

**2026年6月改訂（第5版、効能変更）
*2026年5月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号 872499

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：36ヵ月

	承認番号	販売開始
0.25mg	30700AMX00001000	2025年7月
0.5mg	30700AMX00002000	
1.0mg	30700AMX00003000	
1.7mg	30700AMX00004000	
2.4mg	30700AMX00005000	

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

劇薬
処方箋医薬品^注

ウゴビー[®]皮下注 **0.25mgペン1.0MD**
ウゴビー[®]皮下注 **0.5mgペン2.0MD**
ウゴビー[®]皮下注 **1.0mgペン4.0MD**
ウゴビー[®]皮下注 **1.7mgペン6.8MD**
ウゴビー[®]皮下注 **2.4mgペン9.6MD**

最適使用推進ガイドライン対象品目

Wegovy[®] Subcutaneous Injection MD

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。〕
- 2.3 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。〕

**4. 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/m²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/m²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。

3. 組成・性状

3.1 組成

1筒

製剤		ウゴビー皮下注 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				

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤	ウゴビー皮下注 MD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
形態	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				
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
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。				
pH	7.10～7.70				
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1				

5. 効能又は効果に関連する注意

〈肥満症〉

- 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〕

〈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改善効果は検証されていない。〔17.1.5 参照〕
- **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。
- **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〕
- **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。
- **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〕

6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として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。

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。
- 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。

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。

8. 重要な基本的注意 （効能共通）

- 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。[16.1.1 参照]
- 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]
- 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]
- 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。
- 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]
- 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]
- 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。
 - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.8 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。
- 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]
- 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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

（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。

（代謝機能障害関連脂肪肝）

- **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

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]

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
- [8.9、11.1.1 参照]

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]

*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。

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¹⁾、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²⁾、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^{3) 4)}）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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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	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。
[11.1.1 参照]		

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、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]

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]

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]

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]

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。

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無いことを確認した上で使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

- 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。
- 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。
- 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

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。

14.2.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

14.2.4 その他

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

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と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前部虚血性視神経症（NAION）の発現リスクの上昇が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット⁵⁾及びマウス⁶⁾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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 肥満者における薬物動態プロファイル

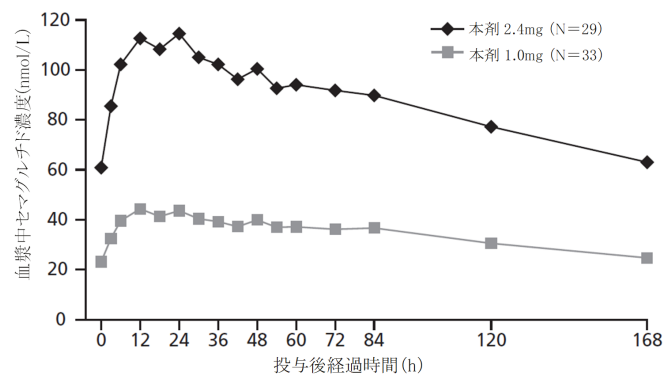
肥満者を対象に本剤を週 1 回、21 週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間間隔で 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg へ増量した。定常状態における本剤 1.0mg 及び 2.4mg 投与時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す⁷⁾（外国人データ）。[8.1 参照]

用量	N	AUC _{0-168h} (nmol·h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ⁽⁸⁾ (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）



16.1.2 生物学的同等性

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 1.0 mg/mL 及び濃度 0.68 mg/mL）を用い、それぞれ 0.25 mg 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 1.0 mg/mL の製剤に対する濃度 0.68 mg/mL の製剤（本剤）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）及び最高血中濃度（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⁸⁾）。

16.2 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⁹⁾。
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。

16.3 分布

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¹⁰⁾¹¹⁾。

16.4 代謝

³H 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¹²⁾。

本剤は、CYP 分子種に対して臨床問題となる誘導（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5）あるいは阻害作用（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）を示さなかった^{13) 14)}（外国人データ、*in vitro* 試験）。

16.5 排泄

³H 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¹²⁾。
また、本剤は、ヒトトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2）に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった¹⁵⁾（外国人データ、*in vitro* 試験）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

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¹⁰⁾（外国人データ）。

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。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者（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¹¹⁾（外国人データ）。

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。

16.6.3 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。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

本剤 1.0mg 又は 2.4mg の定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す^{16) ~19)}（外国人データ）。

経口薬	用量 ^{a)} mg		対象	N	AUC ^{b)} 比 ^{c)} [90%信頼区間] ^{a)}	C _{max} 比 ^{c)} [90%信頼区間] ^{a)}	t _{max} 差 ^{d)} [90%信頼区間]
	併用薬	本剤					
メトホルミン	500		健康被験者	22	1.03 [0.96; 1.11]	0.90 [0.83; 0.98]	0.50 [-0.38; 1.25]
S-ワルファリン	25		健康被験者	22	1.05 [0.99; 1.11]	0.91 [0.85; 0.98]	2.00 [1.25; 2.75]
			R-ワルファリン	22	1.04 [0.98; 1.10]	0.93 [0.87; 1.00]	1.75 [0.88; 2.50]
ジゴキシン	0.5		健康被験者	26	1.02 [0.97; 1.08]	0.93 [0.84; 1.03]	0.25 [0.00; 0.25]
			健康被験者	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]	1.75 [1.00; 2.50]
アトルバスタチン	40		健康被験者	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]	1.75 [1.00; 2.50]
			2 型糖尿病	37	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]	0.50 [0.00; 0.50]
レボノルゲストレル	0.15		2 型糖尿病	40	1.20 [1.15; 1.26]	1.05 [0.99; 1.12]	0.50 [0.25; 0.75]
			健康被験者	28	0.94 [0.88; 1.01]	0.77 [0.67; 0.88]	0.25 [0.13; 0.25]
パレタモール (アセトアミノフェン)	1500	1.0	肥満被験者	28	0.94 [0.88; 1.01]	0.77 [0.67; 0.88]	0.25 [0.13; 0.25]
	1500	2.4	肥満被験者	35	1.08 [1.02; 1.14]	0.94 [0.82; 1.07]	0.00 [0.00; 0.02]

注: a. 本剤: 開始用量は 0.25mg、1.0mg の維持用量へは、0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回投与した後に増量し、2.4mg の維持用量へは 0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回、1.0mg を 4 回、1.7mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0mg を 4 回投与した後は 2.4mg を 4 回投与した後に評価した。
併用薬: ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン及びパレタモールは単回投与、メトホルミン(1 日 2 回、3.5 日)、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル(いずれも 1 日 1 回、8 日)は反復投与。
b. AUC_{0-12h}: メトホルミン、AUC_{0-16h}: S-及び R-ワルファリン、AUC_{0-120h}: ジゴキシン、AUC_{0-72h}: アトルバスタチン、AUC_{0-24h}: エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、AUC_{0-5h}: パレタモール
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本人非併用時に対する本剤併用時に対する比
d. 中央値の差(h) (本剤併用時-本人非併用時) (事後解析)
e. パレタモールについては 95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肥満症〉

17.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者、国際共同第 III 相試験）

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有し、かつ BMI が 27.0kg/m² 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/m² 以上の肥満症患者 401 例を対象に無作為に割り付けを行い、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 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））。なお、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して判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

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%

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)。

	本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	プラセボ群 (101 例)
ベースラインの体重(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)
プラセボ群との群間差 ^{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)
プラセボ群とのオッズ比 ^{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)	プラセボ 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)	プラセボ 群 (101 例)
HbA1c (%)	ベースライン	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)	ベースライン	111.7±26.2 (97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)	ベースライン	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)	ベースライン	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)	ベースライン	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)	ベースライン	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)	ベースライン	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)
トリグリセリド [*] (mg/dL)	ベースライン	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²⁰⁾。[5.1、11.1.1 参照]

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。

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第 III 相試験)

BMI が 27.0kg/m² 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/m² 以上の被験者 1961 例を対象に無作為割り付けを行い、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 2.4mg : 1306 例 (日本人: 67 例)、プラセボ: 655 例 (日本人: 33 例))。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

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)。

	本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
ベースラインの体重 (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)
プラセボ 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)
プラセボ 群とのオッズ比 ^{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)
トリグリセリド [*] (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%、おこび 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²¹⁾。[11.1.1 参照]

17.1.3 プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第 III 相試験)

2 型糖尿病を有する BMI が 27.0kg/m² 以上の被験者 1210 例を対象に無作為割り付けを行い、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 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))。なお、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かと判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

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)。

	本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
ベースラインの体重 (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)
プラセボ 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)
プラセボ 群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	-	4.88 [3.58; 6.64]	-
本剤 1.0mg 群とのオッズ比 ^{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 (%)	ベースライン	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)	ベースライン	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 (375 例)	-37.9±45.9 (375 例)	-2.3±53.1 (370 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	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)	ベースライン	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)	ベースライン	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²²⁾。[11.1.1 参照]

17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第 III 相試験)

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/m² 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。
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。

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。

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。

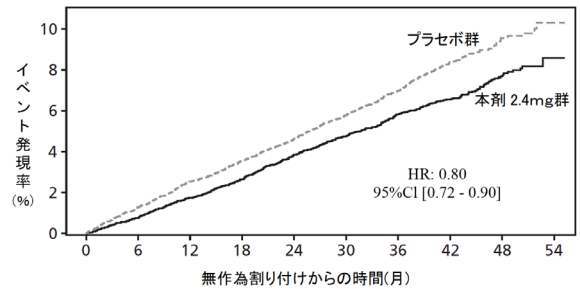
試験期間 (in-trial 観察期間) の中央値は 41.8 ヶ月であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象 (心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか) の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された (p<0.0001、片側有意水準 0.02281、下表及び下図参照)。

主要評価項目	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 - 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



Patients at risk

本剤群	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734	71
プラセボ群	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672	59

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²³⁾。[11.1.1 参照]

<代謝機能障害関連脂肪肝>

**17.1.5 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第 III 相試験) (jRCT2031210033)

NASH CRN 分類に基づく肝線維化ステージが 2 又は 3、NAS (non-alcoholic fatty liver disease Activity Score) が 4 以上かつ脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性のいずれのスコアも 1 以上 (病理専門医による中央評価に基づく) の被験者 1197 例を無作為割り付けし、本剤 2.4mg 又はプラセボを投与した [本剤群: 802 例 (日本人: 95 例) 及びプラセボ群: 395 例 (日本人: 46 例)]。なお、組み入れられた被験者の BMI 中央値は 33.6kg/m² であり、19.0kg/m² 未満の被験者は組み入れられなかった。

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)。

なお、本試験は、240 週時点の肝疾患関連アウトカム^{注)}の改善効果の評価を目的として、継続中である。

注) 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 MELD (model for end-stage liver disease) 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異性細菌性腹膜炎(腹水中の多形核白血球数 $\geq 250/\text{mm}^3$ 又は腹水細菌培養陽性)又は特異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]

	本剤群 (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
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]、p値 ^{b,c}	28.6 [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
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]、p値 ^{b,c}	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、肝細胞脂肪様変性なし(0)(脂肪化の数値は問わない)と定義された。「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(無作為割り付けられた最初の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の肝細胞脂肪様変性、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 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満、アジア人で $23\text{kg}/\text{m}^2$ 未満)の無差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 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満、アジア人で $23\text{kg}/\text{m}^2$ 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²⁴⁾。

[5.2、5.6、11.1.1、17.3.1参照]

**17.3 その他

〈代謝機能障害関連脂肪肝〉

17.3.1 非侵襲的な検査 (NIT)

非アルコール性脂肪肝 (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 $\geq 9.1\text{kPa}$	2740	14.4% (394)	19.4% (531)	28.3% (775)	27.6% (757)	10.3% (283)
MRE $\geq 3.2\text{kPa}$	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。
[5.4参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒトGLP-1アナログであり、内因性GLP-1が標的とするGLP-1受容体と選択的に結合し、cAMP放出量を増加させるGLP-1受容体作動薬として作用する。

本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換によりDPP-4による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

18.2 薬理作用

18.2.1 肥満症に対する作用

非臨床試験から、本剤は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²⁵⁾。

食餌誘発性肥満モデル(マウス及びラット)に本剤をそれぞれ投与した結果、溶媒群に比較して体重及び摂餌量の減少が認められた²⁵⁾。

過体重又は肥満の外国人被験者において、本剤2.4mg(週1回投与)を68週間投与した結果、プラセボ群に比較して本剤群で体重の減少が認められ、脂肪量の減少が除脂肪体重の減少よりも大きかった²¹⁾。

また、肥満の外国人被験者において、本剤2.4mg(週1回投与)を20週間投与した結果、自由裁量の食事時のエネルギー摂取量がプラセボ群に比較して35%低下した¹⁹⁾。

**18.2.2 代謝機能障害関連脂肪肝に対する作用

NASHマウスモデルを用いた薬理試験において、本剤によりNASHの特徴である肝臓の脂肪化、炎症及び線維化などのエンドポイントにおいて改善が認められた²⁶⁾。また、マウスモデルにおいて本剤による体重減少、肝酵素(ALT及びAST)の低下、脂質代謝(トリグリセリド及びコレステロール)の改善、炎症(TNF α)の軽減など、代謝関連因子の改善が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

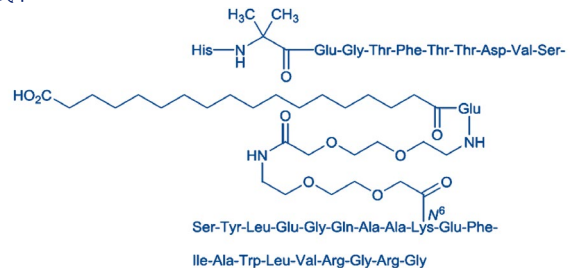
一般名: セマグルチド (遺伝子組換え) (JAN)

Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)

分子式: $\text{C}_{187}\text{H}_{291}\text{N}_{51}\text{O}_{59}$

分子量: 4113.58

構造式:



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

20. 取扱い上の注意

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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈0.25mg〉

1.5mL×2本

〈0.5mg〉

1.5mL×2本

〈1.0mg〉

3.0mL×2本

〈1.7mg〉

3.0mL×2本

〈2.4mg〉

3.0mL×2本

23. 主要文献

- 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，CTD2.6.6.1）
- 社内資料：ウサギを用いたEFD試験（2018年3月23日承認，CTD2.6.6.2）
- 社内資料：カンクイザルを用いたEFD試験（2018年3月23日承認，CTD2.6.6.3）
- 社内資料：カンクイザルを用いたEFD及びPPND試験（2018年3月23日承認，CTD2.6.6.3）
- 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，CTD2.6.6.5）
- 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，CTD2.6.6.5）
- 社内資料：第1相臨床試験（NN9536-4590）（2023年3月27日承認，CTD2.7.6.1）
- 社内資料：第1相臨床試験（NN9536-4649）（2025年1月15日承認，CTD2.7.6.1）
- 社内資料：第1相臨床試験（NN9535-3687）（2018年3月23日承認，CTD2.7.2.3）
- Marbury T.C., et al. : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56 (11) : 1381-90
- Jensen L., et al. : Diabetes Obes Metab. 2018 ; 20 (4) : 998-1005
- Jensen L., et al. : Eur J Pharm Sci ; 2017 ; 104 : 31-41
- 社内資料：酵素誘導（2018年3月23日承認，CTD2.6.4.7）
- 社内資料：酵素阻害（2018年3月23日承認，CTD2.6.4.7）
- 社内資料：トランスポーター阻害（2018年3月23日承認，CTD2.6.4.7）
- Kapitza C., et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (5) : 497-504
- Hausner H., et al. : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56 (11) : 1391-401
- Blundell J., et al. : Diabetes Obes Metab. 2017 ; 19 (9) : 1242-51
- Friedrichsen M., et al. : Diabetes Obes Metab. 2021 ; 23(3) : 754-62
- 社内資料：第3相臨床試験（NN9536-4382）（2023年3月27日承認，CTD2.7.3, CTD2.7.4）
- Wilding JPH., et al. : N Engl J Med. 2021 ; 384 : 989-1002
- Davies M., et al. : Lancet. 2021 ; 397(10278) : 971-84
- 社内資料：第3相臨床試験（EX9536-4388）
- 社内資料：第3相臨床試験（NN9931-4553）（2026年6月19日承認，CTD2.7.3, CTD2.7.4）
- Gabery S., et al. : JCI insight. 2020 ; 5(6) e133429.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>
- 社内資料：In vivo 薬理試験（2026年6月19日承認，CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイヤル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

26.2 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

MASHは代謝機能障害関連脂肪肝炎（Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis）の略称です。

ウゴビー®、Wegovy®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

