市 販 直 後 調 査 ※
2026 年 6 月～2026 年 12 月

※ 適応：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎

2026 年 7 月改訂（第 6 版）

日本標準商品分類番号 872499

医薬品インタビューフォーム

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

肥満症・MASH 治療剤 持続型 GLP-1 受容体作動薬
セマグルチド（遺伝子組換え）

ウゴービ®皮下注0.25mg SD
ウゴービ®皮下注0.5mg SD
ウゴービ®皮下注1.0mg SD
ウゴービ®皮下注1.7mg SD
ウゴービ®皮下注2.4mg SD
Wegovy® Subcutaneous Injection SD

ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD
ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD
ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD
ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD
ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD
Wegovy® Subcutaneous Injection MD

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ウゴービ®皮下注0.25mg SD ：1筒（0.5mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 0.25mg ウゴービ®皮下注0.5mg SD ： 1筒（0.5mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 0.5mg ウゴービ®皮下注1.0mg SD ： 1筒（0.5mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 1.0mg ウゴービ®皮下注1.7mg SD ： 1筒（0.75mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 1.7mg ウゴービ®皮下注2.4mg SD ： 1筒（0.75mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 2.4mg
	ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD：1筒（1.5mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 1.02mg ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD： 1筒（1.5mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 2.01mg ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD： 1筒（3mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 4.02mg ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD： 1筒（3mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 6.81mg ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD： 1筒（3mL）中 セマグルチド（遺伝子組換え） 9.60mg
一般名	和 名： セマグルチド（遺伝子組換え）（JAN） 洋 名： Semaglutide (Genetical Recombination) （JAN）

製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ウゴービ®皮下注0.25mg SD	2023年3月27日	2023年11月22日	2024年2月22日
ウゴービ®皮下注0.5mg SD			
ウゴービ®皮下注1.0mg SD			
ウゴービ®皮下注1.7mg SD			
ウゴービ®皮下注2.4mg SD			
ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD	2025年1月15日	2025年5月21日	2025年7月18日
ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD			
ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD			
ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD			
ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD			

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 プロモーション提携：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 カスタマーセンター Tel 0120-180363（フリーダイアル） 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp

本 IF は 2026 年 6 月改訂のウゴービ®皮下注 SD ならびに 2026 年 6 月改訂のウゴービ®皮下注 MD の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

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

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

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

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

目次

Ⅰ．概要に関する項目 5
1．開発の経緯 5
2．製品の治療学的特性 5
3．製品の製剤学的特性 6
4．適正使用に関して周知すべき特性 6
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 6
6．RMPの概要 7
Ⅱ．名称に関する項目 8
1．販売名 8
2．一般名 8
3．構造式又は示性式 8
4．分子式及び分子量 8
5．化学名(命名法)又は本質 8
6．慣用名，別名，略号，記号番号 8
Ⅲ．有効成分に関する項目 9
1．物理化学的性質 9
2．有効成分の各種条件下における安定性 9
3．有効成分の確認試験法、定量法 9
Ⅳ．製剤に関する項目 10
1．剤形 10
2．製剤の組成 11
3．添付溶解液の組成及び容量 11
4．力価 11
5．混入する可能性のある夾雑物 11
6．製剤の各種条件下における安定性 11
7．調製法及び溶解後の安定性 12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 12
9．溶出性 12
10．容器・包装 12
11．別途提供される資材類 13
12．その他 13
Ⅴ．治療に関する項目 14
1．効能又は効果 14
2．効能又は効果に関連する注意 15
3．用法及び用量 16
4．用法及び用量に関連する注意 16
5．臨床成績 18
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 33
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 33
2．薬理作用 33
Ⅶ．薬物動態に関する項目 36
1．血中濃度の推移 36
2．薬物速度論的パラメータ 37
3．母集団（ポピュレーション）解析 37
4．吸収 38
5．分布 38
6．代謝 38
7．排泄 39
8．トランスポーターに関する情報 39
9．透析等による除去率 39
10．特定の背景を有する患者 39
11．その他 40
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 41
1．警告内容とその理由 41
2．禁忌内容とその理由 41
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 41
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 41
5．重要な基本的注意とその理由 41
6．特定の背景を有する患者に関する注意 44
7．相互作用 45
8．副作用 46
9．臨床検査結果に及ぼす影響 61
10．過量投与 61
11．適用上の注意 61
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 64
1．薬理試験 64
2．毒性試験 66
Ⅹ．管理的事項に関する項目 69
1．規制区分 69
2．有効期間 69
3．包装状態での貯法 69
4．取扱い上の注意点 69
5．患者向け資材 69
6．同一成分・同効薬 69
7．国際誕生年月日 69
8．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日 70
9．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 70
10．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 70
11．再審査期間 70
12．投薬期間制限に関する情報 70
13．各種コード 70
14．保険給付上の注意 70
ⅩⅠ．文献 75
1．引用文献一覧 75
2．その他の参考文献 77
ⅩⅡ．参考資料 78
1．主な外国での発売状況 78
2．海外における臨床支援情報 84
ⅩⅢ．備考 92
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 92
2．その他の関連資料 92

略　　語　　集

略 語	略 語 内 容
AgRP	アグーチ関連ペプチド
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数
CART	コカイン・アンフェタミン調節転写産物
CCDS	企業中核データシート
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
C_{max}	最高血中濃度
CT	コンピュータ断層撮影
CRN	Clinical Research Network
CYP	チトクロムP450
DIO	食餌誘発性肥満
DPP-4	ジペプチジルペプチターゼ-4
eGFR	推算糸球体ろ過量
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c
HDL	高比重リポタンパク
JASSO	日本肥満学会
LDL	低比重リポタンパク
MASH	代謝機能障害関連脂肪肝炎
MASLD	代謝機能障害関連脂肪性肝疾患
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患
NAS	NAFLD activity score
NASH	非アルコール性脂肪肝炎
NPY	ニューロペプチドY
PK	薬物動態
POMC	プロオピオメラノコルチン
PPK	母集団薬物動態
SGLT2	ナトリウム・グルコース共輸送体2
ウゴービ®皮下注SD	「ウゴービ®皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD及び同皮下注2.4mg SD」の総称
ウゴービ®皮下注MD	「ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD、同皮下注0.5mgペン 2.0MD、同皮下注1.0mgペン 4.0MD、同皮下注1.7mgペン 6.8MD及び同皮下注2.4mgペン 9.6MD」の総称
ウゴービ®皮下注	「ウゴービ®皮下注0.25mg SD、同注0.5mg SD、同注1.0mg SD、同注1.7mg SD及び同注2.4mg SDならびにウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD、同注0.5mgペン 2.0MD、同注1.0mgペン 4.0MD、同注1.7mgペン 6.8MD及び同注2.4mgペン 9.6MD」の総称

注:2024 年 8 月に、日本消化器病学会及び日本肝臓学会は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)及び非アルコール性脂肪肝炎(NASH)について、メタボリック症候群の基準の一部を満たす場合に、それぞれ代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)及び代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)と呼称する旨を公表した。

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ウゴービ®皮下注0.25mg SD、同注0.5mg SD、同注1.0mg SD、同注1.7mg SD及び同注2.4mg SD（以下、ウゴービ®皮下注SD）ならびにウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD、同注0.5mgペン 2.0MD、同注1.0mgペン 4.0MD、同注1.7mgペン 6.8MD及び同注2.4mgペン 9.6MD（以下、ウゴービ®皮下注MD）（「ウゴービ®皮下注SD」及び「ウゴービ®皮下注MD」の総称を以下、ウゴービ®皮下注）は、デンマークのノボ ノルディスク社が開発したグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬に分類されるヒトGLP-1アナログ製剤であり、その有効成分であるセマグルチド（遺伝子組換え）（以下、セマグルチド）は、ヒトGLP-1と94%の構造的な相同性を有している[1]。

GLP-1は小腸のL細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、血糖降下作用のほか、中枢における摂食抑制作用を有することが知られている。

セマグルチドは、GLP-1受容体を介して、脳における食欲の調節機構に対して作用すること等により、肥満症患者に対して体重減少効果を発揮することが期待されることから「肥満症」を効能又は効果とした開発を行った。

本邦においては、過体重※又は肥満症患者を対象とした、2つの国際共同第III相試験（NN9536-4373及びNN9536-4374試験）及び国際共同第III相試験（東アジア第III相試験：NN9536-4382試験）を行い有効性及び安全性が確認されたことから、「肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMIが27kg/m^{2}以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ・BMIが35kg/m^{2}以上」を効能又は効果とし、2023年3月27日に単回使用のペン型注入器の製剤であるウゴービ®皮下注SDが承認された。また、2025年1月15日に複数回使用のペン型注入器の製剤であるウゴービ®皮下注MDが剤形追加に係る医薬品として承認された。

その後、心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、BMI（体格指数）が27kg/m^{2}以上かつ45歳以上の参加者を対象とした国際共同第III相試験（心血管アウトカム試験：EX9536-4388試験）の結果が得られたため、2025年3月に、電子添文17.1有効性及び安全性に関する試験 17.1.4に当該試験に関する情報が追加された。

さらに、脳における食欲の調節機構に対する作用による体重減少効果及び間接的な代謝因子の改善を介したNASHに対する治療効果が期待されたことから、NASHを効能又は効果とした開発を行った。

NASH患者を対象とした国際共同第III相試験（NN9931-4553試験）のうち、試験が完了しているパート1の結果から、NASHにおける有効性及び安全性が確認されたとして、MASHに係る効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更が2026年6月に承認された。なお、NN9931-4553試験にはNASH患者が組み入れられていたが、2024年8月に日本消化器病学会及び日本肝臓学会がNAFLD及びNASHについて、メタボリック症候群の基準の一部を満たす場合に、それぞれMASLD及びMASHと呼称する旨を公表した。NASHとMASHの間で組織学的な診断基準に差異がないこと、NASHとMASHの一致率は高いことが報告されていること、及びNN9931-4553試験のパート1の有効性評価における主たる解析集団のうち、MASHの定義を満たさなかった参加者はプラセボ群の1例のみであったことを踏まえ、NN9931-4553試験の結果等に基づきMASHに係る効能・効果とすることは可能と判断され、承認された。

海外においては、「体重管理」を効能又は効果として2021年6月4日に米国で、2022年1月6日に欧州にてそれぞれ承認されている（販売名：Wegovy®）。MASHの効能又は効果については、2025年8月15日に米国（販売名：Wegovy®）、2026年3月26日に欧州（販売名：Kayshild®）にてそれぞれ承認されている。

また、本邦においては、同一有効成分の製剤として、週1回投与の注射剤であるオゼンピック®皮下注2mg（承認日：2018年3月23日）及び1日1回投与の経口剤であるリベルサス®錠3mg、同錠7mg及び同錠14mg（承認日：2020年6月29日）がそれぞれ「2型糖尿病」を効能又は効果として承認されている。

※日本肥満学会（JASSO）の基準では肥満に該当する。

2. 製品の治療学的特性

- ウゴービ®皮下注は週1回皮下投与のGLP-1受容体作動薬である。各適応症における対象患者については、下記を参照すること。
  - 肥満症治療においては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象としている。（「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」、「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説」及び「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照のこと）
  - 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎治療においては、診断及び治療に精通した医師の下で、NASH Clinical Research Network (CRN)分類に基づく線維化ステージF2又はF3の患者を対象としている。（「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説」及び「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照のこと）
- 日本人を含む肥満症患者※を対象とした、2つの国際共同第III相試験（NN9536-4373及びNN9536-4374試験）及び国際共同第III相試験（東アジア第III相試験：NN9536-4382試験）の68週間の臨床成績において、体重減少効果が示された。（「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験①～③」の項参照のこと）
  ※国内で承認された「効能又は効果」に当てはまらない患者が一部含まれている。
- 日本人を含むNASH患者を対象とした、国際共同第III相試験（NN9931-4553試験）のパート1において、肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失及びNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善が認められた。（「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 代謝機能障害関連脂肪肝炎①」の項参照のこと）
- 重大な副作用として、低血糖（頻度不明）、急性膵炎（0.3%）、胆嚢炎（頻度不明）、胆管炎（0.1%）、胆汁うっ滞性黄疸（頻度不明）、イレウス（0.3%）があらわれることがある。主な副作用（頻度5%以上）として、食欲減退、頭痛、悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、おくび、腹痛、腹部膨満が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項参照のこと）

3. 製品の製剤学的特性

- ウゴービ®皮下注SDは、固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品である。(「IV.製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照のこと)
- ウゴービ®皮下注MDは、4回投与分の薬液を含有するカートリッジをセットした投与量固定、複数回使用のコンビネーション製品である。(「IV.製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照のこと)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「1.概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照のこと
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け適正使用資材:「ウゴービ®皮下注に関する適正使用のお願い」 ・患者向け適正使用資材:「ウゴービ®取り違え防止に関するお願い」 「I.概要に関する項目 6.RMPの概要」及び「XIII.備考 2. その他の関連資料」」の項参照のこと
最適使用推進ガイドライン	有	・セマグルチド(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(肥満症)(医薬薬審発0619第3号:令和8年6月19日) ・セマグルチド(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(代謝機能障害関連脂肪肝炎)(医薬薬審発0619第3号:令和8年6月19日) (最新の最適使用推進ガイドラインを独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにて参照) ・セマグルチド(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(肥満症)における医師要件について(事務連絡:令和6年3月28日) ・セマグルチド(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(肥満症)における教育研修施設について(事務連絡:令和7年2月26日) ・セマグルチド(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(代謝機能障害関連脂肪肝炎)における教育研修施設について(事務連絡:令和8年6月19日)
保険適用上の留意事項通知	有	・使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(保医発1121第1号:令和5年11月21日) ・使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(保医発0520第1号:令和7年5月20日) ・肥満症の効能又は効果を有するセマグルチド(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(保医発1121第2号:令和5年11月21日) ・代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果を有するセマグルチド(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(保医発0619第3号:令和8年6月19日) (「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2026年6月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない。

ただし、最適使用推進ガイドラインに規定されている施設要件・医師要件及び、適正使用、安全対策に関する情報提供を行う。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要[注)]

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査（ウゴービ皮下注、効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎））
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供（ウゴービ皮下注）
患者向け適正使用資材の作成と提供（ウゴービ皮下注）

注） オゼンピック®皮下注、リベルサス®錠及びウゴービ®皮下注に係るRMP
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ウゴービ®皮下注0.25mg SD	ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD
ウゴービ®皮下注0.5mg SD	ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD
ウゴービ®皮下注1.0mg SD	ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD
ウゴービ®皮下注1.7mg SD	ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD
ウゴービ®皮下注2.4mg SD	ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD

(2)洋名

Wegovy® Subcutaneous Injection SD
Wegovy® Subcutaneous Injection MD

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

セマグルチド(遺伝子組換え)(JAN)

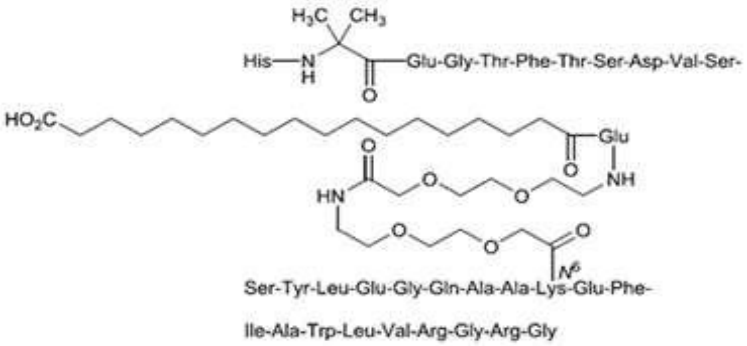
(2)洋名(命名法)

Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)

(3)ステム

ペプチド及び糖ペプチド:-tide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN9535
プロジェクト番号 : NN9536、NN9931

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

セマグルチドは白色～ほぼ白色の粉末である。

(2)溶解性

セマグルチドの水への溶解性は178mg/mLを超えている。
pH3.0～5.5において溶解性が非常に低下し、本pH範囲の水への溶解性は0.15mg/mL未満である。
セマグルチドはエタノールに極めて溶けにくい(約0.3mg/mL)。

(3)吸湿性

吸湿性である。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

等電点を等電点電気泳動で測定すると約4.5(変性条件)、約5.4(非変性条件)である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	－20±5℃、遮光	ウゴービ®皮下注SD：48箇月 ウゴービ®皮下注MD：60箇月	高密度ポリエチレン製容器	性状 確認試験 純度試験 乾燥減量 比活性 含量(定量法)	規格内
加速試験	5±3℃、遮光	12箇月	高密度ポリエチレン製容器	性状 確認試験 純度試験 乾燥減量 比活性 含量(定量法)	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験の試験法：ペプチドマップ、液体クロマトグラフィー
定量法の試験法：　液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

製剤		製剤の区分	注射剤の区分	形態
ウゴービ®皮下注SD	0.25mg	注射剤	溶液	固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品である。
	0.5mg			
	1.0mg			
	1.7mg			
	2.4mg			
ウゴービ®皮下注MD	0.25mg			4回投与分の薬液を含有するカートリッジをセットした投与量固定、複数回使用のコンビネーション製品である。
	0.5mg			
	1.0mg			
	1.7mg			
	2.4mg			

(2)製剤の外観及び性状

外観

ウゴービ®皮下注SD	ウゴービ®皮下注MD
	

製剤	ウゴービ®皮下注 SD／ウゴービ®皮下注 MD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
識別(カラー帯の色)	ライトグリーン	ディープピンク	ブラウン	クールブルー	チャコールグレー
性状	無色～ほぼ無色の液である。				

(3)識別コード

該当しない(「(2)製剤の外観及び性状」の項参照のこと)

(4)製剤の物性

pH	7.10～7.70
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

製剤		ウゴービ®皮下注SD				
		0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
容量	1筒	0.5mL	0.5mL	0.5mL	0.75mL	0.75mL
有効成分	セマグルチド(遺伝子組換え)	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.71mg	0.71mg	0.71mg	1.07mg	1.07mg
	塩化ナトリウム	4.13mg	4.13mg	4.13mg	6.19mg	6.19mg
	水酸化ナトリウム	適量				
	塩酸	適量				

製剤		ウゴービ®皮下注MD				
		0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
容量	1筒	1.5mL	1.5mL	3mL	3mL	3mL
有効成分	セマグルチド(遺伝子組換え)	1.02mg	2.01mg	4.02mg	6.81mg	9.60mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.13mg	2.13mg	4.26mg	4.26mg	4.26mg
	プロピレングリコール	21.0mg	21.0mg	42.0mg	42.0mg	42.0mg
	フェノール	8.25mg	8.25mg	16.5mg	16.5mg	16.5mg
	水酸化ナトリウム	適量				
	塩酸	適量				

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

(3)熱量

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子タンパク質など

6. 製剤の各種条件下における安定性

ウゴービ®皮下注SD

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	24箇月	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 エンドトキシン 無菌 含量(定量法)	セマグルチド含量のわずかな減少及び不純物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6箇月		性状 pH 純度試験 含量(定量法)	セマグルチド含量の減少及び不純物の増加が認められた。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施		ガラス製容器を単回投与用ペン型注入器に組込んだもの	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	ペン型注入器に組込んだ本剤は曝光から十分に保護されなかった。一方、ペン型注入器に組込んだ本剤を紙箱包装したものでは、試験項目に変化は認められず光から適切に保護された。

ウゴービ®皮下注MD

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	36箇月	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 エンドトキシン 無菌 含量(定量法)	セマグルチド含量はほぼ一定であり、不純物のわずかな増加が認められた。セマグルチド0.68mg/mL製剤では、不純物及び高分子タンパク質の増加がやや顕著に認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6箇月		性状 pH 純度試験 含量(定量法)	セマグルチド含量の減少及び不純物及び高分子タンパク質の増加が認められた。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施		カートリッジに充てんしたセマグルチド製剤(1.5mL及び3mLカートリッジ)又はキャップ付きPDS290ペン型注入器にカートリッジを組込んだ製剤	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	カートリッジのみの製剤では本剤は曝光から十分に保護されなかった。一方、PDS290ペン型注入器にカートリッジを組込んだ製剤では、本剤は曝光から十分に保護された。

7. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)
該当しない

9. 溶出性
該当しない

10. 容器・包装
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
「X.管理的事項に関する項目 4. 取扱い上の注意点」の項参照のこと

(2)包装

ウゴービ®皮下注SD	ウゴービ®皮下注MD
＜0.25mg＞ 0.5mL×2本、取扱説明書を同梱	＜0.25mg＞ 1.5mL×2本、取扱説明書を同梱
＜0.5mg＞ 0.5mL×2本、取扱説明書を同梱	＜0.5mg＞ 1.5mL×2本、取扱説明書を同梱
＜1.0mg＞ 0.5mL×2本、取扱説明書を同梱	＜1.0mg＞ 3.0mL×2本、取扱説明書を同梱
＜1.7mg＞ 0.75mL×2本、取扱説明書を同梱	＜1.7mg＞ 3.0mL×2本、取扱説明書を同梱
＜2.4mg＞ 0.75mL×2本、取扱説明書を同梱	＜2.4mg＞ 3.0mL×2本、取扱説明書を同梱

(3)予備容量
該当しない

(4)容器の材質
ウゴービ®皮下注SD

本体	シリンジ	ガラス
	固定注射針	ステンレス
	リジットニードルシールド	ポリイソプレンゴム、ポリプロピレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ハロブチルゴム
	注入器部分	ポリオキシメチレン、ABS 樹脂、ステンレススチール

ウゴービ®皮下注MD

本体	カートリッジ	ガラス
	ゴム栓	ハロブチルゴム、ポリイソプレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ハロブチルゴム
	注入器部分	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ABS 樹脂、スチール

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- BMIが27kg/m^{2}以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する。
- BMIが35kg/m^{2}以上

肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎

ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。

（設定理由）

本剤の「効能又は効果」は、以下に基づき設定した。

〈肥満症〉

本邦における肥満治療の考えは海外と同様であり、食事療法、運動療法及び行動療法からなる生活習慣の改善を3～6カ月を目処に実施することが推奨され、生活習慣の改善で有効な減量又は合併症の改善がみられない場合に、薬物療法を考慮することとされている。

日本肥満学会発行の肥満症診療ガイドライン（以下、JASSOガイドライン）[2]において、医学的に減量を必要とする病態である肥満症の診断基準は、BMIが25kg/m^{2}以上で、かつ①肥満に起因ないし関連し、減量を要する（減量により改善する又は進展が抑制される）健康障害を有するもの、又は②健康障害を伴いやすい高リスク肥満（ウエスト周囲長によるスクリーニングで内臓脂肪蓄積が疑われ、腹部CT（コンピュータ断層撮影）検査によって確定診断された内臓脂肪型肥満）とされている。また、BMI増加と、肥満に関連する合併症数及び死亡率増加に関連がみられており、肥満に関連する合併症の数及び死亡率はBMIが27kg/m^{2}を超えると増加する傾向が認められ[3,4,5]、さらに、心血管系リスク因子が高くなることが示唆されている[6,7]。加えて、日本人に多くみられる内臓脂肪型肥満では、耐糖能障害、高血圧、脂質異常症のリスク因子が重複し、心血管疾患の発症や死亡リスクが高いと考えられ、2つ以上のリスク因子の重複により、心血管疾患の発生する相対リスクが2.2倍に増加するとの報告がある[8]。以上より、肥満症患者のうち、合併症を有し、かつBMIが27kg/m^{2}以上の集団では薬物治療の介入の重要性がより高いと考えられた。

高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症患者を対象とし、JASSOガイドライン（2016）[9]で定義されている肥満症の診断基準において必須とされる11の健康障害を「肥満に関連する健康障害」として対象集団を設定した、主要な国際共同第III相試験である東アジア第III相試験（NN9536-4382試験）における有効性及び安全性の成績に基づき設定した。

また、日本人を含む2つの国際共同第III相試験（NN9536-4373及びNN9536-4374試験）では、海外の肥満治療の実態を踏まえ、NN9536-4382試験の対象患者より広く、NN9536-4373試験では、①BMIが27.0kg/m^{2}以上で、かつ高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する又は②BMIが30.0kg/m^{2}以上の患者、4374試験ではBMIが27.0kg/m^{2}以上で2型糖尿病を有する患者を対象とし、NN9536-4373及びNN9536-4374試験の対象集団のうち、JASSOガイドライン（2016）[9]に従った目標とする効能又は効果に合致した集団におけるサブグループ解析を実施し、その成績に基づき設定した。

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

本適応症は、MASHの診断及び治療に精通した医師の下で、NASH CRN分類に基づく線維化ステージF2又はF3と診断された患者を対象としている。

日本人を含む国際共同第III相試験（NN9931-4553試験）の対象患者はF4を除く、F2及びF3に進行した線維化を有するNASH患者であり、本適応症の対象患者と一致している。2024年8月に日本消化器病学会及び日本肝臓学会がNAFLD及びNASHについて、メタボリック症候群の基準の一部を満たす場合に、それぞれMASLD及びMASHと呼称する旨を公表した。MASHの病理組織学的診断基準に変更はなく、NAFLDとMASLDの重複率は98～99.8%であることが国際的な研究により報告されている[10,11,12]他、日本においては従来のNAFLD患者の97%とMASLD患者の99%が一致していることが確認されている[13]。また、NN9931-4553試験のパート1の有効性評価における主たる解析集団のうち、MASHの定義を満たさなかった参加者はプラセボ群の1例のみであったことから、NN9931-4553試験の対象集団と本適応症の対象患者は一致していると考えることができる。

また、現在のNAFLD/NASH診療ガイドライン（2020年）[14]では、肝線維化評価のGold Standardは肝生検であると記載している一方で、肝生検に課題があることも記載しており、NASHの診断の際には、血液バイオマーカーやスコアリングシステム、超音波エラストグラフィをはじめとした各種画像診断等の非侵襲的検査を活用することを推奨している。よって、本適応症では、肝生検に基づく線維化ステージの記載ではなく、NASH・NAFLDの診療ガイド（2021）[15,16]の記載を参考に、対応する線維化の程度で記載している。

NN9931-4553試験ではBMIに関する組入れ基準は設定しておらず、Lean MASH（BMIが非アジア人で25 kg/m^{2}未満、アジア人で23 kg/m^{2}未満）の患者も含まれている。全体集団とLean MASH患者の部分集団との間で、有効性及び安全性における臨床的に意味のある違いがなかったことも含め、本適応症を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

〈肥満症〉

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。[17.1.1 参照]

(解説)

肥満症治療の基本は食事、運動、行動療法等の生活習慣改善療法であり、薬物療法は、食事・運動療法を十分行ったにもかかわらず改善が認められない場合に限定されている[2]。

JASSO ガイドライン[2]における薬物療法の適応基準は、「①BMI が 25kg/m^2 以上でかつ肥満症の診断に必須な 11 の健康障害のうち何らかの健康障害が 2 つ以上合併する。②BMI が 35kg/m^2 以上でかつ肥満症の診断に必須な 11 の健康障害のうち何らかの健康障害が 1 つ以上合併する。なおいずれも内臓脂肪面積 100cm^2 以上であることが望ましい。」とされており、肥満症の診断基準に必須な 11 の健康障害は、(1)耐糖能障害(2 型糖尿病・耐糖能異常など)(2)脂質異常症(3)高血圧(4)高尿酸血症・痛風(5)冠動脈疾患(6)脳梗塞・一過性脳虚血発作(7)非アルコール性脂肪性肝疾患(8)月経異常・不妊(9)閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群(10)運動器疾患(11)肥満関連腎臓病である。

日本人が参加した第 III 相試験(NN9536-4382 試験)では、JASSO ガイドライン(2016)[9]で定義されている肥満症の診断基準において必須とされる 11 の健康障害を「肥満に関連する健康障害」として実施した。この試験に組み入れられた被験者の背景は以下の通りであった。

(1)耐糖能障害(2 型糖尿病・耐糖能異常など):2 型糖尿病 24.7%、2 型糖尿病以外 41.6%、(2)脂質異常症:86.3%、(3)高血圧:74.6%、(4)高尿酸血症・痛風:35.2%、(5)冠動脈疾患:2.5%、(6)脳梗塞:1.5%、(7)非アルコール性脂肪性肝疾患:44.6%、(8)月経異常・不妊:2.5%、(9)閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群:10.0%、(10)運動器疾患:10.2%、(11)肥満関連腎臓病:0.2%

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

5.2 本剤の肝疾患関連アウトカムの改善効果は検証されていない。[17.1.5 参照]

(解説)

国際共同第III相試験(NN9931-4553試験)のパート1では、主要評価項目である「72週時点の肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失の割合」及び「72週時点のNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善の割合」のうち、少なくともどちらか1つで統計学的に有意な差が認められたことをもって、有効性を評価した。

NASHの治療目標は肝予後の改善であるが、NASHが肝線維化を誘導し、肝線維化の進展が肝硬変、肝細胞癌等の肝関連イベントの発現と関連していると考えられることから、この主要評価項目の達成には一定の臨床的意義があると考えられた[17]。

しかしながら、肝の組織学的な改善(肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失及びNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善)と肝疾患関連アウトカム(肝硬変を伴わない生存)との関連は、現時点で確立していないことから本項を設定した。

なお、本試験は、240週時点の肝疾患関連アウトカム(肝硬変を伴わない生存)の改善効果の評価を目的として、継続中である(本効能の承認時点)。

5.3 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎の診断及び治療に精通した医師の下で、NASH Clinical Research Network (CRN)分類に基づく線維化ステージ F2 又は F3 の患者に投与すること。線維化ステージの判定にあたり、肝生検の実施が適切ではないと判断される場合には、非侵襲的な検査法に基づき判定することができる。

(解説)

本剤の効能又は効果は「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎　ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。」としており、NASH CRN分類に基づく線維化ステージでは、F2又はF3が該当する。

NAFLD/NASH診療ガイドライン(2020年)[14]において、肝生検の侵襲性の高さが指摘されていること等を踏まえ、診断及び治療に精通した医師の下で、個々の患者における肝生検に伴うリスク等を評価したうえで、肝生検の実施が適切ではないと判断される場合には、非侵襲的な検査に基づき診断できることとした。

5.4 非侵襲的な検査法に基づき線維化ステージを判定する場合、2 つ以上の検査法の結果等に基づき総合的に判定することが望ましい。また、非侵襲的な検査法に基づく線維化ステージの判定に係る不確実性及びそのリスクについて、患者に説明すること。[17.3.1 参照]

(解説)

国際共同第III相試験(NN9931-4553試験)の事前適格性基準で設定された各非侵襲的な検査と肝生検に基づく肝線維化ステージを比較した結果、現時点では単一の非侵襲的な検査に基づく肝線維化ステージの判定には限界があることから、2つ以上の検査法の結果等に基づき総合的に判定することが望ましいとした。

5.5 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎治療の基本である食事療法・運動療法と併用して投与すること。

(解説)

代謝機能障害関連脂肪肝炎において、食事療法・運動療法は標準治療として位置づけられている。国際共同第III相試験(NN9931-4553試験)においても当該治療と併用することを推奨していたため設定した。

5.6 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の BMI 等の背景並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.5 参照]

（解説）
本剤の投与に際しては、臨床試験の対象患者背景、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択することとした。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として0.25mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量し、以降は2.4mgを週1回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈肥満症〉
用法について、2型糖尿病患者を対象とした海外第II相試験（NN9535-4191試験、1日1回投与）及び第III相試験（NN9535-3623試験、NN9535-3626試験等、週1回投与）ならびに肥満患者を対象としたNN9536-4153試験の結果から、本薬の1日1回投与と週1回投与で平均血漿中本薬濃度が同程度である場合、用量漸増期間も含め、体重減少効果、胃腸障害及び投与中止に至った有害事象の発現状況に、本薬の週1回投与と1日1回投与で顕著な違いは認められなかったこと等から、患者の投与負担を軽減できる週1回投与とした。
用量について、NN9536-4153試験成績を含む曝露量－反応解析の結果から、本薬の曝露量の増加に伴い胃腸障害の発現割合が高くなったため、母集団薬物動態（PPK）モデル解析から、0.4mgの1日1回投与での定常状態におけるC_{max}と同程度の曝露量になることが推定された、2.4mgを第III相試験の維持用量に設定した。また、日本人肥満症患者に対する臨床推奨用量を検討するため、NN9536-4382試験では1.7mg群も設定した。なお、いずれの第III相試験においても、週1回0.25mgを開始用量とし、4週間の間隔で0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mgまで増量する漸増方法とした。

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉
肥満症の用法・用量を基に本薬0.25mgを週1回皮下投与で開始し、4週ごとに2.4mgまで本薬を漸増（0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mg）し、週1回皮下投与する用法・用量が設定された国際共同第III相試験（NN9931-4553試験）において、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本試験の設定に基づき用法・用量を設定した。海外第II相試験（NN9931-4296試験）では、セマグルチド0.4mgの1日1回投与群で肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失を達成した参加者の割合が最も高かったこと及び当該用量での安全性プロファイルが胃腸障害を含めて許容可能であったことから、本薬0.4mg 1日1回投与時の定常状態における本薬のC_{max}と同程度のC_{max}となる週1回投与時の用量を推定し、本薬2.4mgの週1回投与をNN9931-4553試験の維持期の用法・用量として選択した。また、NN9931-4296試験において、4週ごとに漸増する用法・用量を設定した結果、本薬の忍容性は良好であったことを踏まえ、NN9931-4553試験においても、4週ごとに漸増して、16週間後に維持用量に到達する用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

（解説）
本剤は半減期が長く、週1回投与で薬効を期待できる濃度が維持できる薬剤である。「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1）肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態」の項参照のこと。
週1回投与を用法とした国際共同第III相試験（NN9536-4382、NN9536-4373及びNN9536-4374試験）の成績から本剤の有効性及び安全性が支持されたため設定した。

7.2 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合は減量又は漸増の延期を検討すること。

（解説）
本剤の国際共同第III相試験（NN9536-4382、NN9536-4373及びNN9536-4374試験）では、胃腸障害等の発現により2.4mgで忍容性を示さなかった被験者に対して、減量して投与し、試験を継続することができたため設定した。

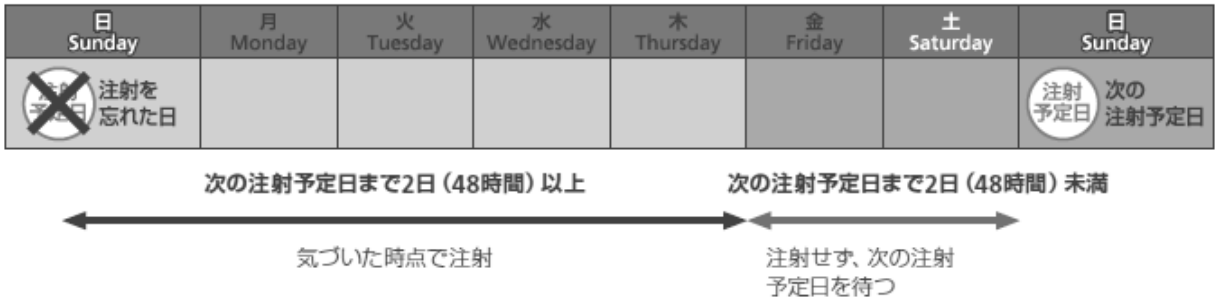
7.3 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 2 日間(48 時間)以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 2 日間(48 時間)未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間(72 時間)以上間隔を空けること。

(解説)

週1回投与の定めた曜日を変更する場合、前回投与から少なくとも3日間(72時間)以上間隔を空けることとした。この間隔は2型糖尿病を効能又は効果とする皮下投与用セマグルチド製剤(以下、オゼンピック®)での設定〔2日間(48時間)〕と比較して長いが、この理由は本剤の治療用量(2.4mg)がオゼンピック®の最高治療用量(1.0mg)と比較して高いことによる安全性への配慮のためである。

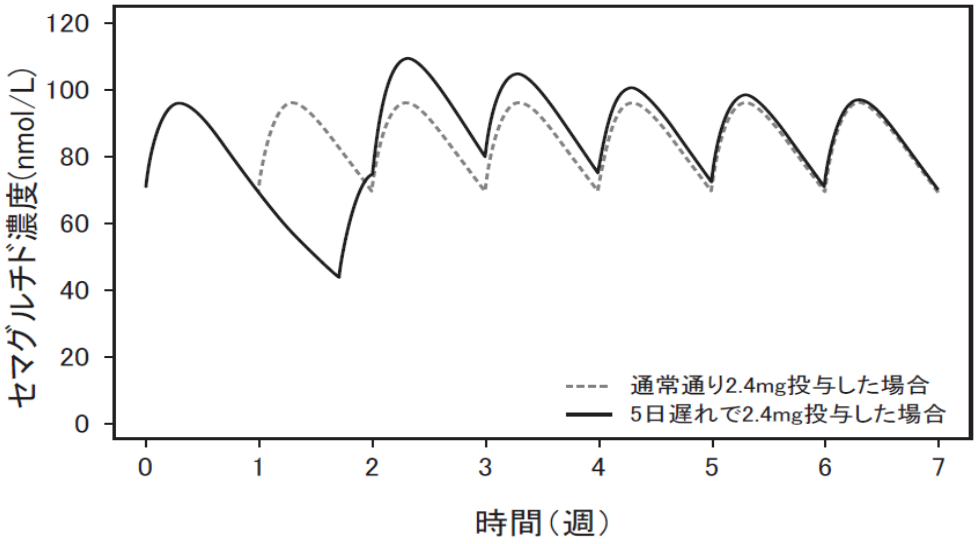
また、投与を忘れた場合の対応を下記の模式図に示す。

- 次の注射予定日まで2日(48時間)以上の場合:
  気づいた時点で直ちに1回分を注射し、その後はあらかじめ決められた曜日に注射。
- 次の注射予定日まで2日(48時間)未満の場合:
  忘れた分は投与せず、次の注射予定日に1回分を注射。



本剤の投与が遅れた場合の影響は、NN9536-4382試験のデータに基づく第III相試験の母集団薬物動態解析により評価した。投与予定日から5日間遅れてセマグルチド2.4mgを投与した場合、その後のトラフ濃度は47%低下すると予測され、遅れて投与した日から2日後に予定どおり次の投与を行った場合には、その後のトラフ濃度が12%増加すると予測された。これらの予測によると、増加したC_{max}は、3回の投与間隔内に通常の濃度に戻った[18]。

投与が遅れた時のその後のセマグルチド濃度プロファイルのシミュレーション(NN9536-4382試験)[18]



データは、NN9536-4382試験の被験者の週1回投与時の濃度を、2.4mg投与時の定常状態の最初の週に5日遅れで投与した場合と、通常通り投与したセマグルチドの定常状態のプロファイルと比較してシミュレーションしたものである。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

ウゴービ®皮下注 SD 承認取得時

臨床試験の種類	試験番号	対象 (無作為割り付け 被験者数*)	評価/ 参考	概要
第I相 海外試験	NN9536-4590	肥満被験者 外国人(68例)	◎	生物学的同等性 単回使用ペン型注入器を用いて投与する製剤と複数回投与可能なペン型注入器を用いて投与する製剤の生物学的同等性の検討 無作為割り付け、非盲検、2群、並行群間比較試験
第I相 海外試験	NN9535-4588	肥満被験者 外国人(68例)	◎	生物学的同等性 単回使用ペン型注入器を用いて投与する製剤と複数回投与可能なペン型注入器を用いて投与する製剤の生物学的同等性の検討 無作為割り付け、非盲検、2群、並行群間比較試験
第I相 海外試験	NN9536-4455	肥満被験者 外国人(72例)	○	胃内容排出に対する影響 胃内容排出に対する影響ならびにエネルギー摂取量及び食欲/食行動についての検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、2群、並行群間比較試験
第I相 海外試験	NN9535-3652	健康被験者 外国人(168例)	○	心再分極に及ぼす影響(QT/QTc試験) モキシフロキサシン投与を陽性対照とするネステッド・クロスオーバーデザインを含む、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、3群、並行群間比較試験
第I相 海外試験	NN9535-3616	健康被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者 外国人(56例)	○	腎機能障害の影響 腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、並行群、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3651	健康被験者及び異なる程度の肝機能障害を有する被験者 外国人(44例)	○	肝機能障害の影響 肝機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、並行群、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3685	肥満被験者 外国人(30例)	○	エネルギー摂取への影響 本剤とプラセボとのエネルギー摂取量、食欲、食後のグルコース及びトリグリセリド代謝ならびに胃内容排出に対する影響についての比較検討 無作為割り付け、二重盲検、反復投与、2期クロスオーバー試験
第I相 国内試験	NN9535-3634	健康被験者 日本人及び外国人 (44例、日本人:22例)	○	薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、反復投与試験
第II相 海外試験	NN9536-4153	肥満被験者 外国人(957例)	○	本剤の用量反応関係 本剤(1日1回投与)の安全性及び有効性のプラセボ及びリラグルチド(1日1回投与)との比較検討 無作為割り付け、二重盲検、16群、並行群間比較による用量設定試験
第III相 国際共同試験	NN9536-4382 STEP 6	高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症患者 日本人及び外国人 (401例、日本人:360例)	◎	食事療法及び運動療法施行下での本剤1.7mg及び2.4mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、4群、並行群間比較試験

第III相 国際共同試験	NN9536-4373 STEP 1	過体重※又は肥満被験者 日本人及び外国人 (1961例、日本人:100例)	◎	食事療法及び運動療法施行下での本剤2.4mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験
第III相 国際共同試験	NN9536-4374 STEP 2	2型糖尿病を有する 過体重※又は肥満被験者 日本人及び外国人 (1210例、日本人:125例)	◎	食事療法及び運動療法施行下での本剤2.4mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボ及び本剤1.0mg(週1回皮下投与)との比較検討 無作為割り付け、二重盲検、3群、並行群間比較試験
第III相 国際共同試験	NN9536-4375 STEP 3	過体重※又は肥満被験者 外国人(611例)	○	集中的行動療法施行下での本剤2.4mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験
第III相 国際共同試験	NN9536-4376 STEP 4	過体重※又は肥満被験者 外国人(803例)	○	導入期間(20 週間)に本剤 2.4mg 到達後、本剤2.4mg(週 1 回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、2 群、並行群間、治療中止試験
第II相 国際共同試験	NN9931-4296	非アルコール性脂肪肝炎患者 日本人及び外国人 (320例、日本人:41例)	○	本剤の用量反応関係 本剤(1日1回投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、6群、並行群間比較による用量設定試験
第III相 海外試験	NN9535-3744 SUSTAIN 6	2型糖尿病患者 外国人(3297例)	○	プラセボとの比較(心血管アウトカム試験) 本剤とプラセボとの心血管系及びその他の長期アウトカムについて比較検討 長期、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

◎:評価資料 ○:参考資料
＊:無作為割り付けを実施していない試験については投与被験者数
※日本肥満学会の基準では肥満に該当する。

ウゴービ®皮下注 MD 剤形追加承認取得時

臨床試験の種類	試験番号	対象 (無作為割り付け被験者数*)	評価/参考	概要
第I相 海外試験	NN9536-4649	健康被験者 外国人(28例)	◎	生物学的同等性 セマグルチド0.25mg単回皮下投与における2種類の濃度(0.68mg/mL及び1.0mg/mL)製剤間の生物学的同等性の検討 無作為割り付け、二重盲検、2期クロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-3687	健康被験者 外国人(42例)	◎	バイオアベイラビリティ／生物学的同等性－製剤濃度 濃度が異なる3製剤の単回皮下投与後の生物学的同等性、薬物動態及び絶対的バイオアベイラビリティの検討 無作為割り付け、1施設、2期不完備型クロスオーバー、単回投与試験
第III相 国際共同試験	NN9536-4375 STEP 3	過体重※又は肥満被験者 外国人(611例)	○	集中的行動療法施行下での本剤2.4mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討§ 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験

第III相 国際共同試験	NN9536-4379 STEP 7	過体重※又は肥満被験者 外国人(375例)	○	食事療法及び運動療法施行下での本剤2.4mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討§§ 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験

◎:評価資料 ○:参考資料
＊:無作為割り付けを実施していない試験については投与被験者数
※日本肥満学会の基準では肥満に該当する。
§治験薬投与期間の最後の8週間において、維持用量(2.4mg)の市販用製剤が投与された。
§§4つの漸増用量(0.25、0.5、1.0及び1.7mg)と1つの維持用量(2.4mg)を含む全投与期間を通して市販用製剤を用いた。
注:第III相試験は市販用製剤とは異なる製剤を用いて実施されたが、生物学的同等性試験において同等性が確認されている(「VII.薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 2)生物学的同等性」の項参照のこと)。

代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果追加承認取得時

臨床試験の種類	試験番号	対象 (無作為割り付け被験者数)	評価/参考	概要
第I相 海外試験	NN9931-4381	肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患患者 外国人(67例)	○	肝線維化に対するセマグルチド0.4mg(1日1回皮下投与)の効果のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験
第II相 海外試験	NN9931-4296	NASH患者(肝線維化ステージF1、F2又はF3) 日本人及び外国人 (320例、日本人:41例)	◎	本剤の用量反応関係 セマグルチド3用量(0.1、0.2及び0.4mg、1日1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、6群、並行群間比較
第II相 国際共同試験	NN9931-4492	代償性肝硬変(F4)のNASH患者 外国人(71例)	○	セマグルチド2.4mg(週1回皮下投与)の効果のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験
第III相 国際共同試験	NN9931-4553	NASH患者(F2又はF3) 日本人及び外国人 (800例、日本人:116例)*	◎	食事療法及び運動療法施行下での本剤2.4 mg(週1回皮下投与)の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 無作為割り付け、二重盲検、2群、並行群間比較試験

◎:評価資料 ○:参考資料
＊:NN9931-4553試験では治験実施計画書に基づき1200例を無作為割り付けする計画である。データcut-off date(2024年9月5日)までに、1197例(日本人:141例)が無作為割り付けされた。代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認においては、有効性に関連する解析は、無作為割り付けされた最初の800例から得られたデータによる中間評価に基づいており、安全性に関連する評価は、投与されたすべての被験者(1195例)からデータcut-off dateまでに得られたデータに基づいている。

(2)臨床薬理試験

1)反復投与試験
「VII.薬物動態に関する項目」の項参照のこと

2)QT/QTc試験(NN9535-3652試験)[19]
健康被験者(166例、投与被験者数)に本剤(0.25、0.5、1.0及び1.5mgを週1回投与、4週間ずつ用量漸増)を16週間反復投与し、心再分極に対する影響を検討した結果、最高1.5mgの定常状態でQTc間隔の延長はみられなかった。
注)本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。
通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として0.25mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量し、以降は2.4mgを週1回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

NN9536-4382試験[20]の心電図データに基づき、本剤のQTcに及ぼす影響を評価した結果、本剤によるQTc間隔の延長、ならびにセマグルチドの曝露量とQTcとの関連性は認められなかった。

(3)用量反応探索試験

1)肥満症
「5.臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 肥満症①～③」の項参照のこと

2)代謝機能障害関連脂肪肝炎

国際共同第II相試験（NN9931-4296試験）

肝線維化ステージF1、F2又はF3の非アルコール性脂肪肝炎患者（320例）を対象に、セマグルチド3用量（0.1mg/日、0.2mg/日及び0.4mg/日）を1日1回皮下投与し、プラセボと比較して有効性を評価するとともに、用量反応関係を検討した。本剤は0.05mg/日で開始し、4週後に0.1mg/日へ増量した。0.2mg/日及び0.4mg/日の用量では、各目標用量に達するまで4週ごとに0.1mgずつ漸増した。投与期間は72週間とした。その結果、主要評価項目である「72週時の肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失割合」は、本剤の用量増加に伴い改善する傾向を示し、本剤0.4mg群とプラセボ併合群との間に統計学的に有意な差が認められた。

なお、本試験における用法・用量は、代謝機能障害関連脂肪肝炎において承認された用法・用量とは異なる。

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として0.25mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量し、以降は2.4mgを週1回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

目　　的	：	主要目的: 組織学的所見に基づくNASHの消失に対するセマグルチド1日1回皮下投与の効果をプラセボと比較する 主な副次的目的: NASHの肝組織学的所見の改善における、3用量のセマグルチド1日1回皮下投与（0.1mg/日、0.2mg/日及び0.4mg/日）の用量反応関係を検討する
試　　験 デザイン	：	国際共同、多施設、無作為割り付け、二重盲検、6群、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験
対　　象	：	肝線維化ステージF1、F2又はF3のNASH患者320例（本剤0.1mg/日：80例（日本人10例）、本剤0.2mg/日：78例（日本人9例）、本剤0.4mg/日：82例（日本人12例）、プラセボ：80例（日本人10例））
主　　な 選択基準	：	• 18歳以上75歳以下の男女 • スクリーニング前21週以内に実施された肝生検の中央評価にて以下の事項が確認されている ➢ 組織学的にNASHである ➢ NAFLD activity score（NAS）が4以上かつNASの各サブコンポーネントのスコアが1以上である ➢ NASH CRNの基準による肝線維化ステージがF1、F2又はF3である • 体重が安定（スクリーニング前28日以内の体重の変動が5%未満）している
主　　な 除外基準	：	• NASH以外の慢性肝疾患の原因を有する • 1型糖尿病と診断されている • スクリーニング時のHbA1cが10%を超える • スクリーニング時のBMIが25.0kg/m^{2}以下である • 2型糖尿病を有する参加者のみ適用：無作為割り付け前90日以内に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査で、緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症が確認されている • 過去に肥満の外科的治療を受けた（ただし、ベースライン時の肝生検実施時期が以下の条件に当てはまる場合を除く：①脂肪吸引及び/又は腹部形成術施行後6カ月以上経過、②腹腔鏡下調節性胃バンディング術実施後、バンド除去をされてから6カ月以上経過、③胃内バルーン留置術施行後バルーンの除去を行ってから6カ月以上経過） • 多発性内分泌腺腫瘍症2型又は甲状腺髄様癌の既往歴又は家族歴（一親等近親者）を有する
試験方法	：	6週間のスクリーニング期間、その後72週間の無作為割り付けされた治療による投与期間及び7週間の事後調査期間から構成され、各被験者の試験参加期間は、合計で最大85週間であった。被験者を3:3:3:1:1:1の比率で、セマグルチド0.1mg、0.2mg又は0.4mgの1日1回皮下投与、もしくは各用量に対応するプラセボ（実薬と同一容量）に無作為割り付けした。 無作為割り付け後の用量漸増期間に、目標用量に到達するまで4週ごとに増量した。本試験は、用量内では二重盲検であったが、用量漸増法及び投与容量の違いにより、用量間は非盲検であった。治験薬投与を中止した被験者は、予定されていた来院／電話コンタクト及び最終評価（肝生検の実施を含む）を無作為割り付けから72週時まで継続することとした。無作為割り付けでは、地域（日本又は日本以外）ならびに日本以外の地域ではさらにスクリーニング時の糖尿病の状態（2型糖尿病合併又は非合併）及びベースラインの肝生検に基づく肝線維化ステージ（肝線維化ステージF1、F2又はF3）の5つの水準で層別化した。 すべての投与群の被験者（治験薬の投与を中止した被験者を含む）に、試験期間を通じて栄養及び身体的活動に関するカウンセリングを実施した。
評価項目	：	72週時の肝線維化の悪化*を伴わないNASHの消失**（あり／なし） *肝線維化の悪化は、Kleinerの線維化分類の1ステージ以上の悪化と定義する **NASHの消失は、NASH CRNの基準では「炎症細胞の軽度残存のみ（0～1）かつ風船様変性なし（0）」と定義され、2名の独立した病理医（中央判定）による盲検下での判読に基づく

結　果：ベースラインの肝線維化ステージがF2又はF3の被験者において、主要評価項目である「72週時の肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失割合」及び副次評価項目である「72週時のNASHの悪化を伴わない線維化の改善割合」の解析を実施した。これら評価項目における結果は、下表のとおりであった。72週時に主要評価項目を達成した被験者の割合は、プラセボ併合群と比較して本剤のすべての用量群で高かったが、多重性を厳密に制御した条件下において、プラセボ併合群に対する統計学的な優越性が示されたのは本剤0.4mg群のみであった。

	全体集団			
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ併合群 (58例)	本剤0.1mg/日群 (57例)	本剤0.2mg/日群 (59例)	本剤0.4mg/日群 (56例)
72 週時の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失割合% (例数)	17.2 (10例)	40.4 (23例)	35.6 (21例)	58.9 (33例)
ｵｯｽﾞ比[95%CI][a)]	−	3.36 [1.29;8.86]	2.71 [1.06;7.56]	6.87 [2.60;17.63]
p 値(両側)[a) b)]	−	−	−	<0.0001

欠測は未達成として補完

a) ベースライン時点の2型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ(F2、F3)で層別化したMH推定量又はCMH検定により算出

b) 両側有意水準0.05。プラセボ併合群との比較について、本剤0.4mg群の主要評価項目(72週時の肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失割合)、本剤0.4mg群の副次評価項目(72週時のNASHの悪化を伴わない線維化の改善割合)、本剤0.2mg群の主要評価項目、本剤0.2mg群の副次評価項目、本剤0.1mg群の主要評価項目、本剤0.1mg群の副次評価項目の順番に基づく固定順法により、試験全体の第一種の過誤の確率は5%に強く制御された。

安全性について、有害事象は、プラセボ群で83.8%(67/80例)、本薬0.1mg群で90.0%(72/80例)、本薬0.2mg群で97.4%(76/78例)及び本薬0.4mg群で93.8%(76/81例)に認められた。副作用は、プラセボ群で48.8%(39/80例)、本薬0.1mg群で60.0%(48/80例)、本薬0.2mg群で73.1%(57/78例)及び本薬0.4mg群で71.6%(58/81例)に認められた。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

〈肥満症〉

①国際共同第Ⅲ相試験(東アジア第Ⅲ相試験)(NN9536-4382試験)[20]

対　象：高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有し、かつBMIが27.0kg/m^{2}以上で高血圧、脂質異常症もしくは2型糖尿病も含めて2つ以上の肥満に関連する健康障害[注1)]を有する又はBMIが35.0kg/m^{2}以上の肥満症患者401例(本剤2.4mg:199例(日本人:179例)、本剤1.7mg:101例(日本人:92例)、プラセボ:101例(日本人:89例))。2型糖尿病患者については、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。

試験方法：食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験

投与方法：本剤2.4mg、本剤1.7mg又はプラセボを週1回、68週間皮下投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、本剤1.7mg群では4週間ごとに段階的に0.5mg、1.0mg、1.7mgへ、本剤2.4mg群では4週間ごとに段階的に0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mgへ増量した。

主要評価項目：ベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

主な副次的評価項目：投与68週時に10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
投与68週時に15%以上の体重減少を達成した被験者の割合
ベースラインから投与68週時までの血糖、血圧及び脂質パラメータの変化

結　果：主要評価項目であるベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤2.4mgの優越性が示された(p<0.0001、下表参照のこと)。

	本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	86.1±11.9 (101例)	86.9±16.5 (199例)	90.2±15.1 (101例)
投与 68 週時の体重(kg)	77.8±13.9 (98例)	75.1±17.0 (193例)	88.6±15.5 (100例)
投与 68 週時までの体重変化率(%)	−9.9±7.8 (98例)	−13.4±8.6 (193例)	−1.9±5.9 (100例)

ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	−7.52 [−9.62;−5.43]	−11.06 [−12.88;−9.24]	−
5%以上体重減少達成割合 b)	72.4 (71/98)	82.9 (160/193)	21.0 (21/100)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	11.08 [5.53;22.22]	21.72 [11.27;41.86]	−

平均値±標準偏差(評価例数)、割合%(該当例数/評価例数)
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b) 投与68週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	41.8 (41/98)	60.6 (117/193)	5.0 (5/100)
15%以上体重減少達成割合 b)	24.5 (24/98)	40.9 (79/193)	3.0 (3/100)

割合%(該当例数/評価例数)
a) ベースラインから10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b) ベースラインから15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	6.4±1.1 (101例)	6.4±1.2 (199例)	6.4±1.1 (101例)
	投与 68 週時までの変化量	−0.9±0.8 (98例)	−1.0±1.0 (193例)	0.0±0.8 (100例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	111.7±26.2 (101例)	111.2±27.2 (199例)	112.7±29.5 (100例)
	投与 68 週時までの変化量	−18.3±21.9 (97例)	−19.3±22.6 (192例)	1.7±26.1 (98例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	135±13 (101例)	133±14 (199例)	133±14 (101例)
	投与 68 週時までの変化量	−12±13 (98例)	−11±15 (193例)	−5±15 (100例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	85±10 (101例)	83±11 (199例)	86±12 (101例)
	投与 68 週時までの変化量	−5±10 (98例)	−5±10 (193例)	−3±9 (100例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ(mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	207.1±39.9 (101例)	200.4±35.6 (199例)	206.2±36.4 (101例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	−6.0±16.1 (98例)	−7.8±12.3 (193例)	1.2±12.2 (100例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	124.89±33.53 (101例)	120.60±31.77 (199例)	126.96±31.50 (101例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	−7.1±28.8 (98例)	−11.8±20.3 (193例)	−2.8±18.5 (99例)
HDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	51.7±12.3 (101例)	52.2±12.3 (199例)	49.8±10.9 (101例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	8.0±18.3 (98例)	9.5±15.9 (193例)	7.1±13.2 (100例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	163.65±120.06 (101例)	140.83±68.20 (199例)	154.70±108.98 (101例)
	投与 68 週時までの変化率(%)	−12.2±54.7 (98例)	−13.6±39.0 (193例)	13.3±42.4 (99例)

平均値±標準偏差(評価例数)

	副作用は、本剤2.4mg群108例(54.3%)、本剤1.7mg群68例(68.0%)、プラセボ群20例(19.8%)で報告された。主な副作用(発現した被験者の割合5%以上)は、本剤2.4mg群では便秘24.1%、悪心15.6%、下痢13.1%、嘔吐7.5%、食欲減退6.5%、腹部不快感6.0%、本剤1.7mg群では下痢19.0%、便秘18.0%、悪心15.0%、腹部不快感9.0%、嘔吐8.0%、腹部膨満7.0%、消化不良6.0%、食欲減退5.0%であった。プラセボ群では、発現した被験者の割合が5%以上の副作用は認められなかった。 2型糖尿病を有さない被験者では低血糖に関する有害事象は報告されなかった。2型糖尿病を有する被験者では重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖[注2)]は報告されなかった。

注 1)肥満症診療ガイドライン 2016 で定義される肥満症の診断基準に必須の 11 の疾患とされ、組み入れられた被験者の割合は次のとおり。(1)耐糖能障害(2 型糖尿病・耐糖能異常など):2 型糖尿病 24.7%、2 型糖尿病以外 41.6%、(2)脂質異常症:86.3%、(3)高血圧:74.6%、(4)高尿酸血症・痛風:35.2%、(5)冠動脈疾患:2.5%、(6)脳梗塞:1.5%、(7)非アルコール性脂肪性肝疾患:44.6%、(8)月経異常・不妊:2.5%、(9)閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群:10.0%、(10)運動器疾患:10.2%、(11)肥満関連腎臓病:0.2%。
注 2)重大な低血糖(米国糖尿病学会分類による)又は低血糖症状を伴う血糖値(血漿)が 56mg/dL 未満の低血糖。

②国際共同第III相試験(NN9536-4373試験)[21]

対　　象 :	BMIが27.0kg/m^{2}以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群もしくは心血管系疾患を有する又はBMIが30.0kg/m^{2}以上の被験者1961例(本剤2.4mg:1306例(日本人:67例)、プラセボ:655例(日本人:33例))
試験方法 :	食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
投与方法 :	本剤2.4mg又はプラセボを週1回、68週間皮下投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間ごとに段階的に0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mgへ増量した。
主　要 : 評価項目	ベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
主　な : 副次的 評価項目	投与68週時に10%以上の体重減少を達成した被験者の割合 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した被験者の割合 ベースラインから投与68週時までの血糖、血圧及び脂質パラメータの変化
結　　果 :	主要評価項目であるベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤2.4mgの優越性が示された(p＜0.0001、下表参照のこと)。

	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	105.4±22.1 (1306 例)	105.2±21.5 (655 例)
投与 68 週時の体重(kg)	89.0±22.7 (1212 例)	101.9±22.0 (577 例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	−15.6±10.1 (1212 例)	−2.8±6.5 (577 例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	−12.44 [−13.37;−11.51]	−
5%以上体重減少達成割合 b)	86.4 (1047/1212)	31.5 (182/577)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	11.22 [8.88;14.19]	−

平均値±標準偏差(評価例数)、割合%(該当例数/評価例数)
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b) 投与68週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	69.1 (838/1212)	12.0 (69/577)
15%以上体重減少達成割合 b)	50.5 (612/1212)	4.9 (28/577)

割合%(該当例数/評価例数)
a) ベースラインから10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b) ベースラインから15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
HbA1c (%)	ベースライン	5.7±0.3 (1306 例)	5.7±0.3 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−0.5±0.3 (1197 例)	−0.2±0.3 (563 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	95.4±10.7 (1291 例)	94.7±10.5 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−9.2±10.9 (1175 例)	−0.4±12.7 (557 例)
収縮期血圧(mmHg)	ベースライン	126±14 (1306 例)	127±14 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−7±14 (1210 例)	−1±13 (574 例)
拡張期血圧(mmHg)	ベースライン	80±10 (1306 例)	80±10 (655 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−3±9 (1210 例)	−1±9 (574 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ(mg/dL)	ベースライン	193.4±38.7 (1301 例)	195.8±39.0 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	−2.6±14.8 (1196 例)	1.3±15.0 (561 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	115.30±33.23 (1300 例)	117.14±33.33 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	0.0±28.1 (1192 例)	4.4±25.9 (558 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	51.0±13.2 (1300 例)	51.0±12.7 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	6.6±17.2 (1192 例)	3.0±15.5 (558 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ベースライン	140.99±80.54 (1300 例)	146.36±131.68 (649 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	−17.5±32.1 (1194 例)	−2.8±33.9 (561 例)

平均値±標準偏差(評価例数)

副作用は、本剤2.4mg群926例(70.9%)、プラセボ群295例(45.0%)で報告された。主な副作用(発現した被験者の割合5%以上)は、本剤2.4mg群では悪心42.1%、下痢27.5%、嘔吐21.7%、便秘19.8%、消化不良9.4%、食欲減退9.2%、おくび8.3%、腹痛8.0%、上腹部痛7.9%、腹部膨満6.6%、頭痛6.6%、プラセボ群では悪心15.3%、下痢12.5%、便秘7.5%、嘔吐5.0%であった。
低血糖に関する有害事象は、本剤2.4mg群で8例(0.6%)15件、プラセボ群で5例(0.8%)7件報告された。

③国際共同第Ⅲ相試験(NN9536-4374試験)[22]

対　　象 :	2型糖尿病を有するBMIが27.0kg/m^{2}以上の被験者1210例(本剤2.4mg:404例(日本人:42例)、本剤1.0mg:403例(日本人:36例)、プラセボ:403例(日本人:47例))。糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。
試験方法 :	食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
投与方法 :	本剤2.4mg、本剤1.0mg又はプラセボを週1回、68週間皮下投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、本剤1.0mg群では4週間ごとに段階的に0.5mg、1.0mgへ、本剤2.4mg群では4週間ごとに段階的に0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mgへ増量した。
主　要 : 評価項目	ベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
主　な : 副次的 評価項目	投与68週時に10%以上の体重減少を達成した被験者の割合 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した被験者の割合 ベースラインから投与68週時までの血糖、血圧及び脂質パラメータの変化

結　　果 ： 主要評価項目であるベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関して、プラセボに対する本剤2.4mgの優越性が示された（p＜0.0001、下表参照のこと）。

	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	99.0±21.1 (403 例)	99.9±22.5 (404 例)	100.5±20.9 (403 例)
投与 68 週時の体重(kg)	92.3±20.7 (380例)	89.6±21.0 (388 例)	96.8±20.3 (376 例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	−7.2±6.6 (380 例)	−9.9±8.0 (388 例)	−3.3±5.5 (376 例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	−	−6.21 [−7.28;−5.15]	−
本剤 1.0mg 群との群間差 a) [95%信頼区間]	−	−2.65 [−3.66;−1.64]	−
5%以上体重減少達成割合 b)	57.1 (217/380)	68.8 (267/388)	28.5 (107/376)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	−	4.88 [3.58; 6.64]	−
本剤 1.0mg 群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	−	1.62 [1.21; 2.18]	−

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により算出
b) 投与68週時にベースラインから5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰により算出

体重に関するその他の評価項目、血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目の結果を下表に示す。

体重に関するその他の評価項目

投与 68 週時	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
10%以上体重減少達成割合 a)	28.7 (109/380)	45.6 (177/388)	8.2 (31/376)
15%以上体重減少達成割合 b)	13.7 (52/380)	25.8 (100/388)	3.2 (12/376)

割合%（該当例数/評価例数）
a) ベースラインから10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
b) ベースラインから15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (404 例)	8.1±0.8 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−1.5±1.1 (376 例)	−1.7±1.2 (381 例)	−0.3±1.3 (374 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	155.7±41.5 (395 例)	152.7±40.9 (396 例)	157.9±42.1 (400 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−36.5±45.1 (367 例)	−37.9±45.9 (375 例)	−2.3±53.1 (370 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	130±14 (403 例)	130±13 (404 例)	130±13 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−3±15 (379 例)	−4±14 (387 例)	0±15 (376 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±9 (403 例)	80±9 (404 例)	80±9 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−1±9 (379 例)	−2±9 (387 例)	−1±9 (376 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	177.0±42.5 (399 例)	175.1±38.8 (402 例)	175.4±40.8 (402 例)

	投与 68 週時 までの変化率(%)	−1.2±19.6 (372 例)	0.2±18.4 (380 例)	1.8±19.0 (373 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	96.60±35.90 (399 例)	95.87±33.23 (402 例)	95.87±33.35 (402 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	11.2±170.1 (372 例)	4.8±32.5 (376 例)	4.5±28.5 (369 例)
HDL コレステロール(mg/dL)	ベースライン	44.2±10.9 (399 例)	46.0±10.8 (402 例)	45.1±11.4 (402 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	7.1±18.2 (372 例)	8.2±17.0 (375 例)	5.1±16.3 (369 例)
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	196.74±136.93 (399 例)	177.67±111.72 (402 例)	181.70±105.21 (402 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	−12.3±35.6 (372 例)	−14.0±40.5 (380 例)	1.7±57.3 (373 例)

平均値±標準偏差(評価例数)

副作用は、本剤2.4mg群257例(63.8%)、本剤1.0mg群222例(55.2%)、プラセボ群129例(32.1%)で報告された。主な副作用(発現した被験者の割合5%以上)は、本剤2.4mg群では悪心33.3%、嘔吐19.1%、下痢16.9%、便秘13.9%、食欲減退9.4%、消化不良5.7%、腹部膨満5.5%、本剤1.0mg群では悪心31.8%、下痢17.9%、嘔吐12.2%、便秘10.0%、食欲減退7.0%、消化不良5.5%、プラセボ群では下痢7.7%、悪心6.7%であった。
重大な低血糖は、本剤2.4mg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2.4mg群で23例(5.7%)51件、本剤1.0mg群で22例(5.5%)29件、プラセボ群で12例(3.0%)18件報告された。

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

①国際共同第Ⅲ相試験(NN9931-4553試験)[23]

対　象 :	肝線維化ステージF2又はF3のNASH患者1200例を対象とし、中間評価(パート1)時点では、データcut-off date(2024年9月5日)までに無作為割り付けされた1197例(本剤2.4mg:802例(日本人95例)、プラセボ:395例(日本人46例))を評価対象とした。なお、組み入れられた被験者のBMI中央値は33.6kg/m^{2}であり、19.0kg/m^{2}未満の被験者は組み入れられなかった。
試験方法 :	本剤の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験 本試験は約14週間のスクリーニング期間、240週間の治験薬投与期間及び7週間の追跡調査期間で構成された。なお、本試験には以下の2つのパートが設定され、代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果の追加承認取得時においてはパート1の結果を提示した。 ● パート1:72週時点の(1)肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失及び(2)NASHの悪化を伴わない肝線維化の改善の評価を主目的とするパート ● パート2:240週時点の肝硬変を伴わない生存の評価を主目的とするパート
投与方法 :	本剤2.4mg又はプラセボを週1回皮下投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間ごとに段階的に0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mgへ増量した。
主　要 : 評価項目	<u>パート1</u> ● 72週時点の肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失を達成した被験者の割合 ● 72週時点のNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合 <u>パート2</u> 240週時点の肝硬変を伴わない生存[注]を達成した被験者の割合 注:肝硬変を伴わない生存は、以下の肝関連事象のいずれも発生していないことと定義する:組織学的所見に基づく肝硬変への進展、あらゆる原因による死亡、肝疾患に関連するmodel for end-stage liver disease(MELD)スコア≧15、肝移植又は非代償性肝硬変イベント[利尿薬、穿刺排液又は経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術による治療を要する腹水、腹水の分析により特定された特発性細菌性腹膜炎(腹水中の多形核白血球数≧250/mm^{3}又は腹水細菌培養陽性)又は特発性細菌性腹膜炎と一致する臨床評価、West Haven基準でグレード2以上の肝性脳症、又は胃食道静脈瘤出血による入院]
主　な : 副次的 評価項目	<u>パート1</u> ● ベースラインから72週までの体重の変化率 ● 72週時点の肝線維化の改善を伴うNASHの消失を達成した被験者の割合 ● ベースラインから72週までのShort Form 36アキュート版2.0版「体の痛み」の変化量 <u>パート2</u> ベースラインから240週までの体重の変化率

結　　果：

パート1

主要評価項目は、72週時点の「肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失」が認められた被験者の割合及び「NASHの悪化を伴わない肝線維化の改善」が認められた被験者の割合であり、少なくともどちらか1つの評価項目で優越性が示されれば試験成功と判断することとされた。無作為割り付けされた最初の800例〔本剤群:534例（日本人:78例）及びプラセボ群:266例（日本人:38例）〕を対象とした中間解析の結果、両方の主要評価項目でプラセボに対する本剤の優越性が示された（下表参照のこと）。

	本剤 2.4mg 群 (534 例)	プラセボ群 (266 例)
肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の達成割合 (%) a)	62.9	34.3
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 [95%信頼区間]、p 値 b), c)	28.7 [21.1;36.2]、p<0.0001	
NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善の達成割合 (%) d)	36.8	22.4
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 [95%信頼区間]、p 値 b), e)	14.4 [7.5;21.3]、p<0.0001	

プラセボ群のデータに基づく多重補完により欠測値を補完した。72週より前に肝関連事象（死亡を含む）を発現した被験者は、非達成として取り扱った。

a) 「NASHの消失」は、NASH CRN（NASH Clinical Research Network）の基準でNASが小葉内炎症0～1、肝細胞風船様変性なし（0）（脂肪化の数値は問わない）と定義した。「肝線維化の悪化を伴わない」は、NASH CRNの線維化分類（F0～F4）のステージが増加しないことと定義された。

b) ベースラインの2型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ（2又は3）を層別因子としたMantel-Haenszel法により推定。72週の2つの主要評価項目の中間評価（無作為割り付けされた最初の800例）では、それぞれ片側有意水準0.00225が用いられた。

c) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）：[17.7,39.6]

d) 「肝線維化の改善」は、NASH CRNの線維化分類（F0～F4）で1ステージ以上の減少と定義された。「NASHの悪化を伴わない」は、NASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪化のスコアにベースラインからの増加がみられないことと定義された。

e) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）：[4.4,24.4]

Lean NASH（BMIが非アジア人で25kg/m^{2}未満、アジア人で23kg/m^{2}未満）の有無別の主要評価項目の結果は下表のとおりであった。

		本剤群	プラセボ群
肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失の達成割合 (%) a)			
Lean NASHの有無	無	59.3（304/513）	29.3（75/256）
	有	35.7（5/14）	25.0（2/8）
NASHの悪化を伴わない肝線維化の改善の達成割合 (%) a)			
Lean NASHの有無	無	34.9（179/513）	19.1（49/256）
	有	14.3（2/14）	12.5（1/8）

a) %（達成例数/評価例数）

評価例数：72週の肝生検データの有無にかかわらず、Lean NASHの該当性を確認できるデータを有するすべての被験者を評価に含めた。

安全性に関連する評価は、中間解析に係るデータカットオフ日までに本剤又はプラセボの投与を受けたすべての被験者（1195例）のデータに基づいている。副作用は、本剤群549例（68.6%）、プラセボ群161例（40.8%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合5%以上）は、本剤群では悪心34.1%、下痢20.3%、便秘17.3%、嘔吐15.9%、食欲減退13.6%、消化不良6.9%、腹部膨満6.5%、疲労6.4%、胃食道逆流性疾患5.9%、腹痛5.6%、プラセボ群では悪心10.9%、下痢10.4%、便秘5.3%、腹痛5.1%であった。
Lean NASH（BMIが非アジア人で25kg/m^{2}未満、アジア人で23kg/m^{2}未満）を有する被験者（本剤群：23例、プラセボ群：12例）及び有さない被験者（本剤群：769例、プラセボ群：380例）において、副作用は、本剤群18例（78.3%）及び524例（68.1%）、プラセボ群6例（50.0%）及び152例（40.0%）で報告された。
2型糖尿病を有さない被験者において、本剤群で1例（0.3%）1件、プラセボ群で1例（0.6%）1件の低血糖に関する有害事象が報告された。2型糖尿病を有する被験者においては、本剤群で10例（2.2%）11件、プラセボ群で1例（0.5%）1件の重大な低血糖（レベル3）が報告された。また、本剤群で33例（7.4%）62件、プラセボ群で12例（5.4%）43件の重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル3又はレベル2）が報告された。

パート2

現在実施中

2)安全性試験

「1)有効性検証試験」の項参照のこと。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

肥満症患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査(実施中)

目的	日常診療下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	肥満症患者
観察期間	2年
予定症例数	1000例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、食事療法・運動療法の内容、安全性評価(有害事象(低血糖、胃腸障害、急性膵炎、糖尿病網膜症、心血管系リスク、急性胆道系疾患等)、臨床検査値等)、有効性評価(HbA1c、体重等)

肝硬変を伴わないLean MASH患者を対象とした特定使用成績調査(計画中)

目的	日常診療下で肝硬変を伴わないLean MASH患者における本剤の安全性を評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	肝硬変を伴わないLean MASH患者
観察期間	72週
予定症例数	60例
主な調査項目	患者背景(BMI、体重、体組成等)、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、併用療法の実施状況、飲酒量、有害事象、筋肉量、握力、肝線維化進行度、肝脂肪量、ALT、AST、血小板等

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

〈肥満症〉

国際共同第III相試験(心血管アウトカム試験:EX9536-4388試験)[24]

心血管系疾患(心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患)の既往[注1)]を有し、BMI が 27.0kg/m^2 以上かつ 45 歳以上の被験者 17604 例[注2)]を本剤 2.4mg 群又はプラセボ群に無作為割り付けし(本剤 2.4mg:8803 例(日本人:177 例)、プラセボ:8801 例(日本人:180 例))、本剤 2.4mg 又はプラセボを投与するイベント主導型試験を実施した。なお、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の既往歴がある患者は除外された。

試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は週 1 回 0.24mg[注3)]で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

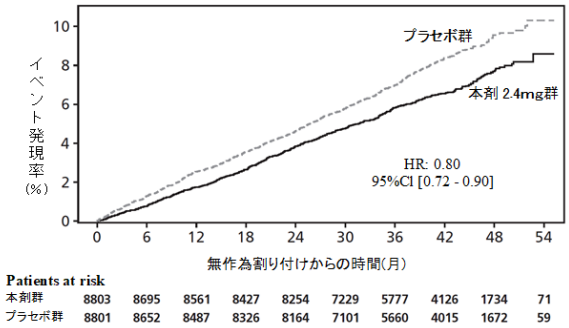
試験期間(in-trial 観察期間)の中央値は 41.8 ヵ月であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象(心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか)の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された(p＜0.0001、片側有意水準 0.02281、下表及び下図参照)。

	本剤 2.4mg 群 (8803 例)	プラセボ群 (8801 例)	ハザード比 [95%信頼区間]
	イベント数 (/100 人・年)		
主要評価項目			
主要な心血管系事象 a)	569 (2.0)	701 (2.5)	0.80 [0.72; 0.90]
主要な心血管系事象の構成要素			
心血管死	223 (0.8)	262 (0.9)	0.85 [0.71; 1.01]
非致死性心筋梗塞 a)	234 (0.8)	322 (1.1)	0.72 [0.61; 0.85]
非致死性脳卒中 a)	154 (0.5)	165 (0.6)	0.93 [0.74; 1.15]

in-trial 観察期間のデータ。各評価項目の無作為割り付けから発現までの時間に対するハザード比及び信頼区間は、治療を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、in-trial 観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側 p 値を Cox 比例ハザードモデルによるスコア検定により算出し、中間解析と主解析の片側有意水準をα消費関数を用いて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を 2.5%に制御した。

a) in-trial 観察期間中における初回の発現を集計対象とした。

累積発現率プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の発現までの時間



体重に関する評価項目の結果を下表に示す。

	本剤2.4mg群 (8803例)	プラセボ群 (8801例)
ベースラインの体重(kg)	96.5±17.5 (8803例)	96.8±17.8 (8801例)
投与104週時の体重(kg)	87.4±17.7 (7474例)	95.5±18.1 (7378例)
投与104週時までの 体重変化率(%)	−9.4±8.6 (7474例)	−0.9±6.1 (7378例)

平均値±標準偏差(評価例数)

重篤な副作用は、本剤 2.4mg 群で 253 例(2.87%)、プラセボ群で 214 例(2.43%)に認められた。主な重篤な副作用(発現した被験者の割合 0.15%以上)は、本剤 2.4mg 群では胆石症 0.18%、急性胆嚢炎 0.15%、下痢 0.15%、プラセボ群では急性胆嚢炎 0.18%であった。また、重篤な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 3 例 3 件、プラセボ群で 1 例 1 件に認められた。
なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象(治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19 に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象)のみを収集した。
注 1) 11906 例(67.6%)が心筋梗塞の既往のみ、3134 例(17.8%)が脳卒中の既往のみ、777 例(4.4%)が末梢動脈疾患の既往のみ、及び 1437 例(8.2%)が 2 つ以上の心血管系疾患の既往を有していた。
注 2) ベースライン時において高血圧を合併していた患者は 14392 例(81.8%)、脂質異常症を合併していた患者は 5157 例(29.3%)であった。
注 3) 本邦で承認された用法・用量の初回投与量は 0.25mg であるが、本試験で使用したセマグルチド製剤のペン型注入器の仕様のため、初回投与量は承認用量の 0.25mg から 0.01mg 少ない 0.24mg となった。

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

17.3.1 非侵襲的な検査(NIT)
非アルコール性脂肪肝炎(NASH)患者を対象とした国際共同第III相試験[17.1.5参照]の事前適格性基準で規定された各非侵襲的な検査法(NIT)の測定結果及び組入れのために実施された肝生検に基づく線維化ステージの分布は下表のとおりであった(Visit 1より前に肝生検によりF2又はF3のNASHと診断されていた参加候補者を除く)。

検査項目	例数	生検に基づく肝線維化ステージ %(例数)				
		F0	F1	F2	F3	F4
ELF≧9.8	45	15.6% (7)	26.7% (12)	24.4% (11)	24.4% (11)	8.9% (4)
VCTE≧9.1kPa	2740	14.4% (394)	19.4% (531)	28.3% (775)	27.6% (757)	10.3% (283)
MRE≧3.2kPa	68	4.4% (3)	17.6% (12)	20.6% (14)	38.2% (26)	19.1% (13)
FAST≧0.67	26	11.5% (3)	26.9% (7)	7.7% (2)	38.5% (10)	15.4% (4)

肝生検に基づき線維化ステージがF1、F2又はF3であることが確認されたNASH患者320例を対象とした本剤の国際共同第II相試験におけるNITの検討結果は以下のとおりであった。
・ベースラインにおいてNITの結果を有し、肝生検で線維化ステージがF2又はF3と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 8kPa以上、FIB-4 1.3(66歳以上では2.0)以上かつ血小板数20万/μL未満」に該当する被験者は23.1%(34/147例)であった。
・ベースラインにおいてNITの結果を有し、肝生検で線維化ステージがF1と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 8kPa以上、FIB-4 1.3(66歳以上では2.0)以上かつ血小板数20万/μL未満」に該当しない被験者は90.0%(54/60

例）であった。

肝生検に基づき線維化ステージがF2、F3又はF4であることが確認されたNASH患者698例を対象としたヒトFGF21受容体作動薬（zalfermin、国内未承認）の国際共同第II相試験におけるNITの検討結果は以下のとおりであった。
・ベースラインにおいてNITの結果を有し、肝生検で線維化ステージがF2又はF3と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 15kPa未満かつ血小板数15万/μL以上」に該当する被験者は64.2%（230/358例）であった。
・ベースラインにおいてNITの結果を有し、肝生検で線維化ステージがF4と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 15kPa未満かつ血小板数15万/μL以上」に該当しない被験者は75.6%（204/270例）であった。［5.3参照］

（解説）
各非侵襲的な検査法（NIT）の測定結果及び組入れのために実施された肝生検に基づく線維化ステージ:
NASH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（NN9931-4553 試験）では、試験手順として肝生検を実施する被験者におけるスクリーニング不適格例の割合を低減することを目的として、下記に示す事前適格性基準を 1 つ以上満たすことを必須とし、合計 7,600 例の患者を対象にスクリーニングを実施した。事前適格性基準は、肝生検前のスクリーニング段階において、被験者が当該基準のいずれか 1 つ以上を満たしているかを確認する目的として運用されており、すべての事前適格性基準に関する体系的なデータ収集は実施していない。また、1 つ以上の事前適格性基準を満たした被験者であっても、非組織学的な適格性基準をすべて満たした場合にのみ試験手順として肝生検を実施したことから、すべての被験者が肝生検結果を有しているわけではなかった。

事前適格性基準:

a. 来院 1 の前 180 日以内に肝生検が実施されており、結果を中央評価のため送付することができる
b. 以下のうちいずれかに該当する
   i. ELF ≥ 9.8
   ii. VCTE ≥ 9.1kPa
   iii. MRE 注 1) ≥ 3.2kPa
   iv. FAST 注 2) ≥ 0.67
   v. 肝生検結果が NASH 及び、F2 又は F3
c. 来院1の FIB-4 注 3) ≥ 1.3

注1） MRI を用いて、肝全体の硬度を定量的に評価する検査法
注2） VCTE により測定した肝硬度及び脂肪量並びに AST 値を用いて算出する肝線維化の指標
注3） AST 値、ALT 値、血小板数及び年齢を用いて算出する肝線維化の指標

本剤の臨床試験においては、線維化ステージが F2 又は F3 の患者を選択するにあたって肝生検を実施したものの、肝生検に伴う合併症のリスク（軽度合併症 9.5%、致死的合併症 0.01%（Dig Dis Sci.2022;67:3366-94））及び侵襲性の観点から、患者の負担が大きい。また、出血リスクが高い患者、BMI 40 kg/m^2 超の肥満患者等では、特に肝生検のリスクが高いとされている [25,26]。NIT の技術発達も踏まえ、近年、国内外の診療ガイドライン等において、生検によらず、NIT を用いて F2 以上の線維化ステージに相当する患者を選択する方法が提案されている。

肝生検に基づき線維化ステージが F1、F2 又は F3 であることが確認された NASH 患者 320 例を対象とした本剤の国際共同第 II 相試験における NIT の検討:
NN9931-4553 試験の対象患者を選択する際の NIT によるスクリーニングの基準を組み合わせた以下の要件（要件 1）を、F1～F3 の患者を対象とした本剤の第 II 相試験（NN9931-4296 試験）の参加者に適用し検討した。NIT を用いた要件 1 を適用することで、線維化ステージが F2 未満の患者の大部分を除外することができると考える（特異度 90.0%、感度 23.1%）。

要件 1:VCTE 8kPa 以上、FIB-4 1.3（66 歳以上では 2.0）以上かつ血小板数 20 万/μL 未満

線維化ステージ別の要件 1 の適合状況（NN9931-4296 試験）

	生検に基づく線維化ステージ		
	F1	F2	F3
要件1適合	6	7	27
要件1不適合	54	40	73
欠測	30	24	58

要件 1:VCTE 8kPa 以上、FIB-4 1.3（66 歳以上では 2.0）以上かつ血小板数 20 万/μL 未満

肝生検に基づき線維化ステージが F2、F3 又は F4 であることが確認された NASH 患者 698 例を対象としたヒト FGF21 受容体作動薬（zalfermin、国内未承認）の国際共同第 II 相試験（NN9500-4656 試験）:
F4 患者を含む NIT の検討については、ベースラインにおいて VCTE が測定され、かつ肝生検が行われたヒト FGF21 受容体作動薬 zalfermin の国際共同第 II 相試験である NN9500-4656 試験のデータに基づいて評価された。NN9500-4656 試験では、肝生検に基づく肝線維化ステージ F2、F3 又は F4 の NASH 患者 698 例を対象とし、週 1 回皮下投与の zalfermin とセマグルチドの併用療法を評価した。
上記試験における NIT の検討:
肝硬変の主要な結果である門脈圧亢進症を除外する基準 [27]、F3 及び F4 の患者における血小板数の中央値 [28]等を参考に設定した以下の要件（要件 2）を、F2、F3 又は F4 の患者を対象とした NN9500-4656 試験の参加者に適用し検討した。NIT を用いた要件 2 を適用することで、線維化ステージが F4 の患者の大部分を除外することができると考える（特異度 75.6%、感度

64.2%)。
要件 2:VCTE 15kPa 未満かつ血小板数 15 万/μL 以上

線維化ステージ別の要件 2 の適合状況(NN9500-4656 試験)

	生検に基づく線維化ステージ		
	F2	F3	F4
要件2適合	118	112	66
要件2不適合	25	103	204
欠測	16	23	31

要件 2:VCTE 15kPa 未満かつ血小板数 15 万/μL 以上

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

GLP-1受容体作動薬

一般名:リラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、デュラグルチド

DPP-4(ジペプチジルペプチターゼ-4)阻害剤

一般名:シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチン

GIP(グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド)/GLP-1受容体作動薬

一般名:チルゼパチド

注意:関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書/電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序[1,29]

セマグルチドはヒトGLP-1と94%のアミノ酸配列の相同性を有するヒトGLP-1アナログであり、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。セマグルチドは、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。

一般に、食後に内因性末梢GLP-1濃度が増加する。ヒトにGLP-1を注入すると満腹感が増強され、エネルギー摂取量が減少することから、GLP-1の生理的な作用として、エネルギー摂取量及び体重の調節作用が示唆されている。GLP-1受容体はエネルギー摂取調節に関与する複数の脳領域に分布しているほか、脳にシグナルを伝える迷走神経でも認められる。迷走神経におけるGLP-1受容体の作用に関して、急性期のエネルギー摂取に対する作用を部分的に説明可能であるものの、長期の体重調節は、脳におけるGLP-1受容体の作用がより重要と考えられる。

非臨床試験から、セマグルチドはGLP-1受容体を介して食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域である視床下部及び脳幹に直接作用するものと考えられる。また、中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的及び間接的作用を介して、報酬系にも作用する可能性もある。これらの部位の活性化を通して、セマグルチドは脳の実行機能を伴う恒常的調節機構及び快楽的調節機構に作用し、エネルギー摂取、食欲、報酬及び食物選択を調整することにより体重を減少させると考えられている。

代謝機能障害関連脂肪肝炎において、セマグルチドはGLP-1受容体を活性化し、代謝機能を改善(糖代謝改善、体重減少、血圧低下、炎症抑制及び脂質代謝改善)することにより、肝臓に対して間接的に作用し、効果を発揮すると考えられる。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)GLP-1受容体に対する作用とアルブミン結合親和性 (*in vitro*)[30]

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

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

2)血糖降下、体重ならびにβ細胞容積及び機能に対する作用(糖尿病モデルマウス)[31]

糖尿病モデルdb/dbマウスに溶媒又はセマグルチド(1.2、4.1、8.2、20.6、61.7μg/kg)を1日1回、26～28日間皮下投与した。また、セマグルチド(61.7μg/kg)を2日に1回26～28日間反復皮下投与する隔日投与群も設定した。さらに、セマグルチド61.7μg/kg群における摂餌量を毎日測定し、翌日に当該摂餌量と同量の飼料を与えるペアフィード(制限給餌)群を設定し、溶媒を1日1回26～28日間反復皮下投与した。

その結果、セマグルチド投与群では血漿中インスリン濃度の増加傾向が認められ、投与後急性期及び亜急性期において血糖値が低下し、溶媒投与群と比較して、ベースライン補正したHbA1cが低下した。また、セマグルチド投与群では、溶媒投与群と比較しβ細胞機能の改善が認められ、単離可能な膵島数は、溶媒投与群と比較してセマグルチド投与群で有意に多く($p<0.01$)、グルコースで誘発したインスリン分泌もセマグルチド投与群で有意に増加した。

摂餌量については試験期間を通じてセマグルチド投与による有意な影響は認められなかったが、体重は溶媒投与群と比較して有意に減少した。制限給餌群及びセマグルチド61.7μg/kgの隔日投与群における体重減少は、試験期間を通じてセマグルチド61.7μg/kgの1日1回投与群と同程度であった。脂肪容積はセマグルチドの1日1回投与群で溶媒投与群と比較して有意に減少したが、制限給餌群及びセマグルチド61.7μg/kgの隔日投与群では有意な変化は認められなかった。

3)グルコース応答性インスリン分泌(ラット、ミニブタ)[32,33]

一晩絶食後の雄性正常ラット(n=2)から摘出し灌流された膵臓を用いて、グルコース存在下でセマグルチド(0.1、0.5、2.0、10、50及び200nmol/L)を低用量から漸増的に添加し、インスリン分泌作用を検討した。また、雄性ミニブタにニコチンアミド(67mg/kg)単回静脈内投与後 15分にストレプトゾシン(125mg/kg)を単回静脈内投与し、β細胞容積を減少させた。2～4週間後にセマグルチドを2日に1回反復皮下投与し(1日目:2.1μg/kg、3日目:4.1 μg/kg、5日目、7日目:8.2 μg/kg)、投与開始前、最終投与後1、3

及び7日目に高血糖クランプを実施した。
その結果、ラットでは、濃度依存的にインスリン分泌を増加させ、各ラットにおけるEC_{50}値はそれぞれ13及び14.5 nmol/Lであった。ミニブタでは、グルコース持続静脈内投与開始から120分間のグルコース注入量は、皮下投与用セマグルチドの最終投与後1及び3日目において投与開始前と比較して有意に増加したが、最終投与後7日目では有意な変化は認められなかった。グルコース持続静脈内投与開始後150分間の血漿中インスリン濃度($AUC_{0-150min}$)は、最終投与後7日目まで投与開始前と比較して有意に増加した。

4)体重、摂餌量及び食餌嗜好性に対する作用(肥満モデルラット)[29,34]
標準飼料とチョコレートを9カ月間摂餌させた雌性食餌誘発性肥満(DIO)ラットに、溶媒又はセマグルチド(1.2及び4.1 μg/kg)を1日1回78～79日間皮下投与した。
その結果、投与77日目の体重及びベースラインからの脂肪容積が、セマグルチド投与群で溶媒投与群と比較して有意に減少し、体重減少は主に脂肪に由来するものであった。さらに、セマグルチドは食餌嗜好性に影響を及ぼし、ラットにチョコレートと標準飼料を選択させた場合、チョコレート摂取量の選択的減少を伴う摂餌量の減少が示された。また、セマグルチド投与群では、投与78～79日目の総コレステロール、遊離脂肪酸及びレプチン濃度が溶媒投与群と比較して有意に低下した。

5)脳への到達性(マウス)[29,35]
雄性マウスに蛍光標識セマグルチドを単回皮下投与(494 μg/kg)、又は4日間反復皮下投与(1、2、3、4日目でそれぞれ123.4、246.8、494及び494 μg/kgを1日2回)し、摘出後の脳切片におけるセマグルチドの局在を評価した。
その結果、血液脳関門が存在しない脳室周囲器官(視床下部の弓状核に近接した正中隆起、脳幹の最後野、脳弓下器官、終盤血管器官)の他、血液脳関門で保護された中隔核及び孤束核にもセマグルチドが検出された。また、GLP-1受容体欠損マウスに蛍光標識セマグルチドを単回皮下投与したが、脳領域の大部分で蛍光は検出されず、セマグルチドの脳への取り込みにGLP-1受容体が必要であることが示された。
雄性マウスに蛍光標識セマグルチドを5日間反復皮下投与(1、2、3～5日目でそれぞれ40、70及び150 μg/kgを1日1回)し、摘出後の脳におけるセマグルチドの局在を光シート顕微鏡による3次元イメージングにより評価した。
その結果、正中隆起、視床下部(弓状核、背内側核、室傍核)、最後野、孤束核、迷走神経背側運動核、中隔(三角核、外側中隔核、線毛核)等でセマグルチドが検出された。

6)視床下部の食欲シグナルに対する作用(ラット、マウス、肥満モデルマウス)[29,35,36]
雄性ラットに溶媒又は蛍光標識セマグルチド(494 μg/kg)を単回静脈内投与し、摘出後の脳切片におけるセマグルチドと神経ペプチドとの共局在を評価した結果、弓状核においてセマグルチドと食欲抑制性神経であるコカイン・アンフェタミン調節転写産物(CART)陽性神経との共局在が確認された。
さらに、食欲抑制性神経であるプロオピオメラノコルチン(POMC)陽性神経に増強緑色蛍光タンパク質を発現する雄性マウスと、食欲促進性神経であるニューロペプチドY(NPY)陽性神経にヒト化Renilla緑色蛍光タンパク質を発現する雄性マウスから、それぞれ弓状核を含む冠状切片を作製し、電気生理学的測定によりセマグルチド100 nmol/Lで刺激後の食欲抑制性POMC/CART及び食欲促進性NPY/(アグーチ関連ペプチド)AgRP神経の活性化を評価した結果、セマグルチドはPOMC/CART神経を活性化し、NPY/AgRP神経を阻害することが示された。
雄性DIOマウスに溶媒又はセマグルチド(100 μg/kg)を1日1回18日間反復皮下投与した。また、セマグルチド投与群における体重減少に対応するよう摂餌量を調整した制限給餌群を設定し、溶媒を1日1回18日間反復皮下投与した。
その結果、セマグルチド投与群では、体重は試験期間を通じて溶媒投与群と比較して有意に減少し、摂餌量は主に投与初期に減少する傾向が認められた。さらに、セマグルチド投与群では、弓状核における食欲抑制性CART mRNA発現量が溶媒投与群と比較して有意に増加した。一方、制限給餌群では、弓状核における食欲促進性AgRP及びNPY mRNA発現量が溶媒投与群及びセマグルチド投与群と比較して有意に増加した。

7)脳におけるニューロンの活性化(肥満モデルマウス)[29]
雄性DIOマウスに溶媒又はセマグルチド(100 μg/kg)を単回皮下投与し、投与4時間後に脳を摘出し、cFosを免疫組織化学法により染色し、光シート顕微鏡による3次元イメージングにより評価した。
その結果、セマグルチド投与群では、孤束核、迷走神経背側運動核、最後野、分界条床核、扁桃体中心核、傍小脳脚核、背側視床正中核群等でcFosシグナルが検出された。
雄性DIOマウスに溶媒又はセマグルチド(100 μg/kg)を単回皮下投与し、投与4時間後に脳を摘出し、cFosとカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)とを二重免疫組織化学染色し、cFos及びCGRP陽性細胞の共局在を評価した。その結果、セマグルチド投与群では傍小脳脚核で共局在が認められた。

8)セマグルチドは、肝炎症マーカーを改善し、肝線維化に関する遺伝子レベル及び肝臓の脂肪含量を低下させる〔低比重リポタンパク受容体(LDLr)ノックアウトマウス〕[37,38]
LDLr-ノックアウトマウスを用いた試験ではNASH関連のエンドポイントを評価しており、肝臓の脂肪含量ならびに肝線維化及び炎症に関する遺伝子レベルがセマグルチドにより有意に低下した。

9）組織線維化に対する効果ならびにNAFLD activity score（NAS）及び代謝パラメータに対する持続した効果(NASHモデルマウス)[39]

生検により確認したGAN DIO-NASHマウス（15～16匹/群）に、セマグルチドを1日1回、8、16又は24週間皮下投与した。投与終了後の肝臓試料を用いて病理組織学的、生化学的及びRNAシークエンシング（RNA-seq）解析を行い、セマグルチドの効果を検討した。

その結果、体重ならびに絶対及び相対（体重で補正した）肝重量が減少した。肝酵素（ALT及びAST）のレベルも溶媒投与群と比較して大幅に低下した。また、循環血中の炎症マーカー（TNFα及びMCP-1）も低下した。さらに、肝脂肪化（トリグリセリド及びコレステロールを抽出して定量的に評価、画像解析により形態計測学的に評価及びスコア化により半定量的に評価）及び肝臓の炎症（肝切片のGal-3染色によるIHCで評価）がセマグルチドにより抑制された。スコア化による炎症の半定量的な評価では、セマグルチドの16及び24週間投与で有効性が認められた。NASも同様にセマグルチドの投与により低下した。線維化のマーカー及び肝星細胞活性化がセマグルチドにより減少した。セマグルチドの線維化に対する効果は投与期間の延長により増強した。また、セマグルチドは炎症誘発性の活性（炎症シグナリング、単球の動員及びインフラマソーム）ならびにコラーゲンの発現及びターンオーバー（細胞外マトリックスリモデリング）に関連する遺伝子の発現を抑制した。

10）炎症及び線維化のエンドポイントに対する効果(NASHモデルマウス)[40]

CDAA-HFDを摂餌させ、線維化を伴ったNASHを誘導したマウスに、セマグルチドを20μg/kgの用量で1日1回、6又は12週間皮下投与した（12～15匹/群）。投与終了後の肝臓試料を用いて病理組織学的、生化学的及びRNA-seq解析を行い、セマグルチドの効果を検討した。

その結果、体重は投与前と比較して減少し、絶対及び相対（体重で補正した）肝重量も減少した。肝酵素（ALT及びAST）は6週間投与後に低下したが、12週間投与後では低下は認められなかった。なおこの時点ではこのモデルで通常観察されるように、溶媒群でも両肝酵素は顕著に低下していた。循環血中の炎症マーカーであるTNFαもセマグルチドにより低下していた。肝脂質はセマグルチドによる影響はみられなかった。CDAA-HFDモデルでは食餌中のコリンが欠乏しておりメチオニン含量が低いため、肝臓の脂質のクリアランスが低下していることから、この結果は予想されるものであった。線維化（Col1のIHC染色又はPSR染色で評価）は投与6週間後では影響を受けていなかったが、12週間後では肝線維化の抑制が認められた。活性化された肝星細胞の数は投与6週間後では減少していたが、12週間後では減少が認められなかった。また、セマグルチドは炎症誘発性の活性（炎症性シグナリング、単球の動員及びインフラマソーム）及びコラーゲンのターンオーバー（細胞外マトリックスリモデリング）に関連する遺伝子の発現を抑制することが示された。

(3)作用発現時間・持続時間

＜参考＞

1)摂餌量の低下に対する作用及び作用持続時間（ブタ）[36]

雌性LYDブタに溶媒又はセマグルチド（4.1、12.3又は41.1μg/kg）を単回皮下投与した。その結果、投与1～4日目の摂餌量は、溶媒群と比較してセマグルチド投与群で用量依存的に減少する傾向が認められた。

同様に、雌性LYDブタに溶媒又はセマグルチド（1日目：41.1μg/kg、3日目：20.6μg/kg、5日目及び7日目：23.9μg/kg）を隔日反復皮下投与した。その結果、セマグルチド投与群では最終投与後7日間にわたり摂餌量が減少した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態(NN9536-4590試験、外国人での成績)[41]

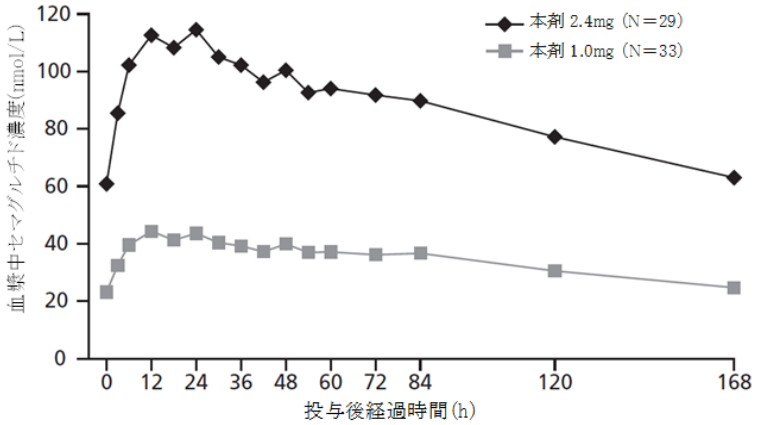
肥満被験者を対象に本剤を週1回、21週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間間隔で0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgへ増量した。定常状態における本剤1.0mg及び2.4mg投与時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。

用量	N	AUC_{0-168h} (nmol･h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} 注) (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
1.0mg	33	5783 (20.7)	46.8 (29.1)	18 (6-42)	―	0.042 (20.7)	―
2.4mg	29	14698 (22.6)	119 (26.3)	24 (3-48)	155 (9.8)	0.040 (22.6)	9.8 (23.4)

幾何平均(変動係数%)

CL/F:見かけの総クリアランス、V_{ss}/F:見かけの分布容積

注)中央値(最小値-最大値)



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

2)生物学的同等性

ウゴービ®皮下注SD

① 外国人肥満被験者68例を対象に、処方が異なる製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為割り付け非盲検並行群間比較試験を実施した。製剤A[注1)]又は本剤を週1回、21週間皮下投与した。開始用量は0.25mgとし、4週間間隔で0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgへ増量した。製剤Aに対する本剤の$C_{max,\ ss}$及び$AUC_{0-168\ h,\ ss}$の幾何平均値の比(本剤/製剤A)とその90%信頼区間は、1.0mgで1.10[1.02, 1.19]及び1.04[0.99, 1.09]、2.4mgで1.16[1.08, 1.24]及び1.05[1.00, 1.11]であった[41]。

注1) 濃度1.0又は3.0mg/mLが充填された異なる容量が投与可能なペン型注入器の製剤。1.0mg/mL製剤を用いて0.25及び0.5mg、3.0mg/mL製剤を用いて1.0、1.7及び2.4mgが投与された。添加剤として、リン酸水素二ナトリウム二水和物、プロピレングリコール、フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水を含む(濃度以外はオゼンピック皮下注2mgと同一組成)。

② 外国人肥満被験者68例を対象に、処方が異なる製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為割り付け非盲検並行群間比較試験を実施した。製剤B[注2)]又は本剤を週1回、7週間皮下した。開始用量は0.25mgとし、4週間後に0.5mg、その2週間後に1.0mgへ増量した。0.25mg投与時の製剤Bに対する本剤のC_{max}及びAUC_{0-168h}の幾何平均値の比(本剤/製剤B)とその90%信頼区間は1.10[1.05, 1.15]及び1.08[1.03, 1.13]であった[42]。

注2) 濃度1.34mg/mLが充填された異なる容量が投与可能なペン型注入器の製剤。添加剤として、リン酸水素二ナトリウム二水和物、プロピレングリコール、フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水を含む(オゼンピック皮下注2mgと同一組成)。

ウゴービ®皮下注MD

③ 健康被験者28例を対象に、セマグルチド(遺伝子組換え)の濃度が異なる、2種類の複数回使用の製剤(濃度1.0mg/mL及び濃度0.68mg/mL)を用い、それぞれ0.25mgを単回皮下投与したときの生物学的同等性を検討した。濃度1.0mg/mLの製剤に対する濃度0.68mg/mLの製剤の曝露量の幾何平均値の比の点推定値及び90%信頼区間は、濃度―時間曲線下面積(AUC)及びC_{max}でそれぞれ1.02[1.01; 1.04]及び1.02[1.00; 1.04]であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された(外国人データ)[43]。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項参照のこと

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態パラメータについては、本剤を週1回、21週間反復皮下投与し、本剤1.0mg(33例)及び2.4mg(29例)投与時の血中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント法を用いて解析した。母集団薬物動態解析については、「3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照のこと。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

消失速度定数を用いて、半減期はLn(2)/消失速度定数として算出される。肥満被験者における反復皮下投与後の半減期は、本剤2.4mg(29例)投与時では155時間であった。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。)

(4)クリアランス

肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態パラメータは、本剤1.0mg(33例)及び2.4mg(29例)投与時ではそれぞれ0.042L/h及び0.040L/hであった。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。)

(5)分布容積

肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態パラメータは、本剤2.4mg(29例)投与時では9.8Lであった。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)肥満被験者における反復皮下投与後の薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。)

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

一次吸収及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

1)肥満症

肥満症等の被験者を対象として実施された国際共同第III相試験3試験(NN9536-4382[20]、NN9536-4373[21]及びNN9536-4374試験[22])の2366例(男性889例、女性1477例)から得られた13676点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)は、年齢が49.8[18, 86]歳、体重が101.2[54.4, 245.6]kg、BMIが36.4[26.5, 83]kg/m^2、ベースラインでのHbA1cが6.6[4.1, 10.6]%であった。

見かけの全身クリアランス(CL/F)に対する共変量として、性別、年齢(18～64歳、65～74歳、75歳以上)、人種(白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、アメリカ先住民・アラスカ先住民、日本人、日本人以外のアジア人)、民族(ヒスパニック・ラテン、前記以外)、体重、eGFR(推算糸球体ろ過量)h(mL/min/1.73m^2)(90以上、60～89、30～59、15～29)、投与部位(腹部、大腿部、上腕)、糖代謝の程度(正常、前糖尿病、糖尿病)、臨床試験(NN9536-4382、NN9536-4373及びNN9536-4374試験)が、見かけの分布容積(V/F)に対する共変量として体重を組み込んだフルモデルが構築された。各共変量について変数減少法により検討した結果、CL/Fに対して性別、人種、体重、糖代謝の分類が、V/Fに対して体重が最終モデルに組み込まれた。

フルモデルから得られた共変量の検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、体重が100kgの被験者に対し、72kg及び142kgの被験者では平均血漿中本薬濃度が1.33倍及び0.74倍となることが推定された。

2)代謝機能障害関連脂肪肝炎

NASH患者を対象とした臨床試験(NN9931-4296、NN9931-4492及びNN9931-4553試験)から得られた血漿中本薬トラフ濃度のデータ(計811例、5450測定時点)を用いて、母集団薬物動態解析を実施した(使用ソフトウェア:NONMEM version 7.5.1)。

本薬のNASH患者における薬物動態は、一次吸収及び消失過程を伴う1-コンパートメントモデルにより記述した。CL/Fに対する共変量として、性別、年齢(18～44歳、45～64歳、65歳以上)、人種(白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、日本人、日本人以外のアジア人)、民族(ヒスパニック系又はラテン系)、体重、腎機能の程度(正常:eGFRが90mL/min/1.73m^2以上、軽度:eGFRが60～89mL/min/1.73m^2、中等度:eGFRが30～59mL/min/1.73m^2、重症:eGFRが15～29mL/min/1.73m^2)、投与製剤(製剤A、製剤B、製剤C)、糖尿病の有無(正常、2型糖尿病)、肝線維化の程度(F1、F2、F3、F4)、投与部位(腹部、大腿部、上腕)が、V/Fに対する共変量として体重を検討した。共変量の検討の結果、本剤のCL/Fに対して体

重、腎機能の程度、投与製剤、糖尿病の有無及び肝線維化の程度を、V/Fに対して体重を選択した。最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータは、CL/F：0.0493L/h、V/F：13.7L、ka：0.167h^{-1}であった。本薬の薬物動態に重要な影響を及ぼす因子は体重であり、体重が100kgの患者に対して、62kg及び140kgの患者ではそれぞれ、平均血漿中本薬濃度が1.53倍及び0.74倍となることが推定された。その他の因子は本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

4．吸収

外国人健康成人10例に本剤0.5mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは89%であった[44]。
肥満症等の被験者2366例（日本人408例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕部）に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び90%信頼区間は、0.99[0.96; 1.01]及び0.99[0.95; 1.03]であった。

5．分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし
＜参考＞
セマグルチドの分布は、^{3}Hでラベル化した標識セマグルチドの単回投与を行ったラットを用いて試験されている。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験では、セマグルチドは時間の経過とともに大部分の組織に分布し、血液ならびに肺、腎臓、歯髄及び子宮のような血管の多い組織に最高レベルの放射能が認められた。血液と比較して、脳及び脊髄には低レベルの放射能しか存在せず、単回投与後に血液－脳関門を通じたセマグルチドの分布が限定的であることが示された。本分布パターンは、アルブミンの分布パターンと一致するものである。
また、蛍光標識セマグルチドをマウスに投与した検討から、セマグルチドが循環血中からGLP-1受容体が発現する視床下部、脳幹、中隔及びこれらの領域が存在する脳室周囲器官を含む、特殊な脳領域に直接到達することが観察されている[29]。

(2)血液－胎盤関門通過性

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

(3)乳汁への移行性

該当資料なし
＜参考＞
^{3}Hでラベル化した標識セマグルチドを投与された授乳ラットでは、少量のセマグルチド及びセマグルチド関連物質の排泄が乳汁中に認められた（母動物血漿と比較して1/3～1/12倍）[45]。主要成分はセマグルチド未変化体であった。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

本剤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[46,47]。

6．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

^{3}Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された[48]。

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤は、CYP分子種に対して臨床上問題となる誘導（CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5）あるいは阻害作用（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5）を示さなかった（*in vitro*試験）[49,50]。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

セマグルチド関連物質の主要排泄経路は尿及び糞であった。

＜参考＞

^{3}Hでラベル化した本剤をそれぞれラット及びサルに0.3 mg/kg及び0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与した結果、尿及び糞中排泄率はそれぞれラットで37.3%及び34.5%(投与後7日)、サルで30.3%及び20.7%(投与後14日)であった[51,52]。

(2)排泄率

^{3}Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、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、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は3.12%であった[48]。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

本剤は、ヒトトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2)に対して臨床上問題となる阻害作用を示さなかった(*in vitro*試験)[53]。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)[46]

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 0.5mg 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。

腎機能	AUC_{0-inf}	C_{max}
	比の推定値 [95%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)	0.99 [0.85;1.16]	0.90 [0.73;1.11]
中等度/正常 (中等度:Ccr 30 超～50mL/min)	1.07 [0.91;1.27]	0.79 [0.64;0.99]
重度/正常 (重度:Ccr 30mL/min 以下)	1.13 [0.97;1.32]	0.86 [0.70;1.06]
末期/正常 (末期:血液透析を必要とする被験者)	1.10 [0.94;1.28]	0.82 [0.66;1.01]

被験者数:正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例

注:比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

肥満症等の被験者 2366 例(日本人 408 例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能が正常な被験者に対する軽度腎機能障害を有する被験者及び中等度腎機能障害を有する被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、1.04 [1.02; 1.06]及び 1.07 [1.02; 1.11]であった。

(2)肝機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)[47]

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 0.5mg 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。

肝機能	AUC_{0-inf}	C_{max}
	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)	0.95 [0.77;1.16]	0.99 [0.80;1.23]
中等度/正常 (中等度:Child-Pugh 分類 B)	1.02 [0.93;1.12]	1.02 [0.88;1.18]
重度/正常 (重度:Child-Pugh 分類 C)	0.97 [0.84;1.12]	1.15 [0.89;1.48]

被験者数:正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例

注:比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

(3)高齢者における薬物動態

肥満症等の被験者2366例(日本人408例)を対象とした母集団薬物動態解析[20,20,21]の結果、18歳以上～65歳未満の被験者に対する65歳以上～75歳未満及び75歳以上の被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び90%信頼区間は、0.98 [0.96; 1.01]及び0.96 [0.89; 1.02]であった。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。

なお、本剤の成分は、「Ⅳ. 製剤に関する項目　2.製剤の組成 (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照のこと。

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]

(解説)

このような状態の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、血糖コントロール改善を目的として本剤の投与をすべきではない。

2.3 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

このような場合は、インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目　2.効能又は効果に関連する注意」の項参照のこと

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目　4.用法及び用量に関連する注意」の項参照のこと

5. 重要な基本的注意とその理由

〈効能共通〉

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、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(ウゴービ®皮下注 SD)、16.1.1 参照(ウゴービ®皮下注 MD)]

(解説)

持続性製剤に対する注意。

本剤の消失半減期は約1週間であり、本剤の中止後もその効果が持続する可能性があるため、副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。

8.2 急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

GLP-1受容体作動薬の副作用として急性膵炎が報告されている[54]。

日本人を含む国際共同第III相試験(NN9536-4382、NN9536-4373及びNN9536-4374試験、肥満症患者対象)において、日本人被験者から本剤に関連した急性膵炎の報告はないが、日本人以外の被験者からの報告はある。患者には、急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。

日本人を含む国際共同第III相試験(NN9931-4553試験、NASH患者対象)における、急性膵炎の有害事象を発現した参加者の割合は、プラセボ群で0.5%(2/395例)及び本剤群で0.4%(3/800例)、単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群:0.3件/100人・年及び本剤群:0.2件/100人・年であった。重篤な急性膵炎はプラセボ群で0.3%(1/395例)及び本剤群で0.3%(2/800例)に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

8.3 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

GLP-1 受容体作動薬の副作用として、胃腸障害が投与初期に認められることがある[54]。急性膵炎の初期症状として嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等があらわれる場合がある。胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、患者よりそのような症状を報告された場合には、必要に応じて画像検査等を実施し、慎重に対応すること。

8.4 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。

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

8.5 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]

(解説)
セマグルチドでは、ラット[55]及びマウス[56]における2年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められている。
ヒトでの報告はないが、本剤の投与中に甲状腺に関連する症状があらわれた場合には、専門医を受診するよう指導すること(「12. その他の注意 (2)非臨床試験に基づく情報 15.2」の解説を参照のこと)。

8.6 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.3 参照]

(解説)
日本人を含む国際共同第III相試験(NN9536-4382、NN9536-4373及びNN9536-4374試験、肥満症患者対象)において、セマグルチドとの関連性を否定できない胆石症等が報告されていること、GLP-1受容体作動薬において胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序[57,58]から、胆石発生が促され、胆嚢炎等が引き起こされる可能性があること、因果関係が否定できない急性胆道系疾患(胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸)が報告されていること、GLP-1受容体作動薬の使用により急性胆道系疾患のリスク上昇を示唆する公表文献が複数報告されていること[59,60]から記載した。
腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。
日本人を含む国際共同第 III 相試験(NN9931-4553 試験、NASH 患者対象)における胆嚢関連障害の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.5%(6/395 例)及び本剤群で 2.5%(20/800 例)であり、単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群で 1.1 件/100 人・年及び本剤群で 1.9 件/100 人・年であった。重篤な胆嚢関連障害の発現割合は、プラセボ群で 0.3%(1/395 例)、本剤群で 0.1%(1/800 例)であった。本剤と因果関係ありと判断された重篤な胆嚢関連障害はなかった。

8.7 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。

(解説)
自己注射に関する基本的注意事項として設定した。本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。
また、自己注射を行う場合は、患者の居住地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄されるよう、指導すること。
具体的な使用方法などが記載された取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.8 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する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 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。

(解説)
他のGLP-1受容体作動薬において、インスリン依存状態の患者(1型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な2型糖尿病患者等)で、インスリン製剤から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。本剤はインスリンの代替薬ではないため、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。

8.9 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1 参照]

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

8.10 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

(解説)

GLP-1受容体作動薬共通の注意。

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

8.11 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。

(解説)

血糖コントロール及び糖尿病網膜症の管理のための注意。

一般に急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるため、患者の状態に注意すること。

8.12 本剤はセマグルチド(遺伝子組換え)を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド(遺伝子組換え)含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等のGLP-1受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。

(解説)

他のセマグルチド含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等のGLP-1受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤との併用は過量投与のリスクにつながることから本注意を設定した。

8.13 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。2型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害剤は主な血糖降下作用の機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組み合わせとして想定されないため、DPP-4阻害剤との併用療法における臨床試験は実施されていない。

8.14 2 型糖尿病を有する患者において 1.0mg を超えるセマグルチド(遺伝子組換え)皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

(解説)

2型糖尿病を有する患者において1.0mgを超えるセマグルチド(遺伝子組換え)皮下投与製剤とインスリン製剤を併用した臨床試験は実施していない。

<肥満症>

8.15 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、3～4 ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。

(解説)

食事、運動、行動療法等の生活習慣改善療法は肥満症治療の基本であり、薬物療法実施時にも生活習慣改善療法は必須である[2]。漫然と投与が継続されることがないよう、合併症の改善効果も含めて定期的に患者の状態を観察して投与継続の必要性を判断する必要があり、また、本剤投与による十分な効果が得られない場合には投与中止も含めて適切な対応を行うこと。

<代謝機能障害関連脂肪肝炎>

8.16 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に肝臓の状態(肝硬変の有無、肝酵素、肝硬度等)及び代謝関連指標(体重、血糖、血圧、脂質等)を確認して患者の状態を十分に観察すること。以下のような場合には、本剤の投与中止を検討すること。

・3～4 ヵ月間投与しても代謝関連指標及び肝酵素に改善が認められない場合
・12 ヵ月間投与しても肝臓の状態に改善が認められない場合
・肝硬変等の疾患進行が認められた場合

(解説)

本剤を一定期間投与してもセマグルチドの治療に反応が認められない患者に対し、漫然と本剤の使用を継続することは適切ではないことから記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 膵炎の既往歴のある患者[8.2、8.3、11.1.2 参照]

(解説)
GLP-1受容体作動薬の副作用として急性膵炎が報告されている[54]。
膵炎の既往のある患者に本剤を投与した検討は行われていないが、海外において、本剤投与との因果関係が否定できない急性膵炎の報告がある(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照)。
膵炎の既往のある患者には、膵炎発現のリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

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

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
[8.9、11.1.1 参照]

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

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

(解説)
本剤との因果関係の否定できない国内症例が集積されたこと、文献からの報告[61,62,63]、GLP-1 受容体作動薬の消化管運動抑制作用がイレウスの発現に寄与している可能性があると考えられたことから、令和 7 年 7 月 30 日付け厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき設定した。

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

(解説)
GLP-1 受容体作動薬を投与されている患者では、通常の術前に実施される絶食の後に、胃内容物の残留が観察されており、誤嚥の報告[64, 65]もあることから設定した。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
2ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。[9.5 参照]

(解説)
「(5)妊婦」の項参照

(5)妊婦

9.5 妊婦
妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。 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 0.1 倍、ウサギで約 0.1 倍、サルで約 1.1～1.7 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 [66]、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 [67]、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 [68,69])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 参照]

(解説)

妊婦は本剤の臨床試験の対象から除外されており、これらの患者における本剤の安全性は確立していない。
また非臨床試験成績から妊婦への影響が懸念され、妊婦への治療上の有益性を考慮して、設定した。
妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。(「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意 (5)生殖発生毒性試験」の項参照のこと)

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 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。

(解説)

放射能標識セマグルチドを皮下投与された授乳ラットでは、少量のセマグルチド及びセマグルチド関連物質の排泄が乳汁中に認められた(母動物血漿と比較して 1/3～1/12 倍)[45]。授乳婦は本剤及びその他のセマグルチド製剤の臨床試験の対象から除外されており、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く、母乳を飲んだ子供に対する影響は不明である。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等への使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなることから、注意喚起が必要なため、設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 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、定期的な血糖測定を行い、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

(解説)

2 型糖尿病を有する患者で糖尿病用薬が併用される場合には、血糖降下作用が増強する可能性があるため、注意すること。

GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるおそれがあるため[54]、これらの薬剤と併用する場合は、減量を検討すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、2 型糖尿病患者においてインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.9、8.10、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5 参照]

(解説)

本剤は血糖降下作用を有するので、低血糖の副作用が現れることがある。血糖降下薬として販売されている GLP-1 受容体作動薬の注意に準拠した。

2 型糖尿病患者においては、GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなることがあるため[54]、患者の状態に応じ、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど慎重に投与すること。

低血糖が認められた場合の対処法について、患者ならびに患者の家族へ必ず指導すること。

日本人を含む国際共同第 III 相試験(NN9931-4553 試験、NASH 患者対象)において、2 型糖尿病の併存の有無に関わらず、低血糖についての新たな安全性上の懸念は認められなかった。

11.1.2 急性膵炎(0.3%)

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。[8.2、8.3、9.1.1参照]

(解説)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由　8.2」の項参照のこと。

11.1.3 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸(頻度不明、0.1%、頻度不明)

[8.6 参照]

(解説)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由　8.6」の項参照のこと。

11.1.4 イレウス(0.3%)
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

(解説)
本剤との因果関係の否定できない国内症例が集積されたこと、文献からの報告[61,61,62]、GLP-1 受容体作動薬の消化管運動抑制作用がイレウスの発現に寄与している可能性があると考えられたことから、令和 7 年 7 月 30 日付け厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき設定した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
感染症		胃腸炎		
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、味覚不全		異常感覚
眼障害				糖尿病網膜症
心臓障害				心拍数増加[注1]
血管障害				低血圧、起立性低血圧
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、おくび、腹痛、腹部膨満	腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎、胃酸過多	胃腸障害、口内乾燥	胃排出遅延
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態		注射部位反応、疲労、無力症、早期満腹	倦怠感	
皮膚及び皮下組織障害		脱毛症	そう痒症	
精神障害			不眠症	
臨床検査[注2]		リパーゼ増加		アミラーゼ増加

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

(解説)
副作用発現頻度は、日本人を含む国際共同第III相試験成績(NN9536-4373、NN9536-4374、NN9536-4382及びNN9931-4553試験)に基づき設定した(次ページ以降参照)。「頻度不明」とした事象は、CCDS*に記載されているが、日本人患者を含む臨床試験(上述の併合データ)では報告されていない、あるいは発現頻度が0.5%未満(発現例数が11例未満)の事象である。
異常感覚、錯感覚、知覚過敏、灼熱感、異痛症、敏感肌、皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚不快感、皮膚感作、ヒペルパチー、低血圧、起立性低血圧の副作用報告の集積に伴い「異常感覚」がCCDS*に追記された。

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

肥満症患者を対象とした第III相試験[注)]にて報告された副作用一覧(ウゴービ®皮下注SD承認時)

全症例

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
2008例	1359例	67.7%	6453件

※ MedDRA:Version23.1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
胃腸障害	1260(62.7)	4956	食道痛	1(<0.1)	1
悪心	730(36.4)	1340	大腸穿孔	1(<0.1)	1
下痢	472(23.5)	867	腸炎	1(<0.1)	1
嘔吐	383(19.1)	792	排便回数減少	1(<0.1)	1
便秘	381(19.0)	469	腹壁血腫	1(<0.1)	1
消化不良	160(8.0)	222	変色便	1(<0.1)	1
おくび	129(6.4)	177	便意切迫	1(<0.1)	1
上腹部痛	124(6.2)	175	便習慣変化	1(<0.1)	1
腹痛	124(6.2)	164	便通不規則	1(<0.1)	1
腹部膨満	121(6.0)	165	流涎過多	1(<0.1)	2
腹部不快感	81(4.0)	105	裂孔ヘルニア	1(<0.1)	1
胃食道逆流性疾患	79(3.9)	88	裂肛	1(<0.1)	1
鼓腸	72(3.6)	111	嚥下痛	1(<0.1)	1
胃炎	48(2.4)	65	肛門周囲痛	1(<0.1)	2
胃酸過多	27(1.3)	47	肛門直腸不快感	1(<0.1)	1
口内乾燥	21(1.0)	21	神経系障害	219(10.9)	382
胃腸障害	12(0.6)	16	頭痛	101(5.0)	204
下腹部痛	12(0.6)	13	浮動性めまい	70(3.5)	87
痔核	8(0.4)	8	味覚不全	22(1.1)	31
心窩部不快感	6(0.3)	6	味覚障害	10(0.5)	11
吐き戻し	6(0.3)	7	片頭痛	8(0.4)	10
胃障害	5(0.2)	5	傾眠	4(0.2)	5
過敏性腸症候群	5(0.2)	5	錯感覚	4(0.2)	6
逆流性胃炎	4(0.2)	4	振戦	3(0.1)	3
小腸炎	4(0.2)	4	神経痛	3(0.1)	3
消化器痛	4(0.2)	4	失神	2(<0.1)	2
直腸出血	4(0.2)	4	失神寸前の状態	2(<0.1)	2
軟便	4(0.2)	5	体位性めまい	2(<0.1)	2
排便回数増加	4(0.2)	4	知覚過敏	2(<0.1)	3
胃腸音異常	3(0.1)	3	無嗅覚	2(<0.1)	2
消化管運動障害	3(0.1)	3	嗅覚錯誤	2(<0.1)	2
大腸炎	3(0.1)	3	嗜眠	2(<0.1)	2
びらん性胃炎	2(<0.1)	2	ラクナ梗塞	1(<0.1)	1
レッチング	2(<0.1)	2	異痛症	1(<0.1)	1
異常便	2(<0.1)	2	後頭神経痛	1(<0.1)	1
胃ポリープ	2(<0.1)	2	神経学的症状	1(<0.1)	1
胃排出不全	2(<0.1)	2	睡眠の質低下	1(<0.1)	1
急性膵炎	2(<0.1)	2	注意力障害	1(<0.1)	1
虚血性大腸炎	2(<0.1)	2	平衡障害	1(<0.1)	1
空気嚥下	2(<0.1)	2	一般・全身障害および投与部位の状態	213(10.6)	330
食道炎	2(<0.1)	2	疲労	75(3.7)	84
腹部圧痛	2(<0.1)	2	無力症	33(1.6)	46
びらん性十二指腸炎	1(<0.1)	1	早期満腹	30(1.5)	30
クローン病	1(<0.1)	1	注射部位内出血	25(1.2)	28
下部消化管出血	1(<0.1)	1	注射部位疼痛	24(1.2)	31
気腹	1(<0.1)	1	倦怠感	15(0.7)	19
血栓性痔核	1(<0.1)	1	注射部位そう痒感	9(0.4)	9
血便排泄	1(<0.1)	1	注射部位紅斑	7(0.3)	18
呼気臭	1(<0.1)	1	発熱	6(0.3)	6
口内炎	1(<0.1)	1	疼痛	6(0.3)	6
好酸球性胃腸炎	1(<0.1)	1	空腹	4(0.2)	4
硬便	1(<0.1)	1	注射部位腫瘤	4(0.2)	4
歯肉痛	1(<0.1)	1	注射部位反応	4(0.2)	4
痔出血	1(<0.1)	2	注射部位血腫	3(0.1)	7
耳下腺腫大	1(<0.1)	1	悪寒	2(<0.1)	2
十二指腸炎	1(<0.1)	1	異常感	2(<0.1)	2
小腸閉塞	1(<0.1)	1	異物感	2(<0.1)	2
消化管運動過剰	1(<0.1)	1	口渇	2(<0.1)	2

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
注射部位炎症	2(<0.1)	4	副鼻腔炎	1(<0.1)	1
注射部位出血	2(<0.1)	2	腹部膿瘍	1(<0.1)	1
注射部位知覚異常	2(<0.1)	2	腹膜炎	1(<0.1)	1
不明確な障害	2(<0.1)	2	膣感染	1(<0.1)	1
離脱症候群	2(<0.1)	2	皮膚および皮下組織障害	83(4.1)	101
インフルエンザ様疾患	1(<0.1)	1	脱毛症	32(1.6)	33
胸部不快感	1(<0.1)	1	そう痒症	8(0.4)	8
苦悶感	1(<0.1)	2	発疹	8(0.4)	11
口渇感減少	1(<0.1)	1	多汗症	7(0.3)	8
注射部位硬結	1(<0.1)	1	蕁麻疹	5(0.2)	5
注射部位腫脹	1(<0.1)	1	そう痒性皮疹	4(0.2)	4
注射部位皮膚炎	1(<0.1)	1	皮膚乾燥	4(0.2)	4
注射部位不快感	1(<0.1)	1	湿疹	3(0.1)	3
注射部位蕁麻疹	1(<0.1)	2	男性型多毛症	3(0.1)	4
熱感	1(<0.1)	1	アレルギー性皮膚炎	2(<0.1)	2
非心臓性胸痛	1(<0.1)	1	皮膚灼熱感	2(<0.1)	7
末梢性浮腫	1(<0.1)	1	冷汗	2(<0.1)	2
代謝および栄養障害	207(10.3)	244	びまん性脱毛症	1(<0.1)	1
食欲減退	176(8.8)	193	紅斑	1(<0.1)	1
食物渇望	5(0.2)	5	多毛症	1(<0.1)	1
低血糖	5(0.2)	10	皮膚炎	1(<0.1)	1
食物嫌悪	4(0.2)	6	皮膚刺激	1(<0.1)	1
食欲亢進	4(0.2)	4	皮膚臭異常	1(<0.1)	1
過食	3(0.1)	3	皮膚変色	1(<0.1)	1
満腹感欠如	3(0.1)	3	皮膚疼痛	1(<0.1)	1
高リパーゼ血症	2(<0.1)	2	敏感肌	1(<0.1)	1
脂質異常症	2(<0.1)	2	毛髪成長異常	1(<0.1)	1
痛風	2(<0.1)	2	臨床検査	65(3.2)	73
鉄欠乏	2(<0.1)	2	リパーゼ増加	19(0.9)	19
2型糖尿病	1(<0.1)	2	体重減少	6(0.3)	6
ケトアシドーシス	1(<0.1)	1	肝酵素上昇	5(0.2)	5
ビタミンB群欠乏	1(<0.1)	1	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(0.2)	4
栄養障害	1(<0.1)	1	血中カルシトニン増加	4(0.2)	4
高コレステロール血症	1(<0.1)	1	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(0.1)	3
食後低血糖	1(<0.1)	2	高比重リポ蛋白減少	3(0.1)	3
多飲症	1(<0.1)	1	C－反応性蛋白増加	2(<0.1)	2
脱水	1(<0.1)	1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	2(<0.1)	2
糖尿病	1(<0.1)	1	血圧低下	2(<0.1)	2
乳製品不耐症	1(<0.1)	1	血中カリウム増加	2(<0.1)	2
感染症および寄生虫症	85(4.2)	107	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(<0.1)	2
胃腸炎	44(2.2)	56	糸球体濾過率減少	2(<0.1)	2
インフルエンザ	9(0.4)	13	心拍数増加	2(<0.1)	2
ウイルス性胃腸炎	8(0.4)	8	スミア試験	1(<0.1)	1
上咽頭炎	4(0.2)	5	ヘモグロビン減少	1(<0.1)	1
上気道感染	3(0.1)	3	ボディ・マス・インデックス減少	1(<0.1)	1
感染性下痢	2(<0.1)	2	胃内pH	1(<0.1)	1
気管支炎	2(<0.1)	2	血中クレアチニン増加	1(<0.1)	1
扁桃炎	2(<0.1)	2	血中ビリルビン増加	1(<0.1)	1
ウイルス感染	1(<0.1)	1	酵素濃度増加	1(<0.1)	1
ウイルス性消化管感染	1(<0.1)	1	脂質異常	1(<0.1)	1
外陰膣真菌感染	1(<0.1)	1	心電図QT延長	1(<0.1)	1
結膜炎	1(<0.1)	1	心電図T波振幅減少	1(<0.1)	1
口腔ウイルス感染	1(<0.1)	1	体重増加	1(<0.1)	1
喉頭炎	1(<0.1)	1	便潜血陽性	1(<0.1)	1
細菌性大腸炎	1(<0.1)	1	膵酵素増加	1(<0.1)	1
腎盂腎炎	1(<0.1)	1	精神障害	48(2.4)	57
単純ヘルペス	1(<0.1)	1	不眠症	16(0.8)	16
敗血症症候群	1(<0.1)	1	抑うつ気分	8(0.4)	9
皮下組織膿瘍	1(<0.1)	1	不安	7(0.3)	7
皮膚感染	1(<0.1)	1	うつ病	3(0.1)	3

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
易刺激性	3(0.1)	3	血管障害	19(0.9)	19
リビドー減退	2(<0.1)	2	低血圧	5(0.2)	5
快感消失	2(<0.1)	2	起立性低血圧	4(0.2)	4
睡眠障害	2(<0.1)	2	高血圧	2(<0.1)	2
感情障害	1(<0.1)	1	潮紅	2(<0.1)	2
気分変化	1(<0.1)	2	末梢冷感	2(<0.1)	2
自殺念慮	1(<0.1)	1	ほてり	1(<0.1)	1
失見当識	1(<0.1)	2	血腫	1(<0.1)	1
初期不眠症	1(<0.1)	1	動脈炎	1(<0.1)	1
情動障害	1(<0.1)	1	本態性高血圧症	1(<0.1)	1
神経過敏	1(<0.1)	1	心臓障害	16(0.8)	18
中期不眠症	1(<0.1)	1	動悸	5(0.2)	5
適応障害	1(<0.1)	1	頻脈	5(0.2)	5
無感情	1(<0.1)	1	洞性頻脈	2(<0.1)	2
落ち着きのなさ	1(<0.1)	1	急性心筋梗塞	1(<0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	30(1.5)	37	上室性期外収縮	1(<0.1)	1
筋痙縮	7(0.3)	7	上室性頻脈	1(<0.1)	1
筋肉痛	6(0.3)	6	心室性期外収縮	1(<0.1)	1
四肢痛	5(0.2)	5	心房細動	1(<0.1)	1
背部痛	4(0.2)	7	心房頻脈	1(<0.1)	1
関節痛	2(<0.1)	2	眼障害	14(0.7)	16
筋骨格不快感	2(<0.1)	2	糖尿病網膜症	5(0.2)	6
筋力低下	2(<0.1)	3	霧視	3(0.1)	3
筋骨格系胸痛	1(<0.1)	1	ドライアイ	1(<0.1)	1
筋障害	1(<0.1)	1	黄斑線維症	1(<0.1)	1
筋攣縮	1(<0.1)	1	眼精疲労	1(<0.1)	1
頚部痛	1(<0.1)	1	近視	1(<0.1)	1
側腹部痛	1(<0.1)	1	視力障害	1(<0.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	26(1.3)	29	網膜滲出物	1(<0.1)	1
転倒	4(0.2)	4	乱視	1(<0.1)	1
過量投与	3(0.1)	3	腎および尿路障害	12(0.6)	13
注射に伴う反応	3(0.1)	3	排尿困難	4(0.2)	4
偶発的過量投与	2(<0.1)	2	急性腎障害	3(0.1)	3
誤用量投与	2(<0.1)	2	尿路結石	2(<0.1)	2
挫傷	2(<0.1)	2	腎結石症	1(<0.1)	1
処置後合併症	2(<0.1)	3	腎仙痛	1(<0.1)	1
投与に伴う反応	2(<0.1)	2	尿管結石症	1(<0.1)	1
規定量以上の投与	1(<0.1)	1	尿臭異常	1(<0.1)	1
処置による悪心	1(<0.1)	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(0.5)	11
処置後出血	1(<0.1)	1	しゃっくり	3(0.1)	3
製品適用過誤	1(<0.1)	1	呼吸困難	3(0.1)	3
投薬過誤	1(<0.1)	1	咳嗽	1(<0.1)	1
肉離れ	1(<0.1)	1	口腔咽頭痛	1(<0.1)	1
縫合関連合併症	1(<0.1)	1	特発性間質性肺炎	1(<0.1)	1
靭帯捻挫	1(<0.1)	1	鼻出血	1(<0.1)	1
肝胆道系障害	24(1.2)	28	副鼻腔うっ血	1(<0.1)	1
胆石症	10(0.5)	11	生殖系および乳房障害	9(0.4)	9
急性胆嚢炎	2(<0.1)	2	不規則月経	4(0.2)	4
胆嚢障害	2(<0.1)	2	月経過多	2(<0.1)	2
慢性胆嚢炎	2(<0.1)	2	月経障害	1(<0.1)	1
過形成性胆嚢症	1(<0.1)	1	乳頭痛	1(<0.1)	1
肝機能異常	1(<0.1)	1	腟出血	1(<0.1)	1
肝臓痛	1(<0.1)	1	血液およびリンパ系障害	8(0.4)	8
高トランスアミナーゼ血症	1(<0.1)	3	貧血	6(0.3)	6
脂肪肝	1(<0.1)	1	血小板減少症	1(<0.1)	1
胆管結石	1(<0.1)	1	好酸球増加症	1(<0.1)	1
胆道ジスキネジア	1(<0.1)	1	耳および迷路障害	8(0.4)	9
胆嚢炎	1(<0.1)	1	回転性めまい	7(0.3)	7
門脈血栓症	1(<0.1)	1	耳痛	1(<0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
頭位性回転性めまい	1(<0.1)	1
内分泌障害	3(0.1)	3
甲状腺機能亢進症	1(<0.1)	1
甲状腺腫瘤	1(<0.1)	1
甲状腺嚢腫	1(<0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2(<0.1)	2
消化管間質性腫瘍	1(<0.1)	1
新生物	1(<0.1)	1
社会環境	1(<0.1)	1
寝たきり	1(<0.1)	1

注)ウゴービ®皮下注 SD 承認時までの第 III 相試験(NN9536-4382、NN9536-4373 及び NN9536-4374 試験)の本剤 1.7mg 群と 2.4mg 群を併合。NN9536-4374 試験の本剤 1.0mg 群は除外。

肥満症患者を対象とした第III相試験[注)]にて報告された副作用一覧（ウゴービ®皮下注SD承認時）
日本人

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
379例	213例	56.2%	559件

※ MedDRA:Version23.1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
胃腸障害	190(50.1)	401	血中クレアチニン増加	1(0.3)	1
便秘	83(21.9)	90	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.3)	1
悪心	56(14.8)	83	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.3)	1
下痢	43(11.3)	61	便潜血陽性	1(0.3)	1
腹部不快感	29(7.7)	37	神経系障害	16(4.2)	17
嘔吐	26(6.9)	40	浮動性めまい	7(1.8)	7
腹部膨満	12(3.2)	13	頭痛	4(1.1)	4
胃食道逆流性疾患	9(2.4)	9	神経痛	2(0.5)	2
上腹部痛	9(2.4)	12	ラクナ梗塞	1(0.3)	1
胃腸障害	7(1.8)	10	神経学的症状	1(0.3)	1
消化不良	6(1.6)	8	味覚障害	1(0.3)	1
胃障害	5(1.3)	5	嗅覚錯誤	1(0.3)	1
腹痛	5(1.3)	5	皮膚および皮下組織障害	11(2.9)	13
おくび	3(0.8)	3	脱毛症	4(1.1)	4
心窩部不快感	3(0.8)	3	湿疹	2(0.5)	2
胃ポリープ	2(0.5)	2	蕁麻疹	2(0.5)	2
胃炎	2(0.5)	2	そう痒症	1(0.3)	1
虚血性大腸炎	2(0.5)	2	紅斑	1(0.3)	1
消化管運動障害	2(0.5)	2	発疹	1(0.3)	1
びらん性胃炎	1(0.3)	1	皮膚乾燥	1(0.3)	1
びらん性十二指腸炎	1(0.3)	1	皮膚疼痛	1(0.3)	1
下腹部痛	1(0.3)	2	感染症および寄生虫症	9(2.4)	9
過敏性腸症候群	1(0.3)	1	胃腸炎	8(2.1)	8
鼓腸	1(0.3)	1	皮膚感染	1(0.3)	1
口内炎	1(0.3)	1	肝胆道系障害	4(1.1)	4
硬便	1(0.3)	1	胆石症	2(0.5)	2
耳下腺腫大	1(0.3)	1	過形成性胆嚢症	1(0.3)	1
消化管運動過剰	1(0.3)	1	肝機能異常	1(0.3)	1
腸炎	1(0.3)	1	眼障害	4(1.1)	5
軟便	1(0.3)	1	黄斑線維症	1(0.3)	1
腹部圧痛	1(0.3)	1	眼精疲労	1(0.3)	1
裂肛	1(0.3)	1	糖尿病網膜症	1(0.3)	2
代謝および栄養障害	27(7.1)	29	網膜滲出物	1(0.3)	1
食欲減退	25(6.6)	26	血管障害	4(1.1)	4
2型糖尿病	1(0.3)	2	低血圧	2(0.5)	2
糖尿病	1(0.3)	1	起立性低血圧	1(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	18(4.7)	36	動脈炎	1(0.3)	1
倦怠感	8(2.1)	11	精神障害	4(1.1)	4
異常感	2(0.5)	2	うつ病	1(0.3)	1
注射部位紅斑	2(0.5)	13	情動障害	1(0.3)	1
発熱	2(0.5)	2	適応障害	1(0.3)	1
疲労	2(0.5)	2	不眠症	1(0.3)	1
口渇	1(0.3)	1	筋骨格系および結合組織障害	3(0.8)	3
注射部位硬結	1(0.3)	1	筋骨格不快感	1(0.3)	1
注射部位内出血	1(0.3)	1	筋痙縮	1(0.3)	1
注射部位皮膚炎	1(0.3)	1	背部痛	1(0.3)	1
注射部位不快感	1(0.3)	1	血液およびリンパ系障害	2(0.5)	2
無力症	1(0.3)	1	貧血	2(0.5)	2
臨床検査	18(4.7)	21	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.5)	2
リパーゼ増加	8(2.1)	8	しゃっくり	1(0.3)	1
体重減少	3(0.8)	3	特発性間質性肺炎	1(0.3)	1
C－反応性蛋白増加	1(0.3)	1	心臓障害	2(0.5)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	1(0.3)	1	急性心筋梗塞	1(0.3)	1
アミラーゼ増加	1(0.3)	1	頻脈	1(0.3)	1
ヘモグロビン減少	1(0.3)	1	腎および尿路障害	2(0.5)	2
血圧低下	1(0.3)	1	尿管結石症	1(0.3)	1
血中カルシトニン増加	1(0.3)	1	尿路結石	1(0.3)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
内分泌障害	2(0.5)	2
甲状腺機能亢進症	1(0.3)	1
甲状腺嚢腫	1(0.3)	1
耳および迷路障害	1(0.3)	1
回転性めまい	1(0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	1(0.3)	1
製品適用過誤	1(0.3)	1
生殖系および乳房障害	1(0.3)	1
不規則月経	1(0.3)	1

注)ウゴービ®皮下注 SD 承認時までの第 III 相試験(NN9536-4382、NN9536-4373 及び NN9536-4374 試験)の本剤 1.7mg 群と 2.4mg 群を併合。NN9536-4374 試験の本剤 1.0mg 群は除外。

第III相試験（心血管アウトカム試験：EX9536-4388）にて報告された重篤な副作用一覧
全症例

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
8803例	253例	2.87%	378件

※ MedDRA:Version26.0

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
胃腸障害	83	(0.94)	113
嘔吐	12	(0.14)	12
悪心	9	(0.10)	9
消化不良	4	(0.05)	4
腹痛	2	(0.02)	2
上腹部痛	2	(0.02)	2
腹部不快感	2	(0.02)	2
腹部膨満	1	(0.01)	1
呼気臭	1	(0.01)	1
おくび	1	(0.01)	1
鼓腸	1	(0.01)	1
下痢	13	(0.15)	13
胃食道逆流性疾患	5	(0.06)	5
便秘	3	(0.03)	3
胃排出不全	2	(0.02)	2
過敏性腸症候群	1	(0.01)	1
胃炎	5	(0.06)	5
十二指腸炎	3	(0.03)	3
大腸炎	3	(0.03)	4
虚血性大腸炎	3	(0.03)	3
食道炎	3	(0.03)	3
胃腸の炎症	1	(0.01)	1
逆流性胃炎	1	(0.01)	1
慢性胃炎	1	(0.01)	1
急性膵炎	4	(0.05)	4
膵炎	3	(0.03)	3
閉塞性膵炎	1	(0.01)	1
浮腫性膵炎	1	(0.01)	1
腸閉塞	2	(0.02)	2
小腸閉塞	1	(0.01)	1
大腸閉塞	1	(0.01)	1
機械的イレウス	1	(0.01)	1
出血性十二指腸潰瘍	1	(0.01)	1
十二指腸潰瘍	1	(0.01)	1
びらん性十二指腸炎	1	(0.01)	1
出血性胃潰瘍	1	(0.01)	1
びらん性胃炎	1	(0.01)	1
マロリー・ワイス症候群	2	(0.02)	2
胃腸出血	1	(0.01)	1
血便排泄	1	(0.01)	1
胃腸障害	1	(0.01)	1
機能性胃腸障害	1	(0.01)	1
鼠径ヘルニア	1	(0.01)	1
臍ヘルニア	1	(0.01)	1
胃ポリープ	1	(0.01)	1
食道ポリープ	1	(0.01)	1
腹部癒着	2	(0.02)	2
腸憩室	1	(0.01)	1
吸収不良	1	(0.01)	1
肝胆道系障害	44	(0.50)	54
胆石症	16	(0.18)	17
急性胆嚢炎	13	(0.15)	13
胆嚢炎	3	(0.03)	3
慢性胆嚢炎	3	(0.03)	3
脱落胆石	1	(0.01)	1
胆嚢障害	1	(0.01)	1
胆嚢壊死	1	(0.01)	1
過形成性胆嚢症	1	(0.01)	1
胆管結石	7	(0.08)	7
胆管炎	1	(0.01)	1
胆道閉塞	1	(0.01)	1
薬物性肝障害	2	(0.02)	2
肝線維症	1	(0.01)	1
脂肪肝	1	(0.01)	1
胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.01)	1
心臓障害	34	(0.39)	41
急性心筋梗塞	6	(0.07)	6
不安定狭心症	4	(0.05)	5
狭心症	2	(0.02)	2
冠動脈疾患	2	(0.02)	2
冠動脈狭窄	2	(0.02)	2
冠動脈閉塞	2	(0.02)	2
心房細動	7	(0.08)	7
心停止	3	(0.03)	3
上室性頻脈	2	(0.02)	2
心室細動	1	(0.01)	1
心室性期外収縮	1	(0.01)	1
心不全	4	(0.05)	4
急性心不全	2	(0.02)	2
うっ血性心不全	1	(0.01)	2
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）	24	(0.27)	27
結腸腺癌	3	(0.03)	3
遠隔転移を伴う膵癌	2	(0.02)	2
胃腺癌	2	(0.02)	2
食道癌	1	(0.01)	1
膵癌	1	(0.01)	1
舌扁平上皮癌	1	(0.01)	1
浸潤性乳管癌	2	(0.08)	2
膀胱癌	1	(0.01)	1

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
腎盂および尿管の限局性移行上皮癌	1	(0.01)	1
移行上皮癌	1	(0.01)	1
遠隔転移を伴う移行上皮癌	1	(0.01)	1
肝転移	2	(0.02)	2
骨転移	1	(0.01)	1
膵神経内分泌腫瘍	2	(0.02)	2
非小細胞肺癌	1	(0.01)	1
小細胞肺癌	1	(0.01)	1
良性副甲状腺腫瘍	1	(0.01)	1
結腸直腸腺腫	1	(0.01)	1
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1	(0.01)	1
形質細胞腫	1	(0.01)	1
神経系障害	22	(0.25)	26
失神	9	(0.10)	11
浮動性めまい	2	(0.02)	2
体位性めまい	1	(0.01)	1
虚血性脳卒中	3	(0.03)	3
くも膜下出血	2	(0.02)	2
脳血管発作	1	(0.01)	1
脳梗塞	1	(0.01)	1
血管性脳症	1	(0.01)	1
頭痛	1	(0.01)	1
片頭痛	1	(0.01)	1
痙攣発作	1	(0.01)	1
自己免疫性脳炎	1	(0.01)	1
感染症および寄生虫症	20	(0.23)	22
胃腸炎	4	(0.05)	4
憩室炎	1	(0.01)	1
感染性胆嚢炎	1	(0.01)	1
虫垂炎	1	(0.01)	1
中枢神経系感染	1	(0.01)	1
大腸感染	1	(0.01)	1
腹膜炎	1	(0.01)	1
誤嚥性肺炎	1	(0.01)	1
腎盂腎炎	1	(0.01)	1
敗血症性ショック	1	(0.01)	1
尿路感染	1	(0.01)	1
カンピロバクター胃腸炎	1	(0.01)	1
蜂巣炎	1	(0.01)	1
ヘリコバクター感染	1	(0.01)	1
クレブシエラ性菌血症	1	(0.01)	1
クレブシエラ尿路感染	1	(0.01)	1
COVID－19肺炎	1	(0.01)	1
ウイルス性消化管感染	1	(0.01)	1
ウイルス性下痢	1	(0.01)	1
腎および尿路障害	18	(0.20)	20
急性腎障害	11	(0.12)	12
慢性腎臓病	1	(0.01)	1

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
腎結石症	2	(0.02)	3
尿管結石症	2	(0.02)	2
尿路結石	1	(0.01)	1
血尿	1	(0.01)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(0.16)	15
胸痛	3	(0.03)	3
非心臓性胸痛	2	(0.02)	2
無力症	2	(0.02)	2
不快感	1	(0.01)	1
疲労	1	(0.01)	1
疼痛	1	(0.01)	1
全身性炎症反応症候群	1	(0.01)	1
死亡	4	(0.05)	4
代謝および栄養障害	10	(0.11)	11
脱水	3	(0.03)	3
低カリウム血症	2	(0.02)	2
腫瘍崩壊症候群	1	(0.01)	1
低血糖	2	(0.02)	2
食欲減退	1	(0.01)	1
高カルシウム血症	1	(0.01)	2
臨床検査	7	(0.08)	8
リパーゼ増加	3	(0.03)	3
アミラーゼ増加	2	(0.02)	2
血中カルシトニン増加	1	(0.01)	1
肝酵素異常	1	(0.01)	1
体重減少	1	(0.01)	1
血管障害	7	(0.08)	7
低血圧	2	(0.02)	2
血液量減少性ショック	1	(0.01)	1
起立性低血圧	1	(0.01)	1
ショック	1	(0.01)	1
高血圧切迫症	1	(0.01)	1
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.01)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(0.07)	6
肺塞栓症	4	(0.05)	4
呼吸困難	1	(0.01)	1
誤嚥性肺臓炎	1	(0.01)	1
外科および内科処置	5	(0.06)	5
冠動脈ステント挿入	3	(0.03)	3
経皮的冠インターベンション	2	(0.02)	2
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.05)	4
処置後血尿	1	(0.01)	1
移植血管再狭窄	1	(0.01)	1
転倒	1	(0.01)	1
骨盤骨折	1	(0.01)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.05)	4
強直性脊椎炎	1	(0.01)	1
関節痛	1	(0.01)	1
病的骨折	1	(0.01)	1

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
ミオパチー	1	(0.01)	1
血液およびリンパ系障害	4	(0.05)	5
貧血	1	(0.01)	1
鉄欠乏性貧血	1	(0.01)	1
血小板減少症	2	(0.02)	2
白血球減少症	1	(0.01)	1
内分泌障害	4	(0.05)	4
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.01)	1
甲状腺機能亢進症	1	(0.01)	1
急性甲状腺炎	1	(0.01)	1
原発性副甲状腺機能亢進症	1	(0.01)	1
眼障害	2	(0.02)	2
網膜剥離	1	(0.01)	1
高血圧性網膜症	1	(0.01)	1
耳および迷路障害	1	(0.01)	3
メニエール病	1	(0.01)	3
皮膚および皮下組織障害	1	(0.01)	1
蕁麻疹	1	(0.01)	1

第III相試験(心血管アウトカム試験:EX9536-4388)にて報告された重篤な副作用一覧
日本人

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
177例	6例	3.39%	7件

※ MedDRA:Version26.0

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
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)	2	(1.13)	2
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1	(0.56)	1
膀胱癌	1	(0.56)	1
腎および尿路障害	2	(1.13)	2
急性腎障害	1	(0.56)	1
慢性腎臓病	1	(0.56)	1
肝胆道系障害	1	(0.56)	1
胆管炎	1	(0.56)	1
胃腸障害	1	(0.56)	1
機械的イレウス	1	(0.56)	1
代謝および栄養障害	1	(0.56)	1
低カリウム血症	1	(0.56)	1

NASH 患者を対象とした第 III 相試験（NN9931-4553 試験）にて報告された副作用一覧
全症例

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
800 例	549 例	68.6%	2731 件

※ MedDRA:Version27.0

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
胃腸障害	482	(60.3)	2008
悪心	273	(34.1)	724
下痢	162	(20.3)	255
便秘	138	(17.3)	166
嘔吐	127	(15.9)	181
消化不良	55	(6.9)	100
腹部膨満	52	(6.5)	224
胃食道逆流性疾患	47	(5.9)	57
腹痛	45	(5.6)	61
上腹部痛	38	(4.8)	44
おくび	37	(4.6)	42
鼓腸	23	(2.9)	39
腹部不快感	20	(2.5)	31
胃腸障害	10	(1.3)	10
胃排出不全	7	(0.9)	7
胃炎	5	(0.6)	5
心窩部不快感	3	(0.4)	3
慢性胃炎	3	(0.4)	4
レッチング	2	(0.3)	2
胃腸音異常	2	(0.3)	2
下腹部痛	2	(0.3)	2
逆流性胃炎	2	(0.3)	2
急性膵炎	2	(0.3)	2
口内乾燥	2	(0.3)	5
硬便	2	(0.3)	2
痔核	2	(0.3)	2
大腸炎	2	(0.3)	2
吐き戻し	2	(0.3)	3
便通不規則	2	(0.3)	2
びらん性食道炎	1	(0.1)	1
イレウス	1	(0.1)	1
メレナ	1	(0.1)	1
異常便	1	(0.1)	8
胃酸過多	1	(0.1)	1
過敏性腸症候群	1	(0.1)	1
血性下痢	1	(0.1)	1
血便排泄	1	(0.1)	1
口の錯感覚	1	(0.1)	1
口内炎	1	(0.1)	1
好酸球性食道炎	1	(0.1)	1
十二指腸炎	1	(0.1)	1
食道狭窄	1	(0.1)	1
腸上皮化生	1	(0.1)	1
腸閉塞	1	(0.1)	1
直腸出血	1	(0.1)	2
吐血	1	(0.1)	1
排便回数増加	1	(0.1)	1
便習慣変化	1	(0.1)	2
嚥下障害	1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	120	(15)	154
食欲減退	109	(13.6)	128
低血糖	6	(0.8)	13
脱水	4	(0.5)	4

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
ビタミン B12 欠乏	2	(0.3)	2
ビタミン D 欠乏	1	(0.1)	1
異常体重増加	1	(0.1)	1
栄養障害	1	(0.1)	1
高コレステロール血症	1	(0.1)	1
高トリグリセリド血症	1	(0.1)	1
脂質異常症	1	(0.1)	1
食欲亢進	1	(0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	114	(14.3)	157
疲労	51	(6.4)	58
無力症	19	(2.4)	21
注射部位内出血	11	(1.4)	14
倦怠感	7	(0.9)	14
早期満腹	7	(0.9)	7
注射部位疼痛	7	(0.9)	7
疾患	3	(0.4)	7
冷感	3	(0.4)	3
疼痛	3	(0.4)	4
口渇	2	(0.3)	2
注射部位そう痒感	2	(0.3)	3
インフルエンザ様疾患	1	(0.1)	1
悪寒	1	(0.1)	1
異常感	1	(0.1)	1
異物感	1	(0.1)	1
活力増進	1	(0.1)	1
胸部不快感	1	(0.1)	1
注射部位硬結	1	(0.1)	1
注射部位紅斑	1	(0.1)	1
注射部位腫脹	1	(0.1)	1
注射部位知覚異常	1	(0.1)	1
注射部位反応	1	(0.1)	1
適用部位疼痛	1	(0.1)	1
熱感	1	(0.1)	1
不快感	1	(0.1)	1
不活発	1	(0.1)	1
不明確な障害	1	(0.1)	1
歩行障害	1	(0.1)	1
神経系障害	91	(11.4)	142
頭痛	39	(4.9)	62
浮動性めまい	23	(2.9)	24
味覚不全	7	(0.9)	8
失神	4	(0.5)	4
振戦	4	(0.5)	4
錯感覚	3	(0.4)	3
異常感覚	2	(0.3)	2
感覚鈍麻	2	(0.3)	2
傾眠	2	(0.3)	9
失神寸前の状態	2	(0.3)	2
灼熱感	2	(0.3)	2
体位性めまい	2	(0.3)	2
注意力障害	2	(0.3)	2
片頭痛	2	(0.3)	2
ブレインフォグ	1	(0.1)	1
感覚異常性大腿神経痛	1	(0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
記憶障害	1	(0.1)	1
三叉神経痛	1	(0.1)	1
若年性ミオクロニーてんかん	1	(0.1)	1
知覚過敏	1	(0.1)	2
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	1
味覚減退	1	(0.1)	1
味覚消失	1	(0.1)	1
味覚障害	1	(0.1)	1
無嗅覚	1	(0.1)	1
嗅覚錯誤	1	(0.1)	1
嗜眠	1	(0.1)	1
臨床検査	71	(8.9)	98
体重減少	33	(4.1)	35
リパーゼ増加	16	(2)	19
アミラーゼ増加	5	(0.6)	7
血中ビリルビン増加	4	(0.5)	7
プロトロンビン時間延長	2	(0.3)	2
血中グルカゴン減少	2	(0.3)	2
糸球体濾過率減少	2	(0.3)	3
心拍数増加	2	(0.3)	3
膵酵素増加	2	(0.3)	2
C-反応性蛋白増加	1	(0.1)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	1
ビタミンB12減少	1	(0.1)	1
γ－グルタミルトランスフェラー	1	(0.1)	1
肝酵素上昇	1	(0.1)	1
凝固検査異常	1	(0.1)	1
血圧低下	1	(0.1)	1
血清フェリチン減少	1	(0.1)	1
血清フェリチン増加	1	(0.1)	2
血中インスリン増加	1	(0.1)	1
血中カリウム減少	1	(0.1)	1
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	1
国際標準比増加	1	(0.1)	1
体重増加	1	(0.1)	1
末期肝疾患モデルスコア異常	1	(0.1)	1
末期肝疾患モデルスコア増加	1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	35	(4.4)	42
そう痒症	13	(1.6)	15
脱毛症	8	(1)	8
多汗症	5	(0.6)	6
発疹	3	(0.4)	3
丘疹	2	(0.3)	2
アレルギー性皮膚炎	1	(0.1)	1
汗腺炎	1	(0.1)	1
紅斑	1	(0.1)	1
湿疹	1	(0.1)	1
皮膚炎	1	(0.1)	1
皮膚刺激	1	(0.1)	1
皮膚腫瘤	1	(0.1)	1
敏感肌	1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	19	(2.4)	22
筋肉痛	6	(0.8)	6
筋痙縮	4	(0.5)	4
関節痛	3	(0.4)	3
筋力低下	2	(0.3)	2
筋緊張	1	(0.1)	1
筋骨格系胸痛	1	(0.1)	1
四肢痛	1	(0.1)	2

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
側腹部痛	1	(0.1)	1
背部痛	1	(0.1)	2
傷害、中毒および処置合併症	16	(2)	16
処置による悪心	3	(0.4)	3
過量投与	2	(0.3)	2
偶発的過量投与	2	(0.3)	2
挫傷	2	(0.3)	2
投薬過誤	2	(0.3)	2
企図的製品誤用	1	(0.1)	1
再狭窄	1	(0.1)	1
処置による疼痛	1	(0.1)	1
処置後下痢	1	(0.1)	1
熱傷	1	(0.1)	1
精神障害	15	(1.9)	16
不眠症	8	(1)	8
うつ病	2	(0.3)	2
抑うつ気分	2	(0.3)	2
攻撃性	1	(0.1)	1
神経過敏	1	(0.1)	1
睡眠障害	1	(0.1)	1
適応障害	1	(0.1)	1
感染症および寄生虫症	12	(1.5)	16
胃腸炎	3	(0.4)	3
憩室炎	2	(0.3)	2
尿路感染	2	(0.3)	2
コロナウイルス感染	1	(0.1)	1
咽頭炎	1	(0.1)	1
気管支炎	1	(0.1)	1
細菌性膣症	1	(0.1)	1
耳感染	1	(0.1)	1
上咽頭炎	1	(0.1)	1
膀胱炎	1	(0.1)	3
血管障害	10	(1.3)	10
低血圧	5	(0.6)	5
潮紅	2	(0.3)	2
ほてり	1	(0.1)	1
起立性低血圧	1	(0.1)	1
高血圧	1	(0.1)	1
腎および尿路障害	10	(1.3)	13
腎結石症	2	(0.3)	2
尿管結石症	2	(0.3)	2
急性腎障害	1	(0.1)	1
高窒素血症	1	(0.1)	1
腎尿細管壊死	1	(0.1)	1
水腎症	1	(0.1)	1
蛋白尿	1	(0.1)	1
着色尿	1	(0.1)	1
尿失禁	1	(0.1)	1
頻尿	1	(0.1)	1
慢性腎臓病	1	(0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(0.9)	9
咳嗽	3	(0.4)	3
しゃっくり	2	(0.3)	3
口腔咽頭痛	1	(0.1)	1
口腔咽頭不快感	1	(0.1)	1
鼻閉	1	(0.1)	1
心臓障害	7	(0.9)	9
動悸	4	(0.5)	6
頻脈	2	(0.3)	2
上室性不整脈	1	(0.1)	1
肝胆道系障害	5	(0.6)	6

器官別大分類 基本語	例数	(%)	件数
胆石症	3	(0.4)	3
肝臓痛	1	(0.1)	1
急性胆管炎	1	(0.1)	1
胆道仙痛	1	(0.1)	1
耳および迷路障害	4	(0.5)	4
回転性めまい	3	(0.4)	3
耳鳴	1	(0.1)	1
眼障害	3	(0.4)	3
結膜出血	1	(0.1)	1
複視	1	(0.1)	1
霧視	1	(0.1)	1
外科および内科処置	1	(0.1)	1
薬剤漸増漸減	1	(0.1)	1
血液およびリンパ系障害	1	(0.1)	1
血小板減少症	1	(0.1)	1
生殖系および乳房障害	1	(0.1)	1
勃起不全	1	(0.1)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.1)	1
包茎	1	(0.1)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.1)	1
異所性妊娠	1	(0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.1)	1
甲状腺乳頭癌	1	(0.1)	1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

＜ウゴービ®皮下注SD＞

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認した上で使用すること。

（解説）

本剤はプレフィルド製剤であり、破損や汚染が有害事象につながる恐れがあるため、投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射箇所は毎回変更し、少なくとも前回の注射箇所より2～3cm離すこと。

（解説）

他のGLP-1受容体作動薬製剤と同様に、注射部位は腹部、大腿、上腕である。

本剤での報告はないが、インスリン製剤において、注射箇所を本注意のように変更していた人のほうが、リポハイパートロフィーの発現、高血糖及び予期せぬ低血糖の発現が低く、血糖値のばらつきも小さいとの報告がある[70]。また、リポハイパートロフィーの発現場所に注射した場合、正常場所への注射よりも吸収及び作用が弱く、食後の血糖変動を大きくするとの報告もある[71]。したがって、注射箇所は毎回変更し、前回の注射箇所より2～3cm離すこと。

14.2.2 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

（解説）

本剤は皮下投与製剤であり、静脈内又は筋肉内投与を意図して設計された製剤ではない。本剤の静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していないため、静脈内又は筋肉内投与は行わないこと。

14.2.3 その他

(1)本剤は単回使用の製剤である。

(2)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。

（解説）

本剤は単回使用の製剤である。

また、本剤を0.5mg投与する際に、本剤0.25mg SDを2本用いて投与するなど、本剤複数本を用いた投与は、患者の注射時の手間が増えることや、複数本を用いることにより誤った量を投与することが懸念されるため、複数本を一度に投与することは控えること。

本剤と他の薬剤を混合しないこと。本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがある。

＜ウゴービ®皮下注 MD＞

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認した上で使用すること。

（解説）

「＜ウゴービ®皮下注SD＞ 14.1 薬剤投与前の注意」の項参照のこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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プラスで行っている。
(2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。
(3)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(解説)
(1)本剤は、JIS A型専用注射針との組み合わせで使用すること。
(2)本剤と注射針の装着時に、万一、液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。
(3)注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがある。感染のリスクを考慮し、1本の製剤を複数の患者で共用しないこと。

14.2.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射箇所は毎回変更し、少なくとも前回の注射箇所より2～3cm離すこと。

(解説)
「＜ウゴービ®皮下注SD＞ 14.2.1 投与部位」の項参照のこと。

14.2.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(解説)
「＜ウゴービ®皮下注SD＞ 14.2.2 投与経路」の項参照のこと。

14.2.4 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。

(解説)
(1)本剤と他の薬剤を混合しないこと。本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがある。
(2)注射針を本剤に装着したままの状態で、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、薬液が針先から漏れる可能性がある。そのために、“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じたり、“ワッシャー(円盤)”が外れたり、カートリッジ内に気泡ができたりする。この結果、設定した量の薬液が出なかったりする場合がある。薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。また、注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損のおそれがあったり、針先が変形し、痛みの原因となることがある。感染の原因となることがある。
(3)通常、本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらしたり凍結させるなど保存が適切でなかった場合に液中に塊が生じるおそれがある。また、注射後、注入ボタンを押した状態で針を抜かなかった場合、カートリッジ内に血液が逆流することがある。血液の逆流により液が変色した場合は、使用せず、新しいものに交換すること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)
海外で実施された疫学研究において、NAIONの相対リスクの点推定値は高い傾向にあること、欧州添付文書(SmPC)にはNAIONが注意喚起されていることを踏まえ設定した。
セマグルチド(遺伝子組換え)製剤とNAIONのリスクに関する疫学研究には一定の限界があり、現時点では本剤とNAIONとの因果関係は明確ではない。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット[55]及びマウス[56]における 2 年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量(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 0.5 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。[8.5 参照]

(解説)

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、臨床用量を下回る用量で、甲状腺C細胞腫瘍が認められている。

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

日本人が参加した3つの第III相試験(NN9536-4373、NN9536-4374及びNN9536-4382試験)において、甲状腺髄様癌の報告はない。しかしながら、甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の安全性は確立していない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験 [72]

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

(3)その他の薬理試験 [73]

＜参考＞

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
受容体選択性		BHK細胞	*in vitro*	最大1μmol/L	グルカゴン受容体に対する結合なし
		68種受容体	*in vitro*	10μmol/L	相互作用なし
アテローム性動脈硬化に及ぼす作用	アテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用	雄性LDL受容体ノックアウトマウス(高カロリー食給餌)	皮下	0、0.97、2.9、14.6nmol/kg 1日1回17週間反復投与	胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、0.97nmol/kg以上の群で有意に減少した。試験終了時における体重は、セマグルチド14.6nmol/kg群でのみ有意に減少し、血漿中TG濃度の減少を伴っていた。 大動脈の遺伝子発現解析から、セマグルチド群ではオステオポンチン及びインターロイキン-6(IL-6)mRNAの発現低下が認められた。
		雌性アポリポプロテインEノックアウトマウス(高カロリー食給餌)	皮下	0、0.97、2.9、14.6nmol/kg 1日1回13週間反復投与	胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、セマグルチド0.97nmol/kg以上の群で有意に減少し、試験終了時における体重もセマグルチド0.97nmol/kg以上の群で有意に減少した。血漿中TG濃度は、セマグルチド0.97nmol/kg群で有意に低下した。 大動脈の遺伝子発現解析から、セマグルチド群では白血球動員、接着及び遊走に関与する遺伝子に変動が認められた。

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

(マウス、ラット)[74,75,76,77]

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

(2)反復投与毒性試験

(マウス、ラット、カニクイザル)[78,79,80,81,82,83,84,85]

動物種	投与経路	投与量(mg/kg/日)	投与期間(週)	無毒性量(mg/kg/日)［臨床曝露量比］	主な所見
マウス	皮下	0 0.03 0.09 0.45 2.25	2	＜0.03	薬理作用を介した摂餌量低下、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少 全投与群:甲状腺C細胞の過形成及び副腎被膜下細胞の過形成
	皮下	0 1 3 10	13	＜1	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少及び肝グリコーゲン減少、小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺C細胞過形成、鰓後腺管の拡張、C細胞集簇、血漿中カルシトニン濃度の増加
ラット	皮下	0 0.01 0.05 0.21 0.86	2	0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
	皮下	0 0.01 0.1 0.86	13	0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
	皮下	0 0.03 0.13 0.6	26	0.6 [21]	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
カニクイザル	皮下	0 0.01 0.06 0.21 0.75 (週2回)	2	0.75 (週2回)	特筆すべき所見なし
	皮下	0 0.01 0.1 1.0/0.5 (週2回)	13	0.1 (週2回)	薬理作用を介した尿中電解質濃度及び臓器重量の変化 1.0/0.5 mg/kg群:低体重及び低摂餌量に関連した脱水症状に伴う安楽死処置
	皮下	0 0.01 0.06 0.36 (週2回)	52	0.06 (週2回) [3.6]	薬理作用を介した体重及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿中電解質濃度の変化、臓器重量の変化 0.36 mg/kg群:心臓の左脚ブロック様波形

(3)遺伝毒性試験

(ラット、*in vitro*)[86,87,88,89,90]

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

(4)がん原性試験

(マウス、ラット)[55,56]

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果
マウス	皮下	雄 :0、0.3、1.0、3.0 雌 :0、0.1、0.3、1.0	104週間	甲状腺C細胞腫瘍が全用量で認められた。 無毒性量は雌で0.1mg/kg/日(臨床曝露量比として約1.3倍)未満、雄で0.3mg/kg/日(臨床曝露量比として約3.7倍)未満であった。
ラット	皮下	0、0.0025、0.01、0.025、0.1	104週間	甲状腺C細胞腫瘍が全用量で認められた。 無毒性量は0.0025mg/kg/日(臨床曝露量比として約0.3倍)未満であった。

(5)生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ、カニクイザル)[66,66,67,68]

動物種	試験	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果・結論
ラット	受胎能及び胚・胎児発生(EFD)	皮下	0 0.01 0.03 0.09	雌:交配2週間前～妊娠第17日 雄:交配4週間前～雌の解剖時 (妊娠第20日)	0.03mg/kg/日以上の用量で、胚・胎児の死亡、生育遅延、軽微/重大な骨格及び内臓異常を含む胚毒性を誘発した。 繁殖能及び授受胎能に対する無毒性量は0.09mg/kg/日(臨床曝露量比として約0.9倍)。 EFDに対する無毒性量は0.01mg/kg/日(臨床曝露量比として約0.1倍)。
ウサギ	EFD	皮下	0 0.001 0.0025 0.0075	妊娠6～19日	薬理作用を介した母動物の顕著な体重減少及び着床後胚及び軽微な胎児異常の発生頻度増加が0.0025mg/kg/日以上の用量群で認められた。 無毒性量は0.001mg/kg/日(臨床曝露量比として約0.03倍)。
カニクイザル	EFD	皮下	0 0.015 0.075 0.15 (3日に1回)	妊娠第20～50日	薬理作用を介した母動物の体重減少及び散発的な胎児の異常が0.075mg/kg(3日に1回)以上の群で認められた。 無毒性量は0.015mg/kg(3日に1回)(臨床曝露量比として約0.8倍)。
カニクイザル	EFDならびに出生前及び出生後の発生	皮下	0 0.015 0.075 0.15 (3日に1回)	妊娠第20～140日	0.075mg/kg(3日に1回)以上の群で薬理作用を介した母動物の顕著な体重減少及び早期妊娠損失の増加が認められ、通常よりもやや小さい新生児を出産した。 無毒性量は0.015mg/kg(3日に1回)(臨床曝露量比として約0.5倍)。

(6)局所刺激性試験

(ウサギ、ブタ)[91,92]

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

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

ウゴービ®皮下注SD／ウゴービ®皮下注MD

製　　剤　：　劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有 効 成 分　：　劇薬

2. 有効期間

ウゴービ®皮下注 0.25mg SD	24 ヵ月
ウゴービ®皮下注0.5mg SD	
ウゴービ®皮下注1.0mg SD	
ウゴービ®皮下注1.7mg SD	
ウゴービ®皮下注2.4mg SD	
ウゴービ®皮下注 0.25mg ペン 1.0MD	36 ヵ月
ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD	
ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD	
ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD	
ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD	

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

＜ウゴービ®皮下注SD＞

20. 取扱い上の注意

個装箱等により遮光し、凍結を避け、冷蔵庫（2～8℃）に保管すること。

本剤は遮光保存である。本剤を個装箱から出した場合には確認窓部分が覆われていない。

＜ウゴービ®皮下注MD＞

20. 取扱い上の注意

使用開始後は遮光にて室温（冷蔵庫（2～8℃）も含む）に保管し、6 週間以内に使用すること。

本剤は遮光保存である。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：　あり

くすりのしおり：　あり

その他の患者向け資材

- ウゴービ®取り違え防止に関するお願い（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）
  「Ⅰ. 概要に関する項目　4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと
- 取扱説明書/患者用注意文書
  「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと
- ウゴービ®ダイアリー
  「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと
- ウゴービ®クイックガイド
  「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと
- ウゴービ®治療ガイド
  「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと
- ウゴービ®ムービーガイド
  「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと
- ウゴービ®自己注射ガイド
  「ⅩⅢ. 備考　2. その他の関連資料」の項参照のこと

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2017年12月5日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ウゴービ®皮下注0.25mg SD	2023年3月27日	30500AMX00105000	2023年11月22日	2024年2月22日
ウゴービ®皮下注0.5mg SD		30500AMX00106000		
ウゴービ®皮下注1.0mg SD		30500AMX00107000		
ウゴービ®皮下注1.7mg SD		30500AMX00108000		
ウゴービ®皮下注2.4mg SD		30500AMX00109000		
ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD	2025年1月15日	30700AMX00001000	2025年5月21日	2025年7月18日
ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD		30700AMX00002000		
ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD		30700AMX00003000		
ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD		30700AMX00004000		
ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD		30700AMX00005000		

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

製造販売承認年月日	変更履歴
2026年6月19日	「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎」効能又は効果追加

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈肥満症〉

ウゴービ®皮下注SD：2023年3月27日から2027年3月26日

ウゴービ®皮下注MD：2025年1月15日から2027年3月26日

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

ウゴービ®皮下注（SD・MD共通）：2026年6月19日から2030年6月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肥満症）では、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の68週間を超える使用経験はないことから、本剤の投与は最大68週間とすることとされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ウゴービ®皮下注0.25mg SD	2499418G5023	2499418G5023	199271701	629927101
ウゴービ®皮下注0.5mg SD	2499418G6020	2499418G6020	199272401	629927201
ウゴービ®皮下注1.0mg SD	2499418G7026	2499418G7026	199273101	629927301
ウゴービ®皮下注1.7mg SD	2499418G8022	2499418G8022	199274801	629927401
ウゴービ®皮下注2.4mg SD	2499418G9029	2499418G9029	199275501	629927501
ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD	2499418P1028	2499418P1028	199348601	629934801
ウゴービ®皮下注0.5mgペン 2.0MD	2499418P2024	2499418P2024	199349301	629934901
ウゴービ®皮下注1.0mgペン 4.0MD	2499418P3020	2499418P3020	199350901	629935001
ウゴービ®皮下注1.7mgペン 6.8MD	2499418P4027	2499418P4027	199351601	629935101
ウゴービ®皮下注2.4mgペン 9.6MD	2499418P5023	2499418P5023	199352301	629935201

14. 保険給付上の注意

令和5年11月21日付保医発1121第1号厚生労働省保険局医療課長通知（「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」）に以下の留意事項が示されている。

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(1) ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD 及び同皮下注2.4mg SD

① 本製剤はグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストであり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

令和7年5月20日付保医発0520第1号厚生労働省保険局医療課長通知(「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について」)に以下の留意事項が示されている。
5 関係通知の一部改正について
(8)「使用薬剤の薬価(薬価基準)等の一部改正について」(令和5年11月21日付け保医発第1121号1号)の記の4の(1)中「ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD 及び同皮下注2.4mg SD」を「ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mgSD、同皮下注2.4mg SD、同皮下注0.25mgペン 1.0MD、同皮下注0.5mgペン 2.0MD、同皮下注1.0mgペン 4.0MD、同皮下注ウゴービ皮下注1.7mgペン 6.8MD 及び同皮下注2.4mgペン 9.6MD」に改め、②を次のように改め、②の次に③を加える。
② ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD 及び同皮下注2.4mg SDは針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。
③ ウゴービ皮下注 0.25mg ペン 1.0MD、同皮下注 0.5mg ペン 2.0MD、同皮下注 1.0mg ペン 4.0MD、同皮下注ウゴービ皮下注 1.7mg ペン 6.8MD 及び同皮下注 2.4mg ペン 9.6MD は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。
(9)「肥満症の効能又は効果を有するセマグルチド(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」(令和5年11月21日付け保医発1121第2号)の記の(1)中「ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD 及び同皮下注2.4mg SD」を「ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD、同皮下注2.4mg SD、同皮下注0.25mgペン 1.0MD、同皮下注0.5mgペン 2.0MD、同皮下注1.0mgペン 4.0MD、同皮下注ウゴービ皮下注1.7mgペン 6.8MD 及び同皮下注2.4mgペン 9.6MD」に改める。

〈肥満症〉
令和5年11月21日付保医発1121第2号厚生労働省保険局医療課長通知(「肥満症の効能又は効果を有するセマグルチド(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」)に以下の留意事項が示されている。

(1) ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD及び同皮下注2.4mg SDについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製剤の効能又は効果は、
「肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが27kg/m^2以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・BMIが35kg/m^2以上」
とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

(3) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
① 次に掲げる標榜診療科名のうち該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものをすべて記載)
ア 内科
イ 循環器内科
ウ 内分泌内科
エ 代謝内科
オ 糖尿病内科

② 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件カ」から「施設要件サ」までのうち該当するものを記載)及び「施設要件キ」、「施設要件ケ」又は「施設要件サ」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
カ 日本循環器学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
キ 日本循環器学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ク 日本糖尿病学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ケ 日本糖尿病学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
コ 日本内分泌学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
サ 日本内分泌学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる

③ 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件シ」から「施設要件セ」までのうち該当するものを記載)
シ 日本循環器学会の教育研修施設
ス 日本糖尿病学会の教育研修施設
セ 日本内分泌学会の教育研修施設

④ 常勤の管理栄養士の免許証番号

⑤ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)
ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の診療に5年以上の臨床研修を有していること。
イ 医師免許取得後、満7年以上の臨床経験を有し、そのうち5年以上は高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。

⑥ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ウ」から「医師要件オ」までのうち該当するものをすべて記載)
ウ 日本循環器学会の専門医
エ 日本糖尿病学会の専門医
オ 日本内分泌学会の専門医

⑦ 次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの(「患者要件ア」～「患者要件ウ」までのうち該当するものをすべて記載)
ア 高血圧
イ 脂質異常症
ウ 2型糖尿病

⑧ 次に掲げる患者の要件のうち、該当するもの(「患者要件エ」又は「患者要件オ」と記載)
エ BMIが27kg/m^2以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
オ BMIが35kg/m^2以上

⑨ (3)⑧の「患者要件エ」に該当する場合は、次に掲げる肥満に関連する健康障害のうち、該当するもの(「患者要件カ」～「患者要件タ」までのうち該当するものをすべて記載)
カ 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など)
キ 脂質異常症
ク 高血圧
ケ 高尿酸血症・痛風
コ 冠動脈疾患
サ 脳梗塞
シ 非アルコール性脂肪性肝疾患
ス 月経異常・不妊
セ 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群
ソ 運動器疾患
タ 肥満関連腎臓病

⑩ 食事療法・運動療法に係る治療計画を作成した年月日

⑪ (3)⑩の治療計画に基づく食事療法において、管理栄養士による栄養指導を少なくとも6か月以上受けたことがわかるすべての年月日

⑫ 合併している高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病に対して投与中のすべての医薬品名

⑬ 本製剤による治療計画(68週以内に投与を中止する計画であること)を作成した年月日

(4) 本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
① 本製剤投与中、管理栄養士による栄養指導を受けた直近の年月日。

② 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。

③ 次に掲げるすべての項目の直近の測定値及び測定年月日並びに改善傾向が認められた旨
ア 体重
イ 血糖
ウ 血圧
エ 脂質

(5) 本製剤の中止後に肥満症の悪化が認められ、本製剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法を実施しても、本製剤の再投与が必要と判断された場合は、再投与の開始日に次の

事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。また、再投与後の継続投与に当たっては、(4)に対応すること。
① 本製剤の投与を中止した年月日

② 本製剤の中止後に改めて食事療法・運動療法に係る治療計画を作成した年月日

③ (5)②の治療計画に基づく食事療法において、管理栄養士による栄養指導を少なくとも6か月以上受けたことがわかるすべての年月日

④ (5)②の治療計画に基づく食事療法・運動療法を6か月間行う前に、やむを得ず本製剤の投与を再開する場合はその理由

⑤ 改めて本製剤による治療計画(68週以内に投与を中止する計画であること)を作成した年月日

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉
令和8年6月19日付保医発0619第3号厚生労働省保険局医療課長通知(「代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果を有するセマグルチド(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」)に以下の留意事項が示されている。

(1) ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD、同皮下注2.4mg SD、同皮下注0.25mgペン 1.0MD、同皮下注0.5mgペン 2.0MD、同皮下注1.0mgペン 4.0MD、同皮下注1.7mgペン 6.8MD及び同皮下注2.4mgペン 9.6MDについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製剤の効能又は効果は、
「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎
ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。」
とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

(3) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
① 次に掲げる標榜診療科名のうち該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものをすべて記載)
ア 消化器内科
イ 肝臓内科
ウ 内科

② 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件エ」から「施設要件キ」までのうち該当するもの及び「施設要件ク」から「施設要件ス」までのうち該当するものを記載)
なお、「施設要件オ」、「施設要件キ」、「施設要件ケ」、「施設要件サ」又は「施設要件ス」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
エ 日本肝臓学会の肝臓専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
オ 日本肝臓学会の肝臓専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
カ 日本消化器病学会の消化器病専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
キ 日本消化器病学会の消化器病専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ク 日本内分泌学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ケ 日本内分泌学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
コ 日本糖尿病学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
サ 日本糖尿病学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
シ 日本循環器学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ス 日本循環器学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる

③ 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件セ」から「施設要件ツ」までのうち該当するものを記載)
セ 日本肝臓学会の教育研修施設
ソ 日本消化器病学会の教育研修施設
タ 日本内分泌学会の教育研修施設
チ 日本糖尿病学会の教育研修施設
ツ 日本循環器学会の教育研修施設

④ 常勤の管理栄養士の免許証番号

⑤ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又

は「医師要件イ」と記載）
ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、代謝機能障害関連脂肪肝炎（以下、「MASH」という。）又は非アルコール性脂肪肝炎（以下、「NASH」という。）の診療を5年以上行っていること。
イ 医師免許取得後、満7年以上の臨床経験を有し、そのうち5年以上はMASH又はNASHの臨床研修を行っていること。

⑥ 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ウ」から「医師要件キ」までのうち該当するものをすべて記載）
ウ 日本肝臓学会の肝臓専門医
エ 日本消化器病学会の消化器病専門医
オ 日本内分泌学会の専門医
カ 日本糖尿病学会の専門医
キ 日本循環器学会の専門医

⑦ 次に掲げる患者の要件のすべてに該当する旨（「患者要件ア及びイ」と記載）
ア 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎（ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。）の患者
イ NASH CRN分類に基づく肝線維化ステージがF2又はF3に線維化が進行した患者

⑧ 患者のBMIの数値

(4) 最適使用推進ガイドラインにおいて、「19.0 kg/m^2以上BMI 23.0 kg/m^2未満の患者への適用を考慮する場合は、MASHに関する最新の診療ガイドラインを参考に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、患者に説明した上で、その必要性を慎重に判断すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(5) 本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
① 本製剤投与中、管理栄養士又は主治医（(3)⑥の「医師要件ウ」又は「医師要件エ」に該当する学会専門医に限る。）による栄養指導を受けた直近の年月日。

② 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。

③ 肝臓の状態（肝硬変の有無、肝酵素、肝硬度等）及び代謝関連指標（体重、血糖、血圧、脂質等）の確認を行った直近の年月日

(6) 本製剤の投与中止後に肝線維化の状態の悪化が認められ、本製剤の再投与が必要と判断された場合は、再投与の開始日に次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。また、再投与後の継続投与に当たっては、(5)に対応すること。
① NASH CRN分類に基づく肝線維化ステージがF2又はF3に線維化が進行したことを確認した年月日

ＸⅠ．文献

1．引用文献一覧

1	Lau J, et al.: J Med Chem. 2015;58(18):7370-80 (PMID: 26308095)
2	日本肥満学会.肥満症診療ガイドライン.ライフサイエンス出版.2022 年 12 月
3	Aune D., et al.: BMJ. 2016;353:i2156 (PMID:27146380)
4	Zheng W., et al.: N Engl J Med. 2011;364(8):719-29 (PMID:21345101)
5	Sasazuki S., et al.: J Epidemiol. 2011;21(6):417-30 (PMID:21908941)
6	Yang JJ., et al.: Arch Med Res. 2007;38(3):337-44 (PMID:17350486)
7	Cui R., et al.: Stroke. 2005;36:1377-82 (PMID:15920029)
8	Takeuchi H., et al.: Hypertens Res. 2005; 28: 203-8 (PMID:16097362)
9	日本肥満学会.肥満症診療ガイドライン.ライフサイエンス出版.2016 年 4 月
10	Hagström H, et al.: J Hepatol. 2024;80(2):e76-e7. (PMID: 37678723)
11	Younossi ZM, et al.: J Hepatol. 2024;80(5):694-701. (PMID: 38286339)
12	Song SJ, et al: J Hepatol. 2024;80(2):e54-e6. (PMID: 37541393)
13	Kamada Y, et al: Gastro Hep Adv. 2024;3(8):1148-56. (PMID: 39559296)
14	日本消化器病学会・日本肝臓学会.NASH 診療ガイドライン 2020.南江堂.2020 年 11 月
15	Cusi K, et al: Endocr Pract. 2022;28(5):528-62. (PMID: 35569886)
16	Parthasarathy G, et al: Hepatol Commun. 2020;4(4):478-92. (PMID: 32258944)
17	EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Obes Facts. 2024;17(4):374-444. (PMID: 38852583)
18	社内資料:2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD 2.7.2.3
19	社内資料:第 1 相臨床試験(NN9535-3652)(2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD 2.7.6.4)
20	Kadowaki T et al.: Lancet DE. 2022;10(3):193-206 (PMID:35131037)
	社内資料:第 3 相臨床試験(NN9536-4382)(2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD2.7.3, CTD2.7.4)
21	Wilding JPH et al.: N Engl J Med. 2021;384:989-1002 (PMID: 33567185)
	社内資料:第 3 相臨床試験(NN9536-4373)(2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD2.7.3, CTD2.7.4)
22	Davies M et al.: Lancet. 2021;397(10278):971-84 (PMID: 33667417)
	社内資料:第 3 相臨床試験(NN9536-4374)(2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD2.7.3, CTD2.7.4)
23	Sanyal AJ, et al.: N Engl J Med. 2025 ;392(21):2089-2099. (PMID: 40305708)
	社内資料:第 3 相臨床試験(NN9931-4553)(2026 年 6 月 19 日承認, ウゴービ®皮下注 SD/MD, CTD2.7.3, CTD2.7.4)
24	Lincoff MA, et al.: N Engl J Med 2023;389(24):2221-32 (PMID 37952131)
	社内資料:第 3 相臨床試験 (EX9536-4388)
25	日本肝臓学会.肝生検ガイダンス.南江堂.2024 年 5 月
26	Rockey DC, et al.: Hepatology. 2009;49(3):1017-44. (PMID: 19243014)
27	de Franchis R, et al.: J Hepatol. 2022;76(4):959-974. (PMID: 35120736)
28	Fujii H, et al.: Hepatol Res. 2023;53(5):391-400. (PMID: 36707103)
29	Gabery S., et al.: JCI insight. 2020;5(6) e133429. (PMID: 32213703)
30	社内資料:*In vitro* pharmacological receptor characterisation of semaglutide compared to GLP-1 and liraglutide. (Alal15468-086)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2)
31	社内資料:db/db マウスにおける体重、摂餌量、血糖及びβ細胞容積ならびに機能への影響(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.2.3)
32	社内資料:摘出灌流ラット膵臓からのインスリン分泌(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.1.2)
33	社内資料:ミニブタのインスリン分泌に及ぼす薬理作用持続時間の検討(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.2.4)
34	社内資料:肥満ラットにおける体重、摂餌量及び食餌嗜好性に及ぼす影響(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.3.1)
35	社内資料:げっ歯類の脳へのセマグルチドの到達性(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.3.2)
36	社内資料:若齢未成熟 LYD ブタの摂餌量に及ぼす効果(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.3.6)
37	社内資料 (2026 年 6 月 19 日承認, ウゴービ®皮下注 SD/MD, CTD2.6.2.1)
38	Rakipovski G, et al.: JACC Basic Transl Sci. 2018;3(6):844-57. (PMID:30623143)

39	GAN DIO-NASH(高脂肪、高果糖、高コレステロール)食を与えた雄性 C57BL/6 マウスにおける NASH 関連パラメータに対するセマグルチドの効果(2026 年 6 月 19 日承認, ウゴービ®皮下注 SD/MD, CTD2.6.2.2.2)
40	CDAA-HFD(コリン欠乏 L-アミノ酸制限高脂肪食)を与えた雄性 C57BL/6 マウスモデルにおける NASH 関連パラメータに対するセマグルチドの効果(2026 年 6 月 19 日承認, ウゴービ®皮下注 SD/MD, CTD2.6.2.2.2)
41	社内資料:第 1 相臨床試験(NN9536-4590)(2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD 2.7.6.1)
42	社内資料:第 1 相臨床試験(NN9535-4588) (2023 年 3 月 27 日承認, ウゴービ®皮下注 SD, CTD2.7.6.2)
43	社内資料:第 1 相臨床試験(NN9536-4649)(2025 年 1 月 15 日承認, ウゴービ®皮下注 MD, CTD 2.7.6.1)
44	社内資料:第 1 相臨床試験(NN9535-3687) (2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
45	社内資料:授乳ラットを用いた乳汁中排泄試験(NN213315) (2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
46	Marbury TC, et al.:Clin Pharmacokinet. 2017;56(11):1381-1390 (PMID: 28349386)
47	Jensen L, et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):998-1005 (PMID: 29205786)
48	Jensen L, et al.:Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41 (PMID: 28323117)
49	社内資料:酵素誘導(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
50	社内資料:酵素阻害(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
51	社内資料:ラットを用いた排泄試験(NN207265)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
52	社内資料:カニクイザルを用いた排泄試験(NN208349)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
53	社内資料:トランスポーター阻害(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
54	日本糖尿病学会編・著:糖尿病治療ガイド 2022-2023. 67
55	社内資料:ラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.5)
56	社内資料:マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.5)
57	Keller J, et al. : Regulatory peptides. 2012;179(1-3):77-83. (PMID: 22960288)
58	Bonnie C Shaddinger, et al. : J Clin Pharmacol. 2017;57(10):1322-9. (PMID: 28543352)
59	He L, et al. : JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-9 (PMID :35344001)
60	Faillie,JL, et al. : JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-81 (PMID: 27478902)
61	Gudin B, Ladhari C, Robin P, Laroche ML, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. : Therapie. 2020;75(6):641-7 (PMID:32418731)
62	Bennett D, Davé S, Sakaguchi M, Chang CH, Dolin P. : Diabetol Int. 2016;7(4):375-83 (PMID:30603289)
63	Wu T, Zhang, Y., Shi, Y. et al. : Clin Drug Investig. 2022;42:965-75 (PMID:36175609)
64	Kindel TL .et al.: Surg Endosc. 2025;39:180-3 (PMID:39370500)
65	Silveira SQ, et al.: J Clin Anesth. 2023;87:111091 (PMID:36870274)
66	社内資料:ラットを用いた受胎能及び EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.1)
67	社内資料:ウサギを用いた EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
68	社内資料:カニクイザルを用いた EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3)
69	社内資料:カニクイザルを用いた EFD 及び PPND 試験(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3)
70	Frid A H. et al:Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1224-1230 (PMID: 27594186)
71	Famulla S., et al.:Diabetes Care. 2016;39(9):1486-1492 (PMID: 27411698)
72	社内資料:安全性薬理試験(NN206443、NN206518、NN206446、NN206445、NN206442、NN207288、NN206444) (2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.4)
73	社内資料:副次的薬理試験(LEri16090-035, AA93698, GuRa150803, BidR150901)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.3)
74	社内資料:マウスを用いた単回皮下投与毒性試験(NN206524)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
75	社内資料:マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験(NN207117)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
76	社内資料:ラットを用いた単回皮下投与毒性試験(NN206523)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
77	社内資料:ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験(NN207114)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
78	社内資料:マウスを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験(NN206447)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3)

79	社内資料:マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(NN206663)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3)
80	社内資料:ラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験(NN206448)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
81	社内資料:ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(NN206662)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
82	社内資料:ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験(NN207377)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
83	社内資料:サルを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験(NN206449)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
84	社内資料:サルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(NN206450)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
85	社内資料:サルを用いた 52 週間反復皮下投与毒性試験(NN207288)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
86	社内資料:*in vitro* 復帰突然変異試験(NN206415)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
87	社内資料:*in vitro* 復帰突然変異試験(NN210193)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
88	社内資料:*in vitro* 染色体異常試験(NN206417)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
89	社内資料:*in vitro* 染色体異常試験(NN210194)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
90	社内資料:ラットを用いた小核試験(NN206409)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
91	社内資料:ウサギを用いた筋肉内、動脈内及び静脈内投与局所刺激性試験(NN212073)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.7)
92	社内資料:ブタを用いた皮下投与局所刺激性試験(NN206664)(2018 年 3 月 23 日承認, オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当しない

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026 年 6 月時点において、世界 67 ヵ国（米国、デンマーク、ノルウェー、ドイツ、英国、カナダ、オーストラリア等）で販売されている。

(1)米国の添付文書(2026 年 3 月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2021年
販売名	WEGOVY®	剤形規格	Injection: clear, colorless solution supplied in prefilled, single-dose pens in the following strengths: ・ 0.25 mg/ 0.5 mL ・ 0.5 mg/ 0.5 mL ・ 1 mg/ 0.5 mL ・ 1.7 mg/ 0.75 mL ・ 2.4 mg/ 0.75 mL ・ 7.2 mg/ 0.75 mL (WEGOVY HD)
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE WEGOVY injection is indicated in combination with a reduced calorie diet and increased physical activity: ・ To reduce the risk of major adverse cardiovascular (CV) events (CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) in adults with established CV disease and either obesity or overweight. ・ To reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in: ・ Adults and pediatric patients aged 12 years and older with obesity. ・ Adults with overweight in the presence of at least one weight-related comorbid condition. ・ For the treatment of noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), formerly known as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), with moderate to advanced liver fibrosis (consistent with stages F2 to F3 fibrosis) in adults. The indication is approved under accelerated approval based on improvement of MASH and fibrosis *[see Clinical Studies (14.4)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon the verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. WEGOVY tablets are indicated in combination with a reduced calorie diet and increased physical activity: ・ To reduce the risk of major adverse CV events (CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) in adults with established CV disease and either obesity or overweight. ・ To reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in adults with obesity, or in adults with overweight in the presence of at least one weight-related comorbid condition. Limitations of Use Concomitant use of WEGOVY (semaglutide) tablets or WEGOVY (semaglutide) injection with other semaglutide-containing products or with any other GLP-1 receptor agonist is not recommended.		
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Monitoring and Administration Instructions In patients with diabetes mellitus, monitor blood glucose prior to starting WEGOVY and during WEGOVY treatment *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. Administer WEGOVY in combination with a reduced-calorie diet and increased physical activity. WEGOVY Injection ・ Prior to initiation of WEGOVY injection, train patients on proper injection technique. Refer to the accompanying Instructions for Use for complete administration instructions with illustrations. ・ Visually inspect the WEGOVY injection prior to each administration. Only use if the solution is clear, colorless, and contains no particles. ・ Administer WEGOVY injection once weekly, on the same day each week, at any time of day, with or without meals. ・ Inject WEGOVY subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm. The time of day and the injection site can be changed without the need for a dosage modification. WEGOVY Tablets ・ Take one WEGOVY tablet orally once daily on an empty stomach in the morning with water (up to 4 ounces). Do not take WEGOVY tablets with other liquids besides water *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. ・ Do not take more than one tablet per day. ・ Swallow tablets whole. Do not split, crush, chew or dissolve in any solution.		

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

2.2 Recommended Dosage for WEGOVY Injection

Recommended Starting Dosage and Dosage Escalation of WEGOVY Injection for All Approved Indications

· The recommended starting dosage of WEGOVY injection is 0.25 mg administered subcutaneously once weekly.

· Follow the dosage escalation in **Table 1** to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.

· If patients do not tolerate a dose during dosage escalation, consider delaying dosage escalation for 4 weeks.

Table 1. Recommended Starting Dosage and Dosage Escalation of WEGOVY Injection for All Approved Indications in Adults and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older

	Weeks	Once-weekly Subcutaneous Injection Dosage
Starting Dosage	1 through 4	0.25 mg
Dosage Escalation	5 through 8	0.5 mg
	9 through 12	1 mg
	13 through 16	1.7 mg
Maintenance Dosage	17 and onward	See the indication below for the recommended maintenance dosage(s)

Recommended Maintenance Dosage of WEGOVY Injection for All Approved Indications

Cardiovascular Risk Reduction in Adults

· The maintenance dosage of WEGOVY injection for cardiovascular risk reduction in adults is either 2.4 mg (recommended) or 1.7 mg once weekly.

· Consider treatment response and tolerability when selecting the maintenance dosage *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.1)]*.

Weight Reduction in Adults

· The maintenance dosage of WEGOVY for weight reduction in adults is either 1.7 mg or 2.4 mg (recommended) injected subcutaneously once weekly.

· For patients who tolerate the 2.4 mg dosage for at least 4 weeks and additional weight reduction is clinically indicated, the dosage may be increased to a maximum dosage of 7.2 mg subcutaneously once weekly.

· Consider treatment response and tolerability when selecting the maintenance dosage *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.2)]*.

Weight Reduction in Pediatric Patients Aged 12 Years and Older

· The maintenance dosage of WEGOVY injection for weight reduction in pediatric patients aged 12 years and older is either 2.4 mg (recommended) or 1.7 mg once weekly

· Consider treatment response and tolerability when selecting the maintenance dosage *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.3)]*.

Noncirrhotic MASH with Moderate to Advanced Liver Fibrosis in Adults

· The recommended maintenance dosage of WEGOVY injection for the treatment of noncirrhotic MASH with moderate to advanced liver fibrosis in adults is 2.4 mg injected subcutaneously once weekly. If patients do not tolerate the maintenance dosage of 2.4 mg once weekly, the dosage can be decreased to 1.7 mg once weekly. Consider reescalation to 2.4 mg once weekly *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.4)]*.

2.3 Recommended Dosage for WEGOVY Tablets

Recommended Dosage of WEGOVY Tablets for Cardiovascular Risk Reduction or Weight Reduction in Adults

· The recommended starting dosage of WEGOVY tablets is 1.5 mg taken orally once daily. Follow the dosage escalation in **Table 2** to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.

· If patients do not tolerate a dose during dosage escalation, consider delaying dosage escalation.

· The recommended maintenance dosage of WEGOVY tablets is 25 mg orally once daily.

	· If patients do not tolerate the 25 mg once daily maintenance dosage, consider switching to WEGOVY injection 1.7 mg once weekly *[see Dosage and Administration (2.5)]*. **Table 2. Recommended Dosage of WEGOVY Tablets for Cardiovascular Risk Reduction or Weight Reduction in Adults** Days / Once Daily Tablet Dosage Starting Dosage: 1 through 30: 1.5 mg Dosage Escalation: 31 through 60: 4 mg Dosage Escalation: 61 through 90: 9 mg Maintenance Dosage: 91 and onward: 25 mg **2.4 Recommendations Regarding Missed Dose(s)** WEGOVY Injection · If one dose of WEGOVY injection is missed and the next scheduled dose is: · More than 2 days away, administer WEGOVY injection as soon as possible. · Less than 2 days away do not administer the WEGOVY injection dose. Resume dosing on the regularly scheduled day of the week. · If 2 or more consecutive doses of WEGOVY injection are missed, resume dosing as scheduled or, if needed, reinitiate WEGOVY injection and follow the dose escalation schedule, which may reduce the occurrence of gastrointestinal adverse reactions associated with reinitiation of treatment *[see Dosage and Administration (2.2)]*. WEGOVY Tablets If a dose of WEGOVY tablets is missed, skip the missed dose and take the next dose the following day. **2.5 Switching Between WEGOVY Injection and WEGOVY Tablets** Switching from WEGOVY Injection to WEGOVY Tablets · Patients taking WEGOVY 2.4 mg injection for cardiovascular risk reduction or weight reduction in adults may switch to WEGOVY 25 mg tablets. · One week after discontinuing WEGOVY 2.4 mg injection, initiate 25 mg of WEGOVY tablets orally once daily. Switching from WEGOVY Tablets to WEGOVY Injection · Patients may switch from WEGOVY 25 mg tablets to WEGOVY injection. · The day after discontinuing WEGOVY tablets 25 mg once daily, initiate WEGOVY 2.4 mg subcutaneous injection once weekly. For patients who do not tolerate WEGOVY 25 mg tablets, consider switching to WEGOVY 1.7 mg injection. · If additional weight reduction is needed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with WEGOVY 25 mg tablets, consider switching to WEGOVY 1.7 mg injection and follow the recommended dosage escalation for WEGOVY injection *[see Dosage and Administration (2.2), Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

(2)欧州の添付文書(SPC)(2026 年 3 月)

〈肥満症〉

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2022年
販売名	Wegovy 0.25 mg solution for injection in pre-filled pen Wegovy 0.5 mg solution for injection in pre-filled pen Wegovy 1 mg solution for injection in pre-filled pen Wegovy 1.7 mg solution for injection in pre-filled pen Wegovy 2.4 mg solution for injection in pre-filled pen Wegovy 0.25 mg FlexTouch solution for injection in pre-filled pen Wegovy 0.5 mg FlexTouch solution for injection in pre-filled pen Wegovy 1 mg FlexTouch solution for injection in pre-filled pen Wegovy 1.7 mg FlexTouch solution for injection in pre-filled pen Wegovy 2.4 mg FlexTouch solution for injection in pre-filled pen	剤形規格	Pre-filled pen, single-dose 0.25 mg/0.5 mL 0.5 mg/0.5 mL 1 mg/0.5 mL 1.7 mg/0.75 mL 2.4 mg/0.75 mL Pre-filled pen, FlexTouch 1 mg/1.5 mL 2 mg/1.5 mL, 2 mg/3 mL 4 mg/3 mL 6.8 mg/3 mL 9.6 mg/3 mL

効能又は効果

4.1 Therapeutic indications

Adults

Wegovy is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of

- ≥30 kg/m^2 (obesity), or
- ≥27 kg/m^2 to <30 kg/m^2 (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity e.g. dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or cardiovascular disease.

For trial results with respect to cardiovascular risk reduction, obesity-related heart failure, and populations studied, see section 5.1.

Adolescents (≥12 years)

Wegovy is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adolescents ages 12 years and above with

- obesity* and
- body weight above 60 kg.

Treatment with Wegovy should be discontinued and re-evaluated if adolescent patients have not reduced their BMI by at least 5% after 12 weeks on the 2.4 mg or maximum tolerated dose.

*Obesity (BMI ≥95th percentile) as defined on sex- and age-specific BMI growth charts (CDC.gov) (see Table 1).

Table 1 BMI cut-off points for obesity (≥95th percentile) by sex and age for paediatric patients aged 12 and older (CDC criteria)

Age (years)	BMI (kg/m^2) at 95% Percentile	
	Males	Females
12	24.2	25.2
12.5	24.7	25.7
13	25.1	26.3
13.5	25.6	26.8
14	26.0	27.2
14.5	26.4	27.7
15	26.8	28.1
15.5	27.2	28.5
16	27.5	28.9
16.5	27.9	29.3
17	28.2	29.6
17.5	28.6	30

用法及び用量

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The maintenance dose of semaglutide 2.4 mg once-weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg. To reduce the likelihood of gastrointestinal symptoms, the dose should be escalated over a 16-week period to a maintenance dose of 2.4 mg once weekly (see Table 2).

If needed, the dose can be increased to 7.2 mg once weekly after a minimum of 4 weeks on the 2.4 mg dose in adults with BMI ≥ 30 kg/m^2 at treatment initiation.

If no additional clinical improvement in body weight is observed with the 7.2 mg, lower the dose to 2.4 mg once weekly.

In case of significant gastrointestinal symptoms, consider delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved.

Table 2 Dose escalation schedule

Dose escalation	Weekly dose
Week 1-4	0.25 mg
Week 5-8	0.5 mg
Week 9-12	1 mg
Week 13-16	1.7 mg
Maintenance dose	2.4 mg
Maintenance dose	7.2 mg

	Adolescents For adolescents ages 12 years and above, the same dose escalation schedule as for adults should be applied (see Table 2). The dose should be increased until 2.4 mg (maintenance dose) or maximum tolerated dose has been reached. Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended. *Patients with type 2 diabetes* When initiating semaglutide in patients with type 2 diabetes, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycaemia, see section 4.4. *Missed dose* If a dose is missed, it should be administered as soon as possible and within 5 days after the missed dose. If more than 5 days have passed, the missed dose should be skipped, and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule. If more doses are missed, reducing the starting dose for re-initiation should be considered. *Special populations* *Elderly (≥65 years old)* No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥85 years of age is limited. *Patients with renal impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe renal impairment is limited. Semaglutide is not recommended for use in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73m^2) including patients with end-stage renal disease (see sections 4.4, 4.8 and 5.2). *Patients with hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe hepatic impairment is limited. Semaglutide is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment and should be used cautiously in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). *Paediatric population* No dose adjustment is required for adolescents ages 12 years and above. Doses above 2.4 mg are not recommended. The safety and efficacy of semaglutide in children below 12 years of age have not been established. Method of administration Subcutaneous use. Wegovy is administered once weekly at any time of the day, with or without meals. It is to be injected subcutaneously in the abdomen, in the thigh or in the upper arm. The injection site can be changed. It should not be administered intravenously or intramuscularly. For the 7.2 mg dose, inject three doses of 2.4 mg one after each other. The injections can be administered in the same body area but should be at least 5 cm apart. The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the time between doses is at least 3 days (>72 hours). After selecting a new dosing day, once-weekly dosing should be continued. When administering Wegovy pre-filled pen for single use, the pen should be pressed firmly against the skin until the yellow bar has stopped moving. The injection takes about 5-10 seconds. Patients should be advised to read the instruction for use included in the package leaflet carefully before administering the medicinal product. For further information before administration see section 6.6.

<代謝機能障害関連脂肪肝炎>

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	未発売
販売名	Kayshild 0.25 mg solution for injection in pre-filled pen Kayshild 0.5 mg solution for injection in pre-filled pen Kayshild 1 mg solution for injection in pre-filled pen Kayshild 1.7 mg solution for injection in pre-filled pen Kayshild 2.4 mg solution for injection in pre-filled pen	剤形規格	1 mg/1.5 mL 2 mg/3 mL 4 mg/3 mL 6.8 mg/3 mL 9.6 mg/3 mL

効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Kayshild is indicated in conjunction with diet and exercise for the treatment of adults with noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) with moderate to advanced liver fibrosis (fibrosis stages F2 to F3).
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Posology The maintenance dose of semaglutide 2.4 mg once weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg. To reduce the likelihood of gastrointestinal symptoms, the dose should be escalated over a 16-week period to a maintenance dose of 2.4 mg once weekly (see Table 1). In case of significant gastrointestinal symptoms, consider delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved. When symptoms have improved, attempt to re-escalate the dose. **Table 1 Dose escalation schedule** Dose escalation / Weekly dose Week 1-4 / 0.25 mg Week 5-8 / 0.5 mg Week 9-12 / 1 mg Week 13-16 / 1.7 mg **Maintenance dose** / 2.4 mg Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended. *Patients with type 2 diabetes* When initiating semaglutide in patients with type 2 diabetes, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycaemia, see section 4.4. *Missed dose* If a dose is missed, it should be administered as soon as possible and within 5 days after the missed dose. If more than 5 days have passed, the missed dose should be skipped, and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once-weekly dosing schedule. If more doses are missed, reducing the starting dose for re-initiation should be considered. *Special populations* *Elderly* No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥75 years of age is limited. *Renal impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe renal impairment is limited. Semaglutide is not recommended for use in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73m^2) including patients with end-stage renal disease (see sections 4.4, 4.8 and 5.2). *Hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment is limited. Semaglutide is not recommended to be initiated for use in patients with severe hepatic impairment and should be used cautiously in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). In patients with MASH and preserved hepatic function the safety profile is well established (see section 4.8). There is limited experience in patients with MASH and F4c (Child-Pugh A), however with similar safety results as in studies in patients with preserved hepatic function. There is no experience in patients with MASH and moderate or severe hepatic impairment. *Paediatric population* The safety and efficacy of Kayshild in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available. Method of administration Subcutaneous use. Kayshild is administered once weekly at any time of the day, with or without meals. It is to be injected subcutaneously in the abdomen, in the thigh or in the upper arm. The injection site can

	be changed. It should not be administered intravenously or intramuscularly. The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the time between two doses is at least 3 days (>72 hours). After selecting a new dosing day, once-weekly dosing should be continued. Patients should be advised to read carefully the instruction for use included in the package leaflet before administering the medicinal product. For further information before administration see section 6.6.

本邦における効能又は効果、用法及び用量

＜ウゴービ®皮下注 SD／ウゴービ®皮下注 MD＞

効能又は効果	:	肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・ BMIが27kg/m^{2}以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ・ BMIが35kg/m^{2}以上 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。
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0.25mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量し、以降は2.4mgを週1回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2026年3月)	**8.1 Pregnancy** Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to WEGOVY during pregnancy. Pregnant women exposed to WEGOVY and healthcare providers are encouraged to contact Novo Nordisk at 1-877-390-2760 or www.wegovypregnancyregistry.com. Risk Summary Based on animal reproduction studies, there may be potential risks to the fetus from exposure to semaglutide during pregnancy. Available pharmacovigilance data and data from clinical trials with WEGOVY use in pregnant patients are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Weight loss offers no benefit to a pregnant patient and may cause fetal harm. When a pregnancy is recognized, advise the pregnant patient of the risk to a fetus. Discontinue WEGOVY in pregnant patients who are using it for weight reduction *(see Clinical Considerations)*. There may be risks to the mother and fetus related to underlying MASH with advanced liver fibrosis (see *Clinical Considerations*). Whether WEGOVY treatment during pregnancy reduces these risks is unknown. WEGOVY for the treatment of MASH with advanced liver fibrosis 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 clinically relevant maternal exposures at the maximum recommended human dose (MRHD) of WEGOVY subcutaneous injection 7.2 mg/week, based on AUC. In pregnant rabbits and cynomolgus monkeys administered semaglutide during organogenesis, early pregnancy losses and structural abnormalities were observed in rabbits and monkeys at clinically relevant exposures. These findings coincided with a marked maternal body weight loss in both animal species (see *Data*). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/fetal Risk:* Appropriate weight gain based on pre-pregnancy weight is currently recommended for all pregnant patients, including those who already have overweight or obesity, because of the obligatory weight gain that occurs in maternal tissues during pregnancy.

There may be risks to the mother and fetus related to MASH with advanced liver fibrosis, such as increased risks of gestational diabetes, hypertensive complications, preterm birth, and postpartum hemorrhage. The effect of WEGOVY on these risks is unknown.

Data

Animal Data: In a combined fertility and embryofetal development study in male and female rats, subcutaneous semaglutide doses of 0.01, 0.03, and 0.09 mg/kg/day (up to 0.1-fold the MRHD, based on AUC) were administered to male rats for 4 weeks prior to and throughout mating and to female rates for 2 weeks prior to mating, and throughout organogenesis to Gestation Day 17. In parental rates, 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 clinically relevant exposures at the MRHD.

In an embryofetal development study in pregnant rabbits, subcutaneous semaglutide doses of 0.001, 0.0025, or 0.0075 mg/kg/day (up to 0.3-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis from Gestation Day 6 to 19. Pharmacologically mediated reductions in maternal body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. Early pregnancy losses and increased incidences of minor visceral (kidney, liver) and skeletal (sternebra) fetal abnormalities were observed at greater than or equal to 0.0025 mg/kg/day, at clinically relevant exposures at the MRHD.

In an embryofetal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous semaglutide doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (up to 2-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis, from Gestation Day 16 to 50. Pharmacologically mediated, marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with the occurrence of sporadic abnormalities (vertebra, sternebra, ribs) at greater than or equal to 0.075 mg/kg twice weekly, at clinically relevant exposures at the MRHD.

In a pre- and postnatal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous semaglutide doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (up to 0.8-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 greater than or equal to 0.075 mg/kg twice weekly, at clinically relevant exposures at the MRHD.

Salcaprozate sodium (SNAC), an absorption enhancer in WEGOVY tablets, crosses the placenta and reaches fetal tissues in rats. In a pre- and postnatal development study in pregnant Sprague Dawley rats, SNAC was administered orally at 1,000 mg/kg/day (exposure levels were not measured) on Gestation Day 7 through lactation Day 20. An increase in gestation length, an increase in the number of stillbirths and a decrease in pup viability were observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

WEGOVY Oral Tablets

Data from a clinical lactation study with semaglutide oral tablet formulation reported semaglutide concentrations below the lower limit of quantification in human milk. However, SNAC and/or its metabolites are present in human milk. Since the activity of enzymes involved in SNAC clearance may be lower in infants compared to adults, higher SNAC plasma levels may occur in neonates and infants. Because of the unknown potential for serious adverse reactions in the breastfed infant due to the possible accumulation of SNAC, and because there are alternative formulations of semaglutide that do not contain SNAC that can be used during lactation, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with WEGOVY tablets.

WEGOVY Subcutaneous Injection

There are no data on the presence of subcutaneously administered semaglutide or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. WEGOVY subcutaneous injection does not contain the SNAC metabolites.

	The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for WEGOVY and any potential adverse effects on the breastfed infant from WEGOVY or from the underlying maternal condition. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Because of the potential for fetal harm, discontinue WEGOVY in patients at least 2 months before they plan to become pregnant to account for the long half-life of semaglutide *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
SPC (Summary of Product characteristics) (欧州の添付文書) (2026年3月)	〈肥満症〉 **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with semaglutide (see section 4.5). 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 was excreted in milk. A risk to a breast-fed child cannot be excluded. Semaglutide 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. 〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉 **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with semaglutide (see section 4.5). 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 was excreted in milk. A risk to a breast-fed child cannot be excluded. Semaglutide 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).
オーストラリアの添付文書 (2026年3月)	**4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION** **Effects on fertility** The effect of semaglutide on fertility in humans is unknown. Semaglutide did not affect male fertility in rats at daily subcutaneous (s.c.) doses of 828 μg/kg, resulting in exposures approximately 4.5 times the clinical AUC. 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 (≥30 μg/kg/day SC, resulting in subclinical exposures). **Use in pregnancy - Pregnancy Category D**

	Semaglutide should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with semaglutide. 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 Pharmacokinetic Properties). Studies in animals have shown reproductive toxicity when semaglutide was administered during organogenesis. In pregnant rats, embryofetal toxicity (lethality, impaired growth and an increased incidence of fetal abnormalities) was observed at subclinical plasma exposures. Mechanistic studies suggest a direct GLP-1 receptor mediated role of semaglutide on some of the effects in rats (species specific). In pregnant rabbits, pharmacologically mediated reductions in maternal body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. Early pregnancy losses and increased incidences of minor visceral (kidney, liver) and skeletal (sternebra) fetal abnormalities were observed at ≥0.0025 mg/kg/day, at clinically relevant exposures. In pregnant cynomolgus monkeys, pharmacologically mediated, marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with the occurrence of sporadic abnormalities (vertebra, sternebra, ribs) and with an increase in early pregnancy losses at ≥0.075 mg/kg twice weekly (>1.4-fold clinical exposure at 2.4 mg/week). Exposures at the NOAEL in all species were subclinical and a direct effect of semaglutide on the fetus cannot be excluded. Use in lactation In lactating rats, semaglutide was excreted in milk. A risk to a breast-fed child cannot be excluded. Semaglutide should not be used during breast-feeding.

本邦における「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州、オーストラリアとは異なる。
＜ウゴービ®皮下注 SD／ウゴービ®皮下注 MD＞

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

2ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。[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しないこと。

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 0.1 倍、ウサギで約 0.1 倍、サルで約 1.1～1.7 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[66]、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[67]、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[68,68]）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 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。

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。

(2)小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2026年3月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of WEGOVY injection in combination with a reduced-calorie diet and increased physical activity to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in pediatric patients aged 12 years and older with obesity have been established. Use of WEGOVY injection for this indication is supported by a 68-week, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 201 pediatric patients aged 12 years and older with a BMI corresponding to ≥95th percentile for age and sex *[see Clinical Studies (14.3)]* and from trials in adult patients with obesity *[see Clinical Studies (14.2)]*. Use of the 1.7 mg once weekly maintenance dosage of WEGOVY injection in pediatric patients is also supported by additional exposure-efficacy and safety analyses in pooled adult and pediatric patients. Adverse reactions with WEGOVY injection treatment in pediatric patients aged 12 years and older were generally similar to those reported in adults. Pediatric patients aged 12 years and older treated with WEGOVY injection had greater incidences of cholelithiasis, cholecystitis, hypotension, rash, and urticaria compared to adults treated with WEGOVY *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Although there was an increased frequency of hypoglycemia in adults with type 2 diabetes with

<table>
<tr><td></td><td>obesity or overweight treated with WEGOVY injection, there are insufficient data to determine if the risk of hypoglycemia is higher in WEGOVY-treated pediatric patients with type 2 diabetes with obesity. Inform pediatric patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia. In pediatric patients aged 12 years and older with type 2 diabetes, monitor blood glucose prior to starting WEGOVY injection and during treatment. When initiating WEGOVY injection in pediatric patients aged 12 years and older with type 2 diabetes, consider reducing the dosage of concomitantly administered insulin secretagogue (such as sulfonylureas) or insulin to reduce the risk of hypoglycemia [see Warnings and Precautions (5.4)].

The safety and effectiveness of WEGOVY injection have not been established in pediatric patients:
・ to reduce the risk of major adverse CV events. Clinical trials for this indication are highly impracticable because of the low prevalence of the condition in pediatric patients.
・ to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term with the 7.2 mg once weekly dosage.
・ to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in those less than 12 years of age.
・ for the treatment of noncirrhotic MASH.

The safety and effectiveness of WEGOVY tablets have not been established in pediatric patients.</td></tr>
<tr><td>SPC (Summary of Product characteristics)(欧州の添付文書)(2026年3月)</td><td>〈肥満症〉
4.1 Therapeutic indications
<u>Adolescents (≥12 years)</u>
Wegovy is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adolescents ages 12 years and above with
・ obesity* and
・ body weight above 60 kg.
Treatment with Wegovy should be discontinued and re-evaluated if adolescent patients have not reduced their BMI by at least 5% after 12 weeks on the 2.4 mg or maximum tolerated dose.
*Obesity (BMI ≥95th percentile) as defined on sex- and age-specific BMI growth charts (CDC.gov) (see Table 1).

Table 1 BMI cut-off points for obesity (≥95th percentile) by sex and age for paediatric patients aged 12 and older (CDC criteria)
<table>
<tr><th rowspan="2">Age (years)</th><th colspan="2">BMI (kg/m²) at 95% Percentile</th></tr>
<tr><th>Males</th><th>Females</th></tr>
<tr><td>12</td><td>24.2</td><td>25.2</td></tr>
<tr><td>12.5</td><td>24.7</td><td>25.7</td></tr>
<tr><td>13</td><td>25.1</td><td>26.3</td></tr>
<tr><td>13.5</td><td>25.6</td><td>26.8</td></tr>
<tr><td>14</td><td>26.0</td><td>27.2</td></tr>
<tr><td>14.5</td><td>26.4</td><td>27.7</td></tr>
<tr><td>15</td><td>26.8</td><td>28.1</td></tr>
<tr><td>15.5</td><td>27.2</td><td>28.5</td></tr>
<tr><td>16</td><td>27.5</td><td>28.9</td></tr>
<tr><td>16.5</td><td>27.9</td><td>29.3</td></tr>
<tr><td>17</td><td>28.2</td><td>29.6</td></tr>
<tr><td>17.5</td><td>28.6</td><td>30</td></tr>
</table>

<u>4.2 Posology and method of administration</u>
<u>Special populations</u>
Paediatric population
No dose adjustment is required for adolescents ages 12 years and above. Doses above 2.4 mg are not recommended.
The safety and efficacy of semaglutide in children below 12 years of age have not been established.

5.1 Pharmacodynamic properties
<u>Paediatric population</u>
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Wegovy in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of weight</td></tr>
</table>

management (see section 4.2 for information on paediatric use).

STEP TEENS: Weight management in adolescent patients

In a 68-week double-blind trial 201 pubertal adolescents, ages 12 to <18 years, with obesity or overweight and at least one weight-related comorbidity were randomised 2:1 to semaglutide or placebo. All patients were on a reduced-calorie diet and increased physical activity throughout the trial.

At end of treatment (week 68), the improvement in BMI with semaglutide was superior and clinically meaningful compared with placebo (see Table 13 and Figure 10). Furthermore, a higher proportion of patients achieved ≥5%, 10% and ≥15% weight loss with semaglutide compared with placebo (see Table 13).

Table 13 STEP TEENS: Results at week 68

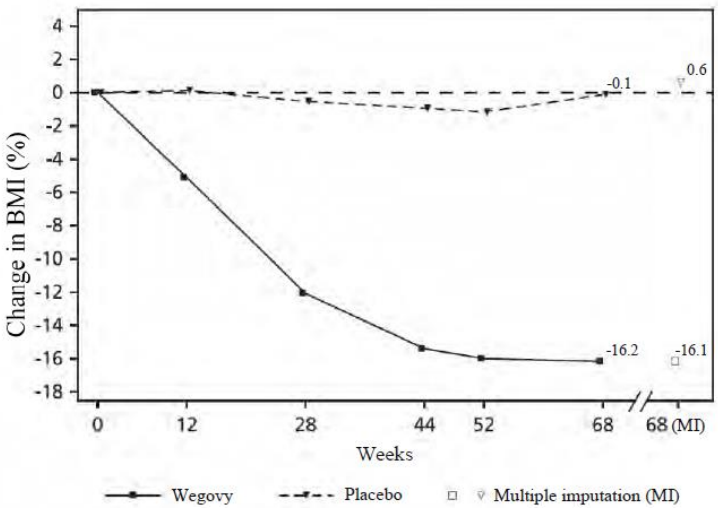
	Semaglutide 2.4 mg	Placebo
Full analysis set (N)	134	67
BMI		
Baseline (BMI)	37.7	35.7
Change (%) from baseline[1,2]	-16.1	0.6
Difference (%) from placebo[1] [95% CI]	-16.6 [-20.3; -13.2]*	-
Baseline (BMI SDS)	3.4	3.1
Change from baseline in BMI SDS[1]	-1.1	-0.1
Difference from placebo[1] [95% CI]	-1.0 [-1.3; -0.8]	-
Body Weight		
Baseline (kg)	109.9	102.6
Change (%) from baseline[1]	-14.7	2.8
Difference (%) from placebo[1] [95% CI]	-17.4 [-21.1; -13.8]	-
Change (kg) from baseline[1]	-15.3	2.4
Difference (kg) from placebo[1] [95% CI]	-17.7 [-21.8; -13.7]	-
Patients (%) achieving weight loss ≥5%[3]	72.5*	17.7
Patients (%) achieving weight loss ≥10%[3]	61.8	8.1
Patients (%) achieving weight loss ≥15%[3]	53.4	4.8
Waist circumference (cm)		
Baseline	111.9	107.3
Change from baseline[1]	-12.7	-0.6
Difference from placebo[1] [95% CI]	-12.1 [-15.6; -8.7]	-
Systolic blood pressure (mmHg)		
Baseline	120	120
Change from baseline[1]	-2.7	-0.8
Difference from placebo[1] [95% CI]	-1.9 [-5.0; 1.1]	-

* p<0.0001 (unadjusted 2-sided) for superiority.

1 Estimated using an ANCOVA model using multiple imputation based on all data irrespective of discontinuation of randomised treatment or initiation of other anti-obesity medication or bariatric surgery.

2 During the trial, randomised treatment was permanently discontinued by 10.4 % and 10.4 % of patients randomised to semaglutide 2.4 mg and placebo, respectively. Assuming that all randomised patients stayed on treatment and did not receive additional anti-obesity therapies, the

estimated changes from randomisation to week 68 for BMI based on a Mixed Model for Repeated Measures including all observations until first discontinuation were −17.9 % and 0.6 % for semaglutide 2.4 mg and placebo respectively
3 Estimated from logistic regression model based on same imputation procedure as in primary analysis.



Observed values for patients completing each scheduled visit, and estimates with multiple imputations (MI) from retrieved dropouts
Figure 10 STEP TEENS: Mean change in BMI (%) from baseline to week 68

5.2 Pharmacokinetic properties
Special populations
Paediatrics
Pharmacokinetic properties for semaglutide were assessed in a clinical trial for adolescent patients with obesity or overweight and at least one weight-related comorbidity ages 12 to <18 years (124 patients, body weight 61.6–211.9 kg). The semaglutide exposure in adolescents was similar to that in adults with obesity or overweight.
Safety and efficacy of semaglutide in children below 12 years of age have not been studied.

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉
4.2 Posology and method of administration
Special populations
Paediatric population
The safety and efficacy of Kayshild in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

5.1 Pharmacodynamic properties
Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Kayshild in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of MASH (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties
Special populations
Paediatric population
Safety and efficacy of semaglutide in children and adolescents with MASH below 18 years of age have not been studied.
Pharmacokinetic properties for semaglutide were assessed in a clinical trial for adolescent patients with obesity or overweight and at least one weight-related comorbidity ages 12 to < 18 years (124 patients, body weight 61.6–211.9 kg). The semaglutide exposure in adolescents was similar to that in adults with obesity or overweight.

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりである。
米国の添付文書、欧州の SPC とは異なる。
＜ウゴービ®皮下注 SD／ウゴービ®皮下注 MD＞

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト
https://pro.novonordisk.co.jp/

- ウゴービ®皮下注に関する適正使用のお願い(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 製品情報(添付文書等の製品基本情報)内に掲載
- ウゴービ® 取り違え防止に関するお願い(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 製品情報(添付文書等の製品基本情報)内に掲載
- 取扱説明書/患者用注意文書
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 製品情報(添付文書等の製品基本情報)内に掲載
- ウゴービ®ダイアリー
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 資材ライブラリ内に掲載
- ウゴービ®クイックガイド
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 資材ライブラリ内に掲載
- ウゴービ®治療ガイド
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 資材ライブラリ内に掲載
- ウゴービ®ムービーガイド
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 資材ライブラリ内に掲載
- ウゴービ®自己注射ガイド
  掲載場所:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト 資材ライブラリ内に掲載

プロモーション提携

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町２－６－８

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

MOS000484

リベルサス®、オゼンピック®、ウゴービ®、Wegovy®及びKayshild®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。