

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

1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
表目次	2
1.7.1 同種同効品一覧表	3
1.7.2 同種同効品の添付文書	4
1.7.2.1 サノレックス錠 0.5mg の添付文書	4

表目次

	ページ
表 1.7.1-1 同種同効品一覧	3

1.7.1 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、現在上市されている高度肥満症に対する治療薬である、サノレックス錠 0.5mg（一般名：マジンドール）を表 1.7.1-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1 に添付する。

表 1.7.1-1 同種同効品一覧

	申請品目	同種同効品
販売名	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	サノレックス錠 0.5mg
一般的名称	セマグルチド（遺伝子組換え）	マジンドール
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	富士フイルム富山化学株式会社
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	あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症（肥満度が+70%以上又は BMI が 35 以上）における食事療法及び運動療法の補助
添付文書改訂日	-	2022 年 8 月改訂（第 1 版）

1.7.2 同種同効品の添付文書

1.7.2.1 サノレックス錠 0.5mg の添付文書

サノレックス錠 0.5mg の添付文書を添付する。

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 20400AMY00230000

販売開始 1992年9月

食欲抑制剤
マジンドール錠

劇薬

向精神薬（第三種向精神薬）

習慣性医薬品^{注1)}処方箋医薬品^{注2)}**サノレックス[®]錠0.5mg**
Sanorex[®] Tablets

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。また、海外においては食欲抑制剤の多くで数週間以内に薬物耐性がみられるとの報告がある。[11.1.1参照]
- 1.2 本剤の適用にあたっては、使用上の注意に留意し、用法及び用量、効能又は効果を厳守すること。

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 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇するおそれがある。〕
- 2.3 重症の心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.4 重症の腎障害のある患者〔インスリン分泌抑制作用を有する。〕
- 2.5 重症の腎・肝障害のある患者 [9.2.1、9.3.1参照]
- 2.6 重症高血圧症の患者〔カテコラミンの昇圧作用を増強する。〕
- 2.7 脳血管障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.8 不安・抑うつ・異常興奮状態の患者及び統合失調症等の精神障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.9 薬物・アルコール乱用歴のある患者〔一般に依存性、乱用が起りやすいと考えられる。〕
- 2.10 MAO阻害剤投与中又は投与中止後2週間以内の患者 [10.1参照]
- 2.11 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.12 小児 [9.7参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サノレックス錠0.5mg
有効成分	1錠中マジンドール0.50mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物

3.2 製剤の性状

販売名	サノレックス錠0.5mg		
色・剤形	白色の素錠		
外形			
識別コード	LG		
大きさ（約）	直径：5.0mm 厚さ：2.0mm 質量：0.055g		

4. 効能又は効果

あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症（肥満度が+70%以上又はBMIが35以上）における食事療法及び運動療法の補助

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ適用し、その効果が不十分な高度肥満症患者にのみ、本剤の使用を考慮すること。

- 5.2 本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症であることを確認した上で適用を考慮すること。

肥満度（%）＝（実体重－標準体重）／標準体重×100

BMI（Body Mass Index）＝ 体重（kg）／身長（m）²

- 5.3 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の症候性（二次性）肥満患者においては、原疾患の治療を優先させること。

6. 用法及び用量

本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症患者に対して、食事療法及び運動療法の補助療法として用いる。

通常、成人には、マジンドールとして0.5mg（1錠）を1日1回昼食前に経口投与する。1日最高投与量はマジンドールとして1.5mg（3錠）までとし、2～3回に分けて食前に経口投与するが、できる限り最小有効量を用いること。

投与期間はできる限り短期間とし、3ヵ月を限度とする。なお、1ヵ月以内に効果のみられない場合は投与を中止すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があり、また、海外で、食欲抑制剤の長期投与により肺高血圧症の発症の危険性が増加するとの報告があるので、本剤を3ヵ月を超えて投与しないこと。[11.1.2参照]

- 7.2 本剤は、睡眠障害を引き起こすことがあるので夕刻の投与は避けること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 急激な減量による心血管系の合併症のリスクを避けるため本剤投与中は体重の推移に注意すること。
- 8.2 食事量、体重の推移、食生活等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量について注意すること。
- 8.3 本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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 糖尿病の患者

インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。[10.2参照]

9.1.2 精神病の既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 てんかん又はその既往歴のある患者

本剤の副作用で痙攣が報告されており、発作を誘発するおそれがある。

9.1.4 開放隅角緑内障の患者

眼圧が上昇するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症の腎障害のある患者

投与しないこと。排泄が遅延するおそれがある。[2.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重症の肝障害のある患者

投与しないこと。代謝又は排泄が遅延するおそれがある。[2.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で母獣に毒性のあらわれる大量投与により胎児毒性（体重増加の抑制、出生率の低下等）が報告されている。[2.11参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.12参照]

9.8 高齢者

市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、高齢者における副作用発現症例率は、65歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 [2.10参照]	高血圧クリーゼを起こすことがあるので、MAO阻害剤投与中又はMAO阻害剤投与中止後2週間は、本剤を投与しないこと。	本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO阻害剤の作用を増強すると考えられる。

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
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤は神経終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。
グアナチジン系薬剤 グアナチジン ベタニジン ラウオルフィア製剤 レセルピン等 クロニジン メチルドパ	降圧効果を減弱することがある。	本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアナチジン系薬剤、ラウオルフィア製剤、クロニジン、メチルドパの交感神経遮断作用に拮抗する。
インスリン 経口糖尿病剤 [9.1.1参照]	インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。	インスリン分泌抑制作用が認められること、また肥満の改善により、インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化するため。
アルコール（飲酒）	めまい、眠気等の副作用が増強されるおそれがある。	併用により、中枢神経系の刺激が増強されるため。
ハロゲン系吸入麻酔剤 ハロタン等	不整脈等を引き起こすおそれがある。	本剤の交感神経刺激の効果により、ハロゲン系吸入麻酔剤の心筋の感受性を高めるため。
中枢神経刺激剤 アマンタジン等	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されるおそれがあるため、用量に注意すること。	いずれも中枢神経刺激作用を有するため。
甲状腺ホルモン	本剤の中枢神経刺激作用を増強するおそれがある。	甲状腺ホルモンが、カテコラミンのレセプターの感受性を増大すると考えられているため。

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 依存性（頻度不明）

本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、サルでの静脈内薬物自己摂取試験においては摂取頻度の増加がみられ、精神依存の形成が認められている。

イヌでの22ヵ月間経口投与による慢性毒性試験においては幻覚様異常行動がみられている。

この点に関し、ヒトにおける長期投与による依存性・精神症状の発現は明確ではないが、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。アンフェタミンをはじめとする中枢興奮剤は耐性及び精神依存を形成することが知られている。[1.1参照]

11.1.2 肺高血圧症（頻度不明）

労作性呼吸困難、胸痛、失神等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注)}	0.1%～5%未満 ^{注)}	0.1%未満 ^{注)}	頻度不明
精神神経系	口渇感	睡眠障害、頭痛、脱力感、めまい、けん怠感、いらいら感、眠気、ふらつき	—	神経過敏、激越、抑うつ、精神障害、振戦、幻覚、知覚異常、不安、痙攣
消化器	便秘	悪心・嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	—	—
循環器	—	動悸	—	頻脈、胸痛、血圧上昇、脳卒中、狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全、心停止、顔面潮紅
過敏症	—	発疹	—	そう痒感
肝臓	—	AST、ALTの上昇	—	—
泌尿器	—	排尿困難	頻尿	—
その他	—	口中苦味感、発汗、性欲減退、脱毛、さむけ	咽頭不快感、月経異常	—

注) 臨床試験と承認後の市販後調査を合算した発現頻度

13. 過量投与

13.1 症状

悪心、嘔吐、頭痛、頻脈、不整脈、呼吸困難、排尿障害、興奮、痙攣発作、昏睡

13.2 処置

興奮及び痙攣発作が認められる場合には、短時間作用型バルビツール酸誘導体又はベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。

14. 適用上の注意

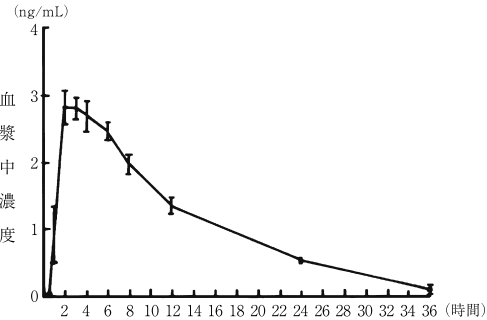
14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にマジンドール2mgを1回経口投与^{注)}し、マジンドール未変化体の血漿中濃度を検討した。最高血漿中濃度は投与2時間後に得られ、その値は約2.81ng/mLであった。また、血漿中半減期は約9時間であった。



健康成人にマジンドール2mgを経口投与^{注)}後の平均血漿中濃度の推移 (n=12, mean ± S.E.)

16.5 排泄

健康成人にマジンドール2mgを1回経口投与²⁾し、マジンドール未変化体の尿中排泄量を検討した。尿中排泄は投与後72時間ではほぼ終了し、未変化体の総排泄量は投与量の約4.5%であった。

注) 本剤の用法及び用量は、通常、1日1回0.5mgで、1日最高投与量は1.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む本剤の臨床試験成績の概要は次のとおりである。高度肥満症患者（BMIが35以上）44例中における本剤の臨床効果判定は、食欲抑制効果及び体重減少効果等を調査して行った。全般改善度は中等度改善以上で43.2%（19/44例）、軽度改善以上で75.0%（33/44例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が確認された^{1)~8)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、主として視床下部にある食欲中枢に作用し、摂食行動を抑制する。マジンドールは摂食調節中枢であるVMH及び視床下部外側野（LHA）への直接作用^{9) 10)}及び神経終末におけるモノアミン（ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン）の再吸収抑制^{11)~13)}を介した機序により、摂取エネルギー抑制（摂食抑制、消化吸収抑制）^{14)~19)}及び消費エネルギー促進（グルコース利用、熱産生促進）^{20)~22)}をもたらす、更に肥満時にみられる代謝変動を改善^{16) 17) 19)}することにより肥満症を是正するものと考えられる。

18.2 摂食行動に対する作用

1回及び1日摂食量の減少、食事後食事間隔の延長及び体重減少が認められる（ラット）^{14) 15)}。また、肥満動物モデルである視床下部腹内側核（VMH）破壊ラットにおいて正常ラットに対して影響を及ぼさない用量で摂食量及び体重減少が認められる^{16) 17)}。

18.3 消化吸収に対する作用

唾液（イヌ）及び胃酸分泌（ラット）の抑制が認められる¹⁸⁾。また、肥満動物モデルであるgoldthioglucose（GTG）投与マウスにおいて増大した小腸の絨毛表面積縮小及び消化酵素（スクラーゼ、エステラーゼ）活性の低下が認められる¹⁹⁾。

18.4 グルコース利用促進

骨格筋等へのグルコースの取り込み促進が認められ、組織におけるグルコース利用の増加が示唆されている（ラット）²⁰⁾。

18.5 熱産生促進

ラット及び肥満型糖尿病モデルであるYellow KKマウスにおいて褐色脂肪組織（BAT）のミトコンドリア蛋白含量及びBAT熱産生能の指標であるguanosine 5'-diphosphate（GDP）結合能の増加等、BATの活性化が示唆されている^{21) 22)}。

18.6 肥満時の代謝変動に対する作用

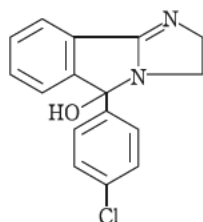
肥満時に認められる肝及び血中の脂質（コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸等）、血中インスリン、脂肪組織重量、脂肪細胞容積等の増加を抑制する（VMH破壊ラット^{16) 17)}、GTG投与マウス¹⁹⁾）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：マジンドール（Mazindol）

化学名：(±)-5-(*p*-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol

構造式：



分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O

分子量：284.74

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。酢酸（100）に溶けやすく、メタノール、エタノール（95）、クロロホルム又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、アセトン又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水又はヘキサンにはほとんど溶けない。

融点：177~184℃（分解）

22. 包装

100錠 [10錠（PTP）×10]

23. 主要文献

- 1) 熊原雄一ほか：臨床評価. 1985；13（2）：419-459
- 2) 熊原雄一ほか：臨床評価. 1985；13（2）：461-515
- 3) 鬼原 彰：医学と薬学. 1985；13（3）：607-615
- 4) 阿部祐五ほか：臨牀と研究. 1985；62（8）：2709-2716
- 5) 井上修二：医学と薬学. 1985；13（4）：837-845
- 6) 谷口 中ほか：医学と薬学. 1985；13（5）：1209-1213
- 7) 藤岡滋典ほか：基礎と臨床. 1985；19（9）：4767-4773
- 8) 生山祥一郎ほか：Prog.Med. 1985；5（4）：1242-1252
- 9) Minami,T.et al.：Brain Res.Bull. 1985；15（1）：29-31
- 10) Sikdar,S.K.et al.：Brain Res.Bull. 1985；15（1）：33-38
- 11) Engstrom,R.G.et al.：Arch.Int.Pharmacodyn. 1975；214（2）：308-321
- 12) Heikkila,R.E.：Life Sci. 1981；28（17）：1867-1873
- 13) Shimizu,N.et al.：Physiol.Behav. 1991；49（1）：131-134
- 14) 永井克也ほか：日薬理誌. 1984；83（2）：133-145
- 15) 藤本一眞ほか：日薬理誌. 1984；83（5）：425-432
- 16) 井上修二ほか：日薬理誌. 1984；83（5）：441-449
- 17) 宇佐美勝ほか：日薬理誌. 1985；85（4）：297-303
- 18) 白石武昌：日薬理誌. 1984；83（2）：159-172
- 19) 大南宏治ほか：日薬理誌. 1984；83（2）：123-132
- 20) Nagai,K.et al.：Eur.J.Pharmacol. 1994；260（1）：29-37
- 21) Wyllie,M.G.et al.：Int.J.Obes. 1984；8（Suppl.1）：85-92
- 22) 吉田俊秀ほか：第15回日本肥満学会記録. 1994；111-113

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-502-620

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間は1回14日間分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

FUJIFILM

富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

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

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
表目次	2
略語一覧.....	3
1.8.1 添付文書（案）	4
1.8.2 概観.....	11
1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠	12
1.8.3.1 「効能又は効果」（案）	12
1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠	12
1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠	14
1.8.4.1 「用法及び用量」（案）	14
1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠	14
1.8.4.2.1 第3相試験で検討した用法及び用量ならびに用量漸増法の選択	14
1.8.4.2.2 推奨される用法及び用量	14
1.8.5 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠	16
参考文献.....	22

表目次

	ページ
表 1.8.2-1 「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定に用いた、皮下投与用セマグルチド製剤の肥満症の開発プログラムに含まれる臨床試験（評価資料）	11
表 1.8.3-1 試験対象集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）	13

略語一覧

BMI	:	body mass index (体容量指数)
CCDS	:	Company Core Data Sheet (企業中核データシート)
$C_{\max}$	:	maximum concentration (最高血中濃度)
CT	:	computerised tomography (コンピュータ断層撮影)
CYP	:	cytochrome P450 (チトクロム P450)
CV	:	coefficient of variation (変動係数)
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase 4 (ジペプチジルペプチターゼ-4)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HbA1c	:	glycated haemoglobin
HDL	:	high density lipoprotein (高比重リポタンパク)
JASSO	:	Japan Society for the Study of Obesity (日本肥満学会)
LDL	:	low density lipoprotein (低比重リポタンパク)
PK	:	pharmacokinetic (薬物動態)
SD	:	single dose (単回使用)
SGLT2	:	sodium/glucose cotransporter 2 (ナトリウム・グルコース共輸送体 2)
VFA	:	visceral fat area (内臓脂肪面積)

臨床試験の表記：

肥満症のための皮下投与用セマグルチドの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN9536 と 4 桁の固有の番号（例：NN9536-4373）にて特定するが、本書では、プロジェクト番号 NN9536 は割愛する。

特記する場合を除き、「セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与」は「セマグルチド 2.4 mg」と表記する。

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24 ヶ月

最新の添付文書を参照する。

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

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

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

最適使用推進ガイドライン対象品目

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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

1 筒

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
有効成分	セマグルチド （遺伝子組換え）	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg
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
	塩化ナトリウム	4.13mg	4.13mg	4.13mg	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	ディーブ 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/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

5. 効能又は効果に関連する注意

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]

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

- 8.1 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 ヶ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。
8.2 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]
8.3 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]
8.4 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]
8.5 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。
8.6 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]
8.7 胆嚢炎、胆石症等の急性胆道系疾患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。
8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.9 本剤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。
- 8.10 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]
- 8.11 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.12 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。
- 8.13 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。
- 8.14 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。
- 8.15 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。

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

[8.3、8.4、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
- [8.10、11.1.1 参照]

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	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]	等	[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。[8.10、8.11、9.1.3、10.2、17.1.1、17.1.3 参照]

11.1.2 急性膵炎（0.1%）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。[8.3、8.4、9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
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		
眼障害				糖尿病網膜症
心臓障害				心拍数増加 ^{注1}
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、口内乾燥	胃腸障害	
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		
精神障害			不眠症	
臨床検査 ^{注2}			リバーゼ増加	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

15.2 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。甲状腺腫瘍の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。[8.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

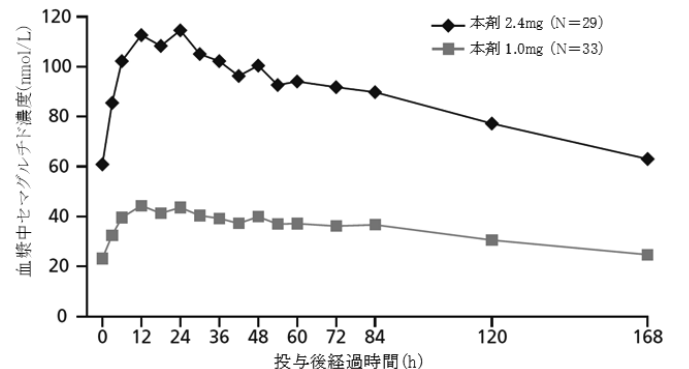
肥満者を対象に本剤を週1回、21週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間間隔で0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgへ増量した。定常状態における本剤1.0mg及び2.4mg投与時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す⁷⁾(外国人データ)。

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)



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⁸⁾。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^{9), 10)}。

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¹¹⁾。本剤は、CYP分子種に対して臨床上的問題となる誘導(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^{12), 13)}(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¹¹⁾。

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)に対して臨床上的問題となる阻害作用を示さなかった¹⁴⁾(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⁹⁾(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¹⁰⁾(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。

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^{15)～18)}(外国人データ)。

経口薬	用量 ^{a)} mg	対象	N	AUC ^{b)} 比 ^{c)}	C _{max} ^{b)} 比 ^{c)}	t _{max} ^{c)} 差 ^{d)}
	併用薬 本剤			[90%信頼区間] ^{a)}	[90%信頼区間] ^{a)}	[90%信頼区間]
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	25	健康被験者	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]
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]
エチニルエストラジオン ^{e)} オール	0.03	2型糖尿病患者	37	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]	0.50 [0.00; 0.50]

レボ [®] /メサ [®] 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]
パ [®] ラセタメール (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 回投与した後又は 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[®]ラセタメールは単回投与、メタホルミン（1 日 2 回、3.5 日）、エチニルエストラジオール及びレボ[®]/メサ[®]ストレル（いずれも 1 日 1 回、8 日）は反復投与。
b. AUC_{0-12h}：メタホルミン、AUC₀₋₁₆₈：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[®]/メサ[®]ストレル、AUC_{0-24h}：パ[®]ラセタメール
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤非併用時に対する本剤併用時の比
d. 中央値の差（h）（本剤併用時-本剤非併用時）（事後解析）
e. パ[®]ラセタメールについては 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

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 型糖尿病を有する、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、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群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 [®] 群 (101 例)
ベ [®] -スライ [®] 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 [®] 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 [®] 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 [®] 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 [®] 群 (101 例)
HbA1c (%)	ベ [®] -スライ [®]	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 [®] -スライ [®]	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)	ベ [®] -スライ [®]	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 [®] -スライ [®]	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 [®] -スライ [®]	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 [®] -スライ [®]	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 [®] -スライ [®]	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 [®] -スライ [®]	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 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3)}。[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、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群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 [®] -スライ [®] 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 [®] 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 [®] 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²⁰⁾。[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 2.4 mg: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者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、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群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

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

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 (367 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 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²¹⁾。[11.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

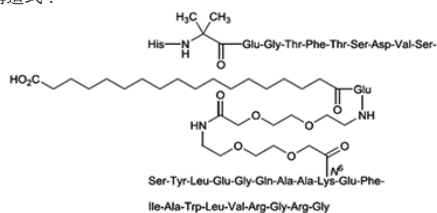
本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換により DPP-4 による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

18.2 薬理作用

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²²⁾。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²²⁾。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²⁰⁾。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¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）〔命名法：JAN〕
Semaglutide（Genetical Recombination）〔命名法：JAN〕
分子式：C₁₈₇H₂₉₁N₄₃O₅₉
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。

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

23. 主要文献

- 社内資料：Combined fertility and embryo-foetal development study in rats (NN207361) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.4.4.3)
- 社内資料：Embryo-foetal development study in rabbits (NN207360) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.4.4.3)
- 社内資料：Embryo-foetal development study in cynomolgus monkeys (NN208486) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.4.4.3)
- 社内資料：Embryo-foetal and pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys (NN210061) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.4.4.3)
- 社内資料：104-week subcutaneous carcinogenicity study in rats (NN207363) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.4.4.1)
- 社内資料：104-week subcutaneous carcinogenicity study in mice (NN207362) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.4.4.1)
- 社内資料：第 1 相臨床試験 (NN9536-4590) (20XX 年 XX 月 XX 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：In vitro evaluation of semaglutide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. (NN215048) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.7.2.1)
- 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in cryopreserved human hepatocytes. (NN214196) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.7.2.1)
- 社内資料：In vitro evaluation of semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 transporters. (NN215026) (2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.7.2.1)
- 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) (20XX 年 XX 月 XX 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
- Gabery S., et al. : JCI insight. 2020;5(6) e133429. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイヤル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

ウゴービ®及び Wegovy®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。



1.8.2 概観

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、非臨床及び臨床試験成績、企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS ; Module 1.6）、医薬品リスク管理計画書（案）（Module 1.11）に基づき、また、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）を含む国内で承認されている GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。添付文書関連の通知としては、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付、薬生発 0611 第1号）に従った。

「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定にあたり使用した、皮下投与用セマグルチド製剤の肥満症の開発プログラムに含まれる臨床試験（評価資料）を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定に用いた、皮下投与用セマグルチド製剤の肥満症の開発プログラムに含まれる臨床試験（評価資料）

試験番号	被験者数	概要
第3相試験		
4373 試験 国際共同試験	N=1961 (JP: N=100)	成人の過体重又は肥満被験者を対象とした、生活習慣への介入に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg（週1回皮下投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、68週間、無作為割り付け、二重盲検試験
4374 試験 国際共同試験	N=1210 (JP: N=125)	成人の2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を対象とした、生活習慣への介入に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg（週1回皮下投与）の有効性及び安全性をプラセボ及びセマグルチド 1.0 mg（週1回皮下投与）と比較検討する、68週間、無作為割り付け、二重盲検試験
4382 試験 東アジア試験	N=401 (JP: N=360)	成人の2型糖尿病を有する又は有さない過体重又は肥満被験者を対象とした、生活習慣への介入に対する補助療法としてのセマグルチド 1.7 mg 及び 2.4 mg（週1回皮下投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、68週間、無作為割り付け、二重盲検試験

N：無作為割り付け被験者数。JP（N）は日本人被験者数。

1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 「効能又は効果」（案）

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

1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

本剤の「効能又は効果」（案）は、皮下投与用セマグルチド製剤の肥満症の開発プログラムに含まれる主要な第3相臨床試験である4382試験（評価資料；表1.8.2-1参照）の試験対象集団〔日本肥満症学会（JASSO）発行の肥満症診療ガイドライン（以下、JASSOガイドライン）¹に準ずる〕に従い設定した。

JASSOガイドライン¹では、肥満症の診断基準は「BMIが25 kg/m²以上で、以下のいずれかの条件を満たす場合：1) 肥満に起因ないし関連する健康障害を有するか、健康障害の合併が予測される場合で減量を要するもの、2) 腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査によって内臓脂肪面積（VFA）100 cm²以上と確認された内臓脂肪型肥満（健康障害の合併の有無は問わない）」とされている。

肥満治療は、食事及び運動療法を基本とした生活習慣への介入から開始される。しかしながら、肥満者における体重減少の達成と維持が困難な場合も多く、これは主に反作用的生物反応に関わるホメオスタシス機構による可能性が考えられる^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}。

国際的なガイドライン^{13,14}と同様にJASSOガイドライン¹では、肥満症と診断されたのち、健康障害の改善のための食事・運動・行動療法からなる生活習慣の改善を試みることを推奨されている。生活習慣改善療法では改善効果がみられない場合に、薬物療法を考慮する対象となる。JASSOガイドライン¹における薬物療法の適応基準は、「BMIが25 kg/m²以上で内臓脂肪面積100 cm²以上かつ11の特定された健康障害を2つ以上有する場合」又は「BMIが35 kg/m²以上で11の特定された健康障害を1つ以上有する場合」とされている。一方、BMIの増加と関連する合併症の数及び死亡率の増加との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27 kg/m²を超えると増加するという傾向も認められていることから^{15,16,17,18,19,20,21,22}、当該集団においては薬物治療の介入の重要性がより高いと考えられる。

日本人におけるセマグルチドの肥満症に対する有効性及び安全性は、主に東アジア試験（4382試験；表1.8.2-1参照）により評価した。4382試験は日本及び韓国で実施され、試験対象集団はJASSOガイドライン¹に基づき設定した目標とする効能又は効果に合致している。さらに、2つの国際共同試験（4373及び4374試験）にも日本人被験者が含まれた。これらの試験の試験対象集団は米国／欧州のガイドライン^{13,14}に従って設定されており、目標とする効能又は効果に合致している4382試験の対象より広範な被験者集団となっている。このため、これらの2試験では、JASSOガイドライン¹に準じ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た（表1.8.3-1）。

表 1.8.3-1 試験対象集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）

	試験対象集団	JASSO ガイドラインに基づく部分集団
4373 試験	BMI が 30 kg/m ² 以上、又は 27 kg/m ² 以上かつ 1 つ以上の肥満に関連する合併症（治療の有無を問わない）を有する被験者 合併症は「高血圧」、「脂質異常症」、「閉塞性睡眠時無呼吸」又は「心血管系疾患」	• BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する合併症*（このうち 1 つは「高血圧」又は「脂質異常症」のいずれか）を有する被験者 • BMI が 35 kg/m² 以上であり、「高血圧」又は「脂質異常症」を有する被験者
4374 試験	BMI が 27 kg/m ² 以上かつ 2 型糖尿病を有する被験者	• BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する合併症*（このうち 1 つは「2 型糖尿病」）を有する被験者 • BMI が 35 kg/m² 以上であり、「2 型糖尿病」を有する被験者

*JASSO ガイドラインに記載されている肥満症の診断基準に必須な健康障害は以下のとおり：（1）耐糖能障害（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（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

肥満症のためのセマグルチドの臨床開発プログラムにおいて、セマグルチド 2.4 mg の投与による、臨床的に意味のある体重減少及び肥満に関連する合併症〔2 型糖尿病（糖代謝）、高血圧（血圧）、脂質異常症（脂質プロファイル）〕の改善が示された。また、安全性及び忍容性プロファイルは、既承認の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。有効性及び安全性成績の詳細は、Module 2.7.3（有効性）及び Module 2.7.4（安全性）にそれぞれ提示する。

以上より、本剤の「効能又は効果」（案）を 1.8.3.1 項に示した通り設定した。

1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 「用法及び用量」（案）

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 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。

1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

皮下投与用のセマグルチドは、1.0 mg までの用量で 2 型糖尿病の治療薬（オゼンピック）として承認されている。肥満症の治療を目的としたセマグルチドの投与対象は異なる患者層であることから、肥満症に対するセマグルチドの推奨臨床用量を別途検討した。

本剤の推奨される用法及び用量に関する詳細は、Module 2.7.3.4 に示す。

1.8.4.2.1 第 3 相試験で検討した用法及び用量ならびに用量漸増法の選択

海外で実施した第 2 相用量設定試験（4153 試験）では、セマグルチド濃度の変動を最小限に抑えながら高い総曝露量に到達させるため、5 用量のセマグルチド（0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 mg）の 1 日 1 回投与（4 週ごとに用量を漸増）を検討した。本試験の結果から、4 週ごとに漸増するセマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回投与は、体重減少に対する効果が最も大きいことが示され、その忍容性は許容できるものであった。一方で、2 型糖尿病患者を対象とした皮下投与用セマグルチド製剤（オゼンピック）の結果を参照した場合、体重減少、胃腸障害の有害事象の発現状況及び有害事象による投与中止に関して、週 1 回投与と比較して 1 日 1 回投与でのベネフィットは示されなかった（Phase 2 modelling report, Module 5.3.3.5, Section 4.4, Figures 21-22）。したがって、1 日 1 回投与と同様の忍容性及び安全性プロファイルならびに好ましい有効性プロファイルを有し、かつ実臨床での薬剤投与の負担を軽減できる、週 1 回投与を選択した。

最高用量に関して、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量が得られる週 1 回投与の用量を選択するため、母集団薬物動態モデルを用いた。当該モデルでの検討結果から、セマグルチド週 1 回投与時の維持用量を 2.4 mg とすることで、定常状態における C_{max} が 4153 試験のセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与時と同程度となると推定された。

1.8.4.2.2 推奨される用法及び用量

肥満症治療のためのセマグルチドの推奨臨床用量は 2.4 mg（週 1 回）が適切と考える。治療対象となるすべての患者において 2.4 mg の用量を目指し、2.4 mg で良好な忍容性が得られない場合に限り、漸増期間の延期や一時的な減量の検討が推奨される。

4373、4374 及び 4382 試験において、セマグルチド 2.4 mg の投与により、臨床的に意味のある体重減少及び肥満に関連する合併症〔2 型糖尿病（糖代謝）、高血圧（血圧）、脂質異常症（脂質プロファイル）〕の改善が示された（Module 2.5.4 参照）。また、安全性及び忍容性プロファイルは、既承認の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。セマグルチド 2.4 mg の治療効果及び許容できる安全性プロファ

イルは、ベースラインの合併症等を含む内因性民族的要因にかかわらず認められた（Module 2.5.4.6 及び Module 2.5.5.7 参照）。

4382 試験の有効性の結果から、体重及び VFA の変化に対する治療効果は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きいことが示された。合併症（2 型糖尿病、高血圧及び脂質異常症）に関連するパラメータに対する治療効果も、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きい傾向がみられた。安全性データから、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。これらのことから、セマグルチド 1.7 mg と比較して、セマグルチド 2.4 mg の投与により、安全性や忍容性に新たな懸念を生じることなく、より好ましい効果が得られることが示された。

さらに、母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析における、体重減少に対するベネフィットと胃腸障害のリスクに関する結果は、セマグルチド 2.4 mg の投与を支持するものであった（Module 2.5.3.2 及び Module 2.5.3.5）。

以上のことから、セマグルチド 2.4 mg（週 1 回、4 週ごとに用量漸増）を用いた治療により、これまでに得られているセマグルチドの安全性プロファイルと異なるような安全性上の懸念はなく、最も高い効果が得られると考え、日本における肥満症治療のために推奨される用法及び用量として設定した。

1.8.5 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠

本剤の「使用上の注意」は、非臨床及び臨床試験成績、企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS ; Module 1.6）、医薬品リスク管理計画書（案）（Module 1.11）及び国内で承認されているオゼンピックを含む GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に、関連する記載要領及び質疑応答集（Q&A）に準拠して設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。〕	2.1 : CCDS (4.1: Contra-indications) に基づき設定した。 2.2 : 本剤は肥満症治療を適応としているが、2型糖尿病を有する肥満症患者に本剤の血糖降下作用も目的として使用されることが考えられる。そのため、オゼンピックを含む GLP-1 受容体作動薬と同様の禁忌を設定すべきであると考えた。2.2 に示すこれらの患者では、インスリン製剤にて血糖管理を行う必要がある。 2.3 : 2.2 と同様に、これらの状態にある 2 型糖尿病を有する患者ではインスリン製剤による血糖管理が必要であるため、他の GLP-1 受容体作動薬の禁忌に基づき設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 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]	JASSO ガイドライン¹における肥満症治療における基本的な考え方及び臨床試験に組み入れられた患者背景に基づき設定した。
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。	7.1 : 1.8.4.2 項に示した内容、CCDS (2.2 : Method of administration) 及び本剤の薬物動態プロファイル (Module 2.7.2) に基づき設定した。 7.2 : CCDS (2.1 : Dosage) に基づき、また表 1.8.2-1 に示した評価資料の成績からも本注意の適切性が支持されたため設定した。 7.3 : CCDS (2.3 : Missed dose) に基づき設定した。本剤の投与が遅れた場合の影響は、4382 試験のデータに基づく第 3 相試験の母集団薬物動態解析により評価した (M5.3.3.5: J-Modelling report)。なお、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。この間隔はオゼンピックでの設定〔2 日間（48 時間）〕と比較して長い、この理由は本剤の治療用

「使用上の注意」（案）	設定根拠
	量（2.4 mg）がオゼンピック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。
8. 重要な基本的注意 8.1 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。 8.2 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] 8.3 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] 8.4 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] 8.5 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。 8.6 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] 8.7 胆嚢炎、胆石症等の急性胆道系疾患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。 8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。 8.9 本剤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。 8.10 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] 8.11 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]	8.1：肥満症治療に対する基本的な考え方に基づき設定した。 定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を確認し、本剤の投与継続につき検討する必要がある。 一方で、肥満症は治療を継続すべき慢性疾患／状態であり、肥満に関連する健康障害の管理の観点から、体重減少及び合併症が改善した場合にもその状態を維持することが非常に重要である。なお、海外の第3相臨床試験（4376 試験）では、本剤の投与中止後に再度体重の増加が認められた。 8.2：本剤は持続性 GLP-1 受容体作動薬であり、本剤の投与中止後もその効果が持続する可能性があることから、必要な注意を喚起するため設定した。 8.3 及び 8.4：他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意ならびに CCDS（4.3: Warnings and precautions for use）及び医薬品リスク管理計画書（案）に基づき設定した。 8.5：GLP-1 受容体作動薬の副作用として認められる下痢、嘔吐から脱水を繰り返し発現する場合、急性腎障害を引き起こす可能性があることから、必要な注意を喚起するため設定した。同様の注意が CCDS（4.3: Warnings and precautions for use）にも含まれている。 8.6：GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。 8.7：本剤との関連性を否定できない胆石症等の急性胆道系疾患の発現が報告されていることから、必要な注意を喚起するため設定した。 8.8：自己注射にあたっての基本的注意として設定した。 8.9：これらは GLP-1 受容体作動薬の添付文書に共通して含まれている使用上の注意であり、CCDS（2.1: Dosage）でも同様に注意喚起されているため設定した。 8.10 及び 8.11：他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意ならびに CCDS（4.3: Warnings and precautions for use）及び医薬品リスク管理計画書（案）に基づき設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
8.12 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。 8.13 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。 8.14 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。 8.15 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。	8.12：一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、必要な注意を喚起するため設定した。同様の注意が CCDS（4.3: Warnings and precautions for use）にも含まれている。 8.13：他のセマグルチド含有製剤又はその他の 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、CCDS（2.1：Dosage）に基づき設定した。 8.14 及び 8.15：本剤とこれらの薬剤との併用投与は 2 型糖尿病を有する患者を対象とした臨床試験において検討しておらず、併用時の有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。8.14 は国内で承認されている GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項である。
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 [8.3、8.4、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 [8.10、11.1.1 参照] 9.4 生殖能を有する者 2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性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	9.1.1：膵炎の既往歴を有する患者における本剤の安全性及び有効性は検討していないことから、他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意と同様に設定した。 9.1.2：これらの重度の胃腸障害のある患者における安全性及び有効性は十分に検討されていないため設定した。 9.1.3：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。 9.4、9.5 及び 9.6：CCDS（4.6: Information regarding fertility, pregnancy and lactation）に基づき設定した。 また、9.5 には、CCDS（5: Preclinical safety information）及びオゼンピックの使用上の注意を参考に、肥満症を対象とした臨床用量に基づき、非臨床試験より得られた関連データを含めた。

「使用上の注意」（案）		設定根拠						
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〕		9.7：本剤を小児等へ投与した成績はないため設定した（CCDS、2.1: Children and adolescents 及び 3.3.5: Special populations, Paediatrics 参照）。 9.8：高齢者に対する基本的注意として設定した。						
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等 〔11.1.1 参照〕</td><td>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。</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等 〔11.1.1 参照〕	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、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。	10.2：オゼンピックの併用注意に基づき設定した。他の薬剤との併用に関して、新たな安全性上の懸念は認められていない。
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。						
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。〔8.10、8.11、9.1.3、10.2、17.1.1、17.1.3 参照〕 11.1.2 急性膵炎（0.1%） 嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。ま		11.1.1 及び 11.1.2：オゼンピックを含む GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意及び本剤の医薬品リスク管理計画書（案）に基づき設定した。 なお、肥満症を対象とした臨床開発プログラムでは、2型糖尿病を有さない患者において重篤な低血糖症状は報告されていない。また、第3相臨床試験では、2型糖尿病を有する被験者と2型糖尿病を有さない被験者で低血糖に関する安全性情報の収集方法が異なり、一貫した正確な発現頻度が算出できなかったため、発現頻度を「頻度不明」とした。						

「使用上の注意」（案）					設定根拠
た、肺炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。 [8.3、8.4、9.1.1 参照]					
11.2 その他の副作用					副作用の発現頻度は日本人患者を含む3つの第3相臨床試験（4382、4373 及び 4374 試験）の成績に基づく（Appendix 1 参照）。 なお、以下はグループ化した事象名である。 ● 腹痛 ● 注射部位反応 「頻度不明」として含めた事象は、CCDS（4.2：Adverse Reactions、Table 4-1；Module 1.6）に含まれるが、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か、あるいは発現頻度が0.5%未満の事象である。
	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明	
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			
眼障害				糖尿病網膜症	
心臓障害				心拍数増加 ^[注1]	
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、口内乾燥	胃腸障害		
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			
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					本剤のがん原性試験の結果に基づき、CCDS（5：Pre-clinical safety information）を参考に設定した。
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。[8.6 参照]					

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。	20：CCDS（6.2：Storage conditions）ならびに本剤の注入器の特性及び安定性試験の結果に基づき設定した。

参考文献

- ¹ 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.
- ² Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract.* 2012;18(5):642-8. PMID: 23047927. DOI: 10.4158/EP12160.PS.
- ³ The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, The Obesity Society, The American Society of Bariatric Physicians and the American Association of Clinical Endocrinologists. Obesity is a Disease: Leading Obesity Groups Agree (Joint Press Release). 19 June 2013.
- ⁴ Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts.* 2015;8(3):166-74. PMID: 25968960. DOI: 10.1159/000430801.
- ⁵ Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM, et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts.* 2013;6(2):117-20. PMID: 23548858. DOI: 10.1159/000350627.
- ⁶ Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342-62. PMID: 25590212. DOI: 10.1210/jc.2014-3415.
- ⁷ Ferguson C, David S, Divine L, Kahan S, Gallagher C, Gooding M, et al. Obesity Drug Outcome Measures. A Consensus Report of Considerations Regarding Pharmacologic Intervention. 2012.
- ⁸ Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *New Engl J Med.* 2011;365(17):1597-604. PMID: 22029981. DOI: 10.1056/NEJMoal105816.
- ⁹ Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev.* 2010;11(7):531-47. PMID: 19761507. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
- ¹⁰ Pasman WJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. Predictors of weight maintenance. *Obes Res.* 1999;7(1):43-50. PMID: 10023729. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00389.x.
- ¹¹ Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):183-97. PMID: 29156185. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
- ¹² Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Physiol Behav.* 2013;120:106-13. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.07.009.
- ¹³ Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry: Developing products for weight management. Draft guidance. Feb 2007.
- ¹⁴ European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management (EMA/CHMP/311805/2014). 23 Jun 2016.
- ¹⁵ Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, Grant E, Lee JE, Gu D, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ.* 2013;347:f5446.
- ¹⁶ Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016;353:i2156.
- ¹⁷ Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 2011;364(8):719-29.
- ¹⁸ Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006;355(8):763-78.
- ¹⁹ Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan JSfSoO. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002;66(11):987-92.
- ²⁰ Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282(16):1523-9.
- ²¹ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003;289(1):76-9.

- ²² Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *J Epidemiol*. 2011;21(6):417-30.

Table of contents

	Page
1: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6).....	2
2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) Japanese population.....	15
3: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication.....	20

1: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	2008				1908				100			
Patient years of exposure (PYE)	2650.4				2514.2				136.2			
Events	1359	(67.7)	6453	243.5	1291	(67.7)	6202	246.7	68	(68.0)	251	184.3
胃腸障害	1260	(62.7)	4956	187.0	1199	(62.8)	4734	188.3	61	(61.0)	222	163.0
悪心	730	(36.4)	1340	50.6	715	(37.5)	1318	52.4	15	(15.0)	22	16.2
下痢	472	(23.5)	867	32.7	453	(23.7)	814	32.4	19	(19.0)	53	38.9
嘔吐	383	(19.1)	792	29.9	375	(19.7)	760	30.2	8	(8.0)	32	23.5
便秘	381	(19.0)	469	17.7	363	(19.0)	449	17.9	18	(18.0)	20	14.7
消化不良	160	(8.0)	222	8.4	154	(8.1)	205	8.2	6	(6.0)	17	12.5
おくび	129	(6.4)	177	6.7	125	(6.6)	156	6.2	4	(4.0)	21	15.4
上腹部痛	124	(6.2)	175	6.6	121	(6.3)	170	6.8	3	(3.0)	5	3.7
腹痛	124	(6.2)	164	6.2	122	(6.4)	161	6.4	2	(2.0)	3	2.2
腹部膨満	121	(6.0)	165	6.2	114	(6.0)	158	6.3	7	(7.0)	7	5.1
腹部不快感	81	(4.0)	105	4.0	72	(3.8)	95	3.8	9	(9.0)	10	7.3
胃食道逆流性疾患	79	(3.9)	88	3.3	78	(4.1)	87	3.5	1	(1.0)	1	0.7
鼓腸	72	(3.6)	111	4.2	71	(3.7)	93	3.7	1	(1.0)	18	13.2
胃炎	48	(2.4)	65	2.5	48	(2.5)	65	2.6	0			
胃酸過多	27	(1.3)	47	1.8	27	(1.4)	47	1.9	0			
口内乾燥	21	(1.0)	21	0.8	21	(1.1)	21	0.8	0			
胃腸障害	12	(0.6)	16	0.6	10	(0.5)	14	0.6	2	(2.0)	2	1.5
下腹部痛	12	(0.6)	13	0.5	11	(0.6)	11	0.4	1	(1.0)	2	1.5
痔核	8	(0.4)	8	0.3	8	(0.4)	8	0.3	0			
心窩部不快感	6	(0.3)	6	0.2	4	(0.2)	4	0.2	2	(2.0)	2	1.5
吐き戻し	6	(0.3)	7	0.3	6	(0.3)	7	0.3	0			
胃障害	5	(0.2)	5	0.2	3	(0.2)	3	0.1	2	(2.0)	2	1.5
過敏性腸症候群	5	(0.2)	5	0.2	4	(0.2)	4	0.2	1	(1.0)	1	0.7
逆流性胃炎	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
小腸炎	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
消化器痛	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

3 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
直腸出血	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
軟便	4	(0.2)	5	0.2	3	(0.2)	4	0.2	1	(1.0)	1	0.7
排便回数増加	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
胃腸音異常	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
消化管運動障害	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
大腸炎	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
びらん性胃炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
レッチング	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
異常便	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
胃ボリーブ	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
胃排出不全	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
急性脾炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
虚血性大腸炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
空気嚥下	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
食道炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
腹部圧痛	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
びらん性十二指腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
クローン病	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
下部消化管出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
気腹	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血栓性痔核	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血便排泄	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
呼気臭	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
口内炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
好酸球性胃腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
硬便	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
歯肉痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
痔出血	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			
耳下腺腫大	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
十二指腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
小腸閉塞	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
消化管運動過剰	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

4 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
食道痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
大腸穿孔	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
排便回数減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腹壁血腫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
変色便	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便意切迫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便習慣変化	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便通不規則	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
流涎過多	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			
裂孔ヘルニア	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
裂肛	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
嚥下痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肛門周囲痛	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			
肛門直腸不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
神経系障害	219	(10.9)	382	14.4	216	(11.3)	379	15.1	3	(3.0)	3	2.2
頭痛	101	(5.0)	204	7.7	100	(5.2)	203	8.1	1	(1.0)	1	0.7
浮動性めまい	70	(3.5)	87	3.3	69	(3.6)	86	3.4	1	(1.0)	1	0.7
味覚不全	22	(1.1)	31	1.2	22	(1.2)	31	1.2	0			
味覚障害	10	(0.5)	11	0.4	10	(0.5)	11	0.4	0			
片頭痛	8	(0.4)	10	0.4	8	(0.4)	10	0.4	0			
傾眠	4	(0.2)	5	0.2	4	(0.2)	5	0.2	0			
錯感覚	4	(0.2)	6	0.2	4	(0.2)	6	0.2	0			
振戦	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
神経痛	3	(0.1)	3	0.1	2	(0.1)	2	<0.1	1	(1.0)	1	0.7
失神	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
失神寸前の状態	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
体位性めまい	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
知覚過敏	2	(<0.1)	3	0.1	2	(0.1)	3	0.1	0			
無嗅覚	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
嗅覚錯誤	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

5 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
嗜眠	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
ラクナ梗塞	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
異痛症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
後頭神経痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
神経学的症状	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
睡眠の質低下	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注意力障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
平衡障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	213	(10.6)	330	12.5	211	(11.1)	328	13.0	2	(2.0)	2	1.5
疲労	75	(3.7)	84	3.2	75	(3.9)	84	3.3	0			
無力症	33	(1.6)	46	1.7	33	(1.7)	46	1.8	0			
早期満腹	30	(1.5)	30	1.1	30	(1.6)	30	1.2	0			
注射部位内出血	25	(1.2)	28	1.1	25	(1.3)	28	1.1	0			
注射部位疼痛	24	(1.2)	31	1.2	24	(1.3)	31	1.2	0			
倦怠感	15	(0.7)	19	0.7	14	(0.7)	18	0.7	1	(1.0)	1	0.7
注射部位そう痒感	9	(0.4)	9	0.3	9	(0.5)	9	0.4	0			
注射部位紅斑	7	(0.3)	18	0.7	7	(0.4)	18	0.7	0			
発熱	6	(0.3)	6	0.2	5	(0.3)	5	0.2	1	(1.0)	1	0.7
疼痛	6	(0.3)	6	0.2	6	(0.3)	6	0.2	0			
空腹	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
注射部位腫瘍	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
注射部位反応	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
注射部位血腫	3	(0.1)	7	0.3	3	(0.2)	7	0.3	0			
悪寒	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
異常感	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
異物感	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
口渴	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
注射部位炎症	2	(<0.1)	4	0.2	2	(0.1)	4	0.2	0			
注射部位出血	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
注射部位知覚異常	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
不明確な障害	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

6 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
離脱症候群	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
インフルエンザ様疾患	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胸部不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
苦悶感	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			
口渇感減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位硬結	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位腫脹	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位皮膚炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位蕁麻疹	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			
熱感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
非心臓性胸痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
末梢性浮腫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
代謝および栄養障害	207	(10.3)	244	9.2	202	(10.6)	239	9.5	5	(5.0)	5	3.7
食欲減退	176	(8.8)	193	7.3	171	(9.0)	188	7.5	5	(5.0)	5	3.7
食物渴望	5	(0.2)	5	0.2	5	(0.3)	5	0.2	0			
低血糖	5	(0.2)	10	0.4	5	(0.3)	10	0.4	0			
食物嫌悪	4	(0.2)	6	0.2	4	(0.2)	6	0.2	0			
食欲亢進	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
過食	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
満腹感欠如	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
高リパーゼ血症	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
脂質異常症	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
痛風	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
鉄欠乏	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
2型糖尿病	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			
ケトアシドーシス	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
ビタミンB群欠乏	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
栄養障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
高コレステロール血症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
食後低血糖	1	(<0.1)	2	<0.1	1	(<0.1)	2	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

7 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
多飲症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
脱水	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
糖尿病	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
乳製品不耐症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
感染症および寄生虫症	85	(4.2)	107	4.0	83	(4.4)	105	4.2	2	(2.0)	2	1.5
胃腸炎	44	(2.2)	56	2.1	42	(2.2)	54	2.1	2	(2.0)	2	1.5
インフルエンザ	9	(0.4)	13	0.5	9	(0.5)	13	0.5	0			
ウイルス性胃腸炎	8	(0.4)	8	0.3	8	(0.4)	8	0.3	0			
上咽頭炎	4	(0.2)	5	0.2	4	(0.2)	5	0.2	0			
上気道感染	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
感染性下痢	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
気管支炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
扁桃炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
ウイルス感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
ウイルス性消化管感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
外陰腔真菌感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
結膜炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
口腔ウイルス感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
喉頭炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
細菌性大腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腎盂腎炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
単純ヘルペス	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
敗血症症候群	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮下組織膿瘍	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
副鼻腔炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腹部膿瘍	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腹膜炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腔感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚および皮下組織障害	83	(4.1)	101	3.8	80	(4.2)	96	3.8	3	(3.0)	5	3.7

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

8 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脱毛症	32	(1.6)	33	1.2	30	(1.6)	31	1.2	2	(2.0)	2	1.5
そう痒症	8	(0.4)	8	0.3	8	(0.4)	8	0.3	0			
発疹	8	(0.4)	11	0.4	8	(0.4)	11	0.4	0			
多汗症	7	(0.3)	8	0.3	7	(0.4)	8	0.3	0			
蕁麻疹	5	(0.2)	5	0.2	4	(0.2)	4	0.2	1	(1.0)	1	0.7
そう痒性皮疹	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
皮膚乾燥	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
湿疹	3	(0.1)	3	0.1	2	(0.1)	2	<0.1	1	(1.0)	1	0.7
男性型多毛症	3	(0.1)	4	0.2	3	(0.2)	4	0.2	0			
アレルギー性皮膚炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
皮膚灼熱感	2	(<0.1)	7	0.3	2	(0.1)	7	0.3	0			
冷汗	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
びまん性脱毛症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
紅斑	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
多毛症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚刺激	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚臭異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚変色	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚疼痛	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
敏感肌	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
毛髪成長異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
臨床検査	65	(3.2)	73	2.8	60	(3.1)	68	2.7	5	(5.0)	5	3.7
リパーゼ増加	19	(0.9)	19	0.7	16	(0.8)	16	0.6	3	(3.0)	3	2.2
体重減少	6	(0.3)	6	0.2	5	(0.3)	5	0.2	1	(1.0)	1	0.7
肝酵素上昇	5	(0.2)	5	0.2	5	(0.3)	5	0.2	0			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
血中カルシトニン増加	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
高比重リポ蛋白減少	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

9 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cー反応性蛋白増加	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
アミラーゼ増加	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
血圧低下	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
血中カリウム増加	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
糸球体濾過率減少	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
心拍数増加	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
スミア試験	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
ヘモグロビン減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
ボディ・マス・インデックス減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胃内pH	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血中クレアチニン増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血中ビリルビン増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
酵素濃度増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
脂質異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心電図QT延長	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心電図T波振幅減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
体重増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便潜血陽性	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
膵酵素増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
精神障害	48	(2.4)	57	2.2	46	(2.4)	55	2.2	2	(2.0)	2	1.5
不眠症	16	(0.8)	16	0.6	15	(0.8)	15	0.6	1	(1.0)	1	0.7
抑うつ気分	8	(0.4)	9	0.3	8	(0.4)	9	0.4	0			
不安	7	(0.3)	7	0.3	7	(0.4)	7	0.3	0			
うつ病	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
易刺激性	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
リビドー減退	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
快感消失	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
睡眠障害	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

10 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg			Sema 2.4 mg			Sema 1.7 mg		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
感情障害	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
気分変化	1	(<0.1)	2 <0.1	1	(<0.1)	2 <0.1	0		
自殺念慮	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
失見当識	1	(<0.1)	2 <0.1	1	(<0.1)	2 <0.1	0		
初期不眠症	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
情動障害	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
神経過敏	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
中期不眠症	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
適応障害	1	(<0.1)	1 <0.1	0			1	(1.0)	1 0.7
無感情	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
落ち着きのなさ	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
筋骨格系および結合組織障害	30	(1.5)	37 1.4	30	(1.6)	37 1.5	0		
筋痙縮	7	(0.3)	7 0.3	7	(0.4)	7 0.3	0		
筋肉痛	6	(0.3)	6 0.2	6	(0.3)	6 0.2	0		
四肢痛	5	(0.2)	5 0.2	5	(0.3)	5 0.2	0		
背部痛	4	(0.2)	7 0.3	4	(0.2)	7 0.3	0		
関節痛	2	(<0.1)	2 <0.1	2	(0.1)	2 <0.1	0		
筋骨格不快感	2	(<0.1)	2 <0.1	2	(0.1)	2 <0.1	0		
筋力低下	2	(<0.1)	3 0.1	2	(0.1)	3 0.1	0		
筋骨格系胸痛	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
筋障害	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
筋攣縮	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
頸部痛	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
側腹部痛	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
傷害、中毒および処置合併症	26	(1.3)	29 1.1	25	(1.3)	28 1.1	1	(1.0)	1 0.7
転倒	4	(0.2)	4 0.2	4	(0.2)	4 0.2	0		
過量投与	3	(0.1)	3 0.1	3	(0.2)	3 0.1	0		
注射に伴う反応	3	(0.1)	3 0.1	3	(0.2)	3 0.1	0		
偶発的過量投与	2	(<0.1)	2 <0.1	2	(0.1)	2 <0.1	0		
誤用量投与	2	(<0.1)	2 <0.1	2	(0.1)	2 <0.1	0		

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

11 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
挫傷	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
処置後合併症	2	(<0.1)	3	0.1	2	(0.1)	3	0.1	0			
投与に伴う反応	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
規定量以上の投与	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
処置による悪心	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
処置後出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
製品適用過誤	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
投薬過誤	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肉離れ	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
縫合関連合併症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
靱帯捻挫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肝胆道系障害	24	(1.2)	28	1.1	23	(1.2)	27	1.1	1	(1.0)	1	0.7
胆石症	10	(0.5)	11	0.4	10	(0.5)	11	0.4	0			
急性胆嚢炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
胆嚢障害	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
慢性胆嚢炎	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
過形成性胆嚢症	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
肝機能異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肝臓痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
高トランスアミナーゼ血症	1	(<0.1)	3	0.1	1	(<0.1)	3	0.1	0			
脂肪肝	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胆管結石	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胆道ジスキネジア	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胆嚢炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
門脈血栓症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血管障害	19	(0.9)	19	0.7	19	(1.0)	19	0.8	0			
低血圧	5	(0.2)	5	0.2	5	(0.3)	5	0.2	0			
起立性低血圧	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
高血圧	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
潮紅	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

12 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg			Sema 2.4 mg			Sema 1.7 mg		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
末梢冷感	2	(<0.1)	2 <0.1	2	(0.1)	2 <0.1	0		
ほてり	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
血腫	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
動脈炎	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
本態性高血圧症	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
心臓障害	16	(0.8)	18 0.7	16	(0.8)	18 0.7	0		
動悸	5	(0.2)	5 0.2	5	(0.3)	5 0.2	0		
頻脈	5	(0.2)	5 0.2	5	(0.3)	5 0.2	0		
洞性頻脈	2	(<0.1)	2 <0.1	2	(0.1)	2 <0.1	0		
急性心筋梗塞	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
上室性期外収縮	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
上室性頻脈	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
心室性期外収縮	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
心房細動	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
心房頻脈	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
眼障害	14	(0.7)	16 0.6	13	(0.7)	15 0.6	1	(1.0)	1 0.7
糖尿病網膜症	5	(0.2)	6 0.2	5	(0.3)	6 0.2	0		
霧視	3	(0.1)	3 0.1	3	(0.2)	3 0.1	0		
ドライアイ	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
黄斑線維症	1	(<0.1)	1 <0.1	0			1	(1.0)	1 0.7
眼精疲労	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
近視	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
視力障害	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
網膜滲出物	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
乱視	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	0		
腎および尿路障害	12	(0.6)	13 0.5	11	(0.6)	12 0.5	1	(1.0)	1 0.7
排尿困難	4	(0.2)	4 0.2	4	(0.2)	4 0.2	0		
急性腎障害	3	(0.1)	3 0.1	3	(0.2)	3 0.1	0		
尿路結石	2	(<0.1)	2 <0.1	1	(<0.1)	1 <0.1	1	(1.0)	1 0.7

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

13 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎結石症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腎仙痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
尿管結石症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
尿臭異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(0.5)	11	0.4	11	(0.6)	11	0.4	0			
しゃっくり	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
呼吸困難	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			
咳嗽	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
口腔咽頭痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
特発性間質性肺炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
鼻出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
副鼻腔うっ血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
生殖系および乳房障害	9	(0.4)	9	0.3	9	(0.5)	9	0.4	0			
不規則月経	4	(0.2)	4	0.2	4	(0.2)	4	0.2	0			
月経過多	2	(<0.1)	2	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
月経障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
乳頭痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
膣出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血液およびリンパ系障害	8	(0.4)	8	0.3	8	(0.4)	8	0.3	0			
貧血	6	(0.3)	6	0.2	6	(0.3)	6	0.2	0			
血小板減少症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
好酸球増加症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
耳および迷路障害	8	(0.4)	9	0.3	7	(0.4)	8	0.3	1	(1.0)	1	0.7
回転性めまい	7	(0.3)	7	0.3	6	(0.3)	6	0.2	1	(1.0)	1	0.7
耳痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
頭位性回転性めまい	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
内分泌障害	3	(0.1)	3	0.1	3	(0.2)	3	0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

14 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6)

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
甲状腺機能亢進症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
甲状腺腫瘍	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
甲状腺嚢腫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
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	<0.1	2	(0.1)	2	<0.1	0			
消化管間質性腫瘍	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
新生物	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
社会環境	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
寝たきり	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:32 - taepool.sas/taesummaryotpool.txt

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	379				288				91			
Patient years of exposure (PYE)	524.2				399.2				125.0			
Events	213	(56.2)	559	106.6	152	(52.8)	438	109.7	61	(67.0)	121	96.8
胃腸障害	190	(50.1)	401	76.5	135	(46.9)	307	76.9	55	(60.4)	94	75.2
便秘	83	(21.9)	90	17.2	66	(22.9)	71	17.8	17	(18.7)	19	15.2
悪心	56	(14.8)	83	15.8	43	(14.9)	69	17.3	13	(14.3)	14	11.2
下痢	43	(11.3)	61	11.6	27	(9.4)	43	10.8	16	(17.6)	18	14.4
腹部不快感	29	(7.7)	37	7.1	20	(6.9)	27	6.8	9	(9.9)	10	8.0
嘔吐	26	(6.9)	40	7.6	19	(6.6)	33	8.3	7	(7.7)	7	5.6
腹部膨満	12	(3.2)	13	2.5	7	(2.4)	8	2.0	5	(5.5)	5	4.0
胃食道逆流性疾患	9	(2.4)	9	1.7	8	(2.8)	8	2.0	1	(1.1)	1	0.8
上腹部痛	9	(2.4)	12	2.3	7	(2.4)	8	2.0	2	(2.2)	4	3.2
胃腸障害	7	(1.8)	10	1.9	5	(1.7)	8	2.0	2	(2.2)	2	1.6
消化不良	6	(1.6)	8	1.5	4	(1.4)	6	1.5	2	(2.2)	2	1.6
胃障害	5	(1.3)	5	1.0	3	(1.0)	3	0.8	2	(2.2)	2	1.6
腹痛	5	(1.3)	5	1.0	5	(1.7)	5	1.3	0			
おくび	3	(0.8)	3	0.6	2	(0.7)	2	0.5	1	(1.1)	1	0.8
心窩部不快感	3	(0.8)	3	0.6	1	(0.3)	1	0.3	2	(2.2)	2	1.6
胃ポリープ	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
胃炎	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
虚血性大腸炎	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
消化管運動障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
びらん性胃炎	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
びらん性十二指腸炎	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
下腹部痛	1	(0.3)	2	0.4	0				1	(1.1)	2	1.6
過敏性腸症候群	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
鼓腸	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
口内炎	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
硬便	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R:

Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

16 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg N	and 2.4 mg (%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Sema 1.7 mg N	(%)	E	R
耳下腺腫大	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
消化管運動過剰	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
腸炎	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
軟便	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
腹部圧痛	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
裂肛	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
代謝および栄養障害	27	(7.1)	29	5.5	23	(8.0)	25	6.3	4	(4.4)	4	3.2
食欲減退	25	(6.6)	26	5.0	21	(7.3)	22	5.5	4	(4.4)	4	3.2
2型糖尿病	1	(0.3)	2	0.4	1	(0.3)	2	0.5	0			
糖尿病	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(4.7)	36	6.9	16	(5.6)	34	8.5	2	(2.2)	2	1.6
倦怠感	8	(2.1)	11	2.1	7	(2.4)	10	2.5	1	(1.1)	1	0.8
異常感	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
注射部位紅斑	2	(0.5)	13	2.5	2	(0.7)	13	3.3	0			
発熱	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.3)	1	0.3	1	(1.1)	1	0.8
疲労	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
口渇	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
注射部位硬結	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
注射部位内出血	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
注射部位皮膚炎	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
注射部位不快感	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
無力症	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
臨床検査	18	(4.7)	21	4.0	13	(4.5)	16	4.0	5	(5.5)	5	4.0
リパーゼ増加	8	(2.1)	8	1.5	5	(1.7)	5	1.3	3	(3.3)	3	2.4
体重減少	3	(0.8)	3	0.6	2	(0.7)	2	0.5	1	(1.1)	1	0.8
C-反応性蛋白増加	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
アミラーゼ増加	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:42 - taepool.sas/taesummaryotpooljp.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

17 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg N	and 2.4 mg (%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Sema 1.7 mg N	(%)	E	R
ヘモグロビン減少	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血圧低下	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血中カルシトニン増加	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
便潜血陽性	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
神経系障害	16	(4.2)	17	3.2	13	(4.5)	14	3.5	3	(3.3)	3	2.4
浮動性めまい	7	(1.8)	7	1.3	6	(2.1)	6	1.5	1	(1.1)	1	0.8
頭痛	4	(1.1)	4	0.8	3	(1.0)	3	0.8	1	(1.1)	1	0.8
神経痛	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.3)	1	0.3	1	(1.1)	1	0.8
ラクナ梗塞	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
神経学的症状	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
味覚障害	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
嗅覚錯誤	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
皮膚および皮下組織障害	11	(2.9)	13	2.5	8	(2.8)	8	2.0	3	(3.3)	5	4.0
脱毛症	4	(1.1)	4	0.8	2	(0.7)	2	0.5	2	(2.2)	2	1.6
湿疹	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.3)	1	0.3	1	(1.1)	1	0.8
蕁麻疹	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.3)	1	0.3	1	(1.1)	1	0.8
そう痒症	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
紅斑	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
発疹	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
皮膚乾燥	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
皮膚疼痛	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
感染症および寄生虫症	9	(2.4)	9	1.7	7	(2.4)	7	1.8	2	(2.2)	2	1.6
胃腸炎	8	(2.1)	8	1.5	6	(2.1)	6	1.5	2	(2.2)	2	1.6
皮膚感染	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
肝胆道系障害	4	(1.1)	4	0.8	3	(1.0)	3	0.8	1	(1.1)	1	0.8

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:42 - taepool.sas/taesummaryotpooljp.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

18 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Sema 1.7 mg N	(%)	E	R
胆石症	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
過形成性胆嚢症	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
肝機能異常	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
眼障害	4	(1.1)	5	1.0	3	(1.0)	4	1.0	1	(1.1)	1	0.8
黄斑線維症	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
眼精疲労	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
糖尿病網膜症	1	(0.3)	2	0.4	1	(0.3)	2	0.5	0			
網膜滲出物	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血管障害	4	(1.1)	4	0.8	4	(1.4)	4	1.0	0			
低血圧	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
起立性低血圧	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
動脈炎	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
精神障害	4	(1.1)	4	0.8	3	(1.0)	3	0.8	1	(1.1)	1	0.8
うつ病	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
情動障害	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
適応障害	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
不眠症	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.8)	3	0.6	3	(1.0)	3	0.8	0			
筋骨格不快感	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
筋痙縮	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
背部痛	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
血液およびリンパ系障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
貧血	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
しゃっくり	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
特発性間質性肺炎	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:42 - taepool.sas/taesummaryotpooljp.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

19 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心臓障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
頻脈	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
腎および尿路障害	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.3)	1	0.3	1	(1.1)	1	0.8
尿管結石症	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
尿路結石	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
内分泌障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.7)	2	0.5	0			
甲状腺機能亢進症	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
甲状腺嚢腫	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
耳および迷路障害	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
回転性めまい	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.2	0				1	(1.1)	1	0.8
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			
不規則月経	1	(0.3)	1	0.2	1	(0.3)	1	0.3	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.
Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.
MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:42 - taepool.sas/taesummaryotpooljp.txt

3: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	1310				1210				100			
Patient years of exposure (PYE)	1759.4				1623.2				136.2			
Events	844	(64.4)	3746	212.9	776	(64.1)	3495	215.3	68	(68.0)	251	184.3
胃腸障害	770	(58.8)	2877	163.5	709	(58.6)	2655	163.6	61	(61.0)	222	163.0
悪心	408	(31.1)	789	44.8	393	(32.5)	767	47.3	15	(15.0)	22	16.2
下痢	264	(20.2)	493	28.0	245	(20.2)	440	27.1	19	(19.0)	53	38.9
便秘	252	(19.2)	295	16.8	234	(19.3)	275	16.9	18	(18.0)	20	14.7
嘔吐	191	(14.6)	430	24.4	183	(15.1)	398	24.5	8	(8.0)	32	23.5
消化不良	93	(7.1)	132	7.5	87	(7.2)	115	7.1	6	(6.0)	17	12.5
腹部膨満	71	(5.4)	105	6.0	64	(5.3)	98	6.0	7	(7.0)	7	5.1
おくび	68	(5.2)	98	5.6	64	(5.3)	77	4.7	4	(4.0)	21	15.4
上腹部痛	63	(4.8)	94	5.3	60	(5.0)	89	5.5	3	(3.0)	5	3.7
腹痛	62	(4.7)	81	4.6	60	(5.0)	78	4.8	2	(2.0)	3	2.2
腹部不快感	62	(4.7)	78	4.4	53	(4.4)	68	4.2	9	(9.0)	10	7.3
胃食道逆流性疾患	53	(4.0)	58	3.3	52	(4.3)	57	3.5	1	(1.0)	1	0.7
鼓腸	43	(3.3)	72	4.1	42	(3.5)	54	3.3	1	(1.0)	18	13.2
胃炎	20	(1.5)	22	1.3	20	(1.7)	22	1.4	0			
胃酸過多	17	(1.3)	27	1.5	17	(1.4)	27	1.7	0			
口内乾燥	13	(1.0)	13	0.7	13	(1.1)	13	0.8	0			
胃腸障害	9	(0.7)	12	0.7	7	(0.6)	10	0.6	2	(2.0)	2	1.5
胃障害	5	(0.4)	5	0.3	3	(0.2)	3	0.2	2	(2.0)	2	1.5
吐き戻し	5	(0.4)	5	0.3	5	(0.4)	5	0.3	0			
下腹部痛	4	(0.3)	5	0.3	3	(0.2)	3	0.2	1	(1.0)	2	1.5
過敏性腸症候群	4	(0.3)	4	0.2	3	(0.2)	3	0.2	1	(1.0)	1	0.7
痔核	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
心窩部不快感	4	(0.3)	4	0.2	2	(0.2)	2	0.1	2	(2.0)	2	1.5
びらん性胃炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
胃ポリープ	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
急性膵炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R:

Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

21 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
虚血性大腸炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
小腸炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
消化管運動障害	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
消化器痛	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
食道炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
大腸炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
軟便	2	(0.2)	3	0.2	1	(<0.1)	2	0.1	1	(1.0)	1	0.7
排便回数増加	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
腹部圧痛	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
びらん性十二指腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
レッチング	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
異常便	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胃腸音異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胃排出不全	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
下部消化管出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
空気嚥下	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
口内炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
好酸球性胃腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
硬便	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
耳下腺腫大	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
小腸閉塞	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
消化管運動過剰	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
食道痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腸炎	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
直腸出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
排便回数減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腹壁血腫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
変色便	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便意切迫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便通不規則	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
流涎過多	1	(<0.1)	2	0.1	1	(<0.1)	2	0.1	0			
裂肛	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

22 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
嚥下痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肛門直腸不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
神経系障害	133	(10.2)	222	12.6	130	(10.7)	219	13.5	3	(3.0)	3	2.2
頭痛	55	(4.2)	112	6.4	54	(4.5)	111	6.8	1	(1.0)	1	0.7
浮動性めまい	47	(3.6)	58	3.3	46	(3.8)	57	3.5	1	(1.0)	1	0.7
味覚不全	12	(0.9)	18	1.0	12	(1.0)	18	1.1	0			
傾眠	4	(0.3)	5	0.3	4	(0.3)	5	0.3	0			
味覚障害	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
錯感覚	2	(0.2)	3	0.2	2	(0.2)	3	0.2	0			
失神	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
振戦	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
神経痛	2	(0.2)	2	0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(1.0)	1	0.7
知覚過敏	2	(0.2)	3	0.2	2	(0.2)	3	0.2	0			
無嗅覚	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
ラクナ梗塞	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
異痛症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
後頭神経痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
失神寸前の状態	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
神経学的症状	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
睡眠の質低下	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
体位性めまい	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注意力障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
片頭痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
嗅覚錯誤	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
嗜眠	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
代謝および栄養障害	129	(9.8)	149	8.5	124	(10.2)	144	8.9	5	(5.0)	5	3.7
食欲減退	115	(8.8)	125	7.1	110	(9.1)	120	7.4	5	(5.0)	5	3.7
過食	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
食物渴望	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
高リパーゼ血症	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

23 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脂質異常症	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
食物嫌悪	2	(0.2)	4	0.2	2	(0.2)	4	0.2	0			
痛風	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
2型糖尿病	1	(<0.1)	2	0.1	1	(<0.1)	2	0.1	0			
ケトアシドーシス	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
高コレステロール血症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
食欲亢進	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
脱水	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
糖尿病	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
乳製品不耐症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	121	(9.2)	186	10.6	119	(9.8)	184	11.3	2	(2.0)	2	1.5
疲労	46	(3.5)	51	2.9	46	(3.8)	51	3.1	0			
無力症	20	(1.5)	24	1.4	20	(1.7)	24	1.5	0			
早期満腹	16	(1.2)	16	0.9	16	(1.3)	16	1.0	0			
注射部位疼痛	12	(0.9)	14	0.8	12	(1.0)	14	0.9	0			
倦怠感	11	(0.8)	15	0.9	10	(0.8)	14	0.9	1	(1.0)	1	0.7
注射部位内出血	7	(0.5)	8	0.5	7	(0.6)	8	0.5	0			
注射部位紅斑	5	(0.4)	16	0.9	5	(0.4)	16	1.0	0			
空腹	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
注射部位血腫	3	(0.2)	7	0.4	3	(0.2)	7	0.4	0			
注射部位腫瘍	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
注射部位反応	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
発熱	3	(0.2)	3	0.2	2	(0.2)	2	0.1	1	(1.0)	1	0.7
疼痛	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
異常感	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
口渇	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
注射部位そう痒感	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
インフルエンザ様疾患	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
異物感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胸部不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
口渇感減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

24 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
注射部位硬結	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位出血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位知覚異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位皮膚炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
注射部位蕁麻疹	1	(<0.1)	2	0.1	1	(<0.1)	2	0.1	0			
熱感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
非心臓性胸痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
不明確な障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
臨床検査	46	(3.5)	53	3.0	41	(3.4)	48	3.0	5	(5.0)	5	3.7
リパーゼ増加	15	(1.1)	15	0.9	12	(1.0)	12	0.7	3	(3.0)	3	2.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
体重減少	4	(0.3)	4	0.2	3	(0.2)	3	0.2	1	(1.0)	1	0.7
肝酵素上昇	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
血中カルシトニン増加	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
C-反応性蛋白増加	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
アミラーゼ増加	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
血圧低下	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
糸球体濾過率減少	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
ヘモグロビン減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
ボディ・マス・インデックス減少	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胃内 pH	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血中カリウム増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血中クレアチニン増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
酵素濃度増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
脂質異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

25 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心電図Q T延長	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心拍数増加	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
便潜血陽性	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	45	(3.4)	54	3.1	42	(3.5)	49	3.0	3	(3.0)	5	3.7
脱毛症	16	(1.2)	17	1.0	14	(1.2)	15	0.9	2	(2.0)	2	1.5
発疹	5	(0.4)	5	0.3	5	(0.4)	5	0.3	0			
多汗症	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
蕁麻疹	4	(0.3)	4	0.2	3	(0.2)	3	0.2	1	(1.0)	1	0.7
そう痒症	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
湿疹	3	(0.2)	3	0.2	2	(0.2)	2	0.1	1	(1.0)	1	0.7
皮膚乾燥	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
そう痒性皮疹	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
アレルギー性皮膚炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
紅斑	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
多毛症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚刺激	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚灼熱感	1	(<0.1)	6	0.3	1	(<0.1)	6	0.4	0			
皮膚変色	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚疼痛	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
敏感肌	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
感染症および寄生虫症	44	(3.4)	51	2.9	42	(3.5)	49	3.0	2	(2.0)	2	1.5
胃腸炎	25	(1.9)	27	1.5	23	(1.9)	25	1.5	2	(2.0)	2	1.5
インフルエンザ	5	(0.4)	8	0.5	5	(0.4)	8	0.5	0			
ウイルス性胃腸炎	5	(0.4)	5	0.3	5	(0.4)	5	0.3	0			
扁桃炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
ウイルス感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
ウイルス性消化管感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
外陰腔真菌感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
感染性下痢	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
気管支炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

26 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
結膜炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
上咽頭炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腎盂腎炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
皮膚感染	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
精神障害	28	(2.1)	30	1.7	26	(2.1)	28	1.7	2	(2.0)	2	1.5
不眠症	10	(0.8)	10	0.6	9	(0.7)	9	0.6	1	(1.0)	1	0.7
不安	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
抑うつ気分	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
リビドー減退	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
快感消失	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
うつ病	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
易刺激性	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
気分変化	1	(<0.1)	2	0.1	1	(<0.1)	2	0.1	0			
初期不眠症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
情動障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
中期不眠症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
適応障害	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
無感情	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
筋骨格系および結合組織障害	17	(1.3)	24	1.4	17	(1.4)	24	1.5	0			
筋痙縮	5	(0.4)	5	0.3	5	(0.4)	5	0.3	0			
筋肉痛	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
四枝痛	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
背部痛	3	(0.2)	6	0.3	3	(0.2)	6	0.4	0			
筋力低下	2	(0.2)	3	0.2	2	(0.2)	3	0.2	0			
筋骨格不快感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
筋攣縮	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
傷害、中毒および処置合併症	16	(1.2)	17	1.0	15	(1.2)	16	1.0	1	(1.0)	1	0.7
過量投与	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
転倒	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

27 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
挫傷	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
注射に伴う反応	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
規定量以上の投与	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
誤用量投与	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
製品適用過誤	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
投薬過誤	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
投与に伴う反応	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肉離れ	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
靱帯捻挫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
肝胆道系障害	14	(1.1)	15	0.9	13	(1.1)	14	0.9	1	(1.0)	1	0.7
胆石症	5	(0.4)	5	0.3	5	(0.4)	5	0.3	0			
急性胆嚢炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
胆嚢障害	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
慢性胆嚢炎	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
過形成性胆嚢症	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
肝機能異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
胆道ジスキネジア	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
門脈血栓症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血管障害	13	(1.0)	13	0.7	13	(1.1)	13	0.8	0			
低血圧	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
起立性低血圧	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
高血圧	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
ほてり	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血腫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
潮紅	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
動脈炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
本態性高血圧症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
末梢冷感	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
眼障害	11	(0.8)	12	0.7	10	(0.8)	11	0.7	1	(1.0)	1	0.7

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

28 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
糖尿病網膜症	5	(0.4)	6	0.3	5	(0.4)	6	0.4	0			
霧視	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
黄斑線維症	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
眼精疲労	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
視力障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
網膜滲出物	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心臓障害	10	(0.8)	12	0.7	10	(0.8)	12	0.7	0			
頻脈	4	(0.3)	4	0.2	4	(0.3)	4	0.2	0			
急性心筋梗塞	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
上室性期外収縮	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
上室性頻脈	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心室性期外収縮	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心房細動	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
心房頻脈	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
動悸	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
洞性頻脈	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
血液およびリンパ系障害	7	(0.5)	7	0.4	7	(0.6)	7	0.4	0			
貧血	6	(0.5)	6	0.3	6	(0.5)	6	0.4	0			
好酸球増加症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(0.5)	6	0.3	6	(0.5)	6	0.4	0			
しゃっくり	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
呼吸困難	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
特発性間質性肺炎	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
副鼻腔うっ血	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
腎および尿路障害	6	(0.5)	6	0.3	5	(0.4)	5	0.3	1	(1.0)	1	0.7
急性腎障害	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
尿管結石症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
尿臭異常	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

Semaglutide Obesity
Adverse Event

nn9536-pool
Japanese MedDRA

29 of 29

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - pool (STEP 1, 2 and 6) population matching to indication

System organ class Preferred term	Sema 1.7 mg and 2.4 mg				Sema 2.4 mg				Sema 1.7 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿路結石	1	(<0.1)	1	<0.1	0				1	(1.0)	1	0.7
耳および迷路障害	4	(0.3)	5	0.3	3	(0.2)	4	0.2	1	(1.0)	1	0.7
回転性めまい	4	(0.3)	4	0.2	3	(0.2)	3	0.2	1	(1.0)	1	0.7
頭位性回転性めまい	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
生殖系および乳房障害	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2	0			
月経障害	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
乳頭痛	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
不規則月経	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
内分泌障害	2	(0.2)	2	0.1	2	(0.2)	2	0.1	0			
甲状腺機能亢進症	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
甲状腺嚢腫	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
社会環境	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
寝たきり	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
嚢胞およびポリープを含む)												
新生物	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in total (Sema 1.7 mg + Sema 2.4 mg) experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:28:53 - taepool.sas/taesummaryotpooljasso.txt

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

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）	3
1.9.2 国際一般名（INN）	4

添付資料

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（平成 28 年 7 月 14 日 薬生薬審査発 0714 第 2 号
「医薬品の一般的名称について」）（抜粋）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡（平成 30 年 6 月 4 日）

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

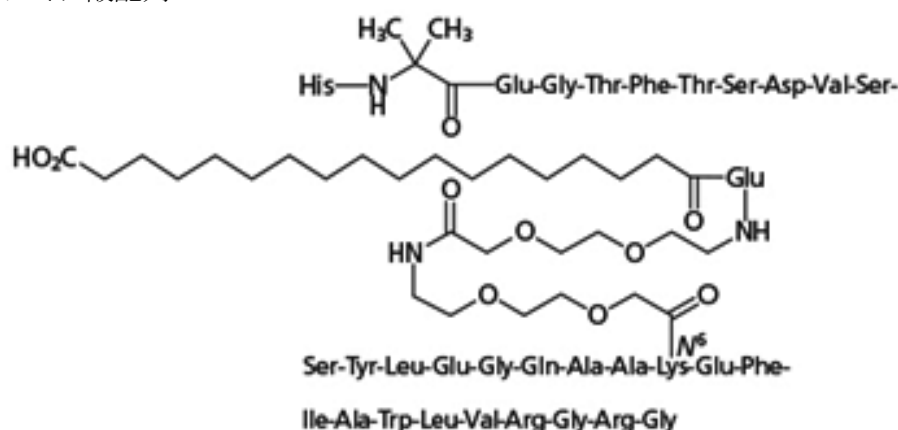
医薬品一般的名称（JAN）は、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（平成 28 年 7 月 14 日 薬生薬審査発 0714 第 2 号「医薬品の一般的名称について」）により通知された。構造式は、平成 30 年 6 月 4 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づき示した。

登録番号：27-4-B2

JAN（日本名）：セマグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Semaglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：



分子式：C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₅₉

本質記載：

（日本名）

セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）類縁体であり、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。

（英名）

Semaglutide is a recombinant human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog which corresponds to amino acids 7 – 37 of human GLP-1, and Ala at position 2 and Lys at position 28 are substituted by 2-amino-2-methylpropanoic acid and Arg, respectively, and Lys residue at position 20 is attached to 1,18-octadecanedioic acid via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Semaglutide is a modified peptide consisting of 31 amino acid residues.

1.9.2 国際一般名（INN）

Recommended INN は以下のとおりである。

semaglutide （List 63 WHO Drug Information, Vol.24, No.1, 2010 に記載）

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）	3
1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）	6

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・ 別名	(日本名) : セマグルチド (遺伝子組換え) (英 名) : Semaglutide (Genetical Recombination)
構造式	(平成 30 年 6 月 4 日付、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づく。)
効能・ 効果	2 型糖尿病
用法・ 用量	通常、成人には、セマグルチド (遺伝子組換え) として週 1 回 0.5mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 0.25mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 0.5mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 0.5mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、週 1 回 1.0mg まで増量することができる。
劇薬等 の指定	劇薬、処方箋医薬品
市販名 及び 有効成分 ・分量	原体：セマグルチド (遺伝子組換え) /JAN 製剤： • オゼンピック皮下注 2mg [1 筒 (1.5mL) 中、セマグルチド (遺伝子組換え) 2.01mg 含有] • オゼンピック皮下注 0.25mg SD [1 筒 (0.5mL) 中、セマグルチド (遺伝子組換え) 0.25mg 含有] • オゼンピック皮下注 0.5mg SD [1 筒 (0.5mL) 中、セマグルチド (遺伝子組換え) 0.5mg 含有] • オゼンピック皮下注 1.0mg SD [1 筒 (0.5mL) 中、セマグルチド (遺伝子組換え) 1.0mg 含有]

有害影響（脱水症状）が認められたことから、投与期間中に用量を1.0mg/kgから0.5mg/kg（週2回投与）に下げた。

	慢性					
	動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26	皮下	0 0.03 0.13 0.6	♂♀0.6	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿量及び尿中ナトリウム濃度の増加、臓器重量の変化、十二指腸ブルンナー腺の肥大
	サル	52	皮下	0 0.01 0.06 0.36	♂♀0.06 mg/kg (週2回 投与)	薬理作用を介した体重及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿中電解質濃度の変化、臓器重量の変化 心臓の左脚ブロック様波形
副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：859例/2,024例 ^(注) =42.4%					
	注：日本人が参加した第Ⅲ相臨床試験（併合データ）の全集団の症例数					
	副作用の種類		件数			
	悪心		475			
	下痢		235			
	嘔吐		222			
	リパーゼ増加		158			
	便秘		141			
	食欲減退		135			
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社					製剤：輸入

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・ 別名															
構造式															
効能・ 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														
用法・ 用量	通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 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。														
劇薬等 の指定															
市販名 及び 有効成分 ・分量	原体：セマグルチド（遺伝子組換え）／JAN 製剤： ・ 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 含有] ・ 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 含有] ・ 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 含有] ・ 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 含有] ・ 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 含有]														
毒性															
副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：1359例/2008例^注 =67.7% 注：日本人が参加した第Ⅲ相臨床試験（併合データ）の全集団の症例数 <table> <tr> <td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>1340</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>867</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>792</td></tr> <tr> <td>便秘</td><td>469</td></tr> <tr> <td>消化不良</td><td>222</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>204</td></tr> </table>	副作用の種類	件数	悪心	1340	下痢	867	嘔吐	792	便秘	469	消化不良	222	頭痛	204
副作用の種類	件数														
悪心	1340														
下痢	867														
嘔吐	792														
便秘	469														
消化不良	222														
頭痛	204														
会社															

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
3.2.P 製剤			
3.2.P.1 製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2 製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development for Drug Product	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System for Drug Product	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2 製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula for Drug Product	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Drug Product, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Drug Product, Novo Nordisk A/S Bagsværd	評価
	3.2.P.3.3-3	Manufacturing Process and Process Controls for the Device Constituent of the Drug-Device Combination Product - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
	3.2.P.3.3-4	Non-critical Process Parameters - Drug Product	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Validation Overview and Strategy	評価
	3.2.P.3.5-2	Process Validation, Novo Nordisk A/S Bagsværd	評価
	3.2.P.3.5-3	Process Validation, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.P.3.5-4	Process Validation for the Drug-Device Combination Product - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	3.2.P.3.5-5	Process Justification Summary, Novo Nordisk A/S Bagsværd	評価
	3.2.P.3.5-6	Process Justification Summary, Catalent Belgium SA	評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Excipient Specification	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）		該当資料なし	
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリ デーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6 新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specification for Drug Product 0.5 mg/ml	評価
	3.2.P.5.1-2	Specification for Drug Product 1.0 mg/ml	評価
	3.2.P.5.1-3	Specification for Drug Product 2.0 mg/ml	評価
	3.2.P.5.1-4	Specification for Drug Product 2.27 mg/ml	評価
	3.2.P.5.1-5	Specification for Drug Product 3.2 mg/ml	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
	3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure A6037e Identity, Content and Purity of Semaglutide	評価
	3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure A6037g Identity, Content and Purity of Semaglutide	評価
	3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure A6037h Identity, Content and Purity of Semaglutide	評価
	3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure A6036c High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure A3196c Macroscopy	評価
	3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure A337201b Dose Accuracy - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリ デーション	3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedure A6037e, -g, -h. Identity, Content and Purity of Semaglutide (0.5, 1.0 and 2.0 mg/ml)	評価

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedure A6037e. Identity, Content and Purity of Semaglutide 2.27 and 3.2 mg/ml	評価
	3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedure A6036c, High Molecular Weight Proteins - 0.5, 1.0 and 2.0 mg/ml	評価
	3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedure A6036c, High Molecular Weight Proteins - 2.27 and 3.2 mg/ml	評価
	3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedure A3196c Macroscopy - 0.5, 1.0, 2.0, 2.27 and 3.2 mg/ml	評価
	3.2.P.5.3-6	Verification of Analytical Procedure A337201b for Dose Accuracy - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
3.2.P.5.4 ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Biological Activity	評価
	3.2.P.5.5-2	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Justification of Specification - JP	評価
	3.2.P.5.6-2	Summary of Control Strategy for Drug Product	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Device Description - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
	3.2.P.7-2	Comparison to the Approved Ozempic Pen-Injector - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
	3.2.P.7-3	Prefilled syringe 1 ml System Report for EMK0595	評価
	3.2.P.7-4	Syringe barrel 1 ml Long with Staked Needle and RNS Component Report for 2034041	評価
	3.2.P.7-5	Chlorobutyl Rubber Plunger, Article 2212, Grey Component Report for 2103206	評価
	3.2.P.7-6	Dose Accuracy Data - Single Dose Pen-injector for Semaglutide - JP	評価
	3.2.P.7-7	Test Report According to EN ISO 11608-1, EN ISO 11608-5 and JIS T 3226-1 Needle Based Injection System for Medical Use and Test Report for Injection Time - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	3.2.P.7-8	Conformity to Standards - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
	3.2.P.7-9	J-STED - Single Dose Pen-injector for Semaglutide	評価
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion for Drug Product	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.3-1	Primary Stability Data for Drug Product	評価
	3.2.P.8.3-2	Stability Data for Process Validation Batches	評価
	3.2.P.8.3-3	Supportive Stability Data 2.27 mg/ml and 3.2 mg/ml	評価
	3.2.P.8.3-4	In-use Stability Data for Drug Product	評価
	3.2.P.8.3-5	Photo Stability Data for Drug Product	評価
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facility for Formulation, Filling and Inspection, Novo Nordisk A/S Bagsværd	評価
	3.2.A.1-2	Facility for Formulation, Filling and Inspection of Semaglutide Solution for Injection, Prefilled Syringe, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.A.1-3	Appendix A Factory Layout, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.A.1-4	Appendix B Manufacturing Classification, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.A.1-5	Appendix C Manufacturing Material Flow, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.A.1-6	Appendix D Manufacturing Personnel Flow, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.A.1-7	Appendix E Packaging Personnel Flow, Catalent Belgium SA	評価
	3.2.A.1-8	Suitability Evaluation of Process Aids in the Semaglutide Manufacturing Process, Novo Nordisk A/S Bagsværd	評価
	3.2.A.1-9	Suitability Evaluation of Process Aids in the Semaglutide Manufacturing Process, Catalent Belgium SA	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
3.2.A.3	添加剤		該当資料なし	
3.2.R	各極の要求資料		該当資料なし	

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
4.2	薬理試験			
4.2.1	薬理試験			
4.2.1.1	効力を裏付ける試験			
		4.2.1.1-1	Study - 321410 Neuronal activation in mouse brain following semaglutide administration	評価
		4.2.1.1-2	Study - 321411 The access of semaglutide to the mouse brain following peripheral administration	評価
4.3	参考文献	4.3-1	Adams JM, Pei H, Sandoval DA, Seeley RJ, Chang RB, Liberles SD, et al. Liraglutide Modulates Appetite and Body Weight Through Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Expressing Glutamatergic Neurons. Diabetes. 2018;67(8):1538-48.	—
		4.3-2	Burmeister MA, Ayala JE, Smouse H, Landivar-Rocha A, Brown JD, Drucker DJ, et al. The Hypothalamic Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Is Sufficient but Not Necessary for the Regulation of Energy Balance and Glucose Homeostasis in Mice. Diabetes. 2017;66(2):372-84.	—
		4.3-3	Campos CA, Bowen AJ, Han S, Wisse BE, Palmiter RD, Schwartz MW. Cancer-induced anorexia and malaise are mediated by CGRP neurons in the parabrachial nucleus. Nature neuroscience. 2017;20(7):934-42.	—
		4.3-4	Campos CA, Bowen AJ, Schwartz MW, Palmiter RD. Parabrachial CGRP Neurons Control Meal Termination. Cell metabolism. 2016;23(5):811-20.	—
		4.3-5	Cansell C, Denis RG, Joly-Amado A, Castel J, Luquet S. Arcuate AgRP neurons and the regulation of energy balance. Frontiers in endocrinology. 2012;3:169.	—
		4.3-6	Carter ME, Soden ME, Zweifel LS, Palmiter RD. Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite. Nature. 2013;503(7474):111-4.	—
		4.3-7	Deng K, Yang L, Xie J, Tang H, Wu GS, Luo HR. Whole-brain mapping of projection from mouse lateral septal nucleus. Biology open. 2019;8(7).	—
		4.3-8	Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998; 101:515-20	—
		4.3-9	Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. JCI insight. 2020;5(6).	—
		4.3-10	Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276(5):R1541-4.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	4.3-11	Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight.(Report). The American Journal of Public Health. 2014;104(7):1169.	—
	4.3-12	Harasta AE, Power JM, von Jonquieres G, Karl T, Drucker DJ, Housley GD, et al. Septal Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Expression Determines Suppression of Cocaine-Induced Behavior. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015;40(8):1969-78.	—
	4.3-13	Heath RG. Electrical Self-Stimulation of the Brain in Man. The American journal of psychiatry. 1963;120(6):571-7.	—
	4.3-14	Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (macaca mulatta) brain. Endocr. 2015;156:255-67	—
	4.3-15	Jensen CB, Pyke C, Rasch MG, Dahl AB, Knudsen LB, Secher A. Characterization of the Glucagonlike Peptide-1 Receptor in Male Mouse Brain Using a Novel Antibody and In Situ Hybridization. Endocrinology. 2018;159(2):665-75.	—
	4.3-16	Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. Journal of molecular neuroscience : MN. 2002;18(1-2):7-14.	—
	4.3-17	Kastin AJ, Akerstrom V. Entry of exendin-4 into brain is rapid but may be limited at high doses. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2003;27(3):313-8.	—
	4.3-18	Kirouac GJ. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2015;56:315-29.	—
	4.3-19	Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. Nature. 1998;393(6680):72-6.	—
	4.3-20	Lee JS, Lee EY, Lee HS. Hypothalamic, feeding/arousal-related peptidergic projections to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. Brain Res. 2015;1598:97-113.	—
	4.3-21	Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206.	—
	4.3-22	Luo AH, Tahsili-Fahadan P, Wise RA, Lupica CR, Aston-Jones G. Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. Science. 2011;333(6040):353-7.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	4.3-23	Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. <i>Science</i> . 2005;310(5748):683-5.	—
	4.3-24	Lyons MR, West AE. Mechanisms of specificity in neuronal activity-regulated gene transcription. <i>Prog Neurobiol</i> . 2011;94(3):259-95.	—
	4.3-25	McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. <i>J Neurosci</i> . 2011;31(17):6587-94.	—
	4.3-26	Millan EZ, Ong Z, McNally GP. Paraventricular thalamus: Gateway to feeding, appetitive motivation, and drug addiction. <i>Progress in brain research</i> . 2017;235:113-37.	—
	4.3-27	Morita S, Miyata S. Different vascular permeability between the sensory and secretory circumventricular organs of adult mouse brain. <i>Cell Tissue Res</i> . 2012;349(2):589-603.	—
	4.3-28	Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. <i>J Comp Physiol Psychol</i> . 1954;47(6):419-27.	—
	4.3-29	Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. <i>Scandinavian journal of gastroenterology</i> . 1996;31(7):665-70.	—
	4.3-30	Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. <i>NeuroImage</i> . 2007;35(2):511-7.	—
	4.3-31	Plamboeck A, Veedfald S, Deacon CF, Hartmann B, Wettergren A, Svendsen LB, et al. The effect of exogenous GLP-1 on food intake is lost in male truncally vagotomized subjects with pyloroplasty. <i>American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology</i> . 2013;304(12):G1117-27.	—
	4.3-32	Reddy IA, Pino JA, Weikop P, Osses N, Sørensen G, Bering T, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation regulates cocaine actions and dopamine homeostasis in the lateral septum by decreasing arachidonic acid levels. <i>Translational psychiatry</i> . 2016;6(5):e809.	—
	4.3-33	Richards P, Parker HE, Adriaenssens AE, Hodgson JM, Cork SC, Trapp S, et al. Identification and characterization of GLP-1 receptor-expressing cells using a new transgenic mouse model. <i>Diabetes</i> . 2014;63(4):1224-33.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	4.3-34	Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. <i>Nature</i> . 2000;404(6778):661-71.	—
	4.3-35	Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. <i>J Clin Invest</i> . 2014;124(10):4473-88.	—
	4.3-36	Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. <i>Brain Research Reviews</i> . 2004;46(1):71-117.	—
	4.3-37	Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. <i>J Clin Invest</i> . 2014;124(6):2456-63.	—
	4.3-38	Söderpalm AH, Berridge KC. The hedonic impact and intake of food are increased by midazolam microinjection in the parabrachial nucleus. <i>Brain Res</i> . 2000;877(2):288-97.	—
	4.3-39	Sweeney P, Li C, Yang Y. Appetite suppressive role of medial septal glutamatergic neurons. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2017;114(52):13816-21.	—
	4.3-40	Sweeney P, Yang Y. An excitatory ventral hippocampus to lateral septum circuit that suppresses feeding. <i>Nature communications</i> . 2015;6:10188.	—
	4.3-41	Sweeney P, Yang Y. An Inhibitory Septum to Lateral Hypothalamus Circuit That Suppresses Feeding. <i>J Neurosci</i> . 2016;36(44):11185-95.	—
	4.3-42	Terrill SJ, Holt MK, Maske CB, Abrams N, Reimann F, Trapp S, et al. Endogenous GLP-1 in lateral septum promotes satiety and suppresses motivation for food in mice. <i>Physiol Behav</i> . 2019;206:191-9.	—
	4.3-43	Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. <i>Nature</i> . 1996;379(6560):69-72.	—
	4.3-44	Varin EM, Mulvihill EE, Baggio LL, Koehler JA, Cao X, Seeley RJ, et al. Distinct Neural Sites of GLP-1R Expression Mediate Physiological versus Pharmacological Control of Incretin Action. <i>Cell reports</i> . 2019;27(11):3371-84.e3.	—
	4.3-45	Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2001;86(9):4382-9.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	4.3-46	Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. Annual review of psychology. 2000;51:255.	—
	4.3-47	Wu Q, Boyle MP, Palmiter RD. Loss of GABAergic signaling by AgRP neurons to the parabrachial nucleus leads to starvation. Cell. 2009;137(7):1225-34.	—
	4.3-48	Wu Q, Clark MS, Palmiter RD. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. Nature. 2012;483(7391):594-7.	—
	4.3-49	Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. Nat Neurosci. 2012;15(10):1343-9.	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.2 臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of all clinical studies	—	—
5.3 臨床試験報告書及び関連情報				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	5.3.1.2-1	NN9536-4590: A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulation D with the DV3396 pen-injector and Formulation B with the PDS290 pen-injector in Subjects with Overweight or Obesity. A Research Study Looking at the Comparability (Bioequivalence) of Two Forms of Semaglutide in Two Different Pen injectors in People with Overweight or Obesity	評価	有
	5.3.1.2-2	NN9535-4588: A trial to Demonstrate Bioequivalence between Semaglutide D Formulations for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-Injector	評価	有
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1	CA23343: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of semaglutide in human plasma (K3EDTA) for the concentration range from 0.250 nmol/L to 20.0 nmol/L	参考	無
	5.3.1.4-2	CA29114: NNC0113-0000-0217: Add-on, partial validation of the LC-MS/MS method for the determination of semaglutide in human plasma (EDTA) for the concentration range from 0.250 nmol/L to 20.0 nmol/L	参考	無
	5.3.1.4-3	304600: Validation of a cellular assay for the detection of in vitro neutralizing antibodies against semaglutide in human serum	参考	無
	5.3.1.4-4	304601: Validation of a cellular assay for the detection of in vitro neutralizing antibodies against endogenous GLP-1 in human serum	参考	無
	5.3.1.4-5	216142: Validation of a radioimmunoprecipitation (RIP) Method for Determination of Anti-Semaglutide Antibodies in Human Serum Samples	参考	無
	5.3.1.4-6	307690: Validation of an ImmunoCAP method for measuring antisemaglutide IgE antibodies in human serum samples - investigating assay sensitivity	参考	無
	5.3.1.4-7	CA23034: Recovery determination for semaglutide and semaglutide N15 C13 (IS) in human plasma (K3EDTA) and human urine by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-8	207163: Validation of LOCI assay for NNC 0113-0217 in human plasma	参考	無
	5.3.1.4-9	209082: Validation Study Report - Long-term stability NNC0113-0000-0217 Long Term Stability in Human EDTA plasma	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価 / 参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.1.4-10	214299: Validation of the semaglutide plasma protein binding assay	参考	無
	5.3.1.4-11	AA95860: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Semaglutide (NNC 0113-0000-0217) in Human Plasma (K3EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-12	CA17145: Extended evaluation of validation parameters for the determination of Semaglutide and SNAC in human plasma and in human urine by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-13	ZZ44775: Partial validation to qualify specific automation steps done by pipetting robot (Hamilton STAR) in LC-MS assays for the determination of Semaglutide in human plasma (K3EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-14	AA95112: Long-Term Stability of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA) by LC-MS/MS	参考	無
	5.3.1.4-15	CA11773: Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Semaglutide in human urine using stable labelled IS	参考	無
	5.3.1.4-16	CA11388: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Using Stable Labelled IS	参考	無
	5.3.1.4-17	AA91659: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA)	参考	無
	5.3.1.4-18	207194: Validation of NNC 0113-0217 antibody RIA for human serum	参考	無
	5.3.1.4-19	207300: Validation of a Cell Based NN9535 Neutralising Antibody Assay to HUman Serum Samples	参考	無
	5.3.1.4-20	212541: Validation of a RIP method for the semi-quantitative determination of anti-semaglutide antibodies in human serum samples including specific automation steps performed by pipetting robot	参考	無
	5.3.1.4-21	213540: Validation of an ImmunoCAP method for measuring anti-semaglutide IgE antibodies in human serum samples	参考	無
	5.3.1.4-22	214429: Validation Report - Anti-semaglutide neutralising antibodies	参考	無
	5.3.1.4-23	214422: Validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-24	216098: Add-on validation of a RIP method for the determination of anti-semaglutide antibodies in human serum samples	参考	無
	5.3.1.4-25	216154: Additional validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum to assess sensitivity	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	5.3.1.4-26	214096: Validation of a modified anti-semaglutide antibody RIA in human serum	参考	無
	5.3.1.4-27	208105: Validation of a radioimmunoprecipitation (RIP) method for detection of anti-exenatide antibodies in human serum	参考	無
	5.3.1.4-28	215264: Validation of an anti-Exenatide neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-29	209028: Validation of the NNC 0113-0000-0217 plasma protein binding assay	参考	無
	5.3.1.4-30	208465: Incurred sample reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in human EDTA plasma samples from Phase 2 trial NN9535-1821 (study 208329)	参考	無
	5.3.1.4-31	209099: Incurred Sample Reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma Samples from BE Trial NN9535-3679 (Bioanalysis study 209051)	参考	無
	5.3.1.4-32	AA98749: Bioanalytical Report nnc 0113 0000 0217 sema bio aa98749	参考	無
	5.3.1.4-33	CA12337: Bioanalytical Report celerion bio ca12337	参考	無
	5.3.1.4-34	209507: Incurred Sample Reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in Human EDTA Plasma from Phase 1 Trial NN9535-3633 (209058)	参考	無
	5.3.1.4-35	321473: Validation of a Neutralising Antibody Assay for Determination of Anti-NNC0113-0217 Neutralising Antibodies in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-36	321464: Validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-37	321593: BAEU-20-535-045- Partial validation of a cellular assay for the detection of in vitro neutralizing antibodies against semaglutide in human serum	参考	無
	5.3.1.4-38	321594: Partial validation of a cellular assay for the detection of in vitro neutralizing antibodies against GLP-1 in human serum	参考	無
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	5.3.2.1-1	208380: In vitro binding to mouse, rat, rabbit, minipig, monkey and human plasma proteins	参考	無
	5.3.2.1-2	213228: Evaluation of the in vitro protein binding of NNC0113-0000-0217 and NNC0090-0000-1170 to plasma from mouse, rat, rabbit, monkey and human (and human serum albumin)	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験 報告書	5.3.2.2-1	206642: NNC 0113-0000-0217 [3H]-Tyr-NNC 0113-0000-0217: Metabolism in rat, monkey and human hepatocytes, a cross-species comparison	参考	無
	5.3.2.2-2	214064: In vitro metabolite profiling and species comparison of [3H]Oct-NNC113-0000-0217 in hepatocyte incubations	参考	無
	5.3.2.2-3	214196: Semaglutide: In Vitro Evaluation of Semaglutide as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Cryopreserved Human Hepatocytes	参考	無
	5.3.2.2-4	215026: Semaglutide: In Vitro Evaluation of Semaglutide as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 Transporters	参考	無
	5.3.2.2-5	215048: In Vitro Evaluation of Semaglutide as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	参考	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験 報告書	5.3.2.3-1	215514: Structure characterisation of metabolites of semaglutide formed following in vitro incubation with human neutral endopeptidase 24.11	参考	無
	5.3.2.3-2	214379: Structure Characterisation of Human Metabolites in Samples from Healthy Male Subjects in Trial NN9535-3789	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告 書			参考 参考	無 無
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期 忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	NN9535-3616: An open-label, trial investigating the pharmacokinetics and the tolerability of NNC0113-0217 in subjects with normal renal function and various degrees of impaired renal function	参考	無
	5.3.3.1-2	NN9535-3651: A multi-centre, open-label, parallel-group trial investigating the pharmacokinetics, safety and tolerability after a single subcutaneous injection of semaglutide in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	参考	無
	5.3.3.1-3	NN9535-3634: A single-centre, parallel-group, randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the safety and tolerability of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容 性試験報告書		該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験 報告書		該当資料なし		
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験 報告書		該当資料なし		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告 書	5.3.3.5-1	Modelling report - Phase 2: Population PK and Exposure-Response Analysis of Trial NN9536-4153	—	有

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.3.5-2	Modelling report - Phase 3a: STEP 1 (NN9536-4373), STEP 2 (NN9536-4374) and STEP 6 (NN9536-4382) Population PK and Exposure-Response Analysis: A Meta-Analysis of Phase 3a Data	—	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.1-1	NN9535-3652: A thorough QTc evaluation of the effect of semaglutide on cardiac repolarisation in healthy subjects: A randomised, double-blind, placebo-controlled, three-arm parallel trial with a nested cross-over design for positive control with moxifloxacin administration.	参考	無
	5.3.4.1-2	NN9535-3685: A single-centre, randomised, double-blind two-period cross-over trial investigating the effect of semaglutide on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying in obese subjects compared with placebo	参考	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	NN9536-4455: Effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on gastric emptying in subjects with obesity	参考	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	NN9536-4153: Investigation of safety and efficacy of once-daily semaglutide in obese subjects without diabetes mellitus. A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator.	参考	無
	5.3.5.1-2	NN9536-4382: Effect and safety of semaglutide once-weekly in East Asian subjects with overweight or obesity	評価	有
	5.3.5.1-3	NN9536-4373: Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity. Research study investigating how well semaglutide works in people suffering from overweight or obesity (STEP 1)	評価	有
	5.3.5.1-4	NN9536-4374: Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes. Research study investigating how well semaglutide works in people with type 2 diabetes suffering from overweight or obesity (STEP 2)	評価	有
	5.3.5.1-5	NN9536-4375: Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly as adjunct to intensive behavioural therapy in subjects with overweight or obesity Research Study to Look at How Well Semaglutide is at Lowering Weight When Taken Together With an Intensive Lifestyle Program	参考	無
	5.3.5.1-6	NN9536-4376: Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during the run-in period Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity	参考	無
	5.3.5.1-7	NN9536-4373-ext: Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity This report covers the extension phase of the trial (STEP 1)	評価	無

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.2 非対照試験報告書		該当資料なし		
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1	Global Summary of Safety - Appendix 7.1	—	—
	5.3.5.3-2	Global Summary of Safety - Appendix 7.2	—	—
	5.3.5.3-3	Global Summary of Safety - Appendix 7.3	—	—
	5.3.5.3-4	Global Summary of Safety - Appendix 7.4	—	—
	5.3.5.3-5	Global Summary of Safety - Appendix 7.5	—	—
	5.3.5.3-6	Global Summary of Safety - Appendix 7.6	—	—
	5.3.5.3-7	Global Summary of Safety - Appendix 7.7	—	—
	5.3.5.3-8	Global Summary of Safety - Appendix 7.8	—	—
	5.3.5.3-9	Global Summary of Safety - Appendix 7.9	—	—
	5.3.5.3-10	Global Summary of Safety - Appendix 7.10	—	—
	5.3.5.3-11	Statistical analysis plan for Japanese clinical summaries	—	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	NN9535-3744: SUSTAIN 6 – Long-term Outcomes A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes.	参考	無
	5.3.5.4-2	NN9931-4296: Investigation of efficacy and safety of three dose levels of subcutaneous semaglutide once daily versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis	参考	無
	5.3.5.4-3	Consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire population for trials 4373, 4374 and 4382	—	—
	5.3.5.4-4	4373jp-adverse-events	—	—
	5.3.5.4-5	4373jp-demographic-data	—	—
	5.3.5.4-6	4373jp-efficacy-data	—	—
	5.3.5.4-7	4374jp-adverse-events	—	—
	5.3.5.4-8	4374jp-demographic-data	—	—
	5.3.5.4-9	4374jp-efficacy-data	—	—
	5.3.5.4-10	4382jp-adverse-events	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.3.5.4-11	4382jp-demographic-data	—	—
	5.3.5.4-12	4382jp-efficacy-data	—	—
	5.3.5.4-13	4373-4374jp-efficacy-data-by-intrinsic-factors	—	—
	5.3.5.4-14	4373-4374jp-safety-data-by-intrinsic-factors	—	—
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	各試験報告書参照	—	—
5.4	参考文献			
	5.4-1	Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22(4):699-704. PMID: 31750601. DOI: 10.1111/dom.13924.	—	—
	5.4-2	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Eye Study G, the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Study G. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. Diabetes Care. 2016;39(7):1089-100. PMID: 27289122. DOI: 10.2337/dc16-0024.	—	—
	5.4-3	Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med. 2006;355(8):763-78.	—	—
	5.4-4	Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. New Engl J Med. 2017;377(1):13-27. PMID: 28604169. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.	—	—
	5.4-5	Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018;41(2):258-66. PMID: 29246950. DOI: 10.2337/dc17-0417.	—	—
	5.4-6	Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbol JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341-54. PMID: 28385659. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-7	Alvarez E, Martinez MD, Roncero I, Chowen JA, Garcia-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J Neurochem. 2005;92(4):798-806. PMID: 15686481. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x.	—	—
	5.4-8	Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. Am J Surg. 1985;149(4):551-7. PMID: 3985293. DOI: 10.1016/s0002-9610(85)80055-6.	—	—
	5.4-9	American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S55-S64. PMID: 29222377. DOI: 10.2337/dc18-S006.	—	—
	5.4-10	American Medical Association (AMA). Council on Science and Public Health Report 3-A-13 2013.	—	—
	5.4-11	Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. Obes Res. 2001;9 Suppl 4:326S-34S. PMID: 11707561. DOI: 10.1038/oby.2001.138.	—	—
	5.4-12	Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):342-62. PMID: 25590212. DOI: 10.1210/jc.2014-3415.	—	—
	5.4-13	Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(1):36-46. PMID: 25467404. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4.	—	—
	5.4-14	Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-66. PMID: 28344112. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.	—	—
	5.4-15	Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(9):1724-32. PMID: 31186300. DOI: 10.2337/dc19-0749.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-16	Assali AR, Ganor A, Beigel Y, Shafer Z, Hershcovici T, Fainaru M. Insulin resistance in obesity: body-weight or energy balance? J Endocrinol. 2001;171(2):293-8. PMID: 11691649. DOI: 10.1677/joe.0.1710293.	—	—
	5.4-17	Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of urinary incontinence: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BJOG. 2019;126(12):1424-33. PMID: 31376211. DOI: 10.1111/1471-0528.15897.	—	—
	5.4-18	Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016;353:i2156.	—	—
	5.4-19	Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):454-66. PMID: 30226298. DOI: 10.1111/dom.13538.	—	—
	5.4-20	Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11. PMID: 23100216. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.	—	—
	5.4-21	Benraoune F and Litwin SE. Reductions in Cardiovascular Risk After Bariatric Surgery. Curr Opin Cardiol 2011;26:555-61.	—	—
	5.4-22	Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health. 2008;8:200. PMID: 18533989. DOI: 10.1186/1471-2458-8-200.	—	—
	5.4-23	Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study G. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. Diabet Med. 2005;22(5):612-8. PMID: 15842517. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01474.x.	—	—
	5.4-24	Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(3):336-47. PMID: 27860132. DOI: 10.1111/dom.12824.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-25	Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018;6(12):944-53. PMID: 30389323. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.	—	—
	5.4-26	Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. <i>Osteoarthritis Cartilage.</i> 2010;18(1):24-33. PMID: 19751691. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010.	—	—
	5.4-27	Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017;19(9):1242-51. PMID: 28266779. DOI: 10.1111/dom.12932.	—	—
	5.4-28	Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. <i>Obes Rev.</i> 2017;18(7):715-23. PMID: 28489290. DOI: 10.1111/obr.12551.	—	—
	5.4-29	Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. <i>Diabetes.</i> 2013;62(7):2595-604. PMID: 23524641. DOI: 10.2337/db12-1686.	—	—
	5.4-30	Canadian Medical Association. The Canadian Medical Association recognizes obesity as a chronic medical disease 2015 [cited 2020 05 August].	—	—
	5.4-31	Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). <i>Diabetes Metab.</i> 2020;46(2):100-9. PMID: 31539622. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117.	—	—
	5.4-32	Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(16):1535-43.	—	—
	5.4-33	Chauvet-Gelinier JC, Roussot A, Cottenet J, Brindisi MC, Petit JM, Bonin B, et al. Depression and obesity, data from a national administrative database study: Geographic evidence for an epidemiological overlap. <i>PLoS One.</i> 2019;14(1):e0210507. PMID: 30620759. DOI: 10.1371/journal.pone.0210507.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-34	Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, Grant E, Lee JE, Gu D, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. BMJ. 2013;347:f5446.	—	—
	5.4-35	Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology. 2014;121(12):2443-51. PMID: 25172198. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.	—	—
	5.4-36	Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7. PMID: 20073040. DOI: 10.1002/pst.397.	—	—
	5.4-37	Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biloft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2006;130(7):2023-30. PMID: 16762625. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.019.	—	—
	5.4-38	Council of the Obesity S. Obesity as a disease: the Obesity Society Council resolution. Obesity (Silver Spring). 2008;16(6):1151. PMID: 18516043. DOI: 10.1038/oby.2008.246.	—	—
	5.4-39	Curtin KM, Pawloski LR, Mitchell P, Dunbar J. COVID-19 and Morbid Obesity: Associations and Consequences for Policy and Practice. World Med Health Policy. 2020. PMID: 32837780. DOI: 10.1002/wmh3.361.	—	—
	5.4-40	Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology. 2012;142(4):711-25 e6. PMID: 22326434. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003.	—	—
	5.4-41	Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaas O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6471):811-5. PMID: 3919804. DOI: 10.1136/bmj.290.6471.811.	—	—
	5.4-42	Dahl-Jørgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1987;284:1-38. PMID: 3300128.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-43	Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. Eur J Clin Nutr. 2015;69(12):1313-7. PMID: 25852028. DOI: 10.1038/ejcn.2015.57.	—	—
	5.4-44	Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1992;56(2):320-8. PMID: 1386186. DOI: 10.1093/ajcn/56.2.320.	—	—
	5.4-45	Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(7):687-99. PMID: 26284720. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.	—	—
	5.4-46	Deitel M, Stone E, Kassam HA, Wilk EJ, Sutherland DJ. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. J Am Coll Nutr. 1988;7(2):147-53. PMID: 3361039. DOI: 10.1080/07315724.1988.10720232.	—	—
	5.4-47	Demmel V, Sandberg-Schaal A, Jacobsen JB, Golor G, Pettersson J, Flint A. No QTc Prolongation with Semaglutide: A Thorough QT Study in Healthy Subjects. Diabetes Ther. 2018;9(4):1441-56. PMID: 29799100. DOI: 10.1007/s13300-018-0442-0.	—	—
	5.4-48	Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, et al. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. Hypertension. 2010;55(4):855-61. PMID: 20212267. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147850.	—	—
	5.4-49	Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med. 1993;329(14):977-86. PMID: 8366922. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.	—	—
	5.4-50	Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374(9702):1677-86.	—	—
	5.4-51	Doll HA, Petersen SE, Stewart-Brown SL. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. Obes Res. 2000;8(2):160-70. PMID: 10757202. DOI: 10.1038/oby.2000.17.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-52	Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348:g2646. PMID: 25134100. DOI: 10.1136/bmj.g2646.	—	—
	5.4-53	Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1654-63.	—	—
	5.4-54	Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. New Engl J Med. 2014;370(9):794-7. PMID: 24571751. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.	—	—
	5.4-55	Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(12):1347-52. PMID: 11192327. DOI: 10.1097/00042737-200012120-00015.	—	—
	5.4-56	Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. Obes Rev. 2012;13(5):469-79. PMID: 22188520. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00969.x.	—	—
	5.4-57	Ettehad D, Emdin AC, Kiran A, Anderson GS, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. Lancet. 2016;387:957-67.	—	—
	5.4-58	Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. Ann Intern Med. 1993;119(10):1029-35. PMID: 8214980. DOI: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00010.	—	—
	5.4-59	Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-81. PMID: 27478902. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531.	—	—
	5.4-60	Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1992;116(7):535-9. PMID: 1543306. DOI: 10.7326/0003-4819-116-7-535.	—	—
	5.4-61	Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:38. PMID: 26912057. DOI: 10.1186/s12933-016-0355-z.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-62	Ferguson C, David S, Divine L, Kahan S, Gallagher C, Gooding M, et al. Obesity Drug Outcome Measures. A Consensus Report of Considerations Regarding Pharmacologic Intervention. 2012.	—	—
	5.4-63	Finkelstein EA, DiBonaventura M, Burgess SM, Hale BC. The costs of obesity in the workplace. J Occup Environ Med. 2010;52(10):971-6. PMID: 20881629. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f274d2.	—	—
	5.4-64	Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20. PMID: 9449682. DOI: 10.1172/JCI990.	—	—
	5.4-65	Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(1):38-48. PMID: 10702749. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801083.	—	—
	5.4-66	Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. Obes Rev. 2001;2(3):173-82. PMID: 12120102.	—	—
	5.4-67	Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes The Sleep AHEAD Study. Arch Intern Med. 2009;169(17):1619-26. PMID: WOS:000270247400013. DOI: DOI 10.1001/archinternmed.2009.266.	—	—
	5.4-68	Frühbeck G, Sbraccia P, Nisoli E, Woodward E, Yumuk V, Farpour-Lambert NJ, et al. 2015 Milan Declaration: A Call to Action on Obesity - an EASO Position Statement on the Occasion of the 2015 EXPO. Obes Facts. 2016;9(4):296-8. PMID: 27577870. DOI: 10.1159/000448234.	—	—
	5.4-69	Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM, et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obes Facts. 2013;6(2):117-20. PMID: 23548858. DOI: 10.1159/000350627.	—	—
	5.4-70	Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84. PMID: 29301630. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.	—	—
	5.4-71	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. Endocr Pract. 2013;19(3):536-57. PMID: 23816937. DOI: 10.4158/EP13176.CS.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-72	Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S279-84. PMID: 21525469. DOI: 10.2337/dc11-s231.	—	—
	5.4-73	Garner RE, Feeny DH, Thompson A, Bernier J, McFarland BH, Huguet N, et al. Bodyweight, gender, and quality of life: a population-based longitudinal study. Qual Life Res. 2012;21(5):813-25. PMID: 21842378. DOI: 10.1007/s11136-011-9989-1.	—	—
	5.4-74	Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. AACE/ACE Guidelines. Endocr Pract 2016;22(Suppl. 3):1-203.	—	—
	5.4-75	Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86. PMID: 27423262. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.	—	—
	5.4-76	Goldsmith R, Joannise DR, Gallagher D, Pavlovich K, Shamoan E, Leibel RL, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency, fuel utilization, and biochemistry in human subjects. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298(1):R79-88. PMID: 19889869. DOI: 10.1152/ajpregu.00053.2009.	—	—
	5.4-77	González H. Managing Patients with Obesity: Springer International Publishing Switzerland. 2016.	—	—
	5.4-78	Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9741):595-605. PMID: 20673995. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.	—	—
	5.4-79	Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009;9:88. PMID: 19320986. DOI: 10.1186/1471-2458-9-88.	—	—
	5.4-80	Guo X, Yang Q, Dong J, Liao L, Zhang W, Liu F. Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2016;36(6):433-41. PMID: 26979594. DOI: 10.1007/s40261-016-0389-8.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-81	Gupta S, Devanarayan V, Finco D, Gunn GR, 3rd, Kirshner S, Richards S, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):878-88. PMID: 21531522. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.03.038.	—	—
	5.4-82	Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR, et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. J Immunol Methods. 2007;321(1-2):1-18. PMID: 17307199. DOI: 10.1016/j.jim.2006.12.004.	—	—
	5.4-83	Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. Med Clin North Am. 2018;102(1):183-97. PMID: 29156185. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.	—	—
	5.4-84	Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2013;36(6):1562-8. PMID: 23275374. DOI: 10.2337/dc12-0790.	—	—
	5.4-85	Health Canada. Guidance Document. Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 01 Sep 2018.	—	—
	5.4-86	Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10157):1519-29. PMID: 30291013. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.	—	—
	5.4-87	Hinkle W, Cordell M, Leibel R, Rosenbaum M, Hirsch J. Effects of reduced weight maintenance and leptin repletion on functional connectivity of the hypothalamus in obese humans. PLoS One. 2013;8(3):e59114. PMID: 23555620. DOI: 10.1371/journal.pone.0059114.	—	—
	5.4-88	Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):4022-9. PMID: 24144653. DOI: 10.2337/dc13-0234.	—	—
	5.4-89	Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2017;377(13):1228-39. PMID: 28910237. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-90	Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol. 2009;297(1-2):127-36. PMID: 18786605. DOI: 10.1016/j.mce.2008.08.012.	—	—
	5.4-91	Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat. 2011;10(1):14-26. PMID: 20041468. DOI: 10.1002/pst.403.	—	—
	5.4-92	Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliasschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2019;381(9):841-51. PMID: 31185157. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.	—	—
	5.4-93	Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53. PMID: 9742976.	—	—
	5.4-94	International Hypoglycaemia Study G. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):155-7. PMID: 27872155. DOI: 10.2337/dc16-2215.	—	—
	5.4-95	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(1):140-9. PMID: 25538310. DOI: 10.2337/dc14-2441.	—	—
	5.4-96	Janssen I, Hudson R, Fortier A, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. Diabetes Care. 2002;25(3):431-8. DOI: DOI 10.2337/diacare.25.3.431.	—	—
	5.4-97	Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. Obesity (Silver Spring). 2019;27(1):7-9. PMID: 30569641. DOI: 10.1002/oby.22378.	—	—
	5.4-98	Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. J Gen Intern Med. 2000;15(11):789-96. PMID: 11119171. DOI: jgi90906 [pii].	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-99	Kearns B, Ara R, Young T, Relton C. Association between body mass index and health-related quality of life, and the impact of self-reported long-term conditions - cross-sectional study from the south Yorkshire cohort dataset. BMC Public Health. 2013;13:1009. PMID: 24156626. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1009.	—	—
	5.4-100	Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008;32(9):1431-7. PMID: 18607383. DOI: 10.1038/ijo.2008.102.	—	—
	5.4-101	Khaothiar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. Curr Diab Rep. 2009;9(5):348-54. PMID: 19793504. DOI: 10.1007/s11892-009-0055-0.	—	—
	5.4-102	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013;3(1):1-150.	—	—
	5.4-103	Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev. 1999;20(6):876-913. PMID: 10605628. DOI: 10.1210/edrv.20.6.0385.	—	—
	5.4-104	Kit BK, Ogden CL, Flegal KM. Prescription Medication Use Among Normal Weight, Overweight, and Obese Adults, United States, 2005-2008. Ann Epidemiol. 2012;22(2):112-9. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.10.010.	—	—
	5.4-105	Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2010;117(1):63-70. PMID: 19880184. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051.	—	—
	5.4-106	Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New Engl J Med. 2002;346(6):393-403. PMID: 11832527. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.	—	—
	5.4-107	Koehler JA, Baggio LL, Cao X, Abdulla T, Campbell JE, Secher T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase pancreatic mass by induction of protein synthesis. Diabetes. 2015;64(3):1046-56. PMID: 25277394. DOI: 10.2337/db14-0883.	—	—
	5.4-108	Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. Clin Obes. 2017;7(5):273-89. PMID: 28695722. DOI: 10.1111/cob.12203.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-109	Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. Clin Obes. 2016;6(4):233-42. PMID: 27198973. DOI: 10.1111/cob.12146.	—	—
	5.4-110	Kroc Collaborative Study G. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. New Engl J Med. 1984;311(6):365-72. PMID: 6377076. DOI: 10.1056/NEJM198408093110604.	—	—
	5.4-111	Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-13. PMID: 11556941. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.	—	—
	5.4-112	Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaides E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2017;356:j477. PMID: 28246088. DOI: 10.1136/bmj.j477.	—	—
	5.4-113	Lau J, Bloch P, Schaffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-80. PMID: 26308095. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.	—	—
	5.4-114	Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. New Engl J Med. 2016;375(8):794-8. PMID: 27557308. DOI: 10.1056/NEJMs1606602.	—	—
	5.4-115	Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet. 1983;1(8318):200-4. PMID: 6130243. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92585-0.	—	—
	5.4-116	Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. Diabetes. 1985;34 Suppl 3:74-9. PMID: 4018423. DOI: 10.2337/diab.34.3.s74.	—	—
	5.4-117	Layton D, Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Pharmacoepidemiology, Chapter 20. 5th ed: John Wiley & Sons. 2012.	—	—
	5.4-118	Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391:541-51.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-119	Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2005;112(5):799-805. PMID: 15878059. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.054.	—	—
	5.4-120	Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008;371(9626):1783-9. PMID: 18502303. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.	—	—
	5.4-121	Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duarte P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. Surg Endosc. 2009;23(7):1640-4. PMID: 19057954. DOI: 10.1007/s00464-008-0204-6.	—	—
	5.4-122	Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(11):834-44. PMID: 31540867. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0.	—	—
	5.4-123	Liu Y, Tian Q, Yang J, Wang H, Hong T. No pancreatic safety concern following glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies: A pooled analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(8):e3061. PMID: 30109766. DOI: 10.1002/dmrr.3061.	—	—
	5.4-124	Look Ahead Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(11):913-21. PMID: 27595918. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.	—	—
	5.4-125	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. PMID: 27633186. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.	—	—
	5.4-126	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2016;375(4):311-22. PMID: 27295427. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-127	Masters RK, Reither EN, Powers DA, Yang YC, Burger AE, Link BG. The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates. Am J Public Health. 2013;103(10):1895-901. PMID: 23948004. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301379.	—	—
	5.4-128	Matteucci E, Giampietro O. Diabetes and Pancreas: Why So Difficult? Potential Mechanisms of Elevated Serum Pancreatic Enzymes. Curr Med Chem. 2016;23(3):290-302. PMID: 26639098. DOI: 10.2174/0929867323666151207111201.	—	—
	5.4-129	Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. Endocr Pract. 2012;18(5):642-8. PMID: 23047927. DOI: 10.4158/EP12160.PS.	—	—
	5.4-130	Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. Obes Res. 2000;8(3):270-8. PMID: 10832771. DOI: 10.1038/oby.2000.32.	—	—
	5.4-131	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16. PMID: 15251407. DOI: 10.1016/j.jim.2004.06.002.	—	—
	5.4-132	Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289(1):76-9.	—	—
	5.4-133	Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1233-41. PMID: 28244632. DOI: 10.1111/dom.12926.	—	—
	5.4-134	Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999;282(16):1523-9. PMID: 10546691. DOI: 10.1001/jama.282.16.1523.	—	—
	5.4-135	Myers A, Rosen JC. Obesity stigmatization and coping: relation to mental health symptoms, body image, and self-esteem. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23(3):221-30. PMID: 10193866.	—	—
	5.4-136	Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Hozawa A, et al. Impact of obesity, overweight and underweight on life expectancy and lifetime medical expenditures: the Ohsaki Cohort Study. BMJ open. 2012;2(3).	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-137	Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? Diabetes Care. 2013;36(Suppl 2):S245-S52.	—	—
	5.4-138	NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377-96. PMID: 27115820. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.	—	—
	5.4-139	Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113-24.	—	—
	5.4-140	Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. Physiol Behav. 2013;120:106-13. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.07.009.	—	—
	5.4-141	Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014;311(8):806-14. PMID: 24570244. DOI: 10.1001/jama.2014.732.	—	—
	5.4-142	Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults: United States, 2011-2012. U.S.Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. 2013.	—	—
	5.4-143	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-17. PMID: 7587918. DOI: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.	—	—
	5.4-144	Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Shimazu T, Tsuji I. The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs. Preventive medicine. 2007;44(4):349-55.	—	—
	5.4-145	Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Morita S, Ogawa T, et al. 4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. Atherosclerosis. 2010;212(2):698-700.	—	—
	5.4-146	Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. Diabetes Care. 2007;30(9):2392-4.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-147	Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population Pharmacokinetics of Semaglutide for Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2019;10(2):649-62. PMID: 30788808. DOI: 10.1007/s13300-019-0581-y.	—	—
	5.4-148	Pasman WJ, Saris WH, Westterterp-Plantenga MS. Predictors of weight maintenance. Obes Res. 1999;7(1):43-50. PMID: 10023729. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00389.x.	—	—
	5.4-149	Petri KCC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Exposure-response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018;20(9):2238-45. PMID: 29748996. DOI: 10.1111/dom.13358.	—	—
	5.4-150	Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. PMID: 26630143. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.	—	—
	5.4-151	Pischoon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. New Engl J Med. 2008;359(20):2105-20. PMID: 19005195. DOI: 10.1056/NEJMoa0801891.	—	—
	5.4-152	Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. New Engl J Med. 2015;373(1):11-22. PMID: 26132939. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.	—	—
	5.4-153	Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-77. PMID: 22193671. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.	—	—
	5.4-154	Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Ludemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-86. PMID: 29397376. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.	—	—
	5.4-155	Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-96. PMID: 19299006. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-156	Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. <i>Endocrinology</i> . 2014;155(4):1280-90. PMID: 24467746. DOI: 10.1210/en.2013-1934.	—	—
	5.4-157	Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. <i>J Postgrad Med</i> . 2017;63(3):182-90. PMID: 28695871. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_712_16.	—	—
	5.4-158	Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlbock M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. <i>Int J Colorectal Dis</i> . 2012;27(2):215-20. PMID: 21932016. DOI: 10.1007/s00384-011-1316-3.	—	—
	5.4-159	Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2018;103(6):2291-301. PMID: 29688502. DOI: 10.1210/jc.2018-00070.	—	—
	5.4-160	Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. <i>J Clin Invest</i> . 2005;115(12):3579-86. PMID: 16322796. DOI: 10.1172/JCI25977.	—	—
	5.4-161	Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. <i>Obes Res</i> . 2004;12(5):789-98. PMID: 15166299. DOI: 10.1038/oby.2004.95.	—	—
	5.4-162	Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. <i>Obes Res</i> . 2000;8(1):49-61. PMID: 10678259. DOI: 10.1038/oby.2000.8.	—	—
	5.4-163	Saab J, Salvatore SP. Evaluating the cause of death in obese individuals: a ten-year medical autopsy study. <i>J Obes</i> . 2015;2015:695374. PMID: 25653872. DOI: 10.1155/2015/695374.	—	—
	5.4-164	Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. <i>New Engl J Med</i> . 2009;360(9):859-73. PMID: 19246357. DOI: 10.1056/NEJMoa0804748.	—	—
	5.4-165	Saiki A, Yamaguchi T, Tanaka S, Sasaki A, Naitoh T, Seto Y, et al. Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. <i>Ann Gastroenterol Surg</i> . 2019;3:638–647.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-166	Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. <i>J Gastroenterol.</i> 1998;33(6):785-91. PMID: 9853549. DOI: 10.1007/s005350050177.	—	—
	5.4-167	Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. <i>J Epidemiol.</i> 2011;21(6):417-30.	—	—
	5.4-168	Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. <i>Obes Rev.</i> 2010;11(7):531-47. PMID: 19761507. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.	—	—
	5.4-169	Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. <i>Diabetes Care.</i> 2013;36(5):1384-95. PMID: 23589542. DOI: 10.2337/dc12-2480.	—	—
	5.4-170	Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(10):4473-88. PMID: 25202980. DOI: 10.1172/JCI75276.	—	—
	5.4-171	Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? <i>Curr Gastroenterol Rep.</i> 2005;7(2):132-40.	—	—
	5.4-172	Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. <i>Pharmacoepidemiology</i> : John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.	—	—
	5.4-173	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharm Biomed Anal.</i> 2008;48(5):1267-81.	—	—
	5.4-174	Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. <i>Arch Gen Psychiatry.</i> 2006;63(7):824-30. PMID: 16818872. DOI: 10.1001/archpsyc.63.7.824.	—	—
	5.4-175	Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(6):2456-63. PMID: 24762441. DOI: 10.1172/JCI72434.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-176	Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013;273(3):219-34. PMID: 23163728. DOI: 10.1111/joim.12012.	—	—
	5.4-177	Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(3):412-8. PMID: 28223445. DOI: 10.2337/dc16-2641.	—	—
	5.4-178	Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbol JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251-60. PMID: 28110911. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.	—	—
	5.4-179	Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Orsted DD, Nauck MA, Committee LS, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. Diabetes Care. 2017;40(7):966-72. PMID: 28476871. DOI: 10.2337/dc16-2747.	—	—
	5.4-180	Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. Popul Health Metr. 2012;10(1):22. PMID: 23167948. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22.	—	—
	5.4-181	Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsboll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):906-8. PMID: 28105738. DOI: 10.1111/dom.12885.	—	—
	5.4-182	Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. New Engl J Med. 2011;365(17):1597-604. PMID: 22029981. DOI: 10.1056/NEJMoa1105816.	—	—
	5.4-183	Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110(1):26-37. PMID: 26358202. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015.	—	—
	5.4-184	Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. Circulation 2017;135:1577-85.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-185	Takahashi Y, Sakai M, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Nakayama T, et al. The relation between self-reported body weight and health-related quality of life: a cross-sectional study in Japan. J Public Health. 2011; 33(4):518-26.	—	—
	5.4-186	Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. Ann Intern Med. 2020. PMID: 32783686. DOI: 10.7326/M20-3742.	—	—
	5.4-187	The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, The Obesity Society, The American Society of Bariatric Physicians and the American Association of Clinical Endocrinologists. Obesity is a Disease: Leading Obesity Groups Agree (Joint Press Release). 19 June 2013.	—	—
	5.4-188	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-86. PMID: 9682700. DOI: 10.1001/archophth.116.7.874.	—	—
	5.4-189	The Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. New Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. Circ J. 2002;66(11):987-92.	—	—
	5.4-190	Thomopoulos C, Paratib,c G and Zanchettid A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014;32:2285–95.	—	—
	5.4-191	Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial Infarction and Ischemic Heart Disease in Overweight and Obesity With and Without Metabolic Syndrome. JAMA internal medicine. 2013;174(1):15-22.	—	—
	5.4-192	Toledo FG, Menshikova EV, Azuma K, Radikova Z, Kelley CA, Ritov VB, et al. Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content. Diabetes. 2008;57(4):987-94. PMID: 18252894. DOI: 10.2337/db07-1429.	—	—
	5.4-193	Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Fruhbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes Facts. 2015;8(3):166-74. PMID: 25968960. DOI: 10.1159/000430801.	—	—
	5.4-194	Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. Am J Gastroenterol. 2003;98(5):1032-41. PMID: 12809825. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07429.x.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-195	Tronieri JS, Wurst CM, Pearl RL, Allison KC. Sex Differences in Obesity and Mental Health. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(6):29. PMID: 28439762. DOI: 10.1007/s11920-017-0784-8.	—	—
	5.4-196	Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr. 2004;80(1):38-44. PMID: 15213025. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.38.	—	—
	5.4-197	Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New Engl J Med. 2001;344(18):1343-50. PMID: 11333990. DOI: 10.1056/NEJM200105033441801.	—	—
	5.4-198	United States Pharmacopeia. Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-drug Antibodies. 2017.	—	—
	5.4-199	van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014;38(6):784-93. PMID: 23999198. DOI: 10.1038/ijo.2013.162.	—	—
	5.4-200	Van Nuys K, Globe D, Ng-Mak D, Cheung H, Sullivan J, Goldman D. The association between employee obesity and employer costs: evidence from a panel of U.S. employers. Am J Health Promot. 2014;28(5):277-85. PMID: 24779722. DOI: 10.4278/ajhp.120905-QUAN-428.	—	—
	5.4-201	Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simo R, et al. Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):889-97. PMID: 29178519. DOI: 10.1111/dom.13172.	—	—
	5.4-202	Wang YC, Pamplin J, Long MW, Ward ZJ, Gortmaker SL, Andreyeva T. Severe Obesity In Adults Cost State Medicaid Programs Nearly \$8 Billion In 2013. Health Aff (Millwood). 2015;34(11):1923-31. PMID: 26526251. DOI: 10.1377/hlthaff.2015.0633.	—	—
	5.4-203	Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. Sleep. 2012;35(4):461-7.	—	—
	5.4-204	Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. Diabetes Obes Metab. 2016;18(5):491-9. PMID: 26833744. DOI: 10.1111/dom.12639.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
	5.4-205	Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. Dig Dis Sci. 2001;46(10):2256-62. PMID: 11680606. DOI: 10.1023/a:1011935603893.	—	—
	5.4-206	World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity. [cited 2020 05 August].	—	—
	5.4-207	World Health Organization. Factsheet: Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight . 2020.	—	—
	5.4-208	World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organisation Geneva, Switzerland. 2000.	—	—
	5.4-209	Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64. PMID: 22301125. DOI: 10.2337/dc11-1909.	—	—
	5.4-210	Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. N Engl J Med. 2011;364(8):719-29.	—	—
	5.4-211	Zhou Y, Chi JW, Lv WS, Wang YG. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). Diabetes-Metab Res. 2020. DOI: 10.1002/dmrr.3377.	—	—
	5.4-212	Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):356-67. PMID: 30833170. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X.	—	—
	5.4-213	Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):431-7. PMID: 28365411. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.	—	—
	5.4-214	花岡秀明、村木敏明、岡村仁、矢倉千昭、乃木章子、岩本麻実子ほか。 中高年者における肥満と健康関連QOLの検討ー男性と女性の相違に関する一考察。総合リハビリテーション。2009;37(12): 1167-73.	—	—