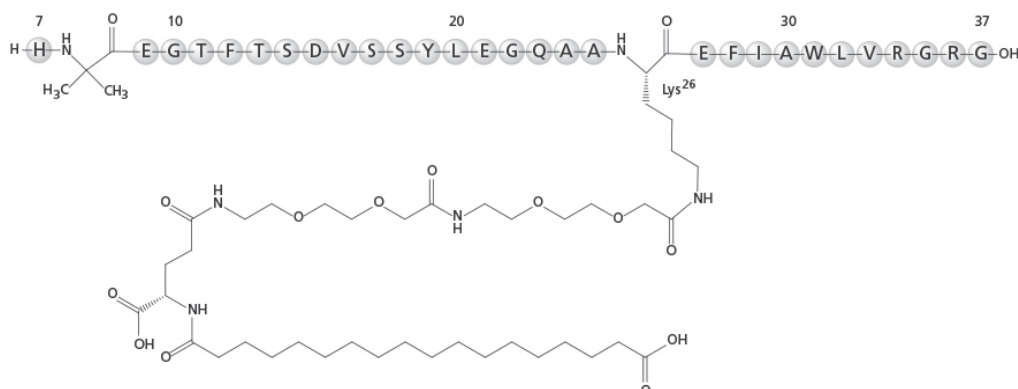
In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. A prolonged period of observation and treatment for these symptoms may be necessary, taking into account the long half-life of RYBELSUS of approximately 1 week.

## **11 DESCRIPTION**

RYBELSUS tablets, for oral use, contain semaglutide, a GLP-1 receptor agonist. The peptide backbone is produced by yeast fermentation. The main protraction mechanism of semaglutide is albumin binding, facilitated by modification of position 26 lysine with a hydrophilic spacer and a C18 fatty di-acid. Furthermore, semaglutide is modified in position 8 to provide stabilization against degradation by the enzyme

dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4). A minor modification was made in position 34 to ensure the attachment of only one fatty di-acid. The molecular formula is  $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$  and the molecular weight is 4113.58 g/mol.

Structural formula:



Semaglutide is a white to almost white hygroscopic powder. Each tablet of RYBELSUS contains 3 mg, 7 mg or 14 mg of semaglutide and the following inactive ingredients: magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone and salcaprozate sodium (SNAC).

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Semaglutide is a GLP-1 analogue with 94% sequence homology to human GLP-1. Semaglutide acts as a GLP-1 receptor agonist that selectively binds to and activates the GLP-1 receptor, the target for native GLP-1.

GLP-1 is a physiological hormone that has multiple actions on glucose, mediated by the GLP-1 receptors.

The principal mechanism of protraction resulting in the long half-life of semaglutide is albumin binding, which results in decreased renal clearance and protection from metabolic degradation. Furthermore, semaglutide is stabilized against degradation by the DPP-4 enzyme.

Semaglutide reduces blood glucose through a mechanism where it stimulates insulin secretion and lowers glucagon secretion, both in a glucose-dependent manner. Thus, when blood glucose is high, insulin secretion is stimulated and glucagon secretion is inhibited. The mechanism of blood glucose lowering also involves a minor delay in gastric emptying in the early postprandial phase.

### 12.2 Pharmacodynamics

All pharmacodynamic evaluations were performed after 12 weeks of treatment (including dose escalation) at steady state semaglutide injection 1 mg.

#### Fasting and Postprandial Glucose

Semaglutide reduces fasting and postprandial glucose concentrations. In patients with type 2 diabetes, treatment with semaglutide injection 1 mg resulted in reductions in glucose in terms of absolute change from baseline and relative reduction compared to placebo of 29 mg/dL (22%) for fasting glucose, 74 mg/dL (36%) for 2 hour postprandial glucose, and 30 mg/dL (22%) for mean 24 hour glucose concentration.

#### Insulin Secretion

Both first- and second-phase insulin secretion are increased in patients with type 2 diabetes treated with semaglutide compared with placebo.

### Glucagon Secretion

Semaglutide lowers the fasting and postprandial glucagon concentrations.

### Glucose dependent insulin and glucagon secretion

Semaglutide lowers high blood glucose concentrations by stimulating insulin secretion and lowering glucagon secretion in a glucose-dependent manner.

During induced hypoglycemia, semaglutide did not alter the counter regulatory responses of increased glucagon compared to placebo and did not impair the decrease of C-peptide in patients with type 2 diabetes.

### Gastric emptying

Semaglutide causes a delay of early postprandial gastric emptying, thereby reducing the rate at which glucose appears in the circulation postprandially.

### Cardiac electrophysiology (QTc)

The effect of subcutaneously administered semaglutide on cardiac repolarization was tested in a thorough QTc trial. At an average exposure level 4-fold higher than that of the maximum recommended dose of RYBELSUS, semaglutide does not prolong QTc intervals to any clinically relevant extent.

## **12.3 Pharmacokinetics**

### Absorption

Semaglutide is co-formulated with salcaprozate sodium which facilitates the absorption of semaglutide after oral administration. The absorption of semaglutide predominantly occurs in the stomach.

Population pharmacokinetics (PK) estimated semaglutide exposure to increase in a dose-proportional manner. In patients with type 2 diabetes, the mean population-PK estimated steady-state concentrations following once daily oral administration of 7 and 14 mg semaglutide were approximately 6.7 nmol/L and 14.6 nmol/L, respectively.

Following oral administration, maximum concentration of semaglutide is reached 1 hour post-dose. Steady-state exposure is achieved following 4-5 weeks administration.

Population-PK estimated absolute bioavailability of semaglutide to be approximately 0.4%-1%, following oral administration.

### Distribution

The estimated volume of distribution of semaglutide following oral administration in healthy subjects is approximately 8 L. Semaglutide is extensively bound to plasma albumin (>99%).

### Elimination

With an elimination half-life of approximately 1 week, semaglutide is present in the circulation for about 5 weeks after the last dose. The clearance of semaglutide following oral administration in healthy subjects is approximately 0.04 L/h.

### *Metabolism*

The primary route of elimination for semaglutide is metabolism following proteolytic cleavage of the peptide backbone and sequential beta-oxidation of the fatty acid side chain.

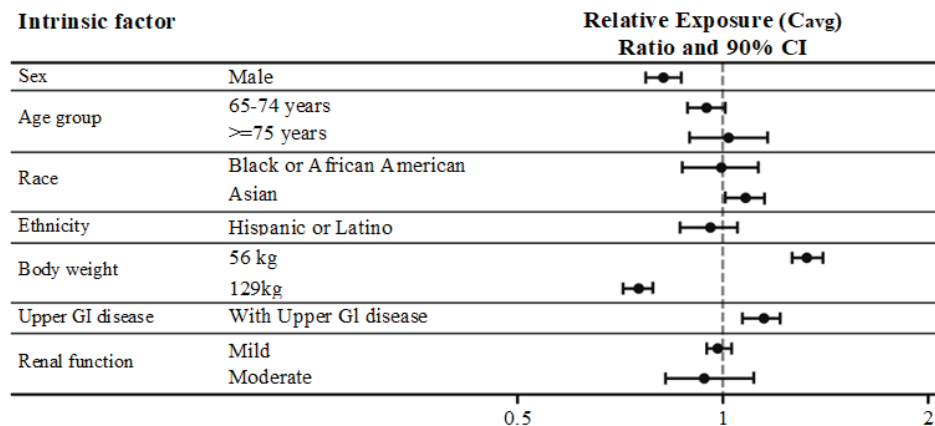
### *Excretion*

The primary excretion routes of semaglutide-related material are via the urine and feces. Approximately 3% of the absorbed dose is excreted in the urine as intact semaglutide.

### Specific Populations

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, sex, race, ethnicity, upper GI disease, and renal impairment do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of semaglutide. The exposure of semaglutide decreases with an increase in body weight. However, RYBELSUS doses of 7 mg and 14 mg provide adequate systemic exposure over the body weight range of 40-188 kg evaluated in the clinical trials. The effects of intrinsic factors on the pharmacokinetics of semaglutide are shown in Figure 1.

**Figure 1. Impact of intrinsic factors on semaglutide exposure**



Semaglutide exposure (C<sub>avg</sub>) relative to reference subject profile: White, non-Hispanic or Latino female aged 18-64 years, with body weight of 85 kg, without upper GI disease or renal impairment, dosed 14 mg. Body weight categories (56 and 129 kg) represent the 5% and 95% percentiles in the dataset.

Abbreviations: C<sub>avg</sub>: average semaglutide concentration. GI: gastrointestinal. CI: confidence interval.

*Patients with Renal impairment* - Renal impairment does not impact the pharmacokinetics of semaglutide in a clinically relevant manner. This was shown in a study with 10 consecutive days of once daily oral doses of semaglutide in patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe, end staged renal disease) compared with subjects with normal renal function. This was also shown for subjects with both type 2 diabetes and renal impairment based on data from clinical studies (Figure 1).

*Patients with Hepatic impairment* - Hepatic impairment does not have any impact on the exposure of semaglutide. The pharmacokinetics of semaglutide were evaluated in patients with different degrees of hepatic impairment (mild, moderate, severe) compared with subjects with normal hepatic function in a study with 10 consecutive days of once daily oral doses of semaglutide.

*Patients with disease in the upper GI tract* - Upper GI disease (chronic gastritis and/or gastroesophageal reflux disease) does not impact semaglutide pharmacokinetics in a clinically relevant manner. This was shown in a study in patients with type 2 diabetes with or without upper GI disease dosed for 10 consecutive days with once daily oral doses of semaglutide.

*Pediatric Patients*- Semaglutide has not been studied in pediatric patients.

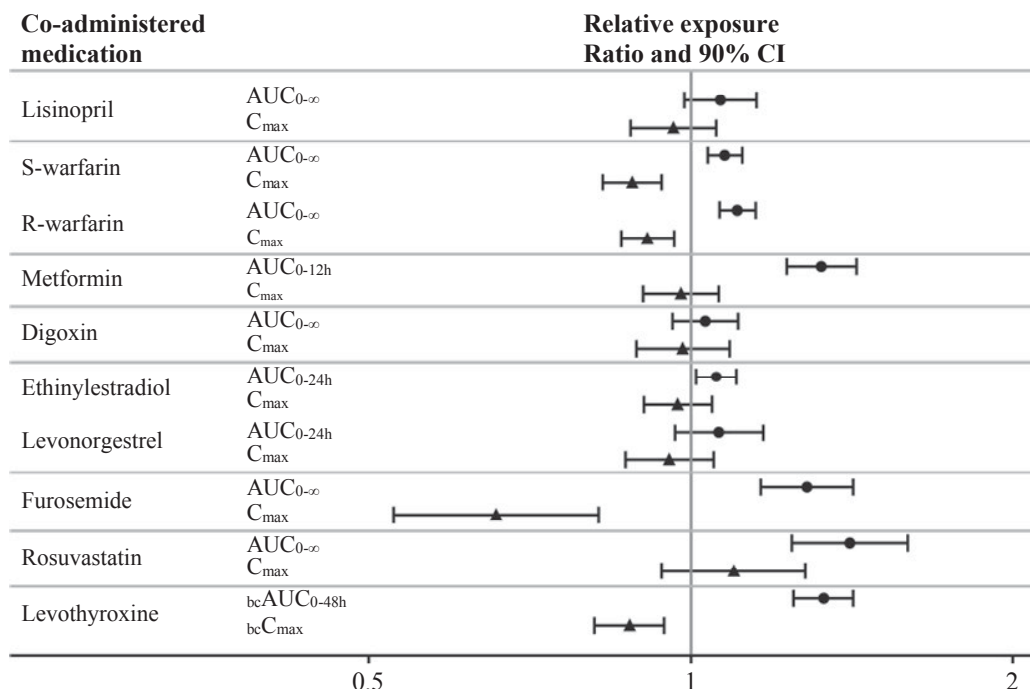
### Drug Interaction Studies

In vitro studies have shown very low potential for semaglutide to inhibit or induce CYP enzymes, and to inhibit drug transporters.

The delay of gastric emptying with semaglutide may influence the absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Trials were conducted to study the potential effect of semaglutide on the absorption of oral medications taken with semaglutide administered orally at steady-state exposure.

No clinically relevant drug-drug interaction with semaglutide (Figure 2) was observed based on the evaluated medications. Total exposure (AUC) of thyroxine (adjusted for endogenous levels) was increased by 33% following administration of a single dose of levothyroxine 600 ug concurrently administered with semaglutide. Maximum exposure ( $C_{max}$ ) was unchanged [see Drug Interactions (7.2)].

**Figure 2. Impact of semaglutide on the exposure of treatment with other oral medications**



Relative exposure in terms of AUC and  $C_{max}$  for each medication when given with semaglutide compared to without semaglutide. Metformin and oral contraceptive drug (ethinylestradiol/levonorgestrel) were assessed at steady state. Effect on levothyroxine is measured as baseline corrected total  $T_4$  (thyroxine) concentration. Lisinopril, warfarin (S-warfarin/R-warfarin), digoxin, furosemide, rosuvastatin and levothyroxine were assessed after a single dose.

Abbreviations: AUC: area under the curve.  $C_{max}$ : maximum concentration. CI: confidence interval.

No clinically relevant change in semaglutide exposure was observed when taken with omeprazole.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year carcinogenicity study in CD-1 mice, subcutaneous doses of 0.3, 1 and 3 mg/kg/day [9-, 33- and 113-fold the maximum recommended human dose (MRHD) of RYBELSUS 14 mg, based on AUC] were administered to the males, and 0.1, 0.3 and 1 mg/kg/day (3-, 9-, and 33-fold MRHD) were administered to the females. A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas and a numerical increase in C-cell carcinomas were observed in males and females at all dose levels (>3X human exposure).

In a 2-year carcinogenicity study in Sprague Dawley rats, subcutaneous doses of 0.0025, 0.01, 0.025 and 0.1 mg/kg/day were administered (below quantification, 0.8-, 1.8- and 11-fold the exposure at the MRHD). A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas was observed in males and females at all dose levels, and a statistically significant increase in thyroid C-cell carcinomas was observed in males at  $\geq 0.01$  mg/kg/day, at clinically relevant exposures.

Human relevance of thyroid C-cell tumors in rats is unknown and could not be determined by clinical studies or nonclinical studies [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)].

Semaglutide was not mutagenic or clastogenic in a standard battery of genotoxicity tests (bacterial mutagenicity (Ames), human lymphocyte chromosome aberration, rat bone marrow micronucleus).

In a combined fertility and embryo-fetal 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 male and female rats. Males were dosed for 4 weeks prior to mating, and females were dosed for 2 weeks prior to mating and throughout organogenesis until Gestation Day 17. No effects were observed on male fertility. In females, an increase in estrus cycle length was observed at all dose levels, together with a small reduction in numbers of corpora lutea at  $\geq 0.03$  mg/kg/day. These effects were likely an adaptive response secondary to the pharmacological effect of semaglutide on food consumption and body weight.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Increase in lactate levels and decrease in glucose levels in the plasma and cerebrospinal fluid (CSF) were observed in mechanistic studies with SNAC in rats. Small but statistically significant increases in lactate levels (up to 2-fold) were observed in a few animals at approximately the clinical exposure. At higher exposures these findings were associated with moderate to marked adverse clinical signs (lethargy, abnormal respiration, ataxia, and reduced activity, body tone and reflexes) and marked decreases in plasma and CSF glucose levels. These findings are consistent with inhibition of cellular respiration and lead to mortality at SNAC concentrations  $\geq 100$ -times the clinical  $C_{max}$ .

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Overview of Clinical Studies

RYBELSUS has been studied as monotherapy and in combination with metformin, sulfonylureas, sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors, insulins, and thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes. The efficacy of RYBELSUS was compared with placebo, empagliflozin, sitagliptin, and liraglutide.

RYBELSUS has also been studied in patients with type 2 diabetes with mild and moderate renal impairment.

In patients with type 2 diabetes, RYBELSUS produced clinically significant reduction from baseline in HbA<sub>1c</sub> compared with placebo.

The efficacy of RYBELSUS was not impacted by baseline age, gender, race, ethnicity, BMI, body weight, diabetes duration and level of renal impairment.

### 14.2 Monotherapy Use of RYBELSUS in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

In a 26-week double-blind trial (NCT02906930), 703 patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise were randomized to RYBELSUS 3 mg, RYBELSUS 7 mg or RYBELSUS 14 mg once daily or placebo. Patients had a mean age of 55 years and 51% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 3.5 years, and the mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 75% were White, 5% were Black or African American, and 17% were Asian; 26% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Monotherapy with RYBELSUS 7 mg and RYBELSUS 14 mg once daily for 26 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared with placebo (see Table 3).

**Table 3. Results at Week 26 in a Trial of RYBELSUS as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Diet and Exercise**

	Placebo	RYBELSUS 7 mg	RYBELSUS 14 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	178	175	175
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	7.9	8.0	8.0
Change at week 26 <sup>b</sup>	-0.3	-1.2	-1.4
Difference from placebo <sup>b</sup> [95% CI]		-0.9 [-1.1; -0.6] <sup>c</sup>	-1.1 [-1.3; -0.9] <sup>c</sup>
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	31	69	77

FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	160	162	158
Change at week 26 <sup>b</sup>	-3	-28	-33

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized patients. At week 26, the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 5.6%, 8.6% and 8.6% of patients randomized to placebo, RYBELSUS 7 mg and RYBELSUS 14 mg, respectively. Missing data were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation (MI). Pattern was defined by randomized treatment and treatment status at week 26. During the trial, additional anti-diabetic medication was initiated as an add on to randomized treatment by 15%, 2% and 1% of patients randomized to placebo, RYBELSUS 7 mg and RYBELSUS 14 mg, respectively.

<sup>b</sup>Estimated using an ANCOVA model based on data irrespectively of discontinuation of trial product or initiation of rescue medication adjusted for baseline value and region.

<sup>c</sup>p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

The mean baseline body weight was 88.6 kg, 89.0 kg and 88.1 kg in the placebo, RYBELSUS 7 mg, and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 26 were -1.4 kg, -2.3 kg and -3.7 kg in the placebo, RYBELSUS 7 mg, and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The difference from placebo (95% CI) for RYBELSUS 7 mg was -0.9 kg (-1.9, 0.1) and for RYBELSUS 14 mg was -2.3 kg (-3.1, -1.5).

### 14.3 Combination Therapy Use of RYBELSUS in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

#### Combination with metformin

In a 26-week trial (NCT02863328), 822 patients with type 2 diabetes were randomized to RYBELSUS 14 mg once daily or empagliflozin 25 mg once daily, all in combination with metformin. Patients had a mean age of 58 years and 50% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 7.4 years, and the mean BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 86% were White, 7% were Black or African American, and 6% were Asian; 24% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with RYBELSUS 14 mg once daily for 26 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared to empagliflozin 25 mg once daily (see Table 4).

**Table 4. Results at Week 26 in a Trial of RYBELSUS Compared to Empagliflozin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin**

	<b>RYBELSUS 14 mg</b>	<b>Empagliflozin 25 mg</b>
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	411	410
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Baseline (mean)	8.1	8.1
Change at week 26 <sup>b</sup>	-1.3	-0.9
Difference from empagliflozin <sup>b</sup> [95% CI]	-0.4 [-0.6, -0.3] <sup>c</sup>	
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	67	40
FPG (mg/dL)		
Baseline (mean)	172	174
Change at week 26 <sup>b</sup>	-36	-36

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized patients. At week 26, the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 4.6% and 3.7% of patients randomized to RYBELSUS 14 mg and empagliflozin 25 mg, respectively. Missing data were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation (MI). Pattern was defined by randomized treatment and treatment status at week 26. During the trial, additional anti-diabetic medication was initiated as an add on to randomized treatment by 1.9% and 1.2% of patients randomized to RYBELSUS 14 mg and empagliflozin 25 mg, respectively.

<sup>b</sup>Estimated using an ANCOVA based on data irrespectively of discontinuation of trial product or initiation of rescue medication adjusted for baseline value and region.

<sup>c</sup>p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

The mean baseline body weight was 91.9 kg and 91.3 kg in the RYBELSUS 14 mg and empagliflozin 25 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 26 were -3.8 kg and -3.7 kg in the RYBELSUS 14



mg and empagliflozin 25 mg arms, respectively. The difference from empagliflozin (95% CI) for RYBELSUS 14 mg was -0.1 kg (-0.7, 0.5).

#### Combination with metformin or metformin with sulfonylurea

In a 26-week, double-blind trial (NCT02607865), 1864 patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin with sulfonylurea were randomized to RYBELSUS 3 mg, RYBELSUS 7 mg, RYBELSUS 14 mg or sitagliptin 100 mg once daily. Patients had a mean age of 58 years and 53% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 8.6 years, and the mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 71% were White, 9% were Black or African American, and 13% were Asian; 17% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with RYBELSUS 7 mg and RYBELSUS 14 mg once daily for 26 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared to sitagliptin 100 mg once daily (see Table 5).

**Table 5. Results at Week 26 in a Trial of RYBELSUS Compared to Sitagliptin 100 mg Once daily in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin or Metformin with Sulfonylurea**

	<b>RYBELSUS 7 mg</b>	<b>RYBELSUS 14 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	465	465	467
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	8.4	8.3	8.3
Change at week 26 <sup>b</sup>	-1.0	-1.3	-0.8
Difference from sitagliptin <sup>b</sup> [95% CI]	-0.3 [-0.4; -0.1] <sup>c</sup>	-0.5 [-0.6; -0.4] <sup>c</sup>	
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	44	56	32
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	170	168	172
Change at week 26 <sup>b</sup>	-21	-31	-15

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized patients. At week 26, the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 5.8%, 6.2% and 4.5% of patients randomized to RYBELSUS 7 mg, RYBELSUS 14 mg and sitagliptin 100 mg, respectively. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation (MI). Pattern was defined by randomized treatment and treatment status at week 26. During the trial, additional anti-diabetic medication was initiated as an add on to randomized treatment by 2.4%, 1.1% and 2.8% of patients randomized to RYBELSUS 7 mg, RYBELSUS 14 mg and sitagliptin 100 mg, respectively.

<sup>b</sup>Estimated using an ANCOVA based on data irrespectively of discontinuation of trial product or initiation of rescue medication adjusted for baseline value, background medication and region.

<sup>c</sup>p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

The mean baseline body weight was 91.3 kg, 91.2 kg and 90.9 kg in the RYBELSUS 7 mg, RYBELSUS 14 mg and sitagliptin 100 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 26 were -2.2 kg, -3.1 kg and -0.6 kg in the RYBELSUS 7 mg, RYBELSUS 14 mg and sitagliptin 100 mg arms, respectively. The difference from sitagliptin (95% CI) for RYBELSUS 7 mg was -1.6 kg (-2.0, -1.1) and RYBELSUS 14 mg was -2.5 kg (-3.0, -2.0).

#### Combination with metformin or metformin with SGLT-2 inhibitors

In a 26-week, double-blind, double-dummy trial (NCT02863419), 711 patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin with SGLT-2 inhibitors were randomized to RYBELSUS 14 mg once daily, liraglutide 1.8 mg s.c. injection once daily or placebo. Patients had a mean age of 56 years and 52% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 7.6 years, and the mean BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 73% were White, 4% were Black or African American, and 13% were Asian; 6% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with RYBELSUS 14 mg once daily for 26 weeks resulted in statistically significant reductions in HbA<sub>1c</sub> compared to placebo. Treatment with RYBELSUS 14 mg once daily for 26 weeks resulted in non-inferior reductions in HbA<sub>1c</sub> compared to liraglutide 1.8 mg (see Table 6).

**Table 6. Results at Week 26 in a Trial of RYBELSUS Compared to Liraglutide and Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin or Metformin with SGLT-2i**

	Placebo	Liraglutide 1.8 mg	RYBELSUS 14 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	142	284	285
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	7.9	8.0	8.0
Change at week 26 <sup>b</sup>	-0.2	-1.1	-1.2
Difference from placebo <sup>b</sup> [95% CI]			-1.1 [-1.2 ; -0.9] <sup>c</sup>
Difference from liraglutide <sup>b</sup> [95% CI]			-0.1 [-0.3; 0.0]
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	14	62	68
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	167	168	167
Change at week 26 <sup>b</sup>	-7	-34	-36

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized patients. At week 26, the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 5.6%, 4.2% and 2.5% of patients randomized to placebo, liraglutide 1.8 mg and RYBELSUS 14 mg, respectively. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation (MI). Pattern was defined by randomized treatment and treatment status at week 26. During the trial, additional anti-diabetic medication was initiated as an add on to randomized treatment by 7.7%, 3.2% and 3.5% of patients randomized to placebo, liraglutide 1.8 mg and RYBELSUS 14 mg respectively.

<sup>b</sup>Estimated using an ANCOVA based on data irrespectively of discontinuation of trial product or initiation of rescue medication adjusted for baseline value, background medication and region.

<sup>c</sup>p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

The mean baseline body weight was 93.2 kg, 95.5 kg and 92.9 kg in the placebo, liraglutide 1.8 mg, and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 26 were -0.5 kg, -3.1 kg and -4.4 kg in the placebo, liraglutide 1.8 mg, and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The difference from placebo (95% CI) for RYBELSUS 14 mg was -3.8 kg (-4.7, -3.0). The difference from liraglutide 1.8 mg for RYBELSUS 14 mg was -1.2 (-1.9, -0.6).

Combination in patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment with Metformin alone, Sulfonylurea alone, Basal Insulin alone, or Metformin in Combination with either Sulfonylurea or Basal Insulin

In a 26-week, double-blind trial (NCT02827708), 324 patients with moderate renal impairment (eGFR<sub>CKD-EPI</sub> 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) were randomized to RYBELSUS 14 mg or placebo once daily. RYBELSUS was added to the patient's stable pre-trial antidiabetic regimen. The insulin dose was reduced by 20% at randomization for patients on basal insulin. Dose reduction of insulin and sulfonylurea was allowed in case of hypoglycemia; up titration of insulin was allowed but not beyond the pre-trial dose.

Patients had a mean age of 70 years and 48% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 14 years, and the mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 96% were White, 4% were Black or African American, and 0.3% were Asian; 6.5% identified as Hispanic or Latino ethnicity. 39.5% of patients had an eGFR value of 30 to 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Treatment with RYBELSUS 14 mg once daily for 26 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> from baseline compared to placebo (see Table 7).

**Table 7. Results at Week 26 in a Trial of RYBELSUS Compared to Placebo in Patients With Moderate Renal Impairment**

	Placebo	RYBELSUS 14 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	161	163
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Baseline (mean)	7.9	8.0
Change at week 26 <sup>b</sup>	-0.2	-1.0
Difference from placebo <sup>b</sup> [95% CI]		-0.8 [-1.0; -0.6] <sup>c</sup>
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	23	58
FPG (mg/dL)		
Baseline (mean)	164	164
Change at week 26 <sup>b</sup>	-7	-28

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized patients including patients on rescue medication. At week 26, the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 3.7% and 5.5% of patients randomized to placebo and RYBELSUS 14 mg, respectively. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation (MI). Pattern was defined by randomized treatment and treatment status at week 26. During the trial, additional anti-diabetic medication was initiated as an add on to randomized treatment by 10% and 4.3% of patients randomized to placebo and RYBELSUS 14 mg, respectively.

<sup>b</sup>Estimated using an ANCOVA based on data irrespectively of discontinuation of trial product or initiation of rescue medication adjusted for baseline value, background medication, renal status and region.

<sup>c</sup>p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

The mean baseline body weight was 90.4 kg and 91.3 kg in the placebo and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 26 were -0.9 kg and -3.4 kg in the placebo and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The difference from placebo (95% CI) for RYBELSUS 14 mg was -2.5 kg (-3.2, -1.8).

#### Combination with Insulin with or without Metformin

In a 26-week double blind trial (NCT03021187), 731 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin (basal, basal/bolus or premixed) with or without metformin, were randomized to RYBELSUS 3 mg, 7 mg and 14 mg once daily or placebo once daily. All patients reduced their insulin dose by 20% at randomization to reduce the risk of hypoglycemia. Patients were allowed to increase the insulin dose only up to the starting insulin dose prior to randomization.

Patients had a mean age of 61 years and 54% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 15 years, and the mean BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 51% were White, 7% were Black or African American, and 36% were Asian; 13% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with RYBELSUS 7 mg and 14 mg once daily for 26 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> from baseline compared to placebo once daily (see Table 8).

**Table 8. Results at Week 26 in a Trial of RYBELSUS Compared to Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Insulin alone or with Metformin**

	Placebo	RYBELSUS 7 mg	RYBELSUS 14 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	184	182	181
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	8.2	8.2	8.2
Change at week 26 <sup>b</sup>	-0.1	-0.9	-1.3
Difference from placebo <sup>b</sup>		-0.9	-1.2

[95% CI]		[-1.1; -0.7] <sup>c</sup>	[-1.4; -1.0] <sup>c</sup>
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	7	43	58
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	150	153	150
Change at week 26 <sup>b</sup>	5	-20	-24

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized patients. At week 26, the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 4.3%, 4.4%, and 4.4% of patients randomized to placebo, RYBELSUS 7 mg and RYBELSUS 14 mg, respectively. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation (MI). Pattern was defined by randomized treatment and treatment status at week 26. During the trial, additional anti-diabetic medication was initiated as an add on to randomized treatment by 4.9%, 1.1 % and 2.2% of patients randomized to placebo, RYBELSUS 7mg and RYBELSUS 14 mg, respectively.

<sup>b</sup>Estimated using an ANCOVA based on data irrespectively of discontinuation of trial product or initiation of rescue medication adjusted for baseline value, background medication and region.

<sup>c</sup>p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

The mean baseline body weight was 86.0 kg, 87.1 kg and 84.6 kg in the placebo, RYBELSUS 7 mg, and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 26 were -0.4 kg, -2.4 kg and -3.7 kg in the placebo, RYBELSUS 7 mg, and RYBELSUS 14 mg arms, respectively. The difference from placebo (95% CI) for RYBELSUS 7 mg was -2.0 kg (-3.0, -1.0), and for RYBELSUS 14 mg was -3.3 kg (-4.2, -2.3).

#### 14.4 Cardiovascular Outcomes Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease

PIONEER 6 (NCT02692716) was a multi-center, multi-national, placebo-controlled, double-blind trial. In this trial, 3,183 patients with inadequately controlled type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease were randomized to RYBELSUS 14 mg once daily or placebo for a median observation time of 16 months. The trial compared the risk of a Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) between RYBELSUS 14 mg and placebo when these were added to and used concomitantly with standard of care treatments for diabetes and cardiovascular disease. The primary endpoint, MACE, was the time to first occurrence of a three-part composite outcome which included cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

Patients eligible to enter the trial were; 50 years of age or older and had established, stable, cardiovascular, cerebrovascular, peripheral artery disease, chronic kidney disease or NYHA class II and III heart failure or were 60 years of age or older and had other specified risk factors for cardiovascular disease. In total, 1,797 patients (56.5%) had established cardiovascular disease without chronic kidney disease, 354 patients (11.1%) had chronic kidney disease only, and 544 patients (17.1%) had both cardiovascular disease and kidney disease; 488 patients (15.3%) had cardiovascular risk factors without established cardiovascular disease or chronic kidney disease. The mean age at baseline was 66 years, and 68% were men. The mean duration of diabetes was 14.9 years, and mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 72% were White, 6% were Black or African American, and 20% were Asian; 16% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Concomitant diseases of patients in this trial included, but were not limited to, heart failure (12%), history of ischemic stroke (8%) and history of a myocardial infarction (36%). In total, 99.7% of the patients completed the trial and the vital status was known at the end of the trial for 100%.

For the primary analysis, a Cox proportional hazards model was used to test for non-inferiority of RYBELSUS 14 mg to placebo for time to first MACE using a risk margin of 1.3. Type-1 error was controlled across multiple tests using a hierarchical testing strategy. Non-inferiority to placebo was established, with a hazard ratio equal to 0.79 (95% CI: 0.57, 1.11) over the median observation time of 16-months. The proportion of patients who experienced at least one MACE was 3.8% (61/1591) for RYBELSUS 14 mg and 4.8% (76/1592) for placebo.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RYBELSUS tablets are available as follows:

Tablet Strength	Description	Package Configuration	NDC No.
3 mg	White to light yellow, oval shaped debossed with “3” on one side and “novo” on the other side	Carton of 30 tablets (3 x 10 count blister packs)	0169-4303-13
7 mg	White to light yellow, oval shaped debossed with “7” on one side and “novo” on the other side	Carton of 30 tablets (3 x 10 count blister packs)	0169-4307-13
14 mg	White to light yellow, oval shaped debossed with “14” on one side and “novo” on the other side	Carton of 30 tablets (3 x 10 count blister packs)	0169-4314-13

### *Storage and Handling*

Store at 68° to 77°F (20 to 25°C); excursions permitted to 59° to 86°F (15° to 30°C) [see USP Controlled Room Temperature]. Store and dispense in the original carton.

Store tablet in the original blister card until use to protect tablets from moisture. Store product in a dry place away from moisture.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

### *Risk of Thyroid C-cell Tumors*

Inform patients that semaglutide causes thyroid C-cell tumors in rodents and that the human relevance of this finding has not been determined. Counsel patients to report symptoms of thyroid tumors (e.g., a lump in the neck, hoarseness, dysphagia, or dyspnea) to their physician [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

### *Pancreatitis*

Inform patients of the potential risk for pancreatitis. Instruct patients to discontinue RYBELSUS promptly and contact their physician if pancreatitis is suspected (severe abdominal pain that may radiate to the back, and which may or may not be accompanied by vomiting) [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### *Diabetic Retinopathy Complications*

Inform patients to contact their physician if changes in vision are experienced during treatment with RYBELSUS [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### *Dehydration and Renal Failure*

Advise patients treated with RYBELSUS of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion. Inform patients of the potential risk for worsening renal function and explain the associated signs and symptoms of renal impairment, as well as the possibility of dialysis as a medical intervention if renal failure occurs [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### *Hypersensitivity Reactions*

Inform patients to stop taking RYBELSUS and seek medical advice promptly if symptoms of hypersensitivity reactions occur [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

*Pregnancy*

Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. Advise women to inform their healthcare provider if they are pregnant or intend to become pregnant [see *Use in Specific Populations (8.1), (8.3)*].

*Lactation*

Advise females not to breastfeed during treatment with RYBELSUS [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

*Females and Males of Reproductive Potential*

Discontinue RYBELSUS at least 2 months before a planned pregnancy due to the long washout period for semaglutide [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Manufactured by:  
Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Denmark

For information about RYBELSUS contact:

Novo Nordisk Inc.  
800 Scudders Mill Road  
Plainsboro, NJ 08536  
1-833-457-7455

Date of Issue: January 2020

Version: 2

*RYBELSUS<sup>®</sup> and OZEMPIC<sup>®</sup> are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.*

**PATENT INFORMATION:** <http://www.novonordisk-us.com/products/product-patents.html>

© 2020 Novo Nordisk

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rybelsus 3 mg tablets  
Rybelsus 7 mg tablets  
Rybelsus 14 mg tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Rybelsus 3 mg tablets

Each tablet contains 3 mg semaglutide\*.

### Rybelsus 7 mg tablets

Each tablet contains 7 mg semaglutide\*.

### Rybelsus 14 mg tablets

Each tablet contains 14 mg semaglutide\*.

\*human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue produced in *Saccharomyces cerevisiae* cells by recombinant DNA technology.

### Excipient with known effect

Each tablet, regardless of semaglutide strength, contains 23 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

### Rybelsus 3 mg tablets

White to light yellow, oval shaped tablet (7.5 mm x 13.5 mm) debossed with '3' on one side and 'novo' on the other side.

### Rybelsus 7 mg tablets

White to light yellow, oval shaped tablet (7.5 mm x 13.5 mm) debossed with '7' on one side and 'novo' on the other side.

### Rybelsus 14 mg tablets

White to light yellow, oval shaped tablet (7.5 mm x 13.5 mm) debossed with '14' on one side and 'novo' on the other side.

## 4. CLINICAL PARTICULARS



## 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 due to intolerance or contraindications
- 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.

## 4.2 Posology and method of administration

### Posology

The starting dose of semaglutide is 3 mg once daily for one month. After one month, the dose should be increased to a maintenance dose of 7 mg once daily. After at least one month with a dose of 7 mg once daily, the dose can be increased to a maintenance dose of 14 mg once daily to further improve glycaemic control.

The maximum recommended single daily dose of semaglutide is 14 mg. Taking two 7 mg tablets to achieve the effect of a 14 mg dose has not been studied and is therefore not recommended.

For information on switching between oral and subcutaneous (s.c.) semaglutide, see section 5.2.

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 section 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.

### Special populations

#### *Elderly*

No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients  $\geq 75$  years of age is limited (see section 5.2).

#### *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 severe renal impairment is limited. Semaglutide is not recommended in patients with end-stage renal disease (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 at any time of the day.
- 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 or drinking or taking other oral medicinal products. Waiting less than 30 minutes decreases the absorption of semaglutide (see sections 4.5 and 5.2).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

#### General

Semaglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetic ketoacidosis has been reported in insulin-dependent patients whom had rapid discontinuation or dose reduction of insulin when treatment with a GLP-1 receptor agonist is started (see section 4.2).

There is no therapeutic experience in patients with congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class IV and semaglutide is therefore not recommended in these patients.

There is no therapeutic experience with semaglutide in patients with bariatric surgery.

#### Gastrointestinal effects

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions that can cause dehydration, which in rare cases can lead to a deterioration of renal function (see section 4.8). Patients treated with semaglutide should be advised of the potential risk of dehydration in relation to gastrointestinal side effects and take precautions to avoid fluid depletion.

#### Acute pancreatitis

Acute pancreatitis has been observed with the use of GLP-1 receptor agonists. Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, semaglutide should be discontinued; if confirmed, semaglutide should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

## Hypoglycaemia

Patients treated with semaglutide in combination with a sulfonylurea or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia (see section 4.8). The risk of hypoglycaemia can be lowered by reducing the dose of sulfonylurea or insulin when initiating treatment with semaglutide (see section 4.2).

## Diabetic retinopathy

In patients with diabetic retinopathy treated with insulin and s.c. semaglutide, an increased risk of developing diabetic retinopathy complications has been observed, a risk that cannot be excluded for orally administered semaglutide (see data in section 4.8). Caution should be exercised when using semaglutide in patients with diabetic retinopathy. These patients should be monitored closely and treated according to clinical guidelines. Rapid improvement in glucose control has been associated with a temporary worsening of diabetic retinopathy, but other mechanisms cannot be excluded. Long-term glycaemic control decreases the risk of diabetic retinopathy.

## Treatment response

Compliance with the dosing regimen is recommended for optimal effect of semaglutide. If the treatment response with semaglutide is lower than expected, the treating physician should be aware that the absorption of semaglutide is highly variable and may be minimal (2-4% of patients will not have any exposure), and that the absolute bioavailability of semaglutide is low.

## Sodium content

This medicinal product contains 23 mg sodium per tablet, equivalent to 1% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Semaglutide delays gastric emptying which may influence the absorption of other oral medicinal products.

### Effects of semaglutide on other medicinal products

#### *Thyroxine*

Total exposure (AUC) of thyroxine (adjusted for endogenous levels) was increased by 33% following administration of a single dose of levothyroxine. Maximum exposure ( $C_{max}$ ) was unchanged. Monitoring of thyroid parameters should be considered when treating patients with semaglutide at the same time as levothyroxine.

#### *Warfarin*

Semaglutide did not change the AUC or  $C_{max}$  of R- and S-warfarin following a single dose of warfarin, and the pharmacodynamic effects of warfarin as measured by the international normalised ratio (INR) were not affected in a clinically relevant manner. However, upon initiation of semaglutide treatment in patients on warfarin or other coumarin derivatives, frequent monitoring of INR is recommended.

#### *Rosuvastatin*

AUC of rosuvastatin was increased by 41% [90% CI: 24; 60] when co-administered with semaglutide. Based on the wide therapeutic index of rosuvastatin the magnitude of changes in the exposure is not considered clinically relevant.

#### *Digoxin, oral contraceptives, metformin, furosemide*

No clinically relevant change in AUC or  $C_{max}$  of digoxin, oral contraceptives (containing ethinylestradiol and levonorgestrel), metformin or furosemide was observed when concurrently administered with semaglutide.

Interactions with medicinal products with very low bioavailability (F: 1%) have not been evaluated.

#### Effects of other medicinal products on semaglutide

##### *Omeprazole*

No clinically relevant change in AUC or  $C_{\max}$  of semaglutide was observed when taken with omeprazole.

In a trial investigating the pharmacokinetics of semaglutide co-administered with five other tablets, the AUC of semaglutide decreased by 34% and  $C_{\max}$  by 32%. This suggests that the presence of multiple tablets in the stomach influences the absorption of semaglutide if co-administered at the same time. After administering semaglutide, the patients should wait 30 minutes before taking other oral medicinal products (see section 4.2).

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated 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

In lactating rats, semaglutide, salcaprozate sodium and/or its metabolites were excreted in milk. 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).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Semaglutide has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When it is used in combination with a sulfonylurea or insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

## **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

In 10 phase 3a trials, 5,707 patients were exposed to semaglutide alone or in combination with other glucose-lowering medicinal products. The duration of the treatment ranged from 26 weeks to 78 weeks. The most frequently reported adverse reactions in clinical trials were gastrointestinal disorders, including nausea (very common), diarrhoea (very common) and vomiting (common).

#### Tabulated list of adverse reactions

Table 1 lists adverse reactions identified in all phase 3a trials in patients with type 2 diabetes mellitus (further described in section 5.1). The frequencies of the adverse reactions are based on a pool of the phase 3a trials excluding the cardiovascular outcomes trial.

The reactions are listed below by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as: very common: ( $\geq 1/10$ ); common: ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon: ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare: ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) and very rare: ( $< 1/10,000$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1 Adverse reactions from controlled phase 3a trials**

MedDRA system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
<b>Immunesystem disorders</b>				Anaphylactic reaction
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Hypoglycaemia when used with insulin or sulfonylurea <sup>a</sup>	Hypoglycaemia when used with other oral antidiabetic products <sup>a</sup> Decreased appetite		
<b>Eye disorders</b>		Diabetic retinopathy complications <sup>b</sup>		
<b>Cardiac disorders</b>			Increased heart rate	
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Nausea Diarrhoea	Vomiting Abdominal pain Abdominal distension Constipation Dyspepsia Gastritis Gastro-oesophageal reflux disease Flatulence	Eructation	Acute pancreatitis
<b>Hepatobiliary disorders</b>			Cholelithiasis	
<b>General disorders and administration site conditions</b>		Fatigue		
<b>Investigations</b>		Increased lipase Increased amylase	Weight decreased	

<sup>a</sup>) Hypoglycaemia defined as blood glucose  $< 3.0$  mmol/L or  $< 54$  mg/dL

<sup>b</sup>) Diabetic retinopathy complications is a composite of retinal photocoagulation, treatment with intravitreal agents, vitreous haemorrhage and diabetes-related blindness (uncommon). Frequency is based on the cardiovascular outcomes trial with s.c. semaglutide, but it cannot be excluded that the risk of diabetic retinopathy complications identified also applies to Rybelsus.

#### Description of selected adverse reactions

##### *Hypoglycaemia*

Severe hypoglycaemia was primarily observed when semaglutide was used with a sulfonylurea ( $< 0.1\%$  of subjects,  $< 0.001$  events/patient year) or insulin ( $1.1\%$  of subjects,  $0.013$  events/patient

year). Few episodes (0.1% of subjects, 0.001 events/patient year) were observed with semaglutide in combination with oral antidiabetics other than sulfonylurea.

#### *Gastrointestinal adverse reactions*

Nausea occurred in 15%, diarrhoea in 10%, and vomiting in 7% of patients when treated with semaglutide. Most events were mild to moderate in severity and of short duration. The events led to treatment discontinuation in 4% of subjects. The events were most frequently reported during the first months on treatment.

Acute pancreatitis confirmed by adjudication has been reported in phase 3a trials, semaglutide (<0.1%) and comparator (0.2%). In the cardiovascular outcomes trial the frequency of acute pancreatitis confirmed by adjudication was 0.1% for semaglutide and 0.2% for placebo (see section 4.4.)

#### *Diabetic retinopathy complications*

A 2-year clinical trial with s.c. semaglutide investigated 3,297 patients with type 2 diabetes, with high cardiovascular risk, long duration of diabetes and poorly controlled blood glucose. In this trial, adjudicated events of diabetic retinopathy complications occurred in more patients treated with s.c. semaglutide (3.0%) compared to placebo (1.8%). This was observed in insulin-treated patients with known diabetic retinopathy. The treatment difference appeared early and persisted throughout the trial. Systematic evaluation of diabetic retinopathy complication was only performed in the cardiovascular outcomes trial with s.c. semaglutide. In clinical trials with Rybelsus of up to 18 months duration involving 6,352 patients with type 2 diabetes, adverse events related to diabetic retinopathy were reported in similar proportions in subjects treated with semaglutide (4.2%) and comparators (3.8%).

#### *Immunogenicity*

Consistent with the potential immunogenic properties of medicinal products containing proteins or peptides, patients may develop antibodies following treatment with semaglutide. The proportion of subjects tested positive for anti-semaglutide antibodies at any time point after baseline was low (0.5%) and no subjects had neutralising anti-semaglutide antibodies or anti-semaglutide antibodies with neutralising effect on endogenous GLP-1 at end-of-trial.

#### *Heart rate increase*

Increased heart rate has been observed with GLP-1 receptor agonists. In the phase 3a trials, mean changes of 0 to 4 beats per minute (bpm) from a baseline of 69 to 74 were observed in patients treated with Rybelsus.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

Effects of overdose with semaglutide in clinical studies may be associated with gastrointestinal disorders. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. A prolonged period of observation and treatment of the symptoms may be necessary, taking into account the long half-life of semaglutide of approximately 1 week (see section 5.2). There is no specific antidote for overdose with semaglutide.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues,  
ATC code: A10BJ06

### Mechanism of action

Semaglutide is a GLP-1 analogue with 94% sequence homology to human GLP-1. Semaglutide acts as a GLP-1 receptor agonist that selectively binds to and activates the GLP-1 receptor, the target for native GLP-1.

GLP-1 is a physiological hormone that has multiple actions in glucose and appetite regulation, and in the cardiovascular system. The glucose and appetite effects are specifically mediated via GLP-1 receptors in the pancreas and the brain.

Semaglutide reduces blood glucose in a glucose-dependent manner by stimulating insulin secretion and lowering glucagon secretion when blood glucose is high. The mechanism of blood glucose lowering also involves a minor delay in gastric emptying in the early postprandial phase. During hypoglycaemia, semaglutide diminishes insulin secretion and does not impair glucagon secretion. The mechanism of semaglutide is independent of the route of administration.

Semaglutide reduces body weight and body fat mass through lowered energy intake, involving an overall reduced appetite. In addition, semaglutide reduces the preference for high fat foods.

GLP-1 receptors are expressed in the heart, vasculature, immune system and kidneys. Semaglutide has a beneficial effect on plasma lipids, lowers systolic blood pressure and reduces inflammation in clinical studies. In animal studies, semaglutide attenuates the development of atherosclerosis by preventing aortic plaque progression and reducing inflammation in the plaque.

### Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic evaluations described below were performed with orally administered semaglutide after 12 weeks of treatment.

#### *Fasting and postprandial glucose*

Semaglutide reduces fasting and postprandial glucose concentrations. In patients with type 2 diabetes, treatment with semaglutide resulted in a relative reduction compared to placebo of 22% [13; 30] for fasting glucose and 29% [19; 37] for postprandial glucose.

#### *Glucagon secretion*

Semaglutide lowers the postprandial glucagon concentrations. In patients with type 2 diabetes, semaglutide resulted in the following relative reductions in glucagon compared to placebo: postprandial glucagon response of 29% [15; 41].

#### *Gastric emptying*

Semaglutide causes a minor delay in early postprandial gastric emptying, with paracetamol exposure ( $AUC_{0-1h}$ ) 31% [13; 46] lower in the first hour after the meal, thereby reducing the rate at which glucose appears in the circulation postprandially.

#### *Fasting and postprandial lipids*

Semaglutide compared to placebo lowered fasting triglyceride and very-low-density lipoproteins (VLDL) cholesterol concentrations by 19% [8; 28] and 20% [5; 33], respectively. The postprandial triglyceride and VLDL cholesterol response to a high fat meal was reduced by 24% [9; 36] and 21% [7; 32], respectively. ApoB48 was reduced both in fasting and postprandial state by 25% [2; 42] and 30% [15; 43], respectively.

### Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of Rybelsus have been evaluated in eight global randomised controlled phase 3a trials. In seven trials, the primary objective was the assessment of the glycaemic efficacy; in one trial, the primary objective was the assessment of cardiovascular outcomes.

The trials included 8,842 randomised patients with type 2 diabetes (5,169 treated with semaglutide), including 1,165 patients with moderate renal impairment. Patients had an average age of 61 years (range 18 to 92 years), with 40% of patients  $\geq 65$  years of age and 8%  $\geq 75$  years of age. The efficacy of semaglutide was compared with placebo or active controls (sitagliptin, empagliflozin and liraglutide).

The efficacy of semaglutide was not impacted by baseline age, gender, race, ethnicity, body weight, BMI, diabetes duration, upper gastrointestinal disease and level of renal function.

#### *PIONEER 1 – Monotherapy*

In a 26-week double-blind trial, 703 patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise were randomised to semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg or placebo once daily.

**Table 2 Results of a 26-week monotherapy trial comparing semaglutide with placebo (PIONEER 1)**

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Full analysis set (N)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline	8.0	8.0	7.9
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.2	-1.4	-0.3
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0.9 [-1.1; -0.6]*	-1.1 [-1.3; -0.9]*	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>FPG (mmol/L)</b>			
Baseline	9.0	8.8	8.9
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.5	-1.8	0.2
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1.4 [-1.9; -0.8] <sup>§</sup>	-1.6 [-2.1; -1.2] <sup>§</sup>	-
<b>Body weight (kg)</b>			
Baseline	89.0	88.1	88.6
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.3	-3.7	-1.4
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0.9 [-1.9; 0.1]	-2.3 [-3.1; -1.5]*	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. § p<0.05, not controlled for multiplicity; for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio.

#### *PIONEER 2 – Semaglutide vs. empagliflozin, both in combination with metformin*

In a 52-week open-label trial, 822 patients with type 2 diabetes were randomised to semaglutide 14 mg once daily or empagliflozin 25 mg once daily, both in combination with metformin.

**Table 3 Results of a 52-week trial comparing semaglutide with empagliflozin (PIONEER 2)**

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Full analysis set (N)	411	410
<b>Week 26</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Baseline	8.1	8.1
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.3	-0.9
Difference from empagliflozin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.4 [-0.6; -0.3]*	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	67 <sup>§</sup>	40



<b>FPG (mmol/L)</b>		
Baseline	9.5	9.7
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.0	-2.0
Difference from empagliflozin <sup>1</sup> [95% CI]	0.0 [-0.2; 0.3]	-
<b>Body weight (kg)</b>		
Baseline	91.9	91.3
Change from baseline <sup>1</sup>	-3.8	-3.7
Difference from empagliflozin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.1 [-0.7; 0.5]	-
<b>Week 52</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.3	-0.9
Difference from empagliflozin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.4 [-0.5; -0.3] <sup>§</sup>	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Body weight (kg)</b>		
Change from baseline <sup>1</sup>	-3.8	-3.6
Difference from empagliflozin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.2 [-0.9; 0.5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. <sup>§</sup> p<0.05, not controlled for multiplicity; for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio.

### PIONEER 3 – Semaglutide vs. sitagliptin, both in combination with metformin or metformin with sulfonylurea

In a 78-week, double-blind, double-dummy trial, 1,864 patients with type 2 diabetes were randomised to semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg or sitagliptin 100 mg once daily, all in combination with metformin alone or metformin and sulfonylurea. Reductions in HbA<sub>1c</sub> and body weight were sustained throughout the trial duration of 78 weeks.

**Table 4 Results of a 78-week trial comparing semaglutide with sitagliptin (PIONEER 3)**

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Full analysis set (N)	465	465	467
<b>Week 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline	8.4	8.3	8.3
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.0	-1.3	-0.8
Difference from sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.3 [-0.4; -0.1] <sup>*</sup>	-0.5 [-0.6; -0.4] <sup>*</sup>	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>FPG (mmol/L)</b>			
Baseline	9.4	9.3	9.5
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.2	-1.7	-0.9
Difference from sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.3 [-0.6; 0.0]	-0.8 [-1.1; -0.5] <sup>§</sup>	-
<b>Body weight (kg)</b>			
Baseline	91.3	91.2	90.9
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.2	-3.1	-0.6
Difference from sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-1.6 [-2.0; -1.1] <sup>*</sup>	-2.5 [-3.0; -2.0] <sup>*</sup>	-
<b>Week 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Change from baseline <sup>1</sup>	-0.8	-1.1	-0.7
Difference from sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-0.1 [-0.3; 0.0]	-0.4 [-0.6; -0.3] <sup>§</sup>	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Body weight (kg)</b>			
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.7	-3.2	-1.0
Difference from sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-1.7 [-2.3; -1.0] <sup>§</sup>	-2.1 [-2.8; -1.5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. § p<0.05, not controlled for multiplicity; for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio.

***PIONEER 4 – Semaglutide vs. liraglutide and placebo, all in combination with metformin or metformin with an SGLT2 inhibitor***

In a 52-week double-blind, double-dummy trial, 711 patients with type 2 diabetes were randomised to semaglutide 14 mg, liraglutide 1.8 mg s.c. injection or placebo once daily, all in combination with metformin or metformin and an SGLT2 inhibitor.

**Table 5 Results of a 52-week trial comparing semaglutide with liraglutide and placebo (PIONEER 4)**

	<b>Semaglutide 14 mg</b>	<b>Liraglutide 1.8 mg</b>	<b>Placebo</b>
Full analysis set (N)	285	284	142
<b>Week 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline	8.0	8.0	7.9
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.2	-1.1	-0.2
Difference from liraglutide <sup>1</sup> [95% CI]	-0.1 [-0.3; 0.0]	-	-
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1.1 [-1.2; -0.9]*	-	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>FPG (mmol/L)</b>			
Baseline	9.3	9.3	9.2
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.0	-1.9	-0.4
Difference from liraglutide <sup>1</sup> [95% CI]	-0.1 [-0.4; 0.1]	-	-
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1.6 [-2.0; -1.3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Body weight (kg)</b>			
Baseline	92.9	95.5	93.2
Change from baseline <sup>1</sup>	-4.4	-3.1	-0.5
Difference from liraglutide <sup>1</sup> [95% CI]	-1.2 [-1.9; -0.6]*	-	-
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-3.8 [-4.7; -3.0]*	-	-
<b>Week 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.2	-0.9	-0.2
Difference from liraglutide <sup>1</sup> [95% CI]	-0.3 [-0.5; -0.1] <sup>§</sup>	-	-
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1.0 [-1.2; -0.8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Body weight (kg)</b>			
Change from baseline <sup>1</sup>	-4.3	-3.0	-1.0
Difference from liraglutide <sup>1</sup> [95% CI]	-1.3 [-2.1; -0.5] <sup>§</sup>	-	-
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-3.3 [-4.3; -2.4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. § p<0.05, not controlled for multiplicity; for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio. <sup>a</sup> vs placebo.

***PIONEER 5 – Semaglutide vs. placebo, both in combination with basal insulin alone, metformin and basal insulin or metformin and/or sulfonylurea, in patients with moderate renal impairment***

In a 26-week double-blind trial, 324 patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) were randomised to semaglutide 14 mg or placebo once daily. Trial product was added to the patient's stable pre-trial antidiabetic regimen.

**Table 6 Results of a 26-week trial comparing semaglutide with placebo in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5)**

	<b>Semaglutide 14 mg</b>	<b>Placebo</b>

Full analysis set (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Baseline	8.0	7.9
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.0	-0.2
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0.8 [-1.0; -0.6]*	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>FPG (mmol/L)</b>		
Baseline	9.1	9.1
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.5	-0.4
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1.2 [-1.7; -0.6] <sup>§</sup>	-
<b>Body weight (kg)</b>		
Baseline	91.3	90.4
Change from baseline <sup>1</sup>	-3.4	-0.9
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2.5 [-3.2; -1.8]*	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. § p<0.05, not controlled for multiplicity; for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio.

***PIONEER 7 – Semaglutide vs. sitagliptin, both in combination with metformin, SGLT2 inhibitors, sulfonylurea or thiazolidinediones. Flexible-dose-adjustment trial***

In a 52-week open-label trial, 504 patients with type 2 diabetes were randomised to semaglutide (flexible dose adjustment of 3 mg, 7 mg, and 14 mg once daily) or sitagliptin 100 mg once daily, all in combination with 1-2 oral glucose-lowering medicinal products (metformin, SGLT2 inhibitors, sulfonylurea or thiazolidinediones). The dose of semaglutide was adjusted every 8 weeks based on patient's glycaemic response and tolerability. The sitagliptin 100 mg dose was fixed. The efficacy and safety of semaglutide were evaluated at week 52.

At week 52, the proportion of patients on treatment with semaglutide 3 mg, 7 mg and 14 mg was approximately 10%, 30% and 60%, respectively.

**Table 7 Results of a 52-week flexible-dose-adjustment trial comparing semaglutide with sitagliptin (PIONEER 7)**

	<b>Semaglutide Flexible dose</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>
Full analysis set (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Baseline	8.3	8.3
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7.0% <sup>1</sup>	58*	25
<b>Body weight (kg)</b>		
Baseline	88.9	88.4
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.6	-0.7
Difference from sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-1.9 [-2.6; -1.2]*	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation (16.6% of the patients with semaglutide flexible dose and 9.2% with sitagliptin, where 8.7% and 4.0%, respectively, were due to AEs) or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity (for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio).

***PIONEER 8 – Semaglutide vs. placebo, both in combination with insulin with or without metformin***

In a 52-week double-blind trial, 731 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin (basal, basal/bolus or premixed) with or without metformin were randomised to semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg or placebo once daily.

**Table 8 Results of a 52-week trial comparing semaglutide with placebo in combination with insulin (PIONEER 8)**

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Full analysis set (N)	182	181	184
<b>Week 26 (insulin dose capped to baseline level)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline	8.2	8.2	8.2
Change from baseline <sup>1</sup>	-0.9	-1.3	-0.1
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0.9 [-1.1; -0.7]*	-1.2 [-1.4; -1.0]*	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>FPG (mmol/L)</b>			
Baseline	8.5	8.3	8.3
Change from baseline <sup>1</sup>	-1.1	-1.3	0.3
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1.4 [-1.9; -0.8] <sup>§</sup>	-1.6 [-2.2; -1.1] <sup>§</sup>	-
<b>Body weight (kg)</b>			
Baseline	87.1	84.6	86.0
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.4	-3.7	-0.4
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2.0 [-3.0; -2.0]*	-3.3 [-4.2; -2.3]*	-
<b>Week 52 (uncapped insulin dose)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Change from baseline <sup>1</sup>	-0.8	-1.2	-0.2
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0.6 [-0.8; -0.4] <sup>§</sup>	-0.9 [-1.1; -0.7] <sup>§</sup>	-
<b>Patients (%) achieving HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Body weight (kg)</b>			
Change from baseline <sup>1</sup>	-2.0	-3.7	0.5
Difference from placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2.5 [-3.6; -1.4] <sup>§</sup>	-4.3 [-5.3; -3.2] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Irrespective of treatment discontinuation or initiation of rescue medication (pattern mixture model using multiple imputation). \* p<0.001 (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. § p<0.05, not controlled for multiplicity; for 'Patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7.0%', the p-value is for the odds ratio. + The total daily insulin dose was statistically significantly lower with semaglutide than with placebo at week 52.

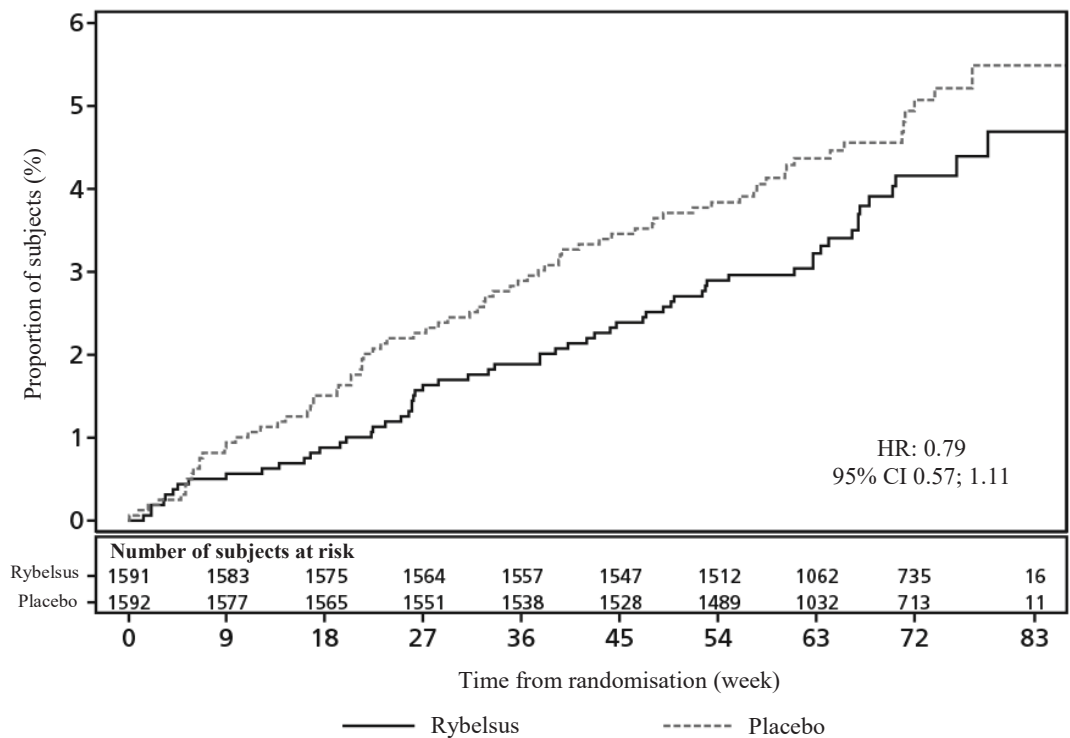
### Cardiovascular evaluation

In a double-blind trial (PIONEER 6), 3,183 patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk were randomised to Rybelsus 14 mg once daily or placebo in addition to standard-of-care. The median observation period was 16 months.

The primary endpoint was time from randomisation to first occurrence of a major adverse cardiovascular event (MACE): cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke.

Patients eligible to enter the trial were: 50 years of age or older and with established cardiovascular disease and/or chronic kidney disease, or 60 years of age or older and with cardiovascular risk factors only. In total, 1,797 patients (56.5%) had established cardiovascular disease without chronic kidney disease, 354 (11.1%) had chronic kidney disease only and 544 (17.1%) had both cardiovascular disease and kidney disease. 488 patients (15.3%) had cardiovascular risk factors only. The mean age at baseline was 66 years, and 68% of the patients were men. The mean duration of diabetes was 14.9 years and the mean BMI was 32.2 kg/m<sup>2</sup>. Medical history included stroke (11.7%) and myocardial infarction (36.1%).

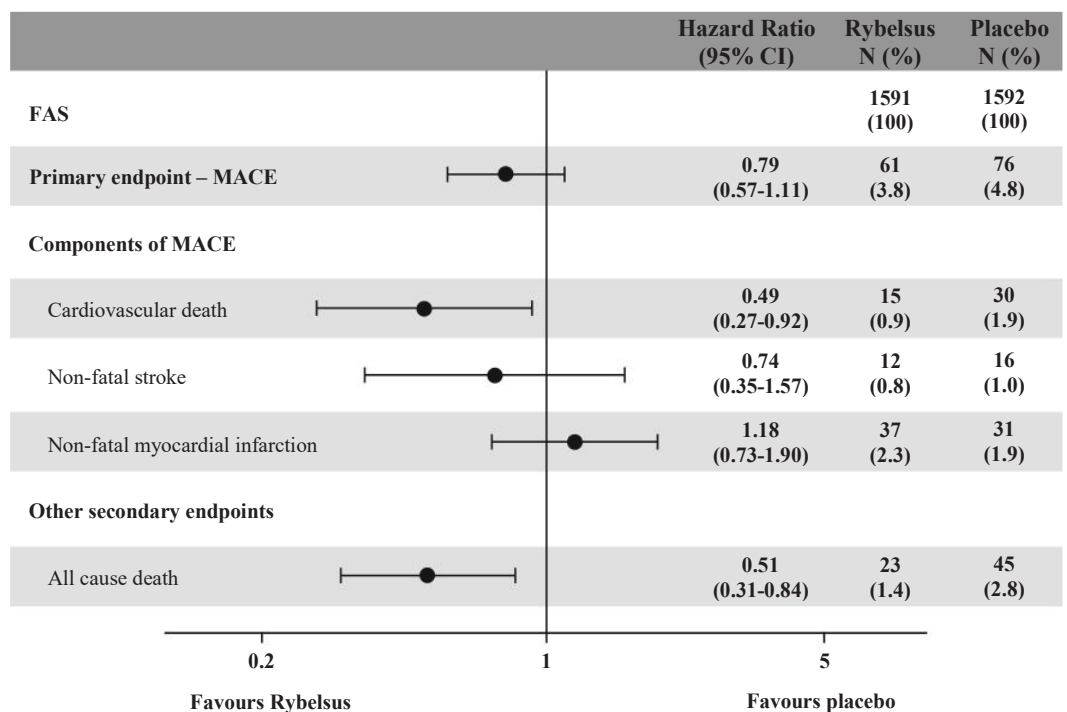
The total number of first MACE was 137: 61 (3.8%) with semaglutide and 76 (4.8%) with placebo. The analysis of time to first MACE resulted in a HR of 0.79 [0.57; 1.11]<sub>95% CI</sub>.



Cumulative incidence plot of primary outcome (a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) with non-cardiovascular death as competing risk.  
Abbreviations: CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio

**Figure 1 Cumulative incidence of first occurrence of MACE in PIONEER 6**

The treatment effect for the primary composite endpoint and its components in the PIONEER 6 trial is shown in Figure 2.



**Figure 2 Treatment effect for the primary composite endpoint, its components and all cause death (PIONEER 6)**

Body weight

By end-of-treatment, 27-45% of the patients had achieved a weight loss of  $\geq 5\%$  and 6-16% had achieved a weight loss of  $\geq 10\%$  with semaglutide, compared with 12-29% and 2-8%, respectively, with the active comparators.

### Blood pressure

Treatment with semaglutide had reduced systolic blood pressure by 2-6 mmHg.

### 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**

### Absorption

Orally administered semaglutide has a low absolute bioavailability and a variable absorption. Daily administration according to the recommended posology in combination with a long half-life reduces day-to-day fluctuation of the exposure.

The pharmacokinetics of semaglutide have been extensively characterised in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. Following oral administration, maximum plasma concentration of semaglutide occurred 1 hour post dose. Steady-state exposure was reached after 4–5 weeks of once-daily administration. In patients with type 2 diabetes, the average steady-state concentrations were approximately 6.7 nmol/L and 14.6 nmol/L with semaglutide 7 mg and 14 mg, respectively; with 90% of subjects treated with semaglutide 7 mg having an average concentration between 1.7 and 22.7 nmol/L and 90% of subjects treated with semaglutide 14 mg having an average concentration between 3.7 and 41.3 nmol/L. Systemic exposure of semaglutide increased in a dose-proportional manner.

Based on *in vitro* data, salcaprozate sodium facilitates absorption of semaglutide. The absorption of semaglutide predominantly occurs in the stomach.

The estimated bioavailability of semaglutide is approximately 1% following oral administration. The between-subject variability in absorption was high (coefficient of variation was approximately 100%). The estimation of the within-subject variability in bioavailability was not reliable.

Absorption of semaglutide is decreased if taken with food or large volumes of water. A longer post-dose fasting period results in higher absorption.

### Distribution

The estimated absolute volume of distribution is approximately 8 L in subjects with type 2 diabetes. Semaglutide is extensively bound to plasma proteins (>99%).

### Biotransformation

Semaglutide is metabolised through proteolytic cleavage of the peptide backbone and sequential beta-oxidation of the fatty acid sidechain. The enzyme neutral endopeptidase (NEP) is expected to be involved in the metabolism of semaglutide.

### Elimination

The primary excretion routes of semaglutide-related material are via the urine and faeces. Approximately 3% of the absorbed dose is excreted as intact semaglutide via the urine.

With an elimination half-life of approximately 1 week, semaglutide will be present in the circulation for about 5 weeks after the last dose. The clearance of semaglutide in patients with type 2 diabetes is approximately 0.04 L/h.

#### Switching between oral and subcutaneous (s.c.) administration

The effect of switching between oral and s.c. semaglutide cannot easily be predicted because of the high pharmacokinetic variability of oral semaglutide. Exposure after oral semaglutide 14 mg once daily is comparable to s.c. semaglutide 0.5 mg once weekly. An oral dose equivalent to 1.0 mg of s.c. semaglutide has not been established.

#### Special populations

##### *Elderly*

Age had no effect on the pharmacokinetics of semaglutide based on data from clinical trials, which studied patients up to 92 years of age.

##### *Gender*

Gender had no clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of semaglutide.

##### *Race and ethnicity*

Race (White, Black or African-American, Asian) and ethnicity (Hispanic or Latino, not Hispanic or Latino) had no effect on the pharmacokinetics of semaglutide.

##### *Body weight*

Body weight had an effect on the exposure of semaglutide. Higher body weight was associated with lower exposure. Semaglutide provided adequate systemic exposure over the body weight range of 40-188 kg evaluated in the clinical trials.

##### *Renal impairment*

Renal impairment did not impact the pharmacokinetics of semaglutide in a clinically relevant manner. The pharmacokinetics of semaglutide were evaluated in patients with mild, moderate or severe renal impairment and patients with end-stage renal disease on dialysis compared with subjects with normal renal function in a study with 10 consecutive days of once-daily doses of semaglutide. This was also shown for subjects with type 2 diabetes and renal impairment based on data from phase 3a studies.

##### *Hepatic impairment*

Hepatic impairment did not impact the pharmacokinetics of semaglutide in a clinically relevant manner. The pharmacokinetics of semaglutide were evaluated in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment compared with subjects with normal hepatic function in a study with 10 consecutive days of once-daily doses of semaglutide.

##### *Upper GI tract disease*

Upper GI tract disease (chronic gastritis and/or gastroesophageal reflux disease) did not impact the pharmacokinetics of semaglutide in a clinically relevant manner. The pharmacokinetics were evaluated in patients with type 2 diabetes with or without upper GI tract disease dosed for 10 consecutive days with once-daily doses of semaglutide. This was also shown for subjects with type 2 diabetes and upper GI tract disease based on data from phase 3a studies.

##### *Paediatric population*

Semaglutide has not been studied in paediatric patients.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity or genotoxicity.

Non-lethal thyroid C-cell tumours observed in rodents are a class effect for GLP-1 receptor agonists. In 2-year carcinogenicity studies in rats and mice, semaglutide caused thyroid C-cell tumours at clinically relevant exposures. No other treatment-related tumours were observed. The rodent C-cell tumours are caused by a non-genotoxic, specific GLP-1 receptor mediated mechanism to which rodents are particularly sensitive. The relevance for humans is considered to be low, but cannot be completely excluded.

In fertility studies in rats, semaglutide did not affect mating performance or male fertility. In female rats, an increase in oestrous cycle length and a small reduction in *corpora lutea* (ovulations) were observed at doses associated with maternal body weight loss.

In embryo-foetal development studies in rats, semaglutide caused embryotoxicity below clinically relevant exposures. Semaglutide caused marked reductions in maternal body weight and reductions in embryonic survival and growth. In foetuses, major skeletal and visceral malformations were observed, including effects on long bones, ribs, vertebrae, tail, blood vessels and brain ventricles. Mechanistic evaluations indicated that the embryotoxicity involved a GLP-1 receptor mediated impairment of the nutrient supply to the embryo across the rat yolk sac. Due to species differences in yolk sac anatomy and function, and due to the lack of GLP-1 receptor expression in the yolk sac of non-human primates, this mechanism is considered unlikely to be of relevance to humans. However, a direct effect of semaglutide on the foetus cannot be excluded.

In developmental toxicity studies in rabbits and cynomolgus monkeys, increased pregnancy loss and slightly increased incidence of foetal abnormalities were observed at clinically relevant exposures. The findings coincided with marked maternal body weight loss of up to 16%. Whether these effects are related to the decreased maternal food consumption as a direct GLP-1 effect is unknown.

Postnatal growth and development were evaluated in cynomolgus monkeys. Infants were slightly smaller at delivery, but recovered during the lactation period.

In juvenile rats, semaglutide caused delayed sexual maturation in both males and females. These delays had no impact upon fertility and reproductive capacity of either sex, or on the ability of the females to maintain pregnancy.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Salcaprozate sodium  
Povidone K90  
Cellulose, microcrystalline  
Magnesium stearate

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

30 months.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original blister package in order to protect from light and moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.



## **6.5 Nature and contents of container**

Alu/Alu blisters.

Pack sizes of 3 mg tablets: 10, 30, 60 and 90 tablets.

Pack sizes of 7 mg tablets: 30, 60 and 90 tablets.

Pack sizes of 14 mg tablets: 30, 60 and 90 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

EU/1/20/1430/001  
EU/1/20/1430/002  
EU/1/20/1430/003  
EU/1/20/1430/004  
EU/1/20/1430/005  
EU/1/20/1430/006  
EU/1/20/1430/007  
EU/1/20/1430/008  
EU/1/20/1430/009  
EU/1/20/1430/010

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 03 April 2020

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Novo Nordisk A/S  
Hallas Allé  
DK-4400 Kalundborg  
Denmark

Hovione FarmaCiencia S.A.  
Quinta Sao Pedro, Sete Casas  
PT-2674-506 Loures  
Portugal

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2800 Bagsværd  
Denmark

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to medical prescription.

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

• **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

• **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rybelsus 3 mg tablets  
semaglutide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE**

Each tablet contains 3 mg of semaglutide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains sodium.  
See package leaflet for further information

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

10 tablets  
30 tablets  
60 tablets  
90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use  
Oral use  
How to take Rybelsus  
Take on an empty stomach at any time of the day  
Take the tablet whole with a sip of water (up to 120 ml). Do not split, crush or chew  
Wait at least 30 minutes before eating, drinking or taking any other oral medicines

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in the original blister package in order to protect from light and moisture

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS**

EU/1/20/1430/001 10 tablets  
EU/1/20/1430/002 30 tablets  
EU/1/20/1430/003 60 tablets  
EU/1/20/1430/004 90 tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Rybelsus 3 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTERS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rybelsus 3 mg tablets  
semaglutide

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**



**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rybelsus 7 mg tablets  
semaglutide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE**

Each tablet contains 7 mg of semaglutide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains sodium.  
See package leaflet for further information

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 tablets  
60 tablets  
90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use  
Oral use  
How to take Rybelsus  
Take on an empty stomach at any time of the day  
Take the tablet whole with a sip of water (up to 120 ml). Do not split, crush or chew  
Wait at least 30 minutes before eating, drinking or taking any other oral medicines

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in the original blister package in order to protect from light and moisture

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS**

EU/1/20/1430/005 30 tablets  
EU/1/20/1430/006 60 tablets  
EU/1/20/1430/007 90 tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Rybelsus 7 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTERS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rybelsus 7 mg tablets  
semaglutide

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rybelsus 14 mg tablets  
semaglutide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE**

Each tablet contains 14 mg of semaglutide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains sodium.  
See package leaflet for further information

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 tablets  
60 tablets  
90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use  
Oral use  
How to take Rybelsus  
Take on an empty stomach at any time of the day  
Take the tablet whole with a sip of water (up to 120 ml). Do not split, crush or chew  
Wait at least 30 minutes before eating, drinking or taking any other oral medicines

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in the original blister package in order to protect from light and moisture

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS**

EU/1/20/1430/008 30 tablets  
EU/1/20/1430/009 60 tablets  
EU/1/20/1430/010 90 tablets

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Rybelsus 14 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTERS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rybelsus 14 mg tablets  
semaglutide

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## Package leaflet: Information for the patient

**Rybelsus 3 mg tablets**  
**Rybelsus 7 mg tablets**  
**Rybelsus 14 mg tablets**  
semaglutide

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

### What is in this leaflet

1. What Rybelsus is and what it is used for
2. What you need to know before you take Rybelsus
3. How to take Rybelsus
4. Possible side effects
5. How to store Rybelsus
6. Contents of the pack and other information

#### 1. What Rybelsus is and what it is used for

Rybelsus contains the active substance semaglutide. It is a medicine that is used to lower blood sugar levels.

Rybelsus is used to treat adults (aged 18 years and older) with type 2 diabetes when diet and exercise is not enough:

- on its own – when you cannot use metformin (another diabetes medicine) or
- with other medicines for diabetes – when the other medicines are not enough to control your blood sugar levels. These may be medicines you take by mouth or inject such as insulin.

It is important that you continue with your diet and exercise plan as agreed with your doctor, pharmacist or nurse.

#### What is type 2 diabetes?

Type 2 diabetes is a condition in which your body does not make enough insulin, and the insulin that your body makes does not lower your blood sugar the way it should. In some cases, your body can produce too much blood sugar. If your blood sugar increases and remains high over a long period of time, this can lead to harmful effects such as heart problems, kidney disease, eye disorders and poor circulation in your limbs. That is why it is important to keep your blood sugar levels within a normal range.

#### 2. What you need to know before you take Rybelsus

##### Do not take Rybelsus



- if you are allergic to semaglutide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Rybelsus.

#### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, record the name and the lot number (included on the outer cartons and blister) of the medicine you are taking and provide this information when reporting any side effects.

#### General:

This medicine is not the same as insulin and you should not use it if:

- you have type 1 diabetes (your body does not produce any insulin)
- you develop diabetic ketoacidosis. This is a complication of diabetes with high blood sugar, breathing difficulty, confusion, excessive thirst, a sweet smell to the breath or a sweet or metallic taste in the mouth.

#### Stomach and gut problems

During treatment with this medicine, you may feel sick (nausea) or be sick (vomiting), or have diarrhoea. These side effects can cause dehydration (loss of fluids). It is important that you drink enough fluids to prevent dehydration. This is especially important if you have kidney problems. Talk to your doctor if you have any questions or concerns.

#### Severe and on-going stomach pain which could be due to an inflamed pancreas

If you have severe and on-going pain in the stomach area – see a doctor straight away as this could be a sign of inflamed pancreas (acute pancreatitis).

#### Low blood sugar (hypoglycaemia)

Taking a sulfonylurea medicine or insulin with Rybelsus might increase the risk of getting low blood sugar (hypoglycaemia). See section 4 for the warning signs of low blood sugar levels.

Your doctor may ask you to test your blood sugar levels. This will help to decide if the dose of the sulfonylurea or insulin needs to be changed to reduce the risk of low blood sugar.

#### Diabetic eye disease (retinopathy)

Fast improvements in blood sugar control may lead to a temporary worsening of diabetic eye disease. If you have diabetic eye disease and get eye problems while taking this medicine, talk to your doctor.

#### Treatment response

If the treatment response with semaglutide is lower than expected, this may be due to low absorption caused by variability in absorption and low absolute bioavailability. You should follow the instructions given in section 3 for optimal effect of semaglutide.

### **Children and adolescents**

This medicine is not recommended in children and adolescents aged under 18 years as the safety and efficacy in this age group have not been established.

### **Other medicines and Rybelsus**

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using medicines containing any of the following:

- levothyroxine which is used for thyroid disease. This is because your doctor may need to check your thyroid levels if you are taking Rybelsus together with levothyroxine.

- warfarin or similar medicines taken by mouth to reduce blood clotting (oral anti-coagulants). You may need frequent blood tests to check how quickly your blood clots.
- If you are using insulin, your doctor will tell you how to reduce the dose of insulin and will recommend you to monitor your blood sugar more frequently, in order to avoid hyperglycaemia (high blood sugar) and diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes that occurs when the body is unable to breakdown glucose because there is not enough insulin).

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

This medicine should not be used during pregnancy, as it is not known if it affects your unborn baby. Therefore, use of contraception is recommended while taking this medicine. If you wish to become pregnant, discuss how to change your treatment with your doctor as you should stop using this medicine at least 2 months in advance. If you become pregnant while using this medicine, talk to your doctor straight away, as your treatment will need to be changed.

Do not use this medicine if you are breast-feeding, as it is unknown if it passes into breast milk.

### **Driving and using machines**

If you use this medicine in combination with a sulfonylurea or insulin, low blood sugar (hypoglycaemia) may occur which may reduce your ability to concentrate. Do not drive or use machines if you get any signs of low blood sugar. See section 2, 'Warning and precautions' for information on increased risk of low blood sugar and section 4 for the warning signs of low blood sugar. Talk to your doctor for further information.

### **Rybelsus contains sodium**

This medicine contains 23 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each tablet. This is equivalent to 1% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

## **3. How to take Rybelsus**

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

### **How much to take**

- The starting dose is one 3 mg tablet once a day for one month.
- After one month, your doctor will increase your dose to 7 mg once a day.
- Your doctor may increase your dose to 14 mg once a day if your blood sugar is not controlled well enough with a dose of 7 mg once a day.

Your doctor will prescribe the strength that is right for you. Do not change your dose unless your doctor has told you so. It is not recommended to take two 7 mg tablets to get the effect of one 14 mg tablet, as this has not been studied.

### **Taking this medicine**

- Take your Rybelsus tablet on an empty stomach at any time of the day.
- Swallow your Rybelsus tablet whole with a sip of water (up to 120 ml). Do not split, crush or chew the tablet, as it is not known if it affects absorption of semaglutide.
- After taking your Rybelsus tablet wait at least 30 minutes before having your first meal or drink of the day or taking other oral medicines. Waiting less than 30 minutes lowers the absorption of semaglutide.

### **If you take more Rybelsus than you should**

If you take more Rybelsus than you should, talk to your doctor straight away. You may get side effects such as feeling sick (nausea).

### **If you forget to take Rybelsus**

If you forget to take a dose, skip the missed dose and just take your normal dose the next day.

### **If you stop taking Rybelsus**

Do not stop using this medicine without talking to your doctor. If you stop using it, your blood sugar levels may increase.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

### **Serious side effects**

**Common** (may affect up to 1 in 10 people)

- complications of diabetic eye disease (retinopathy). You should tell your doctor if you get eye problems, such as changes in vision, during treatment with this medicine.

**Rare** (may affect up to 1 in 1,000 people)

- serious allergic reactions (anaphylactic reactions). You must get immediate medical help and inform your doctor straight away if you get symptoms such as breathing problems, swelling of face and throat, wheezing, fast heartbeat, pale and cold skin, feeling dizzy or weak.
- inflamed pancreas (acute pancreatitis) which could cause severe pain in the stomach and back which does not go away. You should see a doctor immediately if you experience such symptoms.

### **Other side effects**

**Very common** (may affect more than 1 in 10 people)

- feeling sick (nausea) – this usually goes away over time
- diarrhoea – this usually goes away over time
- low blood sugar (hypoglycaemia) when this medicine is used with medicines that contain a sulfonylurea or insulin. Your doctor may reduce your dose of these medicines before you start using this medicine.

The warning signs of low blood sugar may come on suddenly. They can include: cold sweat, cool pale skin, headache, fast heartbeat, feeling sick (nausea) or very hungry, changes in vision, feeling sleepy or weak, feeling nervous, anxious or confused, difficulty concentrating or shaking.

Your doctor will tell you how to treat low blood sugar and what to do if you notice these warning signs.

**Common** (may affect up to 1 in 10 people)

- low blood sugar (hypoglycaemia) when this medicine is used with oral diabetes medicine other than sulfonylurea or insulin
- being sick (vomiting)
- upset stomach or indigestion
- inflamed stomach ('gastritis') – the signs include stomach ache, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting)
- reflux or heartburn – also called 'gastro-esophageal reflux disease'
- stomach pain
- bloating of the stomach
- constipation
- tiredness
- less appetite
- gas (flatulence)

- increase of pancreatic enzymes (such as lipase and amylase) shown in blood tests.

**Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people)

- weight loss
- gallstones
- burping
- fast pulse.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How to store Rybelsus**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package in order to protect from light and moisture. This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

**6. Contents of the pack and other information**

**What Rybelsus contains**

- The active substance is semaglutide. Each tablet contains 3, 7 or 14 mg semaglutide.
- The other ingredients are salcaprozate sodium, povidone K90, cellulose microcrystalline, magnesium stearate.

**What Rybelsus looks like and contents of the pack**

Rybelsus 3 mg tablets are white to light yellow and oval shaped (7.5 mm x 13.5 mm). They have '3' on one side and 'novo' on the other side.

Rybelsus 7 mg tablets are white to light yellow and oval shaped (7.5 mm x 13.5 mm). They have '7' on one side and 'novo' on the other side.

Rybelsus 14 mg tablets are white to light yellow and oval shaped (7.5 mm x 13.5 mm). They have '14' on one side and 'novo' on the other side.

The 3 mg tablets are available in alu/alu blister cards in pack sizes of 10, 30, 60 and 90 tablets.

The 7 mg and 14 mg tablets are available in alu/alu blister cards in pack sizes of 30, 60 and 90 tablets.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

**Marketing Authorisation Holder and Manufacturer**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**This leaflet was last revised in**

### **Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Company Core Data Sheet

**Rybelsus®**

**CCDS**

**Author**





リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社



## 目次

	ページ
目次 .....	2
表目次 .....	2
1.7.1 同種同効品一覧表 .....	3
1.7.2 同種同効品の添付文書 .....	4
1.7.2.1 ビクトーザ皮下注の添付文書 .....	4
1.7.2.2 バイエッタ皮下注の添付文書 .....	11
1.7.2.3 リキスミア皮下注の添付文書 .....	18

## 表目次

	ページ
表 1.7.1-1 同種同効品一覧 .....	3

### 1.7.1 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、現在上市されている GLP-1 受容体作動薬のうち、ビクトーザ皮下注〔有効成分：リラグルチド（遺伝子組換え）〕、バイエッタ皮下注（有効成分：エキセナチド）及びリキスミア皮下注（有効成分：リキシセナチド）を表 1.7.1-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1、1.7.2.2 及び 1.7.2.3 にそれぞれ添付する。

表 1.7.1-1 同種同効品一覧

	申請品目	同種同効品 A	同種同効品 B	同種同効品 C
販売名	リベルサス錠 3mg リベルサス錠 7mg リベルサス錠 14mg	ビクトーザ皮下注 18mg	バイエッタ皮下注 5μg ペン 300 バイエッタ皮下注 10μg ペン 300	リキスミア皮下注 300μg
一般的名称	セマグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）	エキセナチド	リキシセナチド
会社名	ノボ ノルディスクファーマ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。	2 型糖尿病
添付文書改訂日	-	2019 年 5 月改訂（第 1 版）	2015 年 5 月改訂（第 8 版）	2016 年 12 月改訂（第 4 版）

## 1.7.2 同種同効品の添付文書

### 1.7.2.1 ビクターザ皮下注の添付文書

ビクターザ皮下注の添付文書を添付する。

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	22200AMX00236000
販売開始	2010年6月

\* 2019年5月改訂(第1版)

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存  
有効期間：製造後30ヵ月

ヒトGLP-1 アナログ注射液  
リラグルチド(遺伝子組換え)

劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# ビクトーザ<sup>®</sup>皮下注18mg

Victoza<sup>®</sup> Subcutaneous Injection 18mg

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること



## 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、1型糖尿病患者 [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

1筒(3mL)

有効成分	リラグルチド(遺伝子組換え)	18.0mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	4.26mg
	フェノール	16.5mg
	プロピレングリコール	42.0mg
	塩酸 水酸化ナトリウム	適量 適量

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射液 本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。
pH	7.90～8.40
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9～1.1

## 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、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを維持用量とし、1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1日0.9mgで効果不十分な場合には、1週間以上の間隔で0.3mgずつ最高1.8mgまで増量できる。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
- \*7.2 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。  
良好な忍容性が得られない患者では減量を考慮し、さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、減量前又は休薬前の用量の投与を再開できる。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

- 8.2 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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 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。[9.1.4、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。[9.1.2、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。[9.1.2、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。[15.2参照]
- 8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 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 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者  
腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.3参照]
- 9.1.2 膵炎の既往歴のある患者  
[8.5、8.6、11.1.2参照]
- 9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等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。
- 9.1.4 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]

#### \*9.5 妊婦

妊婦又は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。  
ラットにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

## 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。

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。

## 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。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。

特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがある。[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し、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなることがある。	血糖降下作用が増強される。

## 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、知覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、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、9.1.4、10.2、17.1.1-17.1.5参照]

#### 11.1.2 膵炎(頻度不明)

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、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。[8.5、8.6、9.1.2参照]

#### 11.1.3 腸閉塞(頻度不明)

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。[9.1.1参照]

## \*11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.2~1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
血液及びリンパ系障害			貧血	
内分泌障害		甲状腺腫瘍		
代謝及び栄養障害		食欲減退	高脂血症	脱水
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常	
眼障害		糖尿病性網膜症		
心臓障害			心室性期外収縮	心拍数増加 <sup>注1)</sup>
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽	
胃腸障害	便秘、悪心	下痢、腹部不快感、消化不良、腹部膨満、嘔吐、腹痛	胃食道逆流性疾患、胃炎、おくび	鼓腸
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎、胆石症
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、紅斑、湿疹、発疹	
全身障害及び投与部位状態		注射部位反応(紅斑、発疹、内出血、疼痛等)	倦怠感、胸痛	
臨床検査 <sup>注2)</sup>		膵酵素(リパーゼ、アミラーゼ等)増加	ALT増加、AST増加、体重減少	

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 薬剤投与時の注意

#### 14.1.1 投与時

(1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

(2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

#### 14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2~3cm離すこと。

#### 14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

#### 14.1.4 その他

(1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

(3) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(4) カートリッジに薬液を補充してはならない。

(5) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。類薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

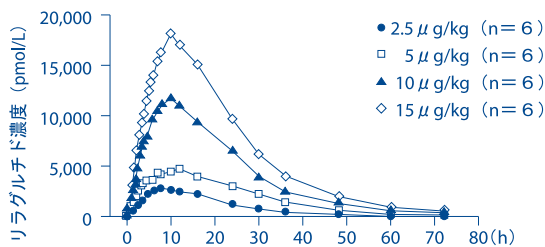
ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。血中カルシウム値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群(3.3件/100人・年)及びプラセボ群(3.0件/100人・年)で同程度であった<sup>1)</sup>。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.7参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15µg/kg(体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本剤は緩徐に吸収され(t<sub>max</sub>:7.5~11時間、中央値)、半減期10~11時間(平均値)で血漿中から消失した<sup>1)</sup>。



健康日本人成人男子における単回投与後の血漿中濃度(平均±SD)

16.1.2 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態

15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10µg/kg(体重60kgとすると、本剤0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5µg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終投与後のt<sub>max</sub>は9~12時間(中央値)であり、半減期は14~15時間(平均値)であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された<sup>1)</sup>。

日本人2型糖尿病患者に本剤0.9mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本剤濃度の平均値±標準偏差は10.1±4.2nmol/Lであった(42例)<sup>2)</sup>。272例の日本人2型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤1.8mgを1日1回投与した際の定常状態における平均血漿中濃度(推定値)は、20.9nmol/Lであった<sup>16)</sup>。

16.2 吸収

本剤5µg/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55±37%であった(6例)<sup>3)</sup>(外国人データ)。

16.3 分布

本剤のヒト血漿に対する*in vitro*タンパク結合率は、0.1~1000nmol/L(10<sup>-6</sup>~10<sup>-10</sup>mol/L)の濃度範囲において、98.7~99.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及びα-酸性糖タンパクに対する*in vitro*結合率は、それぞれ99.4%及び99.3%であった。

16.4 代謝

本剤は、GLP-1に比べて緩やかにDPP-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが*in vitro*試験において示されている。

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたラベル体は主に未変化体であった。その

他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。

ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100µmol/Lの濃度まで、CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった[50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)>100µmol/L](外国人データ)。

16.5 排泄

<sup>3</sup>Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本剤の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であった。これらは3種類の代謝物であり、投与後6~8日までに尿又は糞中に排泄された(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる外国人被験者[クレアチニンクリアランス(Ccr)による分類]における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(Ccr 80ml/min超)と比較検討した結果を以下に示す<sup>4)</sup>(外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Ccr 50超~80ml/min)	0.67 [0.54;0.85]	0.75 [0.57;0.98]
中等度/正常 (中等度: Ccr 30超~50ml/min)	0.86 [0.70;1.07]	0.96 [0.74;1.23]
重度/正常 (重度: Ccr 30ml/min以下)	0.73 [0.57;0.94]	0.77 [0.57;1.03]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする被験者)	0.74 [0.56;0.97]	0.92 [0.67;1.27]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度7例、重度5例、末期6例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる外国人被験者[Child-Pugh scoresに基づく分類]における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、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<sup>5)</sup>(外国人データ)。

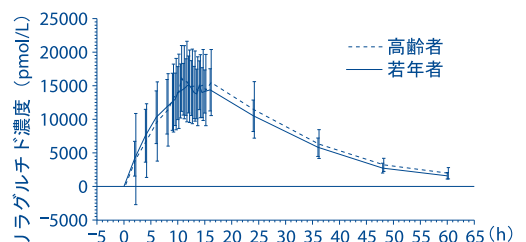
肝機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Child-Pugh分類A)	0.77 [0.53;1.11]	0.89 [0.65;1.21]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh分類B)	0.87 [0.60;1.25]	0.80 [0.59;1.09]
重度/正常 (重度: Child-Pugh分類C)	0.56 [0.39;0.81]	0.71 [0.52;0.97]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度6例、重度6例

注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

本剤1mg単回投与後の薬物動態を健康な若年者(21~45歳:平均年齢33歳)及び高齢者(65~83歳:平均年齢69歳)で比較した。若年者及び高齢者における本剤の曝露は同程度であった[AUC<sub>0-t</sub>の比(高齢者/若年者)と90%信頼区間:0.94[0.84;1.06]]<sup>6)</sup>(外国人データ)。[9.8参照]



若年者及び高齢者における単回投与後の血漿中濃度(平均±SD)

## 16.7 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本剤1.8mg又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を表に示す(外国人データ)。

経口薬	投与量	N	AUC <sub>0-24h</sub> 比	C <sub>max</sub> 比	t <sub>max</sub> 差(h)
			[90%信頼区間]	[90%信頼区間]	[90%信頼区間]
パラセタモール	1.0g	18	1.04[0.97;1.10]	0.69[0.56;0.85]	0.25[0.00;1.54]
アトルバスタチン	40mg	42	0.95[0.89;1.01]	0.62[0.53;0.72]	1.25[1.00;1.50]
グリセオフルビン	500mg	22	1.10[1.01;1.19]	1.37[1.24;1.51]	0.00[-7.00;2.00]
リシノプリル	20mg	40	0.85[0.75;0.97]	0.73[0.63;0.85]	2.00[2.00;3.00]
ジゴキシ	1mg	27	0.84[0.72;0.98] <sup>注</sup>	0.69[0.60;0.79]	1.125[0.50;1.25]
エチニルエストラジオール	0.03mg	21	1.06[0.99;1.13]	0.88[0.79;0.97]	1.50[1.00;2.50]
レボノルゲストレル	0.15mg	14	1.18[1.04;1.34]	0.87[0.75;1.00]	1.50[0.50;2.00]

比：本剤/プラセボ、差：本剤-プラセボ

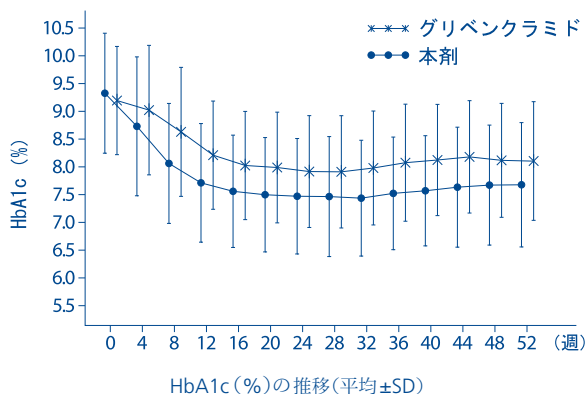
注：AUC<sub>0-24h</sub>

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 単独療法(国内第III相試験)

食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の2型糖尿病患者400例を対象とし、本剤1日0.9mg(268例)又はグリベンクラミド1日1.25~2.5mg(132例)を52週投与した。本剤は、毎週0.3mgずつ漸増し、0.9mgまで増量した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された(非劣性マージン：0.4%)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤投与群で26.9%、グリベンクラミド投与群で10.6%であった。その他の結果は下表のとおりであった<sup>7)</sup>。



項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	9.30	本剤	263	7.38(0.07)	-0.51(-0.72,-0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90(0.10)	
FPG (mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2(1.9)	-12.9(-18.2,-7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1(2.5)	
AUC <sub>PG,0-3h</sub> (h*mg/dL)	888.63	本剤	243	577.54(9.53)	-93.05(-119.61,-66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60(12.69)	

投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤投与群において-0.92kg、グリベンクラミド投与群において0.99kgであった<sup>7)</sup>。

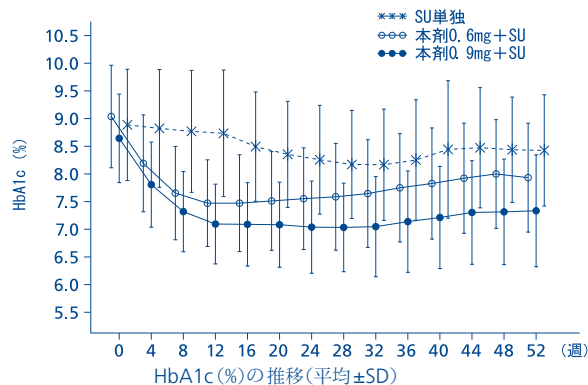
投与後52週までの重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は、グリベンクラミド群(1.10<sup>注</sup>)に比べて、本剤投与群(0.19<sup>注</sup>)で低かった(注：被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数<sup>8)</sup>)。[11.1.1参照]

#### 17.1.2 スルホニルウレア剤(SU剤)との併用療法(国内第III相試験)

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリドにて治療中の2型糖尿病患者264例を対象とし、本剤1日

0.6mg(88例)、0.9mg(88例)又はプラセボ(88例)を朝又は夕に、投与中のSU剤と併用して52週投与した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤0.9mgとSU剤との併用療法のSU剤単独療法に対する優越性が検証された(p<0.0001)。

本剤0.9mgとSU剤の併用療法とSU剤単独療法との間に有意差が認められたため、本剤0.6mgとSU剤の併用療法とSU剤単独療法との比較を実施し、本剤0.6mgとSU剤との併用療法についてもSU剤単独療法に対する優越性が認められた(p<0.0001)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤0.6mg+SU併用療法群で23.9%、本剤0.9mg+SU併用療法群で46.6%、SU単独療法群で4.5%であった。その他の結果は下表のとおりであった<sup>9)</sup>。



項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週		群差(95%信頼区間)
			N	最小二乗平均(標準誤差)	
HbA1c (%)	8.84	本剤0.6mg+SU	86	7.41(0.11)	-1.02(-1.27,-0.77)
		本剤0.9mg+SU	87	7.14(0.11)	
		SU剤単独	88	8.43(0.11)	
FPG (mg/dL)	171.1	本剤0.6mg+SU	85	132.2(3.5)	-26.4(-34.5,-18.2)
		本剤0.9mg+SU	86	126.2(3.5)	
		SU剤単独	87	158.5(3.5)	
AUC <sub>PG,0-3h</sub> (h*mg/dL)	767.28	本剤0.6mg+SU	83	614.58(14.75)	-111.15(-147.61,-74.68)
		本剤0.9mg+SU	84	575.50(15.01)	
		SU剤単独	71	725.72(15.71)	

投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤0.6mg+SU併用療法群において0.06kg、本剤0.9mg+SU併用療法群において-0.37kg、SU単独療法群において-1.12kgであった<sup>9)</sup>。

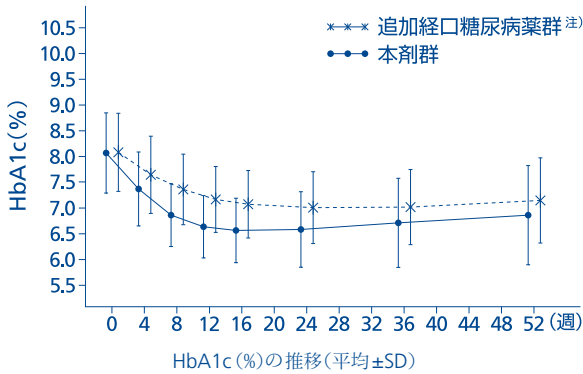
投与後52週までの重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現において、本剤とSU剤との併用療法群とSU単独療法群との間に差は認められなかった(被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数：本剤0.6mg+SU併用療法群1.44、本剤0.9mg+SU併用療法群1.37、SU単独療法群1.29)<sup>10)</sup>。[11.1.1参照]

#### 17.1.3 経口糖尿病薬との併用療法(国内第III相試験)

経口糖尿病薬(速効型インスリン分泌促進剤、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤)単剤にて治療中の2型糖尿病患者360例を対象とし、前治療の経口糖尿病薬を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤1日0.9mg(240例)又は追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤。国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う)(120例)を、投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。

投与後52週におけるHbA1cの変化量(平均±SD)は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法(以下、本剤群)で-1.21±0.90% (ベースライン：8.1±0.8%)、経口糖尿病薬を追加した2剤併用療法(以下、追加経口糖尿病薬群)<sup>注</sup>で、-0.95±0.74% (ベースライン：8.1±0.8%)

であった。投与後52週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤群で64.9%、追加経口糖尿病薬群で45.8%であった<sup>11)</sup>。



注)追加経口糖尿病薬群における追加の経口糖尿病薬の内訳は、DPP-4阻害剤51例、メトホルミン30例、α-グルコシダーゼ阻害剤16例、スルホニルウレア剤14例、チアゾリジン系薬剤5例、速効型インスリン分泌促進剤4例であった。

本剤群における前治療の経口糖尿病薬別のHbA1cの変化量は以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α-グルコシダーゼ阻害剤	62	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)

平均(SD)

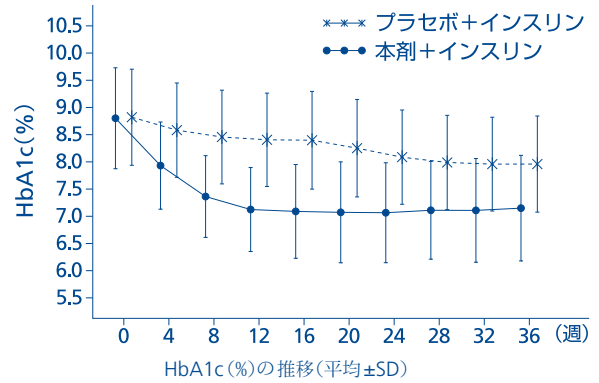
重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は少なく、52週間の投与期間中に、本剤群で240例中2例(0.8%) (α-グルコシダーゼ阻害剤併用:1例、チアゾリジン系薬剤併用:1例)に計7件、追加経口糖尿病薬群で120例中2例(1.7%) (速効型インスリン分泌促進剤+メトホルミン併用:1例、チアゾリジン系薬剤+メトホルミン併用:1例)に計2件報告された。重大でない低血糖の被験者1人1年間あたりの発現件数は、本剤群で0.03、追加経口糖尿病薬群で0.02であった<sup>11)</sup>。[11.1.1参照]

#### 17.1.4 インスリン製剤との併用療法(国内第III相試験)

インスリン製剤(Basalインスリン、混合型インスリン又はBasal-Bolus療法)にて治療中の2型糖尿病患者257例を対象とし、前治療のインスリン療法を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤0.9mg(127例)又はプラセボ(130例)を1日1回、インスリン製剤と併用して36週間投与した。インスリン投与量は、投与開始後の最初の16週間では固定し、その後の20週間では自己測定による血糖値及び投与量調節ガイドラインに従って調節された。

プライマリーエンドポイントであるHbA1cのベースラインから投与後16週までの変化量に関して、本剤とインスリン(固定用量)の併用療法のインスリン単独療法(固定用量; プラセボ併用)に対する優越性が検証された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-1.30% [95%信頼区間:-1.47; -1.13]、p<0.0001]。インスリン投与量を調節した期間を含む投与後36週の評価でも、本剤とインスリンの併用療法のインスリン単独療法に対する優越性が確認された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-0.81% [95%信頼区間:-0.99; -0.63]、p<0.0001]。

投与後16週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤とインスリンの併用療法で52.8%、インスリン単独療法で3.1%、投与後36週では、本剤とインスリンの併用療法で55.9%、インスリン単独療法で9.3%であった<sup>13)</sup>。



前治療のインスリン療法別のHbA1cの変化量は以下のとおりであった<sup>13)14)</sup>。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後16週	投与後36週
本剤+インスリン併用	127	8.8 (0.9)	-1.73 (0.88)	-1.68 (0.92)
Basal	50	9.0 (0.9)	-1.87 (0.65)	-1.61 (0.86)
混合型インスリン	50	8.5 (1.0)	-1.61 (1.08)	-1.81 (1.02)
Basal-bolus	27	8.9 (0.9)	-1.68 (0.79)	-1.58 (0.82)
インスリン単独療法(プラセボ併用)	129	8.8 (0.9)	-0.43 (0.64)	-0.88 (0.75)
Basal	50	9.0 (0.9)	-0.41 (0.60)	-0.66 (0.81)
混合型インスリン	51	8.8 (1.0)	-0.53 (0.72)	-1.14 (0.67)
Basal-bolus	28	8.6 (0.8)	-0.31 (0.56)	-0.80 (0.65)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)は、36週間の投与期間中に、本剤とインスリンの併用療法で127例中42例(33.1%) [Basalインスリン:50例中8例(16.0%)、混合型インスリン:50例中21例(42.0%)、Basal-Bolus療法:27例中13例(48.1%)]、インスリン単独療法で130例中36例(27.7%) [Basalインスリン:50例中4例(8.0%)、混合型インスリン:52例中23例(44.2%)、Basal-Bolus療法:28例中9例(32.1%)]で報告された。本剤とインスリンの併用療法で血糖コントロールにおける優越性が確認されたが、重大でない低血糖の発現に、本剤とインスリンの併用療法(1.2<sup>注)</sup>)及びインスリン単独療法(1.3<sup>注)</sup>)間で有意差は認められなかった[群比(本剤とインスリンの併用療法/インスリン単独療法)の推定値:0.94 [95%信頼区間:0.52; 1.70]、注:被験者1人1年間あたりの発現件数]<sup>13)</sup>。[11.1.1参照]

#### \* 17.1.5 リラグルチド1.8mg/日の有効性及び安全性の検討

##### (1) 単独療法(国内第III相試験)

リラグルチド0.9mg/日による12週間(観察期間)の治療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466例を対象とし、本剤1日0.9mg(233例)又は本剤1日1.8mg(233例)を26週間投与した(主要期間)。本剤1.8mg群ではさらに26週間延長した(延長期間)。無作為割り付け後、本剤1.8mg群では1週間に0.3mgずつ、1.8mgまで漸増した。プライマリーエンドポイントである投与後26週のHbA1cの変化量について、本剤1.8mgの本剤0.9mgに対する優越性が検証された。

HbA1c (%)	N	無作為割り付け時	投与後26週までの変化量	群差 (95%信頼区間)
本剤1.8mg	233	8.14 (1.02)	-0.23 (0.90)	-0.40
本剤0.9mg	233	8.10 (0.87)	0.17 (0.85)	(-0.55; -0.24)

平均(SD)

26週間の主要期間中、重大な低血糖は認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖<sup>注)</sup>が本剤0.9mg群で1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)又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖]<sup>15)</sup>。

##### (2) 経口糖尿病薬との併用療法(国内第III相試験)

経口糖尿病薬(メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤、SGLT-2阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤)単剤にて治療中



の2型糖尿病患者を対象とし、本剤1日1.8mg(273例)を投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。併用した経口糖尿病薬別の投与後52週におけるHbA1cの変化量は、以下のとおりであった。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
メトホルミン	47	8.30(0.90)	-2.09(0.98)
α-グルコシダーゼ阻害剤	41	8.30(1.05)	-1.90(1.09)
チアゾリジン系薬剤	42	8.15(0.94)	-1.84(0.80)
スルホニルウレア剤	42	8.44(1.08)	-1.56(0.93)
SGLT-2阻害剤	61	8.33(0.91)	-1.74(0.89)
速効型インスリン分泌促進剤	40	8.38(1.11)	-1.67(0.76)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖<sup>注</sup>が6例(スルホニルウレア剤併用:4例、チアゾリジン系薬剤併用:1例、速効型インスリン分泌促進剤併用:1例)に計13件報告された<sup>16)</sup>[注:重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値(血漿)が56mg/dL未満の低血糖]。[11.1.1 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる。本剤はヒトGLP-1アナログで、GLP-1受容体を介して作用することにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する。

本剤は自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素(DPP-4及び中性エンドペプチダーゼ)に対する安定性を示すことで、作用が持続する<sup>17)18)19)</sup>。

### 18.2 血糖降下作用

18.2.1 2型糖尿病モデルであるob/obマウス及びdb/dbマウスにおいて、本剤投与により血漿中グルコース濃度が低下し、またdb/dbマウスにおいて膵臓のβ細胞容積を増加させた<sup>20)</sup>。

18.2.2 15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10μg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5μg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中グルコース濃度(AUC<sub>glucose,0-24h</sub>/24)は、プラセボ投与群に対して5μg/kg投与群で20%、10μg/kg投与群で31%低下した<sup>1)</sup>。

### 18.3 糖代謝改善作用

18.3.1 ZDFラットにおけるグルコース経口負荷(1g/kg)試験において、本剤は糖代謝を改善した<sup>21)</sup>。

18.3.2 15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10μg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5μg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中インスリン濃度(AUC<sub>insulin,0-24h</sub>/24)は、プラセボ投与群に対して5μg/kg投与群で23%、10μg/kg投与群で99%増加した<sup>1)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

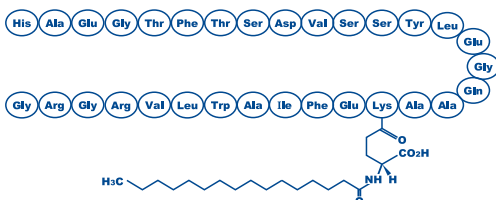
一般名: リラグルチド(遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Liraglutide (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: C<sub>172</sub>H<sub>265</sub>N<sub>43</sub>O<sub>51</sub>

分子量: 3751.20

構造式:



## 20. 取扱い上の注意

使用開始後は、キャップ等により遮光して室温に保管し、30日以内に使用すること。

## 22. 包装

1筒 3mL : 2本

## 23. 主要文献

- 1) 景山茂ほか: 内分泌・糖尿病科. 2007; 24(1): 95-104
- 2) 社内資料: 第II相臨床試験(NN2211-1334) (2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3, 5.3.5.1)
- 3) 社内資料: 第I相臨床試験(NN2211-1149) (2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2)
- 4) 社内資料: 第I相臨床試験(NN2211-1329) (2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3, 2.7.6.14)
- 5) Flint A et al.: Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(6): 807-14
- 6) Damholt B et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 635-41
- 7) Seino Y et al.: Curr Med Res Opin. 2010; 26(5): 1013-22
- 8) Kaku K et al.: J Diabetes Investig. 2011; 2(6): 441-7
- 9) Kaku K et al.: Diabetes Obes Metab. 2010; 12(4): 341-7
- 10) Seino Y et al.: J Diabetes Investig. 2011; 2(4): 280-6
- 11) Kaku K et al.: J Diabetes Investig. 2016; 7(1): 76-84
- 12) Kiyosue A et al.: J Diabetes Investig. 2018; 9(4): 831-9
- 13) Seino Y et al.: J Diabetes Investig. 2016; 7(4): 565-73
- 14) Kaneko S et al.: J Diabetes Investig. 2018; 9(4): 840-9
- 15) 社内資料: 第III相臨床試験(NN2211-4174)
- 16) 社内資料: 第III相臨床試験(NN9068-4183)
- 17) Holst JJ: Annu Rev Physiol. 1997; 59: 257-71
- 18) Knudsen LB et al.: J Med Chem. 2004; 47(17): 4128-34
- 19) Degn KB et al.: Diabetes. 2004; 53(5): 1187-94
- 20) Rolin B et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283(4): E745-52
- 21) Sturis J et al.: Br J Pharmacol. 2003; 140: 123-32

## 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 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

ビクトーザ<sup>®</sup>、Victoza<sup>®</sup>及びペンニードル<sup>®</sup>はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。



### 1.7.2.2 バイエッタ皮下注の添付文書

バイエッタ皮下注の添付文書を添付する。

\*\*2015年5月改訂(第8版)  
\*2015年1月改訂

日本標準商品分類番号
872499

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

2型糖尿病治療剤

**バイエッタ®** 皮下注 5 g ペン300  
**バイエッタ®** 皮下注 10μg ペン300

	5μg	10μg
承認番号	22200AMX00957	22200AMX00959
薬価収載	2010年12月	
販売開始	2010年12月	
国際誕生	2005年4月	

貯 法：遮光、2～8℃で保存  
使用期限：外箱等に表示

エキセナチド注射剤

Byetta®

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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〔輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。〕
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。〕
4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。〕(「薬物動態」の項参照)

**【組成・性状】**

販売名	バイエッタ皮下注5μgペン300 バイエッタ皮下注10μgペン300
成分・含量 (1キット中)	エキセナチド300μg
添加物 (1キット中)	D-マンニトール 51.6mg m-クレゾール 2.64mg 水酢酸 1.32mg 酢酸ナトリウム水和物 1.91mg
性状	無色澄明の液(注射剤)
pH	4.2～4.8
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1

**【効能・効果】**

## 2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ピグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とピグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。〔本剤の単独療法に関する有効性及び安全性は確立していない。〕(「臨床成績」の項参照)

**【用法・用量】**

通常、成人には、エキセナチドとして、1回5μgを1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10μg、1日2回投与に増量できる。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

1. 本剤の投与は原則として朝夕食前60分以内に行い、食後の投与は行わないこと。
2. 本剤の投与は1回5μg、1日2回より開始すること。1回5μgから10μgに増量した後に、低血糖や胃腸障害が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から1ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1回10μg、1日2回への増量の可否を慎重に判断すること。

**【使用上の注意】**

1. **慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
  - (1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。〕

- (2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3) 肝機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕
- (4) 膵炎の既往歴のある患者(「副作用」の項参照)
- (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕(「副作用」の項参照)
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照)
- (7) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 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
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者

2. **重要な基本的注意**

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。
- (2) 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、スルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とピグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)
- \*\* (3) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤からエキセナチド製剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- (4) 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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 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。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。(「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照)
- (7) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。(「重大な副作用」の項参照)
- (8) 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。(「重大な副作用」の項参照)
- (9) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤との併用については、検討が行われていない。

- (10) 低血糖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は注意すること。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
- (11) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 1) 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - 2) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - 3) 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

### 3. 相互作用

#### 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 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)	血糖降下作用が 増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 $\beta$ -遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがある。血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血糖降下作用が 増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	血糖降下作用が 減弱される。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等	併用する経口剤の作用の発現を遅らせるおそれがある。本剤と併用する場合、本剤を投与する少なくとも1時間前にこれらの薬剤を服用すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤の胃内容物 排出遅延作用による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの $t_{max}$ が約2時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） ときに出血をとまなうINR増加が報告されている。	
HMG-CoA還元酵素阻害剤	ロバスタチン（国内未承認）のAUCが40%、 $C_{max}$ が28%低下し、 $t_{max}$ が4時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	

### 4. 副作用

国内臨床試験（スルホニルウレア剤との併用）において、安全性評価対象288例中224例（77.8%）に副作用が認められ、主なものは、低血糖症146例（50.7%）、悪心75例（26.0%）、食欲減退41例（14.2%）、腹部不快感32例（11.1%）、便秘31例（10.8%）、嘔吐26例（9.0%）等であった。（承認時）

#### (1) 重大な副作用

- \*\* 1) **低血糖**：スルホニルウレア剤との併用により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。
- また、スルホニルウレア剤との併用で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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

- 2) **腎不全**：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **急性膵炎 (0.7%)**：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）に注意し、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。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。
- 4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**：アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。
- 5) **腸閉塞**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

#### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	傾眠
消化器	悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢	消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎	鼓腸、おくび	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			血中クレアチニン増加	
代謝異常	血糖値低下	体重減少		脱水
皮膚			発疹、蕁麻疹	多汗症、全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹、脱毛症
** 注射部位		注射部位紅斑、注射部位そう痒感	注射部位不快感、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位湿疹	注射部位出血、注射部位腫脹
その他		倦怠感、冷感、胸部不快感、CK(CPK)上昇	脱力感	神経過敏・緊張

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギに22 $\mu$ g/kg/日（ヒトに1回10 $\mu$ gを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の229倍）以上又は妊娠マウスに68 $\mu$ g/kg/日（ヒトに1回10 $\mu$ gを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の25倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：外国臨床試験において1回100μg（最大推奨用量の10倍）が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。

処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- 1) 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないこと。
- 2) 本剤のカートリッジに他剤を補充したり、他剤と混合してはならない。
- 3) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- 4) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。]
- 5) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 6) 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

(3) 投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

(4) 保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 2) 使用中は25℃以下で保存すること。冷蔵庫に保存する際は凍結しないよう注意すること。
- 3) 凍結した場合は使用しないこと。
- 4) 使用開始後30日以内に使用すること。

10. その他の注意

2年間のがん原性試験で、250μg/kg/日（ヒトに1回10μgを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の143倍）の投与により甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が雌ラットで認められたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加はなかった。また、甲状腺C細胞癌の発生は認めなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

2型糖尿病患者24例に本剤5μgを腹部に単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度は、投与後1.5時間（ $t_{max}$ ）に最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は1.27時間であった<sup>1)</sup>。

《2型糖尿病患者に本剤5μgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ》

投与量 (μg)	n	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}^{(注1)}$ (h)	$t_{1/2}^{(注2)}$ (h)	$AUC_{0-∞}$ (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)
5	24	113 (33.5)	1.5 (0.5~2.5)	1.27 (0.836~1.71)	405 (34.2)	12.3 (34.2)	22.7 (36.4)

CL/F：見かけのクリアランス、 $V_z/F$ ：見かけの分布容積

幾何平均値（変動係数%）

注1) 中央値（範囲）

注2) 幾何平均値（範囲）

(2) 反復投与

2型糖尿病患者に本剤5又は10μgを腹部に1日2回反復皮下投与したとき（各8例）、投与10日目の血漿中エキセナチド濃度は、それぞれ投与後1.3及び1.5時間（ $t_{max}$ ）に $C_{max}$ に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ1.35及び1.30時間であった<sup>1)</sup>。

《2型糖尿病患者に本剤5及び10μg<sup>(注1)</sup>を反復皮下投与したときの10日目の薬物動態パラメータ》

投与量 (μg)	n	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	$t_{max,ss}^{(注2)}$ (h)	$t_{1/2}^{(注3)}$ (h)	$AUC_{0-∞,ss}$ (pg·h/mL)	CL <sub>ss</sub> /F (L/h)	$V_{z,ss}/F$ (L)
5	8	121 (34.9)	1.3 (0.5~3.0)	1.35 <sup>(注1)</sup> (0.766~1.99)	408 (24.1)	10.5 <sup>(注1)</sup> (23.1)	20.4 <sup>(注1)</sup> (39.6)
10	8	286 (33.1)	1.5 (0.5~2.0)	1.30 (0.927~1.61)	944 (35.2)	10.1 (31.8)	19.1 (30.2)

CL<sub>ss</sub>/F：見かけのクリアランス、 $V_{z,ss}/F$ ：見かけの分布容積

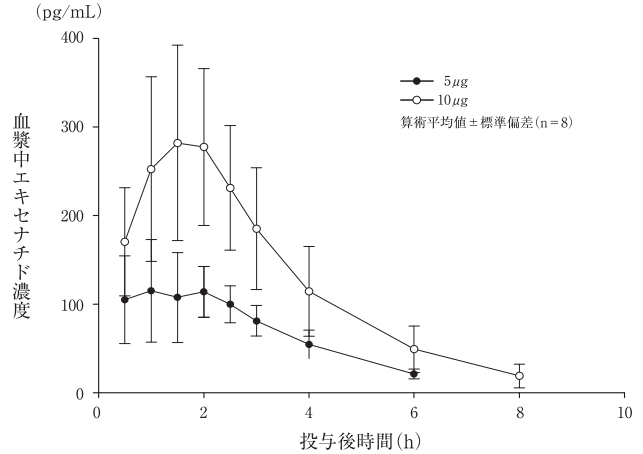
幾何平均値（変動係数%）

注1) 投与1日目はプラセボを投与した。投与2日目から5日目まで5μgを投与した。

注2) 中央値（範囲）

注3) 幾何平均値（範囲）

注4) n=6



《2型糖尿病患者に本剤5又は10μgを投与したときの投与10日目の血漿中エキセナチド濃度推移》

2. 吸収（外国人での成績）

2型糖尿病患者25例に3つの異なる投与部位（腹部、上腕部、大腿部）に本剤10μg単回皮下投与したとき、バイオアベイラビリティ（AUC比 [95%信頼区間]）は、腹部で1.21 [0.96, 1.53]、上腕部で1.13 [0.89, 1.43] 及び大腿部で1.18 [0.93, 1.49] であった。なお、静脈内投与時のAUCの個体間変動が大きく、一部の被験者でAUCが低値を示したことからバイオアベイラビリティが1を超える値となった。

3. 分布（外国人での成績）

2型糖尿病患者24例に本剤1μgを単回静脈内投与したときの分布容積 [中央値（最小値～最大値）] は21.84 (8.2～61.4) Lであった。

4. 代謝（参考 in vitro試験）

GLP-1分解に関する内因性ペプチド分解酵素であるジベプチジルペプチダーゼ-4を用いたin vitro試験において、本剤はこの酵素による分解に対して抵抗性であることが示された。本剤は腎臓で分解されると考えられ、ヒト腎臓膜分画を用いた試験においてアミノ酸配列21-22位間、22-23位間で切断された4つのフラグメント [エキセナチド(1-21)、エキセナチド(22-39)、エキセナチド(1-22) 及びエキセナチド(23-39)] が検出された。

5. 排泄（参考 ラット）

非臨床試験から、本剤は主として腎臓で分解されることにより消失することが示された。ラットに静脈内持続投与した試験において、尿中に未変化体はほとんど存在しなかったことから、本剤は腎臓で糸球体濾過を受けた後に分解されるものと考えられる。

6. 腎機能障害患者（外国人での成績）

健康成人（ $CL_{CR} > 80 \text{ mL/min}$ ）8例、軽度腎機能障害患者（ $CL_{CR} = 50 \sim 80 \text{ mL/min}$ ）8例、中等度腎機能障害患者（ $CL_{CR} = 30 \sim 50 \text{ mL/min}$ ）6例及び血液透析を受けている末期腎不全患者（ $CL_{CR} \leq 30 \text{ mL/min}$ ）8例に本剤5又は10μgを単回皮下投与した試験において、本剤の $t_{1/2}$ はそれぞれ1.45、2.12、3.16及び5.95時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長した<sup>2)</sup>。また、本試験と2型糖尿病患者（ $CL_{CR} > 50 \text{ mL/min}$ ）を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約13%、36%及び84%低下した<sup>3)</sup>。

7. 高齢者（外国人での成績）

高齢2型糖尿病患者（15例、75～85歳、 $CL_{CR} = 30 \sim 80 \text{ mL/min}$ ）に本剤5又は10μgを単回皮下投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-∞}$ は、成人2型糖尿病患者（15例、45～65歳、 $CL_{CR} \geq 50 \text{ mL/min}$ ）に比べそれぞれ12%及び41%増加した<sup>3)</sup>。

8. 薬物相互作用（外国人での成績）

健康成人34～39例に本剤10μgと同時に又は1、2及び4時間後にアセトアミノフェン1000mgを併用投与したとき、プラセボ投与と比べ、 $t_{max}$ は0.3～3.6時間遅延し、 $C_{max}$ 及びAUCは37～56%及び14～24%低下した。その影響は本剤投与1又は2時間後が最も顕著であった。本剤投与1時間前にアセトアミノフェンを併用投与したとき、アセトアミノフェンの血漿中濃度に変化はみられなかった<sup>4)</sup>。

また、本剤10μgとワルファリン、リシノプリル、ジゴキシン、ロバスタチン又は経口避妊薬を併用した相互作用試験の結果を下表に示す<sup>5), 6), 7), 8), 9)</sup>。本剤投与後にロバスタチンを投与したとき、ロバスタチンの $t_{max}$ は4時間遅延し、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-∞}$ は28%及び40%低下した。なお、外国第III相試験3試験（30週のプラセボ対照試験）の併合解析では、HMG-CoA還元酵素阻害剤服用中の被験者の脂質プロファイルは本剤併用により影響を受けなかった。

検討したその他の経口薬については、本剤投与後に経口薬を投与したとき、経口薬の $C_{max}$ は低下し $t_{max}$ は遅延したが、AUCは変化しなかった。一方、本剤投与1時間前に経口避妊薬を投与した場合、 $C_{max}$ 及び $t_{max}$ にもほとんど影響はなかった。

経口薬	投与時間 (min)	n	C <sub>max</sub> 比 [90%CI]	AUC比 [90%CI]	t <sub>max</sub> 差 (範囲)
フルファン25mg					
(R)-フルファン	35	15/15	1.05[1.00, 1.09]	1.11[1.06, 1.17]	1.00
(S)-フルファン	35	15/15	0.97[0.93, 1.01]	1.06[1.01, 1.11]	2.00
リシブリル5~20mg	35	19/18	0.93[0.86, 1.02]	0.97[0.90, 1.04]	2.00(-2.0-7.0)
ジゴキシン0.25mg	30	22/21	0.82[0.75, 0.89]	0.95[0.90, 1.00]	2.50(0.0-3.5)
ロバスタチン40mg	30-35	21/17	0.72[0.57, 0.91]	0.60[0.50, 0.71]	4.00(0.0-6.0)
経口避妊薬(反復投与)					
エチニルエストラジオール	-60	24/21	0.85[0.78, 0.93]	0.94[0.88, 1.01]	0.00
エチニルエストラジオール	30	24/23	0.55[0.50, 0.60]	0.96[0.90, 1.04]	3.00
レボノルゲストレル	-60	24/21	1.01[0.92, 1.10]	1.00[0.92, 1.09]	-0.08
レボノルゲストレル	30	24/23	0.73[0.67, 0.79]	1.05[0.96, 1.14]	3.50

投与時間: 本剤投与後の経口薬の投与時間, n: プラセボ/本剤又は単剤/本剤  
AUC比, C<sub>max</sub>比: 本剤/プラセボ又は本剤/単剤, t<sub>max</sub>差: 本剤-プラセボ又は単剤  
経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg, レボノルゲストレル0.15mg)

### 【臨床成績】

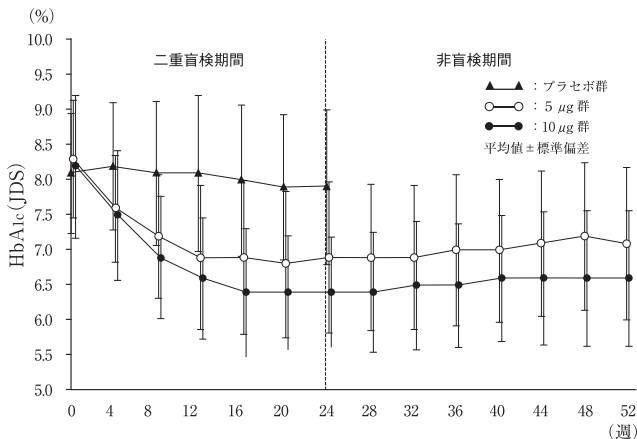
#### 1. 第II相比較試験

スルホニルウレア剤(他の経口血糖降下薬との併用を含む)で十分な効果が得られない日本人2型糖尿病患者151例を対象に、本剤2.5<sup>注1)</sup>、5、10 $\mu$ g又はプラセボを1日2回12週間皮下投与した。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与12週時までのHbA<sub>1c</sub><sup>注2)</sup>変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub><sup>注2)</sup>変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で0.02 $\pm$ 0.64%、本剤5 $\mu$ g群で-1.24 $\pm$ 0.65%、本剤10 $\mu$ g群で-1.41 $\pm$ 0.86%であった。空腹時血糖値の変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で6.0 $\pm$ 4.84mg/dL、本剤5 $\mu$ g群で-25.0 $\pm$ 6.99mg/dL、本剤10 $\mu$ g群で-28.9 $\pm$ 5.86mg/dLであった。また、食事負荷試験の結果、食後2時間の血糖値の変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で7.8 $\pm$ 4.57mg/dL、本剤5 $\mu$ g群で-130.7 $\pm$ 57.6mg/dL、本剤10 $\mu$ g群で-159.7 $\pm$ 65.2mg/dLであった。体重変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で-0.69 $\pm$ 0.23kg、本剤5 $\mu$ g群で-0.24 $\pm$ 0.29kg、本剤10 $\mu$ g群で-1.27 $\pm$ 0.33kgであった。

#### 2. 第III相比較試験

スルホニルウレア剤(他の経口血糖降下薬との併用を含む)で十分な効果が得られない日本人2型糖尿病患者179例を対象に、本剤5、10 $\mu$ g又はプラセボを1日2回24週間皮下投与した。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与24週時までのHbA<sub>1c</sub><sup>注2)</sup>変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub><sup>注2)</sup>変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で-0.28 $\pm$ 0.15%、本剤5 $\mu$ g群で-1.34 $\pm$ 0.11%、本剤10 $\mu$ g群で-1.62 $\pm$ 0.11%であり、プラセボ群に対して本剤5 $\mu$ g群及び本剤10 $\mu$ g群でいずれも統計学的に有意な減少を示した(それぞれp<0.001)。

本剤の長期投与時の安全性と有効性を併せて検討するため、二重盲検期間(24週間)の後に非盲検期間(28週間)を設け、本剤5 $\mu$ g又は10 $\mu$ gを投与した。52週時まで投与を継続した結果、長期間安定した血糖コントロールが得られた。



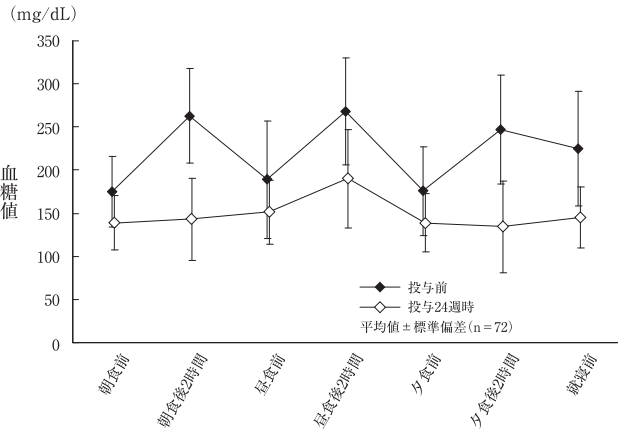
《第III相比較試験におけるHbA<sub>1c</sub> (JDS) 値 (%) の推移》

	投与開始時		投与24週時		投与52週時	
	n	HbA <sub>1c</sub> (JDS) 平均値 (%)	n※	投与開始時からの HbA <sub>1c</sub> (JDS) 変化量 (%)	n※	投与開始時からの HbA <sub>1c</sub> (JDS) 変化量 (%)
プラセボ群	35	8.11 (0.85)	34	-0.24 (0.84)	—	—
本剤5 $\mu$ g群	72	8.28 (0.84)	64	-1.43 (0.90)	60	-1.09 (0.89)
本剤10 $\mu$ g群	72	8.22 (1.02)	53	-1.90 (1.05)	48	-1.59 (0.98)

平均値(標準偏差)  
※完了例

空腹時血糖値において、ベースラインから投与24週時までの平均変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で-7.6 $\pm$ 5.46mg/dL、本剤5 $\mu$ g群で-25.1 $\pm$ 3.83mg/dL、本剤10 $\mu$ g群で-29.0 $\pm$ 3.81mg/dLであった。更に、1日7ポイントの自己血糖測定の結果から、本剤投与後24週において、朝食後2時間の血糖値の変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で-0.3 $\pm$ 6.75mg/dL、本剤5 $\mu$ g群で-87.5 $\pm$ 61.2mg/dL、本剤10 $\mu$ g群で-120.6 $\pm$ 61.9mg/dLであり、夕食後2時間の血糖値の変化量は、プラセボ群で7.3 $\pm$ 5.76mg/dL、本剤5 $\mu$ g群で-85.8 $\pm$ 71.5mg/dL、本剤10 $\mu$ g群で-108.7 $\pm$ 71.8mg/dLであった。

体重において、ベースラインから投与24週時までの平均変化量(最小二乗平均値 $\pm$ 標準偏差)は、プラセボ群で-0.47 $\pm$ 0.39kg、本剤5 $\mu$ g群で-0.39 $\pm$ 0.28kg、本剤10 $\mu$ g群で-1.54 $\pm$ 0.27kgであり、本剤10 $\mu$ g群はプラセボ群に対して有意な減少を示した(p=0.026)。



《第III相比較試験における7ポイント自己血糖測定値変化(本剤10 $\mu$ g群)》

注1) 本剤の用法・用量は1回5 $\mu$ gを1日2回投与し、患者の状態に応じて1回10 $\mu$ gに増量できる。「用法・用量」の項参照

注2) これらの試験で測定されたHbA<sub>1c</sub>値は、JDS (Japan Diabetes Society) 値である。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

本剤は化学合成されたアミノペプチドであり、トカゲ (*Heloderma Suspectum*) 由来のエキセンディン-4 (Exendin-4) と同じ39個のアミノ酸配列を有する。本剤のN末端配列はヒトGLP-1と異なることから、内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4による分解に抵抗性を示し、作用が持続する。「薬物動態」の項参照

##### GLP-1受容体アゴニスト作用

本剤は、*in vitro*試験において内因性GLP-1と同様にGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMPを増加させるGLP-1アゴニスト活性を示した<sup>10)</sup>。

#### 2. 血糖上昇抑制作用

##### (1) 血糖降下作用

日本人2型糖尿病患者を対象とした10日間の試験において、5及び10 $\mu$ gの本剤を1日2回反復皮下投与した。なお、両群とも1日目はプラセボ投与し、10 $\mu$ g群は5 $\mu$ gで投与を開始し、6日目から10 $\mu$ gに増量した。反復投与後の最終投与日における血漿中グルコース濃度 (AUC<sub>0-6h</sub>) は、プラセボ投与時(1日目)に対して5 $\mu$ g群(8例)及び10 $\mu$ g群(7例)においてそれぞれ33.4%及び42.1%低下した<sup>1)</sup>。

##### (2) グルコース依存性血糖降下作用

糖尿病疾患モデルマウス (db/db及びob/ob) を用いた *in vivo* 試験において、本剤は血糖降下作用を示し、血中グルコース濃度の投与前値と投与前後の変化量に相関が認められた<sup>11)</sup>。

##### (3) グルコース応答性インスリン分泌作用

ラット膵島細胞を用いた *in vitro* インスリン分泌能試験において、本剤は低グルコースレベルでは作用を示さず、高グルコースレベルで認められるインスリン分泌を増強した<sup>12)</sup>。また、糖尿病モデルラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、本剤は摂餌量を同等にした対照群に比し膵 $\beta$ 細胞重量に有意な変化を示さなかったが、インスリン感受性を有意に改善し、膵 $\beta$ 細胞重量とインスリン感受性との積(インスリン感受性で補正した膵 $\beta$ 細胞量)を有意に増加した<sup>13)</sup>。更に糖尿病モデルラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、本剤は溶媒対照群に比し、血漿中Cペプチドを有意に増加した<sup>14)</sup>。

##### (4) グルカゴン分泌抑制作用

ラットを用いた *in vivo* 高血糖クランプ試験において、本剤は溶媒対照群に比し、グルカゴン分泌を有意に抑制した<sup>15)</sup>。

##### (5) 胃内容物排出遅延作用

ラットを用いた *in vivo* 胃内容物排出試験において、本剤は用量に依存した胃内容物排出遅延作用を示した<sup>16)</sup>。

#### 3. 体重減少作用

ラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、本剤は摂餌量を抑制し、溶媒投与群に比し有意な体重減少を示した<sup>13)</sup>。

#### 4. インスリン抵抗性改善作用

ラットに本剤を反復投与した後に実施した *in vivo* 正常血糖高インスリンクランプ試験において、本剤はグルコース注入速度/血漿中インスリン濃度比を溶媒対照群に比し有意に上昇させ、インスリン抵抗性改善作用を示した<sup>13)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エキセナチド(JAN)

Exenatide

分子式：C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S

分子量：4186.57

構造式： $\text{H}^{\cdot}\text{His}^{\cdot}\text{Gly}^{\cdot}\text{Glu}^{\cdot}\text{Gly}^{\cdot}\text{Thr}^{\cdot}\text{Phe}^{\cdot}\text{Val}^{\cdot}\text{Arg}^{\cdot}\text{Leu}^{\cdot}\text{Phe}^{\cdot}\text{Ile}^{\cdot}\text{Glu}^{\cdot}\text{Trp}^{\cdot}\text{Leu}^{\cdot}\text{Lys}^{\cdot}\text{Asn}^{\cdot}\text{Gly}^{\cdot}\text{Gly}^{\cdot}\text{Pro}^{\cdot}\text{Ser}^{\cdot}\text{Ser}^{\cdot}\text{Gly}^{\cdot}\text{Ala}^{\cdot}\text{Pro}^{\cdot}\text{Pro}^{\cdot}\text{Pro}^{\cdot}\text{Ser}^{\cdot}\text{NH}_2$

性状：本品は白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。

### 【包装】

バイエツタ皮下注5μgペン300：注射剤 56回用：1キット

バイエツタ皮下注10μgペン300：注射剤 28回用：1キット

### 【主要文献】

- 1) Kothare, P A, et al :J Clin Pharmacol, 48(12), 1389, 2008
- 2) Linnebjerg, H, et al :Br J Clin Pharmacol, 64(3), 317, 2007
- 3) Linnebjerg, H, et al :Int J Clin Pharmacol Ther, 49(2), 99, 2011
- 4) Blase, E, et al :J Clin Pharmacol, 45(5), 570, 2005
- 5) Kothare, P A, et al :Int J Clin Pharmacol Ther, 45(2), 114, 2007
- 6) Soon, D, et al :J Clin Pharmacol, 46(10), 1179, 2006
- 7) 社内資料：薬物動態学的相互作用 リシノプリル併用(外国人)
- 8) Kothare, P A, et al :J Clin Pharmacol, 45(9), 1032, 2005
- 9) Kothare, P A, et al :BMC Clin Pharmacol, 12(8), 2012
- 10) Göke, R, et al :J Biol Chem, 268(26), 19650, 1993
- 11) Young, A A, et al :Diabetes, 48, 1026, 1999
- 12) Parkes, D G, et al :Metabolism, 50(5), 583, 2001
- 13) Gedulin, B R, et al :Endocrinology, 146(4), 2069, 2005
- 14) 社内資料：膵β細胞に対する作用
- 15) 社内資料：グルカゴン分泌抑制作用
- 16) 社内資料：胃内容物排出遅延作用(ラット)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

\* 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

® : アストラゼネカグループの  
© AstraZeneca 2013

AstraZeneca 

製造販 ( )  
\* **アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号



### 1.7.2.3 リクスミア皮下注の添付文書

リクスミア皮下注の添付文書を添付する。

\*\*2016年12月改訂（第4版）  
\*2014年1月改訂

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

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

## GLP-1受容体作動薬

**リクスマリア**® 皮下注300 $\mu$ g

**Lyxumia**®

リキシセナチド注射液

日本標準商品分類番号

872499

承認番号 22500AMX01003

薬価収載 2013年8月

販売開始 2013年9月

\*\* 効能追加 2016年12月

国際誕生 2013年1月

1216-07707 D0365307

SANOFI 

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
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。〕

### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与は朝食前1時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。
- (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。本剤20 $\mu$ gで良好な忍容性が得られない患者には、減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。減量又は休薬で症状が消失すれば、患者の状態を十分観察しながら再度増量又は投与を再開する。

### 【組成・性状】

販売名	リクスマリア皮下注300 $\mu$ g	
成分	1キット（3mL）中の分量	
有効成分	リキシセナチド	300 $\mu$ g
添加物	L-メチオニン	9.0mg
	酢酸ナトリウム水和物	10.5mg
	グリセリン	54.0mg
	m-クレゾール	8.1mg
	pH調節剤2成分	適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	4.4～4.7	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

### 【効能又は効果】

#### \*\* 2型糖尿病

#### \*\* 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
- (2) 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

### 【用法及び用量】

通常、成人には、リキシセナチドとして、20 $\mu$ gを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10 $\mu$ gから開始し、1週間以上投与した後1日1回15 $\mu$ gに増量し、1週間以上投与した後1日1回20 $\mu$ g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20 $\mu$ gを超えないこと。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min未満）又は末期腎不全の患者〔使用経験がない。【薬物動態】の項参照〕
- (3) 肺炎の既往歴のある患者〔【4. 副作用】の項参照〕
- (4) 高齢者〔【5. 高齢者への投与】の項参照〕
- \*\* (5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態〔低血糖をおこすおそれがある。〕
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 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
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者
- \*\* (6) 血糖降下作用を増強する薬剤（特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤）を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。【2. 重要な基本的注意】、【3. 相互作用】、【4. 副作用】の項参照】

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- (3) 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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、

感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

- \*\*(5) 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。特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照
- (6) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。【4. 副作用】の項参照
- (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。【4. 副作用】の項参照
- (8) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- (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。【10. その他の注意】の項参照

\*\*(10) 本剤とDPP-4阻害薬はいずれも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。

\*(11) 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。

### 3. 相互作用

#### 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 スルホニルウレア系薬剤 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阻害薬 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等	糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【2. 重要な基本的注意】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 サリチル酸誘導体 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【4. 副作用】の項参照	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤 β-遮断剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状【4. 副作用】の項参照、又は減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強又は減弱される。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等	本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間国際標準比(INR)の延長が類薬(エキセナチド)で報告されている。本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時にINR値を測定するなど、観察を十分に行うこと。【薬物動態】の項参照	

### \*\*4. 副作用

国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、日本人905例を含む3,327例に本剤が投与された。3,327例中、副作用が報告された症例は1,598例(48.0%)であった。主な副作用は、悪心870例(26.1%)、低血糖症314例(9.4%)、嘔吐284例(8.5%)であった。日本人905例中、副作用が報告された症例は548例(60.6%)であった。主な副作用は、悪心323例(35.7%)、嘔吐80例(8.8%)、食欲不振65例(7.2%)、低血糖症61例(6.7%)であった。(効能又は効果の一変承認時)

#### (1) 重大な副作用

\*\*1) 低血糖…低血糖(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、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。【臨床成績】の項参照  
 また、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で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。したがって、本剤とスルホニルウレア剤、インスリン製剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。  
 低血糖症状が認められた場合には通常は

ショ糖を経口摂取し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

2) 急性膵炎（頻度不明<sup>注1)</sup>…急性膵炎があらわれることがある。GLP-1受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）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。また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照]

3) アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明<sup>注1)</sup>…アナフィラキシー反応、血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

## (2) 重大な副作用（類薬）

腸閉塞…腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

## \*\* (3) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
消化器	悪心 <sup>注1)</sup> 、食欲不振、嘔吐 <sup>注1)</sup> 、腹部不快感、便秘	腹部膨満、下痢、腹痛、おくび、消化不良	逆流性食道炎、胃腸炎	
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害	
注射部位		注射部位反応（ <u>そう痒感</u> 、 <u>紅斑</u> 、 <u>疼痛</u> 等）		
感覚器			味覚異常、霧視、 <u>糖尿病性網膜症</u>	
循環器			上室性期外収縮、 <u>動悸</u>	
皮膚			多汗症、 <u>冷汗</u>	
過敏症			発疹、蕁麻疹	
血液			<u>好中球減少</u>	
その他		疲労、倦怠感	<u>あくび</u> 、 <u>悪寒</u> 、 <u>異常感</u> 、 <u>空腹感</u> 、 <u>背疼痛</u>	<u>インフルエンザ</u> 、 <u>上気道感染</u>

注1) ほとんどが投与12週までに認められた。

注2) 海外において認められている副作用のため頻度不明

## 5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が起りやすいので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。〔ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトに1回20 $\mu$ g、1日1回投与時の血漿中曝露量（AUC）の少なくとも約4.6倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約32倍で骨化遅延が認められた。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず

投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められている。〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 8. 過量投与

- 徴候、症状：2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 $\mu$ gを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。
- 処置：過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与方法

- 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
- 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 本剤と他の製剤を混合しないこと。
- 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、又は変色や粒子を認める場合には使用しないこと。
- 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 1本を複数の患者に使用しないこと。

### (2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

### (3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

### (4) 保存時

- 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。

### (5) その他

使用開始後30日以内に使用すること。〔使用時の安定性試験（25℃）に基づく。〕

## 10. その他の注意

\*\* (1) 潜在的な免疫原性を有する他のタンパク質もしくはペプチドを含む製剤と同様に、本剤の投与による抗リキシセナチド抗体の発現が国内外で実施された臨床試験において認められている。日本人での抗リキシセナチド抗体陽性患者と陰性患者の間の全般的な安全性プロファイルに差はなく、注射部位反応の発生頻度については抗リキシセナチド抗体陽性患者では7.5%（49/650例）であったのに対し、抗体陰性患者では2.5%（6/242例）と差がみられた。

(2) ラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験において、ヒトでの治療用量に比べ高用量の投与により非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。

国際共同第Ⅲ相臨床試験においては甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった。

(3) ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イヌを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤1回20 $\mu$ g、1日1回投与したときの血漿中曝露量（AUC）の117倍で精巣及び精巣上体への影響（精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等）がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。

(4) 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。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

#### (1) 単回投与

日本人2型糖尿病患者に本剤10 $\mu$ gを単回皮下投与したとき、 $t_{max}$ は1.50時間、 $t_{1/2z}$ は2.01時間であった。

日本人2型糖尿病患者に本剤10 $\mu$ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu$ g)	N	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ <sup>注1)</sup> (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC (pg $\cdot$ h/mL)	CL/F (L/h)
10	9	61.9 (36.3%)	1.50 (0.570, 3.50)	2.01 (61.6%)	264 <sup>注2)</sup> (54.8%)	37.9 <sup>注2)</sup> (60.9%)

CL/F：見かけの全身クリアランス

幾何平均値 (変動係数)

注1) 中央値 (最小値, 最大値)、注2) N=8

#### (2) 反復投与

日本人2型糖尿病患者に本剤10 $\mu$ g及び20 $\mu$ g (本剤5 $\mu$ g及び10 $\mu$ gを1日1回投与で1週間毎に5 $\mu$ gずつ、最大30 $\mu$ gまで増量したときの10 $\mu$ g及び20 $\mu$ gの最終投与日に測定)を1日1回反復皮下投与したとき、抗リキシセナチド抗体陰性患者の定常状態における血漿中リキシセナチド濃度の $t_{max,SS}$ はそれぞれ1.50時間及び1.75時間、 $t_{1/2z,SS}$ はそれぞれ2.12時間及び2.45時間であった。

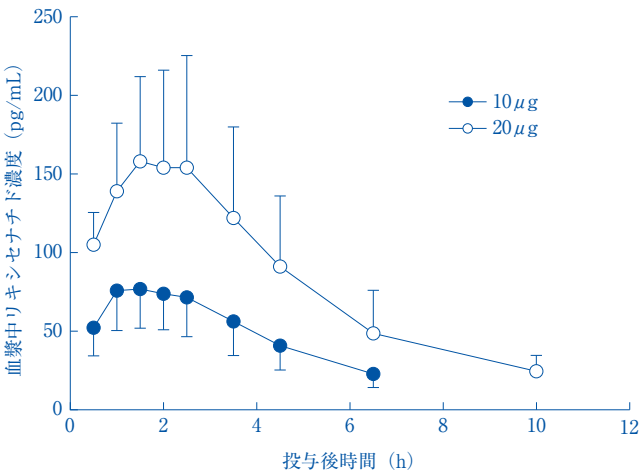
日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 $\mu$ gを反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu$ g)	N	$C_{max,SS}$ (pg/mL)	$t_{max,SS}$ <sup>注1)</sup> (h)	$t_{1/2z,SS}$ (h)	AUC <sub>t,SS</sub> (pg $\cdot$ h/mL)	CL <sub>SS</sub> /F (L/h)
10	20	76.5 (31.3%)	1.50 (0.480, 2.50)	2.12 (27.4%)	340 (38.0%)	29.4 (50.6%)
20	16	163 (35.5%)	1.75 (0.480, 2.50)	2.45 (21.5%)	785 (46.6%)	25.5 (45.0%)

SS：定常状態下、CL<sub>SS</sub>/F：定常状態における見かけの全身クリアランス

幾何平均値 (変動係数)

注1) 中央値 (最小値, 最大値)



日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 $\mu$ gを1日1回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中リキシセナチド濃度推移 (平均値 $\pm$ SD)

### 2. 吸収 (外国人データ)<sup>2)</sup>

過体重及び肥満被験者43例の異なる部位 (腹部、上腕部、大腿部)に本剤10 $\mu$ gを単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ (AUC<sub>last</sub>比 [90%信頼区間])は、上腕部で1.06 [0.93, 1.21] 及び大腿部で1.00 [0.88, 1.14] であった。

### 3. 分布

日本人2型糖尿病患者に本剤10 $\mu$ gを単回皮下投与したときの分布容積 (幾何平均値)は96Lであった<sup>1)</sup>。本剤のヒト血漿たん白質への結合は、約500~50,000pg/mLの濃度において、55%であった (*in vitro*)。

### 4. 代謝、排泄

ペプチドである本剤は、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド (平均分子量50kDa未満)は腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝により消失すると考えられる。本剤のヒト血漿中における代謝は非常に緩徐 (半減期約35時間)であった (*in vitro*)。

本剤は、CYP分子種 (CYP1A、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A)に対する誘導作用を示さなかった。また、CYP分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A)に対する阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

本剤は、ヒトトランスポーター (hOCT2、hOATP1B1)に対する阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

### 5. 腎機能障害患者 (外国人データ)<sup>3)</sup>

腎機能正常被験者 (クレアチニンクリアランス (CL<sub>CR</sub>): >80mL/min)、軽度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub>: 50mL/min以上80mL/min以下)、中等度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub>: 30mL/min以上50mL/min未満)及び重度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub>: 30mL/min未満)各8例に本剤5 $\mu$ g<sup>注1)</sup>を単回皮下投与したとき、本剤の $C_{max}$ は腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ約1.0、1.0及び1.3倍であり、AUC<sub>∞</sub>は1.1、1.2及び1.5倍であった。また、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の $t_{1/2z}$ はそれぞれ2.62、2.41、2.62及び2.87時間であった。

注) 本剤の開始用量は1日1回10 $\mu$ g、最大量は1日1回20 $\mu$ gである。

### 6. 高齢者 (外国人データ)<sup>4)</sup>

高齢健康被験者 (65~79歳、CL<sub>CR</sub>: 50.5~91.8mL/min)及び若年健康被験者 (24~44歳、CL<sub>CR</sub>: 82.4~163.9mL/min)各18例に本剤を20 $\mu$ g単回皮下投与したとき、 $C_{max}$ は同様であったものの、高齢健康被験者群ではAUC<sub>∞</sub>が約1.3倍増加し、 $t_{1/2z}$ は約1.6倍延長した。

### 7. 薬物相互作用 (外国人データ)

健康被験者15例に本剤10 $\mu$ g投与の1時間後又は4時間後にアセトアミノフェン1,000mgを単回投与したとき、本剤非投与時と比較して、アセトアミノフェンの $t_{max}$  (中央値)はそれぞれ4.50時間及び2.00時間に延長し、 $C_{max}$ はそれぞれ71%及び69%に低下したが、AUC<sub>∞</sub>に対する影響は認められなかった。本剤投与の1時間前にアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの薬物動態に変化はみられなかった<sup>5)</sup>。

また、本剤10 $\mu$ gと経口避妊薬、本剤20 $\mu$ gとワルファリン、ラミプリル、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果を下表に示す<sup>6~10)</sup>。本剤投与後に下表の経口薬を投与したとき、各経口薬の $C_{max}$ は低下し $t_{max}$ は遅延した。一方、本剤投与の1時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態に変化は見られなかった。なお、本剤とワルファリンを併用した相互作用試験において、INRの延長は認められなかった。

経口薬	投与時期 (min)	N	$C_{max}$ 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	$t_{max}$ 差 (範囲)
アセトアミノフェン (1,000mg)	-60	15	0.97 [0.78, 1.19]	0.97 [0.93, 1.02]	0 (-1.50, 1.75)
	+60	15	0.71 [0.57, 0.87]	0.95 [0.90, 0.99]	2.00 (-2.00, 4.50)
アセトアミノフェン (1,000mg) <sup>注1)</sup>	+240	15	0.69 [0.56, 0.85]	0.96 [0.91, 1.01]	1.75 (0, 3.25)
経口避妊薬					
エチニルエストラジ オール (0.03mg)	-60	25	0.93 [0.84, 1.02]	1.01 [0.90, 1.14]	0 (-1.50, 1.03)
	+60	25	0.48 [0.43, 0.53]	0.96 [0.85, 1.09]	2.00 (-0.07, 10.00)
レボノルゲスト レル (0.15mg)	-60	25	1.01 [0.89, 1.16]	1.01 [0.85, 1.20]	0 (-1.03, 1.03)
	+60	25	0.54 [0.48, 0.62]	1.00 [0.84, 1.19]	3.00 (-0.50, 7.03)
ワルファリン (25mg)	+30				
S-ワルファリン		16	0.81 [0.68, 0.96]	1.01 [0.85, 1.21]	7.00 (-0.02, 11.00)
ラミプリル (5mg)	+30				
ラミプリル		26	0.37 [0.29, 0.46]	1.21 [1.06, 1.39]	2.27 (0.10, 5.75)
ラミプリラート		26	1.02 [0.92, 1.14]	1.11 [1.06, 1.16]	2.99 (-1.34, 5.00)
アトルバスタチン (40mg)	+60	36	0.69 [0.55, 0.86]	1.08 [0.99, 1.18]	3.25 (-0.97, 9.00)
	約12時間後	36	1.66 [1.36, 2.03]	1.27 [1.18, 1.36]	-0.36 (-2.98, 2.52)
ジゴキシシン (0.25mg)	+30	24	0.74 [0.64, 0.86]	0.94 [0.87, 1.01]	1.24 (-4.98, 3.52)

投与時期：本剤投与前後の経口薬の投与時期、AUC：AUC<sub>last</sub>又はAUC<sub>∞</sub>、比：本剤併用投与時/本剤非投与時、差：本剤併用投与時 (中央値) - 本剤

非投与時（中央値）  
注）アセトアミノフェン単回投与（プラセボ投与の1時間前）との比較

## 【臨床成績】

いずれの試験もLOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

### \*\*\*1. 単独療法（国際共同試験）<sup>11)</sup>

食事療法・運動療法でコントロール不十分な2型糖尿病患者361例（日本人43例含む）を対象として、本剤20 $\mu$ g〔120例（日本人17例）<sup>注1)</sup>〕又はプラセボ〔122例（日本人10例）〕を1日1回、12週間投与した（注：10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量した投与群）。主要有効性評価項目であるベースラインから投与12週までのHbA1c（NGSP値）の変化量は、本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した（ $p < 0.0001$ ）。また、ベースラインから投与12週までの食事負荷後の血糖値（2時間後）の変化量は、本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した〔群間差〔95%信頼区間〕：-69.6〔-96.83, -42.40〕（ $p < 0.0001$ ）〕。（下表参照）

ベースラインから投与12週<sup>注1)</sup>までの変化量  
（最小二乗平均値±標準誤差）

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	-0.73±0.116	-0.19±0.121	-0.77±0.235	-0.36±0.340
PPG <sup>注3)</sup> (mg/dL)	-81.2±10.30	-11.6±10.14	-103.7±21.82	-3.4±31.34
FPG <sup>注4)</sup> (mg/dL)	-12.2±4.45	3.4±4.60	-5.2±8.41	4.8±12.08

注1) LOCF、注2) NGSP値

注3) 食事負荷後の血糖値（2時間後）、注4) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、本剤20 $\mu$ g群で2.5%（3/120例）、14.5件、プラセボ群で1.6%（2/122例）、7.1件であった。日本人集団では本剤20 $\mu$ g群及びプラセボ群ともに症候性低血糖症は見られなかった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

### \*\*\*2. 単独療法（国内試験）<sup>12)</sup>

食事療法・運動療法でコントロール不十分な日本人2型糖尿病患者361例を対象として、本剤20 $\mu$ gを1日1回、24週間投与した（10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量）。また、最初に登録された140例を対象として、本剤20 $\mu$ gを1日1回、52週間投与した。ベースラインから投与24週までのHbA1c（NGSP値）、空腹時血糖値及び体重の変化量は、次のとおりであった。また、ベースラインから投与52週までのHbA1c（NGSP値）の変化量（平均値±標準偏差）は、-0.76±0.88%であった。

ベースラインから投与24週<sup>注1)</sup>までの変化量（平均値±標準偏差）

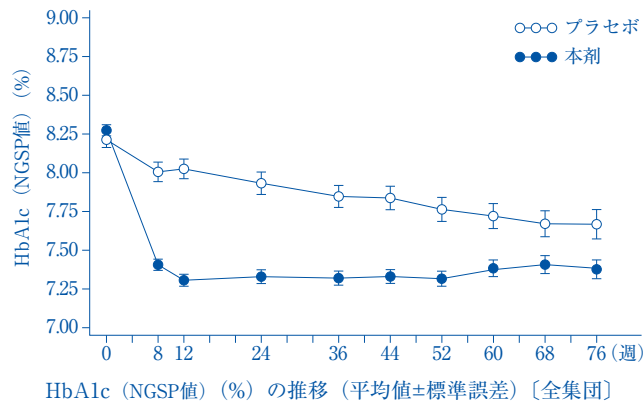
HbA1c(NGSP値)(%)	空腹時血糖値(mg/dL)	体重(kg)
-0.94±0.73	-18.34±23.61	-1.31±2.09

注) LOCF

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、361例を対象とした24週間投与では1.9%（7/361例）、8.2件、最初に登録された140例を対象とした52週間投与では2.1%（3/140例）、4.6件であった。重症症候性低血糖症は1例に認められた。

### \*\*\*3. スルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用含む）との併用療法（国際共同試験）<sup>13)</sup>

食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤（ビグアナイド薬との併用含む）でコントロール不十分な2型糖尿病患者859例（日本人127例含む）を対象として、本剤20 $\mu$ g〔573例（日本人76例）〕又はプラセボ〔286例（日本人51例）〕を1日1回、76週間以上投与した（10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量）。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c（NGSP値）の変化量は本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した（ $p < 0.0001$ ）。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値（2時間後）の変化量は、本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した〔群間差〔95%信頼区間〕：-107.7〔-124.52, -90.84〕（ $p < 0.0001$ ）〕。（下表参照）



HbA1c (NGSP値) (%) の推移 (平均値±標準誤差) [全集団]

ベースラインから投与24週<sup>注1)</sup>までの変化量  
（最小二乗平均値±標準誤差）

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	-0.85±0.061	-0.10±0.071	-0.87±0.106	0.24±0.135
PPG <sup>注3)</sup> (mg/dL)	-111.5±7.35	-3.8±8.82	-131.6±9.82	21.8±12.57
FPG <sup>注4)</sup> (mg/dL)	-17.8±2.51	-6.4±2.91	-15.8±3.89	-4.1±5.02

注1) LOCF、注2) NGSP値

注3) 食事負荷後の血糖値（2時間後）、注4) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、スルホニルウレア剤との併用では、本剤20 $\mu$ g群で22.7%（20/88例）、61.5件、プラセボ群で15.2%（7/46例）、32.4件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で24.1%（7/29例）、99.7件、プラセボ群で20.0%（3/15例）、14.8件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

スルホニルウレア剤及びビグアナイドとの併用では、本剤20 $\mu$ g群で22.0%（107/486例）、44.3件、プラセボ群で18.4%（44/239例）、60.7件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で23.4%（11/47例）、37.1件、プラセボ群で13.9%（5/36例）、21.1件であった。重症症候性低血糖症は、プラセボ群の日本人1名及び本剤20 $\mu$ g群の外国人2名に認められた。

### \*\*\*4. 持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）との併用療法（国際共同試験）<sup>14)</sup>

食事療法・運動療法に加え中間型又は持効型溶解インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）でコントロール不十分な2型糖尿病患者311例（日本人159例含む）を対象として、本剤20 $\mu$ g〔154例（日本人72例）〕又はプラセボ〔157例（日本人87例）〕を1日1回、24週間以上投与した（10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量）。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c（NGSP値）の変化量は本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した（ $p < 0.0001$ ）。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値（2時間後）の変化量は、本剤20 $\mu$ g群でプラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した〔群間差〔95%信頼区間〕：-141.0〔-160.10, -121.94〕（ $p < 0.0001$ ）〕。（下表参照）

ベースラインから投与24週<sup>注1)</sup>までの変化量  
（最小二乗平均値±標準誤差）

項目	全集団		日本人	
	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群	本剤20 $\mu$ g群	プラセボ群
HbA1c (%) <sup>注2)</sup>	-0.77±0.137	0.11±0.131	-0.67±0.140	0.45±0.135
PPG <sup>注3)</sup> (mg/dL)	-143.5±10.77	-2.4±10.14	-137.3±10.56	18.3±10.16
FPG <sup>注4)</sup> (mg/dL)	-7.6±5.66	4.4±5.44	1.8±5.64	19.1±5.24

注1) LOCF、注2) NGSP値

注3) 食事負荷後の血糖値（2時間後）、注4) 空腹時血糖値

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、中間型又は持効型溶解インスリン製剤との併用では、本剤20 $\mu$ gで32.6%（15/46例）、147.9件、プラセボ群で28.3%（13/46例）、135.7件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で32.3%（10/31例）、137.4件、プラセボ群で22.9%（8/35例）、103.5件であった。

中間型又は持効型溶解インスリン製剤及びスルホニルウレア剤との併用では、本剤20 $\mu$ g群で47.2% (51/108例)、353.5件、プラセボ群で21.6% (24/111例)、147.8件であった。日本人では本剤20 $\mu$ g群で39.0% (16/41例)、301.8件、プラセボ群で13.5% (7/52例)、51.0件であった。中間型又は持効型溶解インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用含む）との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。

**\*\*5. 経口血糖降下薬との併用療法 (国内試験)<sup>15)</sup>**

食事療法・運動療法に加えビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、又は速効型インスリン分泌促進剤でコントロール不十分な日本人2型糖尿病患者294例を対象として、本剤20 $\mu$ gを1日1回、52週間投与した (10 $\mu$ gで開始し、1週間後に15 $\mu$ g、さらに1週間後に20 $\mu$ gへ増量)。本剤と併用された経口血糖降下薬別のベースラインから投与52週までのHbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖値及び体重の変化量は次のとおりであった。

ベースラインから投与52週<sup>1)</sup>までの変化量 (平均値±標準偏差)

項目	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤	速効型インスリン分泌促進剤
HbA <sub>1c</sub> (NGSP値) (%)	-0.76 ± 0.82	-0.89 ± 0.67	-1.02 ± 0.72	-0.93 ± 0.73
空腹時血糖値 (mg/dL)	-12.06 ± 26.77	-16.73 ± 19.19	-20.04 ± 29.84	-15.41 ± 27.58
体重 (kg)	-1.53 ± 2.30	-1.11 ± 3.04	-1.92 ± 2.55	-0.93 ± 2.44

注) LOCF

症候性低血糖症の発現割合及び100人年あたりの件数は、ビグアナイド系薬剤で5.5% (4/73例)、5.6件、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤で1.4% (1/73例)、1.5件、及び速効型インスリン分泌促進剤で10.7% (8/75例)、20.8件であり、チアゾリジン系薬剤では認められなかった。重症症候性低血糖症は認められなかった。

**【 薬効薬理 】**

**1. 作用機序<sup>16-18)</sup>**

本剤は44個のアミノ酸で構成されるペプチドであり、トカゲ (*Heloderma Suspectum*) 由来のエキセンディン4 (Exendin-4) と類似した合成GLP-1受容体アゴニストである。N末端を交換することにより、ジペプチジルペプチダーゼ4による分解に抵抗性を示すことに加え、C末端を伸張することによりGLP-1よりも安定性が増していると考えられる。本剤は、GLP-1受容体に結合することにより細胞内cAMPを上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を刺激する。

**2. 薬理作用**

**(1) 血糖降下作用<sup>19)</sup>**

2型糖尿病モデルであるZDFラットを用いた単回皮下投与試験において、本剤投与によりグルコース経口負荷 (2g/kg) 後の血糖値変動は対照群と比較して有意に低下した。

**(2) グルコース応答性インスリン分泌作用<sup>17)</sup>**

灌流ラット標本を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤は低グルコース濃度下では作用を示さず、高グルコース濃度下ではインスリン分泌を対照と比較して有意に増加させた。

**(3) グルカゴン分泌抑制作用<sup>20)</sup>**

2型糖尿病患者に本剤を1日1回、計28日間 (第1～14日目: 10 $\mu$ g、第15～28日目: 20 $\mu$ g) 皮下投与した場合に、第28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度AUC<sub>0:30:4:30h</sub><sup>2)</sup>は、投与開始前に比べ低下した (外国人データ)。

注) AUC<sub>0:30:4:30h</sub>: 標準朝食摂取開始時 (本剤投与後30分: 0:30h) から朝食摂取後4時間 (本剤投与後4時間30分: 4:30h) まで測定したグルカゴン血漿中濃度AUC

**(4) 胃内容排出遅延作用<sup>21)</sup>**

マウスを用いた*in vivo*試験において、本剤は用量依存的に胃内容排出を抑制した。

**【 有効成分に関する理化学的知見 】**

一般名: リキシセナチド

Lixisenatide

分子式: C<sub>215</sub>H<sub>347</sub>N<sub>61</sub>O<sub>65</sub>S

分子量: 4858.49

化学構造式:

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>

性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすい。

吸湿性である。

**【 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。**

**【 包装 】**

300 $\mu$ g/3mL × 2本

**【 主要文献 】**

- 社内資料: 2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験 (スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤+メトホルミン併用) [LYX-04]
- 社内資料: 過体重及び肥満被験者 投与部位の検討 [LYX-17]
- 社内資料: 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [LYX-15]
- 社内資料: 高齢健康被験者 単回皮下投与試験 [LYX-16]
- 社内資料: 健康被験者 アセトアミノフェンとの相互作用試験 [LYX-18]
- 社内資料: 健康被験者 経口避妊薬との相互作用試験 [LYX-19]
- 社内資料: 健康被験者 ワルファリンとの相互作用試験 [LYX-20]
- 社内資料: 健康被験者 ラミプリルとの相互作用試験 [LYX-21]
- 社内資料: 健康被験者 アトルバスタチンとの相互作用試験 [LYX-22]
- 社内資料: 健康被験者 ジゴキシンの相互作用試験 [LYX-23]
- 社内資料: 第Ⅲ相試験 単独療法 (国際共同試験) [LYX-03]
- \*\*** 社内資料: 第Ⅲ相試験 単独療法 (国内試験) [LYX-39]
- 社内資料: 第Ⅲ相試験 スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法 (国際共同試験) [LYX-02]
- 社内資料: 第Ⅲ相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法 (国際共同試験) [LYX-01]
- \*\*** 社内資料: 第Ⅲ相試験 経口血糖降下薬との併用療法 (国内試験) [LYX-40]
- 社内資料: 薬理試験 GLP-1受容体結合試験 (*in vitro*) [LYX-07]
- 社内資料: 薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (*in vitro*) [LYX-08]
- Drucker DJ. : Cell Metab., 3(3), 153, 2006 [LYX0027]
- 社内資料: 薬理試験 血糖降下作用 (ラット) [LYX-10]
- \*\*** 20) Kapitza, C., et al. : Diabetes. Obes. Metab., 15(7), 642, 2013 [LYX0005]
- 社内資料: 薬理試験 胃内容物排出遅延作用 (マウス) [LYX-14]

**【 文献請求先 】**

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売:

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社



## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.8.1 添付文書（案） .....	3
1.8.2 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 .....	10
1.8.2.1 「効能又は効果」（案） .....	10
1.8.2.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 .....	10
1.8.2.2.1 血糖コントロールの改善 .....	10
1.8.2.2.2 全般的な安全性及び忍容性プロファイル .....	11
1.8.2.2.3 結論 .....	11
1.8.3 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠 .....	12
1.8.3.1 「用法及び用量」（案） .....	12
1.8.3.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 .....	12
1.8.3.2.1 推奨される用量漸増法及び臨床用量 .....	12
1.8.3.2.1.1 開始用量及び用量漸増法 .....	12
1.8.3.2.1.2 臨床用量と維持用量 .....	12
1.8.3.3 「用法及び用量」（案）に関連する注意 .....	12
1.8.3.4 「用法及び用量に関連する注意」（案）の設定根拠 .....	13
1.8.3.4.1 推奨される投与条件 .....	13
1.8.3.4.2 投与忘れ .....	13
1.8.4 「使用上の注意」（案）及び設定根拠 .....	14

本剤の開発における臨床試験の試験番号は、プロジェクト名（NN9924）の後に4桁の固有の番号をつけた NN9924-XXXX としているが、本 Module では4桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」と表記する。

### 1.8.1 添付文書（案）

リベルサス錠 3mg、リベルサス錠 7mg 及びリベルサス錠 14mg の添付文書（案）を添付する。

年 月 日

貯法：室温保存

有効期間：製造後 36 ヶ月

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<sup>®</sup>錠 3mg

リベルサス<sup>®</sup>錠 7mg

リベルサス<sup>®</sup>錠 14mg

Rybelsus<sup>®</sup> tablets

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	872499	
	承認番号	販売開始
3mg		
7mg		
14mg		

## 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。]

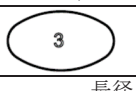

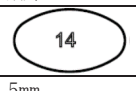



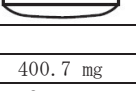
## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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		

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 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	
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	
識別コード	3 novo	7 novo	14 novo	

## 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 120 mL 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]
- 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]
- 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 ヶ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。[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。[16.2.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
2 ヶ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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>、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<sup>3)、4)</sup>）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。[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 $\alpha$ -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 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。
レボチロキシシン製剤 [16. 7 参照]	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。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、 $\alpha$ -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。[8. 3、8. 4、9. 1. 3、10. 2、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

	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	頻度不明
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 <sup>注1</sup>
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、おこび	
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	

	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	頻度不明
臨床検査 <sup>注2</sup>		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 包装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<sup>5)</sup>及びマウス<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。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  $C_{max}$ （非結成型）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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>8)</sup>。[9. 5、9. 6 参照]

## 16. 薬物動態

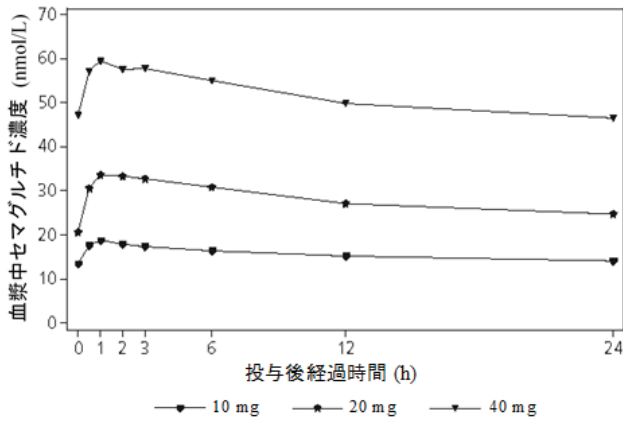
### 16.1 血中濃度

反復経口投与後の薬物動態

日本人健康男性被験者（17 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 時間以上絶食後 120 mL 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<sup>10)</sup>。

用量	$C_{max}$ (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (nmol·h/L)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10 mg	19.05 (62.07)	374.03 (59.17)	1.0 [0.5, 2.0]	—
20 mg	34.74 (46.26)	675.94 (43.84)	1.0 [0.5, 6.0]	—
40 mg	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



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

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、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 3.6 nmol/L、約 8.4 nmol/L 及び約 16.7 nmol/L と推定された。[8.2 参照]

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

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いる。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。

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。[7.1、7.2、9.1.4 参照]

### 16.2.2 食事の影響

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<sup>11)</sup> (外国人データ)。  
[7.1 参照]

投与群	飲水量 (mL)	投与後絶食時間 (min)	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (nmol・h/L)	t <sub>max</sub> (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<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

### 16.2.3 絶食時間及び飲水量の影響

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おりであった<sup>12)</sup> (外国人データ)。  
[7.1 参照]

飲水量 (mL)	投与後絶食時間 (min)	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (nmol・h/L)	t <sub>max</sub> (h)
50	15	20	12.6 ± 10.74 <sup>a)</sup>	254.9 ± 227.98 <sup>a)</sup>	0.5 [0.5, 3.0] <sup>b)</sup>
	30	20	21.3 ± 10.43	422.0 ± 220.57	1.0 [0.5, 4.0]
	60	20	21.8 ± 11.70 <sup>b)</sup>	439.6 ± 243.87 <sup>b)</sup>	1.5 [0.5, 4.0] <sup>b)</sup>
	120	19	33.4 ± 16.87 <sup>b)</sup>	685.9 ± 333.89 <sup>b)</sup>	2.3 [0.5, 12.0] <sup>b)</sup>
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 <sup>a)</sup>	1.0 [0.5, 12.0]
	60	20	32.5 ± 29.07 <sup>a)</sup>	634.9 ± 517.68 <sup>a)</sup>	1.5 [0.5, 6.0] <sup>a)</sup>
	120	20	32.9 ± 15.15 <sup>b)</sup>	668.6 ± 333.13 <sup>b)</sup>	2.0 [1.0, 4.0] <sup>b)</sup>

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> 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おりであった<sup>13)</sup> (外国人データ)。

飲水量	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (nmol・h/L)	t <sub>max</sub> (h)
50 mL	24	10.5 ± 6.8	171.8 ± 114.8	1.5 [0.5, 3.0]
240 mL	26	7.9 ± 8.0	129.3 ± 142.0	1.5 [0.5, 4.0]

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

## 16.3 分布

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<sup>14)、15)</sup>。

## 16.4 代謝

<sup>3</sup>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)<sup>16)</sup>。セマグルチドは、CYP 分子種に対して臨床問題となる誘導 (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<sup>17)、18)</sup> (外国人データ、*in vitro* 試験)。

## 16.5 排泄

<sup>3</sup>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)<sup>16)</sup>。また、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) に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった<sup>19)</sup> (外国人データ、*in vitro* 試験)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 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<sup>20)</sup> (外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-24h</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	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。

### 16.6.2 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<sup>21)</sup> (外国人データ)。

肝機能	AUC <sub>0-24h</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	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。

### 16.6.3 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。[9.8 参照]

## 16.7 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 (エチノ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<sub>max</sub> 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の (内因性値で補正) の AUC の増大がみられた (33%) が、C<sub>max</sub> への影響はみられなかった。セマグルチドの AUC 及び C<sub>max</sub> に、オメプラゾールとの併用による臨床的に問題となる影響はみられなかった (外国人データ)。  
[18.2.4 参照]

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響<sup>22) ~25)</sup>

被相互作用薬 <sup>a,b</sup>	N	AUC <sup>c</sup> 比 <sup>c</sup> [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> <sup>d</sup> 比 <sup>d</sup> [90%信頼区間]
リシノプリル (20 mg)	46	1.07 [0.99; 1.15]	0.96 [0.88; 1.06]
S-ワルファリン (25 mg)	46	1.08 [1.04; 1.12]	0.88 [0.83; 0.94]
R-ワルファリン (25 mg)	46	1.11 [1.06; 1.15]	0.91 [0.86; 0.96]
メトホルミン (850 mg)	31	1.32 [1.23; 1.43]	0.98 [0.90; 1.06]
ジゴキシン (500 μg)	31	1.03 [0.96; 1.11]	0.98 [0.89; 1.09]
エチノルエストラジオール (0.03 mg)	25	1.06 [1.01; 1.10]	0.97 [0.90; 1.05]
レボノルゲストレル (0.15 mg)	25	1.06 [0.97; 1.17]	0.95 [0.87; 1.05]

被相互作用薬 <sup>a,b</sup>	N	AUC <sup>c</sup> 比 <sup>e</sup> [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> <sup>d</sup> 比 <sup>e</sup> [90%信頼区間]
フオセト <sup>†</sup> (40 mg)	39	1.28 [1.16; 1.42]	0.66 [0.53; 0.82]
ロソバスタチン (20 mg)	33	1.41 [1.24; 1.60]	1.10 [0.94; 1.28]
レボチロキシシン (600 μg) <sup>f</sup>	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 20 mg (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 14 mg (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シン) を定常状態において相互作用薬として投与。c. AUC<sub>0-inf</sub>: 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<sub>0-12h</sub>: メトホルミン、AUC<sub>0-24h</sub>: 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<sub>0-48h</sub>: レボチロキシシン。d. レボチロキシシンはベースラインで補正した C<sub>max</sub>。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<sup>26)</sup>

被相互作用薬 <sup>a,b</sup>	N	AUC <sub>0-24h</sub> 比 <sup>c</sup> [95% 信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 <sup>c</sup> [95% 信頼区間]
本剤 (10 mg)	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 40 mg (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。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 単独療法: プラセボ対照二重盲検、実薬対照非盲検比較試験 (第 II/III 相国内試験)

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 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 3mg、本剤 7mg、本剤 14mg の 1 日 1 回経口投与、リラグルトド 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 3mg 群: 49 例、本剤 7mg 群: 49 例、本剤 14mg 群: 48 例、リラグルトド 0.9mg 群: 48 例、プラセボ群: 49 例)。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。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 週間後及び 8 週間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。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	リラグルトド <sup>†</sup> 0.9mg	プラセボ
ベースライン <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-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-リラグルトド 0.9mg) <sup>b</sup> [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-プラセボ) <sup>b</sup> [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療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%、リラグルトド 0.9mg 群で -1.3±1.0% 及びプラセボ群で 0.1±0.7% であった。リラグルトド 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)、リラグルトド 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、リラグルトド 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<sup>27)</sup> 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、リラグルトド 0.9mg 群では 2 例 2 件報告された<sup>27)</sup>。[11.1.1

参照]

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。

#### 17.1.2 単独療法: プラセボ対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

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 (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))。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 週間後及び 8 週間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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-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) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-0.6 [-0.8; -0.4]	-0.9 [-1.1; -0.6]	-1.1 [-1.3; -0.9]	-

治療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。

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<sup>28)</sup>。[11.1.1 参照]

#### 17.1.3 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、実薬対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

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、あるいはシタグリブチン 100mg の 1 日 1 回経口投与を 78 週間実施した (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)、シタグリブチン 100mg 群: 467 例 (日本人: 52 例))。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 週間後及び 8 週間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 のシタグリブチン 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 のシタグリブチン 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	シタグリブチン 100mg
ベースライン <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-0.6±1.0 (435)	-1.1±1.1 (438)	-1.3±1.0 (436)	-0.8±0.9 (446)
群差 (本剤-シタグリブチン 100mg) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	0.2 [0.1; 0.3]	-0.2 [-0.4; -0.1]	-0.5 [-0.6; -0.4]	-

治療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。

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	シタグリブチン 100mg
ベースライン <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-0.7±0.9 (38)	-1.2±1.1 (39)	-1.5±0.9 (37)	-0.8±0.9 (39)
群差 (本剤-シタグリブチン 100mg) <sup>b</sup> [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。

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。

全集団において、本剤 14mg 群で 1 件及びシタグリブチン 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、シタグリブチン 100mg 群で 39 例 76 件報告された<sup>29)</sup>。[11.1.1 参照]

#### 17.1.4 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、実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

2 型糖尿病患者 711 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 SGLT2 阻害剤の両剤との併用療法に追加して、ダブルブリン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 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))。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 の用量にはそれぞれ投与開始から 8 週後に到達するよう設定した。本剤は、空腹状態での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	リラグルチド 1.8mg	プラセボ
ベースライン <sup>a</sup>	8.0±0.7 (285)	8.0±0.7 (284)	7.9±0.7 (142)
26 週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.2±0.9 (278)	-1.1±0.9 (272)	-0.1±0.7 (134)
群差 (本剤-リラグルチド) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-0.1 [-0.3; 0.0]	-	-
群差 (本剤-プラセボ) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.1 [-1.2; -0.9]	-	-

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。

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。

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<sup>30)</sup>。[11.1.1 参照]

#### 17.1.5 併用療法: インスリンとの併用又はインスリンとメトホルミンとの併用、プラセボ対照二重盲検比較試験 (第 III 相国際共同試験)

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 例を対象に無作為割り付けを行い、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 回の追加投与を 52 週間実施した (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))。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、空腹状態での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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-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) <sup>b</sup> [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。

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。

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<sup>30)</sup>。[11.1.1 参照]

#### 17.1.6 非盲検長期 (52 週間) 有効性及び安全性試験 (第 III 相国内試験)

日本人 2 型糖尿病患者 458 例を対象に無作為割り付けを行い、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、 $\alpha$ -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 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)。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、空腹状態での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。52 週において、HbA1c のベースラインからの変化量<sup>31)</sup> (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<sup>32)</sup> (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)
$\alpha$ -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 (41)
速効型インスリン分泌促進剤	8.5±1.0 (22)	-1.6±0.9 (21)
$\alpha$ -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)
$\alpha$ -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)

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<sup>30)</sup>。[11.1.1 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤はヒト GLP-1 アナログであり、内因性 GLP-1 が標的とする GLP-1 受容体と選択的に結合し、cAMP 放出量を増加させる GLP-1 受容体作動薬として作用する。

本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換により DPP-4 による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

### 18.2 薬理作用

ヒトでの薬力学的作用の評価は、特記する場合を除き、すべて皮下投与用セマグルチド 1.0mg の週 1 回 12 週間 (用量漸増期間を含む) 皮下投与後の定常状態において行われた。

#### 18.2.1 血糖降下作用

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<sup>33)</sup>。

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<sup>34)</sup>。

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<sup>35)</sup>。

#### 18.2.2 グルコース応答性インスリン分泌

灌流ラット膵臓を用いた *in vitro* 試験<sup>36)</sup> 及びミニピタを用いた *in vivo* 高血糖クランプ試験<sup>37)</sup> 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<sup>34)</sup>。

### 18.2.3 グルカゴン分泌

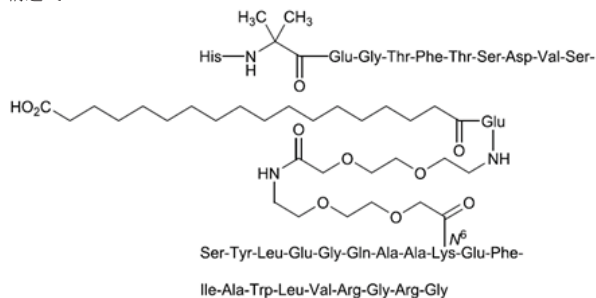
外国人2型糖尿病患者において、セマグルチドの皮下投与により、プラセボと比較して空腹時グルカゴン濃度及び食後のグルカゴン分泌反応が低下した<sup>34)</sup>。

### 18.2.4 胃内容排出

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-1h</sub>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<sup>38)</sup>。[16.7参照]

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セマグルチド（遺伝子組換え） [命名法：JAN]  
Semaglutide (Genetical Recombination) [命名法：JAN]  
分子式：C<sub>181</sub>H<sub>291</sub>N<sub>15</sub>O<sub>59</sub>  
分子量：4113.58  
構造式：



本質記載：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) 類似体であり、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。

## 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]

## 23. 主要文献

- 社内資料：Combined fertility and embryo-foetal development study in rats (NN207361)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.4.4.3）
- 社内資料：Embryo-foetal development study in rabbits (NN207360)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.4.4.3）
- 社内資料：Embryo-foetal development study in cynomolgus monkeys (NN208486)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.4.4.3）
- 社内資料：Embryo-foetal and pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys (NN210061)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.4.4.3）
- 社内資料：104-week subcutaneous carcinogenicity study in rats (NN207363)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.4.4.1）
- 社内資料：104-week subcutaneous carcinogenicity study in mice (NN207362)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.4.4.1）
- Buckley S.T., et al. Sci Transl Med. 2018;10(467)
- 社内資料：サルカプロザートナトリウムの毒性試験(20XX年XX月XX日承認，CTD2.4.5.4)
- 社内資料：サルカプロザートナトリウムの薬物動態試験(20XX年XX月XX日承認，CTD2.4.5.3)
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-4140) (20XX年XX月XX日承認，CTD2.7.2.3)
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-4154) (20XX年XX月XX日承認，

CTD2.7.2.3)

- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-3794) (20XX年XX月XX日承認，CTD2.7.2.3)
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-3957) (20XX年XX月XX日承認，CTD2.7.2.3)
- Marbury T.C., et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (11) : 1381-90
- Jensen L., et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (4) : 996-1005
- Jensen L., et al.: Eur J Pharm Sci; 2017; 104: 31-41
- 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. (NN215048)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.7.2.1）
- 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in cryopreserved human hepatocytes. (NN214196)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.7.2.1）
- 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 transporters. (NN215026)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.7.2.1）
- Granhall et al.: Clin Pharmacokinet. 2018; 57(12):1571-80
- Bekdal et al.: J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58(10):1314-23
- Bekdal TA, et al.: Clin Pharmacokinet. 2019; 58(4):1193-203
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-4249) (20XX年XX月XX日承認，CTD2.7.2.3)
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-4250) (20XX年XX月XX日承認，CTD2.7.2.3)
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9924-4279) (20XX年XX月XX日承認，CTD2.7.2.3)
- Bekdal et al.: Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Aug;14(8):869-77
- Yamada et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 May;8(5):377-39
- Aroda et al., Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1724-1732
- Rosenstock et., JAMA. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480.
- Pratley et al., Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50
- Zinman et al., Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2262-2271
- Yabe et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 May;8(5):392-406
- 社内資料：Four weeks dose response study in db/db mice of the GLP-1 analogue semaglutide with regard to its effects on blood glucose, food intake, body weight and beta-cell function and mass. (MmLa070620)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.6.2.2）
- Kapitza C., et al.: Diabetologia, 2017; 60 (8) :1390-9
- 社内資料：第I相臨床試験 (NN9535-3684)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.5.3.4）
- 社内資料：Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to semaglutide. (JStu050701)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.6.2.2）
- 社内資料：Duration of action of pharmacodynamic effect on insulin secretion in minipigs. (BidR050301)（オゼンビック皮下注2mg：2018年3月23日承認，CTD2.6.2.2）
- Blundell J., et al.: Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (9) :1242-51

## 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、薬価収載日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過していないものについて、投薬は1回14日分を限度とされている。

## 26. 製造販売業者等

### 26 製造販売元

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](http://www.novonordisk.co.jp)





## 1.8.2 「効能又は効果」 (案) 及びその設定根拠

### 1.8.2.1 「効能又は効果」 (案)

2 型糖尿病
--------

#### 1.8.2.2 「効能又は効果」 (案) の設定根拠

日本における本剤の開発プログラムは、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」、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン (案)」及び PMDA からの助言に従っており、以下のとおり日本人被験者数の要件を満たしている。なお、各第 3a 相試験の結果の詳細は Module 2.7.3 及び 2.7.4 を参照のこと。

- 本剤単独療法で1年間以上投与される日本人被験者数が100例以上：138例〔52週間、4281試験 (国内試験) 〕
- 本剤とスルホニルウレア剤との併用療法を1年間以上実施した日本人被験者数が100例以上：115例〔52週間、4282試験 (国内試験) 〕
- 本剤と経口糖尿病薬 (スルホニルウレア剤以外) との併用療法を1年間以上実施した日本人被験者数が各50例以上：グリニド 61例、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 (以下、 $\alpha$ -GI) 60例、SGLT-2阻害薬 65例、チアゾリジン薬 (以下、TZD) 61例〔52週間、4282試験 (国内試験) 〕、及びメトホルミン 105例〔78週間、4222試験 (国際共同試験) 〕
- 本剤とインスリンとの併用療法を1年間以上実施した日本人被験者数が100例以上：127例〔52週間、4280試験 (国際共同試験) 〕

##### 1.8.2.2.1 血糖コントロールの改善

適切なタイミングでの血糖コントロール改善への取り組みは、2型糖尿病治療において重要である。4つの国際共同試験 (4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験) 及び2つの国内試験 (4281 試験及び 4282 試験) において、本剤は、プラセボ又は関連する実薬と比較して、HbA1cのほか、空腹時血糖値などその他の血糖関連パラメータを一貫して持続的に低下させることで、血糖コントロールを改善させた。4つの国際共同試験では、血糖コントロールの改善について、本剤 (すべての用量) のプラセボに対する優越性、及び本剤 7 及び 14 mg のシタグリプチンに対する優越性が検証された。2つの国内試験では、本剤の 3 用量すべてにおいて、26 週における HbA1c の低下量はプラセボと比較して統計的に有意に大きく (4281 試験)、また、皮下投与用のグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬 [リラグルチド 0.9 mg (4281 試験) 及びデュラグルチド 0.75 mg (4282 試験) ] と比較して本剤 14 mg で統計的に有意に大きかった。また、4281 試験及び 4282 試験において、本剤 7 mg における HbA1c は、維持用量のリラグルチド 0.9 mg 及びデュラグルチド 0.75 mg (GLP-1 受容体作動薬) と同様に低下

した。単独療法及び併用療法（経口糖尿病薬又はインスリンとの併用）において、26週のHbA1cの低下量は、本剤3、7及び14 mgでそれぞれ最大1.1%、1.7%及び2.0%であった。血糖コントロールの改善は78週まで維持されていた（4222試験）。また、人口統計学的特性で分類したサブグループで一貫して改善がみられた。これは、本剤の幅広い2型糖尿病患者への使用を支持するものである。短期的及び長期的な血糖値の大きな低下は、本剤の投与で確認された重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖の発現リスクが低いことと併せて解釈する必要がある。この低い発現リスクはGLP-1受容体作動薬の薬剤クラスにおけるグルコース依存的な作用機序に一致するものである。低血糖は他の糖尿病薬では発現頻度が高くなることもあり、低血糖に対する恐れは、2型糖尿病治療に対する十分なアドヒアランスを確保するうえでの障壁の1つである。

#### 1.8.2.2.2 全般的な安全性及び忍容性プロファイル

2型糖尿病患者における本剤3、7及び14 mgの安全性及び忍容性プロファイルは、皮下投与用セマグルチドを含め、既承認のGLP-1受容体作動薬と概ね同様であった。本剤による治療で高頻度にみられた有害事象は胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢及び便秘）であった。

本剤の高用量（14 mg）では、治験薬投与の早期中止に至った有害事象の発現頻度が対照薬と比較して高い傾向がみられたが、この主な理由は胃腸障害の有害事象の発現頻度が高かったことによるものであった。しかしながら、有害事象による治験薬投与の早期中止の報告は全般的に少なかった。また、胃腸障害の有害事象の発現頻度は、本剤の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられた。

本剤の安全性及び忍容性プロファイルは、ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性に関わらず良好であった。したがって、安全性及び忍容性の観点から、幅広い患者層での本剤の使用が支持された。

#### 1.8.2.2.3 結論

4つの国際共同試験及び2つの国内試験（4233試験、4222試験、4224試験、4280試験、4281試験及び4282試験）の結果から、本剤3、7及び14 mgの単独療法及び併用療法は、様々な病期の2型糖尿病患者において、HbA1c低下について臨床的に意味のある効果を示すことが確認された。

以上より、本剤の「効能又は効果」（案）を「2型糖尿病」と設定した。

### 1.8.3 「用法及び用量」 (案) 及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 「用法及び用量」 (案)

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7 mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3 mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7 mg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7 mg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14 mgに増量することができる。

#### 1.8.3.2 「用法及び用量」 (案) の設定根拠

##### 1.8.3.2.1 推奨される用量漸増法及び臨床用量

4つの国際共同試験（4233試験、4222試験、4224及び4280試験）及び2つの国内試験（4281試験及び4282試験）における本剤の単独療法及び併用療法のデータに基づき、日本人患者における本剤の用量について検討した。推奨用量に関する詳細はModule 2.7.3.4.3を参照のこと。

##### 1.8.3.2.1.1 開始用量及び用量漸増法

本剤の開始用量はすべての患者において3 mgとする。第3a相試験では、本剤の用量漸増は4週間ごととし、7及び14 mg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。これに従い、次の用量への増量は、前の用量を4週間以上投与した後とする。段階的な用量漸増法を用いることで胃腸障害の有害事象の発現を抑え、かつ、血糖コントロールに対する効果について3用量間で臨床的に意味のある違いを示すことが可能と考えた。

##### 1.8.3.2.1.2 臨床用量と維持用量

本剤3 mgの治療により、一部の患者においては意味のある血糖コントロールが得られることから、3 mgは日本での本剤の臨床用量に含まれると考える。3 mgと比較して7 mgでより高い治療効果が得られた一方で安全性及び忍容性プロファイルは3 mgと7 mgで同様であったことを踏まえ、ベネフィット/リスクバランスは3 mgに比べ7 mgでより好ましいと考えた。このことから、本剤7 mgは、日本人2型糖尿病患者の多くで、既存の皮下投与用のGLP-1受容体作動薬の治療オプションとして臨床的に意味のある治療となり得ると考え、7 mgを維持用量とすることが適切であると考えた。また、本剤7 mgによる治療で血糖目標値を達成できない患者では、本剤14 mgによる治療でさらなる血糖コントロールの改善が期待されることから、14 mgについても臨床用量の1つと考える。

#### 1.8.3.3 「用法及び用量」 (案) 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120 mL以下）とともに3 mg錠、7 mg錠又は14 mg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。[16.2.1-16.2.3 参照]

7.2 本剤14 mg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。

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。[16.2.1 参照]

#### 1.8.3.4 「用法及び用量に関連する注意」（案）の設定根拠

##### 1.8.3.4.1 推奨される投与条件

本剤を2錠以上服用した場合の用量比例性は検討されておらず、例えば14 mg錠を1錠服用する代わりに7 mg錠を2錠服用した場合の吸収への影響や用量比例性があるか否かはわからない。したがって、本剤は1日1回、1錠を投与すべきである。

本剤投与後のセマグルチドの吸収は、空腹状態と投与のタイミング、食事、投与時の飲水量及び他の経口薬との同時投与に影響を受ける。第3a相試験では、本剤は空腹時に120 mL以下の水と共に服用し、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とした。この投与条件は、患者の利便性を損なうことなく本剤の吸収を最大にするために推奨される。

##### 1.8.3.4.2 投与忘れ

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（Module 2.7.2.3.5.2 参照）。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する。

#### 1.8.4 「使用上の注意」(案)及び設定根拠

本剤の「使用上の注意」(案)は、非臨床試験及び評価資料とした臨床試験、企業中核データシート(Company Core Data Sheet; CCDS)、医薬品リスク管理計画書(案)(Module 1.11)、オゼンピック皮下注2mgを含む国内で承認されている他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意ならびに「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成29年6月8日付、薬生発0608第1号)及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」(平成29年6月8日付、薬生安発0608第1号)に基づき設定した。

「使用上の注意」(案)	設定根拠
<p><b>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p>	<p>2.1はCCDS 4.1 (Contra-indications)に基づき設定した。</p> <p>2.2及び2.3: これらの状態にある患者はインスリン製剤により治療すべきであり、他のGLP-1受容体作動薬の禁忌に基づき設定した。</p>
<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p>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120 mL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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>7.1及び7.3はCCDS 2.2 (Method of administration)及び2.3 (Missed dose)に基づき設定した。詳細は1.8.3.4項を参照のこと。</p> <p>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り、7mg錠を2錠服用した場合には用量に比例した増加がみられない可能性が高いことから、7.2を設定した。</p>
<p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p>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、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。</p>	<p>8.1は他のGLP-1受容体作動薬及び経口糖尿病薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

「使用上の注意」 (案)	設定根拠
<p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>8.2：本剤は持続性GLP-1受容体作動薬であり、投与中止後も効果が持続する可能性があることから、必要な注意を喚起するために設定した。</p> <p>8.3は他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>8.4はCCDS 4.3 (Warnings and precautions for use; Effects on ability to drive and use machines)及び他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>8.5及び8.6は、他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意、CCDS 4.3 (Warnings and precautions for use; Gastrointestinal effects 及び Acute pancreatitis)及び本剤のリスク管理計画書（案）を参考に設定した。</p> <p>8.7及び8.8は他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 膵炎の既往歴のある患者 [8.5、8.6、11.1.2 参照]</p> <p>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。</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>・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</li> </ul>	<p>9.1.1：慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する患者は本剤の臨床試験の対象から除外されていること、また、他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意に基づき設定した。</p> <p>9.1.2及び9.1.3は他のGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

「使用上の注意」 (案)	設定根拠
<p>・ 激しい筋肉運動</p> <p>・ 過度のアルコール摂取者 [8.3、11.1.1 参照]</p> <p><b>9.1.4 胃摘出術を受けた患者</b></p> <p>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]</p> <p><b>9.4 生殖能を有する者</b></p> <p>2 ヶ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]</p> <p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>[15.2.2 参照]</p> <p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p><b>9.8 高齢者</b></p> <p>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]</p>	<p>9.1.4 は、本剤は主に胃で吸収されることを考慮し設定した。</p> <p>9.4 は CCDS 4.3 (Warnings and precautions for use; pregnancy) に基づき設定した。</p> <p>9.5 は CCDS 4.3 (Warnings and precautions for use; pregnancy) 及び CCDS 5 (Pre-clinical safety information) に基づき設定した。</p> <p>9.6 は CCDS 4.3 (Warnings and precautions for use; lactation) 及び CCDS 5 (Pre-clinical safety information) ならびにオゼンピック皮下注の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>9.7：本剤を小児等へ投与した成績はないため設定した(CCDS 2.1 Dosage, Children and adolescents 及び 3.3.5 Special populations, Paediatrics 参照)。</p> <p>9.8 は高齢者に対する基本的注意として設定した。</p>
<b>10. 相互作用</b>	

「使用上の注意」 (案)	設定根拠									
<p><b>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 427 528 465">薬剤名等</th> <th data-bbox="536 427 810 465">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="818 427 1018 465">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 477 528 801">           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]         </td> <td data-bbox="536 477 810 801">           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。         </td> <td data-bbox="818 477 1018 801">           血糖降下作用が増強される。         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 813 528 1025">           レボチロキシン製剤            [16.7 参照]         </td> <td data-bbox="536 813 810 1025">           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。         </td> <td data-bbox="818 813 1018 1025">           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。         </td> </tr> </tbody> </table>	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 [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。	<p>糖尿病用薬は、本剤の臨床試験成績を考慮し、他のGLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>レボチロキシン製剤は薬物相互作用試験の結果に基づき設定した。</p>
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 [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。								
<p><b>11. 副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 低血糖 (頻度不明)</b></p> <p>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。</p> <p>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、17.1.1-17.1.6 参照]</p> <p><b>11.1.2 急性膵炎 (0.1%)</b></p> <p>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]</p>	<p>11.1.1 及び 11.1.2 は他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意、CCDS 4.3 (Warnings and precautions for use) 及び本剤のリスク管理計画書 (案) を参考に設定した。</p>									



「使用上の注意」(案)					設定根拠
11.2 その他の副作用					副作用の発現頻度は日本人患者を含む6つの第3a相臨床試験成績に基づく(別添1参照)。「頻度不明」として含めた事象は、CCDS 4.2 Adverse Reactions (Table 4-1)に含まれるが、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。
	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	頻度不明	
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 <sup>注1</sup>	
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 <sup>注2</sup>		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		
<p>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。</p> <p>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。</p>					
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。					14.1.1はPTPシートに包装された錠剤の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。
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。					14.1.2はCCDS 6.2 (Storage conditions)に基づき設定した。
14.1.3 本剤は吸湿性が強く、PTP包装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。					本剤は吸湿性が強いことを考慮して14.1.3を設定した。
15. その他の注意					

「使用上の注意」 (案)	設定根拠
<p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p><b>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</b> 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。 [8.8参照]</p> <p><b>15.2.2 サルカプロザートナトリウムの非臨床評価</b> 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ており、セマグルチドの吸収にはサルカプロザートナトリウムとの製剤化が必要である。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<sub>max</sub>（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]</p>	<p>15.2.1はCCDS 5 (Pre-clinical safety information)に基づき設定した。</p> <p>15.2.2はCTD Module 2.4.5に基づき設定した。</p>
<p><b>20. 取扱い上の注意</b> 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。</p>	<p>CCDS 6.2 (Storage conditions)に基づき設定した。</p>

## Table of contents

	<b>Page</b>
1: Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282.....	2
2: Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282.....	5

**1: Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282**

	Oral sema		
	N	(%)	E R
Number of subjects	955		
Exposure time (years)	1019		
Events	378 ( 39.6)	688	67.5
胃腸障害	286 ( 29.9)	453	44.5
便秘	87 ( 9.1)	90	8.8
悪心	81 ( 8.5)	88	8.6
腹部不快感	48 ( 5.0)	54	5.3
下痢	43 ( 4.5)	51	5.0
嘔吐	32 ( 3.4)	47	4.6
腹部膨満	23 ( 2.4)	23	2.3
上腹部痛	18 ( 1.9)	18	1.8
胃食道逆流性疾患	16 ( 1.7)	17	1.7
消化不良	10 ( 1.0)	10	1.0
胃炎	7 ( 0.7)	8	0.8
腹痛	6 ( 0.6)	6	0.6
慢性胃炎	6 ( 0.6)	6	0.6
異常便	4 ( 0.4)	4	0.4
胃腸障害	4 ( 0.4)	4	0.4
軟便	4 ( 0.4)	4	0.4
胃酸過多	3 ( 0.3)	3	0.3
胃ポリープ	2 ( 0.2)	2	0.2
鼓腸	2 ( 0.2)	2	0.2
排便回数増加	2 ( 0.2)	2	0.2
おくび	1 ( 0.1)	1	<0.1
マロリー・ワイス症候群	1 ( 0.1)	1	<0.1
口腔内潰瘍形成	1 ( 0.1)	1	<0.1
口内炎	1 ( 0.1)	1	<0.1
口内乾燥	1 ( 0.1)	1	<0.1
硬便	1 ( 0.1)	1	<0.1
痔核	1 ( 0.1)	2	0.2
十二指腸ポリープ	1 ( 0.1)	1	<0.1
食道障害	1 ( 0.1)	2	0.2
心窩部不快感	1 ( 0.1)	1	<0.1
排便困難	1 ( 0.1)	1	<0.1
麻痺性イレウス	1 ( 0.1)	1	<0.1
代謝および栄養障害	56 ( 5.9)	58	5.7
食欲減退	53 ( 5.5)	54	5.3
低血糖	2 ( 0.2)	2	0.2
高アマラーゼ血症	1 ( 0.1)	1	<0.1
高リパーゼ血症	1 ( 0.1)	1	<0.1
臨床検査	49 ( 5.1)	59	5.8
体重減少	16 ( 1.7)	16	1.6
リパーゼ増加	9 ( 0.9)	12	1.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 ( 0.7)	7	0.7
アマラーゼ増加	5 ( 0.5)	5	0.5
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	0.4
心電図QT延長	3 ( 0.3)	3	0.3
血中ブドウ糖減少	2 ( 0.2)	2	0.2
C-反応性蛋白増加	1 ( 0.1)	1	<0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.1)	1	<0.1
肝機能検査異常	1 ( 0.1)	1	<0.1
肝機能検査値上昇	1 ( 0.1)	1	<0.1

<sup>†</sup> Relationship to trial product<sup>†</sup>: as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure

MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:33 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.txt

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	N	Oral sema (%)	E	R
血中カルシトニン増加	1 ( 0.1)		1	<0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 ( 0.1)		1	<0.1
血中尿素増加	1 ( 0.1)		1	<0.1
前立腺特異性抗原増加	1 ( 0.1)		1	<0.1
尿中血陽性	1 ( 0.1)		1	<0.1
酵素増加	1 ( 0.1)		1	<0.1
眼障害	29 ( 3.0)		31	3.0
糖尿病網膜症	23 ( 2.4)		23	2.3
網膜症	2 ( 0.2)		2	0.2
黄斑浮腫	1 ( 0.1)		1	<0.1
眼出血	1 ( 0.1)		1	<0.1
糖尿病性網膜浮腫	1 ( 0.1)		1	<0.1
網膜血管瘤	1 ( 0.1)		1	<0.1
網膜出血	1 ( 0.1)		1	<0.1
網脈絡膜症	1 ( 0.1)		1	<0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	17 ( 1.8)		18	1.8
倦怠感	7 ( 0.7)		7	0.7
疲労	4 ( 0.4)		4	0.4
口渇	2 ( 0.2)		2	0.2
末梢性浮腫	2 ( 0.2)		2	0.2
異物感	1 ( 0.1)		1	<0.1
不快感	1 ( 0.1)		1	<0.1
無力症	1 ( 0.1)		1	<0.1
神経系障害	16 ( 1.7)		17	1.7
味覚異常	7 ( 0.7)		7	0.7
頭痛	3 ( 0.3)		4	0.4
浮動性めまい	2 ( 0.2)		2	0.2
パーキンソンニズム	1 ( 0.1)		1	<0.1
感覚鈍麻	1 ( 0.1)		1	<0.1
虚血性脳梗塞	1 ( 0.1)		1	<0.1
頸髄神経根障害	1 ( 0.1)		1	<0.1
心臓障害	8 ( 0.8)		8	0.8
頻脈	2 ( 0.2)		2	0.2
うっ血性心不全	1 ( 0.1)		1	<0.1
心房細動	1 ( 0.1)		1	<0.1
第一度房室ブロック	1 ( 0.1)		1	<0.1
動悸	1 ( 0.1)		1	<0.1
洞性頻脈	1 ( 0.1)		1	<0.1
不安定狭心症	1 ( 0.1)		1	<0.1
皮膚および皮下組織障害	5 ( 0.5)		5	0.5
湿疹	2 ( 0.2)		2	0.2
蕁麻疹	2 ( 0.2)		2	0.2
そう痒症	1 ( 0.1)		1	<0.1
感染症および寄生虫症	4 ( 0.4)		4	0.4
胃腸炎	2 ( 0.2)		2	0.2
口腔ヘルペス	1 ( 0.1)		1	<0.1
歯周炎	1 ( 0.1)		1	<0.1
肝胆道系障害	4 ( 0.4)		6	0.6
胆石症	3 ( 0.3)		4	0.4
肝機能異常	2 ( 0.2)		2	0.2

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

mn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:33 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.txt

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	N	Oral sema (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	3 ( 0.3)		3	0.3
筋痙縮	1 ( 0.1)		1	<0.1
四肢痛	1 ( 0.1)		1	<0.1
背部痛	1 ( 0.1)		1	<0.1
血液およびリンパ系障害	3 ( 0.3)		3	0.3
好塩基球増加症	1 ( 0.1)		1	<0.1
鉄欠乏性貧血	1 ( 0.1)		1	<0.1
脾腫	1 ( 0.1)		1	<0.1
血管障害	3 ( 0.3)		3	0.3
高血圧	3 ( 0.3)		3	0.3
傷害、中毒および処置合併症	3 ( 0.3)		3	0.3
過量投与	1 ( 0.1)		1	<0.1
誤薬投与	1 ( 0.1)		1	<0.1
投薬過誤	1 ( 0.1)		1	<0.1
腎および尿路障害	3 ( 0.3)		4	0.4
血尿	1 ( 0.1)		1	<0.1
腎機能障害	1 ( 0.1)		1	<0.1
尿閉	1 ( 0.1)		1	<0.1
排尿困難	1 ( 0.1)		1	<0.1
生殖系および乳房障害	3 ( 0.3)		4	0.4
陰部そう痒症	1 ( 0.1)		1	<0.1
前立腺炎	1 ( 0.1)		1	<0.1
良性前立腺肥大症	1 ( 0.1)		1	<0.1
腫びらん	1 ( 0.1)		1	<0.1
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	0.3
子宮内膜腺癌	1 ( 0.1)		1	<0.1
乳頭様甲状腺癌	1 ( 0.1)		1	<0.1
膵臓の良性新生物	1 ( 0.1)		1	<0.1
耳および迷路障害	2 ( 0.2)		2	0.2
メニエール病	1 ( 0.1)		1	<0.1
回転性めまい	1 ( 0.1)		1	<0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 ( 0.1)		1	<0.1
しゃっくり	1 ( 0.1)		1	<0.1
精神障害	1 ( 0.1)		1	<0.1
神経過敏	1 ( 0.1)		1	<0.1
内分泌障害	1 ( 0.1)		1	<0.1
亜急性甲状腺炎	1 ( 0.1)		1	<0.1
免疫系障害	1 ( 0.1)		1	<0.1
サルコイドーシス	1 ( 0.1)		1	<0.1

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:33 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.txt

## 2: Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	Oral sema		
	N	(%)	E R
Number of subjects	3290		
Exposure time (years)	3653		
Events	1166 ( 35.4)	2573	70.4
胃腸障害	837 ( 25.4)	1627	44.5
悪心	355 ( 10.8)	438	12.0
下痢	204 ( 6.2)	265	7.3
便秘	143 ( 4.3)	151	4.1
嘔吐	142 ( 4.3)	203	5.6
腹部不快感	79 ( 2.4)	89	2.4
腹痛	63 ( 1.9)	67	1.8
消化不良	61 ( 1.9)	68	1.9
上腹部痛	57 ( 1.7)	66	1.8
腹部膨満	54 ( 1.6)	55	1.5
胃食道逆流性疾患	49 ( 1.5)	51	1.4
鼓腸	25 ( 0.8)	29	0.8
胃炎	21 ( 0.6)	22	0.6
おくび	17 ( 0.5)	20	0.5
口内乾燥	9 ( 0.3)	9	0.2
慢性胃炎	8 ( 0.2)	8	0.2
胃腸障害	7 ( 0.2)	7	0.2
異常便	6 ( 0.2)	6	0.2
胃酸過多	5 ( 0.2)	5	0.1
軟便	5 ( 0.2)	5	0.1
急性膵炎	4 ( 0.1)	4	0.1
胃排出不全	3 ( <0.1)	3	<0.1
逆流性胃炎	3 ( <0.1)	3	<0.1
歯痛	3 ( <0.1)	3	<0.1
レッチング	2 ( <0.1)	7	0.2
胃ポリープ	2 ( <0.1)	2	<0.1
下腹部痛	2 ( <0.1)	2	<0.1
口腔内潰瘍形成	2 ( <0.1)	2	<0.1
痔核	2 ( <0.1)	3	<0.1
消化器痛	2 ( <0.1)	2	<0.1
心窩部不快感	2 ( <0.1)	2	<0.1
排便回数増加	2 ( <0.1)	2	<0.1
裂孔ヘルニア	2 ( <0.1)	2	<0.1
嚥下障害	2 ( <0.1)	2	<0.1
マロリー・ワイス症候群	1 ( <0.1)	1	<0.1
胃障害	1 ( <0.1)	1	<0.1
胃腸の炎症	1 ( <0.1)	1	<0.1
胃腸音異常	1 ( <0.1)	1	<0.1
胃腸出血	1 ( <0.1)	1	<0.1
呼気臭	1 ( <0.1)	1	<0.1
口の錯感覚	1 ( <0.1)	1	<0.1
口腔知覚不全	1 ( <0.1)	1	<0.1
口唇乾燥	1 ( <0.1)	1	<0.1
口内炎	1 ( <0.1)	1	<0.1
硬便	1 ( <0.1)	1	<0.1
歯肉腫脹	1 ( <0.1)	1	<0.1
十二指腸ポリープ	1 ( <0.1)	1	<0.1
十二指腸炎	1 ( <0.1)	1	<0.1
十二指腸潰瘍	1 ( <0.1)	1	<0.1
食道障害	1 ( <0.1)	2	<0.1
排便困難	1 ( <0.1)	1	<0.1
噴出性嘔吐	1 ( <0.1)	1	<0.1
変色便	1 ( <0.1)	1	<0.1

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure

MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:35 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool.txt

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	Oral sema		E	R
	N	(%)		
便意切迫	1	(<0.1)	1	<0.1
麻痺性イレウス	1	(<0.1)	1	<0.1
腓脂肪変性	1	(<0.1)	1	<0.1
齲歯	1	(<0.1)	1	<0.1
代謝および栄養障害	176	( 5.3)	188	5.1
食欲減退	147	( 4.5)	151	4.1
糖尿病	8	( 0.2)	8	0.2
高リパーゼ血症	6	( 0.2)	6	0.2
低血糖	4	( 0.1)	4	0.1
高カリウム血症	3	(<0.1)	3	<0.1
高脂血症	3	(<0.1)	3	<0.1
悪液質	2	(<0.1)	2	<0.1
高アミラーゼ血症	2	(<0.1)	2	<0.1
多飲症	2	(<0.1)	2	<0.1
脱水	2	(<0.1)	3	<0.1
高トリグリセリド血症	1	(<0.1)	1	<0.1
高血糖	1	(<0.1)	1	<0.1
肥満	1	(<0.1)	1	<0.1
無自覚性低血糖	1	(<0.1)	1	<0.1
臨床検査	167	( 5.1)	217	5.9
リパーゼ増加	56	( 1.7)	67	1.8
体重減少	29	( 0.9)	29	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18	( 0.5)	19	0.5
アミラーゼ増加	17	( 0.5)	18	0.5
膵酵素増加	11	( 0.3)	12	0.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	( 0.3)	10	0.3
血中ブドウ糖減少	7	( 0.2)	8	0.2
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	0.2
血中カルシウム増加	6	( 0.2)	6	0.2
ヘモグロビン減少	5	( 0.2)	5	0.1
血中クレアチニン増加	4	( 0.1)	5	0.1
心電図QT延長	4	( 0.1)	4	0.1
肝酵素上昇	3	(<0.1)	3	<0.1
糸球体濾過率減少	3	(<0.1)	4	0.1
C-反応性蛋白増加	2	(<0.1)	2	<0.1
肝機能検査異常	2	(<0.1)	2	<0.1
肝機能検査値上昇	2	(<0.1)	2	<0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(<0.1)	1	<0.1
結腸内視鏡検査	1	(<0.1)	1	<0.1
血小板数増加	1	(<0.1)	1	<0.1
血中カリウム増加	1	(<0.1)	1	<0.1
血中カルシウム減少	1	(<0.1)	1	<0.1
血中カルシウム異常	1	(<0.1)	1	<0.1
血中クレアチニン異常	1	(<0.1)	1	<0.1
血中ビリルビン増加	1	(<0.1)	1	<0.1
血中尿素増加	1	(<0.1)	1	<0.1
好塩基球数増加	1	(<0.1)	1	<0.1
心電図変化	1	(<0.1)	1	<0.1
腎機能検査異常	1	(<0.1)	1	<0.1
前立腺特異性抗原増加	1	(<0.1)	1	<0.1
体重増加	1	(<0.1)	1	<0.1
尿中血陽性	1	(<0.1)	1	<0.1
神経系障害	99	( 3.0)	121	3.3
頭痛	39	( 1.2)	48	1.3
浮動性めまい	26	( 0.8)	29	0.8

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:35 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool.txt



Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	Oral sema		
	N	(%)	E R
味覚異常	19	( 0.6)	20 0.5
感覚鈍麻	3	(<0.1)	3 <0.1
傾眠	3	(<0.1)	3 <0.1
低血糖性意識消失	2	(<0.1)	2 <0.1
片頭痛	2	(<0.1)	2 <0.1
嗜眠	2	(<0.1)	3 <0.1
パーキンソニズム	1	(<0.1)	1 <0.1
記憶障害	1	(<0.1)	1 <0.1
虚血性脳梗塞	1	(<0.1)	1 <0.1
頸髄神経根障害	1	(<0.1)	1 <0.1
錯感覚	1	(<0.1)	1 <0.1
知覚過敏	1	(<0.1)	1 <0.1
頭部不快感	1	(<0.1)	1 <0.1
脳症	1	(<0.1)	1 <0.1
平衡障害	1	(<0.1)	1 <0.1
末梢性ニューロパチー	1	(<0.1)	1 <0.1
味覚消失	1	(<0.1)	1 <0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	81	( 2.5)	85 2.3
疲労	26	( 0.8)	26 0.7
無力症	18	( 0.5)	18 0.5
倦怠感	11	( 0.3)	11 0.3
早期満腹	5	( 0.2)	5 0.1
疼痛	4	( 0.1)	5 0.1
胸痛	3	(<0.1)	3 <0.1
末梢性浮腫	3	(<0.1)	3 <0.1
口渇	2	(<0.1)	2 <0.1
末梢腫脹	2	(<0.1)	2 <0.1
インフルエンザ様疾患	1	(<0.1)	1 <0.1
異物感	1	(<0.1)	1 <0.1
胸部不快感	1	(<0.1)	1 <0.1
死亡	1	(<0.1)	1 <0.1
注射部位反応	1	(<0.1)	1 <0.1
低体温	1	(<0.1)	1 <0.1
非心臓性胸痛	1	(<0.1)	1 <0.1
微石症	1	(<0.1)	1 <0.1
不快感	1	(<0.1)	1 <0.1
浮腫	1	(<0.1)	1 <0.1
眼障害	61	( 1.9)	64 1.8
糖尿病網膜症	44	( 1.3)	45 1.2
黄斑浮腫	3	(<0.1)	3 <0.1
網膜症	3	(<0.1)	3 <0.1
霧視	2	(<0.1)	2 <0.1
黄斑円孔	1	(<0.1)	1 <0.1
眼乾燥	1	(<0.1)	1 <0.1
眼出血	1	(<0.1)	1 <0.1
眼痛	1	(<0.1)	1 <0.1
眼瞼炎	1	(<0.1)	1 <0.1
近視	1	(<0.1)	1 <0.1
硝子体変性	1	(<0.1)	1 <0.1
糖尿病性網膜浮腫	1	(<0.1)	1 <0.1
網膜血管瘤	1	(<0.1)	1 <0.1
網膜出血	1	(<0.1)	1 <0.1
網脈絡膜症	1	(<0.1)	1 <0.1
感染症および寄生虫症	45	( 1.4)	55 1.5
尿路感染	10	( 0.3)	11 0.3
胃腸炎	7	( 0.2)	7 0.2

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

mn9924/n9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:35 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool.txt

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	Oral sema		E	R
	N	(%)		
上咽頭炎	6	( 0.2)	7	0.2
股部白癬	3	(<0.1)	3	<0.1
上気道感染	3	(<0.1)	3	<0.1
ウイルス性胃腸炎	2	(<0.1)	2	<0.1
咽頭炎	2	(<0.1)	3	<0.1
気管支炎	2	(<0.1)	2	<0.1
口腔ヘルペス	2	(<0.1)	2	<0.1
歯肉炎	2	(<0.1)	2	<0.1
帯状疱疹	2	(<0.1)	2	<0.1
インフルエンザ	1	(<0.1)	1	<0.1
ヘリコバクター性胃炎	1	(<0.1)	1	<0.1
憩室炎	1	(<0.1)	1	<0.1
歯周炎	1	(<0.1)	1	<0.1
足部白癬	1	(<0.1)	1	<0.1
乳房膿瘍	1	(<0.1)	1	<0.1
鼻炎	1	(<0.1)	1	<0.1
副鼻腔炎	1	(<0.1)	1	<0.1
扁桃炎	1	(<0.1)	2	<0.1
腔感染	1	(<0.1)	1	<0.1
皮膚および皮下組織障害	26	( 0.8)	28	0.8
そう痒症	4	( 0.1)	4	0.1
多汗症	4	( 0.1)	4	0.1
湿疹	3	(<0.1)	3	<0.1
発疹	3	(<0.1)	3	<0.1
蕁麻疹	3	(<0.1)	3	<0.1
水疱	2	(<0.1)	2	<0.1
異汗性湿疹	1	(<0.1)	1	<0.1
乾癬	1	(<0.1)	1	<0.1
汗腺炎	1	(<0.1)	1	<0.1
血管浮腫	1	(<0.1)	1	<0.1
黒色表皮腫	1	(<0.1)	1	<0.1
脱毛症	1	(<0.1)	1	<0.1
皮膚炎	1	(<0.1)	1	<0.1
皮膚症	1	(<0.1)	1	<0.1
皮膚病変	1	(<0.1)	1	<0.1
筋骨格系および結合組織障害	23	( 0.7)	29	0.8
筋痙縮	7	( 0.2)	7	0.2
四肢痛	5	( 0.2)	5	0.1
筋肉痛	4	( 0.1)	5	0.1
背部痛	4	( 0.1)	4	0.1
関節痛	2	(<0.1)	5	0.1
関節腫脹	1	(<0.1)	1	<0.1
全身性エリテマトーデス	1	(<0.1)	1	<0.1
側腹部痛	1	(<0.1)	1	<0.1
腎および尿路障害	18	( 0.5)	20	0.5
急性腎障害	5	( 0.2)	5	0.1
腎機能障害	3	(<0.1)	3	<0.1
腎結石症	2	(<0.1)	2	<0.1
尿閉	2	(<0.1)	2	<0.1
排尿困難	2	(<0.1)	2	<0.1
頻尿	2	(<0.1)	2	<0.1
血尿	1	(<0.1)	1	<0.1
尿細管間質性腎炎	1	(<0.1)	1	<0.1
尿流量減少	1	(<0.1)	1	<0.1
夜間頻尿	1	(<0.1)	1	<0.1

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

mn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:35 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool.txt

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	Oral sema		E	R
	N	(%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	( 0.5)	19	0.5
呼吸困難	4	( 0.1)	4	0.1
しゃっくり	3	(<0.1)	3	<0.1
アレルギー性呼吸器疾患	1	(<0.1)	1	<0.1
咽喉刺激感	1	(<0.1)	1	<0.1
咳嗽	1	(<0.1)	1	<0.1
口腔咽頭痛	1	(<0.1)	2	<0.1
湿性咳嗽	1	(<0.1)	2	<0.1
上気道うっ血	1	(<0.1)	1	<0.1
息詰まり感	1	(<0.1)	1	<0.1
鼻閉	1	(<0.1)	1	<0.1
喀血	1	(<0.1)	1	<0.1
喘息	1	(<0.1)	1	<0.1
心臓障害	15	( 0.5)	15	0.4
頻脈	5	( 0.2)	5	0.1
動悸	2	(<0.1)	2	<0.1
不安定狭心症	2	(<0.1)	2	<0.1
うっ血性心不全	1	(<0.1)	1	<0.1
心筋梗塞	1	(<0.1)	1	<0.1
心房細動	1	(<0.1)	1	<0.1
第一度房室ブロック	1	(<0.1)	1	<0.1
洞性頻脈	1	(<0.1)	1	<0.1
洞性不整脈	1	(<0.1)	1	<0.1
血管障害	14	( 0.4)	14	0.4
高血圧	7	( 0.2)	7	0.2
起立性低血圧	2	(<0.1)	2	<0.1
低血圧	2	(<0.1)	2	<0.1
ほてり	1	(<0.1)	1	<0.1
血腫	1	(<0.1)	1	<0.1
末梢動脈血栓症	1	(<0.1)	1	<0.1
傷害、中毒および処置合併症	14	( 0.4)	18	0.5
過量投与	5	( 0.2)	5	0.1
投薬過誤	3	(<0.1)	4	0.1
偶発的過量投与	2	(<0.1)	2	<0.1
転倒	2	(<0.1)	3	<0.1
眼挫傷	1	(<0.1)	1	<0.1
誤薬投与	1	(<0.1)	1	<0.1
挫傷	1	(<0.1)	1	<0.1
頭部損傷	1	(<0.1)	1	<0.1
肝胆道系障害	12	( 0.4)	16	0.4
胆石症	5	( 0.2)	6	0.2
肝機能異常	2	(<0.1)	2	<0.1
肝炎	1	(<0.1)	1	<0.1
肝腫大	1	(<0.1)	1	<0.1
肝障害	1	(<0.1)	1	<0.1
肝損傷	1	(<0.1)	1	<0.1
肝毒性	1	(<0.1)	1	<0.1
急性胆嚢炎	1	(<0.1)	1	<0.1
脂肪肝	1	(<0.1)	1	<0.1
胆嚢炎	1	(<0.1)	1	<0.1
血液およびリンパ系障害	12	( 0.4)	13	0.4
血小板減少症	3	(<0.1)	4	0.1
単球増加症	2	(<0.1)	2	<0.1
白血球減少症	2	(<0.1)	2	<0.1

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:35 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool.txt

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - P1 4233 P3 4222 P4 4224 P8 4280 P9 4281 P10 4282

	Oral sema		E	R
	N	(%)		
リンパ節症	1	(<0.1)	1	<0.1
好塩基球増加症	1	(<0.1)	1	<0.1
好中球減少症	1	(<0.1)	1	<0.1
鉄欠乏性貧血	1	(<0.1)	1	<0.1
脾腫	1	(<0.1)	1	<0.1
精神障害	11	(0.3)	12	0.3
リビドー減退	4	(0.1)	4	0.1
不眠症	2	(<0.1)	2	<0.1
抑うつ気分	2	(<0.1)	2	<0.1
異常な夢	1	(<0.1)	1	<0.1
幻視	1	(<0.1)	1	<0.1
神経過敏	1	(<0.1)	1	<0.1
睡眠障害	1	(<0.1)	1	<0.1
耳および迷路障害	9	(0.3)	11	0.3
回転性めまい	6	(0.2)	6	0.2
耳鳴	2	(<0.1)	2	<0.1
メニエール病	1	(<0.1)	1	<0.1
感音性聴力低下	1	(<0.1)	1	<0.1
急性前庭症候群	1	(<0.1)	1	<0.1
生殖系および乳房障害	9	(0.3)	10	0.3
勃起不全	3	(<0.1)	3	<0.1
陰部そう痒症	1	(<0.1)	1	<0.1
前立腺炎	1	(<0.1)	1	<0.1
乳房腫瘍	1	(<0.1)	1	<0.1
乳房障害	1	(<0.1)	1	<0.1
良性前立腺肥大症	1	(<0.1)	1	<0.1
膣びらん	1	(<0.1)	1	<0.1
膣分泌物	1	(<0.1)	1	<0.1
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	0.1
膵臓の良性新生物	2	(<0.1)	2	<0.1
子宮内膜腺癌	1	(<0.1)	1	<0.1
直腸腺癌	1	(<0.1)	1	<0.1
乳頭様甲状腺癌	1	(<0.1)	1	<0.1
内分泌障害	2	(<0.1)	2	<0.1
亜急性甲状腺炎	1	(<0.1)	1	<0.1
甲状腺腫	1	(<0.1)	1	<0.1
免疫系障害	2	(<0.1)	2	<0.1
サルコイドーシス	1	(<0.1)	1	<0.1
季節性アレルギー	1	(<0.1)	1	<0.1
外科および内科処置	1	(<0.1)	1	<0.1
皮膚新生物切除	1	(<0.1)	1	<0.1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(<0.1)	1	<0.1
2 a 型高脂血症	1	(<0.1)	1	<0.1

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure  
MedDRA version 20.1

mn9924/nn9924-exploratory/susot005\_20190627\_er  
27JUN2019:08:13:35 - t\_adr\_j\_pi\_pool\_jp.sas/t\_adr\_j\_pi\_pool.txt

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.9 一般的名称に係る文書 .....	3
1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN) .....	3
1.9.2 国際一般名 (INN) .....	4

### 添付資料

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（平成 28 年 7 月 14 日 薬生薬審査発 0714 第 2 号  
「医薬品の一般的名称について」）（抜粋）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡（平成 30 年 6 月 4 日）

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

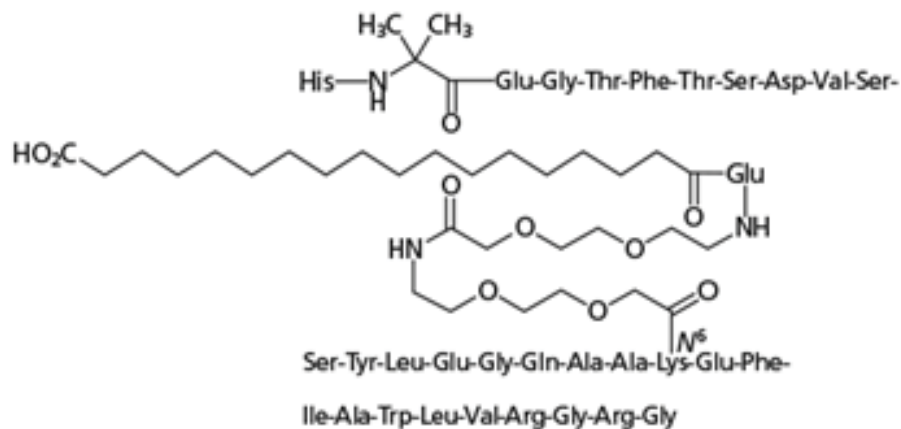
医薬品一般的名称 (JAN) は、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 (平成 28 年 7 月 14 日 薬生薬審査発 0714 第 2 号「医薬品の一般的名称について」) により通知された。構造式は、平成 30 年 6 月 4 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づき差し替えた。

登録番号：27-4-B2

JAN (日本名)：セマグルチド (遺伝子組換え)

JAN (英名)：Semaglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：



分子式：C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>

本質記載：

(日本名)

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) 類似体であり、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。

(英名)

Semaglutide is a recombinant human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog which corresponds to amino acids 7 – 37 of human GLP-1, and Ala at position 2 and Lys at position 28 are substituted by 2-amino-2-methylpropanoic acid and Arg, respectively, and Lys residue at position 20 is attached to 1,18-octadecanedioic acid via a linker

which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Semaglutide is a modified peptide consisting of 31 amino acid residues.

#### 1.9.2 国際一般名 (INN)

Recommended INN は以下のとおりである。

semaglutide (List 63 WHO Drug Information, Vol.24, No.1, 2010 に記載)



薬生薬審発0714第2号  
平成28年7月14日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

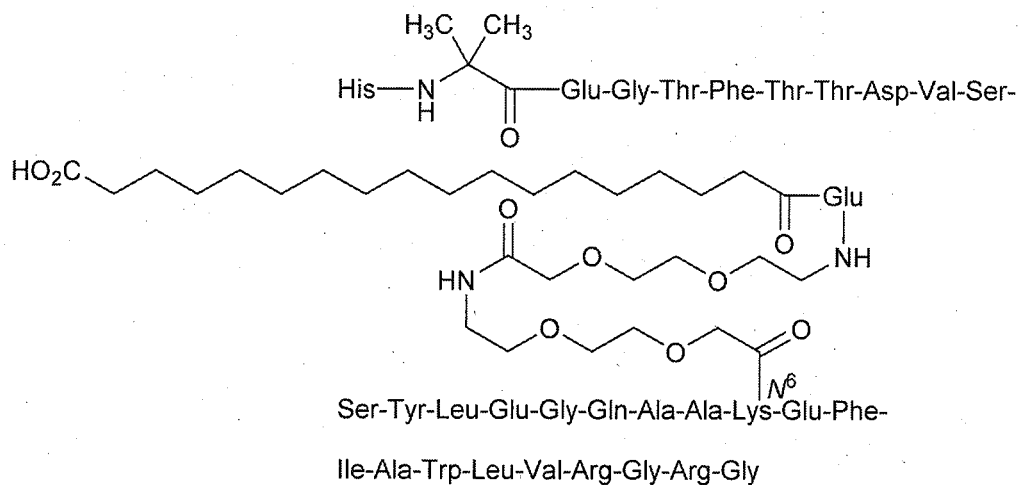
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-4-B2

JAN (日本名) : セマグルチド (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Semaglutide (Genetical Recombination)



C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>

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) 類似体であり、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。

Semaglutide is a recombinant human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog which corresponds to amino acids 7–37 of human GLP-1, and Ala at position 2 and Lys at position 28 are substituted by 2-amino-2-methylpropanoic acid and Arg, respectively, and Lys residue at position 20 is attached to 1,18-octadecanedioic acid via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Semaglutide is a modified peptide consisting of 31 amino acid residues.

事務連絡  
平成30年6月4日

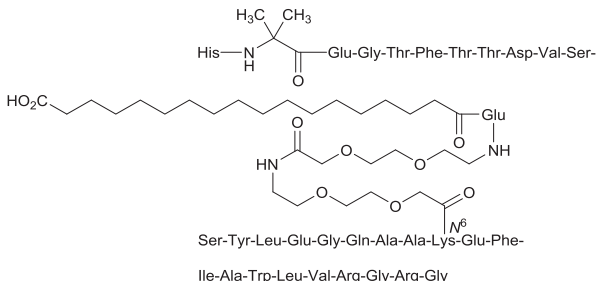
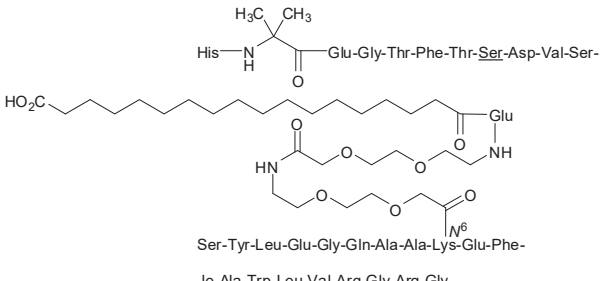
各都道府県衛生主管部（局）  
薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「医薬品の一般的名称について」の訂正について

平成28年7月14日薬生審査発0714第2号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知「医薬品一般的名称について」により通知したところですが、下記の通り差し替え訂正方よろしくお願ひいたします。

記

誤	正
<p>(別表2) 登録番号 27-4-B2 JAN (日本名): セマグルチド (遺伝子組換え) JAN (英名): Semaglutide (Genetical Recombination)</p>  <p>Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly</p>	<p>(別表2) 登録番号 27-4-B2 JAN (日本名): セマグルチド (遺伝子組換え) JAN (英名): Semaglutide (Genetical Recombination)</p>  <p>Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly</p>

(下線部変更)

\*新薬承認情報提供時に添付した。

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行） .....	3
1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更） .....	6

## 1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	(日本名) : セマグルチド (遺伝子組換え) (英名) : Semaglutide (Genetical Recombination)
構造式	<p>The structure shows a long-chain peptide backbone. The N-terminus is a histidine residue (His) with a methyl group (H<sub>3</sub>C) and a dimethylamino group (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- attached to the alpha-carbon. The backbone continues through Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Thr-Asp-Val-Ser-. A long fatty acid chain is attached to the Serine residue. The C-terminus is a hexahydroindolecarbazole moiety, which is a cyclic peptide structure consisting of Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly.</p>
効能・効果	2型糖尿病
用法・用量	通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として週 1 回 0.5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 0.25 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 0.5 mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 0.5 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、週 1 回 1.0 mg まで増量することができる。
劇薬等の指定	劇薬、指定医薬品、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：セマグルチド（遺伝子組換え）／JAN 製剤：オゼンピック®皮下注 2mg [1 筒（1.5 mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）2.01 mg 含有]、オゼンピック®皮下注 0.25mg SD [1 筒（0.5 mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）0.25 mg 含有]、オゼンピック®皮下注 0.5mg SD [1 筒（0.5 mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）0.5 mg 含有]、オゼンピック®皮下注 1.0mg SD [1 筒（0.5 mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）1.0 mg 含有]

急性						
概略の致死量 (mg/kg)						
		皮下		静脈内		
マウス		♂ ♀ >12		♂ ♀ >9		
ラット		♂ ♀ >7.5		♂ ♀ >5		
亜急性						
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
マウス	2	皮下	0 0.03 0.09 0.45 2.25	♂ ♀ <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  甲状腺 C 細胞の過形成及び副腎被膜下細胞の過形成	
マウス	13	皮下	0 1 3 10	♂ ♀ <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	2	皮下	0 0.01 0.05 0.21 0.86	♂ ♀ 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	
ラット	13	皮下	0 0.01 0.1 0.86	♂ ♀ 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	
サル	2	皮下	0 0.01 0.06 0.21 0.75	♂ ♀ 0.75 mg/kg (週 2 回投与)	特筆すべき所見なし	
サル	13	皮下	0 0.01 0.1 1.0/0.5 <sup>#</sup>	♂ ♀ 0.1 mg/kg (週 2 回投与)	尿中電解質濃度及び臓器重量の変化  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	

	# 有害影響（脱水症状）が認められたことから、投与期間中に用量を 1.0 mg/kg から 0.5 mg/kg（週 2 回投与）に下げた					
	慢性					
	動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26	皮下	0 0.03 0.13 0.6	♂♀0.6	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
	サル	52	皮下	0 0.01 0.06 0.36	♂♀0.06 mg/kg (週 2 回投与)	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  心臓の左脚ブロック様波形
副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：859 例/2,024 例 <sup>注)</sup> =42.4% 注：日本人が参加した第 III 相臨床試験（併合データ）の全集団の症例数					
	副作用の種類		件数			
	悪心		475			
	下痢		235			
	嘔吐		222			
	リパーゼ増加		158			
	便秘		141			
	食欲減退		135			
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社		製剤：輸入			



## 1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・ 別名	
構造式	<p style="text-align: center;"> <math>\text{H}_3\text{C}</math> <math>\text{CH}_3</math>  <math>\text{His-NH}</math> <math>\text{C(=O)-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-}</math>  <math>\text{HO}_2\text{C}</math> <math>\text{HN}</math> <math>\text{Glu}</math>  <math>\text{Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-}</math>  <math>\text{Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly}</math> </p>
効能・効果	
用法・用量	<p>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。</p>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：セマグルチド（遺伝子組換え）／JAN  製剤：  リベルサス錠 3mg  1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）3mg含有  リベルサス錠 7mg  1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）7mg含有  リベルサス錠 14mg  1錠中にセマグルチド（遺伝子組換え）14mg含有</p>

急性						
概略の致死量 (mg/kg)						
		皮下		静脈内		
マウス		♂♀>12		♂♀>9		
ラット		♂♀>7.5		♂♀>5		
亜急性						
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
マウス	2	皮下	0 0.03 0.09 0.45 2.25	♂♀<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  甲状腺 C 細胞の過形成及び副腎被膜下細胞の過形成	
マウス	13	皮下	0 1 3 10	♂♀<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	2	皮下	0 0.01 0.05 0.21 0.86	♂♀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	
ラット	6	経口	0 6.67 33.36 66.67	♂♀66.67	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、立毛、円背位、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化、尿量及び pH の増加、十二指腸ブルナー腺の肥大	
ラット	13	皮下	0 0.01 0.1 0.86	♂♀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	
サル	2	皮下	0 0.01 0.06 0.21 0.75	♂♀0.75 mg/kg (週 2 回投与)	特筆すべき所見なし	

	サル	6	経口	0 5 10	♂♀10	薬理作用を介した体重増加抑制、網赤血球の投与初期における減少、血漿中尿素濃度の増加及び尿中塩化物濃度の減少、十二指腸ブルンナー腺の拡張及び好酸性細胞質
	サル	13	皮下	0 0.01 0.1 1.0/0.5 <sup>#</sup>	♂♀0.1 mg/kg (週 2 回投与)	尿中電解質濃度及び臓器重量の変化 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
	サル	17	経口	0 5 20	♂♀20	薬理作用を介した体重増加抑制、網赤血球数の投与初期における減少、血漿中尿素濃度の増加、腎臓及び下垂体重量の変化
	# 有害影響（脱水症状）が認められたことから、投与期間中に用量を 1.0 mg/kg から 0.5 mg/kg（週 2 回投与）に下げた					
	慢性					
	動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26	皮下	0 0.03 0.13 0.6	♂♀0.6	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
	ラット	26	経口	0 6 20 60	♀♂20	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、尿中ナトリウム及び塩化物濃度の増加、臓器重量の変化、十二指腸ブルンナー腺の肥大  過剰な薬理作用による体重増加抑制及び摂餌量の減少に関連すると考えられる死亡
	サル	52	皮下	0 0.01 0.06 0.36	♂♀0.06 mg/kg (週 2 回投与)	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  心臓の左脚ブロック様波形
副作用	副作用発現率：1,166 例/3,290 例 <sup>注)</sup> =35.4%					

	注：日本人が参加した臨床試験の全集団の症例数
	副作用の種類                      件数
	悪心                                      355
	下痢                                      204
	食欲減退                              147
	便秘                                      143
	嘔吐                                      142
会社	

## 第3部 (モジュール3) 品質に関する文書 添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価 / 参考
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2 構造	3.2.S.1.2-1	Structure	評価
3.2.S.1.3 一般特性	3.2.S.1.3-1	General Properties	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者	3.2.S.2.1-1	Manufacturer	評価
3.2.S.2.2 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Overview of Drug Substance Manufacturing Process	評価
	3.2.S.2.2-2	Process Description for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.2-3	Process Description for Recovery	評価
	3.2.S.2.2-4	Process Description for Purification	評価
	3.2.S.2.2-5	Batch Numbering System and Scale Definition for Fermentation and Recovery	評価
	3.2.S.2.2-6	Batch Numbering System and Scale Definition for Purification	評価
	3.2.S.2.2-7	Conditions of Use of Columns in Recovery and Purification	評価
	3.2.S.2.2-8	Column Lifetime Protocol for Recovery and Purification	評価
	3.2.S.2.2-9	Reprocessing from Step [REDACTED] to Step [REDACTED]	評価
	3.2.S.2.2-10	Reprocessing at Step [REDACTED]	評価
	3.2.S.2.2-11	Filling, Storage and Transportation (Shipping)	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Control of Raw Materials used for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.3-2	Media used in Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.3-3	Control of Raw Materials used for Recovery	評価
	3.2.S.2.3-4	Solutions used in Recovery	評価
	3.2.S.2.3-5	Control of Raw Materials used for Purification	評価

項目	資料番号	表 題	評価 /参考
	3.2.S.2.3-6	Solutions and Reagents used in Purification	評価
	3.2.S.2.3-7	Source, History and Generation of the Cell Substrate	評価
	3.2.S.2.3-8	Cell Bank System, Characterisation and Testing	評価
	3.2.S.2.3-9	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank of the Semaglutide Producing Strain Batch No. Pn-0-1	評価
	3.2.S.2.3-10	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank of the Semaglutide Batch No. Pn-1-1	評価
	3.2.S.2.3-11	Manufacture and Characterisation of the End of Production Cells	評価
	3.2.S.2.3-12	Manufacture and Characterisation of the Late Extended Culture of the Semaglutide Producing Strain	評価
	3.2.S.2.3-13	Protocol for Establishment of the Working Cell Bank	評価
	3.2.S.2.3-14	Media and Buffer used for Preparation of Cell Banks	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.4-1	Critical In-process Controls in Fermentation, Recovery and Purification	評価
	3.2.S.2.4-2	Analytical Procedure FM-5506a Infection Control	評価
	3.2.S.2.4-3	Analytical Procedure B9501a Restriction Mapping of Plasmid DNA from Saccharomyces Cerevisiae	評価
	3.2.S.2.4-4	Analytical Procedure FM-5000/5200a Phenotypic Determination of Yeast Production Strain by Immunoblotting	評価
	3.2.S.2.4-5	Analytical Procedure 7167a Impurities for In-Process Control	評価
	3.2.S.2.4-6	Analytical Procedure A7168a Purity and Impurities for In-Process Control	評価
	3.2.S.2.4-7	Analytical Procedure A7164a High Molecular Weight Proteins for In-Process Control	評価
	3.2.S.2.4-8	Stability Data for Semaglutide ■ Intermediate	評価
	3.2.S.2.4-9	Stability Data for Semaglutide ■ Intermediate	評価
	3.2.S.2.4-10	Stability Data for Semaglutide ■ Intermediate	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.S.2.5-1	Overview of Process Performance Qualification	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	3.2.S.2.5-2	Summary Report of Process Performance Qualification, Fermentation and Recovery	評価
	3.2.S.2.5-3	Summary Report of Process Performance Qualification, Purification	評価
	3.2.S.2.5-4	Evaluation of Removal of Product and Process Related Impurities	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	評価
	3.2.S.2.6-2	Comparability of Drug Substance Manufactured during Development	評価
	3.2.S.2.6-3	Ozempic: Comparability of Semaglutide Drug Substance Manufactured from Campaign [REDACTED] and Campaign [REDACTED]	評価
	3.2.S.2.6-4	Summary of Process Justification Studies for Fermentation, Recovery and Purification	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
	3.2.S.3.1-2	Biological Activity	評価
3.2.S.3.2 不純物	3.2.S.3.2-1	Impurities in Drug Substance	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1	Specification for Drug Substance	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Development for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure A3105a Appearance	評価
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure A7171a Identity B by Peptide Mapping	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure A7169a Identity A, Content and Impurities	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure A7170a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure A7162a Specific Bioactivity	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.S.4.3-1	Validation Statement	評価
	3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure A7171a Identity B by Peptide Mapping	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure A7169a Identity A, Content and Impurities	評価
	3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure A7170a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure A7162a Specific Bioactivity	評価
3.2.S.4.4 ロット分析	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	評価
	3.2.S.4.4-2	Ozempic: Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	NN9924 32S5 Primary and Secondary Reference Materials	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系	3.2.S.6-1	Container Closure System for Drug Substance - Bags	評価
	3.2.S.6-2	Qualification and Suitability of the Container Closure System	評価
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3 安定性データ	3.2.S.7.3-1	Primary Stability Data for Semaglutide Drug Substance Manufactured in Campaign ■ and ■	評価
	3.2.S.7.3-2	Stability Data for Semaglutide Drug Substance Batches from Process Performance Qualification	評価
	3.2.S.7.3-3	Forced Degradation Study	評価
3.2.P 製剤			
3.2.P.1 製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2 製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development for Drug Product	評価



項目	資料番号	表 題	評価 /参考
	3.2.P.2.3-2	Comparability report phase [REDACTED] to Process Performance Qualification	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2 製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
	3.2.P.3.4-2	Analytical Procedure OFP1012a Appearance [REDACTED]	評価
	3.2.P.3.4-3	Analytical Procedure OFP1014a Assay and Identity of [REDACTED]	評価
	3.2.P.3.4-4	Analytical Procedure OFP1013a Sum of Impurities in [REDACTED]	評価
	3.2.P.3.4-5	Stability Data for [REDACTED] Stored at 25°C/60%RH, 30°C/60%RH and 40°C/75%RH. 12 months interim report	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Validation Strategy and Overview	評価
	3.2.P.3.5-2	Process Justification Summary for Drug Product	評価
	3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification for Bulk Drug product	評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Specifications for Compendial Excipients	評価
3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)	3.2.P.4.2-1	Salcaprozate Sodium Analytical Procedure Appearance	評価
	3.2.P.4.2-2	Salcaprozate Sodium Analytical Procedure Sodium identity	評価
	3.2.P.4.2-3	Salcaprozate Sodium Analytical Procedure Assay	評価

項目	資料番号	表 題	評価 /参考 評価
	3.2.P.4.2-4	Salcaprozate Sodium Analytical Procedure Related impurities	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリ デーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6 新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specifications	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
	3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure OFP1011a Appearance	評価
	3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure OFP1004a Identity A by Peptide Mapping	評価
	3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure OFP1005a. Identity B, Assay and Uniformity of Dosage Units	評価
	3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure OFP1002a. High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure OFP1006a. Semaglutide Impurities	評価
	3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure OFP1001a. Dissolution	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリ デーション	3.2.P.5.3-1	Validation Statement	評価
	3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedure OFP1004a. Identity A by Peptide Mapping	評価
	3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedure OFP1005a. Identity B, Assay and Uniformity of Dosage Units	評価
	3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedure OFP1002a. High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedure OFP1006a Impurities	評価
	3.2.P.5.3-6	Validation of Analytical Procedure OFP1001a. Dissolution	評価
3.2.P.5.4 ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	評価
	3.2.P.5.4-2	Batch Analyses for Ozempic Development Batches	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
3.2.P.5.5 不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Control Strategy	評価
	3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Blister Card System Report for EMK0605	評価
	3.2.P.7-2	Blister Card System Report for EMK0607	評価
	3.2.P.7-3	Forming Foil Component Report for EMK0606	評価
	3.2.P.7-4	Lid Foil Component Report for EMK0602	評価
	3.2.P.7-5	Double Bag System System Report for EMK0704	評価
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Stability Commitment and Stability Protocol for Commercial Scale Batches	評価
	3.2.P.8.2-2	Stability Protocol and Commitment for On-going Stability	評価
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.3-1	Stability Data for Primary Stability Batches of Semaglutide 3 mg, 7 mg and 14 mg Tablets Stored in Alu-alu Blister at 25°C/60%RH, 30°C/75%RH and 40°C/75%RH. (■months interim report)	評価
	3.2.P.8.3-2	Stability Data for Semaglutide 3 mg, 7 mg and 14 mg Tablets Stored in ■ Container at 25°C/60%RH and 40°C/75%RH. ■ Months Report	評価
	3.2.P.8.3-3	Stability Data for Semaglutide 3, 7 and 14 mg Tablets Supportive Stability Batches Stored in ■ Container at 25°C/60%RH and at 40°C/75%RH	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	3.2.P.8.3-4	Stability Data for Semaglutide 3, 7 and 14 mg Tablets Supportive Stability Batches Stored in Alu-alu Blister Card at 25°C/60%RH and at 40°C/75%RH. ■ Months Interim Report	評価
	3.2.P.8.3-5	Photostability Data for Drug Product	評価
	3.2.P.8.3-6	Forced Degradation Study of Semaglutide Tablets	評価
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facilities and Equipment for Drug Substance BD (inoculation)	評価
	3.2.A.1-2	Facilities and Equipment for Drug Substance JC	評価
	3.2.A.1-3	Facilities and Equipment for Spray Drying of Drug Substance HFC	評価
	3.2.A.1-4	Facilities and Equipment Facility for Oral Solid Dosage Forms in Building F1, Måløv Facilities and Equipment Report	評価
	3.2.A.1-5	Facilities and Equipment for DP: KFA	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
3.2.A.3 添加剤	3.2.A.3-1	Novel Excipient, Salcaprozate Sodium	評価
3.2.R 各極の要求資料		該当資料なし	
3.3 参考文献	3.3-1	Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Roenne J et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor. Sci Transl Med. 2018 Nov 14;10(467): eaar7047	—

## 第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

項目	資料番号	表題	評価 /参考
4.2 薬理試験			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
	4.2.1.1-B-1	Buffering effect of Semaglutide SNAC Tablets in Simulated Gastric Fluid	参考
	4.2.1.1-B-2	Enzymatic Stability of Semaglutide in Intestinal Fluid from Rat	参考
	4.2.1.1-B-3	Characterisation of the interactions between lipid membranes and SNAC	参考
	4.2.1.1-B-4	Examination of recovery time in gastro-intestinal tract following SNAC exposure	参考
	4.2.1.1-B-5	Examination of the transcellular action of SNAC	参考
	4.2.1.1-B-6	Examination of the concentration, time and size-dependent effects of SNAC	参考
	4.2.1.1-B-7	In vitro proteolytic stability of semaglutide in the presence of pepsin	参考
	4.2.1.1-B-8	Physical chemical characterisation of the interaction between semaglutide and sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl]-amino) caprylate (SNAC)	参考
	4.2.1.1-B-9	Histological study of rat and dog stomach samples after acute dosing with oral semaglutide	参考
	4.2.1.1-B-10	Investigation of SNAC and semaglutide concentrations under and in the vicinity of the oral semaglutide tablets	参考
	4.2.1.1-B-11	Investigation of splenic versus portal semaglutide exposure following intragastric dosing of oral semaglutide in Beagle dogs	参考
	4.2.1.1-B-12	Exposure of semaglutide after intragastric administration to Beagle dogs with ligated pyloric region	参考
	4.2.1.1-B-13	Effect of food interaction on semaglutide exposure following oral dosing to Beagle dogs	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験	4.2.1.2-B-1	PharmascreenR of E414	参考
	4.2.1.2-B-2	Pharmacology Screen	参考
	4.2.1.2-B-3	211415 - Pharmacology Data Report	参考

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.1.2-B-4	211532 - Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-5	212207 - Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-6	213078 - Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-7	213095 - Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-8	213457 - Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-9	Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-10	Pharmacology Data Report	参考
	4.2.1.2-B-11	Pharmacology Data Report	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験	4.2.1.3-B-1	The Effects of SNAC in the Irwin Test in Sprague Dawley Rats	参考
	4.2.1.3-B-2	The Effects of SNAC in the Irwin Test in Sprague Dawley Rats	参考
	4.2.1.3-B-3	The Effects of SNAC on Respiration Rate and Tidal Volume in Sprague Dawley Rats	参考
	4.2.1.3-B-4	Effects of SNAC on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	参考
	4.2.1.3-B-5	Effects of Test Articles on Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	参考
	4.2.1.3-B-6	A Safety Pharmacology Study to Assess Potential Cardiovascular Effects of SNAC Administered Orally to Rhesus Monkeys	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		該当資料なし	
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	4.2.2.1-A-1	Incurred Sample Reproducibility and Parallelism in a 6-Week Oral Toxicology Study in Rats (Study 208300)	評価
	4.2.2.1-A-2	Incurred Sample Reproducibility and Parallelism in Monkey Plasma Samples from a 6-Week Toxicology Study (Study 209153)	評価
	4.2.2.1-B-1	Validation of an Assay for the Determination of NNC0113-0000-3363 in Mouse EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.2.1-B-2	Incurred Sample Reproducibility in Mouse Plasma Samples from a 6 Week DRF Toxicology Study	参考
	4.2.2.1-B-3	Partiel Validation of an Assay for the Determination of NNC0113-0000-3363 in Mouse K2EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry	参考
	4.2.2.1-B-4	Partiel Validation of an Assay for the Determination of NNC0113-0000-3363 in CD-1 Mouse K2EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考
	4.2.2.1-B-5	Validation of an Assay for the Determination of NNC 0113-0000-3363 in Rat Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考
	4.2.2.1-B-6	Incurred Sample Reproducibility in Rat Plasma Samples from a 6 Week Toxicology Study	参考
	4.2.2.1-B-7	Partiel Validation Report of an LC/MS/MS Method for the Determination of SNAC in Monkey and Rat Plasma	参考
	4.2.2.1-B-8	Validation of an Assay for the Determination of NNC 0113-0000-363 in EDTA Monkey Plasma using Turboflow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考
	4.2.2.1-B-9	Incurred Sample Reproducibility in Monkey Plasma Samples from a 4 Week Toxicology Study	参考
	4.2.2.1-B-10	Validation of an Assay for the Determination of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3706 and NNC0113-0000-3708 in Mouse K2EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考
	4.2.2.1-B-11	Validation of an Assay for the Determination of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3706 and NNC0113-0000-3708 in Rat EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考
	4.2.2.1-B-12	Validation of an Assay for the Determination of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3705, NNC0113-0000-3707 and NNC0113-0000-3709 in Mouse EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.2.1-B-13	Validation of an Assay for the Determination of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3705, NNC0113-0000-3707 and NNC0113-0000-3709 in Rat EDTA Plasma using TurboFlow Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	参考
	4.2.2.1-B-14	Stability of NNC0113-0000-3363 in Mouse K2EDTA Plasma	参考
	4.2.2.1-B-15	Stability of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3706 and NNC0113-0000-3708 in Mouse K2EDTA Plasma	参考
	4.2.2.1-B-16	Stability of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3705, NNC0113-0000-3707 and NNC0113-0000-3709 in Mouse K2EDTA Plasma	参考
	4.2.2.1-B-17	Stability of NNC 0113-0000-3363 in Rat EDTA Plasma	参考
	4.2.2.1-B-18	Stability of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3706 and NNC0113-0000-3708 in Rat K2EDTA Plasma	参考
	4.2.2.1-B-19	Stability of the NNC0113-0000-3363 Metabolites NNC0113-0000-3705, NNC0113-0000-3707 and NNC0113-0000-3709 in Rat K2EDTA Plasma	参考
	4.2.2.1-B-20	Stability of NNC 0113-0000-3363 in Monkey EDTA Plasma	参考
4.2.2.2 吸収	4.2.2.2-A-1	[3H]-Oct-NNC 0113-0000-0217 with carrier compound NNC 0113-3363: A study of disposition following intravenous and oral administration to the male cynomolgus monkey	評価
	4.2.2.2-B-1	Pharmacokinetic Study in CD-1 Mice	参考
	4.2.2.2-B-2	ITR1113-97: Pharmacokinetic Profiling of the Radiolabel following 14C-E414 in Fasted and Unfasted Sprague-Dawley Rats	参考
	4.2.2.2-B-3	A Maximum Tolerated Dose (MTD) Study Evaluating SNAC Following Intravenous Injection to Rhesus Monkeys	参考
	4.2.2.2-B-4	The Disposition of E414 in Cynomolgus Macaques following Intravenous and Oral Dosing	参考
	4.2.2.2-B-5	A Comparative Study of Pharmacokinetics in the Rat Following a Single Oral Administration, Single Intravenous Administration or Daily Repeated Oral Administration for 2 Weeks	参考
	4.2.2.2-B-6	Toxicokinetics Based on a 12-Month Toxicity Study of SNAC and SNAC_██████████ Administered by Oral Gavage to Rats with a 6-Month Interim Sacrifice	参考



項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.2.2-B-7	Toxicokinetics based on an oral (stomach tube) dose range development toxicity study of E414 and E414/ [REDACTED] in rabbits	参考
	4.2.2.2-B-8	Toxicokinetics based on E414/ [REDACTED]: A 14-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	参考
	4.2.2.2-B-9	Toxicokinetics Based on a 9-Months Toxicity Study of SNAC and SNAC [REDACTED] Administered Once Daily by Oral Gavage to Rhesus Monkeys	参考
4.2.2.3 分布	4.2.2.3-B-1	A whole body autoradiography study following a single oral administration of 3H-labelled E414 to mice	参考
	4.2.2.3-B-2	Salcaprozate sodium (SNAC): tissue distribution of radioactivity in the rat by quantitative whole body autoradiography	参考
	4.2.2.3-B-3	Tissue Distribution of Radioactivity in the Partially Pigmented Rat by Quantitative Whole-Body Autoradiography	参考
	4.2.2.3-B-4	In-vitro evaluation of binding of 14C SNAC to mouse, rat, rabbit, monkey and human plasma protein and to protein solutions (HSA and AAG) by ultrafiltration	参考
	4.2.2.3-B-5	In vitro binding of SNAC and major metabolites to human, rat, monkey, rabbit and mouse plasma proteins	参考
	4.2.2.3-B-6	Placental Transfer and Lacteal Secretion of Drug Related Material in the Rat after an Oral Dose of 14C-SNAC	参考
	4.2.2.3-B-7	[14C]-Salcaprozate sodium (SNAC): In vitro plasma/blood cell partitioning	参考
	4.2.2.3-B-8	Calculation of free concentrations of SNAC and major metabolites in mouse, rat, rabbit, monkey and human plasma	参考
4.2.2.4 代謝	4.2.2.4-A-1	[3H]-Oct-NNC 0113-0000-0217 with carrier compound NNC 0113-3363: Profiling of circulating metabolites in plasma following oral single dose administration of liquid formulation to Sprague Dawley rats	評価
	4.2.2.4-A-2	[3H]-Oct-NNC 0113-0000-0217 with carrier compound NNC 0113-3363: Profiling of circulating metabolites in plasma following oral single dose administration of tablets to Sprague Dawley rats	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.2.4-A-3	[3H]-Oct-NNC 0113-0000-0217 with carrier compound NNC 0113-3363: Metabolite Profiling of plasma from Male Cynomolgus Monkey Following Single Oral Administration	評価
	4.2.2.4-B-1	Pharmacokinetic Studies in the Female Rat after Single Oral Dosing	参考
	4.2.2.4-B-2	A Study of Disposition in Plasma following Single Oral Dosing to rasH2 Hemizygous Mouse	参考
	4.2.2.4-B-3	Investigation of metabolite profiles in plasma, following single oral administration to RasH2 hemizygous mice	参考
	4.2.2.4-B-4	Salcaprozate sodium (SNAC): Investigation of metabolite profiles in plasma, urine, bile and faeces following oral administration to the rat	参考
	4.2.2.4-B-5	[14C]-Salcaprozate sodium (SNAC): Investigation of metabolite profiles in plasma, CSF, liver and brain, following single oral administration to the female rat	参考
	4.2.2.4-B-6	Pharmacokinetic profiling and metabolite identification of SNAC and SNAC derived radioactivity following oral administration in rhesus monkeys	参考
	4.2.2.4-B-7	Species comparison of the metabolite profile of SNAC with and without ██████ using human, rhesus monkey and sprague-dawley rat primary hepatocytes	参考
	4.2.2.4-B-8	Identification of SNAC metabolites in human primary hepatocytes	参考
	4.2.2.4-B-9	Salcaprozate Sodium (SNAC): In Vitro UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of SNAC	参考
	4.2.2.4-B-10	Salcaprozate sodium (SNAC): In Vitro Evaluation of SNAC as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase Enzymes (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes	参考
	4.2.2.4-B-11	In Vitro Evaluation of NNC0113-0000-3705, NNC0113-0000-3706, NNC0113-0000-3707, NNC0113-0000-3708, NNC0113-0000-3709, as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase Enzymes (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes	参考
	4.2.2.4-B-12	In Vitro Evaluation to Further Investigate NNC0113-3705, NNC0113-3707, NNC0113-3708 and NNC0113-3709 as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	参考

項目	資料番号	表題	評価 /参考	
	4.2.2.4-B-13	Salcaprozate sodium (SNAC): In vitro Evaluation of SNAC as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	参考	
	4.2.2.4-B-14	Salcaprozate sodium (SNAC): In Vitro Evaluation of SNAC and Pool of 5 Metabolites as inhibitors of Human P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2 Transporters	参考	
	4.2.2.4-B-15	In Vitro Evaluation to Further Investigate NNC0113-3705, NNC0113-3707, NNC0113-3708 and NNC0113-3709 as Inhibitors of Human P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2 Transporters	参考	
	4.2.2.4-B-16	In Vitro Evaluation of SNAC and its Metabolites as Substrates of Human P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K Transporters	参考	
4.2.2.5	排泄	4.2.2.5-B-1	A study of the urinary and fecal excretion of radioactivity following a single oral administration of C-labeled E414 to mice	参考
		4.2.2.5-B-2	Salcaprozate sodium (SNAC): a study of disposition in urine, feces and bile following oral administration to the rat	参考
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)		該当資料なし	
4.2.2.7	その他の薬物動態試験		該当資料なし	
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験	4.2.3.1-B-1	Acute Toxicity Study of E414 with ██████ administered via Oral Gavage to Mice	参考
		4.2.3.1-B-2	Acute Toxicity Study of E414 administered via Oral Gavage to Rats	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験	4.2.3.2-A-1	2-week dose range finding study in Sprague-Dawley rats by daily oral administration	評価
		4.2.3.2-A-2	6-Week Oral Toxicity Study in Rats	評価
		4.2.3.2-A-3	Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats for 26 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period	評価
		4.2.3.2-A-4	Maximum Tolerated Dose Study by Oral (Capsule) Administration and Pharmacokinetic Study by Oral (Capsule) and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	評価
		4.2.3.2-A-5	Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Cynomolgus Monkeys for 6 Weeks Followed by a 2 Week Recovery Period	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考 評価
	4.2.3.2-A-6	Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Cynomolgus Monkeys for 17 Weeks Followed by a 2 Week Recovery Period	評価
	4.2.3.2-B-1	Dose Range Finding Study by Oral Gavage Administration to rasH2 Wild Type Mice for 6 Weeks	参考
	4.2.3.2-B-2	13-week Oral (Gavage) Toxicity Study in CD-1 Mice	参考
	4.2.3.2-B-3	A 14-Day Oral (Gavage) Range-Finding Study of E414 and E414 ██████ in Rats	参考
	4.2.3.2-B-4	A 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of SNAC Manufactured via Process B and SNAC Manufactured via Process C in Rats	参考
	4.2.3.2-B-5	13-Week Oral Toxicity (Gavage) Study in Wistar Rats followed by a 4-Week Recovery Period	参考
	4.2.3.2-B-6	A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of E414 ██████ and E414 in Rats	参考
	4.2.3.2-B-7	Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats for 26 Weeks followed by a 4 Week Recovery Period - Supplementary Report	参考
	4.2.3.2-B-8	A 12-Month Toxicity Study of SNAC and SNAC ██████ Administered by Oral Gavage to Rats with a 6-Month Interim Sacrifice	参考
	4.2.3.2-B-9	A 14-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	参考
	4.2.3.2-B-10	Part 1: A 28-Day Toxicity Study with Compound E414 (A Formulation of ██████) Administered Orally to Cynomolgus Monkeys	参考
	4.2.3.2-B-11	Part 2: A 28-Day Toxicity Study with Compound E414 (A Formulation of ██████) Administered Orally to Cynomolgus Monkeys	参考
	4.2.3.2-B-12	A 13-Week Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	参考
	4.2.3.2-B-13	Toxicity Study by Oral (Tablet) Administration to Cynomolgus Monkeys for 16 Weeks Followed by a 2-Week Recovery Period	参考
	4.2.3.2-B-14	A 9-Month Toxicity Study of SNAC and SNAC ██████ Administered Once Daily by Oral Gavage to Rhesus Monkeys	参考
4.2.3.3	遺伝毒性試験		

項目	資料番号	表題	評価 /参考
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験	4.2.3.3.1-B-1	Evaluation of a Test Article in the Salmonella Typhimurium_Escherichia coli Plate Incorporation_Preincubation Mutation Assay in the Presence and Absence of Induced Rat Liver S-9	参考
	4.2.3.3.1-B-2	Test for Chemical Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Lymphocytes With and Without Metabolic Activation	参考
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 試験	4.2.3.3.2-B-1	In Vivo Test for Chemical Induction of Micronucleated Polychromatic Erythrocytes in Mouse Bone Marrow Cells	参考
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	4.2.3.4.1-B-1	Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to the Sprague-Dawley Rat for 104 Weeks	参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験	4.2.3.4.2-B-1	Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Transgenic rasH2 Mice for 26 Weeks	参考
4.2.3.4.3 その他の試験		該当資料なし	
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	4.2.3.5.1-B-1	Oral (gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of SNAC_██████ and SNAC in Rats	参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-B-1	Oral dosage-Range Developmental Toxicity Study of E414_██████ and E414 in Rats	参考
	4.2.3.5.2-B-2	Oral (gavage) developmental Toxicity Study of E414_██████ and E414 in Rats	参考
	4.2.3.5.2-B-3	Oral (stomach) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of E414 and E414_██████ in Rabbits	参考
	4.2.3.5.2-B-4	Oral Developmental Toxicity Study of E414_██████ and E414 in Rabbits	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	4.2.3.5.3-B-1	Oral (gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of SNAC_██████ and SNAC in Rats, Including a Postnatal Behavioral_functional Evaluation	参考
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験		該当資料なし	
4.2.3.6 局所刺激性試験	4.2.3.6-B-1	Single Dose Study Investigating Gastrointestinal Local Tolerance in Dogs	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			

項目	資料番号	表題	評価 /参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験	4.2.3.7.2-B-1	A 28 Day Immunotoxicity Study of SNAC by Oral Gavage in Rats	参考
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	4.2.3.7.3-B-1	In vitro assessment of mitochondrial effects	参考
	4.2.3.7.3-B-2	The effect of SNACs effect on cellular respiration in cell-lines representing and peripheral blood mononuclear cells	参考
	4.2.3.7.3-B-3	The effect of SNAC metabolites on cellular respiration in C2C12 cells	参考
	4.2.3.7.3-B-4	The effect of SNAC on cellular respiration in primary hepatocytes from mouse, rat, NHP and human	参考
	4.2.3.7.3-B-5	The effect of SNAC on cellular respiration in the presence of human serum albumin in C2C12 cells	参考
	4.2.3.7.3-B-6	The effect of SNAC on mitochondrial respiration in permeabilized C2C12 cells	参考
	4.2.3.7.3-B-7	Assessment of Tolerability and Toxicokinetics in the CD-1 Mouse After a Single Oral Dose	参考
	4.2.3.7.3-B-8	Effects of single and repeat oral administration on cardiovascular and respiratory functions in the conscious rat using combined telemetry and whole body plethysmography	参考
	4.2.3.7.3-B-9	Investigative Study by a Single Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats	参考
	4.2.3.7.3-B-10	Investigative Study by Intravenous Administration to Compare a Single Bolus Against a Continuous Infusion in Sprague-Dawley Rats	参考
	4.2.3.7.3-B-11	Investigative Study by a Single Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats Concomitantly Treated with Glucose	参考
	4.2.3.7.3-B-12	Investigating the Mechanisms Underlying the Side Effects of a Single Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats	参考
	4.2.3.7.3-B-13	Investigative Toxicity Study by a Daily Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats for 13 Weeks	参考
	4.2.3.7.3-B-14	Evaluation of the effect of high dose SNAC on ATP levels in heart tissue of Sprague-Dawley rats	参考
	4.2.3.7.3-B-15	ATP levels in heart and liver tissue from Sprague-Dawley rats dosed by oral gavage with various doses of SNAC	参考
4.2.3.7.4 依存性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験		該当資料なし	

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.7 その他の試験	4.2.3.7.7-B-1	Effect on Cellular Respiration: Mechanistic Weight of Evidence Assessment	参考
4.3 参考文献	4.3-1	Alani AW, Robinson JR. Mechanistic understanding of oral drug absorption enhancement of cromolyn sodium by an amino acid derivative. <i>Pharm Res.</i> 2008; 25(1):48-54	—
	4.3-2	Beglinger C, Poller B, Arbit E, Ganzoni C, Gass S, Gomez-Orellana I, Drewe J. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral GLP-1 and PYY3-36: a proof-of-concept study in healthy subjects. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2008; 84(4): 468-74	—
	4.3-3	Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Ernst H, Stachura J, Hahn EG. Gastric adaptation to injury by repeated doses of aspirin strengthens mucosal defence against subsequent exposure to various strong irritants in rats. <i>Gut.</i> 1995;37(6):749-57	—
	4.3-4	Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. <i>Sci Transl Med.</i> 2018;10(467)	—
	4.3-5	Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. <i>Diabetes.</i> 2016;65:1714-23	—
	4.3-6	Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K <sub>1</sub> ) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I <sub>50</sub> ) of an enzymatic reaction. <i>Biochem Pharmacol.</i> 1973;22(23):3099-108.	—
	4.3-7	Diao L, Meibohm B. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Correlations of Therapeutic Peptides. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2013;52:855-68	—
	4.3-8	Ding X, Rath P, Angelo R, Stringfellow T, Flanders E, Dinh S, et al. Oral absorption enhancement of cromolyn sodium through noncovalent complexation. <i>Pharm Res.</i> 2004;21(12):2196-2206	—
	4.3-9	Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. <i>Cell Metab.</i> 2016;24(1):15-30	—
	4.3-10	Eligen B12TM Highlights of Prescribing Information	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-11	EMA. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, February 2012	—
	4.3-12	Evans GO. Animal Clinical Chemistry, A Practical Handbook for Toxicologists and Biomedical Researchers. 2nd ed. London: CRC Press; 2009. p. 17-36 (specifically: p. 24)	—
	4.3-13	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting Stress Responses during Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614	—
	4.3-14	FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001	—
	4.3-15	FDA. Guidance for Industry. Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients. May 2005.	—
	4.3-16	FDA. Draft Guidance for Industry and Review Staff: Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route'. 2008	—
	4.3-17	FDA. Draft Guidance for Industry Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, February 2012	—
	4.3-18	FDA. Guidance for Industry and Review Staff: Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route. October 2015. 2015.	—
	4.3-19	FDA. Draft Guidance for Industry. In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. October 2017.	—
	4.3-20	FDA. Draft Guidance for Industry. Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017.	—
	4.3-21	Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101:515-20	—



項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-22	Frederiksen TM, Sønderby P, Ryberg LA, Harris P, Bukrinski JT, Scharff-Poulsen AM, Elf-Lind MN, Peters GH, Oligomerization of a glucagon-like peptide 1 analog: Bridging experiment and simulations. <i>Biophys. J.</i> 2015; 109(6): 1202-13	—
	4.3-23	Gaillard ET. Chapter 10 Ureter, Urinary bladder, and urethra. <i>Pathology of the Mouse: Reference and Atlas</i> by Maronpot RR; Boorman GA. 1999;235-258	—
	4.3-24	Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. <i>Diabetes Vasc Dis Res.</i> 2013;10(4):353-60	—
	4.3-25	Gertz M, Kilford PJ, Houston JB, Galetin A. Drug lipophilicity and microsomal protein concentration as determinants in the prediction of the fraction unbound in microsomal incubations. <i>Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals.</i> 2008; 36(3): 535-42	—
	4.3-26	Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. <i>Ann Intern Med.</i> 1986;104(3):390-8	—
	4.3-27	Haupt LJ, Kazmi F, Ogilvie BW, Buckley DB, Smith BD, Leatherman S, et al. The Reliability of Estimating Ki Values for Direct, Reversible Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes from Corresponding IC50 Values: A Retrospective Analysis of 343 Experiments. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2015;43(11):1744-50.	—
	4.3-28	Hellriegel, E.T., T.D. Bjornsson, and W.W. Hauck, Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1996. 60(6): p. 601-7	—
	4.3-29	Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate ( <i>macaca mulatta</i> ) brain. <i>Endocr.</i> 2015;156:255-67	—
	4.3-30	Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. <i>Physiol Rev.</i> 2007; 87: 1409-39	—
	4.3-31	ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Current Step 4 version, dated 11 June 2009.	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.3-32	ICH M4S(R2). The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety. Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2 Organisation of Module 4. Current Step 4 Version, dated 20 December 2002.	—
	4.3-33	ICH Q3A(R2). Impurities in New Drug Substances. Current Step 4 version, dated 25 October 2006.	—
	4.3-34	ICH S1B. Testing For Carcinogenicity Of Pharmaceuticals. Current Step 4 version, dated 16 July 1997.	—
	4.3-35	ICH S2(R1). Guidance On Genotoxicity Testing And Data Interpretation For Pharmaceuticals Intended For Human Use. Current Step 4 version, dated 9 November 2011.	—
	4.3-36	ICH S5(R2). Detection of Toxicity to Reproduction for Medical Products & Toxicity to Male Fertility. Current Step 4 version Parent Guideline dated 24 June 1993 (Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005).	—
	4.3-37	ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Parent Guideline, dated 16 July 1997. Current Step 4 version, Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011.	—
	4.3-38	ICH S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, S7A. Current Step 4 version. Dated 8 November 2000	—
	4.3-39	ICH S7B. The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals, S7B. Current Step 4 version. Dated 12 May 2005	—
	4.3-40	Jensen L, Helleberg H, Roffel A, van Lier JJ, Bjornsdottir I, Pedersen PJ, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41.	—
	4.3-41	Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. Nat Med. 2013;19(5):567-75	—
	4.3-42	Knudsen LB, Hastrup S, Underwood CR, Wulff BS, Fleckner J. Functional importance of GLP-1 receptor species and expression levels in cell lines. Reg Pept. 2012;175:21-9	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.3-43	Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: Potential for in vivo targeting. <i>J Nucl Med.</i> 2007;48(5):736-43	—
	4.3-44	Koutsari C, Basu R, Rizza RA, Nair KS, Khosla S, Jensen MD. Nonoxidative Free Fatty Acid Disposal Is Greater in Young Women than Men. <i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism.</i> 2011;96(2):541-7.	—
	4.3-45	Lacy ER, Morris GP, Cohen MM. Rapid repair of the surface epithelium in human gastric mucosa after acute superficial injury. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 1993;17 Suppl 1:S125-35	—
	4.3-46	Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. <i>J Med Chem.</i> 2015;58(18):7370-80	—
	4.3-47	Malkov D, Wang HZ, Dinh S, Gomez-Orellana I. Pathway of oral absorption of heparin with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate. <i>Pharm Res.</i> 2002;19(8):1180-1184	—
	4.3-48	Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Nat Rev Endocr.</i> 2012;8:728-42	—
	4.3-49	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the Design and Optimization of Immunoassays Used in the Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. <i>J Immunol Methods.</i> 2004;289:1-16	—
	4.3-50	Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2002;434:163-7	—
	4.3-51	Moriyama et al, Effects of reduced food intake on toxicity study parameters in rats, <i>J. Toxicol. Sci.</i> Vol 33, no. 5, 537-547, 2008	—
	4.3-52	Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. <i>Diabetes.</i> 2011;60:1561-5	—
	4.3-53	NN Study Report 209387. NNC 0113-0217 with Sodium Caprate (an Oral Absorption Enhancer) - Dose Range Finding Study by Oral (Capsule) Administration and Pharmacokinetic Study by Oral (Capsule) and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	—
	4.3-54	Nolte, T et al. (2016). Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Gastrointestinal Tract, Pancreas and Salivary Glands of the Rat and Mouse. <i>J Toxicol Pathol.</i> 2016; 29(1): 1-124	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-55	Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. <i>Diabetes</i> . 2009;58(4):975-83.	—
	4.3-56	Oda S, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M. A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development. <i>Drug Metabolism and Pharmacokinetics</i> . 2015; 30(1): 30–51	—
	4.3-57	Paranjpe MG, Shah SA, Denton MD, Elbekai RH. Incidence of Spontaneous Non-Neoplastic Lesions in Transgenic CBYB6F1-Tg(HRAS) <sup>2Jic</sup> Mice. <i>Toxicologic Pathology</i> . 2013; 41: 1137-45	—
	4.3-58	Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. <i>Endocr</i> . 2014;155:1280–90	—
	4.3-59	Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. <i>JACC Basic Transl Sci</i> . 2018;3(6):844-57	—
	4.3-60	Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. <i>J Clin Invest</i> . 2014;124(10):4473-88	—
	4.3-61	Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. <i>J Clin Invest</i> . 2014;124(6):2456-63	—
	4.3-62	Shah VP, Midha KK, Dighe SV. Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies (Conference Report). <i>Pharm. Res</i> . 1992; 9: 588-92	—
	4.3-63	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharmaceut Biomed</i> . 2008;48:1267-81	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-64	Smith L, Mosley J, Ford M, Courtney J. Cyanocobalamin/Salcaprozate Sodium: A Novel Way to Treat Vitamin B12 Deficiency and Anemia. J Hematol Oncol Pharm. 2016;6(2):42-5.	—
	4.3-65	Stachura J, Konturek SJ, Brzozowski T, Konturek J, Domschke W. Pathologic basis of gastric mucosal adaptation to topical injury. J Gastroenterol. 1995;30(3):416-27	—
	4.3-66	Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38(7 Suppl):5S-81S (specifically 9S-10S).	—
	4.3-67	Ussher JR, Baggio LL, Campbell JE, Mulvihill EE, Kim M, Kabir MG, et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. Mol Metab. 2014;3:507-17	—
	4.3-68	van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite, and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes. 2014;38:784-93	—
	4.3-69	Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: Role of peripherally secreted and centrally produced peptides. Prog Neurobiol. 2010;92:442-62	—
	4.3-70	Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. Mod Pathol. 2015;28:391-402	—
	4.3-71	Whalan JE. A Toxicologist's Guide to Clinical Pathology in Animals. Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. 2015:p. 89.	—
	4.3-72	Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. Curr Drug Metab. 2007;8(7):676-84.	—
	4.3-73	MHLW. Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information, July 2018.	—

## 第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無	
5,2	臨床試験一覧表	5,2	Tabular Listing of all clinical studies	—	—
5,3	臨床試験報告書及び関連情報				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1	AA89946: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of NNC 0113-0000-3363 in Human Plasma (K3EDTA)	参考	無
		5.3.1.4-2	207163: Validation of LOCI assay for NNC 0113-0217 in human plasma	参考	無
		5.3.1.4-3	210190: Incurred Sample Reproducibility in Human Plasma Samples from study 209516	参考	無
		5.3.1.4-4	AA91659: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA)	参考	無
		5.3.1.4-5	AA95860: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Semaglutide (NNC 0113-0000-0217) in Human Plasma (K3EDTA)	参考	無
		5.3.1.4-6	CA11388: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Using Stable Labelled IS	参考	無
		5.3.1.4-7	ZZ44775: Partial validation to qualify specific automation steps done by pipetting robot (Hamilton STAR) in LC-MS assays for the determination of Semaglutide in human plasma (K3EDTA)	参考	無
		5.3.1.4-8	CA23034: Recovery determination for semaglutide and semaglutide N15 C13 (IS) in human plasma (K3EDTA) and human urine by LC-MS/MS	参考	無
		5.3.1.4-9	CA11773: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of NNC 0113-0000-0217 in Human Urine	参考	無
		5.3.1.4-10	209082: Long Term Stability in Human EDTA plasma	参考	無
		5.3.1.4-11	AA95112: Long-Term Stability of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA) by LC-MS/MS	参考	無

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.1.4-12	216141: Development of the Radioimmunoprecipitation (RIP) Method for Determination of Anti-Semaglutide Antibodies in Human Serum Samples	参考	無
	5.3.1.4-13	207194: Validation of NNC 0113-0000-0217 antibody RIA for human Serum	参考	無
	5.3.1.4-14	212541: NNC 0113-0000-0217: Validation of a RIP method for the semi-quantitative determination of anti-semaglutide antibodies in human serum samples including specific automation steps performed by pipetting robot	参考	無
	5.3.1.4-15	207300: NNC 0113-0000-0217: Validation of a Cell Based NN9535 Neutralising Antibody Assay for Human Serum Samples	参考	無
	5.3.1.4-16	210031: NNC 0113-0000-0217: Validation of an endogenous GLP1 neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-17	216142: Anti-Semaglutide Antibodies: Validation of a radioimmunoprecipitation (RIP) Method for Determination of Anti-Semaglutide Antibodies in Human Serum Samples	参考	無
	5.3.1.4-18	214429: NNC0113-0000-0217: Validation of a semaglutide neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-19	214422: Endogenous GLP-1: Validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-20	216154: Endogenous GLP-1: Additional validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum to assess sensitivity	参考	無
	5.3.1.4-21	CA12337: Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Samples Derived from the Clinical Trial "Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes" by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-22	AA98749: Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Samples Derived from the Study Entitled "Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male	参考	無
	5.3.1.4-23	213540: Validation of an ImmunoCAP method for measuring anti-semaglutide IgE antibodies in human serum samples	参考	無
	5.3.1.4-24	307690: Validation of an ImmunoCAP method for measuring antisemaglutide IgE antibodies in human serum samples - investigating assay sensitivity	参考	無

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.1.4-25	CA19073: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of NNC0113-0000-3363 by protein precipitation and using d4-labelled NNC0113-0000-3363 as internal standard in human plasma (K3EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-26	CA19075: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of NNC0113-0000-3363 and its beta-oxidized metabolites in human plasma (K3EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-27	CA11775: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of NNC0113-0000-3363 and its beta-oxidized metabolites in human urine by on-line extraction LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-28	CA11772: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of beta-oxidized metabolites of NNC0113-0000-3363 in human plasma (K3EDTA) by on-line extraction LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-29	CA11771: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of glucuronide metabolites of NNC0113-0000-3363 in human plasma (K3EDTA) by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-30	CA11774: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of glucuronide metabolites of NNC0113-0000-3363 in human urine by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-31	CA17145: Extended evaluation of validation parameters for the determination of Semaglutide and SNAC in human plasma and in human urine by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-32	CA17146: Extended evaluation of validation parameters for the determination of beta-oxidised metabolites of SNAC in human plasma and in human urine by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-33	CA17147: Extended evaluation of validation parameters for the determination of glucuronide metabolites of SNAC in human plasma and in human urine by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-34	AA90500: Long-Term Stability of NNC 0113-0000-3363 in Human Plasma (K3EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-35	215264: Validation of an anti-Exenatide neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-36	209028: Validation of the NNC 0113-0000-0217 plasma protein binding assay	参考	無
	5.3.1.4-37	214299: Validation of the semaglutide plasma protein binding assay	参考	無



項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.1.4-38	216098: Add-on validation of a RIP method for the determination of anti-semaglutide antibodies in human serum samples	参考	無
	5.3.1.4-39	214096: Validation of a modified anti-semaglutide antibody RIA in human serum	参考	無
	5.3.1.4-40	208105: Validation of a radioimmunoassay (RIA) method for detection of anti-exenatide antibodies in human serum	参考	無
	5.3.1.4-41	208465: Incurred sample reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in human EDTA plasma samples from Phase 2 trial NN9535-1821 (study 208329)	参考	無
	5.3.1.4-42	209099: Incurred Sample Reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma Samples from BE Trial NN9535-3679 (Bioanalysis study 209051)	参考	無
	5.3.1.4-43	209507: Incurred Sample Reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in Human EDTA Plasma from Phase 1 Trial NN9535-3633 (209058)	参考	無
	5.3.1.4-44	CA24615: Additional Validation of LC-MS/MS Assays for the Determination of Salcaprozate (SNAC) and Semaglutide in Human Plasma	参考	無
	5.3.1.4-45	ZZ21621-01 Am.2 : Validation of an LC-MS/MS method for determination of R/S-Warfarin in human plasma (EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-46	55187AECH Rev.3 : Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of Cyclosporin A (2 to 100 ng/mL) in human EDTA K2 whole blood	参考	無
	5.3.1.4-47	ZZ00904-01 Am. 8: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Methformin in human plasma (EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-48	QLW2: Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	参考	無
	5.3.1.4-49	Add.1 QLW3 :Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Am. 1	参考	無
	5.3.1.4-50	Add.2 QLW4 :Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Am. 2	参考	無
	5.3.1.4-51	N-X-BIO-15-009 Am.1 : Validation of a LC-MS/MS method for the determination of Ethinylestradiol and Levonorgestradol in K3-EDTA human plasma	参考	無
	5.3.1.4-52	145041AJVZ Rev.2 : Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of Probenecid (200 to 80000 ng/mL) in human EDTA K2 plasma	参考	無

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無	
	5.3.1.4-53	AA96048: Determination of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA) Samples Derived from the Study Entitled "An Open-label, One sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug.	参考	無	
5.3.2					
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	5.3.2.1-1	208380: In vitro binding to mouse, rat, rabbit, pig, monkey and human plasma proteins	参考	無
		5.3.2.1-2	213228: Evaluation of the in vitro protein binding of NNC0113-0000-0217 and NNC0090-0000-1170 to plasma from mouse, rat, rabbit, monkey and human (and human serum albumin)	参考	無
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	5.3.2.2-1	206642: [3H]-Tyr-NNC 0113-0000-0217: Metabolism in rat, monkey and human hepatocytes, a cross-species comparison	参考	無
		5.3.2.2-2	214064: In vitro metabolite profiling and species comparison of [3H]Oct-NNC0113-0000-0217 in hepatocyte incubations	参考	無
		5.3.2.2-3	215048: In vitro Evaluation of Semaglutide as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	参考	無
		5.3.2.2-4	214196: Semaglutide: In Vitro Evaluation of semaglutide as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Cryopreserved Human Hepatocytes	参考	無
		5.3.2.2-5	215026: Semaglutide: In vitro evaluation of Semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2 transporters	参考	無
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	5.3.2.3-1	8288449: Characterisation and identification of metabolites in human plasma following multiple administration to healthy male subjects and male subjects with type 2 diabetes	参考	無
		5.3.2.3-2	214379: Structure Characterisation of Human Metabolites in Samples from Healthy Male Subjects in Trial NN9535-3789	参考	無
		5.3.2.3-3	215514: Structure characterisation of metabolites of semaglutide formed following in vitro incubation with human neutral endopeptidase 24.11	参考	無
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	NN9924-3691 : Investigation on Safety, Tolerability and Bioavailability of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects	参考	無

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.3.1-2	NN9924-3692 :A randomised, double-blind, placebo-controlled, semi-sequential trial of oral semaglutide, formulated with the absorption enhancing excipient SNAC, exploring the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics after 10 weeks multiple oral dosing of healthy male subjects	参考	無
	5.3.3.1-3	NN9924-3991 :Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects with Type 2 Diabetes.	参考	無
	5.3.3.1-4	ERP-23 :An Open-Label Study to Evaluate the Metabolism and Excretion of 14C-SNAC Following a Single Oral Dose of SNAC/██████████ Containing 14C-SNAC in Healthy Male Subjects	参考	無
	5.3.3.1-5	NN9535-3789 :A single centre, open label trial investigating the absorption, metabolism and excretion after a single subcutaneous dose of 3H-semaglutide in healthy male subjects	参考	無
5.3.3.2		患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし	
5.3.3.3		内因性要因を検討したPK試験報告書		
	5.3.3.3-1	NN9924-4140 :A multiple dose, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of oral semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects	評価	有
	5.3.3.3-2	NN9924-4079 :Investigation of pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with various degrees of impaired renal function compared to subjects with normal renal function	参考	有
	5.3.3.3-3	NN9924-4082 :Investigation of pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide (NNC0113-0217) in subjects with mild, moderate and severe degrees of hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	参考	有
	5.3.3.3-4	NN9924-4267 :Investigation of the effect of upper gastrointestinal disease on the pharmacokinetics of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes	参考	有
5.3.3.4		外因性要因を検討したPK試験報告書		
	5.3.3.4-1	NN9924-3794 :A single centre, multiple dose, open label randomized trial to evaluate the effect of post dose meal timings and the effect of volume of water with dosing on the pharmacokinetic properties of oral semaglutide in healthy male subjects	参考	有
	5.3.3.4-2	NN9924-3957 :Pharmacoscintigraphic investigation of a long acting oral GLP-1 analogue in healthy male subjects	参考	有

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無	
	5.3.3.4-3	NN9924-4065 :An open-label, single arm, sequential, single centre trial investigating the influence of oral semaglutide (NNC0113-0217) on pharmacokinetics of lisinopril and warfarin in healthy subjects	参考	無	
	5.3.3.4-4	NN9924-4141 :A trial investigating the influence of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects	参考	有	
	5.3.3.4-5	NN9924-4145 :An open-label, single arm, sequential, single centre trial investigating the influence of oral semaglutide on pharmacokinetics of metformin and digoxin in healthy subjects	参考	有	
	5.3.3.4-6	NN9924-4154:Effect of food on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects	参考	有	
	5.3.3.4-7	NN9924-4249 :A trial investigating the influence of oral semaglutide on pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel in an oral contraceptive combination drug in healthy postmenopausal females	参考	無	
	5.3.3.4-8	NN9924-4250 :A trial investigating the effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of furosemide and rosuvastatin in healthy subjects	参考	有	
	5.3.3.4-9	NN9924-4279:A trial investigating the influence of oral semaglutide on the pharmacokinetics of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of semaglutide administered orally in healthy subjects	参考	有	
	5.3.3.4-10	NN9924-4394:A trial investigating the effect of probenecid and ciclosporin on the pharmacokinetics of SNAC in healthy subjects	参考	有	
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	5.3.3.5-1	Modeling Report – Phase 1	—	無
		5.3.3.5-2	Modeling Report – Phase 2	—	有
		5.3.3.5-3	Modelling report - Phase 3a - Japan	—	有
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.1-1	NN9924-4247:A thorough QTc trial evaluating the effect of SNAC on cardiac repolarisation in healthy male subjects.	評価	有(Part A, Part B)
		5.3.4.1-2	NN9535-3652:A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial with a Nested Cross-Over Design for Positive Control with Moxifloxacin Administration.	評価	無

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	NN9535-3635: A single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, placebocontrolled, parallel-group trial investigating the effects of semaglutide on $\beta$ -cell function in subjects with type 2 diabetes	参考	無
	5.3.4.2-2	NN9535-3684:A randomised, single-centre, double-blind, cross-over trial investigating the effect of semaglutide on hypoglycaemic counter-regulation compared to placebo in subjects with type 2 diabetes	参考	無
	5.3.4.2-3	NN9535-3685:A single-centre, randomised, double-blind two-period cross-over trial investigating the effect of semaglutide on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying in obese subjects compared with placebo.	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	NN9924-3790:Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes	参考	無
	5.3.5.1-2	NN9924-4221:PIONEER 6 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes	評価	有
	5.3.5.1-3	NN9924-4224:PIONEER 4 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus liraglutide and versus placebo in Subjects with type 2 diabetes mellitus	評価	有
	5.3.5.1-4	NN9924-4280:PIONEER 8 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with insulin	評価	有
	5.3.5.1-5	NN9924-4281:PIONEER 9 - Dose-response, safety and efficacy of oral semaglutide once-daily versus placebo and versus Liraglutide, all as monotherapy in japanese subjects with type 2 diabetes	評価	有
	5.3.5.1-6	NN9924-4233:PIONEER 1 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only	評価	有
	5.3.5.1-7	NN9924-4234:PIONEER 5 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment A 26-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial	評価	有
	5.3.5.1-8	NN9924-4222:PIONEER 3 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subject with type 2 diabetes	評価	有

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.5.1-9	NN9924-4257:PIONEER 7 - Efficacy and safety of oral semaglutide using a flexible dose adjustment based on clinical evaluation versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus a 52 week randomized, open-label, active-controlled trial with a 52-week extension phase	参考	無
	5.3.5.1-10	NN9924-4223:PIONEER 2 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus	参考	無
	5.3.5.1-11	NN9924-4282:PIONEER 10 - Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide both in combination with one OAD in Japanese subjects with type 2 diabetes	評価	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし		
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1 ISE:Integrated Summary of Efficacy - Data	—	—
		5.3.5.3-2 ISS:Integrated Summary of Safety - Data	—	—
		5.3.5.3-3 ISI:Integrated Summary of Immunogenicity	—	—
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1 Evaluation of ethnic difference	—	—
		5.3.5.4-2 Justification of use of global trials for J-NDA	—	—
		5.3.5.4-3 Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy	—	—
		5.3.5.4-4 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019	—	—
		5.3.5.4-5 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P1-4233	—	—
		5.3.5.4-6 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P3-4222	—	—
		5.3.5.4-7 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P4-4224	—	—
		5.3.5.4-8 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P8-4280	—	—
		5.3.5.4-9 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P10-4282	—	—
		5.3.5.4-10 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 additional data	—	—
		5.3.5.4-11 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P1-4233 additional data	—	—
		5.3.5.4-12 EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P3-4222 additional data	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無	
	5.3.5.4-13	EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P4-4224 additional data	—	—	
	5.3.5.4-14	EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P8-4280 additional data	—	—	
	5.3.5.4-15	EOT clinical efficacy oral semaglutide jp 2019 P10-4282 additional data	—	—	
	5.3.5.4-16	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019	—	—	
	5.3.5.4-17	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 P1-4233	—	—	
	5.3.5.4-18	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 P3-4222	—	—	
	5.3.5.4-19	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 P4-4224	—	—	
	5.3.5.4-20	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 P8-4280	—	—	
	5.3.5.4-21	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 P10-4282	—	—	
	5.3.5.4-22	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 additional data	—	—	
	5.3.5.4-23	EOT clinical safety oral semaglutide jp 2019 AElisting additional data	—	—	
	5.3.5.4-24	Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide	—	—	
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし			
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	各試験報告書参照	—	—	
5.4	参考文献	5.4-1	Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, Garcia-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J Neurochem. 2005;92(4):798-806.	—	—
		5.4-2	Alvarez Guisasaola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. Diabetes Obes Metab. 2008;10 Suppl 1:25-32.	—	—
		5.4-3	American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-4	American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. <i>Diabetes Care</i> . 2018;41(5):917-28.	—	—
	5.4-5	AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Bydureon® (exenatide), US Prescribing Information (PI). 18 Mar 2016.	—	—
	5.4-6	Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2018;14(8):869-77.	—	—
	5.4-7	Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2018;58(10):1314-23.	—	—
	5.4-8	Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. <i>Gut</i> . 2013;62(1):102-11.	—	—
	5.4-9	Bastyr EJ, Vinik A, Owyang C, Cheng C, Shu J, Hall NC. Surveillance of lipase and amylase levels in type 2 diabetes patients assessed during a randomized clinical study: the EGO study experience. <i>Diabetologia</i> . 2009;52(Suppl 1):S303-S4.	—	—
	5.4-10	Baughman RA, Kapoor SC, Agarwal RK, Kisicki J, Catella-Lawson F, FitzGerald GA. Oral delivery of anticoagulant doses of heparin. A randomized, double-blind, controlled study in humans. <i>Circulation</i> . 1998;98(16):1610-5.	—	—
	5.4-11	Bittner B, McIntyre C, Tian H, Tang K, Shah N, Phuapradit W, et al. Phase I clinical study to select a novel oral formulation for ibandronate containing the excipient sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC). <i>Pharmazie</i> . 2012;67(3):233-41.	—	—
	5.4-12	Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. <i>Endocrinology</i> . 2010;151(4):1473-86.	—	—
	5.4-13	Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017;19(9):1242-51.	—	—
	5.4-14	Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus--a cross-sectional study. <i>Hepatogastroenterology</i> . 2007;54(74):643-8.	—	—



項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-15	Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goechler J, Atun R, Barnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017 Jun;5(6):423-30	—	—
	5.4-16	Bray GA. Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. <i>The Lancet.</i> 1969;294(7617):397-8.	—	—
	5.4-17	Brian Bekker Hansen, Jakob Langer. Japanese T2DM patients' preference for (and willingness to initiate) GLP-1 RA therapies - Interim report, NN8264A   Version 2.0. 7th June 2019.	—	—
	5.4-18	Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. <i>Diabetes Care.</i> 2011;34(2):338-40.	—	—
	5.4-19	Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. <i>Sci Transl Med.</i> 2018;10(467).	—	—
	5.4-20	Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. <i>J Nurs Scholarsh.</i> 2003;35(3):207.	—	—
	5.4-21	Campbell RK, Martin TM. The chronic burden of diabetes. <i>Am J Manag Care.</i> 2009;15(9 Suppl):S248-54.	—	—
	5.4-22	Carlsson Petri KC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Semaglutide s.c. Once-Weekly in Type 2 Diabetes: A Population Pharmacokinetic Analysis. <i>Diabetes Ther.</i> 2018;9(4):1533-47.	—	—
	5.4-23	Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. <i>JAMA.</i> 2012;308(6):581-90.	—	—
	5.4-24	Castelli MC, Wong DF, Friedman K, Riley MG. Pharmacokinetics of oral cyanocobalamin formulated with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC): an open-label, randomized, single-dose, parallel-group study in healthy male subjects. <i>Clin Ther.</i> 2011;33(7):934-45.	—	—
	5.4-25	Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2009;49(11):1353-62.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-26	Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121(12):2443-51.	—	—
	5.4-27	Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. <i>Pharm Stat</i> . 2011;10(1):3-7.	—	—
	5.4-28	Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on the Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs (CHMP/ICH/2/04). November 2005.	—	—
	5.4-29	Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2004;27(5):1218-24.	—	—
	5.4-30	Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. <i>Diabetologia</i> . 2002;45(7):937-48.	—	—
	5.4-31	Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 2015;69(12):1313-7.	—	—
	5.4-32	Darpo B, Sager P, MacConell L, Cirincione B, Mitchell M, Han J, et al. Exenatide at therapeutic and supratherapeutic concentrations does not prolong the QTc interval in healthy subjects. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2013;75(4):979-89.	—	—
	5.4-33	Darpo B, Zhou M, Matthews J, Zhi H, Young MA, Perry C, et al. Albiglutide Does Not Prolong QTc Interval in Healthy Subjects: A Thorough ECG Study. <i>Diabetes Ther</i> . 2014;5(1):141-53.	—	—
	5.4-34	Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetes Care</i> . 2018.	—	—
	5.4-35	Dibonaventura MD, Wagner JS, Girman CJ, et al. Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable Type 2 diabetes medication. <i>Patient preference &amp; adherence</i> . 2010;4:397-406.	—	—
	5.4-36	Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2018;17(1):83.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-37	Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 02 July 2018.	—	—
	5.4-38	Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing information (PI). Jun 2017.	—	—
	5.4-39	Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.	—	—
	5.4-40	Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al. Workshop report and follow-up--AAPS Workshop on current topics in GLP bioanalysis: Assay reproducibility for incurred samples--implications of Crystal City recommendations. AAPS J. 2009;11(2):238-41.	—	—
	5.4-41	Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes-Metabolism Research and Reviews. 2008;24(2):87-92.	—	—
	5.4-42	Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.	—	—
	5.4-43	García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2013;4(2):175-94.	—	—
	5.4-44	Giovanucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010;60(4):207-21.	—	—
	5.4-45	Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2012;29(5):614-21.	—	—
	5.4-46	Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism. 2010;12(9):766-71.	—	—
	5.4-47	Granhall C, S?ndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. Clin Pharmacokinet. 2018;57(12):1571-80.	—	—
	5.4-48	Guimarães C, Marra CA, Gill S, et al. A discrete choice experiment evaluation of patients' preferences for different risk, benefit, and delivery attributes of insulin therapy for diabetes management. Patient Prefer Adherence. 2010;4:433-440.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-49	Guo X, Yang Q, Dong J, Liao L, Zhang W, Liu F. Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2016;36(6):433-41.	—	—
	5.4-50	Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):62-9.	—	—
	5.4-51	Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2013;36(6):1562-8.	—	—
	5.4-52	Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. Clin Pharmacol Ther. 1996;60(6):601-7.	—	—
	5.4-53	Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate ( <i>Macaca mulatta</i> ) brain. Endocrinology. 2015;156(1):255-67.	—	—
	5.4-54	Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018.	—	—
	5.4-55	Heshka S, Yang MU, Wang J, Burt P, Pi-Sunyer FX. Weight loss and change in resting metabolic rate. Am J Clin Nutr. 1990;52(6):981-6.	—	—
	5.4-56	Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2018;20(3):610-9.	—	—
	5.4-57	Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228-39.	—	—
	5.4-58	Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;359:1577-89.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-59	Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. <i>BMJ</i> . 2006;332(7533):73-8.	—	—
	5.4-60	International Diabetes Federation. <i>IDF Diabetes Atlas</i> , 8th Edition. 2017.	—	—
	5.4-61	International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2017;40(1):155-7.	—	—
	5.4-62	Ishii H. Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR-QOL) questionnaire. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(3):556-63.	—	—
	5.4-63	Jensen L, Helleberg H, Roffel A, van Lier JJ, Bjørnsdottir I, Pedersen PJ, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. <i>Eur J Pharm Sci</i> . 2017;104:31-41.	—	—
	5.4-64	Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetologia</i> . 2017.	—	—
	5.4-65	Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor H. <i>The Biology of Human Starvation</i> . 1. Minneapolis, US: Minnesota Press; 1950. p. 303-39.	—	—
	5.4-66	Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. <i>Diabetes Care</i> . 2013;36(11):3411-7.	—	—
	5.4-67	Kilpatrick ES, Das AK, Orskov C, Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2008; 24(9):2651-2661.	—	—
	5.4-68	Kim JH, Park HS, Ko SY, Hong SN, Sung IK, Shim CS, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. <i>World J Gastroenterol</i> . 2010;16(14):1782-7.	—	—
	5.4-69	Kishore P, Kim SH, Crandall JP. Glycemic control and cardiovascular disease: what's a doctor to do? <i>Curr Diab Rep</i> . 2012;12(3):255-64.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-70	Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. <i>Ophthalmology</i> . 2010;117(1):63-70.	—	—
	5.4-71	Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, <i>Statistics in Medicine</i> , DOI: 10.1002/sim.2855. <i>Stat Med</i> . 2008;27(3):333-42.	—	—
	5.4-72	Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. <i>Geriatr Gerontol Int</i> . 2012;12(4):761-2.	—	—
	5.4-73	Korsatko S, Jensen L, Brunner M, Sach-Friedl S, Tarp MD, Holst AG, et al. Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018;20(11):2565-73.	—	—
	5.4-74	Laiterapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (the Diabetes & Aging Study). <i>Diabetes Care</i> . 2018.	—	—
	5.4-75	Lau J, Bloch P, Sch?ffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. <i>J Med Chem</i> . 2015;58(18):7370-80.	—	—
	5.4-76	Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. <i>N Engl J Med</i> . 1995;332(10):621-8.	—	—
	5.4-77	Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. <i>Ophthalmology</i> . 2005;112(5):799-805.	—	—
	5.4-78	Lilly. Trulicity® (dulaglutide) demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes <a href="https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicityr-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction5">https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicityr-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction5</a> November 2018.	—	—
	5.4-79	Little RJA, Rubin DB. <i>Statistical analysis with missing data</i> . New York: Wiley. 1987. xiv, 278 p. p.	—	—
	5.4-80	Low Wang CC, Galinkin JL, Hiatt WR. Toxicity of a novel therapeutic agent targeting mitochondrial complex I. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2015;98(5):551-9.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-81	Lunsing RJ, Strating K, de Koning TJ, Sijens PE. Diagnostic value of MRS-quantified brain tissue lactate level in identifying children with mitochondrial disorders. <i>Eur Radiol.</i> 2017;27(3):976-84.	—	—
	5.4-82	Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. <i>Heart Lung Circ.</i> 2011;20(10):647-54.	—	—
	5.4-83	Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsb?l J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2017;56(11):1381-90.	—	—
	5.4-84	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, J?dar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(19):1834-44.	—	—
	5.4-85	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(4):311-22.	—	—
	5.4-86	Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017;19(8):1155-64.	—	—
	5.4-87	Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017;19(9):1233-41.	—	—
	5.4-88	Muller MJ, Bosy-Westphal A. Adaptive thermogenesis with weight loss in humans. <i>Obesity (Silver Spring).</i> 2013;21(2):218-28.	—	—
	5.4-89	National Academy of Sciences (NAS). <i>The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials.</i> Washington D.C.: The National Academies Press. 2010	—	—
	5.4-90	National Kidney Foundation. <i>KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update.</i> <i>Am J Kidney Dis.</i> 2012;60(5):850-86.	—	—
	5.4-91	Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2016;39(2):231-41.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-92	Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. <i>Diabetes Care</i> . 2009;32(5):834-8.	—	—
	5.4-93	Novo Nordisk A/S. Company Announcement: SUSTAIN 6. 2016.	—	—
	5.4-94	Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). Dec 2017.	—	—
	5.4-95	Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2018.	—	—
	5.4-96	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 25 Aug 2017.	—	—
	5.4-97	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 07 February 2018.	—	—
	5.4-98	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 1995;28(2):103-17.	—	—
	5.4-99	Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population Pharmacokinetics of Semaglutide for Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Ther</i> . 2019; Accepted for publication (DOI: 10.1007/s13300-019-0581-y).	—	—
	5.4-100	Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Ji X, Kong SX, Milinovich A, et al. Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Management: Evidence From a Large, Real-World Data Set. <i>Diabetes Care</i> . 2018;41(7):e113-e4.	—	—
	5.4-101	Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2007;370(9590):829-40.	—	—
	5.4-102	Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CHM, Doroshow JH. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): Implications for chemotherapy dosing. Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. New Orleans, Louisiana, USA, June 5-8, 2004. <i>J Clin Oncol</i> . 2004;22(14 Suppl):6051s.	—	—
	5.4-103	Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2015;14:100.	—	—



項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-104	Petri KCC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Exposure-response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018;20(9):2238-45.	—	—
	5.4-105	Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. <i>Diabet Med.</i> 2012;29(5):682-9.	—	—
	5.4-106	Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med.</i> 2015;373(23):2247-57.	—	—
	5.4-107	Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Association of upper gastrointestinal symptoms with functional and clinical characteristics in elderly. <i>World J Gastroenterol.</i> 2011;17(25):3020-6.	—	—
	5.4-108	Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Care.</i> 2005;28(6):1526-7.	—	—
	5.4-109	Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018;6(4):275-86.	—	—
	5.4-110	Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schon S, Stalhammar J. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996-2003 - estimates from a Swedish population-based study. <i>Diabetic Medicine.</i> 2008;25(10):1178-86.	—	—
	5.4-111	Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. <i>Am J Med.</i> 2013;126(9 Suppl 1):S38-48.	—	—
	5.4-112	Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 1999;15(3):205-18.	—	—
	5.4-113	Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 04 May 2016.	—	—
	5.4-114	Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(10):4473-88.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-115	Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2015;3(2):105-13.	—	—
	5.4-116	Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. <i>Pharmacoepidemiology: John Wiley &amp; Sons, Ltd;</i> 2006. p. 203-16.	—	—
	5.4-117	Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(6):2456-63.	—	—
	5.4-118	Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. <i>Diabetes Care.</i> 2017;40(3):412-8.	—	—
	5.4-119	Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. <i>QJM.</i> 2009;102(11):799-806.	—	—
	5.4-120	Steinberg W, DeVries JH, Wadden TA, Jensen CB, Svendsen CB, Rosenstock J. Longitudinal Monitoring of Lipase and Amylase in Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: Evidence From Two Phase 3 Randomized Clinical Trials With the Once-Daily GLP-1 Analog Liraglutide. <i>Gastroenterology.</i> 2012;142(5):S850-S1.	—	—
	5.4-121	Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017;19(6):906-8.	—	—
	5.4-122	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. <i>BMJ.</i> 2000;321(7258):405-12.	—	—
	5.4-123	Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. <i>Diabetes Care.</i> 2013 May;36(5):1193-9.	—	—
	5.4-124	Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2001;86(8):3717-23.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-125	Tran S, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the management of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018;20 Suppl 1:68-76.	—	—
	5.4-126	Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. <i>JAMA</i> 1999; 281(21):2005-2012.	—	—
	5.4-127	UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. <i>Diabetologia.</i> 2007;50(6):1140-7.	—	—
	5.4-128	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). <i>Lancet.</i> 1998;352(9131):854-65.	—	—
	5.4-129	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>Lancet.</i> 1998;352(9131):837-53. Erratum 1999; 354: 602.	—	—
	5.4-130	Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2009;16(4):1103-23.	—	—
	5.4-131	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. <i>Aaps Journal.</i> 2007;9(1):E30-E42.	—	—
	5.4-132	Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. <i>Neuroendocrinology.</i> 2011;94(4):291-301.	—	—
	5.4-133	Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0?mg for weight management. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016;18(5):491-9.	—	—
	5.4-134	Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. <i>Ther Adv Chronic Dis.</i> 2014;5(6):234-44.	—	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-135	Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64.	-	-