

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

市販直後調査

2026年6月～2026年12月

対象: 肝硬変を伴わない代謝機能障害  
関連脂肪肝炎 (MASH)

# ウゴービ® 皮下注 に関する適正使用のお願い

適応  
追加

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。

2026年6月にウゴービ®皮下注の適応症が追加となりました。

本資料では、下記の注意事項の詳細及び参考情報をお示しします。医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

ウゴービ®皮下注の適正使用をお願いいたします。

## <肥満症><肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH)>

- ✓ 処方される患者が、本剤の承認された適応症である肥満症ないし肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH) の基準を満たしていること

## <効能効果共通>

- ✓ 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が処方されていないこと
- ✓ ウゴービ®と取り違えてオゼンピック®を処方していないこと
- ✓ 患者の状態に合わせた適切な用量であること

## <肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH)>

- ✓ 本剤の投与対象の検討において非侵襲的検査により肝線維化ステージを評価する際は総合的に判定すること
- ✓ BMI等の患者背景別の本剤の有効性及び安全性について十分に理解すること

肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載

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

劇薬 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド (遺伝子組換え)

肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載

ウゴービ® 皮下注  
0.25mgSD 1.7mgSD  
0.5mgSD 2.4mgSD  
1.0mgSD

劇薬 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド (遺伝子組換え)

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

# CONTENTS

## <肥満症><肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH)>

◇1	ウゴービ®の投与対象となる患者	3-4
----	-----------------	-----

### <効能効果共通>

◇2	GLP-1受容体作動薬等の過量投与防止	5
----	---------------------	---

◇3	オゼンピック®との取り違い防止	5
----	-----------------	---

◇4	ウゴービ®皮下注SD及びMDの取り違いの防止	6-9
----	------------------------	-----

◇5	規格間の取り違いの防止	10
----	-------------	----

## <肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH)>

◇6	非侵襲的検査による肝線維化ステージの評価	11-13
----	----------------------	-------

◇7	日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験：ESSENCE<中間解析> 肝線維化ステージF2/F3のNASH患者を対象とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験	14-24
----	---	-------

◇8	国際共同第Ⅱ相臨床試験<海外データ> 肝線維化ステージF4の代償性肝硬変を有するNASH患者を対象とした、プラセボ対象、二重盲検比較試験	25-26
----	---	-------

# 1 ウゴービ®の投与対象となる患者

ウゴービ®の適応症は「肥満症」ないし「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)」である。それぞれ、以下の要件を満たす患者が本剤の投与対象である。

ウゴービ®は、それ以外の適応症では承認されていない。適応症以外に投与した場合、思わぬ健康被害が発現する可能性も想定されるため、本剤は適正に使用すること。

MASH: Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis

## 肥満症

### ウゴービ®の効能又は効果(抜粋)

#### ○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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>以上

### ウゴービ®の効能又は効果に関連する注意(抜粋)

#### <肥満症>

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。

#### 【参考】ウゴービ®の禁忌(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。]

なお、投与対象となる患者の基準については、最適用推進ガイドラインを参照すること。

本剤投与中も診療ガイドライン等、最新の情報を参考に、適切な食事療法・運動療法を継続すること。

### 【参考資料】臨床試験時の食事療法・運動療法

ウゴービ®による薬物療法と並行して、患者には4週ごとに以下の食事・運動のカウンセリングを行った。食事の内容と身体活動については毎日、日誌をつけることを推奨した。



## 食事

### 推定1日総エネルギー消費量(TEE)<sup>\*1</sup>から500kcalを差し引いたエネルギー摂取量

<sup>\*1</sup> TEE=推定基礎代謝率(BMR)<sup>\*2</sup>×1.3 <sup>\*2</sup> 推定BMR値の計算式は以下のとおり

男性	BMR(kcal/日)	女性	BMR(kcal/日)
18~30歳	15.057×体重(kg)+692.2	18~30歳	14.818×体重(kg)+486.6
31~60歳	11.472×体重(kg)+873.1	31~60歳	8.126×体重(kg)+845.6
>60歳	11.711×体重(kg)+587.7	>60歳	9.082×体重(kg)+658.5

例) 35歳、85kgの男性の場合

BMR=11.472×85+873.1=1,848.22 TEE=1,848.22×1.3=2,402.686

推奨エネルギー摂取量は1,902.686kcal/日



## 運動

### 週に150分の身体活動を推奨

例) ウォーキング、階段の利用

なお、糖尿病の状態など併存疾患を考慮し指導すること。

## 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)

### ウゴービ®の効能又は効果(抜粋)

○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。

### ウゴービ®の効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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<sup>1</sup>の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き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]

#### 【参考】ウゴービ®の禁忌(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。]

なお、投与対象となる患者の基準については、最適使用推進ガイドラインを参照すること。

本剤投与中も診療ガイドライン等、最新の情報を参考に、適切な食事療法・運動療法を継続すること。

非侵襲的検査による肝線維化ステージの評価に関する臨床試験での検討状況、ならびにBMI等の患者背景別を含めた本剤の有効性及び安全性についてはP11～25を参照すること。

## 2 GLP-1受容体作動薬等の過量投与防止

ウゴービ®はGLP-1受容体作動薬のセマグルチド(遺伝子組換え)を含有しており、オゼンピック®等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併用することはできない。ウゴービ®の処方にあたっては、他のセマグルチド含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等が処方されていないことを確認すること。

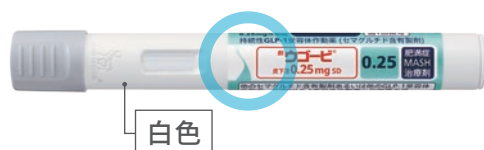
適応症	区分	一般名	製品名
2型糖尿病治療剤	他のセマグルチド含有製剤	オゼンピック®皮下注2mg	セマグルチド
		リベルサス®錠3mg/7mg/14mg*	セマグルチド
	他のGLP-1受容体作動薬及び持効型溶解インスリンアナログ製剤/GLP-1受容体作動薬	トルリシティ®皮下注0.75mg/1.5mgアテオス®	デュラグルチド
		ビクターザ®皮下注18mg	リラグルチド
		ソリクア®配合注ソロスター®	インスリン グラルギン/リキシセナチド配合剤
		ゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®	インスリン デグルデク/リラグルチド配合剤
	GIP/GLP-1受容体作動薬	マンジャロ®皮下注 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg/ 12.5mg/15mgアテオス®	チルゼパチド
		ゼップバウンド®皮下注 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg/ 12.5mg/15mgアテオス®	チルゼパチド
肥満症治療剤			

\*は経口剤、その他はすべて注射剤

## 3 オゼンピック®との取り違い防止

注射用のセマグルチド含有製剤には、肥満症及び肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)治療剤であるウゴービ®と2型糖尿病治療剤のオゼンピック®があり、同じ形状の注入器を用いた製品を有している。使用するには製品名に加えて、注入器の色をよく確認すること。ウゴービ®の注入器は白色、オゼンピック®の注入器は青色である。

ウゴービ®皮下注 SD



白色

オゼンピック®皮下注2mg



青色

ウゴービ®皮下注 MD



白色

# 4

## ウゴービ®皮下注 SD及びMDの取り違えの防止

ウゴービ®皮下注には、単回使用注入器を用いた製剤(ウゴービ®皮下注0.25mg SD、0.5mg SD、1.0mg SD、1.7mg SD、2.4mg SD)と複数回使用注入器を用いた製剤(ウゴービ®皮下注0.25mgペン 1.0MD、0.5mgペン 2.0MD、1.0mgペン 4.0MD、1.7mgペン 6.8MD、2.4mgペン 9.6MD※)があります。使い方が異なるため以下の違いをご確認いただき、正しく使用すること。

※ ウゴービ®皮下注 MDは、すべての用量の販売名に数字が2つ表記されている0.25mgペン 1.0MDにおいて、0.25mgは投与量、1.0は1本のペンに含まれている4回分の(総)投与量を示している。

<p>肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">薬価基準収載</span></p> <p><b>ウゴービ®皮下注</b> 0.25mg SD 1.7mg SD 0.5mg SD 2.4mg SD 1.0mg SD</p> <p>創薬   処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること) セマグルチド(遺伝子組換え)</p>	<p>肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">薬価基準収載</span></p> <p><b>ウゴービ®皮下注</b> 0.25mgペン1.0MD 1.7mgペン6.8MD 0.5mgペン2.0MD 2.4mgペン9.6MD 1.0mgペン4.0MD</p> <p>創薬   処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること) セマグルチド(遺伝子組換え)</p>
<p style="text-align: center;"><b>単回使用製剤</b></p> <p style="text-align: center;">1回のみ注射可能である。</p>	<p style="text-align: center;"><b>複数回使用製剤</b></p> <p style="text-align: center;">4回注射可能である。初回のみ動作確認が必要である。</p>

### 個装箱の違い

- 製品名にSingle Dose(単回使用)を示す「SD」が入っている。
- 個装箱の説明文が横書き(箱を横置きにした際に読める向き)となっている。
- 「週1回投与」の記載がある。

- 製品名にMultiple Dose(複数回使用)を示す「MD」が入っている。
- 個装箱の説明文が縦書き(箱を縦置きにした際に読める向き)となっている。
- 「週1回投与×4回分/本」の記載がある。



箱の大きさ

約47mm×32mm×185mm



箱の大きさ

0.25mg/0.5mg: 約47mm×32mm×165mm

1.0mg/1.7mg/2.4mg: 約47mm×32mm×185mm

肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬 薬価基準収載

**ウゴービ®** 皮下注 **0.25mg SD 1.7mg SD**  
**0.5mg SD 2.4mg SD**  
**1.0mg SD**

創薬 | 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド(遺伝子組換え)

肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬 薬価基準収載

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

創薬 | 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド(遺伝子組換え)

## 注入器(外観)及びラベルの違い

### 【注入器(外観)】



### 【注入器(外観)】



### 【ラベル】

- 製品名にSingle Dose(単回使用)を示す「SD」が入っている。

**0.25**  
ライトグリーン

**0.5**  
ディープピンク

**1.0**  
ブラウン

**1.7**  
クールブルー

**2.4**  
チャコールグレー



### 【ラベル】

- 製品名にMultiple Dose(複数回使用)を示す「MD」が入っている。
- 「週1回投与×4回分」の記載がある。

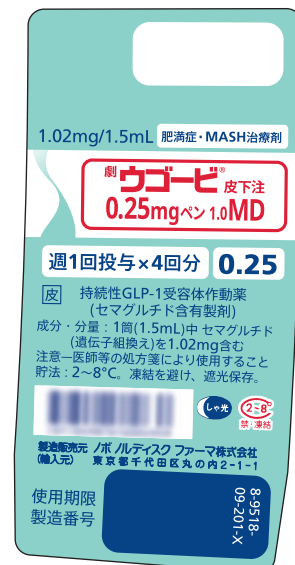
**0.25**  
ライトグリーン

**0.5**  
ディープピンク

**1.0**  
ブラウン

**1.7**  
クールブルー

**2.4**  
チャコールグレー



肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載

**ウゴービ®** 皮下注  
0.25mg SD 1.7mg SD  
0.5mg SD 2.4mg SD  
1.0mg SD

創薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド(遺伝子組換え)

肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載

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

創薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド(遺伝子組換え)

## 注入器の違い

### 【注入器】

ニードルカバー  
(注射針が内部にあらかじめ装着されている。)

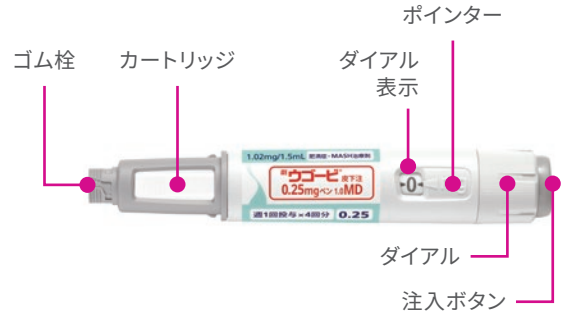


注射針を取り付ける必要はない。  
(注射針が内部にあらかじめ装着されている)

用量設定の必要はない。

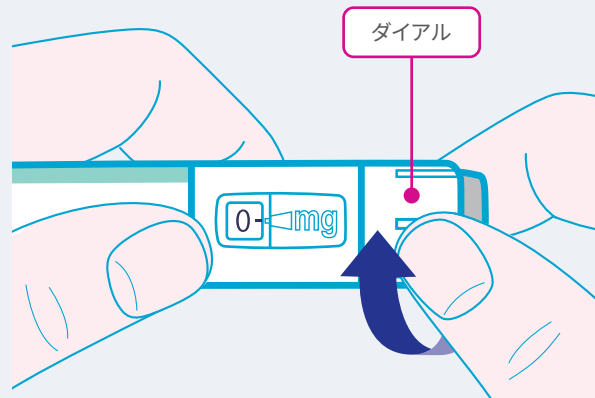


### 【注入器】



注射針を取り付けて使用する。

用量を設定して使用する。  
ダイヤル表示は、注射する量以上は回らない。



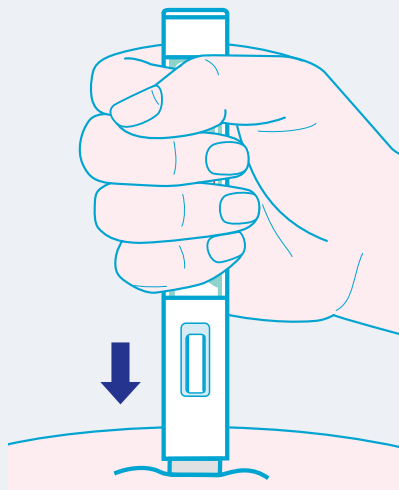
肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬 薬価基準収載  
**ウゴービ®** 皮下注 0.25mg SD 1.7mg SD  
0.5mg SD 2.4mg SD  
1.0mg SD  
創薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド(遺伝子組換え)

肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬 薬価基準収載  
**ウゴービ®** 皮下注 0.25mgペン 1.0MD 1.7mgペン 6.8MD  
0.5mgペン 2.0MD 2.4mgペン 9.6MD  
1.0mgペン 4.0MD  
創薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)  
セマグルチド(遺伝子組換え)

## 使い方の違い

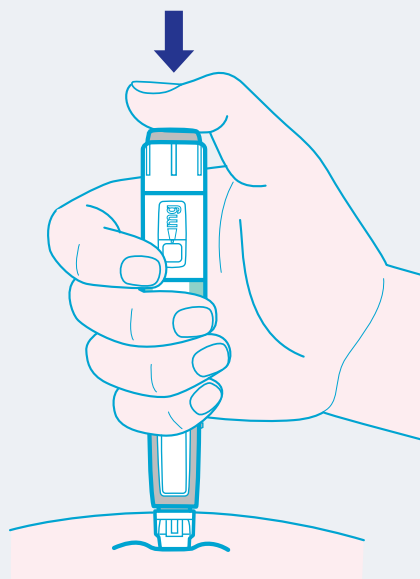
### 皮膚に押し当てて注射する

確認窓が隠れないようにペンをしっかりと持ち、  
まっすぐ皮膚に押し当てて注射する。



### 注入ボタンを押して注射する

「カチッ」と音がするまで、注入ボタンを真上から  
押すこと。



それぞれの製品の違いを確認したうえで、  
当該製品を正しく取り扱うこと。

## 5 規格間の取り違えの防止

ウゴービ®皮下注 SD及びMDにはそれぞれ用量の異なる5つの規格(0.25mg、0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg)がある。それぞれの規格の製剤のラベルの色は異なる色で表示されている。使用する際は個装箱及び注入器のラベルに表示されている製品名と用量を必ず確認すること。

### ウゴービ®の用法及び用量

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。

### ウゴービ®皮下注

0.25mg SD/0.5mg SD/1.0mg SD/  
1.7mg SD/2.4mg SD(週1回投与)

**0.25**  
ライトグリーン



**0.5**  
ディープピンク



**1.0**  
ブラウン



**1.7**  
クールブルー



**2.4**  
チャコールグレー



0.25mgペン 1.0MD/0.5mgペン 2.0MD/  
1.0mgペン 4.0MD/1.7mgペン 6.8MD/  
2.4mgペン 9.6MD(週1回投与、4回分)

**0.25**  
ライトグリーン



**0.5**  
ディープピンク



**1.0**  
ブラウン



**1.7**  
クールブルー



**2.4**  
チャコールグレー



## 6 非侵襲的検査による肝線維化ステージの評価

診断基準が変更され、従来のNAFLD/NASHはMASLD/MASHへと疾患名が変更されているが、参考データとして紹介する臨床試験はNASH患者として対象をリクルートして実施されたものであるため、NASHの名称を使用する。なお、MASLD/MASHとNAFLD/NASHの臨床像や診療アルゴリズムは概ね一致しており、従来のエビデンスは引き続き活用可能であるとされている\*。

\*：日本消化器病学会・日本肝臓学会 編：MASLD診療ガイドライン 2026（改訂第3版）—代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 南江堂：P2-3, 2026

非侵襲的診断法の進歩を踏まえ、国内外の診療ガイドライン等において肝生検によらず肝線維化ステージF2以上に相当する患者を選択する方法が提案されている。本章では臨床試験におけるベースライン時の非侵襲的検査の結果と肝生検によって評価された肝線維化ステージ別の分布状況を示す。さらに、非侵襲的検査の要件ごとに肝線維化ステージの適合状況について、F2以上を選択した場合（F2未満を除外）、又はF3以下を選択した場合（F4を除外）の特異度を掲載する。

### 非侵襲的検査による事前適格性基準と肝線維化ステージの適合状況

日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験であるESSENCEでは被験者の組み入れにおいて、肝組織学的所見に基づくスクリーニング不適格例（F0、F1及びF4）の割合を低減することを目的として、以下の事前適格性基準が設定されていた。

#### 事前適格性基準：

- a. 第1回目の来院時の前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の既往がある
  - i. ELFスコア $\geq$ 9.8
  - ii. VCTEによって測定された肝硬度 $\geq$ 9.1kPa
  - iii. MRエラストグラフィによって測定された肝硬度 $\geq$ 3.2kPa
  - iv. FASTスコア $\geq$ 0.67
  - v. 肝生検結果がNASH及び、F2又はF3
- c. 第1回目の来院時のFIB-4 index $\geq$ 1.3

非侵襲的検査の事前適格性基準を満たすが、事前適格性基準bのv.には該当しない肝生検データを有さない患者における肝線維化ステージ（肝生検の結果）の内訳をみると、肝線維化ステージはF0～F4までさまざまに分布しているが、F2及びF3の割合は、F0-F1又はF4と比較して高かったことが確認された。これらの結果は、非侵襲的検査による事前適格性基準を満たした大部分の患者が肝線維化ステージF2又はF3であることを示している。

#### 事前適格性基準で設定された各非侵襲的検査と肝生検に基づく肝線維化ステージの分布

	患者数	肝生検によって評価された肝線維化ステージ 例数 (%)			
		F0-1	F2	F3	F4
ELFスコア $\geq$ 9.8	45	19(42.3%)	11(24.4%)	11(24.4%)	4(8.9%)
VCTEによる 肝硬度 $\geq$ 9.1kPa	2,740	925(33.8%)	775(28.3%)	757(27.6%)	283(10.3%)
MREによる 肝硬度 $\geq$ 3.2kPa	68	15(22.0%)	14(20.6%)	26(38.2%)	13(19.1%)
FASTスコア $\geq$ 0.67	26	10(38.4%)	2(7.7%)	10(38.5%)	4(15.4%)

社内資料：第Ⅲ相臨床試験（NN9931-4553）：事前適格性基準による検討

#### ESSENCE試験の臨床成績結果についてはP14～を参照すること

ELF：enhanced liver fibrosis、FAST：FibroScan-AST、FIB-4：fibrosis-4、MASLD：代謝機能障害関連脂肪性肝疾患、MASH：代謝機能障害関連脂肪肝炎、MRE：MRエラストグラフィ、NAFLD：非アルコール性脂肪性肝疾患、NASH：非アルコール性脂肪肝炎、VCTE：vibration-controlled transient elastography

血液検査によるスクリーニング及び画像診断による肝線維化ステージF2以上の評価

非侵襲的検査によるF2未満の除外に用いた基準の信頼性について、肝線維化ステージF1～F3の患者を対象に実施された用量設定試験のデータを用いて検討を行った（試験概要については下部を参照）。検討にあたっては、下記の非侵襲的診断法及び対応するカットオフ値による要件を用いた。

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

要件2: **VCTEによる肝硬度8kPa以上、FIB-4 index 1.3 (66歳以上では2.0) 以上又は血小板数20万/μL未満**

要件1を用いて肝線維化ステージF2未満を除外しF2以上を選択した場合、特異度は90.0%であった。

要件2を用いて肝線維化ステージF2未満を除外しF2以上を選択した場合、特異度は76.7%であった。

①肝線維化ステージ別の要件1の適合状況

	肝生検によって評価された肝線維化ステージ別の患者数			
	F1	F2	F3	F2/F3
要件1適合	6	7	27	34
要件1不適合	54	40	73	113
欠測	30	24	58	82

社内資料：第Ⅱ相臨床試験（NN9931-4296）：非侵襲的検査によるF2未満の除外に用いた基準の信頼性の検討

②肝線維化ステージ別の要件2の適合状況

	肝生検によって評価された肝線維化ステージ別の患者数			
	F1	F2	F3	F2/F3
要件2適合	14	18	56	74
要件2不適合	46	29	44	73
欠測	30	24	58	82

社内資料：第Ⅱ相臨床試験（NN9931-4296）：非侵襲的検査によるF2未満の除外に用いた基準の信頼性の検討

<参考>用量設定試験の試験概要

〈対象〉 肝生検により肝線維化ステージF1、F2又はF3が確認されたNASH患者320例

〈方法〉 対象をセマグルチド0.1mg群、0.2mg群又は0.4mg群及び各用量に対応するプラセボ群へと3:3:3:1:1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ1日1回72週間皮下投与し、セマグルチドがプラセボと比較して肝組織学的所見（NASHの消失）を改善させるかを検証した。なお、セマグルチド各用量群は0.05mgから投与を開始し、4週後に0.1mg/日まで増量した。その後、該当する目標用量0.2mg/日又は0.4mg/日に達するまで4週ごとに0.1mgずつ漸増した。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。

社内資料：第Ⅱ相臨床試験（NN9931-4296）（承認時評価資料）； Newsome PN et al. : N Engl J Med 384 (12) : 1113-1124, 2021 ; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

血液検査によるスクリーニング及び画像診断による肝線維化ステージF4除外の評価

非侵襲的検査によるF4の除外に用いた基準の信頼性について、肝線維化ステージF2～F4のNASH患者を対象に実施されたヒトFGF21受容体作動薬Zalferminの国際共同第Ⅱ相試験\*でのデータを用いて検討を行った。検討にあたっては、下記の非侵襲的診断法及び対応するカットオフ値による要件を用いた。

※：肝生検により肝線維化ステージF2～F4が確認されたNASH患者698例を対象とした週1回皮下投与のZalferminとウゴービ®2.4mgの併用療法を評価した。

要件1: **VCTEによる肝硬度15kPa未満かつ血小板数15万/μL以上**

要件1を用いて肝線維化ステージF4を除外しF3以下を選択した場合、特異度は75.6%であった。

①肝線維化ステージ別の要件1の適合状況

	肝生検によって評価された肝線維化ステージ別の患者数			
	F2	F3	F2/F3	F4
要件1適合	118	112	230	66
要件1不適合	25	103	128	204
欠測	16	23	39	31

社内資料：Zalferminの第Ⅲ相臨床試験(NN9931-4656)：非侵襲的検査によるF4の除外に用いた基準の信頼性の検討

要件2: **VCTEによる肝硬度12kPa未満かつ血小板数15万/μL以上**

なお、要件2を用いて肝線維化ステージF4を除外しF3以下を選択した場合、特異度は86.7%であった。

②肝線維化ステージ別の要件2の適合状況

	肝生検によって評価された肝線維化ステージ別の患者数			
	F2	F3	F2/F3	F4
要件2適合	88	77	165	36
要件2不適合	55	138	193	234
欠測	16	23	39	31

社内資料：Zalferminの第Ⅲ相臨床試験(NN9931-4656)：非侵襲的検査によるF4の除外に用いた基準の信頼性の検討

本検討においてF4を除外するためのVCTEによる肝硬度のカットオフ値を「15kPa未満」または「12kPa未満」としている。「15kPa未満」と設定した背景はBaveno VIIコンセンサス<sup>1)</sup>において、VCTEが15kPaを超える場合は代償性進行性慢性肝疾患を強く示唆するとされていることに基づく。また、「12kPa未満」と設定した背景はEASDL-EASD-EASOガイドライン<sup>2)</sup>において、F3をrule inするためのカットオフ値が12kPaと定義されていることに基づく。

1) de Franchis R et al.: J Hepatol 76 (4) : 959-974, 2022

2) EASL-EASD-EASO.: J Hepatol 81 (3) : 492-542, 2024

# 7

## 日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験:ESSENCE<中間解析>

肝線維化ステージF2/F3のNASH患者を対象とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験

社内資料：第Ⅲ相臨床試験 (NN9931-4553) (承認時評価資料)  
Sanyal AJ et al.: N Engl J Med 392(21):2089-2099, 2025  
本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

### 試験概要

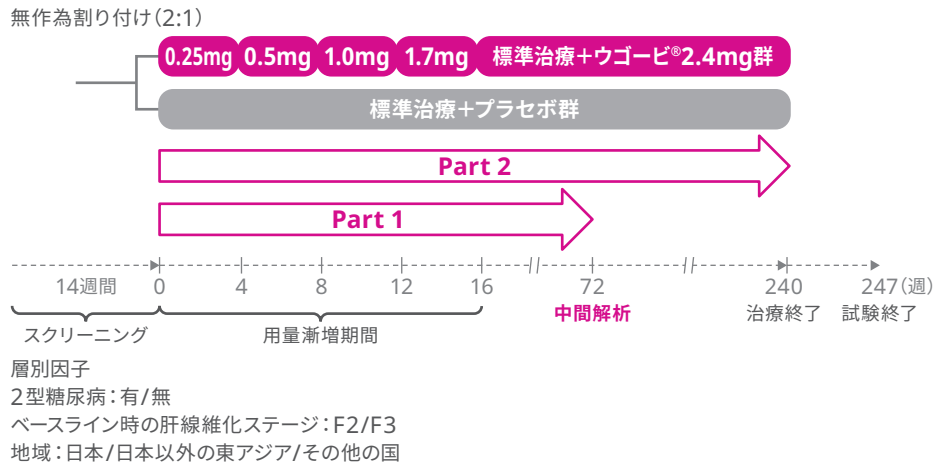
肝線維化ステージF2又はF3のNASH患者  
1,197例※ (日本人患者141例)

#### 主な選択基準：

18歳以上  
NASが4以上かつ下記に示す各サブコンポーネントのスコアが1以上

1. 脂肪変性
2. 小葉内炎症
3. 肝細胞風船様変性

※：中間解析時点



Adapted with permission from N Engl J Med, Sanyal AJ, et al., Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, 392, 2089-2099. Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

- 〈目的〉 <Part 1 (72週)> 肝線維化ステージF2又はF3のNASH患者を対象にウゲービ®2.4mg週1回皮下投与がプラセボと比較して肝組織学的所見を改善させることを検証する。  
<Part 2 (240週)> 肝線維化ステージF2又はF3のNASH患者を対象にウゲービ®2.4mg週1回皮下投与がプラセボと比較して肝関連事象の発現リスクを低下させることを検証する。
- 〈対象〉 肝線維化ステージF2又はF3のNASH患者1,197例(中間解析時点)  
Part 1では最初に無作為割り付けされた800例を対象とした\*。  
**主な選択基準**
  - 18歳以上
  - NASが4以上かつ各サブコンポーネント(脂肪変性、小葉内炎症、肝細胞風船様変性)のスコアが1以上**主な除外基準**
  - NAFLD以外の慢性肝疾患の原因を有する者
  - スクリーニング前90日以内の高用量ビタミンE、ピオグリタゾン、又はNASH治療薬として承認されている薬剤の安定投与量外での使用
  - スクリーニング前90日以内のGLP-1受容体作動薬の使用
- 〈方法〉 240週間、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験  
対象をウゲービ®2.4mg群又はプラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ標準治療に加えて週1回皮下投与した。なお、ウゲービ®は0.25mgから開始し、2.4mgに到達するまで4週間ごとに漸増した。
- 〈主要評価項目〉 投与後72週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失を達成した患者の割合  
投与後72週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した患者の割合
- 〈主な副次評価項目〉 ベースラインから投与後72週までの体重の変化率  
投与後72週に肝線維化の改善を伴うNASHの消失を達成した患者の割合  
ベースラインから投与後72週までのSF-36「体の痛み」のスコアの変化量

※評価項目はPart 1で設定されていたものを記載している

### \*: Part 1における解析対象集団(中間解析時点)

本試験のPart 1では、無作為割り付けされた最初の800例が72週を完了した時点における中間解析が事前に計画され、有効性が確認された場合には治験依頼者による主解析の実施が可能であった。本資料中には、中間解析時点で利用可能であった有効性及び安全性の成績を提示する。本試験のPart 2は本適応症の承認時点で継続中である。本資料中に用いる解析対象集団は以下の通りである。

有効性の評価：事前に規定した解析計画に基づき、中間解析時点で割り付けられていた被験者数1,197例のうち、最初に無作為割り付けされた患者800例を対象とした。患者は無作為割り付けされた治療により解析する。FAS (Part 1/中間解析) とする。  
安全性の評価：いずれかの治験薬に割り付けられ、治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者1,195例を対象とした。SAS (Part 1/中間解析) とする。

### 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。

## Part 1の解析計画

有効性の評価にはin-trial観察期間で得られたデータを使用し、FAS (Part 1/中間解析) を用いた。

安全性の評価は主にon-treatment観察期間で得られたデータを使用し(死亡など一部の評価はin-trial観察期間を使用)、SAS (Part 1/中間解析) を用いた。

肝組織学的所見に関する二値の評価項目(主要評価項目を含む)の群間差を、ベースラインの2型糖尿病の有無及びベースラインの肝線維化ステージ(F2又はF3)を層別因子としたMantel-Haenszel法により推定した。欠測データは、プラセボ群のデータを用いた多重代入法により補完した(解析A)。投与後72週の来院の前に肝関連事象が発現した患者は評価項目を達成していないものとみなした。主な副次評価項目であるベースラインから投与後72週までの体重の変化率は、投与群、ベースラインの2型糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び2型糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。欠測データは、プラセボ群のデータを用いた多重代入法により補完した(解析B)。主な副次評価項目であるベースラインから投与後72週までのSF-36「体の痛み」のスコアの変化量及び連続値の補足的副次評価項目は、投与群、ベースラインの2型糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び2型糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果、ベースラインの体重及び対応するベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより解析した。欠測データは、プラセボ群のデータを用いた多重代入法により補完した(解析C)。ベースラインに対する比として評価する連続値の評価項目は、対数変換してから解析した。群間差の推定値は元のスケールに逆変換し、群間比として示した。

試験全体(Part 1及びPart 2)の複数の仮説検定における多重性調整として、片側有意水準0.025を分配するグラフィカルアプローチを用いた。最初に、片側有意水準0.025をPart 1(2つの主要評価項目にそれぞれ0.0025)及びPart 2(0.02)に分配した。Part 1の中間解析と最終解析における片側有意水準を、 $\alpha$ 消費関数を用いてさらに調整した。Part 1の中間解析における2つの主要評価項目に対する仮説検定では、それぞれ片側有意水準0.00225が用いられた。Part 1の主な副次評価項目については、2つの主要評価項目に対する仮説検定の結果に応じて有意水準を再分配し、以下に示す順序(2、3及び4)で仮説検定を実施した。

第一種の過誤を制御した検定

1. 投与後72週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失を達成した患者の割合(検証的解析項目)  
投与後72週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した患者の割合(検証的解析項目)
2. ベースラインから投与後72週までの体重の変化率
3. 投与後72週に肝線維化の改善を伴うNASHの消失を達成した患者の割合
4. ベースラインから投与後72週までのSF-36「体の痛み」のスコアの変化量

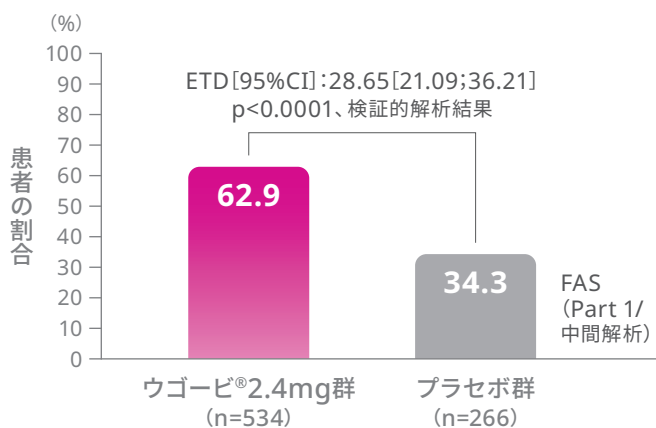
中間解析のデータカットオフ日：2024年9月5日時点の臨床データベースのデータに基づいている。安全性データベースには2024年10月22日までのデータが含まれる。

肝組織学的所見の改善

投与後72週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*を達成した患者の割合はウゴービ®2.4mg群で62.9%、プラセボ群で34.3%であり、ウゴービ®2.4mgのプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001、検証的解析結果)。投与後72週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善\*\*を達成した患者の割合はウゴービ®2.4mg群で36.8%、プラセボ群で22.4%であり、ウゴービ®2.4mgのプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001、検証的解析結果)。

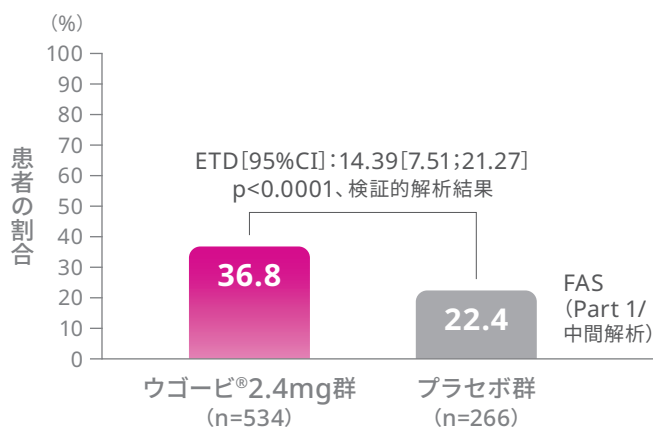
[主要評価項目]

投与後72週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*を達成した患者の割合



[主要評価項目]

投与後72週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善\*\*を達成した患者の割合



Adapted with permission from N Engl J Med, Sanyal AJ, et al., Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, 392, 2089-2099. Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

ベースラインの2型糖尿病の有無及びベースラインの肝線維化ステージ (F2又はF3) を層別因子としたMantel-Haenszel法により推定  
欠測データは、プラセボ群のデータを用いた多重代入法により補完

\*: NASHの消失はNASが小葉内炎症0~1、肝細胞風船様変性なし (0) と定義し、脂肪変性のスコアは問わない (NASH CRNの基準に基づく)。  
肝線維化の悪化はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の悪化と定義した。

\*\* : NASHの悪化はNASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪変性のスコアにベースラインからの増加がみられることと定義した。肝線維化の改善はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の改善と定義した。

主要評価項目の達成状況別にみた患者内訳

NASHの病態進展にはNASHの活動性及び肝線維化が関与することから、上述した2つの主要評価項目について、達成状況別にみた患者の内訳を示す。

2つの主要評価項目を達成した患者の割合はウゴービ®2.4mg群で35.0%、プラセボ群では15.2%であった。

本表は主要評価項目の達成状況別にみた患者内訳の表は欠測データを補完せずに観測値のみを用いて作成している。よって、観測値及び欠測データを補完して解析した患者数及び割合 (観測値及び補完値に基づく結果) とは数値が異なっている。

ウゴービ®2.4mg群		投与後72週におけるNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善の達成の有無		合計
		あり	なし	
投与後72週における肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失の達成の有無	あり	164 (35.0%)	150 (32.0%)	314 (67.0%)
	なし	19 (4.1%)	136 (29.0%)	155 (33.0%)
合計		183 (39.0%)	286 (61.0%)	469

プラセボ群		投与後72週におけるNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善の達成の有無		合計
		あり	なし	
投与後72週における肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失の達成の有無	あり	34 (15.2%)	43 (19.2%)	77 (34.4%)
	なし	16 (7.1%)	131 (58.5%)	147 (65.6%)
合計		50 (22.3%)	174 (77.7%)	224

社内資料：第Ⅲ相臨床試験 (NN9931-4553) : 主要評価項目の達成状況別にみた患者内訳

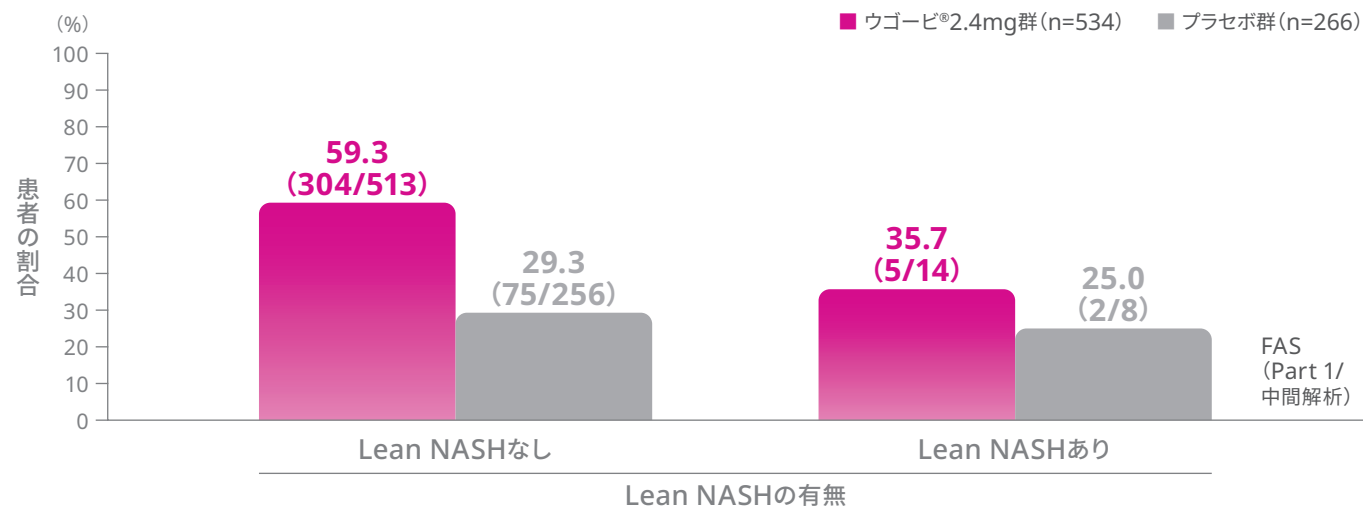
<サブグループ解析>Lean NASH有無別の肝組織学的所見の改善

Lean NASH\*の有無別のサブグループ解析を実施した結果、2つの主要評価項目については下記に示す通りであった。

※: Lean NASHはBMIが23kg/m<sup>2</sup>未満(アジア人)、25kg/m<sup>2</sup>未満(非アジア人)として定義した

[Lean NASHの有無別]

投与後72週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*を達成した患者の割合

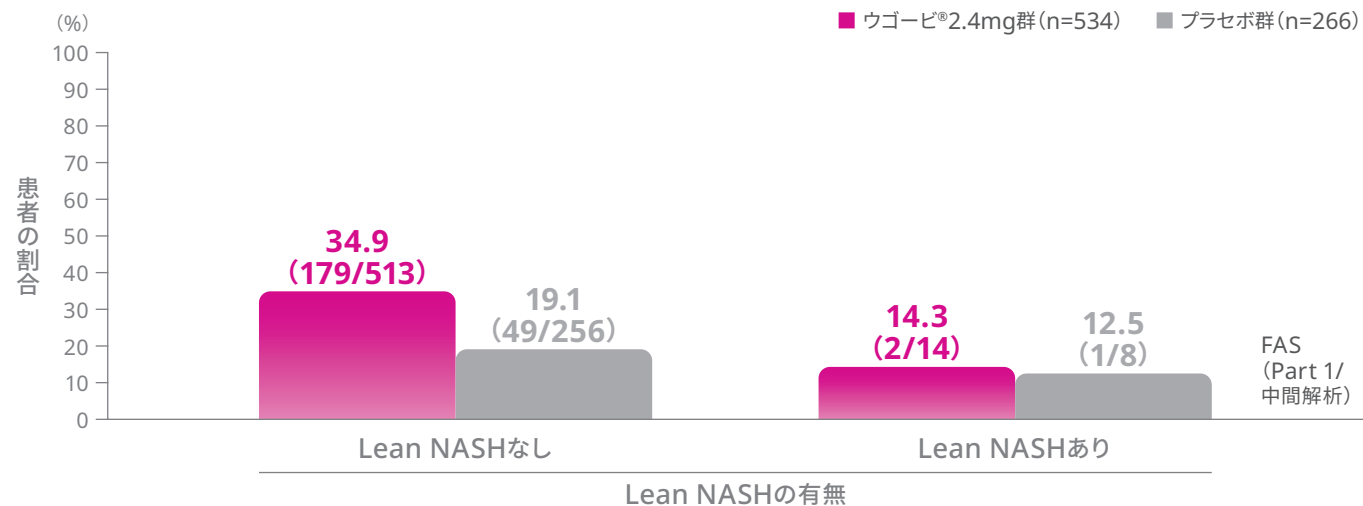


割合%(達成例数/評価例数)

評価例数:72週の肝生検データの有無にかかわらず、集計対象とした。

[Lean NASHの有無別]

投与後72週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善\*\*を達成した患者の割合



割合%(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、集計対象とした。

\*:NASHの消失はNASが小葉内炎症0~1、肝細胞風船様変性なし(0)と定義し、脂肪変性のスコアは問わない(NASH CRNの基準に基づく)。肝線維化の悪化はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の悪化と定義した。

\*\* :NASHの悪化はNASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪変性のスコアにベースラインからの増加がみられることと定義した。肝線維化の改善はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の改善と定義した。

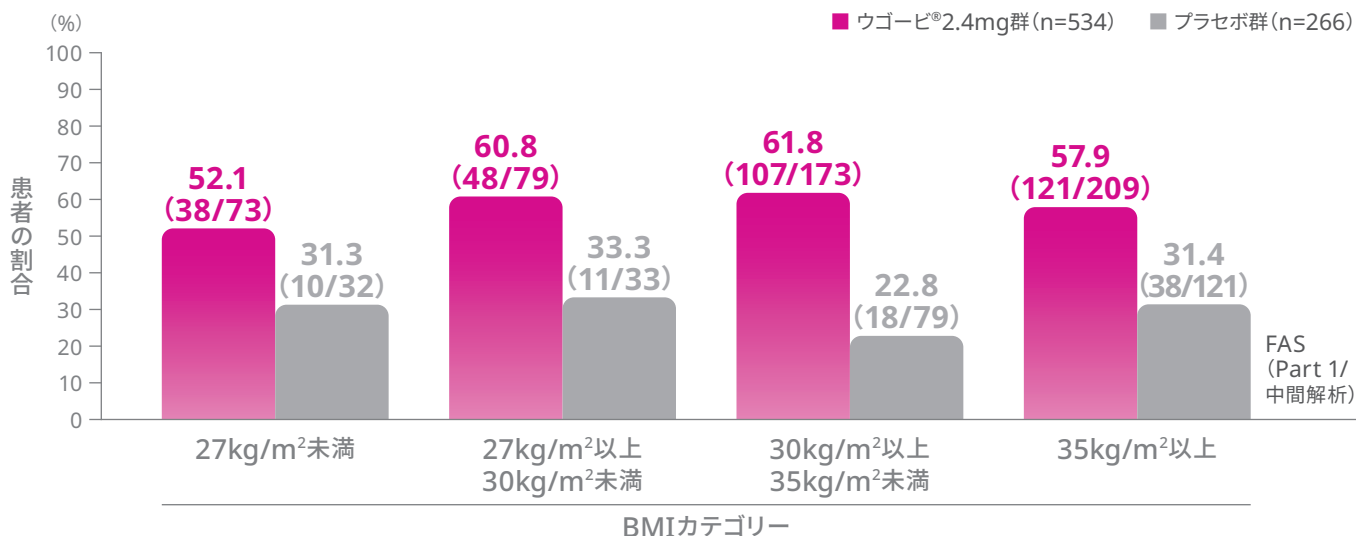
社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN9931-4553):Lean NASH集団における主要評価項目

<サブグループ解析>BMIカテゴリー別の肝組織学的所見の改善

BMIカテゴリー別のサブグループ解析を実施した結果、2つの主要評価項目については下記に示す通りであった。

**【BMIカテゴリー別】**

投与後72週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*を達成した患者の割合

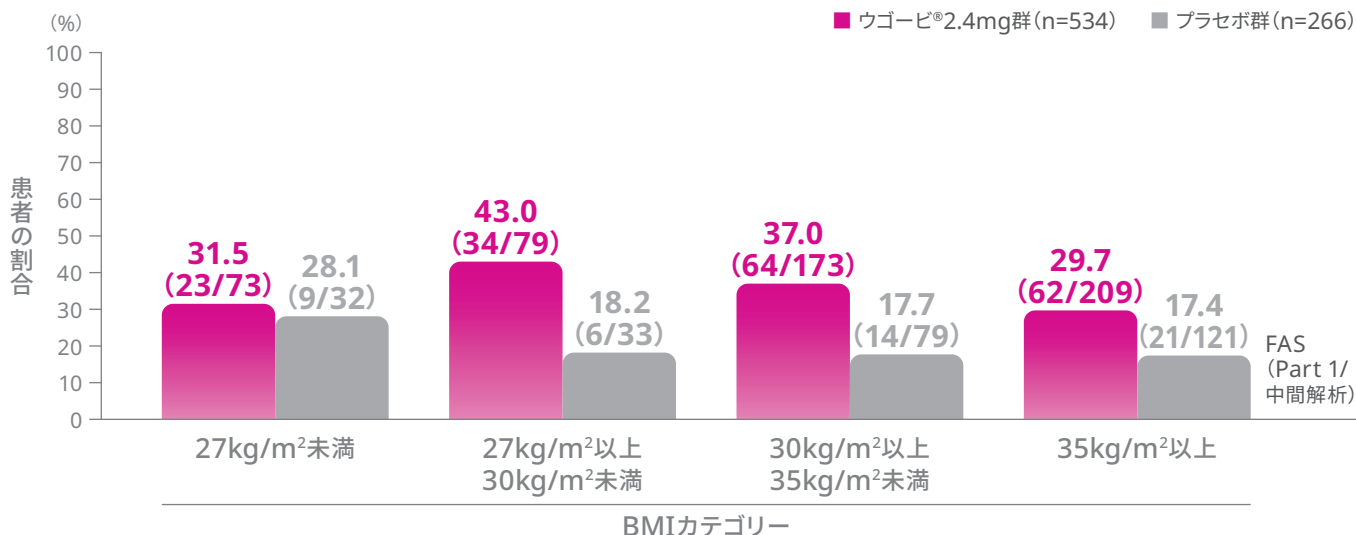


割合% (達成例数/評価例数)

評価例数: 72週の肝生検データの有無にかかわらず、集計対象とした。

**【BMIカテゴリー別】**

投与後72週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善\*\*を達成した患者の割合



割合% (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、集計対象とした。

\*: NASHの消失はNASが小葉内炎症0~1、肝細胞風船様変性なし(0)と定義し、脂肪変性のスコアは問わない(NASH CRNの基準に基づく)。肝線維化の悪化はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の悪化と定義した。

\*\* : NASHの悪化はNASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪変性のスコアにベースラインからの増加がみられることと定義した。肝線維化の改善はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の改善と定義した。

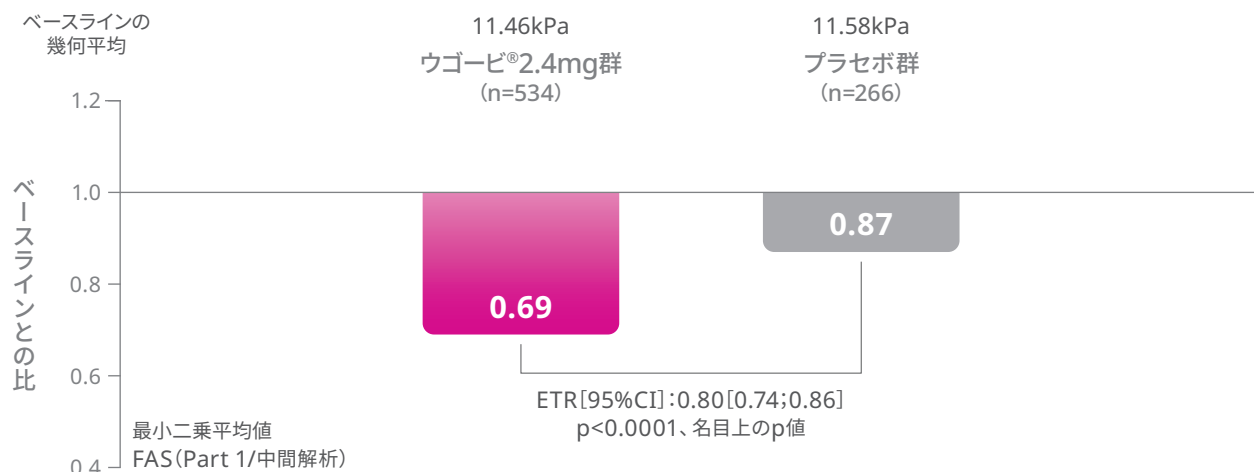
社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (NN9931-4553) : BMIカテゴリー別にみた主要評価項目

<全体集団・サブグループ解析>肝硬度のベースラインとの比と推移

VCTEが実施可能な施設において測定された投与後72週における肝硬度のベースラインとの比(推定値)は、ウゴービ® 2.4mg群0.69、プラセボ群0.87であり、ウゴービ®2.4mg群でプラセボ群と比較して肝硬度は有意に低下した。

[全体集団]

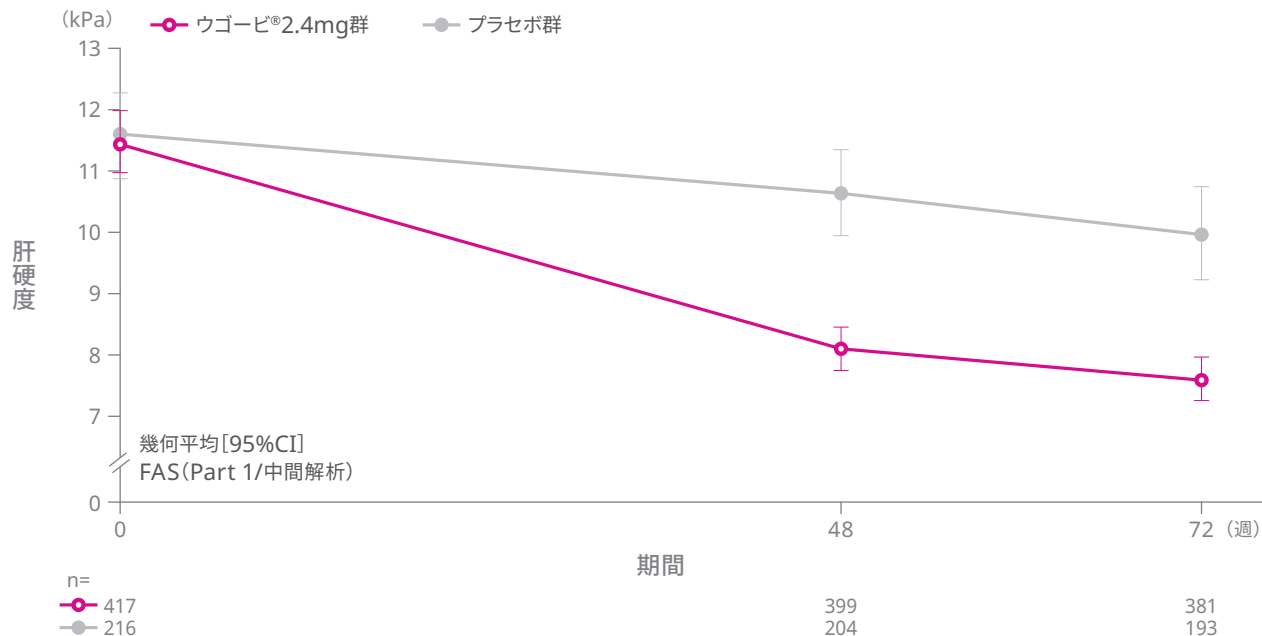
投与後72週における肝硬度のベースラインとの比 [補足的副次評価項目]



VCTEの装置がある施設でのみ評価した。投与群、ベースラインの2型糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び2型糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果とし、ベースラインの体重及びベースラインの肝硬度を共変量とした共分散分析モデルで解析。欠測データは、プラセボ群のデータを用いた多重代入法により補完。

[全体集団]

肝硬度の推移



in-trial観察期間(72週間)の観測値  
対数変換後に平均±SEを算出し、元のスケールへ逆変換して示した。95%CIは1.96×SEとして算出した。

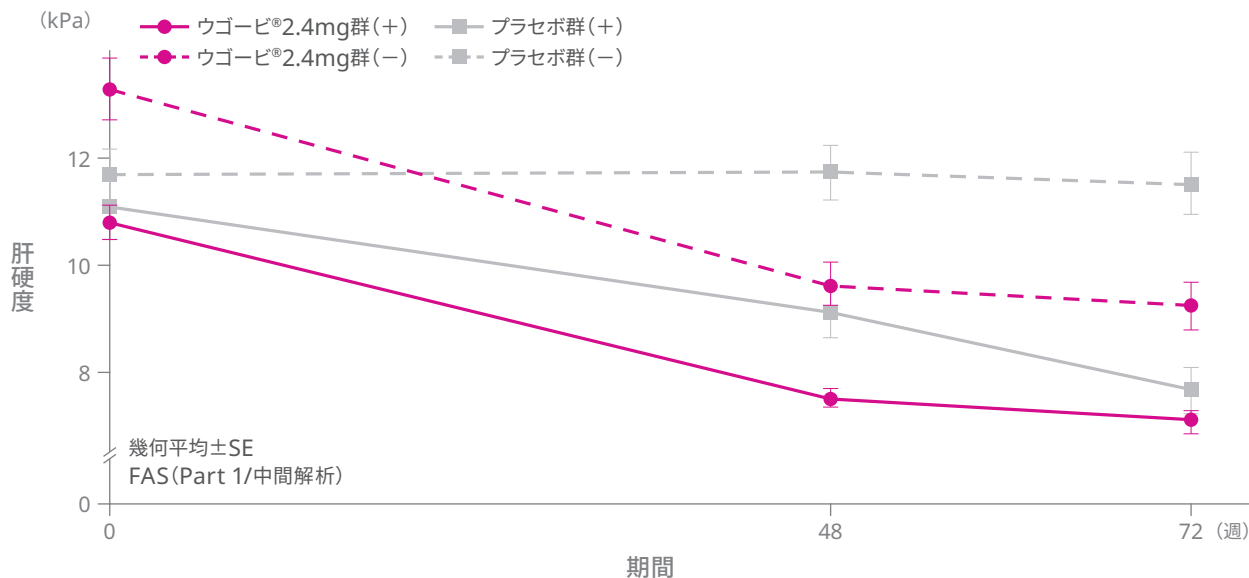
FAS: 最大の解析対象集団、ELF: enhanced liver fibrosis、ETR: 群間比の推定値、SE: 標準誤差、NAFLD: 非アルコール性脂肪性肝疾患、NAS: NAFLD活動性スコア、NASH: 非アルコール性脂肪肝炎、NASH CRN: NASH臨床研究ネットワーク、VCTE: vibration-controlled transient elastography

VCTEによって測定される肝硬度は肝線維化の程度を反映する。以下に、2つの主要評価項目の達成状況別にみた肝硬度の推移を示す。

(+)は評価項目を達成した患者、(-)は評価項目を達成しなかった患者をそれぞれ意味する。

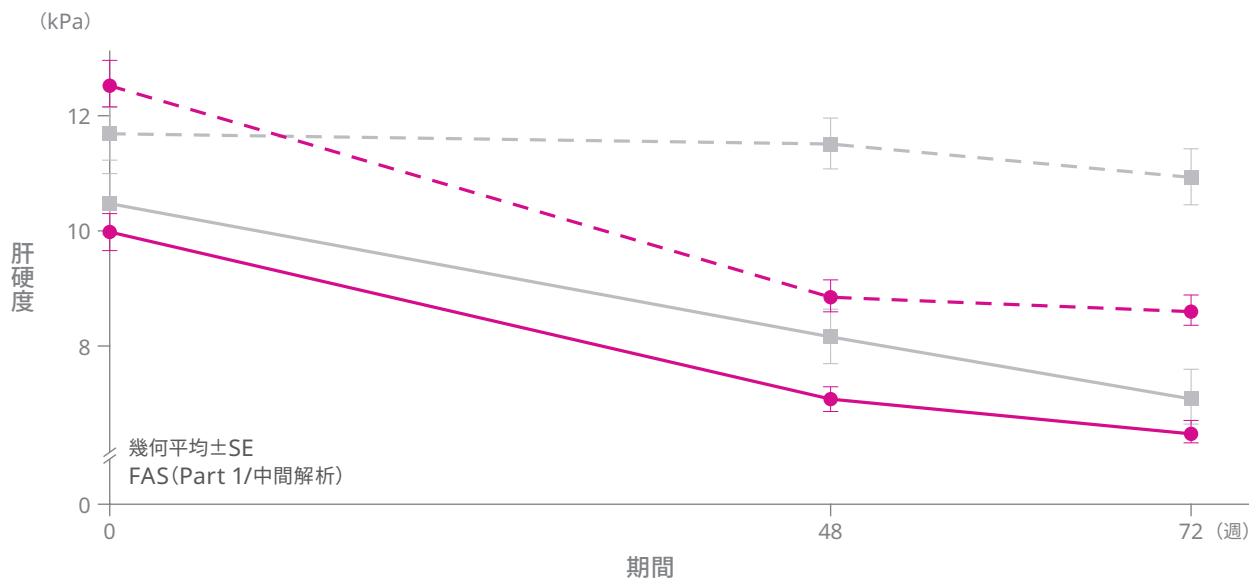
※in-trial観察期間(72週)の観測値

**[投与後72週における肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*の達成状況別] 肝硬度の推移**



ウゴービ®2.4mg群(+)	252	254	245
ウゴービ®2.4mg群(-)	112	114	113
プラセボ群(+)	63	65	64
プラセボ群(-)	114	115	114

**[投与後72週におけるNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善\*\*の達成状況別] 肝硬度の推移**



ウゴービ®2.4mg群(+)	141	142	142
ウゴービ®2.4mg群(-)	223	226	216
プラセボ群(+)	37	38	38
プラセボ群(-)	140	142	140

\*:NASHの消失はNASが小葉内炎症0~1、肝細胞風船様変性なし(0)と定義し、脂肪変性のスコアは問わない(NASH CRNの基準に基づく)。肝線維化の悪化はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の悪化と定義した。

\*\* :NASHの悪化はNASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪変性のスコアにベースラインからの増加がみられることと定義した。肝線維化の改善はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の改善と定義した。

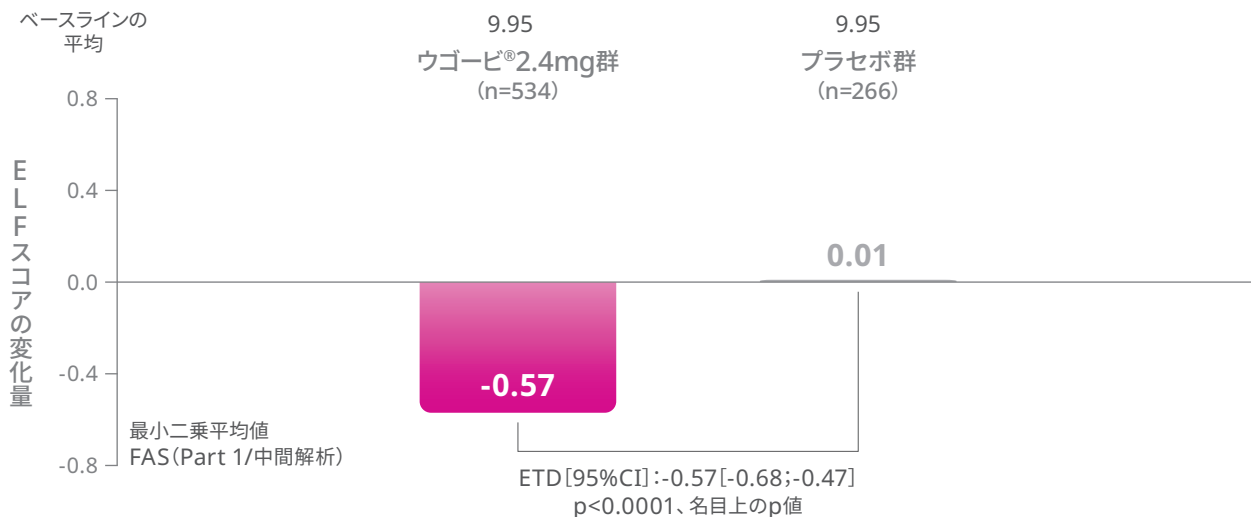
社内資料：第Ⅲ相臨床試験(NN9931-4553)：主要評価項目の達成状況別にみたELFスコアの推移

<全体集団・サブグループ解析>ELFスコアの変化量と推移

ベースラインから投与後72週までのELFスコアの変化量(推定値)はウゴービ®2.4mg群-0.57、プラセボ群0.01であり、ウゴービ®2.4mg群でプラセボ群と比較してELFスコアは有意に低下した。

[全体集団]

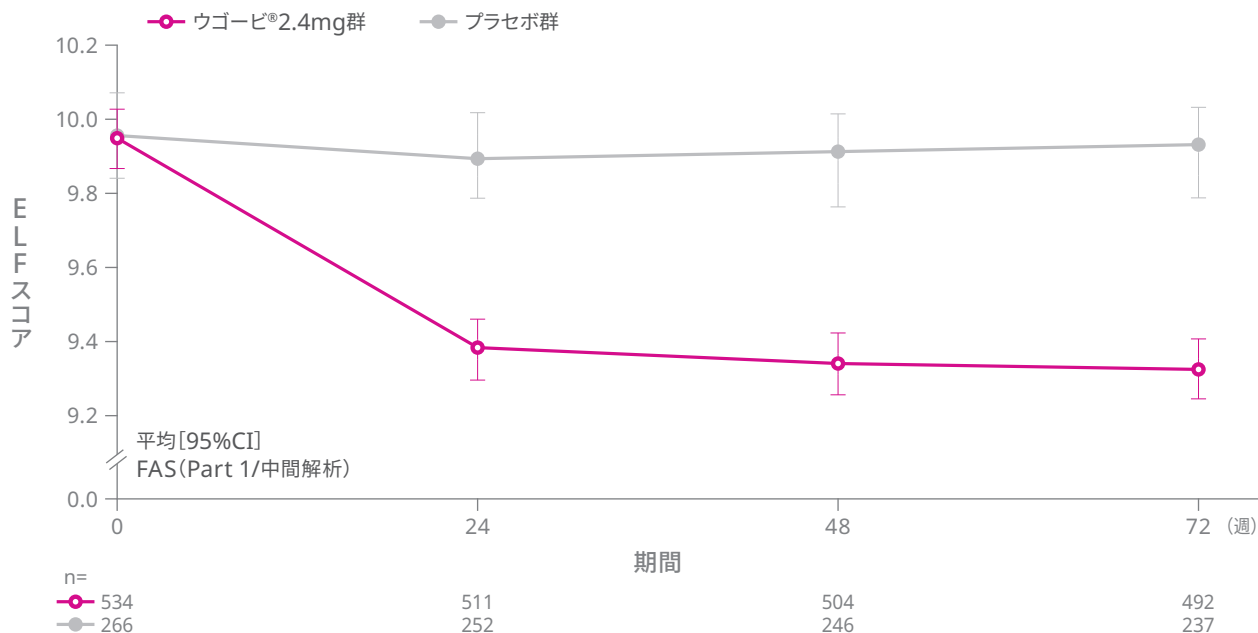
ベースラインから投与後72週までのELFスコアの変化量[補足的副次評価項目]



投与群、ベースラインの2型糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び2型糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果とし、ベースラインの体重及びベースラインのELFスコアを共変量とした共分散分析モデルで解析  
欠測データは、プラセボ群のデータを用いた多重代入法により補完

[全体集団]

ELFスコアの推移



in-trial観察期間(72週間)の観測値  
95%CIは平均±1.96×SEとして算出した。

FAS: 最大の解析対象集団、ETD: 群間差の推定値、NAFLD: 非アルコール性脂肪性肝疾患、NAS: NAFLD活動性スコア、NASH: 非アルコール性脂肪肝炎、NASH CRN: NASH臨床研究ネットワーク、SE: 標準誤差、VCTE: vibration-controlled transient elastography

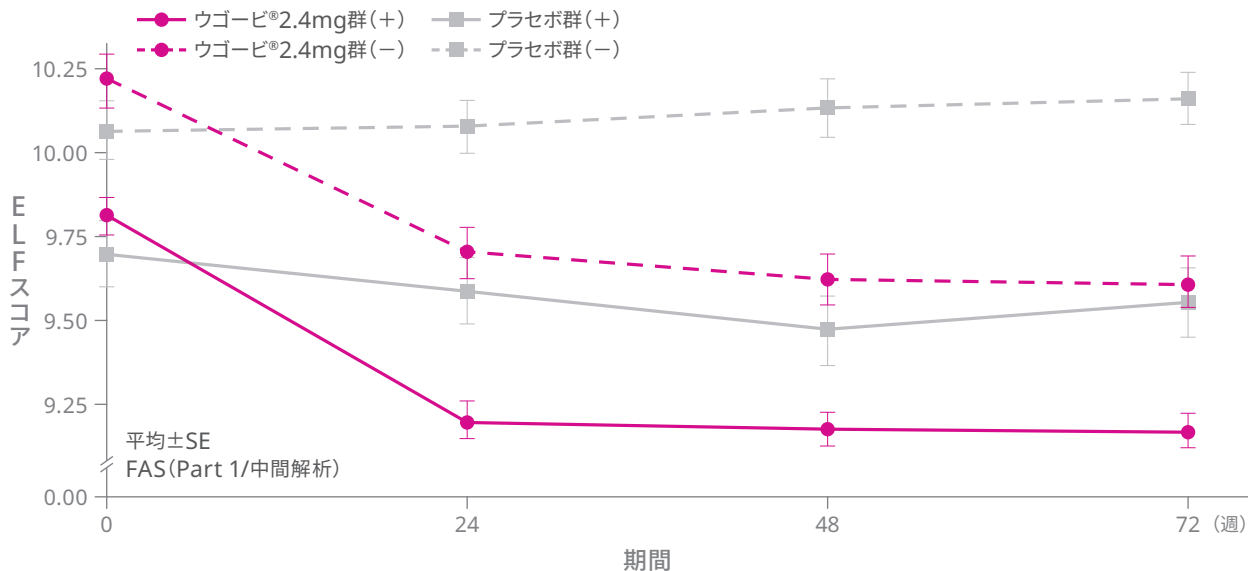
**[全体集団]**

ELF testは、肝線維化の直接的なマーカーであるヒアルロン酸、Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質1 (TIMP-1) を測定する非侵襲的な血液検査である。3つの項目から算出されたELFスコアは肝線維化の程度を反映する。以下に、2つの主要評価項目の達成状況別にみたELFスコアの推移を示す。(+)は評価項目を達成した患者、(-)は評価項目を達成しなかった患者をそれぞれ意味する。

※in-trial観察期間(72週)の観測値

**[投与後72週における肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*の達成状況別]**

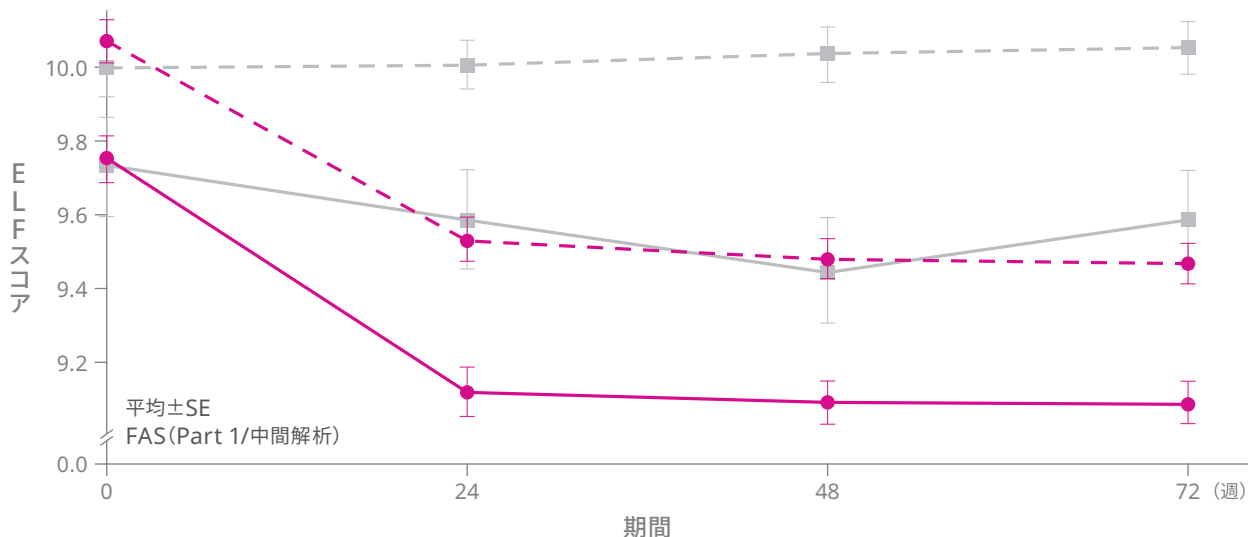
**ELFスコアの推移**



ウゴービ®2.4mg群(+)	314	313	312	311
ウゴービ®2.4mg群(-)	155	149	153	150
プラセボ群(+)	77	74	76	77
プラセボ群(-)	147	146	144	144

**[投与後72週におけるNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善\*\*の達成状況別]**

**ELFスコアの推移**



ウゴービ®2.4mg群(+)	183	183	182	183
ウゴービ®2.4mg群(-)	286	279	283	278
プラセボ群(+)	50	49	50	50
プラセボ群(-)	174	171	170	171

\*:NASHの消失はNASが小葉内炎症0~1、肝細胞風船様変性なし(0)と定義し、脂肪変性のスコアは問わない(NASH CRNの基準に基づく)。肝線維化の悪化はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の悪化と定義した。

\*\* :NASHの悪化はNASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪変性のスコアにベースラインからの増加することと定義した。肝線維化の改善はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の改善と定義した。

社内資料：第Ⅲ相臨床試験 (NN9931-4553)：主要評価項目の達成状況別にみたELFスコアの推移

安全性<全体集団・サブグループ解析>

[全体集団]  
有害事象の概要

	ウゴービ®2.4mg群 (n=800)			プラセボ群 (n=395)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
すべての有害事象	690	86.3	5,436	311	78.7	1,900
重篤な有害事象	104	13.0	159	51	12.9	77
投与中止に至った有害事象	21	2.6	32	13	3.3	16
死亡*	3	0.4	3	6	1.5	9
いずれかの群で発現頻度10%以上の有害事象						
悪心	289	36.1	761	49	12.4	80
下痢	214	26.8	338	48	12.2	61
便秘	177	22.1	213	31	7.8	37
嘔吐	148	18.5	218	22	5.6	25
COVID-19	132	16.5	144	74	18.7	80
食欲減退	112	14.0	132	10	2.5	10

on-treatment 観察期間  
※:in-trial 観察期間

SAS (Part 1/中間解析)  
MedDRA version 27.0

重篤な有害事象は、ウゴービ®2.4mg群で104例159件、プラセボ群で51例77件報告された。

ウゴービ®2.4mg群において主に報告された重篤な有害事象は、大腸ポリープ、非心臓性胸痛、白内障が各4件、憩室炎、虫垂炎、関節痛、失神、冠動脈狭窄が各3件、COVID-19、COVID-19肺炎、悪心、胃炎、急性膵炎、虚血性大腸炎、処置後血腫、脳卒中、心房細動、不安定狭心症が各2件であった。プラセボ群において主に報告された重篤な有害事象は、肺炎が4件、尿路感染が3件、COVID-19、大腸ポリープ、一過性脳虚血発作、ポーエン病、腎結石症、白内障が各2件であった。

死亡はウゴービ®2.4mg群で3例3件(死亡、COVID-19肺炎、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病)、プラセボ群で6例9件(遠隔転移を伴う乳癌、芽球増加を伴う骨髄異形成症候群、外陰癌再発、急性冠症候群、心停止、心不全、頭蓋底骨折、脳浮腫、肺水腫)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、ウゴービ®2.4mg群で21例32件、プラセボ群で13例16件報告された。

ウゴービ®2.4mg群において主に報告された投与中止に至った有害事象は、悪心が7件、下痢が5件、嘔吐が4件でした。プラセボ群では急性膵炎、膵炎、脳浮腫、遠隔転移を伴う乳癌、芽球増加を伴う骨髄異形成症候群、胸痛、偶発的過量投与、頭蓋底骨折、腎嚢胞、自殺企図、高血糖、糖尿病、体重増加、薬物性肝障害、変形性脊椎症、急性心筋梗塞が各1件報告された。

FAS:最大の解析対象集団、ELF:enhanced liver fibrosis、NAFLD:非アルコール性脂肪性肝疾患、NAS:NAFLD活動性スコア、NASH:非アルコール性脂肪肝炎、NASH CRN:NASH臨床研究ネットワーク、SAS:安全性解析対象集団、SE:標準誤差

**BMIカテゴリー別及びLean NASHの有無別のサブグループ解析**

非肥満 [BMI 23kg/m<sup>2</sup>未満 (アジア人)、25kg/m<sup>2</sup>未満 (非アジア人)] のLean NASHに該当する集団において、プラセボ群と比較してウゴービ®2.4mg群で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。Lean NASHに該当する参加者は限られており、考察には限界があるが、ウゴービ®2.4mg群で報告された重篤な有害事象は5例 (肺炎、痙攣発作、白内障、虚血性大腸炎及び虫垂炎各1例) であった。

**[BMIカテゴリー別及びLean NASHの有無別]**

		ウゴービ®2.4mg群 (n=800)		
		有害事象	副作用	重篤な有害事象
全体		86.3(690/800)	68.6(549/800)	13.0(104/800)
BMI	27kg/m <sup>2</sup> 未満	84.1(95/113)	68.1(77/113)	14.2(16/113)
	27kg/m <sup>2</sup> 以上30kg/m <sup>2</sup> 未満	88.7(102/115)	73.9(85/115)	13.9(16/115)
	30kg/m <sup>2</sup> 以上35kg/m <sup>2</sup> 未満	85.5(213/249)	67.1(167/249)	12.0(30/249)
	35kg/m <sup>2</sup> 以上	86.7(280/323)	68.1(220/323)	13.0(42/323)
Lean NASH	あり	91.3(21/23)	78.3(18/23)	21.7(5/23)
	なし	86.0(661/769)	68.1(524/769)	12.7(98/769)

		プラセボ群 (n=395)		
		有害事象	副作用	重篤な有害事象
全体		78.7(311/395)	40.8(161/395)	12.9(51/395)
BMI	27 kg/m <sup>2</sup> 未満	95.5(42/44)	31.8(14/44)	15.9(7/44)
	27kg/m <sup>2</sup> 以上30kg/m <sup>2</sup> 未満	64.2(34/53)	41.5(22/53)	7.5(4/53)
	30kg/m <sup>2</sup> 以上35kg/m <sup>2</sup> 未満	79.8(91/114)	40.4(46/114)	15.8(18/114)
	35kg/m <sup>2</sup> 以上	78.1(143/183)	42.6(78/183)	12.0(22/183)
Lean NASH	あり	100(12/12)	50.0(6/12)	8.3(1/12)
	なし	77.9(296/380)	40.0(152/380)	13.2(50/380)

発現割合% (発現例数/評価例数)  
SAS (Part 1/中間解析)

社内資料：第Ⅲ相臨床試験 (NN9931-4553) : BMIカテゴリー別及びLean NASHの有無別の安全性



## 国際共同第Ⅱ相臨床試験<海外データ>

肝線維化ステージF4の代償性肝硬変を有するNASH患者を対象とした、プラセボ対象、二重盲検比較試験

社内資料：第Ⅱ相臨床試験 (NN931-4492) (承認時参考資料)  
本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

### 試験概要

- 〈目 的〉** F4の代償性肝硬変を有するNASH患者を対象に肝線維化に対するウゴービ®2.4mg週1回皮下投与の効果とプラセボと比較する。
- 〈対 象〉** 肝生検によりF4の代償性肝硬変を有することが確認されたNASH患者71例
- 主な選択基準**
- 18歳以上75歳以下
  - NASが3以上かつ小葉内炎症及び肝細胞風船様変性のサブコンポーネントのスコアが1以上
  - BMI $\geq$ 27kg/m<sup>2</sup>
- 主な除外基準**
- 肝代償不全 (例：腹水、静脈瘤出血、肝性脳症又は特異性細菌性腹膜炎) の既往歴を有する又は併発しているもしくは肝移植を受けた者
  - 肝細胞癌の既往歴を有する又は併発している者
  - スクリーニング前90日以降に投与されたビタミンE (800 IU/日以上) 又はピオグリタゾンの投与量が安定していない者
  - スクリーニング前90日以降のGLP-1受容体作動薬の使用
  - スクリーニング前28日以降の血糖降下薬又は体重減少薬の安定投与量外での使用
- 〈方 法〉** 48週間、多施設共同、並行群間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照
- 対象をウゴービ®2.4mg群又はプラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ食事・運動療法に加えて週1回皮下投与した。なお、ウゴービ®は0.25mgから開始し、2.4mgに到達するまで4週間ごとに漸増した。
- 各投与群に2型糖尿病患者を均等に割り付けるため、無作為割り付け時に2型糖尿病の有無に基づいて層別化した。
- 〈主要評価項目〉** 投与後48週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した患者の割合
- 〈補足的副次評価項目〉** 治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数 など

### 解析計画

有効性の評価にはin-trial観察期間で得られたデータを使用し、FASを用いた。

安全性の評価は主にon-treatment観察期間で得られたデータを使用し、SASを用いた。

主解析にはCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。2×2分割表の周辺確率による条件付けに基づき、ベースライン時の糖尿病によって調整したウゴービ®2.4mg群とプラセボ群間の共通オッズ比を、正確な95%信頼区間とともに推定した。有意差検定のため、2×2分割表の周辺確率による条件付け、帰無仮説の下でウゴービ®2.4mgがプラセボと等しい又はより優れている確率の合計により、正確な片側p値を算出した。

なお、当初の主要評価項目は「投与後48週におけるMRエラストグラフィによって測定された肝硬変のベースラインとの比」であったが、主要評価項目に関する規制当局のガイダンスの要件にあわせることを目的として、データの盲検解除前に、「投与後48週にNASHの悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した患者の割合」へと変更した。

#### 4. 効能又は効果 (抜粋)

○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。

#### 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

<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]

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き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。

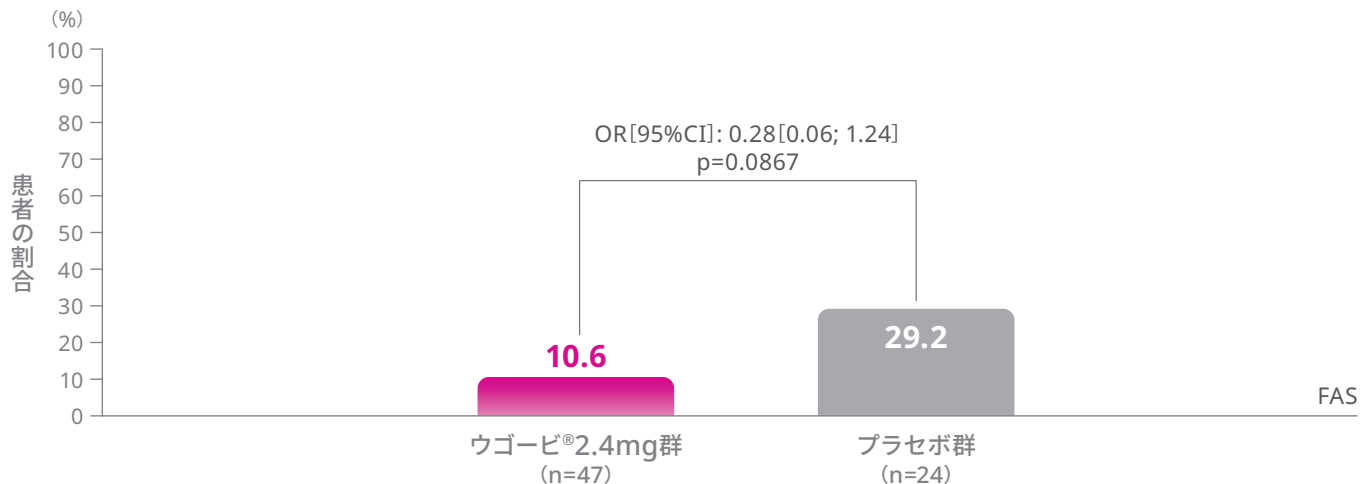
## <肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)>

### 肝組織学的所見の改善

投与後48週に肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失\*を達成した患者の割合はウゴービ®2.4mg群で10.6%、プラセボ群で29.2%であり、ウゴービ®2.4mgのプラセボに対する統計的有意差は認められなかった(p=0.0867、名目上のp値)。

### [主要評価項目]

#### 投与後48週にNASHの悪化\*を伴わない肝線維化の改善を達成した患者の割合



Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。2×2分割表の周辺確率による条件付けに基づき、ベースライン時の糖尿病によって調整したセマグルチドとプラセボ間の共通オッズ比を、正確な95%信頼区間とともに推定した。有意差検定のため、2×2分割表の周辺確率による条件付け、帰無仮説の下でセマグルチドがプラセボと等しい又はより優れている確率の合計により、正確な片側p値を算出した。

\*: NASHの悪化はNASの肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪変性のスコアにベースラインからの増加がみられることと定義した。肝線維化の改善はNASH CRNの肝線維化分類で1ステージ以上の改善と定義した。

### 安全性

有害事象の発現割合は、ウゴービ®2.4mg群89.4% (42/47例)、プラセボ群79.2% (19/24例)であった。

	ウゴービ®2.4mg群 (n=47)			プラセボ群 (n=24)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
すべての有害事象	42	89.4	290	19	79.2	85
重篤な有害事象	6	12.8	13	2	8.3	5
投与中止に至った有害事象	3	6.4	3	0	0	0
死亡*	0	0	0	0	0	0
いずれかの群で発現頻度10%以上の有害事象						
悪心	21	44.7	35	4	16.7	6
下痢	9	19.1	13	2	8.3	3
嘔吐	8	17.0	11	0	0	0
腹痛	6	12.8	6	1	4.2	1
食欲減退	6	12.8	6	1	4.2	1
おくび	6	12.8	19	0	0	0
上腹部痛	5	10.6	8	2	8.3	2
消化不良	5	10.6	5	0	0	0
尿路感染	3	6.4	3	4	16.7	4
背部痛	0	0	0	3	12.5	3

on-treatment 観察期間

※: in-trial 観察期間

SAS

MedDRA version 24.0

重篤な有害事象としてウゴービ®2.4mg群で6例13件(胃排出低下、鼠径ヘルニア、悪心、嘔吐、後部硝子体剥離、胆石症、交通事故、脊椎圧迫骨折、低カリウム血症、腰部脊柱管狭窄症、尿路結石、低酸素症が各1件)が、プラセボ群で2例5件(腹痛、痔出血、変形性関節症、変形性脊椎症、自殺企図が各1件)が認められた。また、投与中止に至った有害事象としてウゴービ®2.4mg群で3例3件(悪心2件、後部硝子体剥離1件)が認められた。

NAS: NAFLD活動性スコア、NASH: 非アルコール性脂肪肝炎、NASH CRN: NASH臨床研究ネットワーク、OR: オッズ比、SAS: 安全性解析対象集団



0.25mgペン1.0MD 1.7mgペン6.8MD  
0.5mgペン2.0MD 2.4mgペン9.6MD  
1.0mgペン4.0MD

【劇薬】 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

セマグルチド（遺伝子組換え）

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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筒	1筒	1筒	1筒
有効成分	セマグルチド（遺伝子組換え）	1.02mg	2.01mg	4.02mg	6.81mg
添加剤	リン酸水素ナトリウム二水和物	2.13mg	2.13mg	4.26mg	4.26mg
	フロヒングリコール	21.0mg	21.0mg	42.0mg	42.0mg
	フェノール	8.25mg	8.25mg	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	ウゴービ皮下注 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				

## \* 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/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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。

### 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の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（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** 急性性肺炎の初期症状（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、急性性肺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ため、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ため、腹痛増強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することが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** 本剤の適用にあたっては、患者に対し、低血糖症及びその対処方法について十分説明する

最適使用推進ガイドライン対象品目	日本標準商品分類番号				872499
ウゴービ皮下注 MD					
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
承認番号	30700AMX00001000	30700AMX00002000	30700AMX00003000	30700AMX00004000	30700AMX00005000
薬価収載	2025年5月				
販売開始	2025年7月				

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存 有効期間：36ヵ月

こと。〔9.1.3、11.1.1参照〕 **8.10** 低血糖症を起こすことがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。〔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）皮下注射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を中止を検討すること。〔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、肝硬変等）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、本剤の投与を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** 肺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 ・過度のアロケール摂取等 〔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、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。〔9.4参照〕 **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。ラットで乳汁中の移行率が報告されている。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〕** 糖尿病薬 ヒグアナイド系薬剤 スルホニル尿素剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアソリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 等 〔11.1.1参照〕 〔**臨床症状・措置方法**〕 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尿素剤と併用する場合、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。〔機序・危険因子〕 血糖降下作用が増強される。

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**11.1 重大な副作用** **11.1.1 低血糖**（頻度不明） 脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔吐、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尿素剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病薬を減量するなど適切な処置を行うこと。〔8.9、8.10、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5参照〕 **11.1.2 急性性肺炎**（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、診断された場合は、再投与を行わないこと。〔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** 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（5%以上）、胃腸炎、浮腫性めまい、味覚不全、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎、胃酸過多、注射部位反応、疲労、無力感、早期満腹、脱毛症、リバーゼ増加<sup>※1</sup>（1～5%未満）、胃腸障害、口内乾燥、倦怠感、そう痒症、不眠症（0.5～1%未満）、異常感覚、糖尿病網膜症、心拍数増加<sup>※1</sup>、低血圧、起立性低血圧、胃排出遅延、胆石症、アミラーゼ増加<sup>※2</sup>（頻度不明）注1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、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な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**（1）本剤はIS 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をベ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本の薬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**（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）注射液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、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（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、甲状腺線腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。甲状腺線腫瘍の既往のある患者及び甲状腺線腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。〔8.5参照〕

### 20. 取扱上の注意

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

上記のD.I.は印刷日現在の製品電子添文に基づいたものです。電子添文の改訂にご留意ください。詳細は電子添文等をご参照ください。

\*2026年6月改訂（第5版、効能変更）  
®：登録商標

製造販売元〈資料請求先〉

ノボ ルディस्क ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

www.novonordisk.co.jp

# 肥満症・MASH治療剤 持続性GLP-1受容体作動薬

薬価基準収載



劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

セマグルチド（遺伝子組換え）

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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	0.75mL	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		

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	ウゴービ皮下注 SD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
形態	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				
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				

## \* 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/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>以上

○ 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝 ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。

### 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〕\*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〕 \*5.3 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝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。〔16.1参照〕 8.2 急性肺炎の初期症状（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、急性肺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、嘔吐から脱水を疑い、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監視し、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てい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

最適使用推進ガイドライン対象品目	日本標準商品分類番号				872499
ウゴービ皮下注 SD					
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
承認番号	30500AMX00105000	30500AMX00106000	30500AMX00107000	30500AMX00108000	30500AMX00109000
薬価収載	2023年11月				
販売開始	2024年2月				

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存 有効期間：24ヵ月

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よる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 肺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等 [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。本剤は胃内容物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、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加、サル：早期妊娠損失、外生殖器及び骨格異常の発生頻度増加）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。〔9.4参照〕 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系。〔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〕糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニル尿素剤 効用型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアソリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1参照] 〔臨床症状・措置方法〕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尿素剤と併用する場合、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。〔機序・危険因子〕血糖降下作用が増強される。

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔11.1 重大な副作用〕11.1.1 低血糖（頻度不明） 脱力感、倦怠感、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尿素剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病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 急性肺炎（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、肺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、持続的な腹痛、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 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（5%以上）、胃腸炎、浮動性めまい、味覚不全、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎、胃酸過多、注射部位反応、疲労、無力感、早期満腹、脱毛症、リパーゼ増加<sup>32</sup>（1～5%未満）、胃腸障害、口内乾燥、倦怠感、そう痒症、不眠症（0.5～1%未満）、異常感、糖尿病網膜症、心拍数増加<sup>31</sup>、低血圧、起立性低血圧、胃排出遅延、胆石症、アミラーゼ増加<sup>32</sup>（頻度不明）注1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、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な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。14.2.2 投与経路 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。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。

### 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糖尿病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（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算出できず、マウスで約0.5倍）で、甲状腺（細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。甲状腺腫瘍は、既往のある患者及び甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。〔8.5参照〕

### 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。

### 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〉0.5mL×2本 〈0.5mg〉0.5mL×2本 〈1.0mg〉0.5mL×2本 〈1.7mg〉0.75mL×2本 〈2.4mg〉0.75mL×2本

上記のD.I.は印刷日現在の製品電子添文に基づいたものです。電子添文の改訂にご留意ください。詳細は電子添文等をご参照ください。

製造販売元〈資料請求先〉

ノボ・ルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

\*2026年6月改訂（第7版、効能変更）  
®：登録商標

JP26SEMO00091  
(2026年6月作成)