ウゴービ皮下注 0.25mg SD
同皮下注 0.5mg SD
同皮下注 1.0mg SD
同皮下注 1.7mg SD
同皮下注 2.4mg SD
同皮下注 0.25mg ペン 1.0MD
同皮下注 0.5mg ペン 2.0MD
同皮下注 1.0mg ペン 4.0MD
同皮下注 1.7mg ペン 6.8MD
同皮下注 2.4mg ペン 9.6MD
に関する資料

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

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
略語一覧 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 5
1.5.1.1 序文 5
1.5.1.2 非アルコール性脂肪肝炎 5
1.5.1.3 メディカルニーズ及び開発の根拠 6
1.5.2 開発の経緯 7
1.5.2.1 品質 7
1.5.2.2 非臨床 7
1.5.2.3 臨床 7
1.5.2.4 小児開発 8
1.5.2.5 規制当局との協議 9
1.5.3 申請する製剤、効能又は効果（案）ならびに用法及び用量（案） 10
1.5.3.1 申請する製剤 10
1.5.3.2 効能又は効果（案） 10
1.5.3.3 用法及び用量（案） 10
参考文献 11

図目次

ページ

図 1.5.2-1　開発の経緯図 7

表目次

ページ

表 1.5.2-1　本承認申請の裏付けとなる NN9931 プログラムに含まれる臨床試験 8

表 1.5.2-2　PMDA との対面助言の概要 9

略語一覧

EMA	:	European Medicinal Agency（欧州医薬品庁）
FDA	:	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
MASLD	:	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）
MASH	:	metabolic dysfunction-associated steatohepatitis（代謝機能障害関連脂肪肝炎）
MD	:	multiple dose（複数回使用）
MELD	:	model for end-stage liver disease
NAFLD	:	non-alcoholic fatty liver disease（非アルコール性脂肪性肝疾患）
NAS	:	NAFLD activity score
NASH	:	non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
PMDA		Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
SD	:	Single dose（単回使用）

臨床試験の表記：
ノボ ノルディスク社の開発プログラムは、プロジェクト固有の番号を用いて表記する：

- NN9931 = 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム
- NN9536 = 肥満症治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：ウゴービ）
- NN9535 = 2 型糖尿病治療薬としてのセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：オゼンピック）

NN9931 開発プログラムに含まれる臨床試験は、4 桁の試験番号で表記し、他の開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号と 4 桁の試験番号（例：NN9536-ABCD）で表記する。

脂肪性肝疾患の病名に関して、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪肝炎（NASH）からそれぞれ代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）及び代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）への用語の移行が開始されている[1]。移行期間中、ノボ ノルディスク社はこれらの用語を互換性のあるものとして使用する。本モジュールにおいては、治験時に係る情報について NASH におけるセマグルチドのこれまでの関連文書と合わせ、NAFLD 及び NASH を使用し、「効能又は効果」に係る情報については MASLD 及び MASH を使用する。

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 序文

セマグルチド（遺伝子組換え）（以下、セマグルチド）は、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬に分類される GLP-1 アナログであり、ヒト GLP-1 と 94%のアミノ酸配列の相同性を示す。半減期を約 1 週間に延長させるため、セマグルチドのペプチド骨格に脂肪酸を結合させることにより、血漿中セマグルチドの分解を遅延させ、結果として腎クリアランスを低下させている。さらに、ペプチド骨格の構造を修飾することによって、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による分解に対して安定性を向上させ、セマグルチドとアルブミンとの結合を促進する。

セマグルチドは、Ozempic として 2 型糖尿病の適応症で、米国において 2017 年 12 月に初めて承認された。本邦では、オゼンピック皮下注 2mg ならびにオゼンピック皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD 及び同皮下注 1.0mg SD がそれぞれ 2018 年 3 月及び 2020 年 3 月に 2 型糖尿病の適応症で承認され、また、リベルサス錠 3mg、同錠 7mg 及び同錠 14mg が 2 型糖尿病の適応症で 2020 年 6 月に承認された。続いて、ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD 及び同皮下注 2.4mg SD が肥満症の適応症で 2023 年 3 月に承認され、単回使用製剤に加え複数回使用製剤であるウゴービ皮下注 0.25mg ペン 1.0MD、同皮下注 0.5mg ペン 2.0MD、同皮下注 1.0mg ペン 4.0MD、同皮下注 1.7mg ペン 6.8MD、同皮下注 2.4mg ペン 9.6MD が 2025 年 1 月に承認された。

1.5.1.2 非アルコール性脂肪肝炎

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は重篤な進行性肝疾患であり、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の一部である。NASH の発病率は世界的に上昇しているが、NASH に対する認識不足や診断の見落としのために過小評価されている可能性がある。NAFLD の世界的有病率は約 30%と推定され、増加傾向にあり[2]、南アフリカ及び中東で有病率が最も高い[2,3,4]。全世界の総人口における NASH の有病率は、2019 年のデータ[2]に基づくと 4～7%と推定されている。より最近のデータでは、米国の中年層を対象とした研究で、無症状の NASH の有病率が 14%に上ることが示唆されている[5]。国内 NAFLD/NASH 診療ガイドライン（2020 年）[6]によると、国内の NAFLD の有病率は約 30%と推定され、増加傾向にあるとされている。

NAFLD 患者の約 20%において、脂肪性肝疾患は NASH に進行する[7]。NASH は、肝細胞の 5%以上に脂肪蓄積（脂肪化）がみられ、炎症及び肝細胞傷害（肝細胞風船様変性）を伴うことが特徴で、肝線維化の所見の有無は問わない[8]。NASH が進行すると、線維化による損傷が肝硬変を引き起こす可能性があり、肝硬変は、代償不全性事象、肝不全、肝細胞癌などのさらなる合併症につながる可能性がある[9]。このため、NASH は多くの国で肝移植の主たる原因の 1 つとなっている[10,11]。

NAFLD/NASH 患者における死亡のリスクは重症度に伴って増加し[12]、NAFLD 患者の死亡原因として最も多いのは心血管系疾患である。NASH が進行するに従って合併症のリスクが上昇するため、NASH の診断が遅れると合併症のリスクが高くなる。高度に線維化が進行した NASH 患者では、肝関連事象が最も頻度の高い合併症となる。NAFLD/NASH と心血管リスク上昇の間には強い相関があり、心血管系疾患は合併症の中で頻度が最も高い[13]。NAFLD/NASH と心血管系疾患では、肥満、2 型糖尿

病、メタボリックシンドローム、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病などいくつかの心血管代謝リスク因子が共通している[3,14]。

NASH に特異的な臨床症状はないと考えられ、腹痛や疲労などの NASH の臨床症状は、NASH に完全に特異的なものではなく、バリデーションされた質問票以外での定量化は困難である[15,16]。そのため、NASH の診断が十分に行われないことがあり、NASH 患者が診断された際には、しばしば線維化が進行していたり、疾患進行の後期に認められる肝硬変を有していたりする[17]。したがって、NASH の早期診断が非常に重要であり、これにより NASH とその合併症を管理し[18,19,20]、NASH の著しい臨床的・経済的負担の一因となる診断の惰性（イナーシャ）を回避することができる。

1.5.1.3 メディカルニーズ及び開発の根拠

1.5.1.2 項で述べたとおり、NASH は重篤な進行性肝疾患であり、大きな臨床的負担、人的負担、経済的負担を伴う[9,17,21]。肝線維化は可逆的であり、NASH の病態は双方向性に変化する可能性があり、NASH の進行を抑制し、場合によっては改善させることも可能と考えられる[22]。

NASH に対する薬物療法の選択肢は少なく（Module 2.5.6.1）、新しい治療法の開発に対する喫緊のアンメットニーズが存在している[23]。

過体重は NASH の発症及び肝線維化の進行の重要なリスク因子である。生活習慣への介入により体重減少を達成できる可能性があるが、多くの患者は減少した体重を維持することができない[24,25]。世界各国の診療ガイドラインでは、臨床医に対して、肥満及び NAFLD 又は NASH を有する患者における心血管代謝に関する健康の促進、ならびに 2 型糖尿病、心血管系疾患及びその他の肥満に起因する症状の治療又は予防を目的とした生活習慣への介入の補助療法として、体重管理を目的とした薬物療法（セマグルチド 2.4 mg などの GLP-1 受容体作動薬が望ましい）を考慮するように推奨している[8,20,26]（Module 2.5.6.1）。

NASH の臨床的負担を軽減するためには、肝線維化やその他の長期的影響のリスクが高い患者を早期に特定し、進行を食い止める、又は改善させることが極めて重要である。NASH の有病率は急激に増加しており、NASH による高い合併症発症率と死亡率を低下させるためには治療が不可欠である。

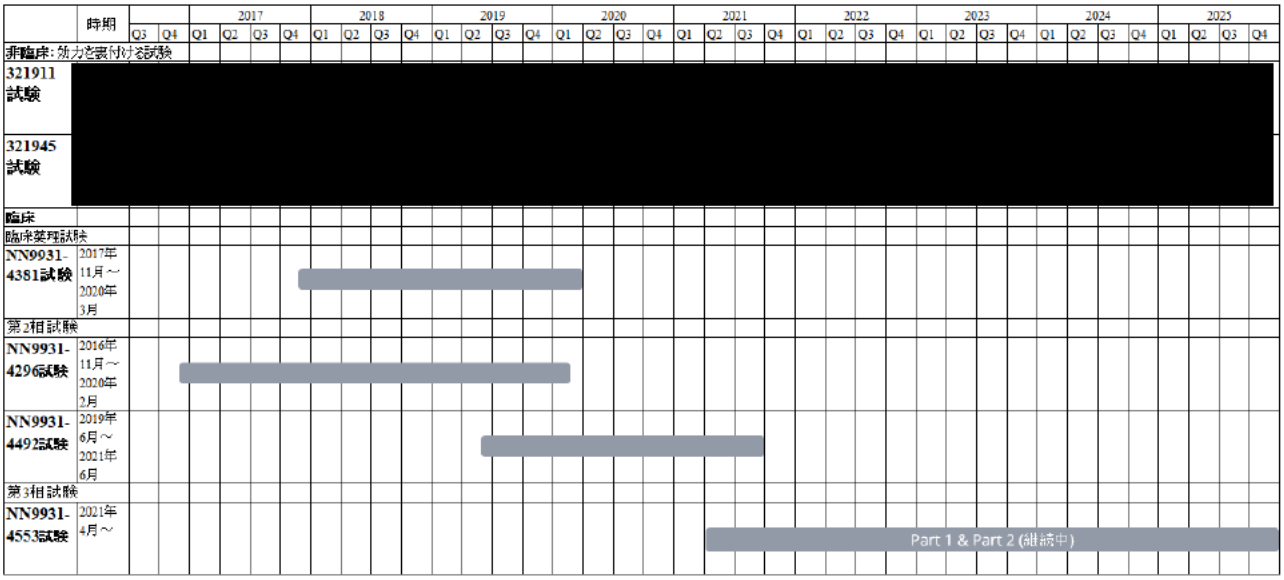
非肝硬変の NASH 患者の治療薬の迅速承認／条件付き承認において、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）により認められているエンドポイントは、「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」である[27,28]。これらはサロゲートエンドポイントであり、これらの規制当局のガイダンスに基づくと、臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いものとして受け入れられている。大きなアンメットメディカルニーズが存在している場合、これらのエンドポイントを達成することが、製造販売承認申請による医薬品承認の根拠となる。臨床的ベネフィットの検証は必要であるが、これにより NASH 患者に対して治療薬を早期に提供することができる[29,30]。

本承認申請の裏付けとして、セマグルチド 2.4 mg の NASH 臨床開発プログラムでは、ピボタル試験である 4553 試験の 72 週の中間評価、すなわち 4553 試験の Part 1 のデータが基盤となっており、この試験（Part 1）では肝線維化の改善を含む肝組織学的所見の改善をエンドポイントとしている。本承認申請の裏付けとなる NN9931 プログラムに含まれる臨床試験について 1.5.2.3 項、及びその概要を表 1.5.2-1 に示す。

1.5.2 開発の経緯

代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）の適応症取得を目的としたセマグルチド皮下投与製剤の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1 開発の経緯図



1.5.2.1 品質

本申請製剤に係る品質に関する新たな試験は実施していない。

1.5.2.2 非臨床

セマグルチドは、本邦を含め米国、欧州、その他複数の国や地域で 2 型糖尿病及び肥満症の適応症で承認されている。2 型糖尿病及び肥満症を適応症とした承認申請のために実施した非臨床試験は、MASH を適応症とした承認申請の裏付けともなると考えられる。そのため、MASH を適応症とした承認申請のための新たな非臨床安全性及び薬物動態試験は実施していない。ただし、NASH に対するセマグルチドの作用機序に関する理解をさらに裏付けるため、マウス NASH モデルにおけるセマグルチドの効果を検討する、げっ歯類を用いた薬理試験を新たに 2 試験実施した。詳細については、Module 2.4.2（非臨床試験の概括評価）及び Module 2.6.2（薬理試験の概要文）に示す。

1.5.2.3 臨床

本承認申請の裏付けとなる臨床開発プログラムにおける臨床試験の概要を表 1.5.2-1 に示す。本承認申請では、ピボタル試験である 4553 試験の 72 週の中間評価、すなわち 4553 試験の Part 1 のデータが基盤となっている。さらに、もう 1 つのピボタル試験である第 2 相用量設定試験（4296 試験）及び 2 つの補助的試験（4381 試験及び 4492 試験）のデータも基盤となっている。

表 1.5.2-1　　本承認申請の裏付けとなる NN9931 プログラムに含まれる臨床試験

試験 ID NASH 患者集団	被験者数 [a]	概要
臨床薬理試験		
4381 試験 NAFLD （参考資料）	67 例	肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象として、磁気共鳴エラストグラフィに基づく肝線維化に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討した、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
第 2 相試験		
4296 試験 NASH F1-F3 （評価資料）	320 例（NASH F2/F3 230 例を含む） （日本人被験者：41 例）	肝線維化ステージ 1（F1）～F3 の非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象とし、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 mg）のセマグルチド 1 日 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した、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、6 群並行群間比較、多施設共同試験
4492 試験 NASH F4c （参考資料）	71 例	代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象とし、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討した、48 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
第 3 相試験		
4553 試験 NASH F2-F3 （評価資料）	800 例 [b] （日本人被験者：116 例） / 1197 例 [b] （日本人被験者：141 例）	F2 又は F3 の NASH 患者を対象とし、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討する、240 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設、国際共同試験 4553 試験は、目的の異なる 2 つのパートで構成される： Part 1：72 週間のセマグルチド治療により、プラセボと比較して肝組織学的所見が改善することを検証する。 Part 2：240 週間のセマグルチド治療により、プラセボと比較して肝関連事象のリスクが低下することを検証する。 本申請は、4553 試験の中間評価、すなわち Part 1 のデータ及び結果に基づいている。

a：無作為割り付けされた被験者数

b：治験実施計画書に基づくと、4553 試験では 1200 例を無作為割り付けする計画である。データ cut-off date（2024 年 9 月 5 日）までに、1197 例が無作為割り付けされた。本申請は、有効性に関連する解析については、無作為割り付けされた最初の 800 例から得られたデータによる中間評価に基づいており、安全性に関連する評価については、投与されたすべての被験者（1195 例）からデータ cut-off date までに得られたデータに基づいている。

臨床試験の詳細は、Module 2.5.3（臨床薬理に関する概括評価）、Module 2.5.4（有効性の概括評価）及び Module 2.5.5（安全性の概括評価）に示す。

日本人被験者が参加した 4553 試験及び 4296 試験を評価資料として提出する。また、4381 試験及び 4492 試験には日本人被験者は参加していないが、本申請において重要な情報が含まれるため、参考資料として提出する。

1.5.2.4　　小児開発

米国では、[redacted]を対象にした開発を、また欧州では、[redacted]を対象にした開発を検討しており、[redacted]。日本では、[redacted]、また[redacted]、[redacted]

1.5.2.5 規制当局との協議

第 2 相及び第 3 相試験プログラムならびに承認申請の要件について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と実施した相談の概要を表 1.5.2-2 に示す。これらの相談記録を、Module 1.13 に含める。

表 1.5.2-2 PMDA との対面助言の概要

日付及び受付番号	相談区分	主な相談内容
[redacted]		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに行った医薬品[redacted]では、[redacted]の[redacted]を提示し、[redacted]に基づき[redacted]、[redacted]、及び[redacted]について相談した。結果として、PMDA から[redacted]また[redacted]こと、及び[redacted]見解を得て、[redacted]。

1.5.3　申請する製剤、効能又は効果（案）ならびに用法及び用量（案）

1.5.3.1　申請する製剤

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

1.5.3.2　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/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する

・BMI が 35kg/m^2 以上

肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎

ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。

（下線部：追記箇所）

1.5.3.3　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 0.25 mg 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 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg の順に増量し、以降は 2.4 mg 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。

参考文献

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-47.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
4. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3):531-44.
5. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwope RB, Cebe KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol. 2021;75(2):284-91.
6. The Japan Society of Hepatology and Japanese Society of Gastroenterology. NAFLD/NASH clinical practice guideline 2020. 2021.
7. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67(1):123-33.
8. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28(5):528-62.
9. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatol Commun. 2020;4(4):478-92.
10. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):748-55.e3.
11. Wong RJ, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1920294.
12. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. Gut. 2021;70(7):1375-82.
13. Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(6):938-46.
14. Muzurović E, Peng CC, Belanger MJ, Sanoudou D, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. Hypertension. 2022;79(7):1319-26.
15. Cook NS, Nagar SH, Jain A, Balp MM, Mayländer M, Weiss O, et al. Understanding Patient Preferences and Unmet Needs in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Insights from a Qualitative Online Bulletin Board Study. Adv Ther. 2019;36(2):478-91.
16. Cook N, Geier A, Schmid A, Hirschfield G, Kautz A, Schattenberg JM, et al. The Patient Perspectives on Future Therapeutic Options in NASH and Patient Needs. Front Med (Lausanne). 2019;6:61.
17. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. JHEP Rep. 2022;4(9):100525.
18. Lazarus JV, Chandramouli AS, Mangla KK, Younossi ZM. Comorbidity severity scores and cardiovascular comorbidities in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with and without cirrhosis, in a real-world setting. Presented at the EASL International Liver Congress, June 22-26, 2022, London, United Kingdom. 2022.
19. Cardoso AC, de Figueiredo-Mendes C, C AV-N. Current management of NAFLD/NASH. Liver Int. 2021;41 Suppl 1:89-94.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Obes Facts. 2024:1-70.
21. Witkowski M, Moreno SI, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, Nair S. The Economic Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2022;40(8):751-76.

22. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912565.
23. Filozof C, Chow SC, Dimick-Santos L, Chen YF, Williams RN, Goldstein BJ, et al. Clinical endpoints and adaptive clinical trials in precirrhotic nonalcoholic steatohepatitis: Facilitating development approaches for an emerging epidemic. Hepatol Commun. 2017;1(7):577-85.
24. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011;365(17):1597-604.
25. 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.
26. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023.
27. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Developing drugs for treatment. Dec 2018.
28. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (EMA/CHMP/111529/2024). 2024.
29. Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, Ratziu V, Noureddin M. Clinical Trial Landscape in NASH. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2001-14.
30. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011;54(1):344-53.

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2

1.6.1 外国における使用状況 3

1.6.1.1 米国及び EU の添付文書（案） 3

1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 4

付録

- 米国における本剤の添付文書（案）
- EU における本剤の添付文書（案）
- 企業中核データシート（CCDS）

1.6.1　外国における使用状況

海外におけるセマグルチド 2.4mg（週 1 回皮下投与）の代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）を適応症とした承認申請状況を以下に示す。

表 1.6 1-1　　外国における承認申請状況

国／地域	承認申請日	状況
米国	2025 年 2 月 19 日	2025 年 8 月 15 日承認
EU*	2025 年 3 月 4 日	EMA positive opinion：2026 年 1 月 29 日 EU 委員会決定：待機中
カナダ	2025 年 3 月 17 日	2025 年 12 月 11 日承認
オーストラリア	2025 年 3 月 24 日	審査中（未承認）
ブラジル	2025 年 3 月 28 日	2025 年 12 月 15 日承認
英国	2025 年 5 月 9 日	審査中（未承認）
スイス	2025 年 5 月 16 日	審査中（未承認）
台湾	2025 年 7 月 21 日	審査中（未承認）
メキシコ	2025 年 9 月 4 日	審査中（未承認）
サウジアラビア	2025 年 9 月 9 日	審査中（未承認）
タイ	2025 年 9 月 30 日	2026 年 1 月 5 日承認
韓国	2025 年 10 月 31 日	審査中（未承認）
イスラエル	2025 年 11 月 3 日	審査中（未承認）
インド	2025 年 11 月 26 日	審査中（未承認）
シンガポール	2025 年 12 月 4 日	審査中（未承認）
アラブ首長国連邦	2026 年 1 月 16 日	2026 年 1 月 20 日承認

（2026 年 1 月 29 日時点）

*EU では、販売名についてはウゴービと異なる販売名で申請されている。

1.6.1.1　米国及び EU の添付文書

2026 年 1 月 29 日時点の添付文書を添付する。

- 米国の添付文書
- EU の添付文書

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の MASH の適応症に関する情報を含む CCDS（version 20）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use WEGOVY safely and effectively. See full prescribing information for WEGOVY.

WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2017

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

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

·····RECENT MAJOR CHANGES·····
Indications and Usage (1) ····· ·····08/2025
Dosage and Administration,
Recommended Dosage Initiation and Escalation Schedule, Recommended Maintenance Dosage (2.2, 2.3) ····· ·····08/2025
Warnings and Precautions,
Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion 5.5)·····08/2025
Severe Gastrointestinal Adverse Reactions (5.6) ·····10/2025
Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation (5.11)·····11/2024

·····INDICATIONS AND USAGE·····
WEGOVY is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated in combination with a reduced calorie diet and increased physical activity:

- to reduce the risk of major adverse cardiovascular (CV) events (CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) in adults with established CV disease and either obesity or overweight. (1)
- to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in:
  - Adults and pediatric patients aged 12 years and older with obesity.
  - Adults with overweight in the presence of at least one weight-related comorbid condition. (1)
- for the treatment of noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), formerly known as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), with moderate to advanced liver fibrosis (consistent with stages F2 to F3 fibrosis) in adults. (1)

  The indication for MASH is approved under accelerated approval based on improvement of MASH and fibrosis. Continued approval for this indication may be contingent upon the verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. (1)

Limitations of Use
Coadministration with other semaglutide-containing products or with any other GLP-1 receptor agonist is not recommended. (1)

·····DOSAGE AND ADMINISTRATION·····
- Administer WEGOVY once weekly as an adjunct to diet and increased physical activity, on the same day each week, at any time of day, with or without meals. (2.1)
- Inject subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm. (2.1)
- In patients with type 2 diabetes, monitor blood glucose prior to starting and during WEGOVY treatment. (2.1)
- Initiate at 0.25 mg once weekly for 4 weeks. Then follow the dosage escalation schedule, titrating every 4 weeks to achieve the maintenance dosage. (2.2)
- For patients with MASH, the maintenance dosage of WEGOVY is 2.4 mg once weekly. If patients do not tolerate 2.4 mg once weekly, the dosage can be decreased to 1.7 mg once weekly. (2.3)
- For all other indications except for MASH treatment, the maintenance dosage of WEGOVY is either 2.4 mg (recommended) or 1.7 mg once weekly. (2.3)

·····DOSAGE FORMS AND STRENGTHS·····
Injection: prefilled, single-dose pen that delivers doses of 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.7 mg or 2.4 mg. (3)

·····CONTRAINDICATIONS·····
- Personal or family history of MTC or in patients with MEN2. (4)
- Known hypersensitivity to semaglutide or any of the excipients in WEGOVY. (4)

·····WARNINGS AND PRECAUTIONS·····
- *Acute Pancreatitis:* Has been observed in patients treated with GLP-1 receptor agonists, including WEGOVY. Discontinue promptly if pancreatitis is suspected. (5.2)
- *Acute Gallbladder Disease:* Has occurred in clinical trials. If cholelithiasis is suspected, gallbladder studies and clinical follow-up are indicated. (5.3)
- *Hypoglycemia:* Concomitant use with insulin or an insulin secretagogue may increase the risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia. Reducing the dose of insulin or insulin secretagogue may be necessary. Inform all patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia. (5.4)
- *Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion:* Monitor renal function in patients reporting adverse reactions that could lead to volume depletion. (5.5)
- *Severe Gastrointestinal Adverse Reactions:* Use has been associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe. WEGOVY is not recommended in patients with severe gastroparesis. (5.6)
- *Hypersensitivity Reactions:* Anaphylactic reactions and angioedema have been reported postmarketing. Discontinue WEGOVY if suspected and promptly seek medical advice. (5.7)
- *Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes:* Has been reported in trials with semaglutide. Patients with a history of diabetic retinopathy should be monitored. (5.8)
- *Heart Rate Increase:* Monitor heart rate at regular intervals. (5.9)
- *Suicidal Behavior and Ideation:* Monitor for depression or suicidal thoughts. Discontinue WEGOVY if symptoms develop. (5.10)
- *Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation:* Has been reported in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing elective surgeries or procedures. Instruct patients to inform healthcare providers of any planned surgeries or procedures. (5.11)

·····ADVERSE REACTIONS·····
Most common adverse reactions (incidence ≥5%) in adults or pediatric patients aged 12 years and older are: nausea, diarrhea, vomiting, constipation, abdominal pain, headache, fatigue, dyspepsia, dizziness, abdominal distension, eructation, hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, flatulence, gastroenteritis, gastroesophageal reflux disease, and nasopharyngitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc., at 1-833-934-6891 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

·····DRUG INTERACTIONS·····
WEGOVY delays gastric emptying. May impact absorption of concomitantly administered oral medications. Use with caution. (7.2)

·····USE IN SPECIFIC POPULATIONS·····
- *Pregnancy:* May cause fetal harm. For patients receiving WEGOVY for CV risk reduction or weight reduction, discontinue WEGOVY when pregnancy is recognized. For patients with MASH, use during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. (8.1)
- *Females and Males of Reproductive Potential:* For patients receiving WEGOVY for CV risk reduction or weight reduction, or for MASH where the potential risk outweighs the potential benefit, discontinue WEGOVY at least 2 months before a planned pregnancy because of the long half-life of semaglutide. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Monitoring and Administration Instructions
- 2.2 Recommended Dosage Initiation and Escalation Schedule
- 2.3 Recommended Maintenance Dosage
- 2.4 Recommendations Regarding Missed Dose

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors
- 5.2 Acute Pancreatitis
- 5.3 Acute Gallbladder Disease
- 5.4 Hypoglycemia
- 5.5 Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion
- 5.6 Severe Gastrointestinal Adverse Reactions
- 5.7 Hypersensitivity Reactions
- 5.8 Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes
- 5.9 Heart Rate Increase
- 5.10 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.11 Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Concomitant Use with Insulin or an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea)
- 7.2 Oral Medications

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Cardiovascular Outcomes Trial in Adult Patients with Cardiovascular Disease and Either Obesity or Overweight
- 14.2 Weight Reduction and Long-term Maintenance Studies in Adults with Obesity or Overweight
- 14.3 Weight Reduction and Long-Term Maintenance Study in Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with Obesity
- 14.4 Noncirrhotic Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Moderate to Advanced Liver Fibrosis in Adults

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

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

1 INDICATIONS AND USAGE

WEGOVY is indicated in combination with a reduced calorie diet and increased physical activity:

- to reduce the risk of major adverse cardiovascular (CV) events (CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) in adults with established CV disease and either obesity or overweight.

- to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in:
  - Adults and pediatric patients aged 12 years and older with obesity
  - Adults with overweight in the presence of at least one weight-related comorbid condition.

- for the treatment of noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), formerly known as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), with moderate to advanced liver fibrosis (consistent with stages F2 to F3 fibrosis) in adults.

  The indication for MASH is approved under accelerated approval based on improvement of MASH and fibrosis *[see Clinical Studies (14.4)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon the verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

Limitations of Use

WEGOVY contains semaglutide. Coadministration with other semaglutide-containing products or with any other GLP-1 receptor agonist is not recommended.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Monitoring and Administration Instructions

- In patients with type 2 diabetes mellitus, monitor blood glucose prior to starting WEGOVY and during WEGOVY treatment *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Prior to initiation of WEGOVY, train patients on proper injection technique. Refer to the accompanying Instructions for Use for complete administration instructions with illustrations.
- Inspect WEGOVY visually prior to each injection. Only use if solution is clear, colorless, and contains no particles.
- Administer WEGOVY in combination with a reduced-calorie diet and increased physical activity.

- Administer WEGOVY once weekly, on the same day each week, at any time of day, with or without meals.
- Inject WEGOVY subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm. The time of day and the injection site can be changed without dose adjustment.

2.2 Recommended Dosage Initiation and Escalation Schedule

- Initiate WEGOVY with a dosage of 0.25 mg injected subcutaneously once weekly. Follow the recommended dosage initiation and escalation in **Table 1** for all indications to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.
- If patients do not tolerate a dose during dosage escalation, consider delaying dosage escalation for 4 weeks.

Table 1. Recommended Dosage Initiation and Escalation

Treatment	Weeks	Once Weekly Subcutaneous Dosage
Initiation	1 through 4	0.25 mg
Escalation	5 through 8	0.5 mg
	9 through 12	1 mg
	13 through 16	1.7 mg
Maintenance	17 and onward	See indication below (Subsection 2.3) for maintenance dosage

2.3 Recommended Maintenance Dosage

Cardiovascular Risk Reduction, and Weight Reduction

- The maintenance dosage of WEGOVY for CV risk reduction and weight reduction is either 2.4 mg (recommended) or 1.7 mg injected subcutaneously once weekly.
- Consider treatment response and tolerability when selecting the maintenance dosage *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.2, 14.3)]*.

Noncirrhotic MASH with Moderate to Advanced Liver Fibrosis

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

2.4 Recommendations Regarding Missed Dose

- If one dose is missed and the next scheduled dose is more than 2 days away (48 hours), administer WEGOVY as soon as possible. If one dose is missed and the next scheduled dose is less than 2 days away (48 hours), do not administer the dose. Resume dosing on the regularly scheduled day of the week.
- If 2 or more consecutive doses are missed, resume dosing as scheduled or, if needed, reinitiate WEGOVY and follow the dose escalation schedule, which may reduce the occurrence of gastrointestinal symptoms associated with reinitiation of treatment.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: clear, colorless solution available in 5 prefilled, disposable, single-dose pens:

- 0.25 mg/0.5 mL
- 0.5 mg/0.5 mL
- 1 mg/0.5 mL
- 1.7 mg/0.75 mL

- 2.4 mg/0.75 mL

4 CONTRAINDICATIONS

WEGOVY is contraindicated in the following conditions:

- A personal or family history of MTC or in patients with MEN 2 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- A prior serious hypersensitivity reaction to semaglutide or to any of the excipients in WEGOVY. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported with WEGOVY *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors

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

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

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

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

5.2 Acute Pancreatitis

Acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis, has been observed in patients treated with GLP-1 receptor agonists, including WEGOVY *[see Adverse Reactions (6)]*. After initiation of WEGOVY, observe patients carefully for signs and symptoms of acute pancreatitis, which may include persistent or severe abdominal pain (sometimes radiating to the back), and which may or may not be accompanied by nausea or vomiting. If acute pancreatitis is suspected, discontinue WEGOVY and initiate appropriate management.

5.3 Acute Gallbladder Disease

Treatment with WEGOVY is associated with an increased occurrence of cholelithiasis and cholecystitis. The incidence of cholelithiasis and cholecystitis was higher in WEGOVY-treated pediatric patients aged 12 years and older than in WEGOVY-treated adults. In randomized clinical trials in adults for weight reduction, cholelithiasis was reported by 1.6% of WEGOVY-treated patients and 0.7% of placebo-treated patients. Cholecystitis was reported by 0.6% of WEGOVY-treated adult patients and 0.2% of placebo-treated patients. In a clinical trial in pediatric patients aged 12 years and older for weight reduction, cholelithiasis was reported by 3.8% of WEGOVY-treated patients and 0% placebo-treated patients. Cholecystitis was reported by 0.8% of WEGOVY-treated pediatric patients and 0% placebo-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Substantial or rapid weight loss can increase the risk of cholelithiasis; however, the incidence of acute gallbladder disease was greater in WEGOVY-treated patients than in placebo-treated patients, even after accounting for the degree of weight loss. If cholelithiasis is suspected, gallbladder studies and appropriate clinical follow-up are indicated.

5.4 Hypoglycemia

WEGOVY lowers blood glucose and can cause hypoglycemia.

In a trial of adult patients with type 2 diabetes and body mass index (BMI) greater than or equal to 27 kg/m^2 for weight reduction (Study 3), hypoglycemia (defined as a plasma glucose less than 54 mg/dL) was reported in 6.2% of WEGOVY-treated patients versus 2.5% of placebo-treated patients. One episode of severe hypoglycemia (requiring the assistance of another person) was reported in one WEGOVY-treated patient versus no placebo-treated patients *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Patients with diabetes mellitus taking WEGOVY in combination with insulin or an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) may have an increased risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia. Hypoglycemia has been observed in patients treated with semaglutide at doses of 0.5 mg and 1 mg in combination with insulin. The use of WEGOVY (semaglutide 2.4 mg or 1.7 mg once weekly) in patients with type 1 diabetes mellitus or in combination with insulin has not been evaluated.

Inform patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia. In patients with diabetes, monitor blood glucose prior to starting WEGOVY and during WEGOVY treatment. When initiating WEGOVY, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogue (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycemia *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.5 Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion

There have been postmarketing reports of acute kidney injury, in some cases requiring hemodialysis, in patients treated with semaglutide. The majority of the reported events occurred in patients who experienced gastrointestinal reactions leading to dehydration such as nausea, vomiting, or diarrhea *[see Adverse Reactions (6)]*.

Monitor renal function in patients reporting adverse reactions to WEGOVY that could lead to volume depletion, especially during dosage initiation and escalation of WEGOVY.

5.6 Severe Gastrointestinal Adverse Reactions

Use of WEGOVY has been associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In WEGOVY clinical trials in adults for weight reduction, severe gastrointestinal adverse reactions were reported more frequently among patients receiving WEGOVY (4.1%) than placebo (0.9%). Severe gastrointestinal adverse reactions have also been reported postmarketing with GLP-1 receptor agonists.

WEGOVY is not recommended in patients with severe gastroparesis.

5.7 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema) have been reported with WEGOVY. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of WEGOVY, treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. WEGOVY is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to semaglutide or to any of the excipients in WEGOVY *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

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

5.8 Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes

In a 2-year trial with semaglutide 0.5 mg and 1 mg once-weekly injection in adult patients with type 2 diabetes and high CV risk, diabetic retinopathy complications (which was a 4-component adjudicated endpoint) occurred in patients treated with semaglutide injection (3%) compared to placebo (1.8%). The absolute risk increase for diabetic retinopathy complications was larger among patients with a history of diabetic retinopathy at baseline (semaglutide injection 8.2%, placebo 5.2%) than among patients without a known history of diabetic retinopathy (semaglutide injection 0.7%, placebo 0.4%).

In a trial of adult patients with type 2 diabetes and BMI greater than or equal to 27 kg/m^2 for weight reduction (Study 3), diabetic retinopathy was reported by 4% of WEGOVY-treated patients and 2.7% placebo-treated patients *[see Clinical Studies (14.2)]*.

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

5.9 Heart Rate Increase

Treatment with WEGOVY was associated with increases in resting heart rate. Mean increases in resting heart rate of 1 to 4 beats per minute (bpm) were observed in WEGOVY-treated adult patients compared to placebo in clinical trials for weight reduction. More adult patients treated with WEGOVY compared with placebo had maximum changes from baseline at any visit of 10 to 19 bpm (41% versus 34%, respectively) and 20 bpm or more (26% versus 16%, respectively). In a clinical trial in pediatric patients aged 12 years and older with normal baseline heart rate, more patients treated with WEGOVY compared to placebo had maximum changes in heart rate of 20 bpm or more (54% versus 39%) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor heart rate at regular intervals consistent with usual clinical practice. Instruct patients to inform their healthcare providers of palpitations or feelings of a racing heartbeat while at rest during WEGOVY treatment. If patients experience a sustained increase in resting heart rate, discontinue WEGOVY.

5.10 Suicidal Behavior and Ideation

Suicidal behavior and ideation have been reported in clinical trials with other weight management products. Monitor patients treated with WEGOVY for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior. Discontinue WEGOVY in patients who experience suicidal thoughts or behaviors. Avoid WEGOVY in patients with a history of suicidal attempts or active suicidal ideation.

5.11 Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation

WEGOVY delays gastric emptying *[see Clinical Pharmacology (12.2)].* There have been rare postmarketing reports of pulmonary aspiration in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing elective surgeries or procedures requiring general anesthesia or deep sedation who had residual gastric contents despite reported adherence to preoperative fasting recommendations.

Available data are insufficient to inform recommendations to mitigate the risk of pulmonary aspiration during general anesthesia or deep sedation in patients taking WEGOVY, including whether modifying preoperative fasting recommendations or temporarily discontinuing WEGOVY could reduce the incidence of retained gastric contents. Instruct patients to inform healthcare providers prior to any planned surgeries or procedures if they are taking WEGOVY.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Risk of Thyroid C-Cell Tumors *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

- Acute Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Acute Gallbladder Disease *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Acute Kidney Injury due to Volume Depletion *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Severe Gastrointestinal Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Heart Rate Increase *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Suicidal Behavior and Ideation *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation *[see Warnings and Precautions (5.11)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Adverse Reactions in Clinical Trials in Adults with Obesity or Overweight for Weight Reduction

WEGOVY 2.4 mg Subcutaneous Weekly Dosage

WEGOVY was evaluated for safety in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials that included 2,116 adult patients with obesity or overweight treated with 2.4 mg WEGOVY for up to 68 weeks and a 7-week off-drug follow-up period *[see Clinical Studies (14.2)]*. Baseline characteristics included a mean age of 48 years, 71% female, 72% White, 14% Asian, 9% Black or African American, and 5% reported as other or unknown; and 85% were not Hispanic or Latino ethnicity, 13% were Hispanic or Latino ethnicity, and 2% reported as unknown. The baseline characteristics were 42% with hypertension, 19% with type 2 diabetes, 43% with dyslipidemia, 28% with a BMI greater than 40 kg/m^2, and 4% with CV disease.

In these clinical trials, 6.8% of patients treated with 2.4 mg WEGOVY and 3.2% of patients treated with placebo permanently discontinued treatment as a result of adverse reactions. The most common adverse reactions leading to discontinuation were nausea (1.8% versus 0.2%), vomiting (1.2% versus 0%), and diarrhea (0.7% versus 0.1%) for WEGOVY and placebo, respectively.

Adverse reactions reported in clinical trials in adults and greater than or equal to 2% of WEGOVY-treated patients and more frequently than in placebo-treated patients are shown in **Table 2**.

Table 2. Adverse Reactions (≥2% and Greater Than Placebo) in WEGOVY-treated Adults with Obesity or Overweight for Weight Reduction

	Placebo N=1,261 %	**WEGOVY 2.4 mg N=2,116 %**
Nausea	16	44
Diarrhea	16	30
Vomiting	6	24
Constipation	11	24
Abdominal Pain[a]	10	20
Headache	10	14
Fatigue[b]	5	11
Dyspepsia	3	9
Dizziness	4	8
Abdominal Distension	5	7

	Placebo N=1,261 %	WEGOVY 2.4 mg N=2,116 %
Eructation	<1	7
Hypoglycemia in T2DM[c]	2	6
Flatulence	4	6
Gastroenteritis	4	6
Gastroesophageal Reflux Disease	3	5
Gastritis[d]	1	4
Gastroenteritis Viral	3	4
Hair Loss	1	3
Dysesthesia[e]	1	2

[a] Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, gastrointestinal pain, abdominal tenderness, abdominal discomfort and epigastric discomfort
[b] Includes fatigue and asthenia
[c] Defined as blood glucose <54 mg/dL with or without symptoms of hypoglycemia or severe hypoglycemia (requiring the assistance of another person) in patients with type 2 diabetes not on concomitant insulin (Study 3, WEGOVY N=403, Placebo N=402). See text below for further information regarding hypoglycemia in patients with and without type 2 diabetes. T2DM = type 2 diabetes mellitus
[d] Includes chronic gastritis, gastritis, gastritis erosive, and reflux gastritis
[e] Includes paresthesia, hyperesthesia, burning sensation, allodynia, dysesthesia, skin burning sensation, pain of skin, and sensitive skin

In a CV outcomes trial, 8,803 patients were exposed to WEGOVY for a median of 37.3 months and 8,801 patients were exposed to placebo for a median of 38.6 months *[see Clinical Studies (14.1)]*. Safety data collection was limited to serious adverse events (including death), adverse events leading to discontinuation, and adverse events of special interest. Sixteen percent (16%) of WEGOVY-treated patients and 8% of placebo-treated patients, respectively, discontinued study drug due to an adverse event. Additional information from this trial is included in subsequent sections below when relevant.

Adverse Reactions in a Clinical Trial of Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with Obesity for Weight Reduction

WEGOVY was evaluated in a 68-week, double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled, multi-center trial in 201 pediatric patients aged 12 years and older with obesity *[see Clinical Studies (14.3)]*. Baseline characteristics included a mean age of 15.4 years; 38% of patients were male; 79% were White, 8% were Black or African American, 2% were Asian, and 11% were of other or unknown race; and 11% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean baseline body weight was 107.5 kg, and mean BMI was 37 kg/m^2.

Table 3 shows adverse reactions reported in greater than or equal to 3% of WEGOVY-treated pediatric patients and more frequently than in the placebo group from a study in pediatric patients aged 12 years and older.

Table 3. Adverse Reactions (≥3% and Greater than Placebo) in WEGOVY-Treated Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with Obesity for Weight Reduction

	Placebo N=67 %	WEGOVY 2.4 mg N=133 %
Nausea	18	42
Vomiting	10	36
Diarrhea	19	22
Headache	16	17
Abdominal Pain	6	15
Nasopharyngitis	10	12

	Placebo N=67 %	WEGOVY 2.4 mg N=133 %
Dizziness	3	8
Gastroenteritis	3	7
Constipation	2	6
Gastroesophageal Reflux Disease	2	4
Sinusitis	2	4
Urinary tract infection	2	4
Ligament sprain	2	4
Anxiety	2	4
Hair Loss	0	4
Cholelithiasis	0	4
Eructation	0	4
Influenza	0	3
Rash	0	3
Urticaria	0	3

Adverse Reactions in Clinical Trials in Adults with MASH
The safety of WEGOVY was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Study 8) that included 1,195 adult patients with MASH, including 800 patients who were exposed to WEGOVY for a median of 95.3 weeks and 395 patients who were exposed to placebo for a median of 83.1 weeks *[see Clinical Studies (14.4)]*.

The most commonly reported adverse reactions were consistent with the other approved WEGOVY indications (see **Table 2**). There is limited information in patients with MASH and a BMI <25 kg/m^2. Additional information from the MASH trial is included in subsequent sections when notable. Unless indicated, the incidence of the adverse reactions in MASH patients was similar to other approved indications.

Other Adverse Reactions in Adults and/or Pediatric Patients
Acute Pancreatitis
In WEGOVY clinical trials in adults for weight reduction, acute pancreatitis was confirmed by adjudication in 4 WEGOVY-treated patients (0.2 cases per 100 patient years) and 1 in placebo-treated patients (less than 0.1 cases per 100 patient years). One additional case of acute pancreatitis was confirmed in a patient treated with WEGOVY in another clinical trial.

Acute Gallbladder Disease
In WEGOVY clinical trials in adults for weight reduction, cholelithiasis was reported by 1.6% of WEGOVY-treated patients and 0.7% of placebo-treated patients. Cholecystitis was reported by 0.6% of WEGOVY-treated adult patients and 0.2% of placebo-treated patients. In a clinical trial in pediatric patients aged 12 years and older for weight reduction *[see Clinical Studies (14.3)]*, cholelithiasis was reported by 3.8% of WEGOVY-treated patients and 0% placebo-treated patients. Cholecystitis was reported by 0.8% of WEGOVY-treated pediatric patients and 0% placebo-treated patients.

Hypoglycemia
Patients with Type 2 Diabetes
In a trial of adult patients with type 2 diabetes and BMI greater than or equal to 27 kg/m^2 for weight reduction, clinically significant hypoglycemia (defined as a plasma glucose less than 54 mg/dL) was reported in 6.2% of WEGOVY-treated patients versus 2.5% of placebo-treated patients. A higher rate of clinically significant hypoglycemic episodes was reported with WEGOVY (semaglutide 2.4 mg) versus semaglutide 1 mg (10.7 vs. 7.2 episodes per 100 patient years of exposure, respectively); the rate in the placebo-treated group was 3.2

episodes per 100 patient years of exposure. In addition, one episode of severe hypoglycemia requiring intravenous glucose was reported in a WEGOVY-treated patient versus none in placebo-treated patients. The risk of hypoglycemia was increased when WEGOVY was used with a sulfonylurea.

Patients without Type 2 Diabetes
Episodes of hypoglycemia have been reported with GLP-1 receptor agonists in adult patients without type 2 diabetes mellitus. In WEGOVY clinical trials in adult patients without type 2 diabetes mellitus for weight reduction, there was no systematic capturing or reporting of hypoglycemia.

In a CV outcomes trial in adult patients without type 2 diabetes, 3 episodes of serious hypoglycemia were reported in WEGOVY-treated patients versus 1 episode in placebo. Patients with a history of bariatric surgery (a risk factor for hypoglycemia) had more events of serious hypoglycemia while taking WEGOVY (2.3%, 2/87) than placebo (0%, 0/97).

Acute Kidney Injury
Acute kidney injury occurred in clinical trials for weight reduction in 7 adult patients (0.4 cases per 100 patient years) receiving WEGOVY versus 4 patients (0.2 cases per 100 patient years of exposure) receiving placebo. Some of these adverse reactions occurred in association with gastrointestinal adverse reactions or dehydration. In addition, 2 patients treated with WEGOVY had acute kidney injury with dehydration in other clinical trials. The risk of renal adverse reactions with WEGOVY was increased in adult patients with a history of renal impairment (trials included 65 patients with a history of moderate or severe renal impairment at baseline), and occurred more frequently during dose titration.

Retinal Disorders in Patients with Type 2 Diabetes
In a trial of adult patients with type 2 diabetes and BMI greater than or equal to 27 kg/m^2 for weight reduction, retinal disorders were reported by 6.9% of patients treated with WEGOVY (semaglutide 2.4 mg), 6.2% of patients treated with semaglutide 1 mg, and 4.2% of patients treated with placebo. The majority of events were reported as diabetic retinopathy (4%, 2.7%, and 2.7%, respectively) and non-proliferative retinopathy (0.7%, 0%, and 0%, respectively).

Increase in Heart Rate
Mean increases in resting heart rate of 1 to 4 beats per minute (bpm) were observed with routine clinical monitoring in WEGOVY-treated adult patients compared to placebo in clinical trials for weight reduction. In weight reduction trials in which adult patients were randomized prior to dose-escalation, more patients treated with WEGOVY, compared with placebo, had maximum changes from baseline at any visit of 10 to 19 bpm (41% versus 34%, respectively) and 20 bpm or more (26% versus 16%, respectively). In a clinical trial for weight reduction in pediatric patients aged 12 years and older with normal baseline heart rate, more patients treated with WEGOVY compared to placebo had maximum changes in heart rate of 20 bpm or more (54% versus 39%).

Hypotension and Syncope
Adverse reactions related to hypotension (hypotension, orthostatic hypotension, and decreased blood pressure) were reported in 1.3% of WEGOVY-treated adult patients versus 0.4% of placebo-treated patients and syncope was reported in 0.8% of WEGOVY-treated patients versus 0.2% of placebo-treated patients in clinical trials for weight reduction. Some reactions were related to gastrointestinal adverse reactions and volume loss associated with WEGOVY. Hypotension and orthostatic hypotension were more frequently seen in patients on concomitant antihypertensive therapy. In a clinical trial in pediatric patients aged 12 years and older for weight reduction, hypotension was reported in 2.3% of WEGOVY-treated patients versus 0% in placebo-treated patients.

Appendicitis

Appendicitis (including perforated appendicitis) occurred in 10 (0.5%) WEGOVY-treated adult patients and 2 (0.2%) patients receiving placebo in clinical trials for weight reduction.

Gastrointestinal Adverse Reactions

In clinical trials in adults for weight reduction, 73% of WEGOVY-treated patients and 47% of patients receiving placebo reported gastrointestinal adverse reactions, including severe reactions that were reported more frequently among patients receiving WEGOVY (4.1%) than placebo (0.9%). The most frequently reported reactions were nausea (44% vs. 16%), vomiting (25% vs. 6%), and diarrhea (30% vs. 16%). Other reactions that occurred at a higher incidence among WEGOVY-treated adult patients included dyspepsia, abdominal pain, abdominal distension, eructation, flatulence, gastroesophageal reflux disease, gastritis, hemorrhoids, and hiccups. These reactions were most frequently reported during dosage escalation.

In the pediatric clinical trial for weight reduction, 62% of WEGOVY-treated patients and 42% of placebo-treated patients reported gastrointestinal adverse reactions. The most frequently reported reactions were nausea (42% vs. 18%), vomiting (36% vs. 10%), and diarrhea (22% vs. 19%). Other gastrointestinal-related reactions that occurred at a higher incidence than placebo among WEGOVY-treated pediatric patients included abdominal pain, constipation, eructation, gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and flatulence.

Permanent discontinuation of treatment as a result of a gastrointestinal adverse reaction occurred in 4.3% of WEGOVY-treated adult patients versus 0.7% of placebo-treated patients. In a pediatric clinical trial for weight reduction, 2.3% of patients treated with WEGOVY versus 1.5% of patients who received placebo discontinued treatment as a result of gastrointestinal adverse reactions.

Injection Site Reactions

In clinical trials in adults for weight reduction, 1.4% of WEGOVY-treated patients and 1% of patients receiving placebo experienced injection site reactions (including injection site pruritus, erythema, inflammation, induration, and irritation).

Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema) have been reported with WEGOVY.

In a pediatric clinical trial for weight reduction, rash was reported in 3% of WEGOVY-treated patients and 0% of placebo-treated patients, and urticaria was reported in 3% of WEGOVY-treated patients and 0% of placebo-treated patients.

In adult clinical trials for weight reduction, allergic reactions occurred in 16% (8/50) of WEGOVY-treated patients with anti-semaglutide antibodies and in 7% (114/1,659) of WEGOVY-treated patients who did not develop anti-semaglutide antibodies *[see Clinical Pharmacology (12.6)].*

Fractures

In the CV outcomes trial in adults, more fractures of the hip and pelvis were reported on WEGOVY than on placebo in female patients: 1% (24/2,448) vs. 0.2% (5/2,424), and in patients ages 75 years and older: 2.4% (17/703) vs. 0.6% (4/663), respectively.

In a clinical trial in adults with MASH, fractures occurred in 4.4% of WEGOVY-treated patients (2.6 cases per 100 patient years) compared to 3.3% of placebo-treated patients (2 cases per 100 patient years). Fractures were reported in both males and females with a median age of 61 years (range, 44-75).

Urolithiasis

In a CV outcomes trial, 1.2% of WEGOVY-treated patients and 0.8% of patients receiving placebo reported urolithiasis, including serious reactions that were reported more frequently among patients receiving WEGOVY (0.6%) than placebo (0.4%).

Dysgeusia
In clinical trials in adults for weight reduction, 1.7% of WEGOVY-treated patients and 0.5% of placebo-treated patients reported dysgeusia.

Laboratory Abnormalities
Amylase and Lipase
Adult and pediatric patients treated with WEGOVY had a mean increase from baseline in amylase of 15 to 16% and lipase of 39% in clinical trials for weight reduction. These changes were not observed in the placebo group.

In a clinical trial in adults with MASH, increases in lipase greater than 3 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 4.7% (35/750) of WEGOVY-treated patients compared with 1.3% (5/374) of placebo-treated patients. The clinical significance of elevations in lipase or amylase with WEGOVY is unknown in the absence of other signs and symptoms of pancreatitis.

Liver Tests
In a pediatric clinical trial for weight reduction, increases in alanine aminotransferase (ALT) greater than or equal to 5 times the ULN were observed in 4 (3%) WEGOVY-treated patients compared with 0% of placebo-treated patients. In some patients, increases in ALT and AST were associated with other confounding factors (such as gallstones). In the CV outcomes trial in adults, increases in total bilirubin greater than or equal to 3 times the ULN were observed in 0.3% (30/8,585) of WEGOVY-treated patients versus 0.2% (14/8,579) of placebo-treated patients.

6.2 Postmarketing Experience
The following adverse reactions have been reported during post-approval use of semaglutide, the active ingredient of WEGOVY. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal Disorders: acute pancreatitis and necrotizing pancreatitis, sometimes resulting in death; ileus, intestinal obstruction, severe constipation including fecal impaction.
Hypersensitivity: anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria
Pulmonary: Pulmonary aspiration has occurred in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing elective surgeries or procedures requiring general anesthesia or deep sedation
Renal and Urinary Disorders: acute kidney injury

7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Concomitant Use with Insulin or an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea)
WEGOVY lowers blood glucose and can cause hypoglycemia. The risk of hypoglycemia is increased when WEGOVY is used in combination with insulin or insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas). The addition of WEGOVY in patients treated with insulin has not been evaluated.

When initiating WEGOVY, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin secretagogue (such as sulfonylureas) or insulin to reduce the risk of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1)]*.

7.2 Oral Medications
WEGOVY causes a delay of gastric emptying and thereby has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. In clinical pharmacology trials with semaglutide 1 mg, semaglutide did not affect the absorption of orally administered medications *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Nonetheless, monitor the effects of oral medications concomitantly administered with WEGOVY.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to semaglutide during pregnancy. Pregnant women exposed to WEGOVY and healthcare providers are encouraged to contact Novo Nordisk at 1-877-390-2760 or www.wegovypregnancyregistry.com.

Risk Summary

Based on animal reproduction studies, there may be potential risks to the fetus from exposure to semaglutide during pregnancy. Available pharmacovigilance data and data from clinical trials with WEGOVY use in pregnant patients are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.

Weight loss offers no benefit to a pregnant patient and may cause fetal harm. When a pregnancy is recognized, advise the pregnant patient of the risk to a fetus, and discontinue WEGOVY *(see Clinical Considerations)*.

There may be risks to the mother and fetus related to underlying MASH with advanced liver fibrosis (*see Clinical Considerations)*. Whether semaglutide treatment during pregnancy reduces these risks is unknown. WEGOVY for the treatment of MASH should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In pregnant rats administered semaglutide during organogenesis, embryofetal mortality, structural abnormalities and alterations to growth occurred at maternal exposures below the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC. In rabbits and cynomolgus monkeys administered semaglutide during organogenesis, early pregnancy losses and structural abnormalities were observed at below the MRHD (rabbit) and greater than or equal to 2-fold the MRHD (monkey). These findings coincided with a marked maternal body weight loss in both animal species (see Data).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Appropriate weight gain based on pre-pregnancy weight is currently recommended for all pregnant patients, including those who already have overweight or obesity, because of the obligatory weight gain that occurs in maternal tissues during pregnancy.

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

Data

Animal Data

In a combined fertility and embryofetal development study in rats, subcutaneous doses of 0.01, 0.03, and 0.09 mg/kg/day (0.04-, 0.1-, and 0.4-fold the MRHD) were administered to males for 4 weeks prior to and throughout mating and to females for 2 weeks prior to mating, and throughout organogenesis to Gestation Day 17. In parental animals, pharmacologically mediated reductions in body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. In the offspring, reduced growth and fetuses with visceral (heart blood vessels) and skeletal (cranial bones, vertebra, ribs) abnormalities were observed at the human exposure.

In an embryofetal development study in pregnant rabbits, subcutaneous doses of 0.001, 0.0025, or 0.0075 mg/kg/day (0.01-, 0.1-, and 0.9-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis from Gestation Day 6 to 19. Pharmacologically mediated reductions in maternal body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. Early pregnancy losses and increased incidences of minor visceral (kidney, liver) and skeletal (sternebra) fetal abnormalities were observed at greater than or equal to 0.0025 mg/kg/day, at clinically relevant exposures.

In an embryofetal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (0.4-, 2-, and 6-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis, from Gestation Day 16 to 50. Pharmacologically mediated, marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with the occurrence of sporadic abnormalities (vertebra, sternebra, ribs) at greater than or equal to 0.075 mg/kg twice weekly (greater than or equal to 2 times human exposure).

In a pre- and postnatal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (0.2-, 1-, and 3-fold the MRHD) were administered from Gestation Day 16 to 140. Pharmacologically mediated marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with an increase in early pregnancy losses and led to delivery of slightly smaller offspring at greater than or equal to 0.075 mg/kg twice weekly (greater than or equal to 1-time human exposure).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of subcutaneously administered semaglutide or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Semaglutide was present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk *(see Data).* The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for WEGOVY and any potential adverse effects on the breastfed infant from WEGOVY or from the underlying maternal condition.

Data

In lactating rats, semaglutide was detected in milk at levels 3- to12-fold lower than in maternal plasma.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on data from animal reproduction studies, females of reproductive potential receiving WEGOVY for CV risk reduction or weight reduction or females of reproductive potential receiving WEGOVY for MASH in whom the potential risk outweighs the potential benefit should discontinue WEGOVY at least 2 months before they plan to become pregnant to account for the long half-life of semaglutide *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of WEGOVY in combination with a reduced calorie diet and increased physical activity to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in pediatric patients aged 12 years and older with obesity have been established. Use of WEGOVY for this indication is supported by a 68-week, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 201 pediatric patients aged 12 years and older with a BMI corresponding to ≥95th percentile for age and sex *[see Clinical Studies (14.3)]* and from trials in adult patients with obesity *[see Clinical Studies (14.2)]*. Use of the 1.7 mg once weekly maintenance dosage of WEGOVY in pediatric patients is also supported by additional exposure-efficacy and safety analyses in pooled adult and pediatric patients.

Adverse reactions with WEGOVY treatment in pediatric patients aged 12 years and older were generally similar to those reported in adults. Pediatric patients aged 12 years and older treated with WEGOVY had greater

incidences of cholelithiasis, cholecystitis, hypotension, rash, and urticaria compared to adults treated with WEGOVY *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

There are insufficient data in pediatric patients with type 2 diabetes treated with WEGOVY for obesity to determine if there is an increased risk of hypoglycemia with WEGOVY treatment similar to that reported in adults. Inform patients of the risk of hypoglycemia and educate them on the signs and symptoms of hypoglycemia. In pediatric patients aged 12 years and older with type 2 diabetes, monitor blood glucose prior to starting WEGOVY and during WEGOVY treatment. When initiating WEGOVY in pediatric patients aged 12 years and older with type 2 diabetes, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin secretagogue (such as sulfonylureas) or insulin to reduce the risk of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

The safety and effectiveness of WEGOVY have not been established in pediatric patients:

- To reduce the risk of major adverse CV events. Clinical trials for this indication are highly impracticable because of the low prevalence of the condition in pediatric patients.
- To reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in those less than 12 years of age.
- For the treatment of noncirrhotic MASH.

8.5 Geriatric Use

In the WEGOVY clinical trials for weight reduction and long-term maintenance, 233 (9%) WEGOVY-treated patients were aged 65 to 75 years and 23 (1%) WEGOVY-treated patients were aged 75 years and older *[see Clinical Studies (14.2)]*. In a CV outcomes trial, 2,656 (30%) WEGOVY-treated patients were aged 65 to 75 years and 703 (8%) WEGOVY-treated patients were aged 75 years and older *[see Clinical Studies (14.1)]*. No overall difference in effectiveness was observed between patients aged 65 years and older and younger adult patients. In the CV outcomes trial, patients aged 75 years and older reported more fractures of the hip and pelvis on WEGOVY than on placebo. Patients aged 75 years and older (WEGOVY-treated and placebo-treated) reported more serious adverse reactions overall compared to younger adult patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial in patients with MASH, of the 534 patients randomized to WEGOVY, 138 (26%) were aged 65 years and older and 13 (2%) were aged 75 years and older *[see Clinical Studies (14.4)]*. No overall differences in safety or effectiveness of WEGOVY have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

The recommended dosage of WEGOVY in patients with renal impairment is the same as those with normal renal function. In a study in patients with renal impairment, including end-stage renal disease, no clinically relevant change in semaglutide pharmacokinetics was observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

The recommended dosage of WEGOVY in patients with hepatic impairment is the same as those with normal hepatic function. In a study in patients with different degrees of hepatic impairment, no clinically relevant change in semaglutide pharmacokinetics was observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

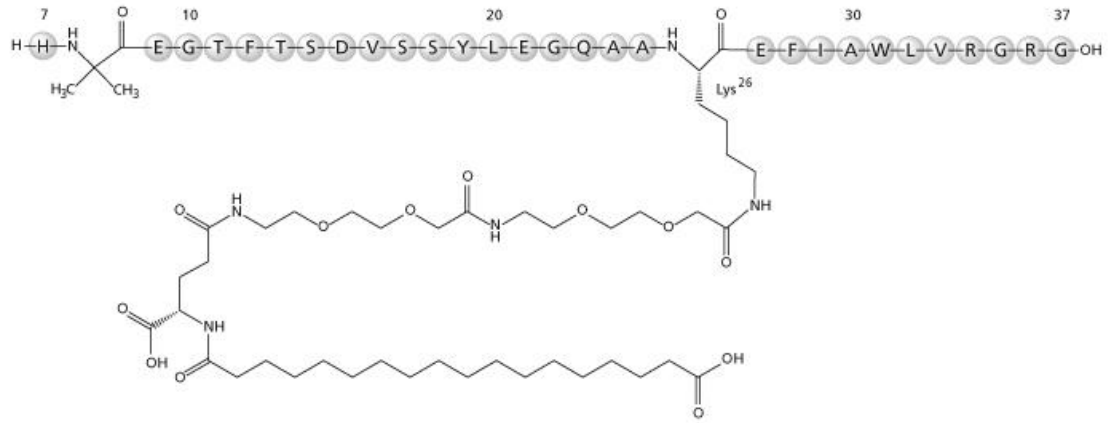
Overdoses have been reported with other GLP-1 receptor agonists. Effects have included severe nausea, severe vomiting, and severe hypoglycemia. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. In the event of an overdose of WEGOVY, consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage

management recommendations. A prolonged period of observation and treatment for these symptoms may be necessary, taking into account the long half-life of WEGOVY of approximately 1 week.

11 DESCRIPTION

WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use, contains semaglutide, a human GLP-1 receptor agonist (or GLP-1 analog). The peptide backbone is produced by yeast fermentation. The main protraction mechanism of semaglutide is albumin binding, facilitated by modification of position 26 lysine with a hydrophilic spacer and a C18 fatty di-acid. Furthermore, semaglutide is modified in position 8 to provide stabilization against degradation by the enzyme dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4). A minor modification was made in position 34 to ensure the attachment of only one fatty di-acid. The molecular formula is $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$ and the molecular weight is 4113.58 g/mol.

Figure 1. Structural Formula of Semaglutide



WEGOVY is a sterile, aqueous, clear, colorless solution. Each 0.5 mL single-dose pen contains a solution of WEGOVY containing 0.25 mg, 0.5 mg or 1 mg of semaglutide; and each 0.75 mL single-dose pen contains a solution of WEGOVY containing 1.7 or 2.4 mg of semaglutide. Each 1 mL of WEGOVY contains the following inactive ingredients: disodium phosphate dihydrate, 1.42 mg; sodium chloride, 8.25 mg; and water for injection. WEGOVY has a pH of approximately 7.4. Hydrochloric acid or sodium hydroxide may be added to adjust pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

GLP-1 is a physiological regulator of appetite and caloric intake, and the GLP-1 receptor is present in several areas of the brain involved in appetite regulation. Animal studies show that semaglutide distributed to and activated neurons in brain regions involved in regulation of food intake.

The exact mechanism of CV risk reduction has not been established.

For treatment of MASH in humans, the precise mechanism of action of semaglutide is not fully understood and may involve multiple pathways mediated by weight loss and other factors. In a mouse model of diet-induced MASH, treatment with semaglutide resulted in histological improvements in steatosis, inflammation, and fibrosis in liver compared to baseline, which was associated with body weight loss, intermittent periods of reduced food intake, and improvements in relevant biomarkers. The relationship between the pathophysiology of MASH in animal models and humans has not been fully established.

12.2 Pharmacodynamics

Semaglutide lowers body weight with greater fat mass loss than lean mass loss. Semaglutide decreases calorie intake. The effects are likely mediated by affecting appetite.

Semaglutide stimulates insulin secretion and reduces glucagon secretion in a glucose-dependent manner. These effects can lead to a reduction of blood glucose.

Gastric Emptying

Semaglutide delays gastric emptying.

Cardiac Electrophysiology (QTc)

The effect of semaglutide on cardiac repolarization was tested in a thorough QTc trial. Semaglutide did not prolong QTc intervals at doses up to 1.5 mg at steady state.

Noninvasive Liver Disease Markers

Semaglutide decreases liver fat content measured by Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF), liver stiffness assessed by transient elastography (TE), Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score, and the levels of the pro-peptide of type III collagen biomarker (Pro-C3). The clinical relevance of these changes is yet to be confirmed.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Absolute bioavailability of semaglutide is 89%. Maximum concentration of semaglutide is reached 1 to 3 days post dose.

Similar exposure was achieved with subcutaneous administration of semaglutide in the abdomen, thigh, or upper arm.

The average semaglutide steady state concentration following subcutaneous administration of WEGOVY was approximately 75 nmol/L in patients with either obesity (BMI greater than or equal to 30 kg/m^2) or overweight (BMI greater than or equal to 27 kg/m^2). The steady state exposure of WEGOVY increased proportionally with doses up to 2.4 mg once weekly.

Distribution

The mean volume of distribution of semaglutide following subcutaneous administration in patients with obesity or overweight is approximately 12.5 L. Semaglutide is extensively bound to plasma albumin (greater than 99%) which results in decreased renal clearance and protection from degradation.

Elimination

The apparent clearance of semaglutide in patients with obesity or overweight is approximately 0.05 L/h. With an elimination half-life of approximately 1 week, semaglutide will be present in the circulation for about 5 to 7 weeks after the last dose of 2.4 mg.

Metabolism

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

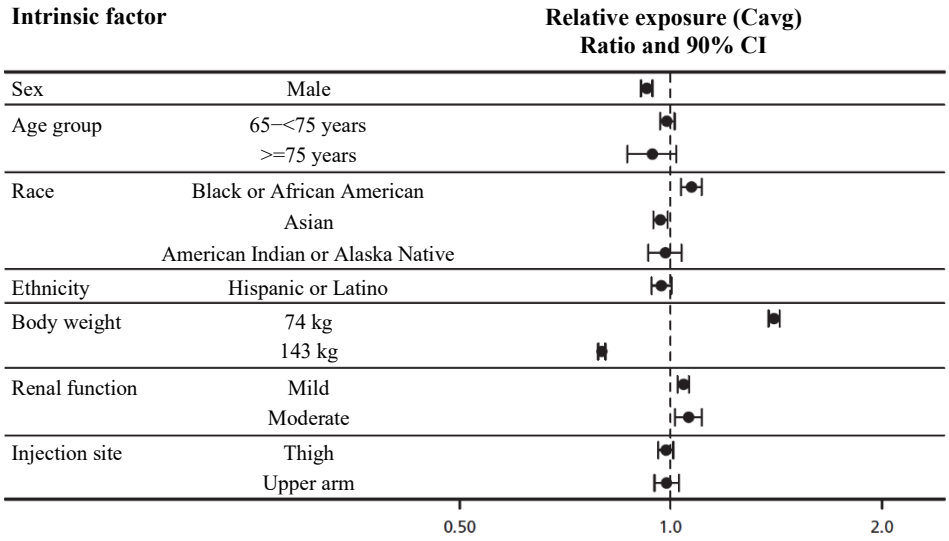
Excretion

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

Specific Populations

The effects of intrinsic factors on the pharmacokinetics of semaglutide are shown in **Figure 2**. Fibrosis stage (F2 or F3) did not impact semaglutide exposure in patients with MASH.

Figure 2. Impact of intrinsic factors on semaglutide exposure



Data are steady-state dose-normalized average semaglutide exposures relative to a reference subject profile (non-Hispanic or Latino ethnicity, white female aged 18 to less than 65 years, with a body weight of 110 kg and normal renal function, who injected in the abdomen). Body weight categories (74 and 143 kg) represent the 5% and 95% percentiles in the dataset.

There is no difference observed in the exposure of semaglutide following subcutaneous administration of WEGOVY between patients with MASH and patients with overweight or obesity.

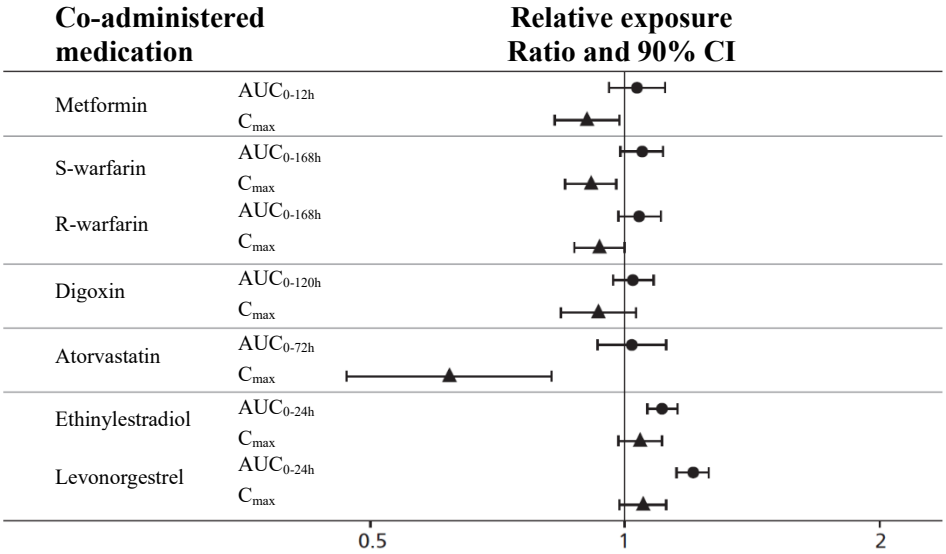
Patients with Renal Impairment
Renal impairment did not impact the exposure of semaglutide in a clinically relevant manner. The pharmacokinetics of semaglutide were evaluated following a single dose of 0.5 mg semaglutide in a study of patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe, or ESRD) compared with subjects with normal renal function. The pharmacokinetics were also assessed in subjects with overweight (BMI 27 to 29.9 kg/m^2) or obesity (BMI greater than or equal to 30 kg/m^2) and mild to moderate renal impairment, based on data from clinical trials.

Patients with Hepatic Impairment
Hepatic impairment did not impact the exposure of semaglutide. The pharmacokinetics of semaglutide were evaluated following a single dose of 0.5 mg semaglutide in a study of patients with different degrees of hepatic impairment (mild, moderate, severe) compared with subjects with normal hepatic function.

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

The delay of gastric emptying with semaglutide may influence the absorption of concomitantly administered oral medications *[see Drug Interactions (7.2)]*. The potential effect of semaglutide on the absorption of co-administered oral medications was studied in trials at semaglutide 1 mg steady-state exposure. No clinically relevant drug-drug interactions with semaglutide (**Figure 3**) were observed based on the evaluated medications. In a separate study, no apparent effect on the rate of gastric emptying was observed with semaglutide 2.4 mg.

Figure 3. Impact of semaglutide 1 mg on the pharmacokinetics of co-administered medications



Relative exposure in terms of AUC and C_{max} for each medication when given with semaglutide compared to without semaglutide. Metformin and oral contraceptive drug (ethinylestradiol/levonorgestrel) were assessed at steady state. Warfarin (S-warfarin/R-warfarin), digoxin and atorvastatin were assessed after a single dose.
Abbreviations: AUC: area under the curve, C_{max}: maximum concentration, CI: confidence interval.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of semaglutide or of other semaglutide products.

During the 68-week treatment periods in Studies 2 and 3 *[see Clinical Studies (14.2)],* 50/1709 (3%) of WEGOVY-treated patients developed anti-semaglutide antibodies. Of these 50 WEGOVY-treated patients, 28 patients (2% of the total WEGOVY-treated study population) developed antibodies that cross-reacted with native GLP-1. In the patients with MASH treated with WEGOVY for 72 weeks in Study 8 *[see Clinical Studies (14.4)]*, 3/763 (0.4%) of patients developed anti-semaglutide antibodies which were also cross-reactive to native GLP-1. No identified clinically significant effect of anti-semaglutide antibodies on pharmacokinetics for WEGOVY was observed. There is insufficient evidence to characterize the effects of anti-semaglutide antibodies on pharmacodynamics, safety, or effectiveness of semaglutide products.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year carcinogenicity study in CD-1 mice, subcutaneous doses of 0.3, 1, and 3 mg/kg/day (2-, 8-, and 22-fold the maximum recommended human dose [MRHD] of 2.4 mg/week, based on AUC) were administered to the males, and 0.1, 0.3, and 1 mg/kg/day (0.6-, 2-, and 5-fold MRHD) were administered to the females.
A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas and a numerical increase in C-cell carcinomas were observed in males and females at all dose levels (greater than or equal to 0.6 times human exposure).

In a 2-year carcinogenicity study in Sprague Dawley rats, subcutaneous doses of 0.0025, 0.01, 0.025 and 0.1 mg/kg/day were administered (below quantification, 0.2-, 0.4-, and 2-fold the exposure at the MRHD). A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas was observed in males and females at all dose levels, and a statistically significant increase in thyroid C-cell carcinomas was observed in males at greater than or equal to 0.01 mg/kg/day, at clinically relevant exposures.

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

clastogenic in a standard battery of genotoxicity tests (bacterial mutagenicity [Ames] human lymphocyte chromosome aberration, rat bone marrow micronucleus).

In a combined fertility and embryo-fetal development study in rats, subcutaneous doses of 0.01, 0.03, and 0.09 mg/kg/day (0.04-, 0.1-, and 0.4-fold the MRHD) were administered to male and female rats. Males were dosed for 4 weeks prior to mating, and females were dosed for 2 weeks prior to mating and throughout organogenesis until Gestation Day 17. No effects were observed on male fertility. In females, an increase in estrus cycle length was observed at all dose levels, together with a small reduction in numbers of corpora lutea at greater than or equal to 0.03 mg/kg/day. These effects were likely an adaptive response secondary to the pharmacological effect of semaglutide on food consumption and body weight.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Cardiovascular Outcomes Trial in Adult Patients with Cardiovascular Disease and Either Obesity or Overweight

Overview of Clinical Trial

Study 1 (NCT03574597) was a multi-national, multi-center, placebo-controlled, double-blind trial to determine the effect of WEGOVY relative to placebo on major adverse CV events (MACE) when added to current standard of care, which included management of CV risk factors and individualized healthy lifestyle counseling (including diet and physical activity). The primary endpoint, MACE, was the time to first occurrence of a three-part composite outcome which included CV death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke.

All patients were 45 years or older, with an initial BMI of 27 kg/m^2 or greater and established CV disease (prior myocardial infarction, prior stroke, or peripheral arterial disease). Patients with a history of type 1 or type 2 diabetes were excluded. Concomitant CV therapies could be adjusted, at the discretion of the investigator, to ensure participants were treated according to the current standard of care for patients with established CV disease.

In this trial, 17,604 patients were randomized to WEGOVY or placebo. At baseline, the mean age was 62 years (range 45-93), 72% were male, 84% were White, 4% were Black or African American, and 8% were Asian, and 10% were Hispanic or Latino. Mean baseline body weight was 97 kg and mean BMI was 33 kg/m^2. At baseline, prior myocardial infarction was reported in 76% of randomized individuals, prior stroke in 23%, and peripheral arterial disease in 9%. Heart failure was reported in 24% of patients. At baseline, CV disease and risk factors were managed with lipid-lowering therapy (90%), platelet aggregation inhibitors (86%), angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (74%), and beta blockers (70%). A total of 10% had moderate renal impairment (eGFR 30 to <60 mL/min/1.73 m^2) and 0.4% had severe renal impairment eGFR <30 mL/min/1.73 m^2.

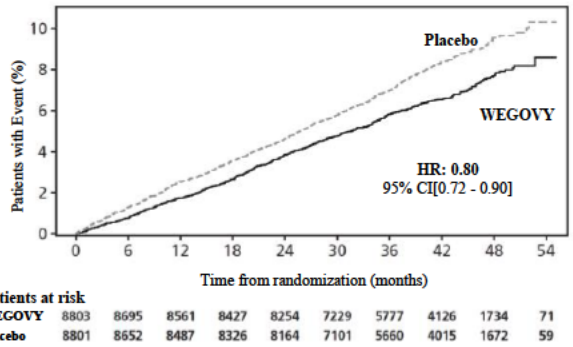
Results

In total, 96.9% of patients completed the trial, and vital status was available for 99.4% of patients. The median follow-up duration was 41.8 months. A total of 31% of WEGOVY-treated patients and 27% of placebo-treated patients permanently discontinued study drug.

For the primary analysis, a Cox proportional hazards model was used to test for superiority. Type 1 error was controlled across multiple tests.

WEGOVY significantly reduced the risk for first occurrence of MACE. The estimated hazard ratio (95% CI) was 0.8 (0.72, 0.9) (see **Figure 4** and **Table 4**).

Figure 4. Cumulative Incidence Function: Time to First Occurrence of MACE in Study 1



Data from the in-trial period. Cumulative incidence estimates are based on time from randomization to first EAC-confirmed CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke with non-CV death modeled as competing risk using the Aalen-Johansen estimator. Patients without events of interest were censored at the end of their in-trial observation period. Time from randomization to first CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke was analyzed using a Cox proportional hazards model with treatment as categorical fixed factor. The hazard ratio and confidence interval are adjusted for the group sequential design using the likelihood ratio ordering.
HR: Hazard ratio; CI: confidence interval; CV: cardiovascular

The treatment effect for the primary composite endpoint, its components, and other relevant endpoints in Study 1 are shown in **Table 4**.

Table 4. Treatment Effect for MACE and Other Events in Study 1

	Patients with events n (%)		
	Placebo N=8,801	**WEGOVY N=8,803**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Primary composite endpoint			
Composite of CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke[1]	701 (8%)	569 (6.5%)	0.8 (0.72; 0.9)*[2]
Key secondary endpoints			
CV death[3]	262 (3%)	223 (2.5%)	0.85 (0.71; 1.01)
All-cause death[4]	458 (5.2%)	375 (4.3%)	0.81 (0.71; 0.93)
Other endpoints			
Fatal or non-fatal myocardial infarction[5]	334 (3.8%)	243 (2.8%)	0.72 (0.61; 0.85)
Fatal or non-fatal stroke[5]	178 (2%)	160 (1.8%)	0.89 (0.72; 1.11)
Hospitalization for heart failure or urgent heart failure visits[5,6]	122 (1.4%)	97 (1.1%)	0.79 (0.60; 1.03)

* p-value <0.001, one-sided p-value
[1] Primary endpoint
[2] Adjusted for group sequential design using the likelihood ratio ordering.
[3] CV death was the first confirmatory secondary endpoint in the testing hierarchy and superiority was not confirmed.
[4] Confirmatory secondary endpoint. Not statistically significant based on the prespecified testing hierarchy.
[5] Not included in the prespecified testing hierarchy for controlling type-I error.
[6] Effect on heart failure has not been established.
NOTE: Time to first event was analyzed in a Cox proportional hazards model with treatment as factor. For patients with multiple events, only the first event contributed to the composite endpoint.

Table 5. Mean Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters at Week 104 in Study 1[1,2]

	PLACEBO		WEGOVY		
	Baseline	**Change from Baseline (LSMean)**	**Baseline**	**Change from Baseline (LSMean)**	**Difference from Placebo (LSMean)**
Body Weight (kg)	96.8	-0.9[3]	96.5	-9.4[3]	-8.5[3]
Waist Circumference (cm)	111.4	-1	111.3	-7.6	-6.5
Systolic Blood Pressure (mmHg)	131	-0.5	131	-3.8	-3.3

	PLACEBO		WEGOVY		
	Baseline	**Change from Baseline (LSMean)**	**Baseline**	**Change from Baseline (LSMean)**	**Difference from Placebo (LSMean)**
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	79	-0.5	79	-1	-0.5
Heart Rate	69	0.7	69	3.8	3.1
HbA1c (%)	5.8	0	5.8	-0.3	-0.3
Total Cholesterol (mg/dL)[4]	156	-1.9	155.5	-4.6	-2.8
LDL Cholesterol (mg/dL)[4]	78.5	-3.1	78.5	-5.3	-2.2
HDL Cholesterol (mg/dL)[4]	44.2	0.6	44.1	4.9	4.2
Triglycerides (mg/dL)[4]	139.5	-3.2	138.6	-18.3	-15.6

[1] Parameters listed in the table were not included in the pre-specified hierarchical testing.
[2] Responses were analyzed using an ANCOVA with treatment as fixed factor and baseline value as covariate. Before analysis, missing data were multiple imputed. The imputation model (linear regression) was done separately for each treatment arm and included baseline value as a covariate and was fitted to all subjects with a measurement regardless of treatment status at week 104.
[3] For body weight the 'change from baseline' and 'difference to placebo' the unit is percentage change from baseline.
[4] Baseline value is the geometric mean.

The reduction of MACE with WEGOVY was not impacted by age, sex, race, ethnicity, BMI at baseline, or level of renal function impairment.

14.2 Weight Reduction and Long-term Maintenance Studies in Adults with Obesity or Overweight

Overview of Clinical Studies in Adults

The safety and efficacy of WEGOVY for weight reduction and long-term maintenance of body weight in conjunction with a reduced calorie diet and increased physical activity were studied in three 68-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials; one 68-week, randomized, double-blind, placebo withdrawal trial; and one 68-week, randomized, double-blind trial that investigated 2 different doses of WEGOVY versus placebo. In Studies 2 (NCT#03548935), 3 (NCT#03552757), and 4 (NCT#03611582), WEGOVY or matching placebo was escalated to 2.4 mg subcutaneous weekly during a 16-week period followed by 52 weeks on maintenance dose. In Study 5 (NCT#03548987), WEGOVY was escalated during a 20-week run-in period, and patients who reached a WEGOVY 2.4 mg subcutaneous weekly dosage after the run-in period were randomized to either continued treatment with WEGOVY or placebo for 48 weeks. In Study 6 (NCT#03811574), WEGOVY was escalated to 1.7 mg or 2.4 mg subcutaneous weekly dosages or placebo over 12 to 16 weeks followed by 52 weeks on either maintenance dose.

In Studies 2, 3, and 5, all patients received instruction for a reduced calorie diet (approximately 500 kcal/day deficit) and increased physical activity counseling (recommended to a minimum of 150 min/week) that began with the first dose of study medication or placebo and continued throughout the trial. In Study 4, patients received an initial 8-week low-calorie diet (total energy intake 1,000 to 1,200 kcal/day) followed by 60 weeks of a reduced calorie diet (1,200-1,800 kcal/day) and increased physical activity (100 mins/week with gradual increase to 200 mins/week).

Study 2 was a 68-week trial that enrolled 1,961 patients with obesity (BMI greater than or equal to 30 kg/m^2) or with overweight (BMI 27 to 29.9 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition, such as treated or untreated dyslipidemia or hypertension; patients with type 2 diabetes mellitus were excluded. Patients were randomized in a 2:1 ratio to either WEGOVY or placebo. At baseline, mean age was 46 years (range 18 to 86), 74% were female, 75% were White, 13% were Asian and 6% were Black or African American. A total of 12% were Hispanic or Latino ethnicity. Mean baseline body weight was 105.3 kg and mean BMI was 37.9 kg/m^2.

Study 3 was a 68-week trial that enrolled 807 patients with type 2 diabetes and BMI greater than or equal to 27 kg/m^2. Patients included in the trial had HbA_{1c} 7-10% and were treated with either: diet and exercise alone or 1 to 3 oral anti-diabetic drugs (metformin, sulfonylurea, glitazone or sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor).

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either WEGOVY or placebo. At baseline, the mean age was 55 years (range 19 to 84), 51% were female, 62% were White, 26% were Asian and 8% were Black or African American. A total of 13% were Hispanic or Latino ethnicity. Mean baseline body weight was 99.8 kg and mean BMI was 35.7 kg/m^2.

Study 4 was a 68-week trial that enrolled 611 patients with obesity (BMI greater than or equal to 30 kg/m^2) or with overweight (BMI 27 to 29.9 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition such as treated or untreated dyslipidemia or hypertension; patients with type 2 diabetes mellitus were excluded. The patients were randomized in a 2:1 ratio to receive either WEGOVY or placebo. At baseline, the mean age was 46 years, 81% were female, 76% were White, 19% were Black or African American and 2% were Asian. A total of 20% were Hispanic or Latino ethnicity. Mean baseline body weight was 105.8 kg and mean BMI was 38 kg/m^2.

Study 5 was a 68-week trial that enrolled 902 patients with obesity (BMI greater than or equal to 30 kg/m^2) or with overweight (BMI 27 to 29.9 kg/m^2) and at least one weight-related comorbid condition such as treated or untreated dyslipidemia or hypertension; patients with type 2 diabetes mellitus were excluded. Mean body weight at baseline for the 902 patients was 106.8 kg and mean BMI was 38.3 kg/m^2. All patients received WEGOVY during the run-in period of 20 weeks that included 16 weeks of dose escalation. Trial product was permanently discontinued before randomization in 99 of 902 patients (11%); the most common reason was adverse reactions (n=48, 5.3%); 803 patients reached WEGOVY 2.4 mg and were then randomized in a 2:1 ratio to either continue on WEGOVY or receive placebo. Among the 803 randomized patients, the mean age was 46 years, 79% were female, 84% were White, 13% were Black or African American, and 2% Asian. A total of 8% were Hispanic or Latino ethnicity. Mean body weight at randomization (week 20) was 96.1 kg and mean BMI at randomization (week 20) was 34.4 kg/m^2.

Study 6 was a 68-week trial that enrolled 401 East-Asian patients (Japan and South Korea) with BMI greater than or equal to 35 kg/m^2 and at least one weight-related comorbid condition or with BMI 27 to 34.9 kg/m^2 and at least two weight-related comorbid conditions. The patients were randomized 2:1:1 to receive WEGOVY 2.4 mg, WEGOVY 1.7 mg, or placebo. At baseline, the mean age was 51 years, 63% were male, and all patients were Asian. Mean baseline body weight was 87.5 kg and mean BMI was 31.9 kg/m^2. At baseline, 24.7% of patients had type 2 diabetes mellitus.

Results

The proportions of patients who discontinued study drug in Studies 2, 3, and 4 was 16% for the WEGOVY-treated group and 19.1% for the placebo-treated group, and 6.8% of patients treated with WEGOVY and 3.2% of patients treated with placebo discontinued treatment due to an adverse reaction *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In Study 5, the proportions of patients who discontinued study drug were 5.8% and 11.6% for WEGOVY and placebo, respectively. In Study 6, the proportions of patients who discontinued study drug were 7.9%, 6.5%, and 3% for WEGOVY 1.7 mg, WEGOVY 2.4 mg, and placebo, respectively.

For Studies 2, 3, and 4, the primary efficacy parameters were mean percent change in body weight and the percentages of patients achieving greater than or equal to 5% weight loss from baseline to week 68.

After 68 weeks, treatment with WEGOVY resulted in a statistically significant reduction in body weight compared with placebo. Greater proportions of patients treated with WEGOVY achieved 5%, 10% and 15% weight loss than those treated with placebo as shown in **Table 6**.

Table 6. Changes in Body Weight at Week 68 in Studies 2, 3, and 4

	Study 2 (Obesity or overweight with comorbidity)		Study 3 (Type 2 diabetes with obesity or overweight)		Study 4 (Obesity or overweight with comorbidity undergoing intensive lifestyle therapy)	
Intention-to-Treat[1]	PLACEBO N=655	WEGOVY N=1306	PLACEBO N=403	WEGOVY N=404	PLACEBO N=204	WEGOVY N=407
Body Weight						
Baseline mean (kg)	105.2	105.4	100.5	99.9	103.7	106.9
% change from baseline (LSMean)	-2.4	-14.9	-3.4	-9.6	-5.7	-16
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		-12.4 (-13.3; -11.6)*		-6.2 (-7.3; -5.2)*		-10.3 (-11.8; -8.7)*
% of Patients losing greater than or equal to 5% body weight	31.1	83.5	30.2	67.4	47.8	84.8
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		52.4 (48.1; 56.7)*		37.2 (30.7; 43.8)*		37 (28.9; 45.2)*
% of Patients losing greater than or equal to 10% body weight	12	66.1	10.2	44.5	27.1	73
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		54.1 (50.4; 57.9)*		34.3 (28.4; 40.2)*		45.9 (38; 53.7)*
% of Patients losing greater than or equal to 15% body weight	4.8	47.9	4.3	25.1	13.2	53.4
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		43.1 (39.8; 46.3)*		20.7 (15.7; 25.8)*		40.2 (33.1; 47.3)*

LSMean = least squares mean; CI = confidence interval

[1] The intent-to-treat population includes all randomized patients. In Study 2, at week 68, the body weight was missing for 7.2% and 11.9% of patients randomized to WEGOVY and placebo, respectively. In Study 3, at week 68, the body weight was missing for 4% and 6.7% of patients randomized to WEGOVY and placebo, respectively. In Study 4, at week 68, the body weight was missing for 8.4% and 7.4% of patients randomized to WEGOVY and placebo, respectively. Missing data were imputed from retrieved subjects of the same randomized treatment arm (RD-MI).

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

For Study 5, the primary efficacy parameter was mean percent change in body weight from randomization (week 20) to week 68.

From randomization (week 20) to week 68, treatment with WEGOVY resulted in a statistically significant reduction in body weight compared with placebo (**Table 7**). Because patients who discontinued WEGOVY during titration and those who did not reach the 2.4 mg weekly dose were not eligible for the randomized treatment period, the results may not reflect the experience of patients in the general population who are first starting WEGOVY.

Table 7. Changes in Body Weight at Week 68 in Study 5 (Obesity or Overweight with Comorbidity after 20-week Run-in)

	WEGOVY N=803[1]	
Body Weight (only randomized patients)		
Mean at week 0 (kg)	107.2	
	PLACEBO N=268	**WEGOVY N=535**
Body Weight		
Mean at week 20 (SD) (kg)	95.4 (22.7)	96.5 (22.5)
% change from week 20 at week 68 (LSMean)	6.9	-7.9
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		-14.8 (-16; -13.5)*

LSMean = least squares mean; CI = confidence interval
[1] 902 patients were enrolled at week 0 with a mean baseline body weight of 106.8 kg. The intent-to-treat population includes all randomized patients. At week 68, the body weight was missing for 2.8% and 6.7% of patients randomized to WEGOVY and placebo, respectively. Missing data were imputed from retrieved subjects of the same randomized treatment arm (RD-MI).
* $p<0.001$ (unadjusted 2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

For Study 6, the primary efficacy parameters were mean percent change in body weight and the percentage of patients achieving greater than or equal to 5% weight loss from baseline to week 68.

After 68 weeks, treatment with WEGOVY 1.7 mg and 2.4 mg resulted in a statistically significant reduction in body weight compared with placebo. Greater proportions of patients treated with WEGOVY achieved 5%, 10%, and 15% weight loss than those treated with placebo as shown in **Table 8**.

Table 8. Changes in Body Weight at Week 68 in Study 6 in East-Asian Patients (WEGOVY 1.7 mg)

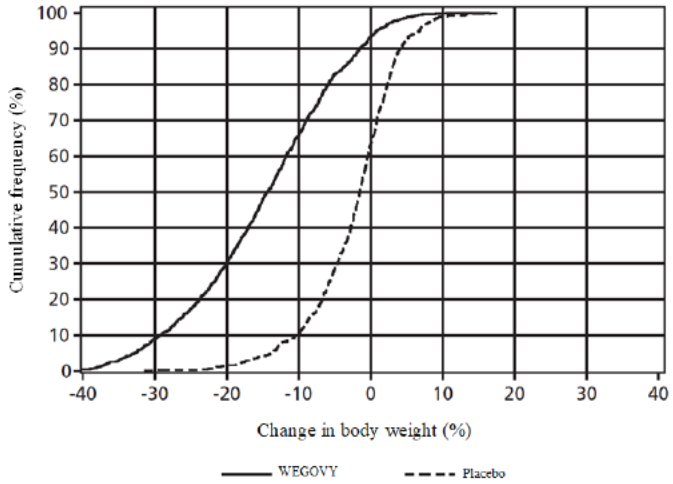
	Study 6 (BMI ≥35 kg/m^2 with at least one comorbidity or BMI 27-34.9 kg/m^2 with at least two comorbidities)		
Intention-to-treat[1]	**PLACEBO N=101**	**WEGOVY 1.7 mg N=101**	**WEGOVY 2.4 mg N=199**
Body Weight			
Baseline mean (kg)	90.2	86.1	86.9
% change from baseline (LSMean)	-2.1	-9.6	-13.2
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		-7.5 (-9.6; -5.4)*	-11.1 (-12.9; -9.2)*
% of Patients losing greater than or equal to 5% body weight	19.4	72.8	84
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		53.3 (41; 65.6)*	64.5 (54.8; 74.3)*
% of Patients losing greater than or equal to 10% body weight	4.5	39.1	59.9
% difference from placebo(LSMean) (95% CI)		34.5 (23.9; 45.1)*	55.4 (47.3; 63.6)*
% of Patients losing greater than or equal to 15% body weight	2.6	20.8	38.2
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		18.2 (9.8; 26.7)*	35.6 (27.9; 43.3)*

LSMean = least squares mean; CI = confidence interval
[1] The intent-to-treat population includes all randomized patients. At baseline, 24.7% of patients had type 2 diabetes mellitus. At week 68, the body weight was missing for 3%, 3%, and 1% of patients randomized to WEGOVY 1.7 mg, WEGOVY 2.4 mg, and placebo, respectively. Missing data were imputed from retrieved subjects of the same randomized treatment arm (RD-MI).
* $p<0.0001$ (unadjusted 2-sided) for superiority.

A reduction in body weight was observed with WEGOVY irrespective of age, sex, race, ethnicity, BMI at baseline, body weight (kg) at baseline, and level of renal function impairment.

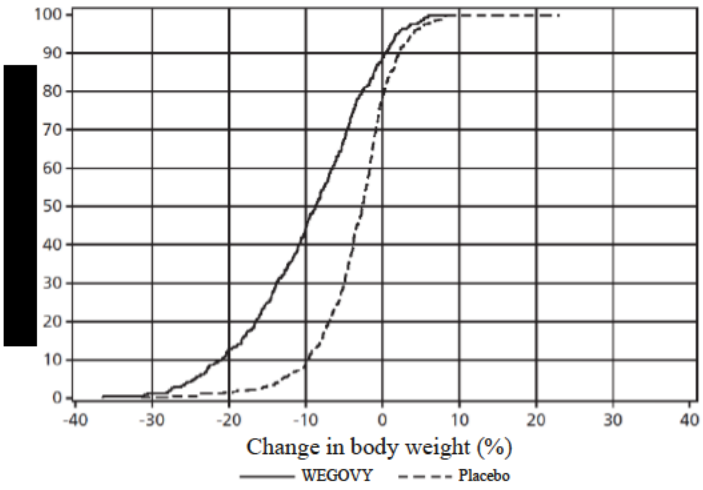
The cumulative frequency distributions of change in body weight are shown in **Figure 5** and **Figure 6** for Studies 2 and 3. One way to interpret this figure is to select a change in body weight of interest on the horizontal axis and note the corresponding proportions of patients (vertical axis) in each treatment group who achieved at least that degree of weight loss. For example, note that the vertical line arising from -10% in Study 2 intersects the WEGOVY and placebo curves at approximately 66%, and 12%, respectively, which correspond to the values shown in **Table 6**.

Figure 5. Change in body weight (%) from baseline to week 68 (Study 2)



Observed data from in-trial period including imputed data for missing observations (RD-MI).

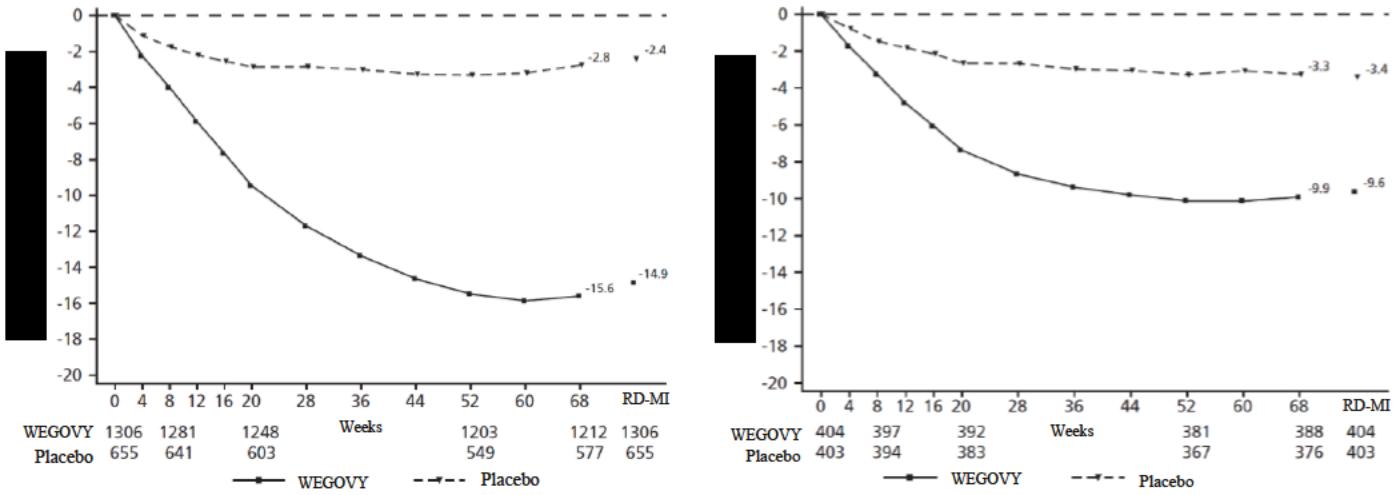
Figure 6. Change in body weight (%) from baseline to week 68 (Study 3)



Observed data from in-trial period including imputed data for missing observations (RD-MI).

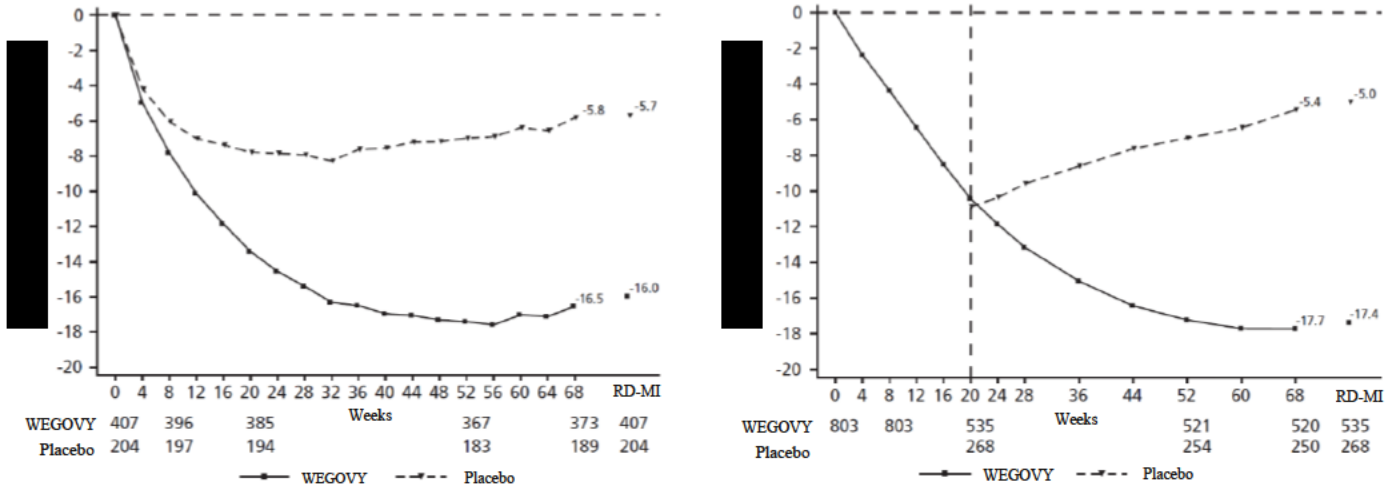
The time courses of weight loss with WEGOVY and placebo from baseline through week 68 are depicted in **Figure 7**, **Figure 8** and **Figure 9**.

Figure 7. Change from baseline (%) in body weight (Study 2 on left and Study 3 on right)



Observed values for patients completing each scheduled visit, and estimates with multiple imputations from retrieved dropouts (RD-MI)

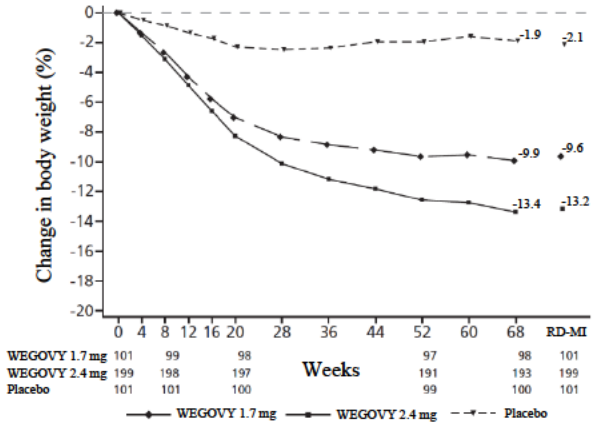
Figure 8. Change from baseline (%) in body weight (Study 4 on left and Study 5[a] on right)



Observed values for patients completing each scheduled visit, and estimates with multiple imputations from retrieved dropouts (RD-MI)

[a] Change from week 0 was not a primary endpoint in study 5. Dotted line indicates time of randomization. Randomized patients (shown) do not include 99 patients that discontinued during the 20-week run-in period.

Figure 9. Change in body weight (%) from baseline to week 68 (Study 6 in East-Asian Patients)



Observed values for patients completing each scheduled visit and estimates with multiple imputations from retrieved dropouts (RD-MI). At baseline, 24.7% of patients had type 2 diabetes mellitus.

Effect of WEGOVY on Anthropometry and Cardiometabolic Parameters in Adults

Changes in waist circumference and cardiometabolic parameters with WEGOVY are shown in **Table 9** for Studies 2, 3, and 4; in **Table 10** for Study 5; and in **Table 11** for Study 6.

Table 9. Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters at Week 68 in Studies 2, 3, and 4

	Study 2 (Obesity or overweight with comorbidity)		**Study 3 (Type 2 diabetes with obesity or overweight)**		**Study 4 (Obesity or overweight with comorbidity undergoing intensive lifestyle therapy)**	
Intention-to-Treat	**PLACEBO N=655**	**WEGOVY N=1,306**	**PLACEBO N=403**	**WEGOVY N=404**	**PLACEBO N=204**	**WEGOVY N=407**
Waist Circumference (cm)						
Baseline	114.8	114.6	115.5	114.5	111.8	113.6
Changes from baseline (LSMean[1])	-4.1	-13.5	-4.5	-9.4	-6.3	-14.6
Difference from placebo (LSMean)		-9.4		-4.9		-8.3
Systolic Blood Pressure (mmHg)						
Baseline	127	126	130	130	124	124
Changes from baseline (LSMean[1])	-1.1	-6.2	-0.5	-3.9	-1.6	-5.6
Difference from placebo (LSMean)		-5.1		-3.4		-3.9
Diastolic Blood Pressure (mmHg)[2]						
Baseline	80	80	80	80	81	80
Changes from baseline (LSMean[1])	-0.4	-2.8 -2.4	-0.9	-1.6	-0.8	-3
Difference from placebo (LSMean)				-0.7		-2.2
Heart Rate[2,3]						
Baseline	72	72	76	75	71	71
Changes from baseline (LSMean)	-0.7	3.5	-0.2	2.5	2.1	3.1
Difference from placebo (LSMean)		4.3		2.7		1
HbA_{1c} (%)[2]						
Baseline	5.7	5.7	8.1	8.1	5.8	5.7
Changes from baseline (LSMean[1])	-0.2	-0.4	-0.4	-1.6	-0.3	-0.5
Difference from placebo (LSMean)		-0.3		-1.2		-0.2
Total Cholesterol (mg/dL)[2,4]						
Baseline	192.1	189.6	170.8	170.8	188.7	185.4
Percent Change from baseline (LSMean[1])	0.1	-3.3	-0.5	-1.4	2.1	-3.9
Relative difference from placebo (LSMean)		-3.3		-0.9		-5.8
LDL Cholesterol (mg/dL)[2,4]						
Baseline	112.5	110.3	90.1	90.1	111.8	107.7
Percent Change from baseline (LSMean[1])	1.3	-2.5	0.1	0.5	2.6	-4.7
Relative difference from placebo (LSMean)		-3.8		0.4		-7.1

	Study 2 (Obesity or overweight with comorbidity)		Study 3 (Type 2 diabetes with obesity or overweight)		Study 4 (Obesity or overweight with comorbidity undergoing intensive lifestyle therapy)	
Intention-to-Treat	PLACEBO N=655	WEGOVY N=1,306	PLACEBO N=403	WEGOVY N=404	PLACEBO N=204	WEGOVY N=407
HDL (mg/dL)[2,4]						
Baseline	49.5	49.4	43.8	44.7	50.9	51.6
Percent Change from baseline (LSMean[1])	1.4	5.2	4.1	6.9	5	6.5
Relative difference from placebo (LSMean)		3.8		2.7		1.5
Triglycerides (mg/dL)[2,4]						
Baseline	127.9	126.2	159.5	154.9	110.9	107.9
Percent Change from baseline (LSMean[1])	-7.3	-21.9	-9.4	-22	-6.5	-22.5
Relative difference from placebo (LSMean)		-15.8		-13.9		-17

Missing data were imputed from retrieved subjects of the same randomized treatment arm (RD-MI)
[1] Model based estimates based on an analysis of covariance model including treatment (and stratification factors for Study 3 only) as a factor and baseline value as a covariate
[2] Not included in the pre-specified hierarchical testing (except HbA_{1c} for Study 3)
[3] Model based estimates based on a mixed model for repeated measures including treatment (and stratification factors for Study 3 only) as a factor and baseline values as a covariate
[4] Baseline value is the geometric mean

Table 10. Mean Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters in Study 5 (Obesity or Overweight with Comorbidity after 20-week Run-in)[1]

	PLACEBO N=268		WEGOVY N=535		
	Randomization (week 20)	Change from Randomization (week 20) to week 68 (LSMean[1])	Randomization (week 20)	Change from Randomization (week 20) to week 68 (LSMean[1])	Difference from placebo (LSMean)
Waist Circumference (cm)	104.7	3.3	105.5	-6.4	-9.7
Systolic Blood Pressure (mmHg)	121	4.4	121	0.5	-3.9
Diastolic Blood Pressure (mmHg)[2]	78	0.9	78	0.3	-0.5
Heart Rate[2,3]	76	-5.3	76	-2	3.3
HbA_{1c} (%)[2]	5.4	0.1	5.4	-0.1	-0.2
Total Cholesterol (mg/dL)[2,4]	175.1	11.4	175.9	4.9	-5.8
LDL Cholesterol (mg/dL)[2,4]	109.1	7.6	108.7	1.1	-6.1
HDL Cholesterol (mg/dL)[2,4]	43.6	17.8	44.5	18.2	0.3
Triglycerides (mg/dL)[2,4]	95.3	14.8	98.1	-5.6	-17.8

Missing data were imputed from retrieved subjects of the same randomized treatment arm (RD-MI)
[1] Model based estimates based on an analysis of covariance model including treatment as a factor and baseline value as a covariate
[2] Not included in the pre-specified hierarchical testing
[3] Model based estimates based on a mixed model for repeated measures including treatment as a factor and baseline values as a covariate
[4] Baseline value is the geometric mean

Table 11. Mean Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters at Week 68 in Study 6 in East-Asian Patients (WEGOVY 1.7 mg)

	Study 6 (BMI ≥35 kg/m^2 with at least one comorbidity or BMI 27 to 34.9 kg/m^2 with at least two comorbidities)		
Intention-to-treat	**PLACEBO N=101**	**WEGOVY 1.7 mg N=101**	**WEGOVY 2.4 mg N=199**
Waist circumference (cm)			
Baseline	103.8	101.4	103.8
Change from baseline (LSMean[1])	-1.8	-7.7	-11
Difference from placebo (LSMean)		-5.9	-9.3
Systolic blood pressure (mmHg)[2]			
Baseline	133	135	133
Change from baseline (LSMean[1])	-5.3	-10.8	-10.8
Difference from placebo (LSMean)		-5.4	-5.5
Diastolic blood pressure (mmHg)[2]			
Baseline	86	85	83
Change from baseline (LSMean[1])	-2.2	-4.6	-5.3
Difference from placebo (LSMean)		-2.4	-3.1
Heart Rate[2, 3]			
Baseline	73	73	73
Change from baseline (LSMean)	2.4	4.4	6.3
Difference from placebo (LSMean)		2	3.9
HbA_{1c} (%)[2]			
Baseline	6.4	6.4	6.4
Change from baseline (LSMean[1])	0	-0.9	-0.9
Difference from placebo (LSMean)		-0.9	-0.9
Total Cholesterol (mg/dL)[2,4]			
Baseline	203.1	203.3	197.2
Percent change from baseline (LSMean[1])	0.8	-6.6	-8.7
Relative difference from placebo (LSMean)		-7.3	-9.4
LDL Cholesterol (mg/dL)[2,4]			
Baseline	123.3	120.1	116.5
Percent change from baseline (LSMean[1])	-3.8	-10.1	-14.6
Relative difference from placebo (LSMean)		-6.5	-11.2
HDL Cholesterol (mg/dL)[2,4]			
Baseline	48.7	50.2	50.8
Percent change from baseline (LSMean[1])	5.9	6.7	9.2
Relative difference from placebo (LSMean)		0.7	3.1
Triglyceride (mg/dL)[2,4]			
Baseline	134.2	138.8	127.1
Percent change from baseline (LSMean[1])	5.5	-19.5	-21.2
Relative difference from placebo (LSMean)		-23.7	-25.3

Missing data were imputed from retrieved subjects of the same randomized treatment arm (RD-MI). At baseline, 24.7% of patients had type 2 diabetes mellitus.

[1] Model based estimates based on an analysis of covariance model including treatment and type 2 diabetes status as factors and baseline value as a covariate

[2] Not included in the pre-specified hierarchical testing

[3] Model based estimates based on a mixed model for repeated measures including treatment and type 2 diabetes status as factors and baseline values as a covariate

[4] Baseline value is the geometric mean

14.3 Weight Reduction and Long-Term Maintenance Study in Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with Obesity

Overview of Clinical Trial in Pediatric Patients

WEGOVY was evaluated in a 68-week, double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled, multi-center trial in 201 pubertal pediatric patients aged 12 years and older with BMI corresponding to ≥95th percentile standardized for age and sex (Study 7) (NCT#04102189). After a 12-week lifestyle run-in period (including dietary recommendations and physical activity counseling), patients were randomized 2:1 to WEGOVY once weekly or placebo once weekly. WEGOVY or matching placebo was escalated to 2.4 mg or

maximally tolerated dose during a 16-week period followed by 52 weeks on maintenance dose. Of WEGOVY-treated patients who completed the trial, 86.7% were on the 2.4 mg dosage at the end of the trial; for 5% of patients, 1.7 mg was the maximum tolerated dosage.

The mean age was 15 years; 38% of patients were male; 79% were White, 8% were Black or African American, 2% were Asian, and 11% were of other or unknown race; and 11% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean baseline body weight was 108 kg, and mean BMI was 37 kg/m^2.

Results

The proportions of patients who discontinued study drug were 10% for the WEGOVY-treated group and 10% for the placebo-treated group.

The primary endpoint was percent change in BMI from baseline to week 68. After 68 weeks, treatment with WEGOVY resulted in a statistically significant reduction in percent BMI compared with placebo. Greater proportions of patients treated with WEGOVY achieved ≥5% reduction in baseline BMI than those treated with placebo as shown in **Table 12**.

Table 12. Changes in Weight and BMI at Week 68 in Pediatric Patients with Obesity Aged 12 Years and Older in Study 7

Intention-to-Treat[a]	**PLACEBO N=67**	**WEGOVY N=134**
BMI		
Baseline mean (kg/m^2)	35.7	37.7
% change from baseline in BMI (LSMean)	0.6	-16.1
% difference from placebo (LSMean) (95% CI)		-16.7 (-20.3; -13.2)*
% of Patients with greater than or equal to 5% reduction in baseline BMI[b]	19.7	77.1
% difference from placebo (LSMean)		57.4
% of Patients with greater than or equal to 10% reduction in baseline BMI[b]	7.7	65.1
% difference from placebo (LSMean)		57.5
% of Patients with greater than or equal to 15% reduction in baseline BMI[b]	4	57.8
% difference from placebo (LSMean)		53.9
Body Weight[b]		
Baseline mean (kg)	102.6	109.9
% change from baseline (LSMean)[a]	2.7	-14.7
% difference from placebo (LSMean)		-17.4

LSMean = least squares mean; CI = confidence interval

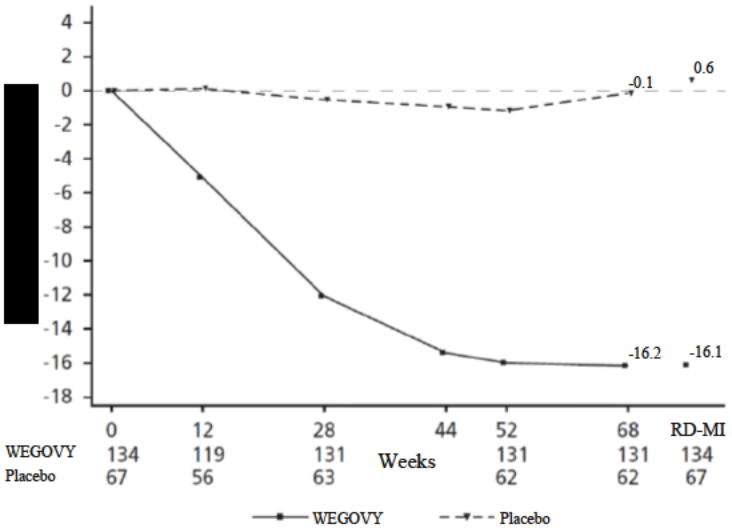
[a] The intention-to-treat population includes all randomized patients. Missing data were imputed using available data according to value and timing of last available observation on treatment and endpoint's baseline value from retrieved subjects (RD-MI). At week 68, the BMI was missing for 2.2% and 7.5% of patients randomized to WEGOVY and placebo, respectively.

[b] Parameters not included in the pre-specified hierarchical testing.

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

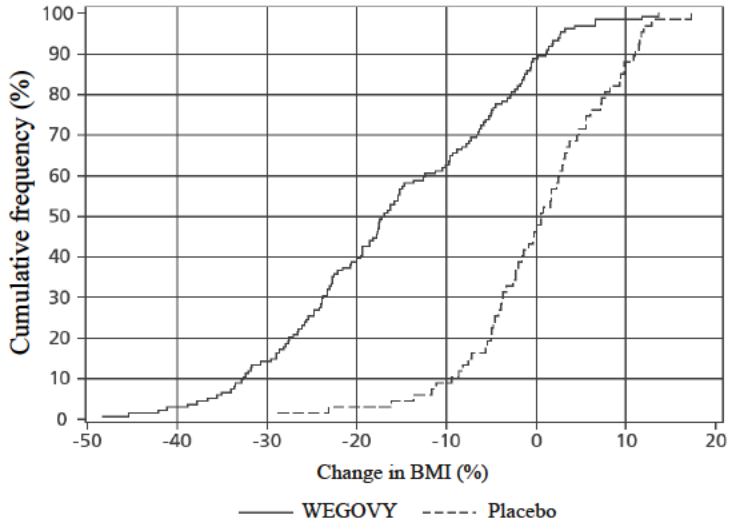
The time course of change in BMI with WEGOVY and placebo from baseline through week 68 is depicted in **Figure 10**. The cumulative frequency distribution of change in BMI is shown in **Figure 11**.

Figure 10. Change from Baseline (%) in BMI in Pediatric Patients with Obesity Aged 12 Years and Older in Study 7



Observed values for patients completing each scheduled visit, and estimates with multiple imputations from retrieved dropouts (RD-MI)

Figure 11. Change in BMI (%) from Baseline to Week 68 in Pediatric Patients with Obesity Aged 12 Years and Older in Study 7



Observed data from in-trial period including imputed data for missing observations (RD-MI)

Effect of WEGOVY on Anthropometry and Cardiometabolic Parameters in Pediatric Patients with Obesity Aged 12 Years and Older

Changes in waist circumference and cardiometabolic parameters with WEGOVY are shown in **Table 13** for the study in pediatric patients aged 12 years and older.

Table 13. Mean Changes in Anthropometry and Cardiometabolic Parameters in Pediatric Patients with Obesity Aged 12 Years and Older in Study 7

	PLACEBO N=67		WEGOVY N=134		
	Baseline	**Change from Baseline (LSMean)**	**Baseline**	**Change from Baseline (LSMean)**	**Difference from placebo (LSMean)**
Waist Circumference (cm)[2]	107.3	-0.6	111.9	-12.7	-12.1
Systolic Blood Pressure (mmHg)[2]	120	-0.8	120	-2.7	-1.9
Diastolic Blood Pressure (mmHg)[2]	73	-0.8	73	-1.4	-0.6
Heart Rate[3]	76	-2.3	79	1.2	3.5
HbA_{1c} (%)[2,4]	5.4	-0.1	5.5	-0.4	-0.2
Total Cholesterol (mg/dL)[2,5]	160.1	-1.3	159.4	-8.3	-7.1
LDL Cholesterol (mg/dL)[2,5]	91.7	-3.6	89.8	-9.9	-6.6
HDL Cholesterol (mg/dL)[2,5]	43.3	3.2	43.7	8	4.7
Triglycerides (mg/dL)[2,5]	108	2.6	111.3	-28.4	-30.2

[1] Parameters listed in the table were not included in the pre-specified hierarchical testing.
[2] Missing data were imputed using available data according to value and timing of last available observation on treatment and endpoint's baseline value from retrieved subjects (RD-MI). Model based estimates based on an analysis of covariance model including treatment and stratification groups (gender, Tanner stage group) and the interaction between stratification groups as factors and baseline value as a covariate.
[3] Model based estimates based on a mixed model for repeated measures including treatment as a factor and baseline value as a covariate all nested within visit.
[4] For patients without type 2 diabetes at randomization (N=129 for WEGOVY-treated patients and N=64 for placebo-treated patients).
[5] Baseline value is the geometric mean.

14.4 Noncirrhotic Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis with Moderate to Advanced Liver Fibrosis in Adults

Overview of Clinical Trial

The efficacy of WEGOVY was evaluated based on an efficacy analysis at Week 72 in Study 8 (NCT#04822181), a 240-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Enrolled patients had a baseline or recent liver biopsy showing clinically significant MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), defined as MASH with fibrosis stage 2 or 3 and a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Activity Score (NAS) ≥4 with a score of 1 or more in steatosis, lobular inflammation, and hepatocyte ballooning. Efficacy determination was based on the effect of WEGOVY on resolution of steatohepatitis without worsening of liver fibrosis and on at least one stage improvement in liver fibrosis without worsening of steatohepatitis, on post-baseline liver biopsies collected at 72 weeks.

The Week 72 analysis included 800 F2 and F3 (at eligibility) patients randomized 1:2 to receive placebo (n=266) or WEGOVY once weekly (n=534), in addition to standard of care for cardiometabolic comorbidities and healthy lifestyle counseling. WEGOVY or matching placebo was escalated to 2.4 mg once weekly during the initial 16 weeks of the treatment period. Dose escalation could be prolonged or patients could remain at a lower dose if 2.4 mg once weekly was not tolerable.

Demographic and baseline characteristics were balanced between treatment and placebo groups. Overall, the median (Q1 to Q3) age of patients at baseline was 57 (49 to 65) years, 57% were female, 18% were Hispanic, 68% were White, 27% were Asian, and 0.6% were Black or African American. Median (Q1 to Q3) body mass index (BMI) was 34 (30 to 38) kg/m^2 and median (Q1 to Q3) body weight was 93 (79 to 110) kg. Baseline characteristics are presented in **Table 14**.

Table 14. Baseline Characteristics in Adults Patients with Noncirrhotic MASH with Stage 2 to Stage 3 Fibrosis in Study 8

Characteristic	Overall (N = 800)
Fibrosis stage, n (%) F2 F3	 250 (31) 550 (69)
Body Mass Index (BMI, kg/m^2), n (%)[a] <25 25-30 30-35 ≥35	 53 (7) 164 (21) 252 (32) 330 (41)
Lean MASH, n (%)[b]	22 (3)
Type 2 Diabetes, n (%)	447 (56)
Hypertension, n (%)	503 (63)
Dyslipidemia, n (%)	198 (25)
Statin use, n (%)	300 (38)
Fibrosis Index Based on 4 Factors (FIB-4), Median (Q1, Q3)[a]	1.6 (1.1, 2.3)
Enhanced Liver Fibrosis (ELF), Median (Q1, Q3)	9.9 (9.3, 10.5)

a. Less than 5% missingness in the variable is omitted.

b. Lean MASH defined as BMI <25 kg/m^2 for non-Asian patients and BMI <23 kg/m^2 for Asian patients.

Among the 79% of the patients with vibration-controlled transient elastography (VCTE) at baseline, median (Q1 to Q3) VCTE was 10.9 (8.6 to 15.5) kPa, which may not be representative of the entire study population. The 21% of patients with missing VCTE at baseline had higher percentages of being female and having baseline diabetes, hypertension, and dyslipidemia.

Results

Table 15 presents the Week 72 histopathology primary endpoint results comparing WEGOVY with placebo on 1) the estimated percentage of patients with resolution of steatohepatitis and no worsening of liver fibrosis and 2) the estimated percentage of patients with at least one stage improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis. The secondary endpoint results of the estimated percentage of patients with resolution of steatohepatitis and improvement in liver fibrosis at Week 72 are also presented. Two pathologists independently read the liver biopsies for each patient; a third pathologist performed adjudication if consensus could not be reached between the two pathologists. WEGOVY demonstrated improvement on these histopathology endpoints at Week 72 compared to placebo.

Table 15. Efficacy Results at Week 72 in Adult Patients with Noncirrhotic MASH with Stage 2 or Stage 3 Fibrosis in Study 8

	Placebo N=266	WEGOVY N=534
Resolution of steatohepatitis and no worsening of liver fibrosis		
Response Rate (%)	34	63
Difference in response rate vs. placebo (95% CI)		29 (21, 36)*
Improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis		
Response Rate (%)	22	37
Difference in response rate vs. placebo (95% CI)		14 (8, 21)*
Resolution of steatohepatitis and improvement in liver fibrosis		
Response Rate (%)	16	33
Difference in response rate vs. placebo (95% CI)		17 (10, 23)*

* Results were statistically significant.

Endpoints were evaluated according to the MASH Clinical Research Network (CRN). Resolution of steatohepatitis is defined as a score of 0 to 1 for lobular inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis. No worsening of steatohepatitis is defined as no increase from baseline in score for ballooning, lobular inflammation, or steatosis.

Estimated using pooled Mantel-Haenszel (MH) estimates stratified by baseline type 2 diabetes status (presence or absence) and baseline fibrosis stage (F2 or F3) with missing data handled by reference-based multiple imputation and 95% confidence intervals (CIs) calculated using Rubin's rule to pool Sato's estimate of standard errors across the imputed datasets.

Another secondary endpoint was the percent change in body weight from baseline to Week 72. Patients treated with WEGOVY (mean baseline body weight 95.4 kg) achieved an average of 10.5% weight loss from baseline at Week 72, and patients treated with placebo (mean baseline weight 97.6 kg) achieved an average of 2% weight loss from baseline at Week 72; treatment with WEGOVY resulted in an average of 8.5% greater weight loss from baseline compared to placebo (95% CI: 7.4% to 9.5%).

Starting at Week 12 and through Week 72, there was a trend of greater reductions from baseline in average ALT and AST in the WEGOVY group as compared to the placebo group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

WEGOVY injection is a clear, colorless solution in a prefilled, disposable, single-dose pen-injector with an integrated needle. It is supplied in cartons containing 4 pen-injectors in the following packaging configurations:

Total Strength per Total Volume	NDC
0.25 mg/0.5 mL	0169-4525-14
0.5 mg/0.5 mL	0169-4505-14
1 mg/0.5 mL	0169-4501-14
1.7 mg/0.75 mL	0169-4517-14
2.4 mg/0.75 mL	0169-4524-14

Storage and Handling

Store the WEGOVY single-dose pen in the refrigerator from 2°C to 8°C (36°F to 46°F). If needed, prior to cap removal, the pen can be kept from 8°C to 30°C (46°F to 86°F) up to 28 days. Do not freeze. Protect WEGOVY from light. WEGOVY must be kept in the original carton until time of administration. Discard the WEGOVY pen after use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Risk of Thyroid C-cell Tumors

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

Acute Pancreatitis

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

Acute Gallbladder Disease

Inform patients of the risk of acute gallbladder disease. Advise patients that substantial or rapid weight loss can increase the risk of gallbladder disease, but that gallbladder disease may also occur in the absence of substantial or rapid weight loss. Instruct patients to contact their healthcare provider for appropriate clinical follow-up if gallbladder disease is suspected *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Hypoglycemia

Inform patients of the risk of hypoglycemia and educate patients on the signs and symptoms of hypoglycemia. Advise patients with diabetes mellitus on glycemic lowering therapy that they may have an increased risk of

hypoglycemia when using WEGOVY and to report signs and/or symptoms of hypoglycemia to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Acute Kidney Injury Due to Volume Depletion

Inform patients of the potential risk of acute kidney injury due to dehydration associated with gastrointestinal adverse reactions. Advise patients to take precautions to avoid fluid depletion. Inform patients of the signs and symptoms of acute kidney injury and instruct them to promptly report any of these signs or symptoms or persistent (or extended) nausea, vomiting, and diarrhea to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Severe Gastrointestinal Adverse Reactions

Inform patients of the potential risk of severe gastrointestinal adverse reactions. Instruct patients to contact their healthcare provider if they have severe or persistent gastrointestinal symptoms *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions have been reported during postmarketing use of semaglutide, the active ingredient in WEGOVY. Advise patients on the symptoms of hypersensitivity reactions and instruct them to stop taking WEGOVY and seek medical advice promptly if such symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Diabetic Retinopathy Complications in Patients with Type 2 Diabetes

Inform patients with type 2 diabetes to contact their physician if changes in vision are experienced during treatment with WEGOVY *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Heart Rate Increase

Instruct patients to inform their healthcare providers of palpitations or feelings of a racing heartbeat while at rest during WEGOVY treatment *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Suicidal Behavior and Ideation

Advise patients to report emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior. Inform patients that if they experience suicidal thoughts or behaviors, they should stop taking WEGOVY *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Pulmonary Aspiration During General Anesthesia or Deep Sedation

Inform patients that WEGOVY may cause their stomach to empty more slowly which may lead to complications with anesthesia or deep sedation during planned surgeries or procedures. Instruct patients to inform healthcare providers prior to any planned surgeries or procedures if they are taking WEGOVY *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Pregnancy

WEGOVY may cause fetal harm. Advise patients to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy. Advise patients who are exposed to WEGOVY during pregnancy to contact Novo Nordisk at 1-877-390-2760 or www.wegovypregnancyregistry.com *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Missed Doses

Inform patients if a dose is missed and the next scheduled dose is more than 2 days away (48 hours), administer WEGOVY as soon as possible. If one dose is missed and the next scheduled dose is less than 2 days away (48 hours), do not administer the dose. Inform patients to resume their regular once weekly dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Marketed by: Novo Nordisk Inc., Plainsboro, NJ 08536

For additional information about WEGOVY contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
1-833-934-6891

WEGOVY® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.

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

© 2025 Novo Nordisk

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kayshild 0.25 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 0.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 1 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 1.7 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 2.4 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Kayshild 0.25 mg solution for injection

Each pre-filled pen contains 1 mg semaglutide* in 1.5 mL solution. One mL of solution contains 0.68 mg semaglutide*. One pre-filled pen contains 4 doses of 0.25 mg.

Kayshild 0.5 mg solution for injection

Each pre-filled pen contains 2 mg semaglutide* in 3 mL solution. One mL of solution contains 0.68 mg semaglutide*. One pre-filled pen contains 4 doses of 0.5 mg.

Kayshild 1 mg solution for injection

Each pre-filled pen contains 4 mg semaglutide* in 3 mL solution. One mL of solution contains 1.34 mg semaglutide*. One pre-filled pen contains 4 doses of 1 mg.

Kayshild 1.7 mg solution for injection

Each pre-filled pen contains 6.8 mg semaglutide* in 3 mL solution. One mL of solution contains 2.27 mg semaglutide*. One pre-filled pen contains 4 doses of 1.7 mg.

Kayshild 2.4 mg solution for injection

Each pre-filled pen contains 9.6 mg semaglutide* in 3 mL solution. One mL of solution contains 3.2 mg semaglutide*. One pre-filled pen contains 4 doses of 2.4 mg.

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection) [FlexTouch]

Clear and colourless isotonic solution; pH=7.4

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kayshild is indicated in conjunction with diet and exercise for the treatment of adults with non-cirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) with moderate to advanced liver fibrosis (fibrosis stages F2 to F3).

4.2 Posology and method of administration

Posology

The maintenance dose of semaglutide 2.4 mg once weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg. To reduce the likelihood of gastrointestinal symptoms, the dose should be escalated over a 16-week period to a maintenance dose of 2.4 mg once weekly (see Table 1). In case of significant gastrointestinal symptoms, consider delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved. When symptoms have improved, attempt to re-escalate the dose.

Table 1 Dose escalation schedule

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

Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended.

Patients with type 2 diabetes
When initiating semaglutide in patients with type 2 diabetes, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycaemia, see section 4.4.

Missed dose
If a dose is missed, it should be administered as soon as possible and within 5 days after the missed dose. If more than 5 days have passed, the missed dose should be skipped, and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once-weekly dosing schedule. If more doses are missed, reducing the starting dose for re-initiation should be considered.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥75 years of age is limited.

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe renal impairment is limited. Semaglutide is not recommended for use in patients with severe renal impairment (eGFR< 30 mL/min/1.73m^2) including patients with end-stage renal disease (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment is limited. Semaglutide is not recommended to be initiated for use in patients with severe hepatic impairment and should be used cautiously in patients with moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). In patients with MASH and preserved hepatic function the safety profile is well established (see section 4.8). There is limited experience in patients with MASH and F4c (Child-

Pugh A), however with similar safety results as in studies in patients with preserved hepatic function. There is no experience in patients with MASH and moderate or severe hepatic impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of Kayshild in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Subcutaneous use.

Kayshild is administered once weekly at any time of the day, with or without meals.

It is to be injected subcutaneously in the abdomen, in the thigh or in the upper arm. The injection site can be changed. It should not be administered intravenously or intramuscularly.

The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the time between two doses is at least 3 days (> 72 hours). After selecting a new dosing day, once-weekly dosing should be continued.

Patients should be advised to read carefully the instructions for use included in the package leaflet before administering the medicinal product.

For further information before administration see section 6.6.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

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

Aspiration in association with general anaesthesia or deep sedation

Cases of pulmonary aspiration have been reported in patients receiving GLP-1 receptor agonists undergoing general anaesthesia or deep sedation. Therefore, the increased risk of residual gastric content due to delayed gastric emptying (see section 4.8) should be considered prior to performing procedures with general anaesthesia or deep sedation.

Gastrointestinal effects and Dehydration

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. This should be considered when treating patients with impaired renal function, as nausea, vomiting, and diarrhoea may cause dehydration, which in rare cases can lead to a deterioration of renal function (see section 4.8). Patients treated with semaglutide should be advised of the potential risk of dehydration in relation to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis has been observed with the use of GLP-1 receptor agonists (see section 4.8). Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, semaglutide should be discontinued; if confirmed, semaglutide should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis.

Patients with type 2 diabetes

Semaglutide should not be used as a substitute for insulin in patients with type 2 diabetes.
Semaglutide should not be used in combination with other GLP-1 receptor agonist products, as it has not been evaluated and an increased risk of adverse reactions related to overdose is considered likely.

Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes

Insulin and sulfonylurea are known to cause hypoglycaemia. Patients treated with semaglutide in combination with a sulfonylurea or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia can be lowered by reducing the dose of sulfonylurea or insulin when initiating treatment with a GLP-1 receptor agonist. The addition of Kayshild in patients treated with insulin has not been evaluated.

Diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes

In patients with diabetic retinopathy treated with semaglutide, an increased risk of developing diabetic retinopathy complications has been observed (see section 4.8). Rapid improvement in glucose control has been associated with a temporary worsening of diabetic retinopathy, but other mechanisms cannot be excluded. Patients with diabetic retinopathy using semaglutide should be monitored closely and treated according to clinical guidelines.
There is no experience with Kayshild in patients with type 2 diabetes with uncontrolled or potentially unstable diabetic retinopathy. In these patients, treatment with Kayshild is not recommended.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

Data from epidemiological studies indicates an increased risk for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) during treatment with semaglutide. There is no identified time interval for when NAION may develop following treatment start. A sudden loss of vision should lead to ophthalmological examination and treatment with semaglutide should be discontinued if NAION is confirmed (see section 4.8).

Patients with gastroparesis

Semaglutide treated patients with gastroparesis may experience more serious or severe gastrointestinal adverse events. Semaglutide should be used with caution in these patients, and semaglutide is not recommended if gastroparesis is severe (see section 4.8).

Populations not studied

The safety and efficacy of Kayshild have not been investigated in patients:
– with type 1 diabetes,
– with severe renal impairment (see section 4.2),
– with moderate or severe hepatic impairment and MASH (see section 4.2),
– with congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class IV.
Use in these patients is not recommended.

There is limited experience with Kayshild in patients:
– aged 75 years or more (see section 4.2),
– with moderate or severe hepatic impairment (see section 4.2),
– with inflammatory bowel disease,
– MASH and BMI< 25 kg/m^2 (or BMI< 23 kg/m^2 for Asian population).
Use with caution in these patients.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Semaglutide delays gastric emptying and could potentially influence the absorption of concomitantly administered oral medicinal products. However, no clinically relevant effect on the rate of gastric emptying was observed with semaglutide 2.4 mg, probably due to a tolerance effect. Semaglutide should be used with caution in patients receiving oral medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption.

Warfarin and other coumarin derivatives

Semaglutide did not change overall exposure or C_{max} of R- and S-warfarin following a single dose of warfarin (25 mg), and the pharmacodynamic effects of warfarin as measured by the international normalised ratio (INR) were not affected in a clinically relevant manner. However, cases of decreased INR have been reported during concomitant use of acenocoumarol and semaglutide. Upon initiation of semaglutide treatment in patients on warfarin or other coumarin derivatives, frequent monitoring of INR is recommended.

Paracetamol

Semaglutide delays the rate of gastric emptying as assessed by paracetamol pharmacokinetics during a standardised meal test. Paracetamol $AUC_{0\text{-}60min}$ and C_{max} were decreased by 27% and 23%, respectively, following concomitant use of semaglutide 1 mg. The total paracetamol exposure ($AUC_{0\text{-}5h}$) was not affected. No clinically relevant effect on paracetamol was observed with semaglutide. No dose adjustment of paracetamol is necessary when administered with semaglutide.

Oral contraceptives

Semaglutide is not anticipated to decrease the effectiveness of oral contraceptives. It did not change the overall exposure of ethinylestradiol and levonorgestrel to a clinically relevant degree, when an oral contraceptive combination medicinal product (0.03 mg ethinylestradiol/0.15 mg levonorgestrel) was co-administered with semaglutide. Exposure of ethinylestradiol was not affected; an increase of 20% was observed for levonorgestrel exposure at steady state. C_{max} was not affected for any of the compounds.

Atorvastatin

Semaglutide did not change the overall exposure of atorvastatin following a single dose administration of atorvastatin (40 mg). Atorvastatin C_{max} was decreased by 38%. This was assessed not to be clinically relevant.

Digoxin

Semaglutide did not change the overall exposure or C_{max} of digoxin following a single dose of digoxin (0.5 mg).

Metformin

Semaglutide did not change the overall exposure or C_{max} of metformin following dosing of 500 mg twice daily over 3.5 days.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with semaglutide (see section 4.5).

Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). There are limited data from the use of semaglutide in pregnant women. Therefore, semaglutide should not be used during pregnancy. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, semaglutide should be discontinued. Semaglutide should be discontinued at least 2 months before a planned pregnancy due to the long half-life (see section 5.2).

Breast-feeding

In lactating rats, semaglutide was excreted in milk. A risk to a breast-fed child cannot be excluded. Semaglutide should not be used during breast-feeding.

Fertility

The effect of semaglutide on fertility in humans is unknown. Semaglutide did not affect male fertility in rats. In female rats, an increase in oestrous length and a small reduction in number of ovulations were observed at doses associated with maternal body weight loss (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Semaglutide has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness can be experienced mainly during the dose escalation period (see section 4.8). Driving or use of machines should be done cautiously if dizziness occurs.

Patients with type 2 diabetes

If semaglutide is used in combination with a sulfonylurea or insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions during treatment with semaglutide in the phase 3 clinical trial in MASH (ESSENCE, see section 5.1) were gastrointestinal disorders including nausea (36.1%), diarrhoea (26.8%), constipation (22.1%), and vomiting (18.5%), and fatigue (see section 'Description of selected adverse reactions').

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 lists adverse reactions identified with semaglutide. The frequencies presented are the highest if difference is observed in reporting between the phase 3 clinical trial in MASH (ESSENCE, see section 5.1), weight management phase 3a trials (STEP 1-4) and post-marketing reports.

Adverse reactions are listed by MedDRA system organ class and frequency. Frequency categories are defined as: Very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Adverse reactions

MedDRA system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Immune system disorders				Anaphylactic reaction		
Metabolism and nutrition disorders		Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes[a]				
Nervous system disorders	Headache[a,b]	Dizziness[b] Dysaesthesia[a,c] Dysgeusia[b,c]				
Eye disorders		Diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[a]			Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)[a,d]	
Cardiac disorders		Hypotension	Orthostatic hypotension Increased heart rate[a,c]			
Gastrointestinal disorders	Vomiting[a,b] Diarrhoea[a,b] Constipation[a,b] Nausea[a,b] Abdominal pain[b,c]	Gastritis[b,c] Gastroesophageal reflux disease[b] Dyspepsia[b] Eructation[b] Flatulence[b] Abdominal distension[b] Delayed gastric emptying Gastroenteritis Increased lipase[c]	Acute pancreatitis[a] Increased amylase[c]			Intestinal obstruction[c,d,e]
Hepatobiliary disorders		Cholelithiasis[a]				
Skin and subcutaneous disorders		Hair loss[a]		Angioedema		
General disorders and administration site conditions	Fatigue[b,c]	Injection site reactions[c]				

a) See description of selected adverse reactions below
b) Mainly seen in the dose-escalation period
c) Grouped preferred terms
d) From post-marketing reports with other marketed semaglutide products
e) Grouped term covering PTs Intestinal obstruction, ileus, small intestinal obstruction

Description of selected adverse reactions

Gastrointestinal adverse reactions
The events were most frequently reported during dose escalation. In ESSENCE, nausea occurred in 36.1% of patients when treated with semaglutide (12.4% for placebo), diarrhoea in 26.8% (12.2% for placebo) and vomiting in 18.5% (5.6% for placebo). Most events were mild to moderate in severity

and of short duration. Constipation occurred in 22.1% of patients treated with semaglutide (7.8% for placebo) and was mild to moderate in severity and of longer duration.
In ESSENCE, the gastrointestinal events led to permanent treatment discontinuation in 1.6% of patients treated with semaglutide.
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, over the 68 weeks trial period, nausea occurred in 43.9% of patients when treated with semaglutide (16.1% for placebo), diarrhoea in 29.7% (15.9% for placebo) and vomiting in 24.5% (6.3% for placebo). Most events were mild to moderate in severity and of short duration. Constipation occurred in 24.2% of patients treated with semaglutide (11.1% for placebo) and was mild to moderate in severity and of longer duration. In patients treated with semaglutide, median duration of nausea was 8 days, vomiting 2 days, diarrhoea 3 days, and constipation 47 days.

According to data from the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, patients with moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min/1.73m^2) may experience more gastrointestinal effects when treated with semaglutide.

Patients with gastroparesis may experience more serious or severe gastrointestinal effects when treated with semaglutide.

Acute pancreatitis
The frequency of acute pancreatitis reported in ESSENCE was 0.4% for semaglutide and 0.5% for placebo.
The frequency of adjudication-confirmed acute pancreatitis reported in the weight management phase 3a clinical trials with semaglutide 2.4 mg was 0.2% for semaglutide and < 0.1% for placebo, respectively. In SELECT, the cardiovascular outcomes trial, the frequency of acute pancreatitis confirmed by adjudication was 0.2% for semaglutide and 0.3% for placebo.

Acute gallstone disease/Cholelithiasis
In ESSENCE, cholelithiasis was reported in 1.4% of patients treated with semaglutide and in 0.8% of patients treated with placebo.
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, cholelithiasis was reported in 1.6% and led to cholecystitis in 0.6% of patients treated with semaglutide. Cholelithiasis and cholecystitis was reported in 1.1% and 0.3%, respectively, of patients treated with placebo.

Headache
In ESSENCE, headache was reported in 8% of patients with semaglutide and in 6.3% of patients treated with placebo.
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, headache was reported in 12.8% of patients treated with semaglutide and in 8.7% of patients treated with placebo.

Hair loss
In ESSENCE, hair loss was reported in 1.6% of patients treated with semaglutide and in 0.5% of patients treated with placebo.
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, hair loss was reported in 2.5% of patients treated with semaglutide and in 1% of patients treated with placebo. The events were mainly of mild severity and most patients recovered while on continued treatment. Hair loss was reported more frequently in patients with a greater weight loss (≥ 20%).

Increased heart rate
In ESSENCE, a mean increase of 2 beats per minute (bpm) at week 72 from a baseline mean of 75 bpm was observed in patients treated with semaglutide. The proportions of patients with a maximum increase from baseline ≥ 10 bpm at any timepoint during the on-treatment period were 43.3% in the semaglutide 2.4 mg group vs 50.4% in the placebo group.
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, a mean increase of 3 bpm from a baseline mean of 72 bpm was observed in patients treated with semaglutide. The proportions of subjects with an increase in pulse from baseline ≥ 10 bpm at any timepoint during the on-treatment period were 67% in the semaglutide group vs. 50.1% in the placebo group.

Immunogenicity
Consistent with the potentially immunogenic properties of medicinal products containing proteins or peptides, patients may develop antibodies following treatment with semaglutide. In ESSENCE, the proportion of patients testing positive for anti-semaglutide antibodies at any time post-baseline was low (0.4%).
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, the proportion of patients testing positive for anti-semaglutide antibodies at any time post-baseline was low (2.9%) and no patients had anti-semaglutide neutralising antibodies or anti-semaglutide antibodies with endogenous GLP-1 neutralising effect at end-of-trial. During treatment, high semaglutide concentrations might have lowered the sensitivity of the assays, hence the risk of false negatives cannot be excluded. However, in subjects testing positive for antibodies during and after treatment, the presence of antibodies was transient and with no apparent impact on efficacy and safety.

Dysaesthesia
In ESSENCE, events related to a clinical picture of altered skin sensation such as paraesthesia, hyperaesthesia, pain of skin, sensitive skin, dysaesthesia and burning skin sensation were reported in 2.9% of patients treated with semaglutide and 1.5% of patients treated with placebo.
In the weight management phase 3a trials with semaglutide 2.4 mg, events related to a clinical picture of altered skin sensation were reported in 2.1% of patients treated with semaglutide 2.4 mg and 1.2% of patients treated with placebo.
In both clinical development programmes, the events were mild to moderate in severity and most patients recovered while on continued treatment.

Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes
In ESSENCE, clinically significant hypoglycaemia (< 3.0 mmol/L) was observed in 6.1% (0.068 events/patient year) of patients treated with semaglutide compared with 5% (0.12 events/patient year) of patients treated with placebo. Severe hypoglycaemia (requiring external assistance for recovery) was reported with semaglutide in 2.2% of patients (0.015 events/patient year) and with placebo in 0.5% of patients (0.003 events/patient year).
In a phase 3a trial in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes (STEP 2), clinically significant hypoglycaemia was observed in 6.2% (0.1 events/patient year) of subjects treated with semaglutide compared with 2.5% (0.03 events/patient year) of subjects treated with placebo. Hypoglycaemia with semaglutide was seen both with and without concomitant use of sulfonylurea. One episode (0.2% of subjects, 0.002 events/patient year) was reported as severe in a subject not concomitantly treated with a sulfonylurea. The risk of hypoglycaemia was increased when semaglutide was used with a sulfonylurea.

Diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes
A 2-year clinical trial investigated semaglutide 0.5 mg and 1 mg vs. placebo in 3 297 patients with type 2 diabetes, with high cardiovascular risk, long duration of diabetes and poorly controlled blood glucose. In this trial, adjudicated events of diabetic retinopathy complications occurred in more patients treated with semaglutide (3%) compared to placebo (1.8%). This was observed in insulin-treated patients with known diabetic retinopathy. The treatment difference appeared early and persisted throughout the trial.
In ESSENCE, retinal disorders were reported by 3.1% of patients treated with semaglutide and 4.1% of patients treated with placebo. Few patients reported diabetic retinopathy (1.1%, and 1.4%, respectively).
In a phase 3a trial in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes (STEP 2), retinal disorders were reported by 6.9% of patients treated with semaglutide 2.4 mg, 6.2% of patients treated with semaglutide 1 mg, and 4.2% of patients treated with placebo. The majority of events were reported as diabetic retinopathy (4%, 2.7%, and 2.7%, respectively) and non-proliferative retinopathy (0.7%, 0%, and 0%, respectively).

Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)

Results from several large epidemiological studies suggest that exposure to semaglutide in adults with type 2 diabetes is associated with an approximately two-fold increase in the relative risk of developing NAION, corresponding to approximately one additional case per 10 000 person-years of treatment.

Paediatric population

Semaglutide has not been studied in children and adolescents below 18 years with MASH.

In a clinical trial conducted in adolescents of 12 years to below 18 years with obesity or overweight with at least one weight-related comorbidity, 133 patients were exposed to semaglutide. The trial duration was 68 weeks.
Overall, the frequency, type and severity of adverse reactions in the adolescents were comparable to that observed in the adult population. Cholelithiasis was reported in 3.8% of patients treated with semaglutide and 0% of patients treated with placebo.
No effects on growth or pubertal development were found after 68 weeks of treatment.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Overdose with semaglutide may be associated with gastrointestinal disorders which could lead to dehydration. In the event of overdose, the patient should be observed for clinical signs and appropriate supportive treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

Semaglutide is a GLP-1 analogue with 94% sequence homology to human GLP-1. Semaglutide acts as a GLP-1 receptor agonist that selectively binds to and activates the GLP-1 receptor, the target for native GLP-1. GLP-1 receptors are widely distributed throughout the body (e.g. pancreas, kidney, brain, heart, vasculature, immune system and lung); however, they have not been detected on liver cells.

The liver-specific mechanism of action is multifactorial and thought to be mediated through improvement in metabolic factors, including weight loss, improved glucose and lipid metabolism, and reduced inflammation. Semaglutide affects gene pathways of both inflammation and fibrosis, consequently positively changing the proteomic pattern of an individual with MASH. Moreover, semaglutide lowers liver fat deposition.

Semaglutide lowers body weight through reduced appetite and thereby reduced energy intake. In addition, semaglutide reduces the preference for high-fat foods.

Furthermore, semaglutide reduces blood glucose levels in a glucose-dependent manner by stimulating insulin secretion and lowering glucagon secretion when blood glucose levels are high. The mechanism of blood glucose lowering also involves a minor delay in gastric emptying in the early postprandial

phase. During hypoglycaemia, semaglutide diminishes insulin secretion and does not impair glucagon secretion.

Semaglutide has a beneficial effect on blood lipid levels and results in lower systolic blood pressure and reduced inflammation. Furthermore, animal studies have shown that semaglutide attenuates the development of atherosclerosis and has an anti-inflammatory action in the cardiovascular system.

Pharmacodynamic effects

MASH disease activity
Semaglutide improves components of the MASH disease activity by reducing steatosis, inflammation and ballooning assessed by histology. Additionally, semaglutide reduces liver steatosis assessed by transient elastography (TE) using Controlled Attenuation Parameter (CAP) and Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF).
Improvements in the levels of alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) have also been observed.

Liver fibrosis
Semaglutide decreases liver stiffness assessed by TE and reduces the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score and the levels of the pro-peptide of type III collagen biomarker (Pro-C3).

Fasting lipids
Semaglutide compared to placebo lowered fasting triglyceride concentration by 17% and improved HDL concentration by 4.7%.

Glucose and insulin sensitivity
In patients with MASH and type 2 diabetes, semaglutide reduced HbA1c by 1.1% compared with placebo (0%).
In patients with MASH without type 2 diabetes, the estimated reduction in homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was greater with semaglutide (-32.5%) than with placebo (-0.5%).

Glucose-dependent insulin and glucagon secretion
Semaglutide lowers high blood glucose concentrations by stimulating insulin secretion and lowering glucagon secretion in a glucose-dependent manner. With semaglutide, the insulin secretion rate in patients with type 2 diabetes was comparable to that of healthy subjects.
During induced hypoglycaemia, semaglutide compared with placebo did not alter the counter regulatory responses of increased glucagon and did not impair the decrease of C-peptide in patients with type 2 diabetes.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of semaglutide have been evaluated in one phase 3 trial (ESSENCE) in adult patients with MASH and F2 or F3.

ESSENCE is a 240-week, randomised, multicentre, double-blind, parallel-group trial. Enrolled patients had a baseline or recent liver biopsy showing clinically significant metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), defined as MASH with F2 or F3 and non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS) ≥ 4 with a score of 1 or more in steatosis, lobular inflammation and hepatocyte ballooning. Efficacy determination was based on the effect of semaglutide on resolution of steatohepatitis (defined as a NAS of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis (According to NASH CRN)) with no worsening of liver fibrosis (fibrosis is graded on the NASH CRN fibrosis scale from 0 to 4) and on at least one stage improvement in liver fibrosis (defined as ≥ 1 grade improvement on the NASH CRN fibrosis scale) with no worsening of steatohepatitis (defined as no increase from baseline in NAS score for ballooning, inflammation, or steatosis), on post-baseline liver biopsies collected at 72 weeks.

A total of 800 patients randomised to semaglutide (534 patients) or placebo (266 patients) in a 2 to 1 ratio were included in the interim analysis at week 72. Of these, 31.3% had MASH and F2 and 68.8% had MASH and F3 as assessed at baseline. The mean age was 56 years and 25.3% were above 65 years. 57.1% were female. The mean BMI was 34.6 kg/m^2, 6.6% had BMI< 25, 72.8% had BMI≥ 30 and 55.9% had type 2 diabetes. The baseline value for liver stiffness assessed by TE (geom. mean) was 11.5 kPa, for ELF score (median) 9.9, for FIB-4 (median) 1.6, for ALT (geom. mean) 56.8 units/L and for AST (geom. mean) 46.6 units/L.

At week 72, semaglutide was superior to placebo in inducing resolution of steatohepatitis with no worsening of liver fibrosis, in inducing improvement in liver fibrosis with no worsening of steatohepatitis, as well as resolution of steatohepatitis with improvement in liver fibrosis (see Table 3). Treatment with semaglutide also resulted in a greater and sustained weight loss and improvements in non-invasive liver-related tests compared with placebo at week 72 (see Table 3).

Efficacy was observed regardless of age, gender, race and ethnicity, as well as baseline fibrosis stage, hepatic function, BMI, presence of type 2 diabetes and level of renal function.

Table 3 ESSENCE: Results at week 72

	semaglutide 2.4 mg	**placebo**
Full analysis set (N)	534	266
Resolution of steatohepatitis and no worsening of liver fibrosis[1]		
Proportion (%) of responders[2]	62.9	34.3
Difference (%-point) from placebo[3] [95% CI]	28.6 [21.1; 36.2]*	-
Improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis[4]		
Proportion (%) of responders[2]	36.8	22.4
Difference (%-point) from placebo[3] [95% CI]	14.4 [7.5; 21.3]*	-
Resolution of steatohepatitis and improvement in liver fibrosis[5]		
Proportion (%) of responders[2]	32.7	16.1
Difference (%-point) from placebo[3] [95% CI]	16.5 [10.2; 22.8]*	-
Body weight		
Baseline (kg)	95.4	97.6
Change (%) from baseline[6]	-10.5	-2.0
Difference (%-point) from placebo[6] [95% CI]	-8.5 [-9.5; -7.4]*	-
Liver stiffness assessed by TE		
Number of patients at baseline[7]	417	216
Baseline (kPa)[8]	11.5	11.6
Change (%) from baseline[6]	-31.1	-13.5
Relative difference (%) from placebo[6] [95% CI]	-20.4 [-25.9; -14.4]	-
ELF score		
Baseline	10.0	10.0
Change from baseline[6]	-0.57	0.01
Difference from placebo[6] [95% CI]	-0.57 [-0.68; -0.47]	-
ALT		
Baseline (units/L)[8]	57.1	56.4
Change (%) from baseline[6]	-52.1	-22.2
Relative difference (%) from placebo[6] [95% CI]	-38.5 [-43.4; -33.1]	-
AST		
Baseline (units/L)[8]	46.9	45.9
Change (%) from baseline[6]	-44.9	-17.1
Relative difference (%) from placebo[6] [95% CI]	-33.5 [-37.9; -28.9]	-

ALT: alanine transaminase, AST: aspartate aminotransferase, ELF: enhanced liver fibrosis, TE: transient elastography

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

[1]Resolution of steatohepatitis is defined as a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Activity Score (NAS) of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis (According to non-alcoholic steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN)). Fibrosis is graded on the NASH CRN fibrosis scale from 0 to 4.

[2]Missing observations were imputed with multiple imputation (MI) based on unconditional reference.
[3] Estimated with a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis status.
[4]Improvement in fibrosis is defined as ≥ 1 grade improvement on the NASH CRN fibrosis scale. No worsening of steatohepatitis is defined as no increase from baseline in NAS score for ballooning, inflammation, or steatosis.
[5]Resolution of steatohepatitis is defined as an NAS of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis (According to NASH CRN). Improvement in fibrosis is defined as ≥ 1 grade improvement on the NASH CRN fibrosis scale.
[6]Estimated using an ANCOVA model using multiple imputation based on unconditional reference.
[7] Patients from sites with available equipment
[8] Geometric mean

Cardiovascular safety
As based on the findings of the randomised, double-blind, placebo-controlled, event driven SELECT trial which included 17 604 patients with established cardiovascular disease and BMI≥27 kg/m^2,there is no sign of any detrimental cardiovascular safety issue with a hazard ratio (HR) of 0.80, [0.72; 0.90] [95% CI]), for major adverse cardiovascular events (MACE), defined as a composite endpoint consisting of cardiovascular death (including undetermined cause of death), non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. Each component contributed to the reduction of MACE.

Paediatric population

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

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Compared to native GLP-1, semaglutide has a prolonged half-life of around 1 week making it suitable for once-weekly subcutaneous administration. The principal mechanism of protraction is albumin binding, which results in decreased renal clearance and protection from metabolic degradation. Furthermore, semaglutide is stabilised against degradation by the DPP-4 enzyme.

Absorption

The average semaglutide steady state concentration following subcutaneous administration of the semaglutide maintenance dose was approximately 80 nmol/L in patients with MASH and F2 or F3 based on data from a phase 3a trial, where 90% of patients had average concentrations between 52 nmol/L and 122 nmol/L. The steady state exposure of semaglutide increased proportionally with doses from 0.25 mg up to 2.4 mg once weekly. Steady state exposure was stable with time as assessed up to week 72. Similar exposure was achieved with subcutaneous administration of semaglutide in the abdomen, thigh, or upper arm. The absolute bioavailability of semaglutide was 89%.

Distribution

The mean volume of distribution of semaglutide following subcutaneous administration in patients with MASH and F2 or F3 was approximately 13.7 L. Semaglutide was extensively bound to plasma albumin (> 99%).

Biotransformation

Prior to excretion, semaglutide is extensively metabolised through proteolytic cleavage of the peptide backbone and sequential beta-oxidation of the fatty acid side chain. The enzyme neutral endopeptidase (NEP) was identified as one of the active metabolic enzymes.

Elimination

The primary excretion routes of semaglutide-related material are via the urine and faeces. Approximately 3% of the absorbed dose was excreted in the urine as intact semaglutide.
The clearance of semaglutide in patients with MASH and F2 or F3 was approximately 0.05 L/h. With an elimination half-life of approximately 1 week, semaglutide will be present in the circulation for approximately 7 weeks after the last dose of 2.4 mg.

Special populations

Elderly
Age had no effect on the pharmacokinetics of semaglutide based on data from phase 2 and phase 3 trials including patients 18–80 years of age.

Gender, race and ethnicity
Gender (494 female, 326 male), race (White and other (641 patients), Asian (179 patients)) and ethnicity (Hispanic or Latino (137 patients), non-Hispanic or -Latino (683 patients)) had no effect on the pharmacokinetics of semaglutide based on data from phase 2 and phase 3 trials.

Body weight
Body weight had an effect on the exposure of semaglutide. Higher body weight was associated with lower exposure; a 20% difference in body weight between individuals will result in an approximate 19% difference in exposure. The 2.4 mg weekly dose of semaglutide provided adequate systemic exposures over the body weight range of 42.7−206 kg.

Renal impairment
Renal impairment did not impact the pharmacokinetics of semaglutide in a clinically relevant manner. This was shown with a single dose of 0.5 mg semaglutide for patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe or patients in dialysis) compared with patients with normal renal function. This was also shown for patients with MASH and mild to moderate renal impairment based on data from phase 2 and phase 3 trials.

Hepatic impairment
Hepatic impairment did not have any impact on the exposure of semaglutide. The pharmacokinetics of semaglutide were evaluated in patients with different degrees of hepatic impairment (mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), severe (Child-Pugh C)) and compared with patients with normal hepatic function in a study with a single dose of 0.5 mg semaglutide.

Liver fibrosis
The stage of liver fibrosis (F1 to F4c) did not have any effect on the exposure of semaglutide based on data from phase 2 and phase 3 trials.

Diabetes status
Type 2 diabetes did not have any impact on the exposure of semaglutide based on data from phase 2 and phase 3 trials.

Immunogenicity
Development of anti-semaglutide antibodies when treated with semaglutide occurred infrequently (see section 4.8) and the response did not appear to influence semaglutide pharmacokinetics.

Paediatric population

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

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

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

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium phosphate, dihydrate
Propylene glycol
Phenol
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Before use: 3 years.
After first use: 6 weeks. Store below 30 °C or in a refrigerator (2 °C to 8 °C).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Keep away from the cooling element.
Do not freeze.

Keep the pen cap on when the pen is not in use in order to protect it from light.

For storage conditions after first use of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

1.5 mL or 3 mL glass cartridge (type I glass) closed at the one end with a rubber plunger (chlorobutyl) and at the other end with an aluminium cap with a laminated rubber sheet (bromobutyl/polyisoprene) inserted. The cartridge is assembled into a disposable pre-filled pen made of polypropylene, polyoxymethylene, polycarbonate and acrylonitrile butadiene styrene.

Pack size of 1 pre-filled pen and 4 disposable NovoFine Plus needles.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Kayshild should not be used if it does not appear clear and colourless.
The pen should not be used if it has been frozen.

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

The pen is for multi-use. It contains four (4) doses. After having injected the 4 doses, there might still be solution left in the pen despite having administered correctly. Any solution left is insufficient for a dose and the pen should be disposed of.

The patient should be advised to discard the injection needle in accordance with local requirements after each injection and store the Kayshild pen without an injection needle attached. This may prevent blocked needles, contamination, infection, leakage of solution and inaccurate dosing.

The pen is for use by one person only.

Kayshild can be administered with 30G, 31G and 32G disposable needles up to a length of 8 mm.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/26/2019/001
EU/1/26/2019/002
EU/1/26/2019/003
EU/1/26/2019/004
EU/1/26/2019/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

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

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle 1
DK-4400 Kalundborg
Denmark

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
France

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

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

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;

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

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
Post-authorisation efficacy study (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) In order to confirm the efficacy and safety of semaglutide in adults with non-cirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) with moderate to advanced liver fibrosis (fibrosis stages F2 to F3), the MAH shall submit the final results of NN9931-4553 (ESSENCE), a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled study.	31 Dec 2029

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kayshild 0.25 mg solution for injection in pre-filled pen
semaglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each pre-filled pen contains 1 mg semaglutide in 1.5 mL (0.68 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment), water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
FlexTouch
1 pen and 4 disposable needles (1 pen = 4 doses)

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

Read the package leaflet before use.

Use Kayshild once a week

Write the weekday you choose to inject

I injected my weekly dose on the below dates

Open here

Lift here

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Do not store the pen with a needle attached.
For use by one person only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
After the first use of the pen, store below 30 °C or in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pen cap on in order to protect from light.
Discard pen 6 weeks after first use.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/26/2019/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kayshild 0.25 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Kayshild 0.25 mg injection
FlexTouch
semaglutide
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1.5 mL
(4 doses)

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kayshild 0.5 mg solution for injection in pre-filled pen
semaglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each pre-filled pen contains 2 mg semaglutide in 3 mL (0.68 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment), water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
FlexTouch
1 pen and 4 disposable needles (1 pen = 4 doses)

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

Read the package leaflet before use.

Use Kayshild once a week

Write the weekday you choose to inject

I injected my weekly dose on the below dates

Open here

Lift here

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Do not store the pen with a needle attached.
For use by one person only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
After the first use of the pen, store below 30 °C or in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pen cap on in order to protect from light.
Discard pen 6 weeks after first use.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/26/2019/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kayshild 0.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Kayshild 0.5 mg injection
FlexTouch
semaglutide
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL
(4 doses)

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kayshild 1 mg solution for injection in pre-filled pen
semaglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each pre-filled pen contains 4 mg semaglutide in 3 mL (1.34 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment), water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
FlexTouch
1 pen and 4 disposable needles (1 pen = 4 doses)

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

Read the package leaflet before use.

Use Kayshild once a week

Write the weekday you choose to inject

I injected my weekly dose on the below dates

Open here

Lift here

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Do not store the pen with a needle attached.
For use by one person only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
After the first use of the pen, store below 30 °C or in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pen cap on in order to protect from light.
Discard pen 6 weeks after first use.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/26/2019/003

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kayshild 1 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Kayshild 1 mg injection
FlexTouch
semaglutide
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL
(4 doses)

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kayshild 1.7 mg solution for injection in pre-filled pen
semaglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each pre-filled pen contains 6.8 mg semaglutide in 3 mL (2.27 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment), water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
FlexTouch
1 pen and 4 disposable needles (1 pen = 4 doses)

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

Read the package leaflet before use.

Use Kayshild once a week

Write the weekday you choose to inject

I injected my weekly dose on the below dates

Open here

Lift here

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Do not store the pen with a needle attached.
For use by one person only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
After the first use of the pen, store below 30 °C or in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pen cap on in order to protect from light.
Discard pen 6 weeks after first use.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/26/2019/004

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kayshild 1.7 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Kayshild 1.7 mg injection
FlexTouch
semaglutide
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL
(4 doses)

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kayshild 2.4 mg solution for injection in pre-filled pen
semaglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each pre-filled pen contains 9.6 mg semaglutide in 3 mL (3.2 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment), water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
FlexTouch
1 pen and 4 disposable needles (1 pen = 4 doses)

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

Read the package leaflet before use.

Use Kayshild once a week

Write the weekday you choose to inject

I injected my weekly dose on the below dates

Open here

Lift here

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Do not store the pen with a needle attached.
For use by one person only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
After the first use of the pen, store below 30 °C or in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pen cap on in order to protect from light.
Discard pen 6 weeks after first use.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/26/2019/005

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kayshild 2.4 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Kayshild 2.4 mg injection
FlexTouch
semaglutide
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

subcutaneous use
once weekly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL
(4 doses)

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Kayshild 0.25 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 0.5 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 1 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 1.7 mg solution for injection in pre-filled pen
Kayshild 2.4 mg solution for injection in pre-filled pen
semaglutide

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

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

What is in this leaflet

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

1. What Kayshild is and what it is used for

Kayshild is a medicine that contains the active substance semaglutide. It is used in combination with diet and exercise to treat adults with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). It is used in adults who have moderate to advanced liver fibrosis (scarring) without cirrhosis (severe, irreversible scarring). MASH is a condition where fat builds up in the liver, which can result in inflammation, liver damage and development of scar tissue.

The active substance in Kayshild, semaglutide, is similar to a natural hormone called glucagon-like peptide-1 (GLP-1). In the liver it reduces liver damage, likely due to improvements in metabolic factors, such as weight loss, improved blood sugar and lipid levels and lessening of inflammation.

2. What you need to know before you use Kayshild

Do not use Kayshild
- if you are allergic to semaglutide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Kayshild.

The use of Kayshild is not recommended if you:
- have type 1 diabetes,

- have severely reduced kidney function,
- have moderately or severely reduced liver function and MASH,
- have severe heart failure,
- have diabetic eye disease (retinopathy).

There is little experience with Kayshild in patients:
- of 75 years and older,
- with moderately or severely reduced liver function,
- with inflammatory bowel disease,
- with MASH and a body mass index (BMI) of less than 25 kg/m^2 (or a BMI less than 23 kg/m^2 for Asian people).

Please consult your doctor if one of the above applies to you.

If you know that you are due to have surgery where you will be under anaesthesia (sleeping), please tell your doctor that you are taking Kayshild.

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

- **Inflammation of the pancreas**
  If you have severe and ongoing pain in the stomach area (see section 4) – see a doctor straight away as this could be a sign of inflamed pancreas (acute pancreatitis).

- **People with type 2 diabetes**
  Kayshild cannot be used as a substitute for insulin. Do not use Kayshild in combination with other medicines that contain GLP-1 receptor agonists (such as liraglutide, dulaglutide, exenatide or lixisenatide).

- **Low blood sugar (hypoglycaemia)**
  Taking a sulfonylurea or an insulin with Kayshild might increase the risk of getting low blood sugar levels (hypoglycaemia). Please see section 4 for the warning signs of low blood sugar levels. Your doctor may ask you to test your blood sugar levels. This will help your doctor decide if the dose of the sulfonylurea or insulin needs to be changed to reduce the risk of low blood sugar.

- **Diabetic eye disease (retinopathy)**
  If you have diabetic eye disease and are using insulin, this medicine may lead to a worsening of your vision, and this may require treatment. Fast improvements in blood sugar control may lead to a temporary worsening of diabetic eye disease. If you have diabetic eye disease and experience eye problems while taking this medicine, talk to your doctor.

- **Sudden changes to your eyesight**
  If you notice a sudden loss of vision or rapidly worsening eyesight during treatment with this medicine, immediately contact your doctor for advice. This may be caused by a very rare side effect called non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) (see section 4: 'Serious side effects'). Your doctor may refer you for an eye examination and you may have to stop treatment with this medicine.

- **Patients with delayed stomach emptying (gastroparesis)**
  If you have slow (delayed) stomach emptying (called gastroparesis), use of Kayshild may lead to serious or severe gastrointestinal adverse events. Talk to your doctor before using Kayshild.

Children and adolescents

The safety and efficacy of Kayshild in children and adolescents below 18 years of age have not been studied and Kayshild is not recommended for use in this population.

Other medicines and Kayshild
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

In particular, tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using medicines containing the following:
- Warfarin or other similar medicines taken by mouth to reduce blood clotting (oral anti-coagulants). When you start treatment with e.g. warfarin or similar medicines, frequent blood testing to determine the ability of your blood to clot may be required.

Pregnancy and breast-feeding
This medicine should not be used during pregnancy, as it is not known if it may affect your unborn child. Therefore, it is recommended to use contraception while using this medicine. If you wish to become pregnant, you should stop using this medicine at least two months in advance. If you become or are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby when using this medicine, talk to your doctor straight away, as your treatment will need to be stopped.

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

Driving and using machines
Kayshild is unlikely to affect your ability to drive and use machines. Some patients may feel dizzy when taking Kayshild mainly during the first 4 months of treatment (see section 4). If you feel dizzy, be extra careful while driving or using machines. If you need any further information, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

People with type 2 diabetes
If you use this medicine in combination with a sulfonylurea or insulin, low blood sugar (hypoglycaemia) may occur which may reduce your ability to concentrate. Avoid driving or using machines if you get any signs of low blood sugar. See section 2, 'Warnings and precautions' for information on increased risk of low blood sugar and section 4 for the warning signs of low blood sugar. Talk to your doctor for further information.

Kayshild contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use Kayshild

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

How much to use
The recommended dose is 2.4 mg once weekly.
Your treatment will start at a low dose, which will be gradually increased over 16 weeks of treatment.
- When you first start using Kayshild, the starting dose is 0.25 mg once weekly.
- Your doctor will instruct you to gradually increase your dose every 4 weeks until you reach the recommended dose of 2.4 mg once weekly.
- Once you reach the recommended dose of 2.4 mg, do not increase this dose further.
- In case you are feeling very bothered by sickness (nausea) or by being sick (vomiting) talk with your doctor about delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved.

Usually, you will be told to follow the table below.

Dose escalation	Weekly dose
Week 1–4	0.25 mg
Week 5–8	0.5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1.7 mg
From week 17	2.4 mg

Your doctor will assess your treatment on a regular basis.

How Kayshild is given
Kayshild is given as an injection under the skin (subcutaneous injection). Do not inject it into a vein or muscle.
- The best places to give the injection are the front of your upper arm, upper legs or stomach.
- Before you use the pen for the first time, your doctor, pharmacist or nurse will show you how to use it.

Detailed instructions on how to use the pen are on the other side of this leaflet.

People with type 2 diabetes
Tell your doctor if you have type 2 diabetes. Your doctor may adjust the dose of your diabetes medicines to prevent you from getting low blood sugar.

When to use Kayshild
- You should use this medicine once a week and if possible, on the same day each week.
- You can give yourself the injection at any time of the day – regardless of meals.

If necessary, you can change the day of your weekly injection of this medicine as long as it has been at least 3 days since your last injection. After selecting a new dosing day, continue with once a week dosing.

If you use more Kayshild than you should
Talk to your doctor straight away. You may get side effects such as feeling sick (nausea), being sick (vomiting) or have diarrhoea, which may cause dehydration (loss of fluids).

If you forget to use Kayshild
If you forgot to inject a dose and:
- it is 5 days or less since you should have used Kayshild, use it as soon as you remember. Then inject your next dose as usual on your scheduled day.
- it is more than 5 days since you should have used Kayshild, skip the missed dose. Then inject your next dose as usual on your next scheduled day.

Do not use a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using Kayshild
Do not stop using this medicine without talking to your doctor.

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

4. Possible side effects

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

Serious side effects

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Complications of diabetic eye disease (diabetic retinopathy). If you have diabetes you should inform your doctor if you experience eye problems, such as changes in vision, during treatment with this medicine.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Inflamed pancreas (acute pancreatitis). Signs of inflamed pancreas may include severe and long-lasting pain in your stomach, the pain may move to your back. You should see your doctor immediately if you experience such symptoms.

Rare (may affect up to 1 in 1 000 people)
- Severe allergic reactions (anaphylactic reactions, angioedema). You should seek immediate medical help and inform your doctor straight away if you get symptoms such as breathing difficulty, swelling, light-headedness, fast heartbeat, sweating and loss of consciousness or rapid swelling under the skin in areas such as the face, throat, arms and legs, which can be life threatening if throat swelling blocks the airway.

Very rare (may affect up to 1 in 10 000 people)
- A medical condition of the eye called non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), which may cause loss of vision to one of your eyes without any pain. You should immediately contact your doctor if you notice sudden or gradually worsening eyesight (see section 2: 'Sudden changes to your eyesight').

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- Bowel obstruction. A severe form of constipation with additional symptoms such as stomach ache, bloating, vomiting etc.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- headache
- feeling sick (nausea)
- being sick (vomiting)
- diarrhoea
- constipation
- stomach pain
- feeling weak or tired

– these are mainly seen during dose escalation and usually go away over time.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- feeling dizzy
- upset stomach or indigestion
- burping
- gas (flatulence)
- bloating of the stomach
- inflamed stomach ('gastritis') – the signs include stomach-ache, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting)
- reflux or heartburn – also called 'gastro-oesophageal reflux disease'
- gallstones
- hair loss
- injection site reactions
- change in skin sensation
- a delay in the emptying of the stomach
- increase of pancreatic enzymes (such as lipase) shown in blood tests
- inflammation of the stomach and gut (gastroenteritis)
- low blood pressure
- change in the way food or drink tastes

- low blood sugar (hypoglycaemia) in patients with type 2 diabetes.

The warning signs of low blood sugar may come on suddenly. They can include: cold sweat, cool pale skin, headache, fast heartbeat, feeling sick (nausea) or very hungry, changes in vision, feeling sleepy or weak, feeling nervous, anxious or confused, difficulty concentrating or shaking.
Your doctor will tell you how to treat low blood sugar and what to do if you notice these warning signs.
Low blood sugar is more likely to happen if you also take a sulfonylurea or insulin. Your doctor may reduce your dose of these medicines before you start using this medicine.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- fast heartbeat
- increase of pancreatic enzymes (such as amylase) shown in blood tests
- feeling dizzy or lightheaded on standing or sitting up because of a drop in blood pressure.

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

5. How to store Kayshild

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the pen and carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Before opening
Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Keep away from the cooling element.

During use
- You can keep the pen for 6 weeks when stored at a temperature below 30 °C or in a refrigerator (2 °C – 8 °C) away from the cooling element. Do not freeze Kayshild and do not use it if it has been frozen.
- When you are not using the pen, keep the pen cap on in order to protect from light.

Do not use this medicine if you notice that the solution is not clear and colourless.

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

6. Contents of the pack and other information

What Kayshild contains
- The active substance is semaglutide.

  Kayshild 0.25 mg solution for injection
  Each pre-filled pen contains 1 mg semaglutide in 1.5 mL (0.68 mg/mL).

  Kayshild 0.5 mg solution for injection
  Each pre-filled pen contains 2 mg semaglutide in 3 mL (0.68 mg/mL).

  Kayshild 1 mg solution for injection
  Each pre-filled pen contains 4 mg semaglutide in 3 mL (1.34 mg/mL).

Kayshild 1.7 mg solution for injection
Each pre-filled pen contains 6.8 mg semaglutide in 3 mL (2.27 mg/mL).

Kayshild 2.4 mg solution for injection
Each pre-filled pen contains 9.6 mg of semaglutide in 3 mL (3.2 mg/mL).

- The other ingredients are disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment), water for injections. See also section 2 'Kayshild contains sodium' for information on sodium.

What Kayshild looks like and contents of the pack
Kayshild is a clear and colourless solution for injection in a pre-filled pen.

Each pre-filled pen contains four (4) doses. After having injected the 4 doses, there might still be solution left in the pen despite having administered correctly. Any solution left is insufficient for a dose and the pen should be disposed of.

Pack size: 1 pre-filled pen and 4 disposable NovoFine Plus needles.

Marketing Authorisation Holder
Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

Manufacturer
Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
France

This leaflet was last revised in

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

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

Instructions on how to use Kayshild

Before you begin using your once-weekly Kayshild pen, **always read these instructions carefully,** and talk to your doctor, nurse or pharmacist about how to inject Kayshild correctly.

Kayshild pen is a dial-a-dose pen that **contains four of your prescribed doses of Kayshild, corresponding to four times of once-weekly use.**

Please use the table inside the lid of the carton to keep track of how many injections you have taken and how many doses remain in your pen.

Kayshild comes in five different pen variants, each containing one of the following prescribed doses of semaglutide:

0.25 mg | **0.5 mg** | **1 mg** | **1.7 mg** | **2.4 mg**

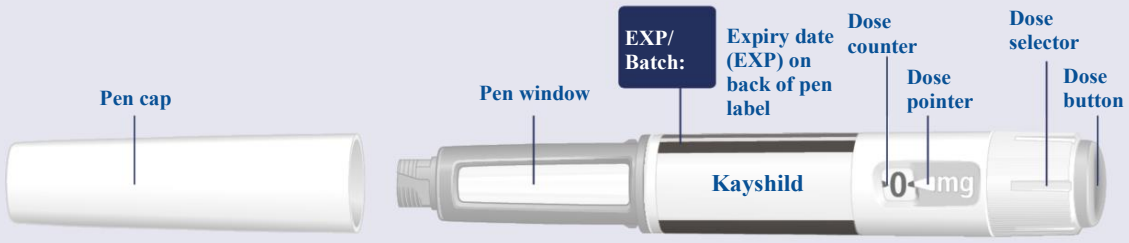
Always start by checking your pen label to make sure that it contains your prescribed dose of Kayshild.

Your pen is designed to be used with 30G, 31G, and 32G disposable needles up to a length of 8 mm.

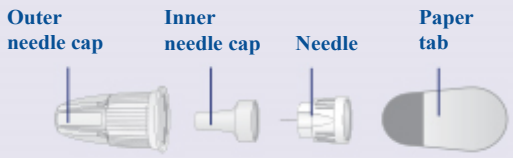
The pack contains:
- Kayshild pen
- 4 NovoFine Plus needles
- Package leaflet

Kayshild pen (example)

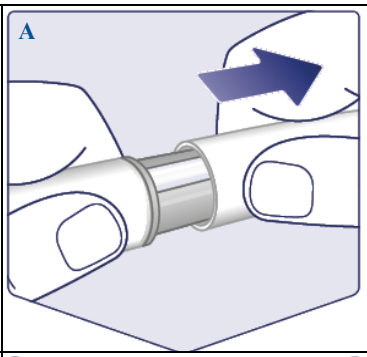
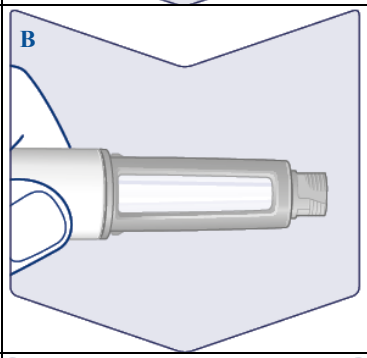
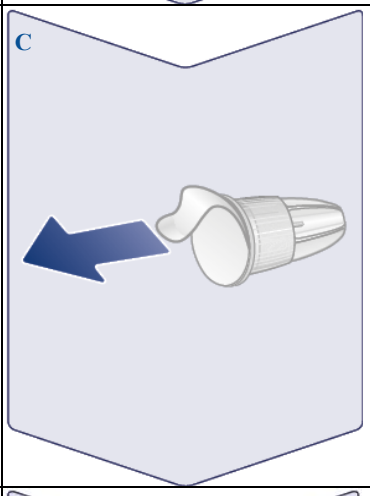
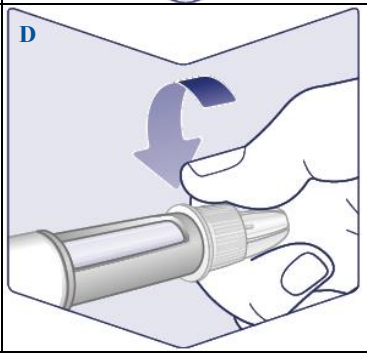
Please note: Your pen may differ in size and your pen label may differ in colour from the example shown in the pictures.
These instructions apply to all Kayshild pens.



NovoFine Plus needle (example)



1. Prepare your pen with a new needle

Check the name and dose of your pen to make sure that it contains your prescribed dose of Kayshild. **Pull off the pen cap.** (See figure A).	
Check that the solution in your pen is clear and colourless. Look through the pen window. If Kayshild looks cloudy or coloured, do not use the pen. (See figure B).	
Always use a new needle for each injection. **Take a needle** when you are ready to take your injection. Check the paper tab and the outer needle cap for damages. If you see any damage, this could affect sterility. Dispose of it and use a new needle. **Tear off the paper tab.** (See figure C).	
Push the needle straight onto the pen. Turn until it is on tight. (See figure D).	

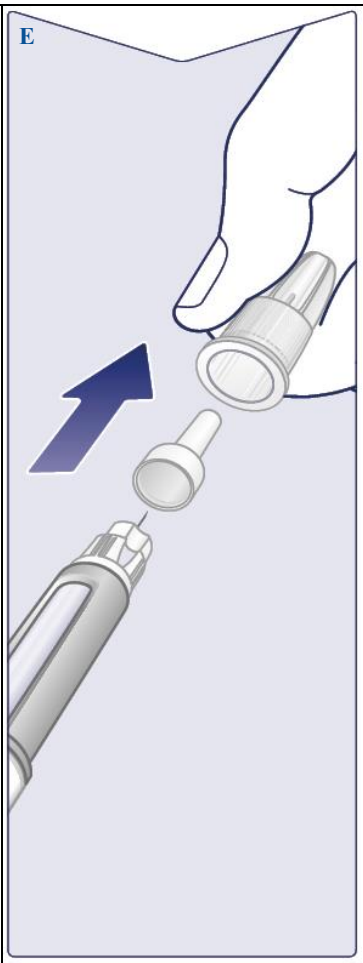
The needle is covered by two caps. You must remove both caps. If you forget to remove both caps you will not inject any Kayshild.

Pull off the outer needle cap and keep it for later. You will need it to safely remove the needle from the pen after the injection.

Pull off the inner needle cap and dispose of it. A drop of Kayshild may appear at the needle tip. You must still check the Kayshild flow if you use a new pen for the first time. See **'Check the flow with each new pen'.**

Never use a bent or damaged needle. For more information about needle handling, see **'About your needles'** below these instructions.

(See figure E).



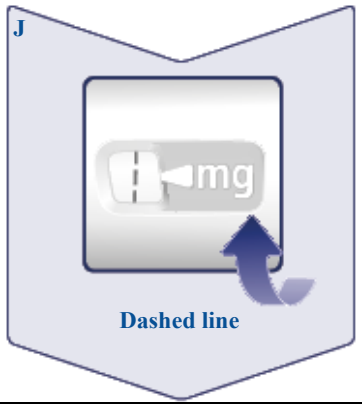
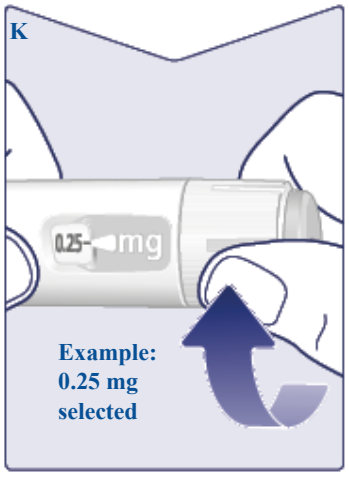
Check the flow with each new pen

If your Kayshild pen is already in use, go to **'2 Set your dose'.**
Only check the Kayshild flow before your **first injection with each new pen.**
Turn the dose selector until you see the flow check symbol (▪ ▪ ▬).

(See figure F).



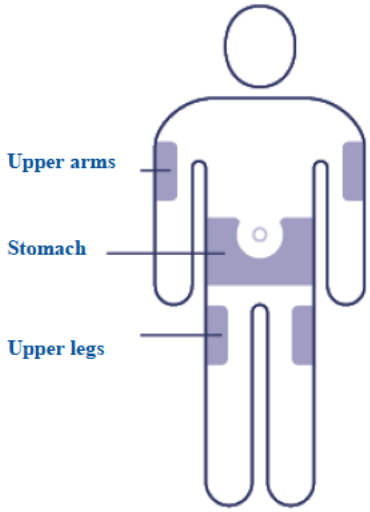
Make sure that the flow check symbol lines up with the dose pointer. (See figure G).	G 
Check the flow	
Hold the pen with the needle pointing up. **Press and hold in the dose button** until the dose counter returns to 0. The 0 must line up with the dose pointer. A drop of Kayshild should appear at the needle tip. This drop indicates that your pen is ready for use. If a drop does not appear, check the flow again. **This should only be done twice.** If there is still no drop, **change the needle and check the flow once more.** **Do not use the pen** if a drop of Kayshild still does not appear. (See figure H).	H 
2. Set your dose	

Turn the dose selector until the **dose counter stops,** and it **shows your prescribed dose.** (See figure I).	I 
The dashed line ( ) in the dose counter will guide you to your dose. The dose selector clicks differently when turned forward, backwards or past your dose. You will hear a 'click' every time you turn the dose selector. Do not set the dose by counting the number of clicks you hear. (See figure J).	J 
When your prescribed dose lines up with the dose pointer, you have selected your dose. In this picture, the dose 0.25 mg is shown as an example. If the dose counter stops before you reach your prescribed dose, see the section **'Do you have enough Kayshild?'** below these instructions. (See figure K).	K 

Choose your injection site

Choose upper arms, upper legs or stomach (keep a 5 cm distance from your belly button).

You may inject in the same body area each week, but make sure it is not in the same spot as used the last time.

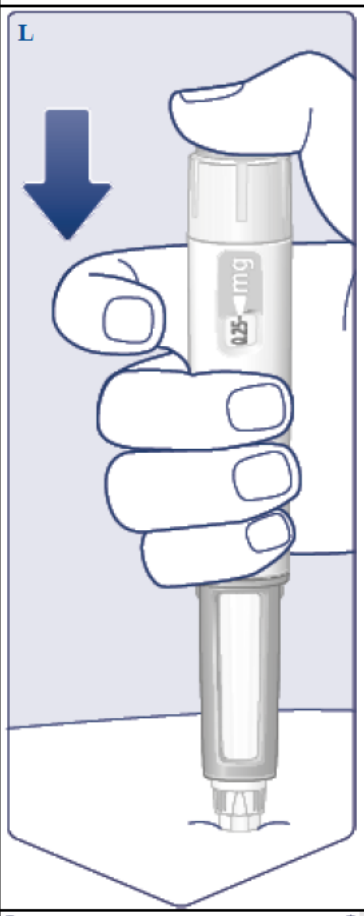


3. Inject your dose

Insert the needle into your skin.

Make sure you can see the dose counter. Do not cover it with your fingers. This could interrupt the injection.

(See figure L).

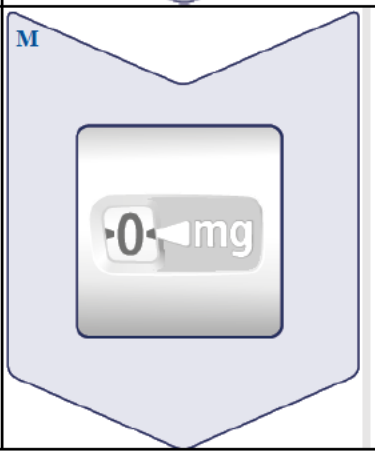


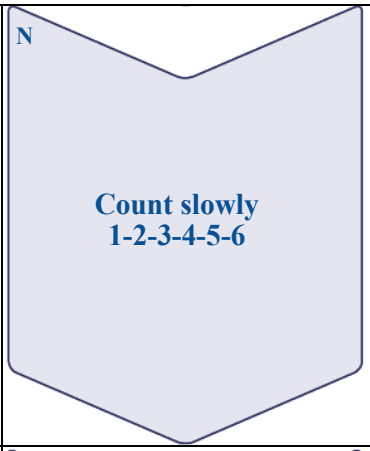
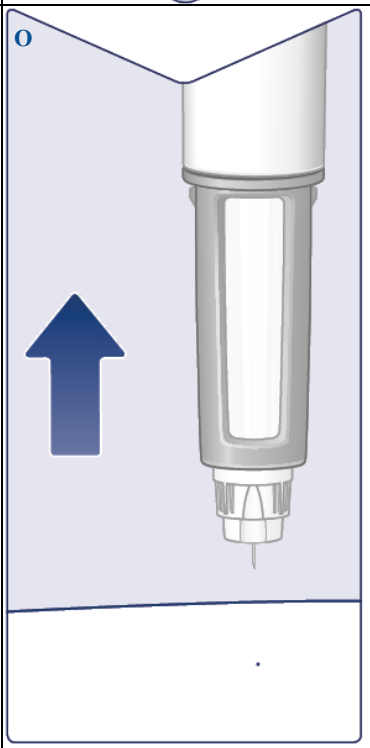
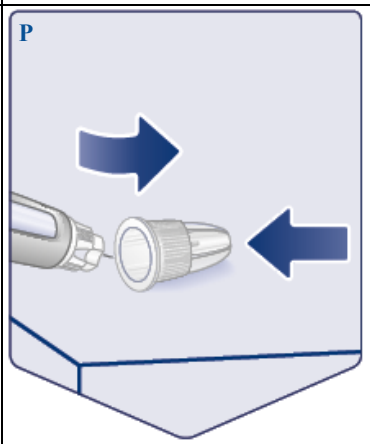
Press and hold down the dose button until the dose counter shows ·0· .

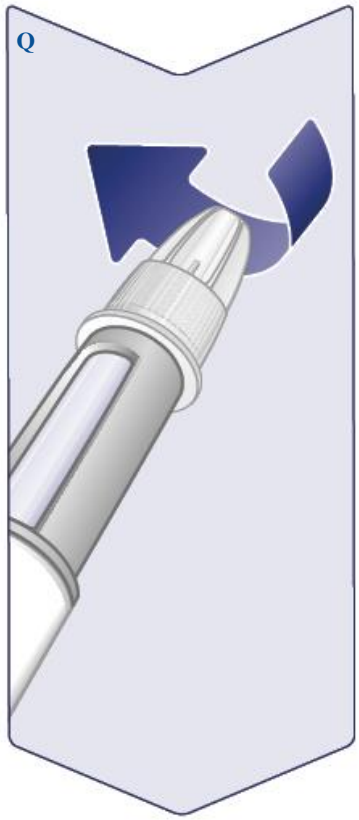
(See figure M).

Keep pressing the dose button with the needle in your skin and slowly count to 6. The ·0· must line up with the dose pointer. You may hear or feel a click when the dose counter returns to ·0· .

(See figure N).



	
Remove the needle from your skin. If the needle is removed earlier, a stream of Kayshild may come from the needle tip and the full dose will not be delivered. If blood appears at the injection site, press lightly on the area to stop the bleeding. You may see a drop of Kayshild at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose. (See figure O).	
4. After your injection	
Lead the needle tip into the outer needle cap on a flat surface without touching the needle or the outer needle cap. **Once the needle is covered,** carefully push the outer needle cap completely on. (See figure P).	

Unscrew the needle and dispose of it carefully as instructed by your doctor, nurse, pharmacist or local authorities. **Never try to put the inner needle cap back on the needle.** You may stick yourself with the needle. **Always dispose of the needle immediately after each injection** to prevent blocked needles, contamination, infection and inaccurate dosing. **Never store your pen with the needle attached.** (See figure Q).	
Put the pen cap on your pen after each use to protect Kayshild from light. (See figure R).	
When the pen is empty, dispose of the pen without a needle on as instructed by your doctor, nurse, pharmacist or local authorities. The pen cap and the empty carton can be disposed of in your household waste.	
About your needles	

How to identify a blocked or damaged needle

- If -0- does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, you may have used a blocked or damaged needle.
- In this case, you have **not** received any Kayshild – even though the dose counter has moved from the original dose that you have set.

How to handle a blocked needle

Change the needle as instructed in **'1. Prepare your pen with a new needle'** and go to **'2. Set your dose'.**

Caring for your pen

Treat your pen with care. Rough handling or misuse may cause inaccurate dosing.
If this happens, you might not get the intended effect of Kayshild.

- See the back of this leaflet to read the storage conditions for your pen.
- **Do not inject Kayshild that has been exposed to direct sunlight.**
- **Do not subject Kayshild to frost and never inject Kayshild that has been frozen.** Dispose of the pen.
- **Do not drop your pen** or knock it against hard surfaces.
- **Do not try to refill your pen.** Once empty, it must be disposed of.
- **Do not try to repair your pen** or pull it apart.
- **Do not expose your pen to dust, dirt or liquid.**
- **Do not wash, soak or lubricate your pen.** It may be cleaned with a mild detergent on a moistened cloth.

Do you have enough Kayshild?

If the dose counter stops before you reach your prescribed dose, there is not enough Kayshild left for a full dose. Dispose of the pen and use a new Kayshild pen.



Important information

- **Only inject one dose of Kayshild once weekly.** If you do not use your Kayshild as prescribed, you may not get the intended effect of this medicine.
- If you use more than one type of injectable medicine, it is very **important to check the name and dose** of your pen label **before use.**
- **Do not use this pen without help if you have poor eyesight and cannot follow these instructions.** Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Kayshild pen.
- Always keep pen and needles **out of sight and reach of others, especially children.**
- **Never share** your pen or your needles with other people.
- **Needles are for single use only. Never reuse your needles** as it may lead to blocked needles, contamination, infection and inaccurate dosing.
- Caregivers must **be very careful when handling used needles** to prevent accidental needle stick injuries and infection.

Signature Page for [redacted]

Approval	[redacted]

Signature Page for [redacted]

Company Core Data Sheet

Wegovy®

CCDS

Text colour explanation

[redacted]

次頁以降CCDSは公表を省略する

Author

[redacted]

Novo Nordisk A/S

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

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

本邦で本申請時点において、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）を適応症とする同種同効品はない。

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

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
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 「効能又は効果」（案） 5
1.8.2.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 5
1.8.3 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠 8
1.8.3.1 「用法及び用量」（案） 8
1.8.3.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 8
1.8.4 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠 11
参考文献 19

略語一覧

ALT	:	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	:	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	:	Area under the curve（曲線下面積）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	Maximum concentration（最高血中濃度）
CRN	:	Clinical Research Network
CYP450	:	cytochrome P450（チトクロム P450）
DPP-4	:	Dipeptidyl peptidase 4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）
F	:	Fibrosis stage（肝線維化ステージ）
GLP-1	:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン）
HDL	:	High-density lipoprotein（高比重リポタンパク）
JAN	:	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals
LDL	:	Low-density lipoprotein（低比重リポタンパク）
MASH	:	Metabolic dysfunction associated steatohepatitis（代謝機能障害関連脂肪肝炎）
MASLD	:	Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）
MD	:	Multiple dose（複数回使用）
NAFLD	:	Non-alcoholic fatty liver diseases（非アルコール性脂肪性肝疾患）
NAS	:	NAFLD activity score
NASH	:	Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
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）
TNFα	:	Tumour necrosis factor α（腫瘍壊死因子 α）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
t_{max}	:	Time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
$t_{1/2}$	:	Elimination half-life（消失半減期）

臨床試験の表記：

ノボ ノルディスク社の開発プログラムは、プロジェクト固有の番号を用いて表記する：

- NN9931 = 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム
- NN9536 = 肥満症治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：ウゴービ）
- NN9535 = 2 型糖尿病治療薬としてのセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：オゼンピック）

NN9931 開発プログラムに含まれる臨床試験は、4 桁の試験番号で表記し、他の開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号と 4 桁の試験番号（例：NN9536-ABCD）で表記する。

脂肪性肝疾患の病名に関して、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪肝炎（NASH）からそれぞれ代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）及び代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）への用語の移行が開始されている[1]。移行期間中、ノボ ノルディスク社はこれらの用語を互換性のあるものとして使用する。本モジュールにおいては、治験時に係る情報について NASH におけるセマグルチドのこれまでの関連文書と合わせ、NAFLD 及び NASH を使用し、「効能又は効果」に係る情報については MASLD 及び MASH を使用する。

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

1.8.2 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」（案）

効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMI が 27kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・BMI が 35kg/m^2 以上

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

1.8.2.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

本剤の「効能又は効果」（案）は、セマグルチドの本適応症開発プログラムにおけるピボタル試験である第 3 相国際共同治験の 4553 試験の試験集団に従い設定した。4553 試験は Part 1 及び Part 2 から構成される検証的試験であり、日本人被験者が含まれ、目的は肝線維化ステージ F2 又は F3 の非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象として、Part 1 ではセマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝組織学的所見を改善させることを検証することであった。本試験の対象患者と「効能又は効果」（案）で記載する、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）におけるセマグルチド 2.4 mg 製剤の治療対象集団は、いずれも肝硬変（F4）を除く、中等度（F2）及び高度（F3）に進行した線維化を有する NASH 患者に限定され、設定する対象患者は一致している。2023 年、Delphi 法による国際的なコンセンサスプロセスにより、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の名称が改訂され[1]、NAFLD の新しい名称は、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）で、NASH の新しい名称は、代謝機能障害性脂肪肝炎（MASH）となった。MASH の病理組織学的診断基準に変更はなく、国際的な研究[2,3,4]に基づくと、NAFLD と MASLD の重複率は 98～99.8%であることが示されている。また、Japan Study Group of NAFLD（JSG-NAFLD）による国内の研究[5]に基づくと、日本においては従来の NAFLD 患者の 97%と MASLD 患者の 99%が一致していることが確認された。従って、この疾患名称の変更は、4553 試験に組み入れられた試験対象集団や臨床現場での疾患分類に影響を与えないと考えている。

現在の NAFLD/NASH 診療ガイドライン（2020 年）[6]では、肝線維化評価の Gold Standard は肝生検であると記載しているものの、侵襲性の高さや合併症のリスク、コストの面からすべての患者に対して肝生検を実施することや同一患者で繰り返し行うことは不可能とし、さらにサンプリングエラーや観察者間又は観察者内の診断のばらつきの問題が指摘されている。そのため本ガイドラインにおいては、NASH の診断の際に、血液バイオマーカーやスコアリングシステム、超音波エラストグラフィをはじめとした各種画像診断等の非侵襲的検査を活用することを推奨している。よって、効能又は効果（案）では、肝生検に基づく線維化ステージの記載ではなく、NASH・NAFLD の診療ガイド（2021）

[7,8]の記載を参考に、対応する線維化の程度で記載した。ノボ ノルディスク社は、セマグルチド 2.4 mg 製剤が、肝生検、又は（肝生検を行うことが適切ではないと判断された場合には）非侵襲的な検査により、MASH と診断された患者に対して適切に治療が行えるようにすることを意図して、効能又は効果に関連する注意の項を設定した。また、4553 試験では、BMI に関する組入れ基準は設定しておらず、Lean NASH（BMI が非アジア人で 25 kg/m^2 未満、アジア人で 23 kg/m^2 未満）の患者も含まれている。全体集団と Lean NASH の部分集団との間で、有効性において臨床的に意味のある違いは認められず、どちらの集団においても肝組織学的所見の改善をもたらすことが示唆された。また、副作用及び重篤な有害事象等についても、臨床的に意味のある違いは認められていないことから、Lean NASH の集団を含め忍容可能と考えた。ただし、4553 試験に組み入れられた患者の BMI の中央値は、33.6 kg/m^2 であり、19.0 kg/m^2 未満の患者は組み入れられなかったことから、効能又は効果に関連する注意の項に、臨床試験に組み入れられた患者の BMI 等の背景を含め、適切に適応患者を選択する旨の記載を入れることとした（1.8.4 項）。

4553 試験の Part 1 のプライマリーエンドポイントは「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」であり、72 週時点においてセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」のエンドポイントを達成した被験者（レスポンダー）の割合（推定値）は、プラセボ群（34.3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（62.9%）で統計的に有意に高かった。レスポンダーの割合の差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値は 28.65%（95%信頼区間：21.09; 36.21）〔p<0.0001（片側検定、名目有意水準 0.00225）〕であった。また、「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」のエンドポイントを達成した被験者（レスポンダー）の割合（推定値）は、プラセボ群（22.4%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（36.8%）で統計的に有意に高かった。レスポンダーの割合における差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値は 14.39%（95%信頼区間：7.51; 21.27）〔p<0.0001（片側検定、名目有意水準 0.00225）〕であった。結果として、セマグルチド 2.4 mg により臨床的に意味のある肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善が認められた（詳細は Module 2.5.4.3 及び Module 2.7.3.2 に示す）。また、本 4553 試験〔FAS（interim）〕の日本人集団において、プライマリーエンドポイントのレスポンダーの割合の群間差（セマグルチド 2.4 mg 群－プラセボ群）の推定値は、全集団における群間差の推定値と一貫していた（詳細は Module 2.7.3.3.6.3 及び Consistency report（Module 5.3.5.4）Section 3.2 に示す）。

安全性の評価においては、第 3 相試験 4553 試験（Part 1）、第 2 相試験 4296 試験、4492 試験及び臨床薬理試験 4381 試験を用いた。NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性プロファイルは、これまでにセマグルチドで報告されているプロファイルと一致しており、セマグルチド 2.4 mg について新たな安全性の懸念は認められなかった（詳細はModule 2.5.5 及び Module 2.7.4 に示す）。

結論として、セマグルチド 2.4 mg の投与による臨床的に意味のある肝組織学的所見の改善が認められ、安全性及び忍容性プロファイルは、既承認のセマグルチドで認められるものと同様であった。有効性及び安全性の結果の詳細は、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に提示する。

以上より、本剤の「効能又は効果」（案）を 1.8.2.1 項に記載したとおり設定した。

1.8.3 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 「用法及び用量」（案）

用法及び用量（案）は肥満症における用法及び用量と同様であり、変更はない。

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25 mg 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 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg の順に増量し、以降は 2.4 mg 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。

1.8.3.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

本剤の推奨用法及び用量は、ピボタル試験である第 3 相国際共同治験の 4553 試験における維持用量と同様であり、また既承認の「肥満症」の適応症の用法及び用量と同様である。本推奨用法及び用量は、第 3 相試験（4553 試験）の有効性、安全性の結果と共に、第 2 相用量設定試験（4296 試験）における有効性、安全性及び曝露量の総合的な評価に基づいて設定した（検討した用量の安全性については Module 2.7.4 で評価し、薬物動態ならびに選択した有効性パラメータ及び忍容性パラメータにおける曝露－反応解析については Module 2.7.2.3.1 及び Module 2.7.2.3.3 に示した）。本剤の推奨用法及び用量に関する詳細については、Module 2.7.3.4 に示す。

セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与は実施中の第 3 相試験（4553 試験）における維持用量である。この用量は、第 2 相用量設定試験（4296 試験）における有効性、安全性及び曝露量の総合的な評価に基づいて設定した。また、この用量は、1.0 mg までのセマグルチドの 2 型糖尿病治療薬としての開発プログラム（NN9535）（販売名：オゼンピック）及びセマグルチド 2.4 mg の肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）（販売名：ウゴービ）で得られた膨大なデータにより支持されている。

第 2 相用量設定試験（4296 試験）では、セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与を検討した。セマグルチド皮下投与の 2 型糖尿病の治療薬としての開発プログラム（NN9535）で得られた初期のデータから、血漿中セマグルチド濃度の変動により胃腸障害の副作用が増加する可能性が示唆されたため、4296 試験では 1 日 1 回皮下投与を選択した。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、低用量のセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与は、投与間隔が短いため、週 1 回皮下投与と比較して薬物動態プロファイルの変動が小さくなることが示唆された。したがって、4296 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曝露量を得るため、1 日 1 回の皮下投与を行った。

その後、セマグルチド 1 日 1 回皮下投与を検討した第 2 相試験（NN9535-4191）及び臨床薬理試験（NN9535-4215）を含むセマグルチドの 2 型糖尿病の治療薬としての開発プログラム（NN9535）で得られたデータからは、週 1 回投与と比較して 1 日 1 回投与で、胃腸障害に対する忍容性が良好であるという仮説は支持されなかった。セマグルチドを 1 日 1 回皮下投与した NN9535-4191 試験では、週 1 回皮下投与した第 3 相試験と比較して、胃腸障害の有害事象が認められた被験者の割合及び胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数が全体的に多かった。

このため、実施中の第 3 相試験（4553 試験）では週 1 回皮下投与を選択した。週 1 回皮下投与は、セマグルチドの薬物動態特性が週 1 回投与に適していること、及び消失半減期が約 1 週間であること

から支持される（Module 2.7.2.1.1.3.1）。また、4296 試験に用いた 1 日 1 回投与と比較して 4553 試験における週 1 回投与は、薬剤投与の負担を軽減することが期待された。

4553 試験で週 1 回投与を選択した後、第 2 相用量設定試験（4296 試験）における有効性、安全性及び曝露量の総合的な評価に基づいてセマグルチドの用量を設定した。

4296 試験では、セマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回投与群で肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合が最も高く、安全性プロファイルは許容できるものであった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.2〕。このことは、セマグルチドの用量と 72 週時点での肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失に対する効果との正の相関を示した探索的な用量－反応解析によりさらに支持された（Module 2.7.3.4.2）。

さらに、4296 試験に基づく曝露－反応解析によると、「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」を達成した被験者の割合はセマグルチドの曝露量の増加に伴って増加し、重症度を問わない胃腸障害の有害事象が認められた被験者の割合はセマグルチドの曝露量の増加に伴って増加したが、0.1 mg 及び 0.2 mg の曝露量では横ばいで、ほぼ一定であった〔Phase 2（4296）modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 5-10〕。このことから、忍容性プロファイルは許容できるものであり、曝露量範囲のうち低曝露量ではセマグルチド曝露量の増加に伴い効果が高くなることが示された。

したがって、第 3 相試験（4553 試験）には 4296 試験におけるセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与後の最高血中セマグルチド濃度（C_{max}）を超えない週 1 回投与を選択することが重要であると考えられた。4296 試験及び 4381 試験に基づく母集団薬物動態モデルにより、セマグルチドの最大曝露量が 0.4 mg 1 日 1 回投与後の曝露量に相当する週 1 回投与を選択した。このモデルから、維持用量である 2.4 mg の週 1 回投与により、定常状態における C_{max} は 4296 試験における 0.4 mg 1 日 1 回投与後の C_{max} と同程度になると予想された〔Phase 2（4296）modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 5-11〕。

セマグルチドの投与中は胃腸障害の発現が認められることから、4553 試験では、胃腸障害の副作用を軽減するため用量漸増法を用いて維持用量に到達させた。4296 試験及び 4381 試験では、用量を 4 週ごとに増量した場合、胃腸障害に対する忍容性は許容できるものであり、セマグルチド皮下投与の 2 型糖尿病治療薬としての開発プログラム（NN9535）及び肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）ならびに GLP-1 受容体作動薬においてこれまでに認められた結果と一貫していた。この経験に基づき、第 3 相試験（4553 試験）では固定用量（0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg）による用量漸増法を用い、16 週後に維持用量である 2.4 mg に達するまで 4 週ごとに増量した。第 3 相試験（4553 試験）に用いた用量漸増法は、肥満症治療薬としてウゴービで承認された用量漸増法と同じであった。

実施中の第 3 相試験（4553 試験）の結果から、72 週時点でプライマリーエンドポイントである「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の（1 ステージ以上の）改善」についてセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証され、安全性及び忍容性プロファイルは、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで認められるものと一致していた〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Section 6〕。

さらに、4553 試験及び 4296 試験に基づく曝露－反応解析により、無作為割り付けから 72 週までに肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴い増加することが示された

（図 2.7.3.4-1 及び図 2.7.3.4-2）。曝露－反応関係はすべてのサブグループで同様と考えられた〔Phase 3（Module 5.3.3.5）Appendix J、Figure 10-14 及び Figure 10-16〕。

種類及び重症度を問わない胃腸障害、嘔吐及び悪心を発現した被験者の割合は、曝露量の増加に伴い増加した。嘔吐については、セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において曝露－反応関係が横ばいになった〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）、Figure 7-6～Figure 7-8〕。

第 2 相試験（4296 試験）及び第 3 相試験（4553 試験）における有効性、安全性及び曝露量及び曝露反応解析の評価に基づき、4 週ごとの用量漸増法を用いたセマグルチド 2.4 mg は有効な用量であると考えられ、セマグルチドの既知の安全性プロファイルに対する予測できない安全性のシグナルは認められなかったことから、本適応症の推奨臨床用量として妥当であると考えた。また、2 型糖尿病治療薬としての開発プログラム（NN9535）及び肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）で得られたデータからも、本適応症に対するセマグルチド 2.4 mg の安全性及び曝露量が支持された。

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、日本における本適応症治療のために推奨される用法及び用量として 1.8.3.1 項に記載したとおり設定した。

1.8.4　「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）を参考に、関連する記載要領に基づき設定した。なお、現行の添付文書からの変更箇所については、下線（追加）もしくは斜体下線（記載場所の移動のみ等で変更を伴わない場合）で示した。

「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。］	代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）の治療を目的に本剤を投与する場合であっても、既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。
5.　効能又は効果に関連する注意 〈肥満症〉 5.1　本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。［17.1.1 参照］	本申請に係る適応症については、既承認の「肥満症」と区別し、効能又は効果に関連する注意を設定した。
〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉 5.2　本剤の肝疾患関連アウトカムの改善効果は検証されていない。［17.1.5 参照］	5.2　4553 試験の Part 1 で示された肝の組織学的な改善と肝疾患アウトカムとの関連が、現時点において確立しているとまでは言えないため、その旨を注意喚起するため記載した。
5.3　本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎の診断及び治療に精通した医師の下で、NASH Clinical Research Network（CRN）分類に基づく線維化ステージ F2 又は F3 の患者に投与すること。線維化ステージの判定にあたり、肝生検の実施が適切ではないと判断される場合には、非侵襲的な検査法に基づき判定することができる。	5.3　NAFLD/NASH診療ガイドライン（2020年）[6]において、肝生検の侵襲性の高さが指摘されていること等を踏まえ、診断及び治療に精通した医師の下で、個々の患者における肝生検に伴うリスク等を評価したうえで、肝生検の実施が適切ではないと判断される場合には、非侵襲的な検査に基づき診断できることとした。
5.4　非侵襲的な検査法に基づき線維化ステージを判定する場合、2 つ以上の検査法の結果等に基づき総合的に判定することが望ましい。また、非侵襲的な検査法に基づく線維化ステージの判定に係る不確実性及びそのリスクについて、患者に説明すること。［17.3.1 参照］	5.4　4553 試験の事前適格性基準で設定された各非侵襲的な検査と肝生検に基づく肝線維化ステージの比較を踏まえ検討した結果、現時点では単一の非侵襲的な検査に基づき肝線維化ステージを判定することには限界があると考え、診断時ならびに患者への情報提供に際しての注意喚起のため記載した。
5.5　本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎治療の基本である食事療法・運動療法と併用して投与すること。	5.5　MASH において、食事療法・運動療法は標準治療として位置づけられており、4553 試験に
5.6　「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の BMI 等の背景並び	

「使用上の注意」（案）	設定根拠
に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5 参照］	おいても当該治療と併用することを推奨していたため設定した。 5.6　本剤の投与に際しては、臨床試験の対象患者背景、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択することとした。その根拠を 1.8.2.2 項に記載した。
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。	7.1-7.3　MASH の治療を目的に本剤を投与する場合であっても、用法及び用量に変更はなく、同様の注意喚起が必要と考え、既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。
8.　重要な基本的注意 〈効能共通〉 *8.1*　本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。 単回使用（SD）製剤[16.1 参照] 複数回使用（MD）製剤[16.1.1 参照] *8.2*　急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.1、11.1.2 参照］ *8.3*　胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.1、11.1.2 参照］ *8.4*　下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。 *8.5*　本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2 参照］ *8.6*　胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。［11.1.3 参照］ *8.7*　本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。	8.1-8.14　MASH の治療を目的に本剤を投与する場合であっても、既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考え、〈効能共通〉とした。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
・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。 *8.8* 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。 *8.9* 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.3、11.1.1 参照］ *8.10* 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1 参照］ *8.11* 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。 *8.12* 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。 *8.13* 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。 *8.14* 2 型糖尿病を有する患者において 1.0mg を超えるセマグルチド（遺伝子組換え）皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。	
〈肥満症〉 8.15 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、3～4 ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。 〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉	8.15 既承認の「肥満症」のみに関連する重要な基本的注意を分けて示すこととした。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
8.16　本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に肝臓の状態（肝硬変の有無、肝酵素、肝硬度等）及び代謝関連指標（体重、血糖、血圧、脂質等）を確認して患者の状態を十分に観察すること。以下のような場合には、本剤の投与中止を検討すること。 ・3～4ヵ月間投与しても代謝関連指標及び肝酵素に改善が認められない場合 ・12ヵ月間投与しても肝臓の状態に改善が認められない場合 ・肝硬変等の疾患進行が認められた場合	8.16　本剤のMASHに対する効果は長期的に肝関連疾患だけでなく背景にある併発疾患（肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧等）への効果を含めて、総合的に評価する必要があると考える。ただし、本剤を一定期間投与してもセマグルチドの治療に反応が認められない患者に対し、漫然と本剤の使用を継続することは適切ではないと考え、臨床現場においては定期的に肝臓の状態を観察し、また、体重、血糖、血圧、脂質等を測定することで代謝性疾患の状態を観察して、患者の状態を評価することにより、本剤の投与継続・中止の判断を行うことが必要であると考え設定した。
9.　特定の背景を有する患者に関する注意 9.1　合併症・既往歴等のある患者 9.1.1　膵炎の既往歴のある患者 ［*8.2*、*8.3*、11.1.2参照］ 9.1.2　重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者 十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。 9.1.3　低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態 ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取者 ［*8.9*、11.1.1参照］ 9.1.4　腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者 腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。［11.1.4参照］ 9.1.5　全身麻酔又は深い鎮静下の患者 GLP-1受容体作動薬又はGIP/GLP-1受容体作動薬を投与中の患者において、術前の絶食指示を遵守したにもかかわらず、全身麻酔又は深い鎮静下で誤嚥が生じた症例が報告されている。本剤は胃内容排出遅延作用があり、胃内容物残留リスクが高まるおそれがある。 9.4　生殖能を有する者 2ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。［9.5参照］ 9.5　妊婦 妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。 動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットで約0.1倍、ウサギで約0.1倍、サルで約	9.1-9.8　MASHの治療を目的に本剤を投与する場合であっても、既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。

<table>
<tr><th>「使用上の注意」（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1.1～1.7 倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。［9.4 参照］
9.6　授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ラットで乳汁中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］</td><td></td></tr>
<tr><td>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></td><td>10.2　MASH の治療を目的に本剤を投与する場合であっても、既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>11.　4553 試験で得られた結果は、これまでの既承認の効能で得られた安全性プロファイルと一貫しており、MASH の治療を目的に本剤を投与する場合であっても、既承認の記載と同様の注意喚起が必要であると考えた。

副作用の発現頻度は、日本人患者を含む併せて 4 つの第 3 相試験（既承認の肥満症の適応症に係る 4382、4373 及び 4374 試験と MASH の適応症に係る 4553 試験）の成績に基づき更新した（Appendix1 参照）。</td></tr>
</table>

「使用上の注意」（案）	設定根拠

糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。
低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。［*8.9*、*8.10*、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.*5* 参照］

11.1.2　急性膵炎（0.3%）
嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［*8.2*、*8.3*、9.1.1 参照］

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

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

11.2　その他の副作用

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

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

11.2　副作用の発現頻度は、日本人患者を含む併せて 4 つの第 3 相試験（既承認の肥満症の適応症に係る 4382、4373 及び 4374 試験と MASH の適応症に係る 4553 試験）の成績に基づく（Appendix1 参照）。新たに「そう痒症」が追加され、「口内乾燥」及び「リパーゼ増加」については発現頻度が変更された。

なお、グループ化した事象名は以下のとおり。
- 腹痛
- 注射部位反応

「使用上の注意」（案）	設定根拠
14.　適用上の注意 単回使用（SD）製剤 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。 複数回使用（MD）製剤 14.1　薬剤投与前の注意 注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認した上で使用すること。 14.2　薬剤投与時の注意 14.2.1　投与時 （1）本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスで行っている。 （2）本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。 （3）1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。 14.2.2　投与部位 皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射箇所は毎回変更し、少なくとも前回の注射箇所より 2～3cm 離すこと。 14.2.3　投与経路 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 14.2.4　その他 （1）本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。 （2）　注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。 針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりに	14.　MASH の治療を目的に本剤を投与する場合であっても、SD 及び MD 製剤の両方において既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
より正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。 (3) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。	
15　その他の注意 15.2　非臨床試験に基づく情報 ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約0.5倍）で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。［*8.5* 参照］	15.　MASHの治療を目的に本剤を投与する場合であっても、既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。
20.　取扱い上の注意 単回使用（SD）製剤 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。 複数回使用（MD）製剤 使用開始後は遮光にて室温（冷蔵庫（2～8℃）も含む）に保管し、6週間以内に使用すること。	20.　MASHの治療を目的に本剤を投与する場合であっても、SD及びMD製剤の両方において既承認の記載と同様の注意喚起が必要と考えた。

参考文献

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023.
2. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. J Hepatol. 2024;80(2):e76-e7.
3. Younossi ZM, Paik JM, Stepanova M, Ong J, Alqahtani S, Henry L. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2024;80(5):694-701.
4. Song SJ, Lai JC, Wong GL, Wong VW, Yip TC. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? J Hepatol. 2024;80(2):e54-e6.
5. Kamada Y, Fujii H, Suzuki Y, Sawada K, Tatsuta M, Maeshiro T, et al. Clinical Characteristics of Steatotic Liver Disease Categories in a Large Cohort of Japanese Health Checkup Participants. Gastro Hep Adv. 2024;3(8):1148-56.
6. The Japan Society of Hepatology and Japanese Society of Gastroenterology. NAFLD/NASH clinical practice guideline 2020: Nankodo. 2021.
7. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28(5):528-62.
8. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatol Commun. 2020;4(4):478-92.

最新の添付文書を参照すること

**2026 年　3 月改訂（医薬品部会提出用）

日本標準商品分類番号	872499

	承認番号	販売開始
0.25mg	30500AMX00105000	2024 年 2 月
0.5mg	30500AMX00106000	
1.0mg	30500AMX00107000	
1.7mg	30500AMX00108000	
2.4mg	30500AMX00109000	

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24 ヵ月

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

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

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

Wegovy® Subcutaneous Injection SD

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

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤	ウゴービ皮下注 SD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品				
識別（カラー帯の色）	ライトグリーン	ディープピンク	ブラウン	クールブルー	チャコールグレー
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。				
pH	7.10～7.70				
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 1				

**4. 効能又は効果

〇肥満症
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
〇肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎
ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈肥満症〉

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

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

**5.2 本剤の肝疾患関連アウトカムの改善効果は検証されていない。［17.1.5 参照］
**5.3 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎の診断及び治療に精通した医師の下で、NASH Clinical Research Network（CRN）分類に基づく線維化ステージ F2 又は F3 の患者に投与すること。線維化ステージの判定にあたり、肝生検の実施が適切ではないと判断される場合には、非侵襲的な検査法に基づき判定することができる。
**5.4 非侵襲的な検査法に基づき線維化ステージを判定する場合、2 つ以上の検査法の結果等に基づき総合的に判定することが望ましい。また、非侵襲的な検査法に基づく線維化ステージの判定に係る不確実性及びそのリスクについて、患者に説明すること。［17.3.1 参照］
**5.5 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎治療の基本である食事療法・運動療法と併用して投与すること。
**5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の BMI 等の背景並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5 参照］

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[16.1参照]

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

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

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

8.5 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2参照]

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

8.7 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.8 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

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

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

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

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

8.13 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。2型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

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

〈肥満症〉

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

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

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

・3～4ヵ月間投与しても代謝関連指標及び肝酵素に改善が認められない場合

・12ヵ月間投与しても肝臓の状態に改善が認められない場合

・肝硬変等の疾患進行が認められた場合

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴のある患者

[8.2、8.3、11.1.2参照]

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

[8.9、11.1.1参照]

****9.1.4 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者**

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

****9.1.5 全身麻酔又は深い鎮静下の患者**

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

9.4 生殖能を有する者

2ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットで約0.1倍、ウサギで約0.1倍、サルで約1.1～1.7倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加[1)]、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加[2)]、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加[3) 4)]）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4参照]

9.6 授乳婦

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

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 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。［8.9、8.10、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5 参照］

11.1.2 急性膵炎（0.3%）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［8.2、8.3、9.1.1 参照］

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

［8.6 参照］

**11.1.4 イレウス（0.3%）

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

11.2 その他の副作用

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

注 1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物が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。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。［8.5 参照］

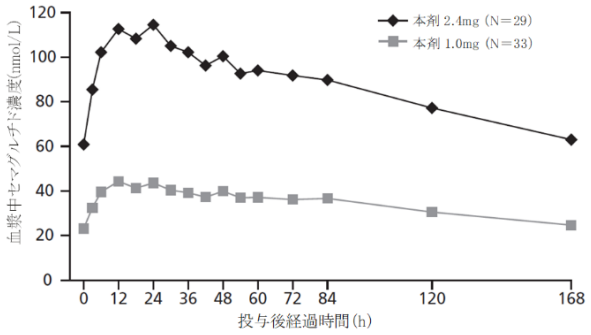
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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

用量	N	$AUC_{0\text{-}168h}$ (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

^{3}H でラベル化した本剤 0.5mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の β 酸化により代謝されると推定された[11)]。

本剤は、CYP 分子種に対して臨床上問題となる誘導（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5）あるいは阻害作用（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）を示さなかった[12) 13)]（外国人データ、*in vitro* 試験）。

16.5 排泄

^{3}H でラベル化した本剤 0.5mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、最大 56 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は 53.0%及び 18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は 3.12%であった[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	$AUC_{0\text{-}inf}$ 比の推定値［95%信頼区間］	C_{max} 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	$AUC_{0\text{-}inf}$ 比の推定値［90%信頼区間］	C_{max} 比の推定値［90%信頼区間］
軽度/正常（軽度：Child-Pugh 分類 A）	0.95［0.77；1.16］	0.99［0.80；1.23］
中等度/正常（中等度：Child-Pugh 分類 B）	1.02［0.93；1.12］	1.02［0.88；1.18］
重度/正常（重度：Child-Pugh 分類 C）	0.97［0.84；1.12］	1.15［0.89；1.48］

被験者数：正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例
注：比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、18 歳以上～65 歳未満の被験者に対する 65 歳以上～75 歳未満及び 75 歳以上の被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.98［0.96；1.01］及び 0.96［0.89；1.02］であった。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

本剤 1.0mg 又は 2.4mg の定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す[15)～18)]（外国人データ）。

経口薬	用量[a] mg 併用薬	用量[a] mg 本剤	対象	N	AUC[b]比[c] [90%信頼区間][e]	C_{max} 比[c] [90%信頼区間][e]	t_{max} 差[d] [90%信頼区間]
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ	500	1.0	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］
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ	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］
ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ	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］
ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ	0.03		2 型糖尿病	37	1.11［1.06；1.15］	1.04［0.98；1.10］	0.50［0.00；0.50］
ﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ	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］
ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ（ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ）	1500	1.0	肥満被験者	28	0.94［0.88；1.01］	0.77［0.67；0.88］	0.25［0.13；0.25］
	1500	2.4	肥満被験者	35	1.08［1.02；1.14］	0.94［0.82；1.07］	0.00［0.00；0.02］

注：a. 本剤：開始用量は 0.25mg。1.0mg の維持用量へは、0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回投与した後に増量し、2.4mg の維持用量へは 0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回、1.0mg を 4 回、1.7mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0mg を 4 回投与した後又は 2.4mg を 4 回投与した後に評価した。
併用薬：ﾜﾙﾌｧﾘﾝ、ｼﾞｺﾞｷｼﾝ、ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ及びﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙは単回投与、ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ（1 日 2 回、3.5 日）、ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ及びﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ（いずれも 1 日 1 回、8 日）は反復投与。
b. $AUC_{0\text{-}12h}$：ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ、$AUC_{0\text{-}168}$：S-及び R-ﾜﾙﾌｧﾘﾝ、$AUC_{0\text{-}120h}$：ｼﾞｺﾞｷｼﾝ、$AUC_{0\text{-}72h}$：ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ、$AUC_{0\text{-}24h}$：ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ及びﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ、$AUC_{0\text{-}5h}$：ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本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. ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙについては 95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肥満症〉

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

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有し、かつ BMI が 27.0kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症もしくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害[注 1)]を有する又は BMI が 35.0kg/m^2 以上の肥満症患者 401 例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、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された (p<0.0001、下表参照)。

	本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	86.1±11.9 (101例)	86.9±16.5 (199例)	90.2±15.1 (101例)
投与 68 週時の体重(kg)	77.8±13.9 (98例)	75.1±17.0 (193例)	88.6±15.5 (100例)
投与 68 週時までの体重変化率(%)	-9.9±7.8 (98例)	-13.4±8.6 (193例)	-1.9±5.9 (100例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-7.52 [-9.62 ; -5.43]	-11.06 [-12.88 ; -9.24]	-
5%以上体重減少達成割合 b)	72.4 (71/98)	82.9 (160/193)	21.0 (21/100)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	11.08 [5.53 ; 22.22]	21.72 [11.27 ; 41.86]	-

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

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

体重に関するその他の評価項目

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

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

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

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

平均値±標準偏差 (評価例数)

副作用は、本剤 2.4mg 群 108 例 (54.3%)、本剤 1.7mg 群 68 例 (68.0%)、プラセボ群 20 例 (19.8%) で報告された。主な副作用 (発現した被験者の割合 5%以上) は、本剤 2.4mg 群では便秘 24.1%、悪心 15.6%、下痢 13.1%、嘔吐 7.5%、食欲減退 6.5%、腹部不快感 6.0%、本剤 1.7mg 群では下痢 19.0%、便秘 18.0%、悪心 15.0%、腹部不快感 9.0%、嘔吐 8.0%、腹部膨満 7.0%、消化不良 6.0%、食欲減退 5.0%であった。プラセボ群では、発現した被験者の割合が 5%以上の副作用は認められなかった。

2 型糖尿病を有さない被験者では低血糖に関する有害事象は報告されなかった。2 型糖尿病を有する被験者では重大な又は血糖値確定 (56mg/dL 未満) 症候性低血糖[注2)] は報告されなかった [19)]。[5.1、11.1.1 参照]

注 2) 重大な低血糖 (米国糖尿病学会分類による) 又は低血糖症状を伴う血糖値 (血漿) が 56mg/dL 未満の低血糖。

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第 III 相試験)

BMI が 27.0kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群もしくは心血管系疾患を有する又は BMI が 30.0kg/m² 以上の被験者 1961 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した (本剤 2.4mg : 1306 例 (日本人 : 67 例)、プラセボ : 655 例 (日本人 : 33 例))。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

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

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

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

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

体重に関するその他の評価項目

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

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

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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/m^2 以上の被験者 1210 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg、本剤 1.0mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：404 例（日本人：42 例）、本剤 1.0mg：403 例（日本人：36 例）、プラセボ：403 例（日本人：47 例））。なお、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。
本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、本剤 1.0mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg へ、本剤 2.4mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

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

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

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

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

体重に関するその他の評価項目

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

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

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (404 例)	8.1±0.8 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-1.5±1.1 (376 例)	-1.7±1.2 (381 例)	-0.3±1.3 (374 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	155.7±41.5 (395 例)	152.7±40.9 (396 例)	157.9±42.1 (400 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-36.5±45.1 (367 例)	-37.9±45.9 (375 例)	-2.3±53.1 (370 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	130±14 (403 例)	130±13 (404 例)	130±13 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-3±15 (379 例)	-4±14 (387 例)	0±15 (376 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±9 (403 例)	80±9 (404 例)	80±9 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	-1±9 (379 例)	-2±9 (387 例)	-1±9 (376 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	177.0±42.5 (399 例)	175.1±38.8 (402 例)	175.4±40.8 (402 例)
	投与 68 週時まで の変化率(%)	-1.2±19.6 (372 例)	0.2±18.4 (380 例)	1.8±19.0 (373 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	196.74±136.93 (399 例)	177.67±111.72 (402 例)	181.70±105.21 (402 例)
	投与 68 週時まで の変化率(%)	-12.3±35.6 (372 例)	-14.0±40.5 (380 例)	1.7±57.3 (373 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 257 例（63.8%）、本剤 1.0mg 群 222 例（55.2%）、プラセボ群 129 例（32.1%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では悪心 33.3%、嘔吐 19.1%、下痢 16.9%、便秘 13.9%、食欲減退 9.4%、消化不良 5.7%、腹部膨満 5.5%、本剤 1.0mg 群では悪心 31.8%、下痢 17.9%、嘔吐 12.2%、便秘 10.0%、食欲減退 7.0%、消化不良 5.5%、プラセボ群では下痢 7.7%、悪心 6.7%であった。
重大な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖は、本剤 2.4mg 群で 23 例（5.7%）51 件、本剤 1.0mg 群で 22 例（5.5%）29 件、プラセボ群で 12 例（3.0%）18 件報告された[21]。［11.1.1 参照］

17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

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

注 1）11906 例（67.6%）が心筋梗塞の既往のみ、3134 例（17.8%）が脳卒中の既往のみ、777 例（4.4%）が末梢動脈疾患のみ、及び 1437 例（8.2%）が 2 つ以上の心血管系疾患の既往を有していた。
注 2）ベースライン時において高血圧を合併していた患者は 14392 例（81.8%）、脂質異常症を合併していた患者は 5157 例（29.3%）であった。

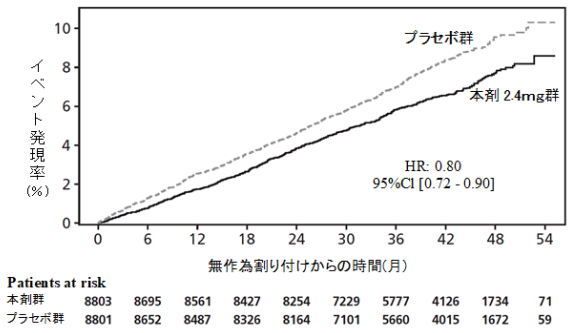
試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は週 1 回 0.24mg[注3)]で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。
注 3）本邦で承認された用法・用量の初回投与量は 0.25mg である。

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

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

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

累積発現率プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の発現までの時間



体重に関する評価項目の結果を下表に示す。

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

平均値±標準偏差（評価例数）

重篤な副作用は、本剤 2.4mg 群で 253 例(2.87%)、プラセボ群で 214 例(2.43%)に認められた。主な重篤な副作用(発現した被験者の割合 0.15%以上)は、本剤 2.4mg 群では胆石症 0.18%、急性胆嚢炎 0.15%、下痢 0.15%、プラセボ群では急性胆嚢炎 0.18%であった。また、重篤な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 3 例 3 件、プラセボ群で 1 例 1 件に認められた。
なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象(治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19 に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象)のみを収集した[22]。[11.1.1 参照]

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

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

NASH CRN 分類に基づく肝線維化ステージが 2 又は 3、NAS(non-alcoholic fatty liver disease Activity Score)が 4 以上かつ脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性のいずれのスコアも 1 以上（病理専門医による中央評価に基づく）の被験者 1197 例を無作為割り付けし、本剤 2.4mg 又はプラセボを投与した〔本剤群:802 例（日本人:95 例）及びプラセボ群:395 例（日本人:46 例)〕。なお、組み入れられた被験者の BMI 中央値は 33.6kg/m^2 であり、19.0kg/m^2 未満の被験者は組み入れられなかった。本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。
主要評価項目は、72 週時点の「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」が認められた被験者の割合及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」が認められた被験者の割合であり、少なくともどちらか 1 つの評価項目で優越性が示されれば試験成功と判断することとされた。無作為割り付けされた最初の 800 例〔本剤群:534 例（日本人:78 例）及びプラセボ群:266 例（日本人:38 例)〕を対象とした中間解析の結果、両方の主要評価項目でプラセボに対する本剤の優越性が示された（下表参照)。

	本剤群 (534 例)	プラセボ群 (266 例)
肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の達成割合（%）[a]	62.9	34.3
プラセボ群との群間差［95%信頼区間］、p 値[b,c]	28.6［21.1;36.2］、p<0.0001	
NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善の達成割合（%）[d]	36.8	22.4
プラセボ群との群間差［95%信頼区間］、p 値[b,e]	14.4［7.5;21.3］、p<0.0001	

プラセボ群のデータに基づく多重補完により欠測値を補完した。72 週より前に肝関連事象（死亡を含む）を発現した被験者は、非達成として取り扱った。
a) 「NASH の消失」は、NASH CRN（NASH Clinical Research Network）の基準で NAS が小葉内炎症 0～1、肝細胞風船様変性なし（0）（脂肪化の数値は問わない）と定義した。「肝線維化の悪化を伴わない」は、NASH CRN の線維化分類（F0～F4）のステージが増加しないことと定義された。
b) ベースラインの 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ（2 又は 3）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により推定。72 週の 2 つの主要評価項目の中間評価（無作為割り付けされた最初の 800 例）では、それぞれ片側有意水準 0.00225 が用いられた。
c) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）:［17.7,39.6］
d) 「肝線維化の改善」は、NASH CRN の線維化分類（F0～F4）で 1 ステージ以上の減少と定義された。「NASH の悪化を伴わない」は、NAS の肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪化のスコアにベースラインからの増加がみられないことと定義された。
e) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）：［4.4,24.4］

安全性に関連する評価は、中間解析に係るデータカットオフ日までに本剤又はプラセボの投与を受けたすべての被験者（1195 例）のデータに基づいている。副作用は、本剤群 549 例（68.6%）、プラセボ群 161 例（40.8%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤群では悪心 34.1%、下痢 20.3%、便秘 17.3%、嘔吐 15.9%、食欲減退 13.6%、消化不良 6.9%、腹部膨満 6.5%、疲労 6.4%、胃食道逆流性疾患 5.9%、腹痛 5.6%、プラセボ群では悪心 10.9%、下痢 10.4%、便秘 5.3%、腹痛 5.1%であった。
2 型糖尿病を有さない被験者において、本剤群で 1 例（0.3%）1 件、プラセボ群で 1 例（0.6%）1 件の低血糖に関する有害事象が報告された。2 型糖尿病を有する被験者においては、本剤群で 10 例（2.2%）11 件、プラセボ群で 1 例（0.5%）1 件の重大な低血糖（レベル 3）が報告された。また、本剤群で 33 例（7.4%）62 件、プラセボ群で 12 例（5.4%）43 件の重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 3 又はレベル 2）が報告された[23]。[5.2、5.6、11.1.1 参照]

**17.3 その他

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

17.3.1 非侵襲的な検査（NIT）

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

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒト GLP-1 アナログであり、内因性 GLP-1 が標的とする GLP-1 受容体と選択的に結合し、cAMP 放出量を増加させる GLP-1 受容体作動薬として作用する。
本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換により DPP-4 による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

18.2 薬理作用

18.2.1 肥満症に対する作用

非臨床試験から、本剤は GLP-1 受容体を介して食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域である視床下部及び脳幹に直接作用するものと考えられる。また、中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的及び間接的作用を介して、報酬系にも作用する可能性もある[24]。
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[24]。
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]。

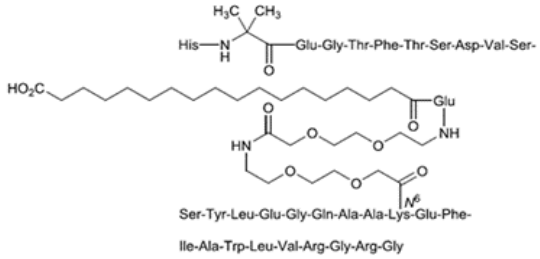
また、肥満の外国人被験者において、本剤 2.4mg（週 1 回投与）を 20 週間投与した結果、自由裁量の食事時のエネルギー摂取量がプラセボ群に比較して 35%低下した[18]。

**18.2.2 代謝機能障害関連脂肪肝炎に対する作用

NASH マウスモデルを用いた薬理試験において、本剤により NASH の特徴である肝臓の脂肪化、炎症及び線維化などのエンドポイントにおいて改善が認められた[25]。また、マウスモデルにおいて本剤による体重減少、肝酵素（ALT 及び AST）の低下、脂質代謝（トリグリセリド及びコレステロール）の改善、炎症（TNFα）の軽減など、代謝関連因子の改善が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）　　（JAN）
Semaglutide (Genetical Recombination)（JAN）
分子式：$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$
分子量：4113.58
構造式：



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

1) 社内資料：ラットを用いた受胎能及び EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.1）
2) 社内資料：ウサギを用いた EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.2）
3) 社内資料：カニクイザルを用いた EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：カニクイザルを用いた EFD 及び PPND 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.3）
5) 社内資料：ラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.5）
6) 社内資料：マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.5）
7) 社内資料:第 1 相臨床試験（NN9536-4590）（2023 年 3 月 27 日承認, CTD 2.7.6.1）
8) 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）
9) Marbury T.C., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1381-90
10) Jensen L., et al.：Diabetes Obes Metab. 2018；20（4）：998-1005
11) Jensen L., et al.：Eur J Pharm Sci；2017；104：31-41
12) 社内資料：酵素誘導（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
13) 社内資料：酵素阻害（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
14) 社内資料：トランスポーター阻害（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
15) Kapitza C., et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55（5）：497-504
16) Hausner H., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1391-401
17) Blundell J., et al.：Diabetes Obes Metab. 2017；19（9）：1242-51
18) Friedrichsen M., et al.：Diabetes Obes Metab. 2021；23(3)：754-62
19) 社内資料：第 3 相臨床試験（NN9536-4382）（2023 年 3 月 27 日承認, CTD2.7.3, CTD2.7.4）
20) Wilding JPH., et al.：N Engl J Med. 2021；384：989-1002
21) Davies M., et al.：Lancet. 2021；397(10278)：971-84
22) 社内資料：第 3 相臨床試験（EX9536-4388）
23) 社内資料：第 3 相臨床試験（NN9931-4553）（20XX 年 X 月 X 日承認, CTD2.7.3, CTD2.7.4）
24) Gabery S., et al.：JCI insight. 2020；5(6) e133429. https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429.
25) 社内資料：In vivo 薬理試験（20XX 年 X 月 X 日承認, CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

26.2 プロモーション提携

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

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

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

最新の添付文書を参照すること

**2026年3月改訂（医薬品部会提出用）

日本標準商品分類番号	872499

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：36ヵ月

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

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

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

Wegovy® Subcutaneous Injection MD

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

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤	ウゴービ皮下注 MD				
	0.25mg	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.4mg
形態	4回投与分の薬液を含有するカートリッジをセットした投与量固定、複数回使用のコンビネーション製品				
識別（カラー帯の色）	ライトグリーン	ディープピンク	ブラウン	クールブルー	チャコールグレー
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。				
pH	7.10～7.70				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1				

**4.効能又は効果

○肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが27kg/m² 以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・BMIが35kg/m² 以上
○肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎
ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。

5.効能又は効果に関連する注意

〈肥満症〉

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

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

**5.2 本剤の肝疾患関連アウトカムの改善効果は検証されていない。［17.1.5参照］
**5.3 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎の診断及び治療に精通した医師の下で、NASH Clinical Research Network（CRN）分類に基づく線維化ステージF2又はF3の患者に投与すること。線維化ステージの判定にあたり、肝生検の実施が適切ではないと判断される場合には、非侵襲的な検査法に基づき判定することができる。
**5.4 非侵襲的な検査法に基づき線維化ステージを判定する場合、2つ以上の検査法の結果等に基づき総合的に判定することが望ましい。また、非侵襲的な検査法に基づく線維化ステージの判定に係る不確実性及びそのリスクについて、患者に説明すること。［17.3.1参照］
**5.5 本剤は、代謝機能障害関連脂肪肝炎治療の基本である食事療法・運動療法と併用して投与すること。
**5.6 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者のBMI等の背景並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5 参照］

6.用法及び用量

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

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

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

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

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[16.1.1参照]

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

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

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

8.5 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2参照]

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

8.7 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.8 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

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

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

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

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

8.13 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。2型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

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

〈肥満症〉

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

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

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

・3～4ヵ月間投与しても代謝関連指標及び肝酵素に改善が認められない場合

・12ヵ月間投与しても肝臓の状態に改善が認められない場合

・肝硬変等の疾患進行が認められた場合

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴のある患者

[8.2、8.3、11.1.2参照]

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

[8.9、11.1.1参照]

9.1.4 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.4参照]

9.1.5 全身麻酔又は深い鎮静下の患者

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

9.4 生殖能を有する者

2ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量でのAUC比較においてラットで約0.1倍、ウサギで約0.1倍、サルで約1.1～1.7倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加[1]、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加[2]、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加[3][4]）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4参照]

9.6 授乳婦

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

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 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。［8.9、8.10、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5 参照］

11.1.2 急性膵炎（0.3%）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合は、再投与は行わないこと。［8.2、8.3、9.1.1 参照］

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

［8.6 参照］

****11.1.4 イレウス**（0.3%）

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

11.2 その他の副作用

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

注 1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 2：これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

14.適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

(1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスで行っている。

(2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。

(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 投与部位

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

14.2.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

14.2.4 その他

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

(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

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

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。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。［8.5 参照］

16.薬物動態

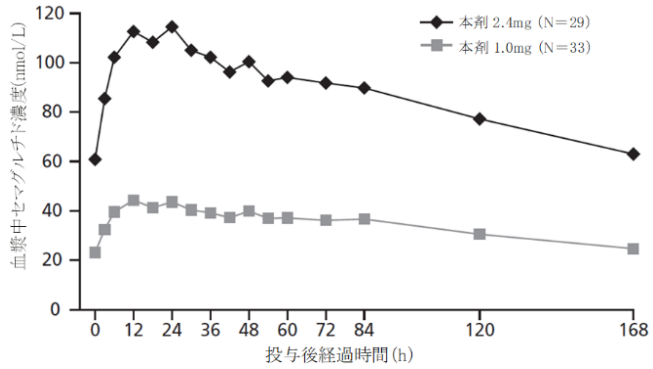
16.1 血中濃度

16.1.1 肥満者における薬物動態プロファイル

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

用量	N	$AUC_{0\text{-}168h}$ (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）



16.1.2 生物学的同等性

健康被験者 28 例を対象に、セマグルチド（遺伝子組換え）の濃度が異なる、2 種類の複数回使用の製剤(濃度 1.0 mg/mL 及び濃度 0.68 mg/mL)を用い、それぞれ 0.25 mg を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検討した。濃度 1.0 mg/mL の製剤に対する濃度 0.68 mg/mL の製剤（本剤）の曝露量の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間は、濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）でそれぞれ 1.02 [1.01; 1.04]及び 1.02 [1.00; 1.04]であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された（外国人データ）[8]。

16.2 吸収

外国人健康成人 10 例に本剤 0.5mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった[9]。

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕部）に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.99 [0.96；1.01] 及び 0.99 [0.95；1.03] であった。

16.3 分布

本剤の血漿中のアルブミンに対する *in vitro* 結合率は 99%超であった[10) 11)]。

16.4 代謝

^{3}H でラベル化した本剤 0.5mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の β 酸化により代謝されると推定された[12)]。

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

16.5 排泄

^{3}H でラベル化した本剤 0.5mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、最大 56 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は 53.0%及び 18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は 3.12%であった[12)]。

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者（クレアチニンクリアランス（Ccr）による分類）における本剤 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（Ccr 80mL/min 超）と比較検討した結果を以下に示す[10)]（外国人データ）。

腎機能	$AUC_{0\text{-}inf}$ 比の推定値 [95%信頼区間]	C_{max} 比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度：Ccr 50 超～80mL/min)	0.99 [0.85；1.16]	0.90 [0.73；1.11]
中等度/正常 (中等度：Ccr 30 超～50mL/min)	1.07 [0.91；1.27]	0.79 [0.64；0.99]
重度/正常 (重度：Ccr 30mL/min 以下)	1.13 [0.97；1.32]	0.86 [0.70；1.06]
末期/正常 (末期：血液透析を必要とする被験者)	1.10 [0.94；1.28]	0.82 [0.66；1.01]

被験者数：正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例
注：比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

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

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者(Child-Pugh scores に基づく分類)における本剤 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す[11)]（外国人データ）。

肝機能	$AUC_{0\text{-}inf}$ 比の推定値 [90%信頼区間]	C_{max} 比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度：Child-Pugh 分類 A)	0.95 [0.77；1.16]	0.99 [0.80；1.23]
中等度/正常 (中等度：Child-Pugh 分類 B)	1.02 [0.93；1.12]	1.02 [0.88；1.18]
重度/正常 (重度：Child-Pugh 分類 C)	0.97 [0.84；1.12]	1.15 [0.89；1.48]

被験者数：正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例
注：比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

肥満症等の被験者 2366 例（日本人 408 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、18 歳以上～65 歳未満の被験者に対する 65 歳以上～75 歳未満及び 75 歳以上の被験者の定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.98[0.96；1.01]及び 0.96 [0.89；1.02]であった。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

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

経口薬	用量[a] mg 併用薬	用量[a] mg 本剤	対象	N	AUC[b]比[c] [90%信頼区間][e]	C_{max} 比[c] [90%信頼区間][e]	t_{max} 差[d] [90%信頼区間]
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ	500	1.0	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]
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ	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]
ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ	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]
ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ	0.03		2 型糖尿病	37	1.11 [1.06；1.15]	1.04 [0.98；1.10]	0.50 [0.00；0.50]
ﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ	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]
ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ (ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ)	1500	1.0	肥満被験者	28	0.94 [0.88；1.01]	0.77 [0.67；0.88]	0.25 [0.13；0.25]
	1500	2.4	肥満被験者	35	1.08 [1.02；1.14]	0.94 [0.82；1.07]	0.00 [0.00；0.02]

注：a. 本剤：開始用量は 0.25mg。1.0mg の維持用量へは、0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回投与した後に増量し、2.4mg の維持用量へは 0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回、1.0mg を 4 回、1.7mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0mg を 4 回投与した後又は 2.4mg を 4 回投与した後に評価した。
併用薬：ﾜﾙﾌｧﾘﾝ、ｼﾞｺﾞｷｼﾝ、ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ及びﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙは単回投与、ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ（1 日 2 回、3.5 日）、ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ及びﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ（いずれも 1 日 1 回、8 日）は反復投与。
b. $AUC_{0\text{-}12h}$：ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ、$AUC_{0\text{-}168}$：S-及び R-ﾜﾙﾌｧﾘﾝ、$AUC_{0\text{-}120h}$：ｼﾞｺﾞｷｼﾝ、$AUC_{0\text{-}72h}$：ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ、$AUC_{0\text{-}24h}$：ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ及びﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ、$AUC_{0\text{-}5h}$：ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ
c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本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. ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙについては 95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肥満症〉

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

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有し、かつ BMI が 27.0kg/m^{2}以上で高血圧、脂質異常症もしくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害[注 1)]を有する又は BMI が 35.0kg/m^{2}以上の肥満症患者 401 例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、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、下表参照）。

	本剤 1.7mg 群 (101 例)	本剤 2.4mg 群 (199 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (101 例)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの体重(kg)	86.1±11.9 (101例)	86.9±16.5 (199例)	90.2±15.1 (101例)
投与 68 週時の体重(kg)	77.8±13.9 (98例)	75.1±17.0 (193例)	88.6±15.5 (100例)
投与 68 週時までの 体重変化率(%)	-9.9±7.8 (98例)	-13.4±8.6 (193例)	-1.9±5.9 (100例)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群との群間差 a) [95%信頼区間]	-7.52 [-9.62；-5.43]	-11.06 [-12.88；-9.24]	-
5%以上体重減少達成割合 b)	72.4 (71/98)	82.9 (160/193)	21.0 (21/100)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群とのｵｯｽﾞ比 c) [95%信頼区間]	11.08 [5.53；22.22]	21.72 [11.27；41.86]	-

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

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

体重に関するその他の評価項目

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

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

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

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

平均値±標準偏差（評価例数）

副作用は、本剤 2.4mg 群 108 例（54.3%）、本剤 1.7mg 群 68 例（68.0%）、プラセボ群 20 例（19.8%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤 2.4mg 群では便秘 24.1%、悪心 15.6%、下痢 13.1%、嘔吐 7.5%、食欲減退 6.5%、腹部不快感 6.0%、本剤 1.7mg 群では下痢 19.0%、便秘 18.0%、悪心 15.0%、腹部不快感 9.0%、嘔吐 8.0%、腹部膨満 7.0%、消化不良 6.0%、食欲減退 5.0%であった。プラセボ群では、発現した被験者の割合が 5%以上の副作用は認められなかった。2 型糖尿病を有さない被験者では低血糖に関する有害事象は報告されなかった。2 型糖尿病を有する被験者では重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖[注 2)]は報告されなかった[20)]。[5.1、11.1.1 参照]

注 2）重大な低血糖（米国糖尿病学会分類による）又は低血糖症状を伴う血糖値（血漿）が 56mg/dL 未満の低血糖。

17.1.2 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

BMI が 27.0kg/m^{2}以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群もしくは心血管系疾患を有する又は BMI が 30.0kg/m^{2}以上の被験者 1961 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：1306 例（日本人：67 例）、プラセボ：655 例（日本人：33 例））。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

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

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

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

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

体重に関するその他の評価項目

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

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

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (655 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	126±14 (1306 例)	127±14 (655 例)

		本剤 2.4mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	51.0±13.2 (1300 例)	51.0±12.7 (648 例)
	投与 68 週時 までの変化率(%)	6.6±17.2 (1192 例)	3.0±15.5 (558 例)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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[21]。[11.1.1 参照]

17.1.3 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

2 型糖尿病を有する BMI が 27.0kg/m^2 以上の被験者 1210 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 2.4mg、本剤 1.0mg 又はプラセボを週 1 回、68 週間皮下投与した（本剤 2.4mg：404 例（日本人：42 例）、本剤 1.0mg：403 例（日本人：36 例）、プラセボ：403 例（日本人：47 例））。なお、糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性があると判断された患者は除外された。試験期間中、被験者は食事のカロリー制限及び身体活動の増加を並行して行った。

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、本剤 1.0mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg へ、本剤 2.4mg 群では 4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

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

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

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

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

体重に関するその他の評価項目

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

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

血糖、血圧及び脂質パラメータに関する評価項目

		本剤 1.0mg 群 (403 例)	本剤 2.4mg 群 (404 例)	プラセボ群 (403 例)
HbA1c (%)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (404 例)	8.1±0.8 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−1.5±1.1 (376 例)	−1.7±1.2 (381 例)	−0.3±1.3 (374 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	155.7±41.5 (395 例)	152.7±40.9 (396 例)	157.9±42.1 (400 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−36.5±45.1 (367 例)	−37.9±45.9 (375 例)	−2.3±53.1 (370 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	130±14 (403 例)	130±13 (404 例)	130±13 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−3±15 (379 例)	−4±14 (387 例)	0±15 (376 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	80±9 (403 例)	80±9 (404 例)	80±9 (403 例)
	投与 68 週時 までの変化量	−1±9 (379 例)	−2±9 (387 例)	−1±9 (376 例)
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	177.0±42.5 (399 例)	175.1±38.8 (402 例)	175.4±40.8 (402 例)
	投与 68 週時まで の変化率(%)	−1.2±19.6 (372 例)	0.2±18.4 (380 例)	1.8±19.0 (373 例)
LDL ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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)
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	196.74±136.93 (399 例)	177.67±111.72 (402 例)	181.70±105.21 (402 例)
	投与 68 週時まで の変化率(%)	−12.3±35.6 (372 例)	−14.0±40.5 (380 例)	1.7±57.3 (373 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

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

重大な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定（56mg/dL 未満）症候性低血糖は、本剤 2.4mg 群で 23 例（5.7%）51 件、本剤 1.0mg 群で 22 例（5.5%）29 件、プラセボ群で 12 例（3.0%）18 件報告された[22]。[11.1.1 参照]

17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験）

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

注 1）11906 例（67.6%）が心筋梗塞の既往のみ、3134 例（17.8%）が脳卒中の既往のみ、777 例（4.4%）が末梢動脈疾患のみ、及び 1437 例（8.2%）が 2 つ以上の心血管系疾患の既往を有していた。

注 2）ベースライン時において高血圧を合併していた患者は 14392 例（81.8%）、脂質異常症を合併していた患者は 5157 例（29.3%）であった。

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

注 3）本邦で承認された用法・用量の初回投与量は 0.25mg である。

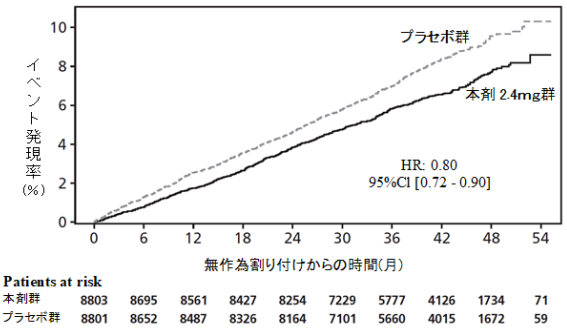
試験期間（in-trial 観察期間）の中央値は 41.8 ヵ月であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか）の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤 2.4mg の優越性が示された（p＜0.0001、片側有意水準 0.02281、下表及び下図参照）。

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

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

a) in-trial 観察期間中における初回の発現を集計対象とした。

累積発現率プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の発現までの時間



体重に関する評価項目の結果を下表に示す。

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

平均値±標準偏差（評価例数）

重篤な副作用は、本剤 2.4mg 群で 253 例（2.87%）、プラセボ群で 214 例（2.43%）に認められた。主な重篤な副作用（発現した被験者の割合 0.15%以上）は、本剤 2.4mg 群では胆石症 0.18%、急性胆嚢炎 0.15%、下痢 0.15%、プラセボ群では急性胆嚢炎 0.18%であった。また、重篤な低血糖は、本剤 2.4mg 群で 3 例 3 件、プラセボ群で 1 例 1 件に認められた。

なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19 に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象）のみを収集した[23]。［11.1.1 参照］

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

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

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

本剤は、週 1 回 0.25mg で投与を開始し、4 週間ごとに段階的に 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ増量した。

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

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

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

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

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

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

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

e) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）：［4.4,24.4］

安全性に関連する評価は、中間解析に係るデータカットオフ日までに本剤又はプラセボの投与を受けたすべての被験者（1195 例）のデータに基づいている。副作用は、本剤群 549 例（68.6%）、プラセボ群 161 例（40.8%）で報告された。主な副作用（発現した被験者の割合 5%以上）は、本剤群では悪心 34.1%、下痢 20.3%、便秘 17.3%、嘔吐 15.9%、食欲減退 13.6%、消化不良 6.9%、腹部膨満 6.5%、疲労 6.4%、胃食道逆流性疾患 5.9%、腹痛 5.6%、プラセボ群では悪心 10.9%、下痢 10.4%、便秘 5.3%、腹痛 5.1%であった。

2 型糖尿病を有さない被験者において、本剤群で 1 例（0.3%）1 件、プラセボ群で 1 例（0.6%）1 件の低血糖に関する有害事象が報告された。2 型糖尿病を有する被験者においては、本剤群で 10 例（2.2%）11 件、プラセボ群で 1 例（0.5%）1 件の重大な低血糖（レベル 3）が報告された。また、本剤群で 33 例（7.4%）62 件、プラセボ群で 12 例（5.4%）43 件の重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 3 又はレベル 2）が報告された[24]。［5.2、5.6、11.1.1 参照］

**17.3 その他

〈代謝機能障害関連脂肪肝炎〉

17.3.1 非侵襲的な検査（NIT）

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

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

肝生検に基づき線維化ステージが F1、F2 又は F3 であることが確認された NASH 患者 320 例を対象とした本剤の国際共同第 II 相試験における NIT の検討結果は以下のとおりであった。

・ベースラインにおいて NIT の結果を有し、肝生検で線維化ステージが F2 又は F3 と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 8kPa 以上、FIB-4 1.3（66 歳以上では 2.0）以上かつ血小板数 20 万/μL 未満」に該当する被験者は 23.1%（34/147 例）であった。

・ベースラインにおいて NIT の結果を有し、肝生検で線維化ステージが F1 と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 8kPa 以上、FIB-4 1.3（66 歳以上では 2.0）以上かつ血小板数 20 万/μL 未満」に該当しない被験者は 90.0%（54/60 例）であった。

肝生検に基づき線維化ステージが F2、F3 又は F4 であることが確認された NASH 患者 698 例を対象としたヒト FGF21 受容体作動薬（zalfermin、国内未承認）の国際共同第 II 相試験における NIT の検討結果は以下のとおりであった。

・ベースラインにおいて NIT の結果を有し、肝生検で線維化ステージが F2 又は F3 と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 15kPa 未満かつ血小板数 15 万/μL 以上」に該当する被験者は 64.2%（230/358 例）であった。

・ベースラインにおいて NIT の結果を有し、肝生検で線維化ステージが F4 と診断された被験者のうち、ベースラインにおいて「VCTE 15kPa 未満かつ血小板数 15 万/μL 以上」に該当しない被験者は 75.6%(204/270 例）であった。

［5.4 参照］

18.薬効薬理

18.1 作用機序

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

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

18.2 薬理作用

18.2.1 肥満症に対する作用

非臨床試験から、本剤は GLP-1 受容体を介して食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域である視床下部及び脳幹に直接作用するものと考えられる。また、中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的及び間接的作用を介して、報酬系にも作用する可能性もある[25]。

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

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

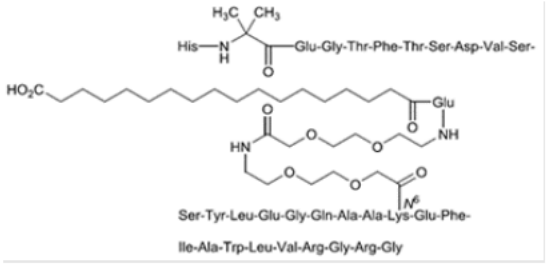
また、肥満の外国人被験者において、本剤 2.4mg（週 1 回投与）を 20 週間投与した結果、自由裁量の食事時のエネルギー摂取量がプラセボ群に比較して 35%低下した[19]。

**18.2.2 代謝機能障害関連脂肪肝炎に対する作用

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

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）　(JAN)
Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)
分子式：$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$
分子量：4113.58
構造式：



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

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

21.承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22.包装

〈0.25mg〉
1.5mL×2 本
〈0.5mg〉
1.5mL×2 本
〈1.0mg〉
3.0mL×2 本
〈1.7mg〉
3.0mL×2 本
〈2.4mg〉
3.0mL×2 本

23.主要文献

1) 社内資料：ラットを用いた受胎能及び EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.1）
2) 社内資料：ウサギを用いた EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.2）
3) 社内資料：カニクイザルを用いた EFD 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：カニクイザルを用いた EFD 及び PPND 試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.6.3）
5) 社内資料：ラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.5）
6) 社内資料：マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.6.5）
7) 社内資料:第 1 相臨床試験（NN9536-4590）（2023 年 3 月 27 日承認, CTD 2.7.6.1）
8) 社内資料:第 1 相臨床試験（NN9536-4649）（2025 年 1 月 15 日承認, CTD 2.7.6.1）
9) 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）
10) Marbury T.C., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1381-90
11) Jensen L., et al.：Diabetes Obes Metab. 2018；20（4）：998-1005
12) Jensen L., et al.：Eur J Pharm Sci；2017；104：31-41
13) 社内資料：酵素誘導（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
14) 社内資料：酵素阻害（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
15) 社内資料：トランスポーター阻害（2018 年 3 月 23 日承認, CTD2.6.4.7）
16) Kapitza C., et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55（5）：497-504
17) Hausner H., et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（11）：1391-401
18) Blundell J., et al.：Diabetes Obes Metab. 2017；19（9）：1242-51
19) Friedrichsen M., et al.：Diabetes Obes Metab. 2021；23(3)：754-62
20) 社内資料：第 3 相臨床試験（NN9536-4382）（2023 年 3 月 27 日承認, CTD2.7.3, CTD2.7.4）
21) Wilding JPH., et al.：N Engl J Med. 2021；384：989-1002
22) Davies M., et al.：Lancet. 2021；397(10278)：971-84
23) 社内資料：第 3 相臨床試験（EX9536-4388）
24) 社内資料：第 3 相臨床試験（NN9931-4553）（20XX 年 X 月 X 日承認, CTD2.7.3, CTD2.7.4）
25) Gabery S., et al.：JCI insight. 2020；5(6) e133429. https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429.
26) 社内資料：In vivo 薬理試験（20XX 年 X 月 X 日承認, CTD2.6.2.2.2）

24.文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

26.2 プロモーション提携

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

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

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

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 - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382) 2

2: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382) - Japanese 10

Displays of adverse events

1: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg				
	N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	2708				
Observation time (years)	3849.4				
Events	1840 (67.9)	1495.0	123.1	8933	232.1
胃腸障害	1681 (62.1)	1715.1	98.0	6742	175.1
悪心	988 (36.5)	2586.4	38.2	2042	53.0
下痢	615 (22.7)	3143.6	19.6	1069	27.8
嘔吐	502 (18.5)	3299.7	15.2	941	24.4
便秘	501 (18.5)	3265.2	15.3	615	16.0
消化不良	209 (7.7)	3594.8	5.8	305	7.9
腹痛	167 (6.2)	3662.9	4.6	222	5.8
腹部膨満	166 (6.1)	3653.0	4.5	382	9.9
おくび	162 (6.0)	3668.5	4.4	198	5.1
上腹部痛	159 (5.9)	3675.0	4.3	214	5.6
胃食道逆流性疾患	125 (4.6)	3695.4	3.4	144	3.7
鼓腸	94 (3.5)	3744.8	2.5	132	3.4
腹部不快感	92 (3.4)	3742.0	2.5	126	3.3
胃炎	53 (2.0)	3797.5	1.4	70	1.8
胃酸過多	28 (1.0)	3819.1	0.7	48	1.2
胃腸障害	23 (0.8)	3821.0	0.6	27	0.7
口内乾燥	23 (0.8)	3824.1	0.6	26	0.7
下腹部痛	13 (0.5)	3839.8	0.3	13	0.3
痔核	10 (0.4)	3841.3	0.3	10	0.3
胃排出不全	9 (0.3)	3841.2	0.2	9	0.2
吐き戻し	8 (0.3)	3839.9	0.2	10	0.3
心窩部不快感	7 (0.3)	3843.2	0.2	7	0.2
逆流性胃炎	6 (0.2)	3843.4	0.2	6	0.2
胃腸音異常	5 (0.2)	3845.1	0.1	5	0.1
過敏性腸症候群	5 (0.2)	3842.0	0.1	5	0.1
大腸炎	5 (0.2)	3845.8	0.1	5	0.1
直腸出血	5 (0.2)	3844.5	0.1	6	0.2
排便回数増加	5 (0.2)	3843.2	0.1	5	0.1
レッチング	4 (0.1)	3845.1	0.1	4	0.1
急性膵炎	4 (0.1)	3848.7	0.1	4	0.1
小腸炎	4 (0.1)	3844.6	0.1	4	0.1
消化器痛	4 (0.1)	3845.7	0.1	4	0.1
異常便	3 (0.1)	3847.6	0.1	10	0.3
硬便	3 (0.1)	3848.3	0.1	3	<0.1
消化管運動障害	3 (0.1)	3845.5	0.1	3	<0.1
軟便	3 (0.1)	3845.3	0.1	4	0.1
便通不規則	3 (0.1)	3846.2	0.1	3	<0.1
慢性胃炎	3 (0.1)	3844.9	0.1	4	0.1
びらん性胃炎	2 (<0.1)	3848.4	0.1	2	<0.1
胃ポリープ	2 (<0.1)	3848.1	0.1	2	<0.1
虚血性大腸炎	2 (<0.1)	3849.2	0.1	2	<0.1
空気嚥下	2 (<0.1)	3847.2	0.1	2	<0.1
血便排泄	2 (<0.1)	3847.8	0.1	2	<0.1
口内炎	2 (<0.1)	3848.9	0.1	2	<0.1
十二指腸炎	2 (<0.1)	3848.2	0.1	2	<0.1
食道炎	2 (<0.1)	3846.9	0.1	2	<0.1
腹部圧痛	2 (<0.1)	3847.1	0.1	2	<0.1
便習慣変化	2 (<0.1)	3846.8	0.1	3	<0.1
びらん性十二指腸炎	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
びらん性食道炎	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
イレウス	1 (<0.1)	3847.2	0.0	1	<0.1
クローン病	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
メレナ	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
下部消化管出血	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
気腹	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N	(%)	PYI	I	E	R
血性下痢	1	(<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
血栓性痔核	1	(<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
呼気臭	1	(<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
口の錯感覚	1	(<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
好酸球性胃腸炎	1	(<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
好酸球性食道炎	1	(<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
歯肉痛	1	(<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
痔出血	1	(<0.1)	3848.7	0.0	2	<0.1
小腸閉塞	1	(<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
消化管運動過剰	1	(<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
食道狭窄	1	(<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
食道痛	1	(<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
大腸穿孔	1	(<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
腸上皮化生	1	(<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
腸閉塞	1	(<0.1)	3847.9	0.0	1	<0.1
吐血	1	(<0.1)	3847.9	0.0	1	<0.1
排便回数減少	1	(<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
腹壁血腫	1	(<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
変色便	1	(<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
便意切迫	1	(<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
流涎過多	1	(<0.1)	3848.7	0.0	2	<0.1
裂孔ヘルニア	1	(<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
嚥下障害	1	(<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
嚥下痛	1	(<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
肛門周囲痛	1	(<0.1)	3848.1	0.0	2	<0.1
肛門直腸不快感	1	(<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	325	(12.0)	3463.5	9.4	485	12.6
疲労	126	(4.7)	3703.5	3.4	142	3.7
無力症	52	(1.9)	3786.5	1.4	67	1.7
早期満腹	37	(1.4)	3803.1	1.0	37	1.0
注射部位内出血	36	(1.3)	3807.9	0.9	42	1.1
注射部位疼痛	31	(1.1)	3816.4	0.8	38	1.0
倦怠感	21	(0.8)	3824.4	0.5	32	0.8
注射部位そう痒感	11	(0.4)	3837.3	0.3	12	0.3
疼痛	9	(0.3)	3841.7	0.2	10	0.3
注射部位紅斑	8	(0.3)	3842.5	0.2	19	0.5
注射部位反応	5	(0.2)	3846.0	0.1	5	0.1
発熱	5	(0.2)	3844.6	0.1	5	0.1
空腹	4	(0.1)	3848.3	0.1	4	0.1
口渇	4	(0.1)	3843.9	0.1	4	0.1
注射部位腫瘤	4	(0.1)	3845.3	0.1	4	0.1
悪寒	3	(0.1)	3846.1	0.1	3	<0.1
異常感	3	(0.1)	3846.9	0.1	3	<0.1
異物感	3	(0.1)	3846.1	0.1	3	<0.1
疾患	3	(0.1)	3841.9	0.1	7	0.2
注射部位血腫	3	(0.1)	3847.6	0.1	7	0.2
注射部位知覚異常	3	(0.1)	3846.1	0.1	3	<0.1
不明確な障害	3	(0.1)	3845.6	0.1	3	<0.1
冷感	3	(0.1)	3843.3	0.1	3	<0.1
インフルエンザ様疾患	2	(<0.1)	3846.4	0.1	2	<0.1
胸部不快感	2	(<0.1)	3847.5	0.1	2	<0.1
注射部位炎症	2	(<0.1)	3847.2	0.1	4	0.1
注射部位硬結	2	(<0.1)	3848.0	0.1	2	<0.1
注射部位腫脹	2	(<0.1)	3846.6	0.1	2	<0.1
注射部位出血	2	(<0.1)	3847.4	0.1	2	<0.1
熱感	2	(<0.1)	3847.9	0.1	2	<0.1
離脱症候群	2	(<0.1)	3849.2	0.1	2	<0.1
活力増進	1	(<0.1)	3847.2	0.0	1	<0.1
苦悶感	1	(<0.1)	3848.0	0.0	2	<0.1
口渇感減少	1	(<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
注射部位皮膚炎	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
注射部位不快感	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
注射部位蕁麻疹	1 (<0.1)	3848.6	0.0	2	<0.1
適用部位疼痛	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
非心臓性胸痛	1 (<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
不快感	1 (<0.1)	3847.6	0.0	1	<0.1
不活発	1 (<0.1)	3847.1	0.0	1	<0.1
歩行障害	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
末梢性浮腫	1 (<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
代謝および栄養障害	322 (11.9)	3447.0	9.3	393	10.2
食欲減退	280 (10.3)	3473.2	8.1	316	8.2
低血糖	11 (0.4)	3842.6	0.3	23	0.6
食物渇望	5 (0.2)	3845.8	0.1	5	0.1
食欲亢進	5 (0.2)	3845.6	0.1	5	0.1
脱水	5 (0.2)	3843.6	0.1	5	0.1
食物嫌悪	4 (0.1)	3846.6	0.1	6	0.2
過食	3 (0.1)	3849.2	0.1	3	<0.1
脂質異常症	3 (0.1)	3846.6	0.1	3	<0.1
満腹感欠如	3 (0.1)	3848.6	0.1	3	<0.1
ビタミンＢ１２欠乏	2 (<0.1)	3848.4	0.1	2	<0.1
栄養障害	2 (<0.1)	3848.3	0.1	2	<0.1
高コレステロール血症	2 (<0.1)	3848.2	0.1	2	<0.1
高リパーゼ血症	2 (<0.1)	3848.2	0.1	2	<0.1
痛風	2 (<0.1)	3848.2	0.1	2	<0.1
鉄欠乏	2 (<0.1)	3847.5	0.1	2	<0.1
２型糖尿病	1 (<0.1)	3848.7	0.0	2	<0.1
ケトアシドーシス	1 (<0.1)	3849.4	0.0	1	<0.1
ビタミンＢ群欠乏	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
ビタミンＤ欠乏	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
異常体重増加	1 (<0.1)	3849.4	0.0	1	<0.1
高トリグリセリド血症	1 (<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
食後低血糖	1 (<0.1)	3848.5	0.0	2	<0.1
多飲症	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
糖尿病	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
乳製品不耐症	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
神経系障害	306 (11.3)	3477.4	8.8	518	13.5
頭痛	139 (5.1)	3673.7	3.8	265	6.9
浮動性めまい	92 (3.4)	3744.9	2.5	110	2.9
味覚不全	29 (1.1)	3816.9	0.8	39	1.0
味覚障害	11 (0.4)	3835.7	0.3	12	0.3
片頭痛	10 (0.4)	3840.2	0.3	12	0.3
錯感覚	7 (0.3)	3841.9	0.2	9	0.2
振戦	7 (0.3)	3840.8	0.2	7	0.2
傾眠	6 (0.2)	3841.1	0.2	14	0.4
失神	6 (0.2)	3843.1	0.2	6	0.2
失神寸前の状態	4 (0.1)	3847.0	0.1	4	0.1
体位性めまい	4 (0.1)	3843.9	0.1	4	0.1
注意力障害	3 (0.1)	3845.0	0.1	3	<0.1
無嗅覚	3 (0.1)	3844.6	0.1	3	<0.1
嗅覚錯誤	3 (0.1)	3846.5	0.1	3	<0.1
嗜眠	3 (0.1)	3845.4	0.1	3	<0.1
異常感覚	2 (<0.1)	3845.1	0.1	2	<0.1
感覚鈍麻	2 (<0.1)	3847.2	0.1	2	<0.1
灼熱感	2 (<0.1)	3846.6	0.1	2	<0.1
神経痛	2 (<0.1)	3847.0	0.1	2	<0.1
知覚過敏	2 (<0.1)	3847.2	0.1	3	<0.1
ブレインフォグ	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
ラクナ梗塞	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
異痛症	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
感覚異常性大腿神経痛	1 (<0.1)	3847.4	0.0	1	<0.1
記憶障害	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
後頭神経痛	1 (<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
三叉神経痛	1 (<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
若年性ミオクロニーてんかん	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
神経学的症状	1 (<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
平衡障害	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
末梢性ニューロパチー	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
味覚減退	1 (<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
味覚消失	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
臨床検査	131 (4.8)	3724.7	3.5	166	4.3
体重減少	38 (1.4)	3800.2	1.0	40	1.0
リパーゼ増加	32 (1.2)	3823.1	0.8	35	0.9
アミラーゼ増加	7 (0.3)	3841.2	0.2	9	0.2
肝酵素上昇	6 (0.2)	3844.8	0.2	6	0.2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.2)	3845.2	0.1	5	0.1
血中ビリルビン増加	5 (0.2)	3843.9	0.1	8	0.2
血中カルシトニン増加	4 (0.1)	3848.1	0.1	4	0.1
糸球体濾過率減少	4 (0.1)	3844.6	0.1	5	0.1
心拍数増加	4 (0.1)	3847.3	0.1	5	0.1
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.1)	3844.9	0.1	3	<0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.1)	3846.4	0.1	3	<0.1
血圧低下	3 (0.1)	3847.3	0.1	3	<0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.1)	3846.9	0.1	3	<0.1
高比重リポ蛋白減少	3 (0.1)	3846.3	0.1	3	<0.1
膵酵素増加	3 (0.1)	3848.1	0.1	3	<0.1
プロトロンビン時間延長	2 (<0.1)	3846.2	0.1	2	<0.1
血中カリウム増加	2 (<0.1)	3848.9	0.1	2	<0.1
血中クレアチニン増加	2 (<0.1)	3846.1	0.1	2	<0.1
血中グルカゴン減少	2 (<0.1)	3847.6	0.1	2	<0.1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (<0.1)	3848.1	0.1	2	<0.1
体重増加	2 (<0.1)	3849.0	0.1	2	<0.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)	3849.4	0.0	1	<0.1
スミア試験	1 (<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
ビタミンＢ１２減少	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
ヘモグロビン減少	1 (<0.1)	3849.1	0.0	1	<0.1
ボディ・マス・インデックス減少	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
胃内ｐＨ	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
凝固検査異常	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
血清フェリチン減少	1 (<0.1)	3847.1	0.0	1	<0.1
血清フェリチン増加	1 (<0.1)	3848.3	0.0	2	<0.1
血中インスリン増加	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
血中カリウム減少	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
酵素濃度増加	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
国際標準比増加	1 (<0.1)	3847.6	0.0	1	<0.1
脂質異常	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
心電図ＱＴ延長	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
心電図Ｔ波振幅減少	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
末期肝疾患モデルスコア異常	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
末期肝疾患モデルスコア増加	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
皮膚および皮下組織障害	116 (4.3)	3723.1	3.1	140	3.6
脱毛症	38 (1.4)	3812.4	1.0	39	1.0
そう痒症	21 (0.8)	3819.8	0.5	23	0.6
多汗症	12 (0.4)	3837.4	0.3	14	0.4
発疹	11 (0.4)	3837.1	0.3	14	0.4
そう痒性皮疹	4 (0.1)	3846.7	0.1	4	0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
皮膚乾燥	4 (0.1)	3845.0	0.1	4	0.1
蕁麻疹	4 (0.1)	3845.0	0.1	4	0.1
アレルギー性皮膚炎	3 (0.1)	3844.8	0.1	3	<0.1
湿疹	3 (0.1)	3844.5	0.1	3	<0.1
男性型多毛症	3 (0.1)	3845.9	0.1	4	0.1
敏感肌	3 (0.1)	3847.0	0.1	4	0.1
丘疹	2 (<0.1)	3846.8	0.1	2	<0.1
紅斑	2 (<0.1)	3846.2	0.1	2	<0.1
皮膚炎	2 (<0.1)	3846.5	0.1	2	<0.1
皮膚刺激	2 (<0.1)	3846.4	0.1	2	<0.1
皮膚灼熱感	2 (<0.1)	3847.5	0.1	7	0.2
冷汗	2 (<0.1)	3847.8	0.1	2	<0.1
びまん性脱毛症	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
汗腺炎	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
多毛症	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
皮膚腫瘤	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
皮膚臭異常	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
皮膚変色	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
毛髪成長異常	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
感染症および寄生虫症	95 (3.5)	3749.5	2.5	121	3.1
胃腸炎	45 (1.7)	3805.2	1.2	57	1.5
インフルエンザ	9 (0.3)	3840.3	0.2	13	0.3
ウイルス性胃腸炎	8 (0.3)	3841.4	0.2	8	0.2
上咽頭炎	5 (0.2)	3843.6	0.1	6	0.2
気管支炎	3 (0.1)	3845.1	0.1	3	<0.1
上気道感染	3 (0.1)	3846.5	0.1	3	<0.1
感染性下痢	2 (<0.1)	3847.6	0.1	2	<0.1
憩室炎	2 (<0.1)	3844.9	0.1	2	<0.1
尿路感染	2 (<0.1)	3846.6	0.1	2	<0.1
扁桃炎	2 (<0.1)	3847.2	0.1	2	<0.1
ウイルス感染	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
コロナウイルス感染	1 (<0.1)	3847.9	0.0	1	<0.1
咽頭炎	1 (<0.1)	3847.8	0.0	1	<0.1
外陰膣真菌感染	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
結膜炎	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
口腔ウイルス感染	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
喉頭炎	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
細菌性大腸炎	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
細菌性膣症	1 (<0.1)	3847.3	0.0	1	<0.1
耳感染	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
腎盂腎炎	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
単純ヘルペス	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
敗血症症候群	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
皮下組織膿瘍	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
皮膚感染	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
副鼻腔炎	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
腹部膿瘍	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
腹膜炎	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
膀胱炎	1 (<0.1)	3846.8	0.0	3	<0.1
膣感染	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
精神障害	62 (2.3)	3789.1	1.6	72	1.9
不眠症	23 (0.8)	3825.3	0.6	23	0.6
抑うつ気分	10 (0.4)	3841.0	0.3	11	0.3
不安	7 (0.3)	3842.8	0.2	7	0.2
うつ病	5 (0.2)	3845.0	0.1	5	0.1
易刺激性	3 (0.1)	3847.3	0.1	3	<0.1
睡眠障害	3 (0.1)	3847.2	0.1	3	<0.1
リビドー減退	2 (<0.1)	3846.8	0.1	2	<0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
快感消失	2 (<0.1)	3847.1	0.1	2	<0.1
神経過敏	2 (<0.1)	3847.9	0.1	2	<0.1
感情障害	1 (<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
気分変化	1 (<0.1)	3848.1	0.0	2	<0.1
攻撃性	1 (<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
自殺念慮	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
失見当識	1 (<0.1)	3848.0	0.0	2	<0.1
初期不眠症	1 (<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
情動障害	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
睡眠の質低下	1 (<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
中期不眠症	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
適応障害	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
無感情	1 (<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
落ち着きのなさ	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
筋骨格系および結合組織障害	49 (1.8)	3796.3	1.3	59	1.5
筋肉痛	12 (0.4)	3836.2	0.3	12	0.3
筋痙縮	11 (0.4)	3837.4	0.3	11	0.3
四肢痛	6 (0.2)	3842.0	0.2	7	0.2
関節痛	5 (0.2)	3843.8	0.1	5	0.1
背部痛	5 (0.2)	3845.8	0.1	9	0.2
筋力低下	4 (0.1)	3845.1	0.1	5	0.1
筋骨格系胸痛	2 (<0.1)	3847.0	0.1	2	<0.1
筋骨格不快感	2 (<0.1)	3847.5	0.1	2	<0.1
側腹部痛	2 (<0.1)	3848.8	0.1	2	<0.1
筋緊張	1 (<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
筋障害	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
筋攣縮	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
頚部痛	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
傷害、中毒および処置合併症	41 (1.5)	3804.3	1.1	44	1.1
過量投与	5 (0.2)	3844.2	0.1	5	0.1
偶発的過量投与	4 (0.1)	3845.3	0.1	4	0.1
挫傷	4 (0.1)	3844.1	0.1	4	0.1
処置による悪心	4 (0.1)	3846.9	0.1	4	0.1
転倒	4 (0.1)	3845.9	0.1	4	0.1
注射に伴う反応	3 (0.1)	3847.1	0.1	3	<0.1
投薬過誤	3 (0.1)	3845.2	0.1	3	<0.1
誤用量投与	2 (<0.1)	3846.7	0.1	2	<0.1
処置後合併症	2 (<0.1)	3847.8	0.1	3	<0.1
投与に伴う反応	2 (<0.1)	3847.9	0.1	2	<0.1
企図的製品誤用	1 (<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
規定量以上の投与	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
再狭窄	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
処置による疼痛	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
処置後下痢	1 (<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
処置後出血	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
肉離れ	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
熱傷	1 (<0.1)	3846.7	0.0	1	<0.1
縫合関連合併症	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
靭帯捻挫	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
血管障害	29 (1.1)	3821.4	0.8	29	0.8
低血圧	10 (0.4)	3839.1	0.3	10	0.3
起立性低血圧	5 (0.2)	3844.4	0.1	5	0.1
潮紅	4 (0.1)	3844.6	0.1	4	0.1
高血圧	3 (0.1)	3847.5	0.1	3	<0.1
ほてり	2 (<0.1)	3848.2	0.1	2	<0.1
末梢冷感	2 (<0.1)	3847.3	0.1	2	<0.1
血腫	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
動脈炎	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
本態性高血圧症	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
肝胆道系障害	28 (1.0)	3828.9	0.7	33	0.9
胆石症	13 (0.5)	3840.1	0.3	14	0.4
肝臓痛	2 (<0.1)	3847.4	0.1	2	<0.1
急性胆嚢炎	2 (<0.1)	3847.9	0.1	2	<0.1
胆嚢障害	2 (<0.1)	3847.8	0.1	2	<0.1
慢性胆嚢炎	2 (<0.1)	3847.4	0.1	2	<0.1
肝機能異常	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
急性胆管炎	1 (<0.1)	3847.4	0.0	1	<0.1
高トランスアミナーゼ血症	1 (<0.1)	3848.3	0.0	3	<0.1
脂肪肝	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
胆管結石	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
胆道ジスキネジア	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
胆道仙痛	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
胆嚢炎	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
門脈血栓症	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
心臓障害	23 (0.8)	3822.9	0.6	27	0.7
動悸	9 (0.3)	3837.4	0.2	11	0.3
頻脈	7 (0.3)	3840.6	0.2	7	0.2
洞性頻脈	2 (<0.1)	3847.7	0.1	2	<0.1
急性心筋梗塞	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
上室性期外収縮	1 (<0.1)	3848.5	0.0	1	<0.1
上室性頻脈	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
上室性不整脈	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
心室性期外収縮	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
心房細動	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
心房頻脈	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
腎および尿路障害	21 (0.8)	3829.6	0.5	25	0.6
急性腎障害	4 (0.1)	3847.3	0.1	4	0.1
排尿困難	4 (0.1)	3846.2	0.1	4	0.1
腎結石症	3 (0.1)	3846.2	0.1	3	<0.1
尿管結石症	3 (0.1)	3847.7	0.1	3	<0.1
高窒素血症	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
腎仙痛	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
腎尿細管壊死	1 (<0.1)	3847.1	0.0	1	<0.1
水腎症	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
蛋白尿	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
着色尿	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
尿失禁	1 (<0.1)	3847.2	0.0	1	<0.1
尿臭異常	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
尿路結石	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
頻尿	1 (<0.1)	3849.1	0.0	1	<0.1
慢性腎臓病	1 (<0.1)	3847.3	0.0	1	<0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (0.7)	3830.5	0.5	20	0.5
しゃっくり	5 (0.2)	3845.1	0.1	6	0.2
咳嗽	4 (0.1)	3845.1	0.1	4	0.1
呼吸困難	3 (0.1)	3846.4	0.1	3	<0.1
口腔咽頭痛	2 (<0.1)	3846.7	0.1	2	<0.1
口腔咽頭不快感	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
特発性間質性肺炎	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
鼻出血	1 (<0.1)	3848.1	0.0	1	<0.1
鼻閉	1 (<0.1)	3847.0	0.0	1	<0.1
副鼻腔うっ血	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
眼障害	16 (0.6)	3837.6	0.4	18	0.5
糖尿病網膜症	5 (0.2)	3847.5	0.1	6	0.2
霧視	4 (0.1)	3844.3	0.1	4	0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
ドライアイ	1 (<0.1)	3848.0	0.0	1	<0.1
眼精疲労	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
近視	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
結膜出血	1 (<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
視力障害	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
複視	1 (<0.1)	3849.1	0.0	1	<0.1
網膜滲出物	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
乱視	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
耳および迷路障害	11 (0.4)	3841.6	0.3	12	0.3
回転性めまい	9 (0.3)	3844.1	0.2	9	0.2
耳痛	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
耳鳴	1 (<0.1)	3848.7	0.0	1	<0.1
頭位性回転性めまい	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
生殖系および乳房障害	10 (0.4)	3838.6	0.3	10	0.3
不規則月経	4 (0.1)	3844.6	0.1	4	0.1
重度月経出血	2 (<0.1)	3847.2	0.1	2	<0.1
月経障害	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
乳頭痛	1 (<0.1)	3848.8	0.0	1	<0.1
勃起不全	1 (<0.1)	3848.6	0.0	1	<0.1
腟出血	1 (<0.1)	3848.2	0.0	1	<0.1
血液およびリンパ系障害	9 (0.3)	3842.8	0.2	9	0.2
貧血	6 (0.2)	3845.2	0.2	6	0.2
血小板減少症	2 (<0.1)	3847.1	0.1	2	<0.1
好酸球増加症	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
内分泌障害	3 (0.1)	3846.9	0.1	3	<0.1
甲状腺機能亢進症	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
甲状腺腫瘤	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
甲状腺嚢腫	1 (<0.1)	3848.4	0.0	1	<0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.1)	3848.7	0.1	3	<0.1
甲状腺乳頭癌	1 (<0.1)	3849.2	0.0	1	<0.1
消化管間質性腫瘍	1 (<0.1)	3849.3	0.0	1	<0.1
新生物	1 (<0.1)	3849.0	0.0	1	<0.1
外科および内科処置	1 (<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
薬剤漸増漸減	1 (<0.1)	3846.9	0.0	1	<0.1
社会環境	1 (<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
寝たきり	1 (<0.1)	3848.9	0.0	1	<0.1
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<0.1)	3847.8	0.0	1	<0.1
包茎	1 (<0.1)	3847.8	0.0	1	<0.1
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1
異所性妊娠	1 (<0.1)	3848.3	0.0	1	<0.1

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

2: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382) - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	383				
Observation time (years)	591.2				
Events	213 (55.6)	306.1	69.6	601	101.7
胃腸障害	183 (47.8)	346.9	52.8	403	68.2
便秘	80 (20.9)	500.7	16.0	85	14.4
悪心	62 (16.2)	504.3	12.3	92	15.6
下痢	38 (9.9)	537.7	7.1	60	10.1
腹部不快感	29 (7.6)	552.4	5.2	41	6.9
嘔吐	27 (7.0)	558.3	4.8	41	6.9
胃腸障害	14 (3.7)	570.4	2.5	17	2.9
上腹部痛	10 (2.6)	576.5	1.7	11	1.9
腹部膨満	9 (2.3)	578.8	1.6	10	1.7
胃食道逆流性疾患	8 (2.1)	585.3	1.4	8	1.4
腹痛	7 (1.8)	583.2	1.2	7	1.2
消化不良	4 (1.0)	585.9	0.7	6	1.0
胃炎	3 (0.8)	588.9	0.5	3	0.5
心窩部不快感	3 (0.8)	589.3	0.5	3	0.5
おくび	2 (0.5)	588.5	0.3	2	0.3
胃ポリープ	2 (0.5)	589.8	0.3	2	0.3
虚血性大腸炎	2 (0.5)	590.9	0.3	2	0.3
口内炎	2 (0.5)	590.6	0.3	2	0.3
消化管運動障害	2 (0.5)	588.5	0.3	2	0.3
びらん性胃炎	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
びらん性十二指腸炎	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
急性膵炎	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
鼓腸	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
好酸球性食道炎	1 (0.3)	588.6	0.2	1	0.2
硬便	1 (0.3)	590.6	0.2	1	0.2
痔核	1 (0.3)	591.2	0.2	1	0.2
消化管運動過剰	1 (0.3)	589.7	0.2	1	0.2
腹部圧痛	1 (0.3)	590.2	0.2	1	0.2
代謝および栄養障害	39 (10.2)	536.9	7.3	43	7.3
食欲減退	36 (9.4)	540.4	6.7	39	6.6
２型糖尿病	1 (0.3)	590.4	0.2	2	0.3
脱水	1 (0.3)	588.6	0.2	1	0.2
糖尿病	1 (0.3)	590.9	0.2	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (5.7)	569.3	3.9	44	7.4
倦怠感	11 (2.9)	578.4	1.9	18	3.0
異常感	3 (0.8)	588.6	0.5	3	0.5
注射部位紅斑	2 (0.5)	589.3	0.3	13	2.2
注射部位内出血	2 (0.5)	589.7	0.3	2	0.3
疲労	2 (0.5)	589.4	0.3	2	0.3
口渇	1 (0.3)	589.7	0.2	1	0.2
注射部位硬結	1 (0.3)	590.8	0.2	1	0.2
注射部位皮膚炎	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
注射部位不快感	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
発熱	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
無力症	1 (0.3)	590.4	0.2	1	0.2
臨床検査	21 (5.5)	576.1	3.6	24	4.1
リパーゼ増加	8 (2.1)	587.3	1.4	8	1.4
体重減少	5 (1.3)	585.9	0.9	5	0.8
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
アミラーゼ増加	1 (0.3)	590.4	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382) - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	590.9	0.2	1	0.2
血圧低下	1 (0.3)	590.0	0.2	1	0.2
血中カルシトニン増加	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	590.2	0.2	1	0.2
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	590.9	0.2	1	0.2
膵酵素増加	1 (0.3)	591.2	0.2	1	0.2
神経系障害	20 (5.2)	564.7	3.5	23	3.9
浮動性めまい	7 (1.8)	583.8	1.2	7	1.2
頭痛	5 (1.3)	584.2	0.9	6	1.0
異常感覚	2 (0.5)	586.8	0.3	2	0.3
ラクナ梗塞	1 (0.3)	590.6	0.2	1	0.2
神経学的症状	1 (0.3)	590.6	0.2	1	0.2
神経痛	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
体位性めまい	1 (0.3)	588.3	0.2	1	0.2
知覚過敏	1 (0.3)	590.0	0.2	2	0.3
味覚障害	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
嗅覚錯誤	1 (0.3)	590.0	0.2	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	11 (2.9)	575.3	1.9	11	1.9
湿疹	2 (0.5)	587.4	0.3	2	0.3
脱毛症	2 (0.5)	589.5	0.3	2	0.3
そう痒症	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	588.8	0.2	1	0.2
紅斑	1 (0.3)	589.8	0.2	1	0.2
発疹	1 (0.3)	589.8	0.2	1	0.2
皮膚乾燥	1 (0.3)	590.2	0.2	1	0.2
皮膚刺激	1 (0.3)	589.0	0.2	1	0.2
蕁麻疹	1 (0.3)	590.0	0.2	1	0.2
感染症および寄生虫症	10 (2.6)	576.3	1.7	12	2.0
胃腸炎	6 (1.6)	584.0	1.0	6	1.0
コロナウイルス感染	1 (0.3)	589.7	0.2	1	0.2
憩室炎	1 (0.3)	588.3	0.2	1	0.2
皮膚感染	1 (0.3)	590.3	0.2	1	0.2
膀胱炎	1 (0.3)	588.6	0.2	3	0.5
血管障害	6 (1.6)	583.6	1.0	6	1.0
低血圧	3 (0.8)	586.2	0.5	3	0.5
起立性低血圧	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
高血圧	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
動脈炎	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.3)	585.2	0.9	6	1.0
筋骨格不快感	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
筋肉痛	1 (0.3)	590.2	0.2	1	0.2
筋痙縮	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
四肢痛	1 (0.3)	589.2	0.2	2	0.3
背部痛	1 (0.3)	590.2	0.2	1	0.2
精神障害	5 (1.3)	588.5	0.8	5	0.8
うつ病	2 (0.5)	589.8	0.3	2	0.3
情動障害	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
適応障害	1 (0.3)	590.9	0.2	1	0.2
不眠症	1 (0.3)	590.2	0.2	1	0.2
肝胆道系障害	4 (1.0)	587.4	0.7	5	0.8
胆石症	3 (0.8)	587.8	0.5	3	0.5
肝機能異常	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - naive pool of semaglutide 2.4 mg (NN9931-4553 (interim), NN9536-4373, NN9536-4374 and NN9536-4382) - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R
急性胆管炎	1 (0.3)	589.1	0.2	1	0.2
眼障害	3 (0.8)	589.7	0.5	4	0.7
眼精疲労	1 (0.3)	590.0	0.2	1	0.2
糖尿病網膜症	1 (0.3)	591.0	0.2	2	0.3
網膜滲出物	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8)	588.4	0.5	3	0.5
しゃっくり	1 (0.3)	590.0	0.2	1	0.2
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	590.5	0.2	1	0.2
特発性間質性肺炎	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
心臓障害	3 (0.8)	586.9	0.5	3	0.5
頻脈	2 (0.5)	588.2	0.3	2	0.3
急性心筋梗塞	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
血液およびリンパ系障害	2 (0.5)	589.2	0.3	2	0.3
貧血	2 (0.5)	589.2	0.3	2	0.3
内分泌障害	2 (0.5)	589.1	0.3	2	0.3
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
甲状腺嚢腫	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
耳および迷路障害	1 (0.3)	590.8	0.2	1	0.2
回転性めまい	1 (0.3)	590.8	0.2	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
再狭窄	1 (0.3)	590.1	0.2	1	0.2
腎および尿路障害	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
尿管結石症	1 (0.3)	591.0	0.2	1	0.2
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
不規則月経	1 (0.3)	589.9	0.2	1	0.2
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	589.6	0.2	1	0.2
包茎	1 (0.3)	589.6	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:42:29 - taerelsocptpooljpn.sas/taerelsocptotpooljPN.txt

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

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

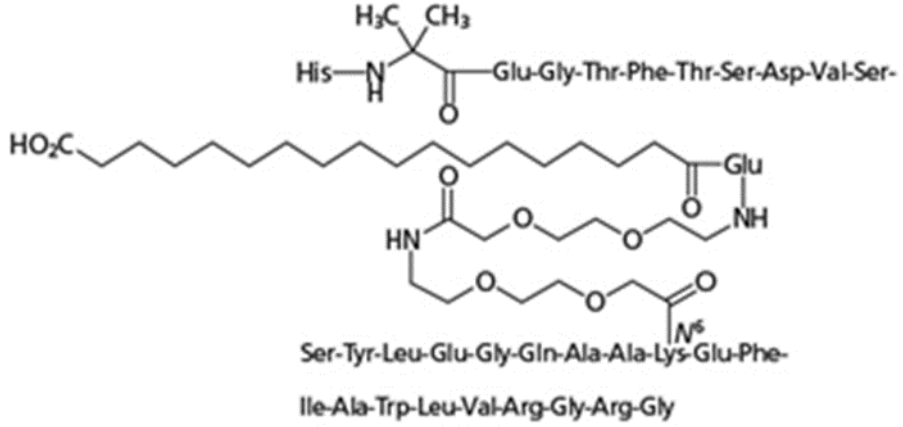
添付資料
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（平成 28 年 7 月 14 日薬生薬審発 0714 第 2 号「医薬品の一般的名称について」）（抜粋）
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡（平成 30 年 6 月 4 日）

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：$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

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）

薬生薬審発０７１４第２号
平成２８年７月１４日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

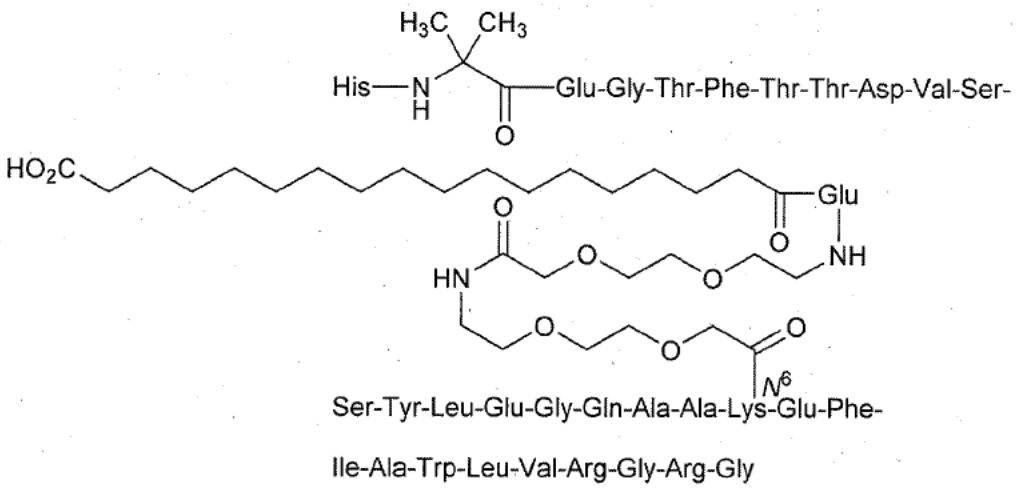
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　27-4-B2

JAN（日本名）：セマグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Semaglutide (Genetical Recombination)



$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

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．

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

事　　務　　連　　絡
平 成　30 年　6 月　4 日

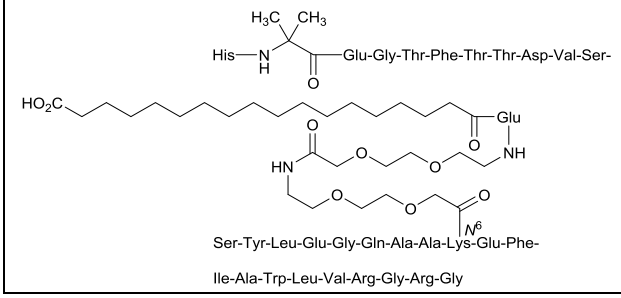
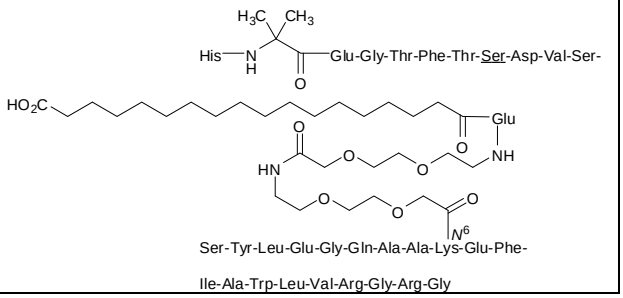
各都道府県衛生主管部（局）
薬務主管課　御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「医薬品の一般的名称について」の訂正について

平成 28 年 7 月 14 日薬生審査発 0714 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知「医薬品一般的名称について」により通知したところですが、下記の通り差し替え訂正方よろしくお願いいたします。

記

誤	正
（別表２） 登録番号　27-4-B2 JAN（日本名）：セマグルチド（遺伝子組換え） JAN（英名）：Semaglutide (Genetical Recombination)  	（別表２） 登録番号　27-4-B2 JAN（日本名）：セマグルチド（遺伝子組換え） JAN（英名）：Semaglutide (Genetical Recombination) 

（下線部変更）

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

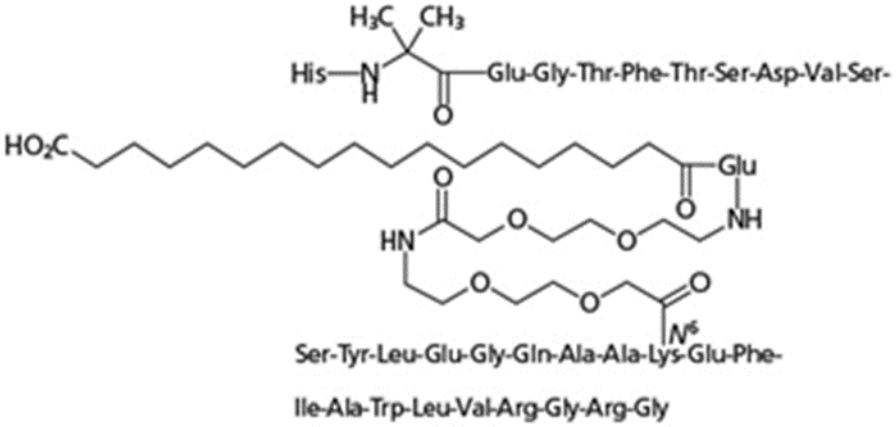
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

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	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	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： • 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〕 • ウゴービ皮下注 0.25mg ペン 1.0MD〔1 筒（1.5mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）1.02mg 含有〕 • ウゴービ皮下注 0.5mg ペン 2.0MD〔1 筒（1.5mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）2.01mg 含有〕 • ウゴービ皮下注 1.0mg ペン 4.0MD〔1 筒（3mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）4.02mg 含有〕 • ウゴービ皮下注 1.7mg ペン 6.8MD〔1 筒（3mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）6.81mg 含有〕 • ウゴービ皮下注 2.4mg ペン 9.6MD〔1 筒（3mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）9.60mg 含有〕

毒性

急性

概略の致死量(mg/kg)	皮下	静脈内
マウス	♂♀>12	♂♀>9
ラット	♂♀>7.5	♂♀>5

亜急性

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

[#] 有害影響（脱水症状）が認められたことから、投与期間中に用量を 1.0mg/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：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

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

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 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。 （下線部：追加箇所）
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：1840 例/2708 例[注)] =67.9% 注：日本人が参加したウゴービ皮下注の第 III 相臨床試験（肥満症を対象とした臨床試験を含む併合データ）の全集団の症例数 副作用の種類　件数 悪心　988 下痢　615 嘔吐　502 便秘　501 消化不良　209 頭痛　139
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

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 No.: 321911 - Study report - NNC0113-0217 - Semaglutide efficacy on NASH-relevant parameters in male C57Bl/6 mice fed a DIO-NASH (high fat, - fructose, - cholesterol) diet	評価
		4.2.1.1-2	Study No.: 321945- Study report - NNC0113-0217 - Effect of semaglutide on NASH-relevant parameters in male C57Bl/6 mice fed a CDAA HFD (choline-deficient, amino acid-defined) diet	評価
4.3	参考文献	4.3-1	Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-90.	－
		4.3-2	Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24.	－
		4.3-3	Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE-/- and LDLr-/- Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. JACC Basic Transl Sci. 2018;3(6):844-57.	－
		4.3-4	Gallage S, Avila JEB, Ramadori P, Focaccia E, Rahbari M, Ali A, et al. A researcher's guide to preclinical mouse NASH models. Nat Metab. 2022;4(12):1632-49.	－
		4.3-5	Farrell G, Schattenberg JM, Leclercq I, Yeh MM, Goldin R, Teoh N, et al. Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2019;69(5):2241-57.	－
		4.3-6	Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006;44(4):865-73.	－
		4.3-7	Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL, Wong VW. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. Chin Med J (Engl). 2022;135(5):532-46.	－
		4.3-8	Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.	－
		4.3-9	Sanyal AJ, Shankar SS, Yates KP, Bolognese J, Daly E, Dehn CA, et al. Diagnostic performance of circulating biomarkers for non-alcoholic steatohepatitis. Nat Med. 2023;29(10):2656-64.	－

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
	4.3-10	Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med. 2021;385(17):1559-69.	－
	4.3-11	Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2020;158(6):1611-25.e12.	－
	4.3-12	Loomba R, Ratziu V, Harrison SA. NASH Clinical Trial Design International Working Group. Expert Panel Review to Compare FDA and EMA Guidance on Drug Development and Endpoints in Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2022;162(3):680-8.	－

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(interim)	－	－
5.3	臨床試験報告書及び関連情報				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* 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	Study No .: 321464 - Validation Report - Validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum	参考	無
		5.3.1.4-2	Celerion Study No .: CA11388 - Sponsor Reference: GD601 .101 - Method Validation Report No. VCA11388 - Semaglutide - Validation of an LC-MS /MS Method for the Determination of Semaglutide in Human Plasma (K_3EDTA) Using Stable Labelled IS	参考	無
		5.3.1.4-3	Celerion Study No .: AA95860 - Sponsor Reference No .: 212220 - Method Validation Report - SEMAGLUTIDE - VALIDATION OF AN LC-MS /MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF SEMAGLUTIDE (NNC0113-0000-0217) IN HUMAN PLASMA (K_3EDTA)	参考	無
		5.3.1.4-4	Study No .: 8450-135 - Sponsor 's Ref. No .: 321577 - Cross Validation Report - Cross-Validation between Celerion and Covance Shanghai of Semaglutide in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	参考	無
		5.3.1.4-5	Celerion Study No .: CA19478 - Sponsors Reference No .: 216142 - Method Validation Report - Anti-Semaglutide Antibodies - Validation of a radioimmunoprecipitation (RIP) Method for Determination of Anti-Semaglutide Antibodies in Human Serum Samples	参考	無
		5.3.1.4-6	Study No .: 8406-773 - Sponsor's Ref. No.: 319204 - Method Validation Report - Anti-Semaglutide Antibodies - Validation of a Method for the Determination of Semaglutide in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	参考	無
		5.3.1.4-7	Study No .: 407279-192218-AMV - Sponsor 's Ref. No .: 319189 - Validation Report Amendment 01 - VALIDATION OF A RADIOIMMUNOASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI SEMAGLUTIDE ANTIBODIES IN HUMAN SERUM	参考	無
		5.3.1.4-8	Study No .: 321473 - Validation report - NNC0113-0217: Validation of a Neutralising Antibody Assay for Determination of Anti-NNC0113-0217 Neutralising Antibodies in Human Serum	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
		5.3.1.4-9	Celerion Study No.: CA44043 - Sponsor's Ref. No.: 323667 - Validation report No. VCA44043 - Partial validation of an LC-MS/MS method for the determination of semaglutide in human plasma (EDTA) from subjects with hepatic impairment	参考	無
		5.3.1.4-10	Celerion Study No .: CA32190 - Sponsor Reference: 321576 - Method Validation Report No. VCA32190 - Semaglutide - Preparation, analysis and reporting of QC samples for cross-validation of semaglutide assay in human plasma (EDTA) by LC-MS/MS	参考	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		該当資料なし		
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書		該当資料なし		
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		該当資料なし		
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		該当資料なし		
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		該当資料なし		
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 - NN9931-4296 and NN9931-4381 - Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of semaglutide s.c. for non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease.	評価	無
		5.3.3.5-2	Pharmacometric modelling report - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly - Population PK and exposure-response analyses of Phase 2 and 3 data for the treatment of NASH - NN9931-4553, NN9931-4492, NN9931-4296	評価	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		該当資料なし		
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	Clinical Trial Report- Trial ID: NN9931-4381 - A trial investigating the effect of subcutaneous semaglutide on liver fibrosis assessed by magnetic resonance elastography in subjects with non-alcoholic fatty liver disease - Trial Phase: 1	参考	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	Clinical Trial Report - Trial ID: NN9931-4296 - Investigation of efficacy and safety of three dose levels of subcutaneous semaglutide once daily versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis - Trial Phase: 2	評価	有

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.5.1-2	Clinical Trial Report - Trial ID: NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s .c. once- weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - Trial Phase: 2a	参考	無
		5.3.5.1-3	Clinical Trial Report - Trial ID: NN9931-4553 Interim - The effect of semaglutide in subjects with non-cirrhotic non-alcoholic steatohepatitis - Trial Phase: 3a	評価	有
5.3.5.2			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	Report of analysis of data from more than one trial - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.3 Integrated summary of immunogenicity (interim)	－	－
		5.3.5.3-2	Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.3 Summary of evidence of cardiovascular risk reduction with semaglutide in subjects at risk of NASH	－	－
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	NN9931-4553 Additional Information - Minutes - NN9931-4553 Data Monitoring Committee Kick off meeting - 8th March 2021 and 12th March 2021	－	－
		5.3.5.4-2	NN9931-4553 Additional Information - Pathologist agreement report - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - Pathologist agreement evaluation of biopsies from trial - NN9931-4553 (Part 1)	－	－
		5.3.5.4-3	NN9931-4553 Additional Information - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (project N9931) - Interim evaluation charter for trial NN9931-4553	－	－
		5.3.5.4-4	NN9931-4553 Additional Information - Report - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - Liver biopsy sampling and reading process in trial NN9931-4553 - Part 1 (interim)	－	－
		5.3.5.4-5	Consistency report - Interim - Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.4 Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire trial population	－	－
		5.3.5.4-6	Consistency report - Interim - Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.4 Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire trial population - appendix 1 - Japanese population Demographic data	－	－
		5.3.5.4-7	Consistency report - Interim - Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.4 Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire trial population - appendix 2 - Japanese population Efficacy in subgroup	－	－

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.5.4-8	Consistency report - Interim - Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.4 Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire trial population - appendix 3 - Japanese population Safety in subgroup	－	－
		5.3.5.4-9	Consistency report - Interim - Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.4 Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire trial population - appendix 4 - Japanese population Efficacy data	－	－
		5.3.5.4-10	Consistency report - Interim - Common Technical Document Summaries - Semaglutide s.c. 2.4 mg once weekly for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) - 5.3.5.4 Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire trial population - appendix 5 - Japanese population Adverse events	－	－
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	The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. N Engl J Med. 1984;311(6):365-72.	－	－
		5.4-2	Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2020;158(6):1611-25.e12.	－	－
		5.4-3	Layton D, Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Pharmacoepidemiology, Chapter 20. 5th ed: John Wiley & Sons. 2012.	－	－
		5.4-4	Lassailly G, Caiazzo R, Goemans A, Chetboun M, Gnemmi V, Labreuche J, et al. Resolution of Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis With No Worsening of Fibrosis After Bariatric Surgery Improves 15-year Survival: A Prospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024.	－	－
		5.4-5	The Japan Society of Hepatology. Annual review version (2022) of Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020: The Japan Society of Hepatology; 2022 [cited 2024].	－	－
		5.4-6	The Japan Society of Hepatology. Annual review version 2 (2023) of Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020: The Japan Society of Hepatology; 2023 [cited 2024].	－	－

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	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Developing drugs for treatment. Dec 2018.	－	－
	5.4-8	Younossi ZM, Mangla KK, Berentzen TL, Grau K, Kjær MS, Ladelund S, et al. Liver histology is associated with long-term clinical outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Hepatol Commun. 2024;8(6).	－	－
	5.4-9	Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65.	－	－
	5.4-10	Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. Hepatol Res. 2021;51(10):1013-25.	－	－
	5.4-11	Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. J Gastroenterol. 2021;56(11):951-63.	－	－
	5.4-12	Diehl AM, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2018;378(8):781.	－	－
	5.4-13	The Japan Society of Hepatology and Japanese Society of Gastroenterology. NAFLD/NASH clinical practice guideline 2020. 2021.	－	－
	5.4-14	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. J Clin Invest. 2014;124(10):4473-88.	－	－
	5.4-15	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. 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.	－	－
	5.4-16	Diehl AM, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2018;378(8):781.	－	－
	5.4-17	AstraZeneca AB. Bydureon® (exenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). August 2022.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-18	Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), JP package insert, version 4. 2024.	—	—
	5.4-19	Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2025.	—	—
	5.4-20	AstraZeneca AB. Bydureon® (exenatide), US Prescribing information (PI). December 2022.	—	—
	5.4-21	AstraZeneca AB. Byetta® (exenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). August 2022.	—	—
	5.4-22	AstraZeneca AB. Byetta® (exenatide), US Prescribing information (PI). December 2022.	—	—
	5.4-23	Food and Drug Administration (FDA). Code of Federal Regulations (21 CFR 312.120). Foreign clinical studies not conducted under an IND. 2022.	—	—
	5.4-24	Sanofi-Aventis Groupe. Adlyxin® (lixisenatide), US Prescribing information (PI). June 2022.	—	—
	5.4-25	Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2024.	—	—
	5.4-26	Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023.;77(5): 1797-1835	—	—
	5.4-27	Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). March 2023.	—	—
	5.4-28	Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2023;165(4):1080-8.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-29	European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO), European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024.	－	－
	5.4-30	European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Obes Facts. 2024:1-70.	－	－
	5.4-31	Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 28 Nov 2024.	－	－
	5.4-32	Diagnostics SH. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) blood test siemens-healthineers.com: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; 2021.	－	－
	5.4-33	Agresti A. Categorical Data Analysis. 2nd ed. New York ed: John Wiley & Sons; 2002.	－	－
	5.4-34	Agustanti N, Soetedjo NNM, Damara FA, Iryaningrum MR, Permana H, Bestari MB, et al. The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023;17(5):102780.	－	－
	5.4-35	Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. Diabetologia. 2000;43(12):1507-11.	－	－
	5.4-36	Alkhouri N, Herring R, Kabler H, Kayali Z, Hassanein T, Kohli A, et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised, open-label phase II trial. J Hepatol. 2022;77(3):607-18.	－	－
	5.4-37	Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(6):938-46.	－	－
	5.4-38	Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-39	Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. Am J Surg. 1985;149(4):551-7.	—	—
	5.4-40	Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54.	—	—
	5.4-41	Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(6):330-44.	—	—
	5.4-42	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.	—	—
	5.4-43	Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1314-23.	—	—
	5.4-44	Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. Clin Med Insights Ther. 2016;8:75-84.	—	—
	5.4-45	Bell CJ, Sun Y, Nowak UM, Clark J, Howlett S, Pekalski ML, et al. Sustained in vivo signaling by long-lived IL-2 induces prolonged increases of regulatory T cells. J Autoimmun. 2015;56:66-80.	—	—
	5.4-46	European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.	—	—
	5.4-47	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. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1242-51.	—	—
	5.4-48	Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2019;1(3):188-98.	—	—
	5.4-49	Buzzetti E, Hall A, Ekstedt M, Manuguerra R, Guerrero Misas M, Covelli C, et al. Collagen proportionate area is an independent predictor of long-term outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(9):1214-22.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-50	Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(5).	－	－
	5.4-51	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.	－	－
	5.4-52	Cardoso AC, de Figueiredo-Mendes C, C AV-N. Current management of NAFLD/NASH. Liver Int. 2021;41 Suppl 1:89-94.	－	－
	5.4-53	Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1069-83.	－	－
	5.4-54	Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. J Am Heart Assoc. 2019;8(11):e012638.	－	－
	5.4-55	Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.	－	－
	5.4-56	Colognesi M, Gabbia D, De Martin S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. Biomedicines. 2020;8(7).	－	－
	5.4-57	Cook NS, Nagar SH, Jain A, Balp MM, Mayländer M, Weiss O, et al. Understanding Patient Preferences and Unmet Needs in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Insights from a Qualitative Online Bulletin Board Study. Adv Ther. 2019;36(2):478-91.	－	－
	5.4-58	Cook N, Geier A, Schmid A, Hirschfield G, Kautz A, Schattenberg JM, et al. The Patient Perspectives on Future Therapeutic Options in NASH and Patient Needs. Front Med (Lausanne). 2019;6:61.	－	－
	5.4-59	Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28(5):528-62.	－	－
	5.4-60	Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes 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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-61	Dahl-Jorgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1987;284:1-38.	—	—
	5.4-62	David K, Kowdley KV, Unalp A, Kanwal F, Brunt EM, Schwimmer JB, et al. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatology. 2009;49(6):1904-12.	—	—
	5.4-63	Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W. Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. J Appl Lab Med. 2019;3(5):815-26.	—	—
	5.4-64	Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.	—	—
	5.4-65	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.	—	—
	5.4-66	American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.	—	—
	5.4-67	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.	—	—
	5.4-68	Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. Gut. 2020;69(10):1877-84.	—	—
	5.4-69	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. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7.	—	—
	5.4-70	El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(9).	—	—
	5.4-71	Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). November 2022.	—	—

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	ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.	－	－
	5.4-73	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.	－	－
	5.4-74	European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for chronic non-infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH) Draft (EMA/CHMP/299976/2018). 15 Nov 2018.	－	－
	5.4-75	International Conference on Harmonisation. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety E1, Step 5. June 1995.	－	－
	5.4-76	Erhardtsen E, Rasmussen DGK, Frederiksen P, Leeming DJ, Shevell D, Gluud LL, et al. Determining a healthy reference range and factors potentially influencing PRO-C3 - A biomarker of liver fibrosis. JHEP Rep. 2021;3(4):100317.	－	－
	5.4-77	Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(12):1347-52.	－	－
	5.4-78	Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. Obes Rev. 2012;13(5):469-79.	－	－
	5.4-79	Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67(1):123-33.	－	－
	5.4-80	European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (EMA/CHMP/111529/2024). 2024.	－	－
	5.4-81	Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. Ann Intern Med. 1993;119(10):1029-35.	－	－
	5.4-82	Food and Drug Administration, CDER and CVM. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. 2018.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-83	Filozof C, Chow SC, Dimick-Santos L, Chen YF, Williams RN, Goldstein BJ, et al. Clinical endpoints and adaptive clinical trials in precirrhotic nonalcoholic steatohepatitis: Facilitating development approaches for an emerging epidemic. Hepatol Commun. 2017;1(7):577-85.	－	－
	5.4-84	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.	－	－
	5.4-85	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing Clinical Evaluations. 01 Jul 2009.	－	－
	5.4-86	Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2021;23:754-62.	－	－
	5.4-87	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.	－	－
	5.4-88	Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. JHEP Rep. 2019;1(4):312-28.	－	－
	5.4-89	International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.	－	－
	5.4-90	Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. Hepatology. 2008;47(2):455-60.	－	－
	5.4-91	Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 5/1/1998 1998.	－	－
	5.4-92	Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 5/1/2003 2003.	－	－
	5.4-93	European Medicines Agency. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 23 June 2004.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-94	Guo X, Yang Q, Dong J, Liao L, Zhang W, Liu F. Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2016;36(6):433-41.	－	－
	5.4-95	Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? Ulster Med J. 2012;81(1):30-6.	－	－
	5.4-96	Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwope RB, Cebe KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol. 2021;75(2):284-91.	－	－
	5.4-97	Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, Ratziu V, Noureddin M. Clinical Trial Landscape in NASH. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2001-14.	－	－
	5.4-98	He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA internal medicine. 2022;182(5):513-9.	－	－
	5.4-99	Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol. 2009;297(1-2):127-36.	－	－
	5.4-100	Horn CL, Morales AL, Savard C, Farrell GC, Ioannou GN. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. Hepatol Commun. 2022;6(1):12-35.	－	－
	5.4-101	Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat. 2011;10(1):14-26.	－	－
	5.4-102	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med. 1999;18(15):1905-42.	－	－
	5.4-103	Ito T, Ishigami M, Zou B, Tanaka T, Takahashi H, Kurosaki M, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. Hepatol Int. 2021;15(2):366-79.	－	－
	5.4-104	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-105	Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev. 1999;20(6):876-913.	－	－
	5.4-106	Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.	－	－
	5.4-107	Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912565.	－	－
	5.4-108	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.	－	－
	5.4-109	Kreiner FF SP, Heerspink HJL, von Scholten BJ, Idorn T. Obesity-Related Kidney Disease: Current Understanding and Future Perspectives. Biomedicines. 2023;11(9):2498.	－	－
	5.4-110	Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-80.	－	－
	5.4-111	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.	－	－
	5.4-112	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.	－	－
	5.4-113	Lazarus JV, Chandramouli AS, Mangla KK, Younossi ZM. Comorbidity severity scores and cardiovascular comorbidities in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with and without cirrhosis, in a real-world setting. Presented at the EASL International Liver Congress, June 22-26, 2022, London, United Kingdom. 2022.	－	－
	5.4-114	Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duartez 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.	－	－
	5.4-115	Lin H, Lee HW, Yip TC, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. JAMA. 2024;331(15):1287-97.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-116	Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023.;389(24):2221-32.	－	－
	5.4-117	Liu W, Baker RD, Bhatia T, Zhu L, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Cell Mol Life Sci. 2016;73(10):1969-87.	－	－
	5.4-118	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.	－	－
	5.4-119	Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Terrault N, Chalasani NP, Abdelmalek MF, et al. Factors Associated With Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2019;156(1):88-95.e5.	－	－
	5.4-120	Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):511-22.	－	－
	5.4-121	Lowe D, Sanvictores T, Zubair M, John S. Alkaline Phosphatase: StatPearls, Treasure Islans (FL); 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459201/.	－	－
	5.4-122	Mak AL, Lee J, van Dijk AM, Vali Y, Aithal GP, Schattenberg JM, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Pro-C3 for Hepatic Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Biomedicines. 2021;9(12).	－	－
	5.4-123	Malhotra P, Gill RK, Saksena S, Alrefai WA. Disturbances in Cholesterol Homeostasis and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. Front Med (Lausanne). 2020;7:467.	－	－
	5.4-124	Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2018;79:64-76.	－	－
	5.4-125	Marques P, Francisco V, Martínez-Arenas L, Carvalho-Gomes Â, Domingo E, Piqueras L, et al. Overview of Cellular and Soluble Mediators in Systemic Inflammation Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2023;24(3).	－	－
	5.4-126	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44.	－	－

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	Maruish ME, (Ed.). User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.	－	－
	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.	－	－
	5.4-129	Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9.	－	－
	5.4-130	McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.	－	－
	5.4-131	Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):656-65.	－	－
	5.4-132	Miele L, De Michele T, Marrone G, Antonietta Isgrò M, Basile U, Cefalo C, et al. Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting. Int J Biol Markers. 2017;32(4):e397-e402.	－	－
	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.	－	－
	5.4-134	Mosenzon O, Capehorn MS, De Remigis A, Rasmussen S, Weimers P, Rosenstock J. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):172.	－	－
	5.4-135	Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019;30:72-130.	－	－
	5.4-136	Muzurović E, Peng CC, Belanger MJ, Sanoudou D, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. Hypertension. 2022;79(7):1319-26.	－	－

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	Nathani RR, Bansal MB. Update on Clinical Trials for Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2023;19(7):371-81.	—	—
	5.4-138	Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? Diabetes Care. 2013;36(Suppl 2):S245-S52.	—	—
	5.4-139	Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. Gut. 2020;69(8):1382-403.	—	—
	5.4-140	Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(2):193-203.	—	—
	5.4-141	Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(4):362-73.	—	—
	5.4-142	Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24.	—	—
	5.4-143	Nielsen M, Leeming D, Goodman Z, Friedman S, Frederiksen P, Rasmussen D, et al. Comparison of ADAPT, FIB-4 and APRI as non-invasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR screening population. 2021;75:1292–1300	—	—
	5.4-144	Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), EU Summary of product Characteristics (SmPC). 17 Oct 2024.	—	—
	5.4-145	Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). November 2024.	—	—
	5.4-146	Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). 24 Jan 2024.	—	—
	5.4-147	Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). October 2024.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-148	Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). April 2023.	－	－
	5.4-149	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). September 2023.	－	－
	5.4-150	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). Jul 2023.	－	－
	5.4-151	Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide), Canada Product Monograph (PM). November 2024.	－	－
	5.4-152	Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). Oct 2024.	－	－
	5.4-153	Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide) US Prescribing Information (PI). November 2024.	－	－
	5.4-154	O'Hara J, Finnegan A, Dhillon H, Ruiz-Casas L, Pedra G, Franks B, et al. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. JHEP Rep. 2020;2(5):100142.	－	－
	5.4-155	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.	－	－
	5.4-156	Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatol Commun. 2020;4(4):478-92.	－	－
	5.4-157	Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-158	Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(4):806-15.e5.	－	－
	5.4-159	Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Cells. 2020;9(4).	－	－
	5.4-160	Pihlajamäki J, Kuulasmaa T, Kaminska D, Simonen M, Kärjä V, Grönlund S, et al. Serum interleukin 1 receptor antagonist as an independent marker of non-alcoholic steatohepatitis in humans. J Hepatol. 2012;56(3):663-70.	－	－
	5.4-161	Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. Metabolism. 2019;92:82-97.	－	－
	5.4-162	Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283.	－	－
	5.4-163	Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology. 2014;155(4):1280-90.	－	－
	5.4-164	Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(1):20-30.	－	－
	5.4-165	Rasmussen DGK, Anstee QM, Torstenson R, Golding B, Patterson SD, Brass C, et al. NAFLD and NASH biomarker qualification in the LITMUS consortium - Lessons learned. J Hepatol. 2023;78(4):852-65.	－	－
	5.4-166	Ratziu V, Hompesch M, Petitjean M, Serdjebi C, Iyer J, Parwani A, et al. Artificial intelligence-assisted digital pathology for non-alcoholic steatohepatitis: current status and future directions. J Hepatol. 2024;80:335–51	－	－
	5.4-167	Ratziu V, Francque S, Behling C, Cejvanovic V, Cortez-Pinto H, Iyer J, et al. Artificial intelligence scoring of liver biopsies in a phase II trial of semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2024;80:173–85	－	－
	5.4-168	Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023;78:1966–86	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-169	Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis. 2012;27(2):215-20.	－	－
	5.4-170	Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E, Smith ER, Gawrieh S, Kettler CD, et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(13):2980-8.e4.	－	－
	5.4-171	Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011;54(1):344-53.	－	－
	5.4-172	Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(6):377-86.	－	－
	5.4-173	Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2022;75(5):1235-46.	－	－
	5.4-174	Sayiner M, Stepanova M, Pham H, Noor B, Walters M, Younossi ZM. Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. BMJ Open Gastroenterol. 2016;3(1):e000106.	－	－
	5.4-175	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. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.	－	－
	5.4-176	Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Curr Gastroenterol Rep. 2005;7(2):132-40.	－	－
	5.4-177	Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1104-12.	－	－
	5.4-178	Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. Gut. 2021;70(7):1375-82.	－	－
	5.4-179	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. J Clin Invest. 2014;124(6):2456-63.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-180	Slouha E, Biput SJ, Kuteyi A, Kalloo AE, Gorantla VR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Gallstones: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(9):e45027.	－	－
	5.4-181	Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. 2010;51(2):595-602.	－	－
	5.4-182	Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA, LEADER Steering Committee, 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.	－	－
	5.4-183	Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):906-8.	－	－
	5.4-184	Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011;365(17):1597-604.	－	－
	5.4-185	Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). February 2023	－	－
	5.4-186	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.	－	－
	5.4-187	Sun L, Yin H, Liu M, Xu G, Zhou X, Ge P, et al. Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage? Ann Med. 2019;51(7-8):333-44.	－	－
	5.4-188	Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y, Hao S, Han W, et al. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. Biomolecules. 2022;12(4).	－	－
	5.4-189	Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. Diabetes Metab Syndr. 2022;16(8):102581.	－	－
	5.4-190	Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007;30(8):2119-21.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-191	Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(2):179-91.	－	－
	5.4-192	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.	－	－
	5.4-193	Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(2):141-8.	－	－
	5.4-194	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.	－	－
	5.4-195	Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theocharidou E, Manousou P, et al. Collagen proportionate area is superior to other histological methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. J Hepatol. 2014;60(5):948-54.	－	－
	5.4-196	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.	－	－
	5.4-197	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Developing drugs for treatment. Dec 2018.	－	－
	5.4-198	Vachliotis ID, Polyzos SA. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Obes Rep. 2023;12(3):191-206.	－	－
	5.4-199	Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;73(2):252-62.	－	－
	5.4-200	Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Varughese GI. The impact of improved glycaemic control with GLP-1 receptor agonist therapy on diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):e37-9.	－	－
	5.4-201	Verma M, Paik JM, Younossi I, Tan D, Abdelaal H, Younossi ZM. The impact of hepatocellular carcinoma diagnosis on patients' health-related quality of life. Cancer Med. 2021;10(18):6273-81.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-202	Verma S, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Jensen C, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. EClinicalMedicine. 2023;55:101737.	－	－
	5.4-203	Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715-35.	－	－
	5.4-204	Wai-Sun Wong V, Anstee QM, Nitze LM, Geerts A, George J, Nolasco V, et al. FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score for monitoring histological improvement in non-alcoholic steatohepatitis activity during semaglutide treatment: post-hoc analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. EClinicalMedicine. 2023;66:102310.	－	－
	5.4-205	Wang Y, Tu W, Kim Y, Sinks S, He J, Cambon A, et al. Statistical methods for handling missing data to align with treatment policy strategy. Pharm Stat. 2023;22(4):650-70.	－	－
	5.4-206	Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. Association of GLP-1 receptor agonists and hepatocellular carcinoma incidence and hepatic decompensation in patients with type 2 diabetes. Gastroenterology. 2024.	－	－
	5.4-207	Ware J, Jr., Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83	－	－
	5.4-208	Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. Modern Pathol. 2015;28(3):391-402.	－	－
	5.4-209	European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2**). 2011.	－	－
	5.4-210	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.	－	－
	5.4-211	Witkowski M, Moreno SI, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, Nair S. The Economic Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2022;40(8):751-76.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-212	Wong RJ, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1920294.	－	－
	5.4-213	Wong V, Anstee QM, Geerts A, Skalshøi Kjær M, Ladelund S, Nitze LM, et al. Change in FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score is associated with histological improvement in non-alcoholic steatohepatitis activity. Presented at the AASLD Digital Liver Meeting, November 12–15, 2021:1856	－	－
	5.4-214	Xu XL, Jiang LS, Wu CS, Pan LY, Lou ZQ, Peng CT, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? J Formos Med Assoc. 2022;121(2):454-66.	－	－
	5.4-215	Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(8):739-52.	－	－
	5.4-216	Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.	－	－
	5.4-217	Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Charlton M, Loomba R, Myers RP, et al. Improvement of hepatic fibrosis and patient-reported outcomes in non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib. Liver Int. 2018;38(10):1849-59.	－	－
	5.4-218	Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.	－	－
	5.4-219	Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3):531-44.	－	－
	5.4-220	Younossi ZM, Stepanova M, Anstee QM, Lawitz EJ, Wai-Sun Wong V, Romero-Gomez M, et al. Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(12):2552-60.e10.	－	－
	5.4-221	Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):748-55.e3.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-222	Younossi ZM, Noureddin M, Bernstein D, Kwo P, Russo M, Shiffman ML, et al. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations. Am J Gastroenterol. 2021;116(2):254-62.	－	－
	5.4-223	Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. JHEP Rep. 2022;4(9):100525.	－	－
	5.4-224	Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-47.	－	－
	5.4-225	Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024.	－	－
	5.4-226	Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(2):128-41.	－	－
	5.4-227	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.	－	－