

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

2型糖尿病治療剤 持続性 GLP-1 受容体作動薬
セマグルチド(遺伝子組換え)

オゼンピック®皮下注2mg

オゼンピック®皮下注0.25mg SD

オゼンピック®皮下注0.5mg SD

オゼンピック®皮下注1.0mg SD

Ozempic® Subcutaneous Injection 2mg

Ozempic® Subcutaneous Injection SD

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	オゼンピック®皮下注2mg : 1筒(1.5mL)中 セマグルチド(遺伝子組換え) 2.01mg オゼンピック®皮下注0.25mg SD : 1筒(0.5mL)中 セマグルチド(遺伝子組換え) 0.25mg オゼンピック®皮下注0.5mg SD : 1筒(0.5mL)中 セマグルチド(遺伝子組換え) 0.5mg オゼンピック®皮下注1.0mg SD : 1筒(0.5mL)中 セマグルチド(遺伝子組換え) 1.0mg	
一般名	和名: セマグルチド(遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	オゼンピック®皮下注2mg 製造販売承認年月日: 2018年3月23日 薬価基準収載年月日: 2022年5月25日 販売開始年月日: 2022年5月25日	オゼンピック®皮下注0.25/0.5/1.0mg SD 製造販売承認年月日: 2020年3月12日 薬価基準収載年月日: 2020年5月20日 販売開始年月日: 2020年6月29日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp	

本IFは2024年2月改訂のオゼンピック®皮下注2mg及びオゼンピック®皮下注0.25mg/0.5mg/1.0mg SDの電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

略語表	5
I. 概要に関する項目	6
1. 開発の経緯	6
2. 製品の治療学的特性	6
3. 製品の製剤学的特性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7
6. RMPの概要	7
II. 名称に関する項目	8
1. 販売名	8
2. 一般名	8
3. 構造式又は示性式	8
4. 分子式及び分子量	8
5. 化学名(命名法)又は本質	8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	33
1. 血中濃度の推移	33
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団(ポピュレーション)解析	35
4. 吸収	35
5. 分布	35
6. 代謝	36
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	43
8. 副作用	43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
10. 過量投与	53
11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	54
IX. 非臨床試験に関する項目	55
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	58
X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意点	61
5. 患者向け資材	62
6. 同一成分・同効薬	62
7. 国際誕生年月日	62
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	62
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	62
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	62
11. 再審査期間	63
12. 投薬期間制限に関する情報	63
13. 各種コード	63
14. 保険給付上の注意	63
XI. 文献	64
1. 引用文献	64
2. その他の参考文献	66
XII. 参考資料	67
1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	69
XIII. 備考	74
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	74
2. その他の関連資料	74

略語表

略語	略語内容
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BG	ビグアナイド系薬剤
BHK	仔ハムスター腎
cAMP	環状アデノシン一リン酸
Ccr	クレアチニンクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	シトクロムP450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EFD	胚・胎児発生
eGFR	推算糸球体ろ過量
EMA	欧州医薬品庁
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c
MedDRA	ICH国際医薬用語集
PT	基本語
QTc	個別の被験者データを用いた心拍数補正法により補正したQT
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SOC	器官別大分類
SU	スルホニルウレア剤
TG	トリグリセリド
$t_{1/2}$	消失半減期
TZD	チアゾリジン系薬剤
α -GI	α -グルコシダーゼ阻害薬

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

GLP-1は、小腸のL細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、グルコース濃度依存的にインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制を介し、血糖降下作用を有することが知られている。

GLP-1受容体作動薬は生体内GLP-1と同様の効果を有するように設計されているが、GLP-1が持つ治療上の潜在能力を十分に発揮させるためには、薬物動態及び薬力学的作用の持続性が必要となる。週1回投与のGLP-1受容体作動薬は、1日1回投与の製剤と比較して患者のアドヒアランスやQOLを向上させるとの報告があり¹、他の慢性疾患を有する患者において投与回数の減少で患者のアドヒアランスやQOLが向上することが認められている²。

オゼンピック[®]は、デンマークのノボ ノルディスク社が開発した週1回皮下投与用の持続性GLP-1受容体作動薬である。その有効成分であるセマグルチド(遺伝子組換え)(以下、セマグルチド)は、生体内のGLP-1と94%の構造的な相同性を有するヒトGLP-1アナログで、その構造はリラグルチド(遺伝子組換え)(以下、リラグルチド)(製品名:ビクトーザ[®])に類似している。本剤は、ヒトGLP-1アナログ部分のアミノ酸に結合した長鎖脂肪酸由来の化学構造によってアルブミン結合が促進されること、及びアミノ酸を置換することで、DPP-4による分解を抑制し、クリアランスを低下させ、効果の持続性を高めた週1回皮下投与用の製剤である。

セマグルチドは、オゼンピック[®]として米国及び欧州ではそれぞれ2017年12月及び2018年2月に承認され、世界70か国以上で販売されている(2024年3月時点)。

日本では、「2型糖尿病」を適応とするオゼンピック[®]皮下注2mgとして2017年2月に製造販売承認申請し、2018年3月に承認され、2022年5月に販売を開始している。

オゼンピック[®]皮下注2mgは、ダイアルを回して投与量(セマグルチド0.25mg、0.5mg又は1.0mg)の設定可能な複数回使用の専用医薬品カートリッジがあらかじめ内部に装着されたカートリッジ非交換式ペン型注入器とのコンビネーション製品であり、ペン型注入器用注射針(JIS T 3226-2:2015に規定するA型専用注射針)とともに用いる。

その後、デンマークのノボ ノルディスク社は、患者の使用時の簡便さ及び利便性をさらに向上させる目的で、固定注射針付きシリンジをセマグルチド用ペン型注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品を開発した。この単回使用製剤であるオゼンピック[®]皮下注0.25mg SD、オゼンピック[®]皮下注0.5mg SD、オゼンピック[®]皮下注1.0mg SDは、オゼンピック[®]皮下注2mgの用法・用量(0.25mg、0.5mg及び1.0mg)に対応させたものである。1筒(0.5mL)で必要用量を注入できるよう、各含量規格の製品には異なる濃度のセマグルチド(0.5mg/mL、1.0mg/mL及び2.0mg/mL)が含まれている。単回使用製剤は注射針付きのシリンジがあらかじめ装着されているため、針の取り付け、取り外し及び廃棄が不要で、用量調整、空打ちをすることなく、皮膚に押し当てるだけの簡易な操作でセマグルチドを投与できる。また、使用後は、針刺し事故を避けるために遮蔽物がロックされる。

単回使用製剤は、現在のところ日本でのみ承認申請を行い、2020年3月に承認され、同年6月に販売している。

2. 製品の治療学的特性

(1) 週1回投与のヒトGLP-1アナログ製剤である。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 日本人を含む2型糖尿病患者を対象とした国際共同治験において、単独療法並びに経口血糖降下薬又はインスリン製剤との併用療法のいずれにおいても、優れたHbA1cの改善効果が示された。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1)有効性検証試験①～③」の項参照)

(3) 日本人が参加した第III相臨床試験(併合データ)^{3,4,5,6,7}において、安全性評価対象症例2024例中859例(42.4%)に2399件の副作用が認められた。重大な副作用として、低血糖、急性膵炎があらわれることがある。主な副作用は、悪心305例(15.1%)、下痢146例(7.2%)、リパーゼ増加135例(6.7%)、便秘129例(6.4%)、食欲減退124例(6.1%)及び嘔吐115例(5.7%)であった。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) オゼンピック[®]皮下注2mgは予め専用医薬品を封入したカートリッジと医薬品ペン型注入器を組み合わせたコンビネーション製品であり、セマグルチド0.25 mg、0.5 mg又は1.0 mgの注入が可能である。(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)

(2) オゼンピック[®]皮下注0.25mg/0.5mg/1.0mg SDは、固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品である。(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

(2024年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要^{注)}

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	甲状腺髄様癌(甲状腺C細胞腫瘍)	日本人における心血管系リスクへの影響
胃腸障害	急性膵炎	腎機能障害患者への投与時の安全性
	膵癌	
	腸閉塞	
	インスリン中止に伴う糖尿病ケトアシドーシスを含む高血糖	
	糖尿病網膜症関連事象	
	急性胆道系疾患	
	胚・胎児毒性	
有効性に関する検討事項		
設定なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査(ウゴービ皮下注)
長期使用に関する特定使用成績調査(オゼンピック皮下注)
血糖降下剤(注射剤)未使用の成人2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査(リベルサス錠)
肥満症を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査(ウゴービ皮下注)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
設定なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供(ウゴービ皮下注)
医療従事者向け適正使用資料の作成と提供(ウゴービ皮下注)
患者向け適正使用資料の作成と提供(ウゴービ皮下注)

注) セマグルチド(遺伝子組換え)を有効成分として含有する製品(オゼンピック®皮下注、リベルサス®錠及びウゴービ®皮下注)に係るRMP

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

オゼンピック®皮下注2mg
オゼンピック®皮下注0.25mg SD
オゼンピック®皮下注0.5mg SD
オゼンピック®皮下注1.0mg SD

(2)洋名

Ozempic® Subcutaneous Injection 2mg
Ozempic® Subcutaneous Injection SD

(3)名称の由来

なし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

セマグルチド(遺伝子組換え) (JAN)

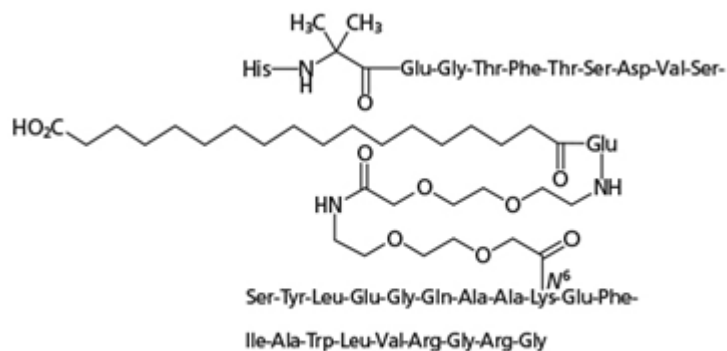
(2)洋名(命名法)

Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)

(3)ステム

ペプチド及び糖ペプチド:-tide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₅₉

分子量 : 4113.58

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN9535

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

セマグルチドは白色～ほぼ白色の粉末である。

(2) 溶解性

セマグルチドの水への溶解性は 178mg/mL を超えている。

pH3.0～5.5 において溶解性が非常に低下し、本 pH 範囲の水への溶解性は 0.15mg/mL 未満である。

セマグルチドはエタノールに極めて溶けにくい(約 0.3mg/mL)。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ペプチドマップ、液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

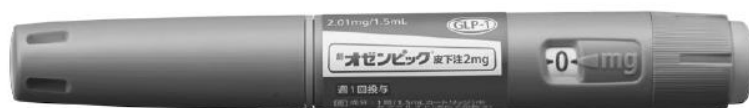
(1) 剤形の区別

	オゼンピック®皮下注 2mg	オゼンピック®皮下注 0.25mg/0.5mg/1.0mg SD
製剤の区分	注射剤	
注射剤の区分	溶液	
規格	1筒中 1.5mL	1筒中 0.5mL
形態	<ul style="list-style-type: none"> ● 予め専用医薬品を封入したカートリッジと医薬品ペン型注入器を組み合わせたコンビネーション製品である。 ● セマグルチド 0.25 mg、0.5 mg 又は 1.0 mg の注入が可能である。 ● ペン型注入器用注射針 (JIS T 3226-2: 2015 に規定する A 型専用注射針) とともに用いる。 	固定注射針付きシリンジを注入器にセットした単回使用のコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観

<オゼンピック®皮下注2mg>



<オゼンピック®皮下注0.25mg/0.5mg/1.0mg SD>



性状

本剤は無色～ほぼ無色の液であり、濁りや微粒子を認めない。

識別(カラー帯の色)

- オゼンピック®皮下注2mg : サミットレッド
- オゼンピック®皮下注0.25mg SD : クールグレー
- オゼンピック®皮下注0.5mg SD : サミットレッド
- オゼンピック®皮下注1.0mg SD : ペトロールブルー

(3) 識別コード

該当しない(「(2)製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

pH	7.10～7.70
浸透圧比 ^{注)}	約1

注) 生理食塩液に対する比

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

組成

<オゼンピック®皮下注2mg>

1筒(1.5mL)

有効成分	セマグルチド(遺伝子組換え)	2.01mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.13mg
	プロピレングリコール	21.0mg
	フェノール	8.25mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

<オゼンピック®皮下注0.25/0.5/1.0mg SD>

1筒(0.5mL)

製剤		オゼンピック®皮下注 SD		
		0.25mg	0.5mg	1.0mg
有効成分	セマグルチド(遺伝子組換え)	0.25mg	0.5mg	1.0mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.71mg		
	プロピレングリコール	9.25mg		
	水酸化ナトリウム	適量		
	塩酸	適量		

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子タンパク質など

6. 製剤の各種条件下における安定性

<オゼンピック®皮下注2mg>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	36 箇月	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 エンドキシン 無菌 含量(定量法)	不純物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6 箇月	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	含量の低下、不純物の増加が認められた。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施		ガラス製容器	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	一次容器(1.5mL カートリッジ)のみでは曝光から十分に保護できなかったが、二次容器(キャップをしたペン型注入器)により曝光から十分に保護できることを確認した。

使用時の安定性(オゼンピック®皮下注2mg)

5±3℃で保存した製品について、使用時のシミュレーション(一定時間毎にカートリッジの上下置換及びゴム栓の針刺し)を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30±2℃ 遮光	56日	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	不純物の増加が認められたが、規格の範囲内であった。

<オゼンピック®皮下注0.25/0.5/1.0mg SD>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	24箇月	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 エンドトキシン 無菌 含量(定量法)	不純物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6箇月	ガラス製容器	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	セマグルチド含量の減少及び不純物の増加が認められた。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施		ガラス製容器を単回投与用ペン型注入器に組み込んだもの	性状 pH 純度試験 含量(定量法)	箱から取り出し単回使用ペン型注入器として保存する(曝光する)時、本剤は不安定であったが、本剤は箱により光から適切に保護された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「X.管理的事項に関する項目 4. 取扱い上の注意」の項参照

(2)包装

<オゼンピック®皮下注2mg>

1.5mL×1本、取扱説明書を同梱

<オゼンピック®皮下注0.25/0.5/1.0mg SD>

<0.25mg> 0.5mL×2本、取扱説明書を同梱

<0.5mg> 0.5mL×2本、取扱説明書を同梱

<1.0mg> 0.5mL×2本、取扱説明書を同梱

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

<オゼンピック®皮下注 2mg>

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

<オゼンピック®皮下注 0.25/0.5/1.0mg SD>

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2型糖尿病

(解説)

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成22年7月9日付、薬食審査発0709第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添)」及びPMDAの助言に基づき、オゼンピック®皮下注2mgの臨床開発プログラムとして、5つの第Ⅲ相臨床試験(3623試験³、3626試験⁴、3627試験⁵、4092試験⁶及び4091試験⁷)を実施した。

その結果、単独療法及び併用療法のいずれの場合でも、日本人2型糖尿病患者における本剤0.5mg及び本剤1.0mgの週1回投与の有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(解説)

2型糖尿病患者においては、食事療法、運動療法が治療の基本であり、糖尿病用薬共通の注意事項として注意喚起している。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。

(解説)

オゼンピック®皮下注2mgとオゼンピック®皮下注 SDは両者間の生物学的同等性試験において同等性が確認されている(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2)生物学的同等性」の項参照)ため、オゼンピック®皮下注2mgとオゼンピック®皮下注 SDの用法及び用量は同じとした。

■ 開始用量(0.25mg)及び用量漸増法について

オゼンピック®皮下注2mgの開発プログラムにおいて第Ⅲ相試験における用量漸増法の選択は、第Ⅱ相用量設定試験(1821試験)の有効性及び忍容性データに基づいて行われ、第Ⅲ相試験の開始前に行った臨床薬理試験(3819試験)の結果により確認された。本剤の高用量への増量前に4週間の用量漸増期間を導入することにより、用量漸増非実施又は1週間の用量漸増期間を設定した場合と比較して、胃腸障害の有害事象及び投与の中止に至る胃腸障害の有害事象の発現が減少する傾向がみられた。そこで、本剤の開始用量を0.25mg(週1回)とし、4週間後に0.5mg(週1回)へ増量することとした。0.5mg(週1回)を4週間以上投与した後に、さらなる血糖コントロールの改善のために1.0mg(週1回)へ増量することとした。

■ 維持用量(0.5mg)及び1.0mgまでの増量について

オゼンピック®皮下注2mgの3つの第Ⅲ相国際共同試験(3623、3626及び3627試験)及び2つの第Ⅲ相国内試験(4091試験及び4092試験)において、本剤0.5mg群では、0.25mgを4回(4週間)投与した後に、0.5mgの維持用量に増量した。また、本剤1.0mg群では、0.25mgを4回(4週間)、続いて0.5mgを4回(4週間)投与した後、1.0mgの維持用量に増量した。本剤0.5mg群及び1.0mg群は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、HbA1c低下という点において臨床的に意味のある低下を有することが示された。すべての試験で、HbA1cにベースラインからの用量依存的な低下がみられた。本剤0.5mg群及び1.0mg群について、単独療法及び併用療法のいずれにおいても忍容性が認められた。本剤の投与量に関する評価に基づく、日本における2型糖尿病患者の大部分が本剤0.5mgにより治療目標血糖コントロール到達が得られることが示された。よって、本剤0.5mgが日本の維持用量と考えられた。また、血糖降下作用は一貫して本剤0.5mg群と比較して本剤1.0mg群で大きかったことから、本剤0.5mgによる治療で血糖目標値を達成できない患者の場合、本剤1.0mgまで増量することとした。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅲ相試験(4091⁷及び4092試験⁶)及び国際共同第Ⅲ相試験(3623³、3626⁴及び3627試験⁵)において、本剤0.5及び1.0mgを0.25mgの開始用量で用量漸増法を用いて投与した結果、単独療法及び各併用療法のいずれにおいても、用量依存的なHbA1c低下作用が得られ、有害事象の発現割合は本剤0.5及び1.0mgで同程度であり、用量依存的な安全性の懸念は特段認められなかった。以上のことから、胃腸障害の発現の軽減が期待できる用量漸増法を用いて、開始用法及び用量を週1回0.25mgとして4週間皮下投与することとし、日本人2型糖尿病患者の大部分が本剤0.5mgにより適切な血糖コントロールが得られることが示されていることから、0.5mgを維持用量として、効果不十分な場合には、0.5mgを4週間以上投与した後に1.0mgまで増量できる用法及び用量とした。(「5. 臨床成績」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

(解説)

本剤は週1回投与の薬剤であることから、本剤の薬物動態プロファイルに基づき設定した。

「VII.薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態」の項参照。

7.2 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2日間(48時間)以上間隔を空けること。

(解説)

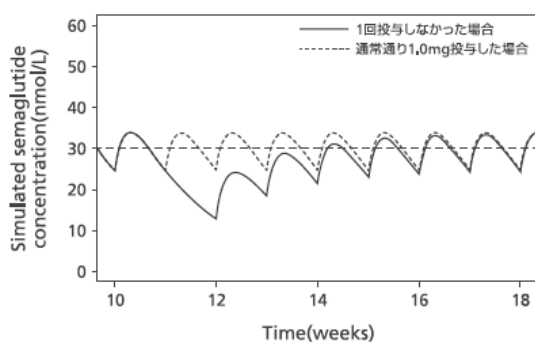
投与を忘れた場合の対応を下記の模式図に示す。

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

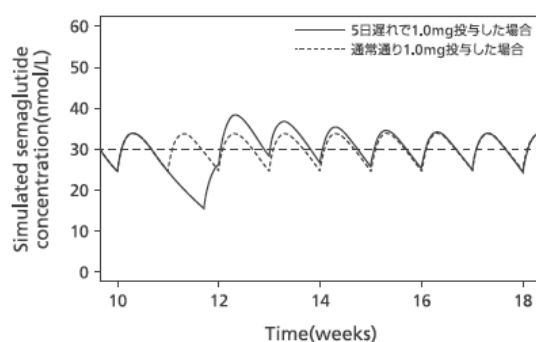


この注意(ガイダンス)は、以下のセマグルチド濃度のシミュレーションに基づいて設定され、すべての第III相試験で用いられた。

2型糖尿病患者における投与忘れ(左)又は5日遅れの投与(右)時のその後のセマグルチド濃度の推移-シミュレーション⁸



定常状態における投与忘れとその後のセマグルチド濃度の推移



定常状態における5日遅れの投与(次回投与までの期間が2日間)とその後のセマグルチド濃度の推移

1回分の投与を完全に忘れた場合、その後3週間のトラフ濃度は、忘れずに投与した場合の定常状態のトラフ濃度と比較して低くなるのが予想される。セマグルチド濃度は投与し忘れた日の3週間後に通常の定常状態の濃度に近づくことになる(左図参照)。また、予定された日の投与を忘れて投与予定日から5日間遅れて投与した場合、翌週以降の濃度は、忘れずに投与した場合の定常状態の濃度よりわずかに高くなるが、投与予定日から2週間が経過すると、通常の定常状態の濃度に近づく(右図参照)。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床試験の種類	試験番号	対象 (無作為割り付け 被験者数*)	評価/ 参考	概要
第I相 海外試験	NN9535-3633	健康被験者 日本人及び外国人 (84例、日本人:42 例)	◎	本剤の週1回皮下投与後における安全性、忍 容性、薬物動態及び薬力学的作用プロファイ ルの検討 1施設、無作為割り付け、プラセボ対照、並行 群、反復投与、用量漸増法、二重盲検試験
第I相 国内試験	NN9535-3634	健康被験者 日本人及び外国人 (44例、日本人:22 例)	◎	薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性 の検討 1施設、並行群、無作為割り付け、二重盲検、 プラセボ対照、反復投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3652	健康被験者 外国人(168例)	◎	心再分極に及ぼす影響(QT/QTc試験) モキシフロキサシン投与を陽性対照とするネス テッド・クロスオーバーデザインを含む無作為 割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投 与、1施設、3群並行群間試験
第I相 海外試験	NN9535-4387	健康被験者 外国人(68例)	◎	生物学的同等性 単回使用ペン型注入器を用いて投与するセマ グルチド製剤と複数回投与可能なペン型注 入器を用いて投与するセマグルチド製剤の生 物学的同等性の検討 無作為割り付け、二重盲検、単回投与、2期ク ロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-4429	健康被験者 外国人(54例)	◎	薬物動態特性の比較 単回使用ペン型注入器を用いて投与するセマ グルチド製剤と複数回投与可能なペン型注 入器を用いて投与するセマグルチド製剤の1.0mg 皮下投与後の薬物動態特性の比較 1施設、無作為割り付け、二重盲検、2群並行 群間試験
第III相 国際共同試験	NN9535-3623 SUSTAIN1	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 (388例、日本人:61 例)	◎	プラセボとの比較(単独療法) プラセボに対する本剤(週1回投与)の有効性 及び安全性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ 対照、多施設、多国籍試験
第III相 国際共同試験	NN9535-3626 SUSTAIN2	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 (1231例、日本人: 140例)	◎	シタグリブチンとの比較(経口糖尿病薬との併 用療法) 本剤(週1回投与)と経口糖尿病薬(メトホルミ ン系薬剤)、シタグリブチン(1日1回 投与)と経口糖尿病薬(メトホルミン系薬剤)との併用療法における有効性及び安全 性の比較検討 無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実 薬対照、並行群、多施設、多国籍試験
第III相 国際共同試験	NN9535-3627 SUSTAIN5	2型糖尿病患者 日本人及び外国人 (397例、日本人:61 例)	◎	プラセボとの比較(インスリンとの併用療法) 本剤(週1回投与)とBasalインスリン±メホルミ ン、プラセボとBasalインスリン±メホルミンとの 併用療法における有効性及び安全性の比較 検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並 行群、多施設、多国籍試験
第III相 国内試験	NN9535-4092 SUSTAIN-Japan monotherapy	2型糖尿病患者 日本人(308例)	◎	シタグリブチンとの比較(単独療法) 本剤の週1回投与の単独療法、シタグリブチン の1日1回投与の単独療法における安全性及 び有効性の比較検討 無作為割り付け、非盲検、並行群、実薬対照、 1カ国、多施設共同試験

第III相 国内試験	NN9535-4091 SUSTAIN-Japan OAD combination	2型糖尿病患者 日本人(601例)	◎	経口糖尿病薬療法との比較(単独療法と経口糖尿病薬との併用療法) 本剤(週1回投与)の単独療法、経口糖尿病薬(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又はチアゾリジン系薬剤)との併用療法と経口糖尿病薬療法との安全性及び有効性の比較検討 1ヵ国、多施設、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間比較(3群)試験
第III相 海外試験	NN9535-3744 SUSTAIN6	2型糖尿病患者 外国人(3297例)	◎	プラセボとの比較(心血管アウトカム試験) 本剤とプラセボとの心血管系及びその他の長期アウトカムについて比較検討 長期、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設、並行群間比較試験
第I相 海外試験	NN9535-1820	健康被験者 外国人(58例)	○	単回投与(ヒトへの初回投与) 本剤の単回皮下投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討 無作為割り付け、プラセボ対照、1施設、用量漸増法、二重盲検、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3616	健康被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者 外国人(56例)	○	腎機能障害の影響 腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、並行群、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3635	2型糖尿病患者(75例)及び健康被験者(12例) 外国人	○	β 細胞機能への影響 β 細胞機能に対する本剤の影響の検討 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、1施設、並行群、反復投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3651	健康被験者及び異なる程度の肝機能障害を有する被験者 外国人(44例)	○	肝機能障害の影響 肝機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性の検討 非盲検、並行群、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3679	健康被験者 外国人(44例)	○	同等性-製剤濃度 濃度が異なる3製剤の単回皮下投与後の同等性の検討 無作為割り付け、二重盲検、1施設、2期不完備型クロスオーバー、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3684	2型糖尿病患者 外国人(38例)	○	低血糖に対する拮抗反応に与える影響 本剤とプラセボとの低血糖に対する拮抗反応に与える影響について比較検討 無作為割り付け、二重盲検、1施設、反復投与、クロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-3685	肥満被験者 外国人(30例)	○	エネルギー摂取への影響 本剤とプラセボとのエネルギー摂取量、食欲、食後のグルコース及びトリグリセリド代謝ならびに胃内容排出に対する影響について比較検討 無作為割り付け、二重盲検、1施設、反復投与、2期クロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-3687	健康被験者 外国人(42例)	○	バイオアベイラビリティ/生物学的同等性-製剤濃度 濃度が異なる3製剤の単回皮下投与後の生物学的同等性、薬物動態及び絶対的バイオアベイラビリティの検討 無作為割り付け、1施設、2期不完備型クロスオーバー、単回投与試験
第I相 海外試験	NN9535-3789	健康被験者 外国人(7例)	○	マスバランスの検討 本剤の ^3H 標識体を単回皮下投与した時の吸収、代謝及び排泄の検討 非盲検、1施設、単回投与試験

第I相 海外試験	NN9535-3817	健康被験者 外国人(24例)	○	薬物相互作用－メトホルミン／ワルファリン メトホルミン及びワルファリンの薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-3818	健康被験者 外国人(31例)	○	薬物相互作用－アトルバスタチン／ジゴキシン アトルバスタチン及びジゴキシンの薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-3819	2型糖尿病を有する 閉経後の女性被験者 外国人(43例)	○	薬物相互作用－経口避妊薬 エチニルエストラジオール及びレボノルゲステルの薬物動態に対する本剤の影響の検討 非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験
第I相 海外試験	NN9535-4010	健康被験者 外国人(28例)	○	生物学的同等性－製造工程 2つの製造工程で生産された本剤の単回皮下投与後の生物学的同等性の検討 無作為割り付け、1施設、二重盲検、2期クロスオーバー、単回投与試験
第II相 海外試験	NN9535-1821	2型糖尿病患者 外国人(415例)	○	本剤の用量反応関係(単独療法及びメトホルミンとの併用療法) 本剤(週1回投与)と本剤のプラセボ又はリラグルチド(1日1回投与)の安全性及び有効性の比較検討 12週間、多施設、多国籍、無作為割り付け、二重盲検(本剤)、非盲検(リラグルチド)、並行群間比較(9群)による用量設定試験
第III相 海外試験	NN9535-3624 SUSTAIN3	2型糖尿病患者 外国人(813例)	○	持続性エキセナチドとの比較(経口糖尿病薬との併用療法) 本剤(週1回投与)1.0mgと1～2種類の経口糖尿病薬(メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤)、持続性エキセナチド(週1回投与)と経口糖尿病薬(メトホルミン、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤)との併用療法における有効性及び安全性の比較検討 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、多国籍、2群試験
第III相 海外試験	NN9535-3625 SUSTAIN4	2型糖尿病患者 外国人(1089例)	○	インスリン グラルギンとの比較(経口糖尿病薬との併用療法) 本剤(週1回投与)とメトホルミン±スルホニルウレア剤、インスリン グラルギン(1日1回投与)とメトホルミン±スルホニルウレア剤の併用療法における有効性と安全性の比較検討 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、多国籍、3群試験

◎: 評価資料 ○: 参考資料

*: 無作為割り付けを実施していない試験については投与被験者数(治験薬を投与していない対照群の被験者を含む)

注: オゼンピック®皮下注2mgとオゼンピック®皮下注 SDの組成は異なる(「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成 (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)が、生物学的同等性試験において同等性が確認されている(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 2)生物学的同等性」の項参照)ことから、臨床データパッケージ及び以下に示す臨床成績ではオゼンピック®皮下注2mg及びオゼンピック®皮下注 SDとも本剤として表記している。

(2)臨床薬理試験

1)反復投与試験⁹

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態」の項参照

2)QT/QTc試験¹⁰

健康被験者(166例、投与被験者数)に本剤(0.25、0.5、1.0及び1.5mgを週1回投与、4週ずつ用量漸増^{注)})を16週間反復投与し、心再分極に対する影響を検討した結果、臨床用量を超える最高1.5mgの定常状態でQTc間隔の延長はみられなかった。

注)本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。

(3)用量反応探索試験

「(4)検証的試験 1)有効性検証試験」の項参照

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①単独療法:国際共同第Ⅲ相試験(NN9535-3623試験)³

対 象 :	食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者387例(本剤0.5mg群:128例(日本人:19例)、本剤1.0mg群:130例(日本人:19例)、プラセボ群:129例(日本人:23例)) 験者数)			
試験方法 :	本剤の単独療法における有効性及び安全性の検討する、プラセボ対照、二重盲検試験			
投与方法 :	二重盲検下で本剤0.5mg、本剤1.0mg又はプラセボを週1回、30週間投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。			
主 要 :	HbA1cのベースラインから投与後30週までの変化量			
評価項目				
検 証 的 :	体重のベースラインから投与後30週までの変化量			
副 次				
評価項目				
結 果 :	主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後30週までの変化量に関して、本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された(p<0.0001)。			
	HbA1c(%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	プラセボ
	ベースライン	8.09±0.89	8.12±0.81	7.95±0.85
	[平均値±標準偏差(症例数)]	(128)	(130)	(129)
	投与後30週までの変化量	-1.56±1.02	-1.73±1.15	-0.15±0.94
	[平均値±標準偏差(症例数)]	(102)	(104)	(84)
	群差(本剤-プラセボ) ^a	-1.43	-1.53	-
	[95%信頼区間]	[-1.71;-1.15]	[-1.81;-1.25]	-

a:MMRMによる推定値

ベースラインから投与後30週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-3.7±0.41kg(ベースラインの平均:89.8kg)、本剤1.0mg群で-4.5±0.41kg(ベースラインの平均:96.9kg)、プラセボ群で-1.0±0.43kg(ベースラインの平均:89.1kg)であった。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖^{注)}は本剤群ではいずれの用量でも認められなかったが、プラセボ群では2例3件報告された。

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

②併用療法: メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用、国際共同第Ⅲ相長期投与試験(NN9535-3626試験)⁴

対 象 :	メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者1225 (投与被験者数) (日本人:49例)			
試験方法 :	メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用療法における本剤の有効性及び安全性を検討する、シタグリブチンを対照とした、二重盲検試験			
投与方法 :	メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいはこれら2剤による併用療法に追加して、二重盲検下で本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回、あるいはシタグリブチン100mgを1日1回、56週間投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。			
主 要 評価項目 :	HbA1cのベースラインから投与後56週までの変化量			
検 証 的 副 次 評価項目 :	体重のベースラインから投与後56週までの変化量			
結 果 :	主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後56週までの変化量に関して、本剤0.5mg及び本剤1.0mgのシタグリブチンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.3%)。			
	HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	シタグリブチン 100mg
	ベースライン [平均値±標準偏差(症例数)]	8.01±0.92 (409)	8.04±0.93 (409)	8.17±0.92 (407)
	投与後56週までの変化量 [平均値±標準偏差(症例数)]	-1.40±1.08 (328)	-1.64±1.04 (331)	-0.79±1.05 (285)
	群差(本剤-シタグリブチン) ^a [95%信頼区間]	-0.77 [-0.92;-0.62]	-1.06 [-1.21;-0.91]	-
	a:MMRMによる推定値			
	日本人でのメトホルミン単剤との併用結果を下表に示す。			
	HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	シタグリブチン 100mg
	ベースライン [平均値±標準偏差(症例数)]	8.16±0.97 (46)	8.06±0.96 (42)	8.41±0.80 (48)
	投与後56週までの変化量 [平均値±標準偏差(症例数)]	-1.84±0.81 (41)	-1.97±0.80 (34)	-0.82±1.02 (35)
	群差(本剤-シタグリブチン) ^a [95%信頼区間]	-1.29 [-1.64;-0.93]	-1.52 [-1.90;-1.15]	-
	a:MMRMによる推定値			
	全集団において、ベースラインから投与後56週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-4.3±0.25kg(ベースラインの平均:89.9kg)、本剤1.0mg群で-6.1±0.25kg(ベースラインの平均:89.2kg)、シタグリブチン群で-1.9±0.26kg(ベースラインの平均:89.3kg)であった。			
	全集団において、本剤群ではいずれの用量でも重大な低血糖は認められなかったが、シタグリブチン群では2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0.5mg群で7例7件、本剤1.0mg群で2例2件、シタグリブチン群で5例5件報告された。			

③併用療法:Basalインスリンとの併用、国際共同第Ⅲ相試験(NN9535-3627試験)⁵

対 象 :	Basalインスリンの単独療法又はBasalインスリンとメホルミンとの併用療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者396例(本剤0.5mg群:132例(日本人:17例)、本剤1.0mg群:131例(日本人:22例)、プラセボ群:133例(日本人:22例))			
試験方法 :	本剤のインスリン製剤との併用療法における有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照、二重盲検試験			
投与方法 :	二重盲検下で本剤0.5mg、本剤1.0mg又はプラセボを週1回、30週間追加投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。なお、スクリーニング時のHbA1cが8.0%以下の場合には、低血糖のリスクを低減するために併用投与開始時のインスリン用量を20%減量した。			
主 要 :	HbA1cのベースラインから投与後30週までの変化量			
評価項目				
検 証 的 :	体重のベースラインから投与後30週までの変化量			
副 次				
評価項目				
結 果 :	主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後30週までの変化量に関して、本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された(p<0.0001)。			
	HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	プラセボ
	ベースライン	8.36±0.83	8.31±0.82	8.42±0.88
	[平均値±標準偏差(症例数)]	(132)	(131)	(133)
	投与後30週までの変化量	-1.46±1.08	-1.87±0.91	-0.19±1.07
	[平均値±標準偏差(症例数)]	(111)	(108)	(94)
	群差(本剤-プラセボ) ^a	-1.35	-1.75	-
	[95%信頼区間]	[-1.61;-1.10]	[-2.01;-1.50]	-
	a:MMRMによる推定値			
	ベースラインから投与後30週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-3.7±0.36kg(ベースラインの平均:92.7kg)、本剤1.0mg群で-6.4±0.36kg(ベースラインの平均:92.5kg)、プラセボ群で-1.4±0.37kg(ベースラインの平均:89.9kg)であった。			
	重大な低血糖は、本剤1.0mg群で2件、プラセボ群で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0.5mg群で11例17件、本剤1.0mg群で14例25件、プラセボ群で7例13件報告された。			

④単独療法:国内第Ⅲ相試験(NN9535-4092試験)⁶

対 象 :	経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で治療中の日本人2型糖尿病患者308例(本剤(投与被験者数) 0.5mg群:103例、本剤1.0mg群:102例、シタグリプチン群:103例)。			
試験方法 :	本剤の単独療法の安全性及び有効性を検討する、シタグリプチンを対照とした、非盲検試験			
投与方法 :	本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回、あるいはシタグリプチン100mgを1日1回、30週間投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。			
主 要 :	30週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数			
評価項目				
主 な :	HbA1cのベースラインから投与後30週までの変化量			
副 次 :	体重のベースラインから投与後30週までの変化量			
評価項目				
結 果 :	HbA1cのベースラインから投与後30週までの変化量の結果を下表に示す。			
	HbA1c (%)	本剤0.5mg	本剤1.0mg	シタグリプチン 100mg
	ベースライン [平均値±標準偏差(症例数)]	8.23±1.02 (103)	8.01±0.85 (102)	8.20±0.89 (103)
	投与後30週までの変化量 [平均値±標準偏差(症例数)]	-1.93±0.97 (98)	-2.14±1.00 (87)	-0.83±0.82 (95)
	群差(本剤-シタグリプチン) ^a [95%信頼区間]	-1.13 [-1.32;-0.94]	-1.44 [-1.63;-1.24]	-
	a:MMRMによる推定値			
	ベースラインから投与後30週までの体重の変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤0.5mg群で-2.2±0.29kg(ベースラインの平均:67.8kg)、本剤1.0mg群で-3.9±0.30kg(ベースラインの平均:70.8kg)、シタグリプチン群で0.0±0.29kg(ベースラインの平均:69.4kg)であった。			
	治験薬投与下で発現した有害事象は、本剤0.5mg群で77例(74.8%)228件、本剤1.0mg群で73例(71.6%)197件、シタグリプチン群で68例(66.0%)186件報告された。			
	重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖は、本剤1.0mg群で1例1件報告された。			

⑤非盲検長期(56週)安全性国内第Ⅲ相試験(NN9535-4091試験)⁷

対 象 :	経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者600例(本剤0.5mg群:239例、本剤1.0mg群:241例、追加の経口糖尿病薬群:120例)。
試験方法 :	本剤の単独療法及び経口糖尿病薬(スルホニルウレア剤、速効性インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤のいずれか)との併用療法における長期投与時の安全性及び有効性を検討する、実薬対照、非盲検試験
投与方法 :	本剤0.5mg又は本剤1.0mgを週1回[単独療法あるいは経口糖尿病薬単剤(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又はチアゾリジン系薬剤のいずれか)との併用療法]、あるいは追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤;国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う)を、56週間追加投与した。本剤は、週1回0.25mgで投与を開始し、4週間投与した後に週1回0.5mgへ増量した。1.0mgまで増量する群では、その後週1回0.5mgを4週間投与した後に週1回1.0mgへ増量した。
主 要 :	56週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
評価項目	

主 　　な 　　： HbA1cのベースラインから投与後56週までの変化量
副 　　次 　　： 体重のベースラインから投与後56週までの変化量
評価項目

結 　　果 　　： ベースラインから投与後56週までのHbA1cの変化量〔平均値±標準偏差(症例数)〕は、本剤0.5mg群で-1.74±0.94(220)〔ベースラインの平均値±標準偏差(症例数)：8.04±0.89(239)〕、本剤1.0mg群で-2.12±0.95(204)〔ベースラインの平均値：8.14±0.96(241)〕、追加の経口糖尿病薬群で-0.69±1.02(106)〔ベースラインの平均値：8.10±0.89(120)〕であった。
単独療法及び併用療法別におけるHbA1cのベースラインから投与後56週までの変化量の結果を下表に示す。

HbA1c(%)	ベースライン	投与後56週までの変化量
本剤0.5mg		
単独療法	7.86±0.78(68)	-1.77±0.87(64)
スルホニルウレア剤	8.49±0.92(68)	-1.85±0.89(64)
速効型インスリン分泌促進剤	7.77±0.58(34)	-1.48±0.90(31)
α-グルコシダーゼ阻害剤	8.23±1.10(35)	-2.13±1.06(32)
チアゾリジン系薬剤	7.60±0.62(34)	-1.27±0.89(29)
本剤1.0mg		
単独療法	7.94±0.84(68)	-1.99±0.83(53)
スルホニルウレア剤	8.23±0.96(69)	-2.17±0.97(59)
速効型インスリン分泌促進剤	8.49±0.85(36)	-2.33±0.90(33)
α-グルコシダーゼ阻害剤	7.92±0.75(34)	-2.04±0.80(29)
チアゾリジン系薬剤	8.22±1.34(34)	-2.08±1.28(30)

平均値±標準偏差(症例数)

ベースラインから投与後56週までの体重の変化量(平均値±標準偏差)は、本剤0.5mg群で-1.4±3.50kg(ベースラインの平均：71.0kg)(単独療法：-2.2±3.73kg及びベースラインの平均は71.6kg、スルホニルウレア剤併用：-0.9±2.75kg及びベースラインの平均は70.3kg、速効型インスリン分泌促進剤併用：-0.9±3.11kg及びベースラインの平均は64.9kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用：-2.0±3.47kg及びベースラインの平均は70.1kg、チアゾリジン系薬剤併用：-0.4±4.43kg及びベースラインの平均は78.4kg)、本剤1.0mg群で-2.9±4.49kg(ベースラインの平均：71.7kg)(単独療法：-3.6±4.00kg及びベースラインの平均は72.9kg、スルホニルウレア剤併用：-3.1±3.79kg及びベースラインの平均は67.6kg、速効型インスリン分泌促進剤併用：-2.1±4.97kg及びベースラインの平均は73.0kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用：-4.2±4.97kg及びベースラインの平均は71.8kg、チアゾリジン系薬剤併用：-0.9±5.01kg及びベースラインの平均は76.3kg)であった。追加の経口糖尿病薬群では0.3±2.71kg(ベースラインの平均：72.2kg)であった。

治験薬投与下で発現した有害事象は、本剤0.5mg群で206例(86.2%)909件、本剤1.0mg群で212例(88.0%)954件、追加の経口糖尿病薬群で86例(71.7%)269件報告された。

重大な低血糖は報告されず、重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖は、本剤0.5mg群で3例4件(スルホニルウレア剤併用：2例3件、チアゾリジン系薬剤併用：1例1件)、本剤1.0mg群で6例8件(いずれもスルホニルウレア剤併用)、追加の経口糖尿病薬群で2例2件(いずれもスルホニルウレア剤併用)報告された。

2)安全性試験

①心血管アウトカム試験:プラセボ対照二重盲検比較試験(外国人での成績)¹¹

心血管イベント発生リスクの高い2型糖尿病患者3297人を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤0.5mg、本剤1.0mg又はプラセボ(本剤0.5mg及び1.0mgと同容量)を週1回2年間(104週間)、標準治療に追加投与した。ベースライン時点(投与開始前)で2735例(83%)が心血管障害を合併しており、562例(17%)では心血管障害(慢性腎障害を含む)のリスクは高いが、合併は認められなかった。

プライマリーエンドポイントである、無作為割り付け時から主要な心血管イベント(MACE: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)が最初に発現するまでの時間を評価した結果、本剤のプラセボに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:1.8)。さらに、広義のMACE[MACEならびに血行再建、入院を要する不安定狭心症又は心不全による入院]について、プラセボと比較して本剤投与による発現リスクの上昇は認められなかった。

心血管イベント(MACE)の結果

	ハザード比 (95%信頼区間)	本剤 N (%)	プラセボ N (%)
症例数(N, FAS)		1648(100)	1649(100)
プライマリーエンドポイント-MACE	0.74(0.58-0.95)	108(6.6)	146(8.9)
MACEの構成疾患			
心血管死	0.98(0.65-1.48)	37(2.2)	40(2.4)
非致死性脳卒中	0.61(0.38-0.99)	25(1.5)	42(2.5)
非致死性心筋梗塞	0.74(0.51-1.08)	46(2.8)	64(3.9)
広義のMACE	0.74(0.62-0.89)	199(12.1)	264(16.0)

本剤0.5mg及び本剤1.0mgでは、プラセボ(0.5mg及び1.0mg)と比較してHbA1cの持続した低下が認められた(ベースラインから投与後104週の変化量:本剤0.5mg及び1.0mgでそれぞれ-1.1%及び-1.4%、プラセボ0.5mg及び1.0mgでそれぞれ-0.4%及び-0.4%)。

いずれの投与群でも、約20%の被験者が1件以上の重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖を発現した。重大な又は血糖値確定(56mg/dL未満)症候性低血糖の発現件数及び発現した被験者数について、本剤とプラセボの間に統計的な有意差は認められなかった。

重度の腎機能障害及び末期腎疾患の被験者における有効性及び安全性

重度の腎機能障害及び末期腎疾患の被験者における本剤の有効性及び安全性について以下に説明する。なお、ベースラインのeGFRに基づく腎機能別グループの定義は以下のとおり:腎機能正常(eGFR \geq 90mL/min/1.73m²)、軽度腎機能障害(eGFR 60~89mL/min/1.73m²)、中等度腎機能障害(eGFR 30~59mL/min/1.73m²)、重度腎機能障害(eGFR 15~29mL/min/1.73m²)、末期腎疾患(eGFR<15mL/min/1.73m²)。

概して、セマグルチドの有効性及び安全性は、重度の腎機能障害及び末期腎疾患の被験者その他の腎機能のグループ(腎機能正常、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害の被験者)で明らかに異なることはなかった。重度の腎機能障害及び末期腎疾患の被験者におけるセマグルチドの使用経験は少ないが、個別に検討した結果、セマグルチドの投与においてこれらの被験者で懸念やリスクが増加することは示唆されなかった。

注1:心血管アウトカム試験では透析を必要とする2型糖尿病患者は除外されており、当該患者における本剤の長期投与の経験はない。海外臨床薬理試験では、透析を必要とする患者(糖尿病及び非糖尿病患者を含む)における本剤単回投与後の結果が得られている。当該試験の薬物動態の結果は、「VII.薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者(1)腎機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)」の項を参照のこと。

注2:日本人における重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における本剤の投与経験はない。

腎機能別の HbA1c 及び体重の変化量

	腎機能	104 週間		
		本剤 0.5mg 群	本剤 1.0mg 群	プラセボ群
HbA1c (%)	正常	-1.1(1.53) [223]	-1.6(1.69) [224]	-0.6(1.59) [446]
	軽度障害	-1.0(1.38) [295]	-1.4(1.72) [317]	-0.2(1.57) [603]
	中等度障害	-1.1(1.74) [204]	-1.3(1.68) [171]	-0.4(1.49) [351]
	重度障害	-1.1(1.44) [18]	-1.9(1.65) [16]	-0.5(2.01) [41]
	末期腎疾患	-2.3(-) [1]	-0.6(0.44) [3]	-0.3(1.47) [7]
体重 (kg)	正常	-3.0(5.17) [223]	-3.9(5.81) [226]	-0.2(5.55) [447]
	軽度障害	-3.5(5.58) [297]	-4.9(6.10) [317]	-0.6(5.18) [602]
	中等度障害	-4.2(7.36) [203]	-5.7(8.02) [174]	-0.8(5.97) [351]
	重度障害	-4.3(6.95) [18]	-10.9(10.26) [16]	-1.7(6.65) [41]
	末期腎疾患	-4.0(-) [1]	-0.7(4.83) [3]	0.2(3.82) [7]

平均(標準偏差)[症例数]

腎機能別の有害事象の発現状況

	腎機能	104 週間		
		本剤 0.5mg 群	本剤 1.0mg 群	プラセボ群
すべての有害事象	正常	82.6(204/247) [281.8]	89.0(218/245) [348.7]	87.1(431/495) [278.7]
	軽度障害	91.7(300/327) [343.9]	86.8(310/357) [333.1]	87.4(596/682) [296.6]
	中等度障害	91.7(209/228) [374.5]	89.6(172/192) [377.5]	90.9(369/406) [371.7]
	重度障害	90.0(18/20) [390.2]	85.7(18/21) [397.3]	92.6(50/54) [409.4]
	末期腎疾患	100.0(1/1) [334.7]	100.0(4/4) [456.9]	100.0(7/7) [462.3]
副作用	正常	40.9(101/247) [62.4]	49.4(121/245) [114.2]	27.7(137/495) [35.3]
	軽度障害	47.4(155/327) [97.0]	52.1(186/357) [99.5]	32.4(221/682) [40.7]
	中等度障害	49.1(112/228) [82.9]	57.8(111/192) [114.3]	41.1(167/406) [54.6]
	重度障害	55.0(11/20) [166.7]	52.4(11/21) [130.5]	38.9(21/54) [76.8]
	末期腎疾患	100.0(1/1) [143.4]	75.0(3/4) [114.2]	71.4(5/7) [78.4]
重篤な有害事象	正常	25.1(62/247) [29.6]	25.7(63/245) [25.8]	31.9(158/495) [35.3]
	軽度障害	33.3(109/327) [36.5]	26.6(95/357) [33.3]	32.8(224/682) [35.4]
	中等度障害	38.6(88/228) [57.9]	36.5(70/192) [38.7]	39.4(160/406) [53.1]
	重度障害	20.0(4/20) [26.7]	42.9(9/21) [75.4]	51.9(28/54) [81.2]
	末期腎疾患	100.0(1/1) [47.8]	75.0(3/4) [57.1]	57.1(4/7) [125.4]
低血糖 ^{a)}	正常	37.7(93/247) [122.6]	44.5(109/245) [160.3]	40.4(200/495) [181.2]
	軽度障害	44.6(146/327) [215.7]	50.7(181/357) [248.8]	44.1(301/682) [175.6]
	中等度障害	59.6(136/228) [270.2]	51.0(98/192) [239.2]	50.2(204/406) [228.6]
	重度障害	50.0(10/20) [346.8]	57.1(12/21) [153.7]	61.1(33/54) [393.8]
	末期腎疾患	100(1/1) [143.4]	75.0(3/4) [214.2]	85.7(6/7) [227.3]
胃腸障害	正常	44.1(109/247) [60.0]	49.4(121/245) [105.1]	31.7(157/495) [38.1]
	軽度障害	53.8(176/327) [90.9]	52.1(186/357) [86.5]	33.3(227/682) [36.3]
	中等度障害	50.4(115/228) [82.9]	55.7(107/192) [96.3]	38.2(155/406) [49.0]
	重度障害	70.0(14/20) [183.4]	47.6(10/21) [107.3]	40.7(22/54) [57.9]
	末期腎疾患	100.0(1/1) [47.8]	50.0(2/4) [57.1]	42.9(3/7) [23.5]

発現割合%(発現例数/解析対象例数)[単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

重度の腎機能障害を有する本剤群の被験者における、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び胃腸障害の有害事象の詳細を以下に要約する。

- 重篤な有害事象は、本剤0.5mg群に4例8件(心不全/慢性腎臓病、慢性心不全/高血圧緊急症、上部消化管出血、慢性心不全/白内障/慢性腎臓病)、本剤1.0mg群に9例26件(虚血性脳卒中、カンピロバクター胃腸炎/腎不全、肺炎、腹部腫瘍/肺腫瘍、敗血症/インフルエンザ/うっ血性心不全(2件)/急性腎不全、大動脈瘤、不安定狭心症/心房細動(2件)/左脚ブロック/呼吸困難/大動脈弁狭窄/腎動脈の動脈硬化症/高血圧/呼吸不全/肺水腫/心室細動/心筋症、腎症、慢性腎臓病)報告された。重篤な有害事象のうち、副作用として報告されたものは、本剤0.5mg群の1例2件[慢性心不全及び高血圧緊急症(転帰:いずれも回復)]、本剤1.0mg群の2例2件[虚血性脳卒中(転帰:死亡)及び腎症(転帰:回復)]であった。
- 投与中止に至った有害事象は、本剤0.5mg群に6例8件(慢性腎臓病、血中クレアチニン増加、体重減少、上部消化管出血、慢性腎臓病、嘔吐/悪心/消化不良)、本剤1.0mg群に3例3件(嘔吐、悪心及び慢性腎臓病)報告された。投与中止に至った有害事象のうち、副作用として報告されたものは、本剤0.5mg群の3例5件[血中クレアチニン増加(転帰:軽快)、体重減少及び嘔吐/悪心/消化不良(転帰:いずれも回復)]、本剤1.0mg群の2例2件[嘔吐及び悪心(転帰:いずれも回復)]であった。
- 胃腸障害の有害事象は、本剤0.5mg群に14例55件、本剤1.0mg群に10例37件報告された。胃腸障害の有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたものは、本剤0.5mg群1例1件、本剤1.0mg群1例1件であった。胃腸障害の重篤な有害事象において、副作用として報告されたものはなかった。
胃腸障害の有害事象のうち、投与の中止に至った有害事象は、本剤0.5mg群2例4件、本剤1.0mg群2例2件であった。投与の中止に至った胃腸障害の有害事象のうち、副作用として報告されたものは、本剤0.5mg群1例3件(嘔吐/悪心/消化不良)、本剤1.0mg群2例2件(嘔吐及び悪心)であり、いずれも転帰は「回復」であった。

末期腎疾患の本剤群の被験者における、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び胃腸障害の有害事象の詳細を以下に要約する。

- 重篤な有害事象は、本剤0.5mg群に1例1件(硝子体出血)、本剤1.0mg群に3例4件(咽頭炎、慢性腎臓病、鼻出血/心肺停止)報告された。重篤な有害事象のうち副作用として報告されたものは、本剤1.0mg群の鼻出血(転帰:回復)のみであった。
- 投与中止に至った有害事象は報告されなかった
- 胃腸障害の有害事象は、本剤0.5mg群に1例1件、本剤1.0mg群に2例4件報告された。いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなかった。

また、腎機能別の低血糖の発現状況は以下のとおりであった。重度腎機能障害及び末期腎疾患の被験者では重大な低血糖は認められなかった。さらにこれらの患者において、本剤群の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

腎機能別の低血糖の発現状況

	腎機能	104週間		
		本剤0.5mg群	本剤1.0mg群	プラセボ群
すべての低血糖 ^{a)}	正常	37.7 (93/247) [122.6]	44.5 (109/245) [160.3]	40.4 (200/495) [181.2]
	軽度障害	44.6 (146/327) [215.7]	50.7 (181/357) [248.8]	44.1 (301/682) [175.6]
	中等度障害	59.6 (136/228) [270.2]	51.0 (98/192) [239.2]	50.2 (204/406) [228.6]
	重度障害	50.0 (10/20) [346.8]	57.1 (12/21) [153.7]	61.1 (33/54) [393.8]
	末期腎疾患	100 (1/1) [143.4]	75.0 (3/4) [214.2]	85.7 (6/7) [227.3]
重大な低血糖 ^{b)}	正常	1.2 (3/247) [0.7]	1.2 (3/245) [0.7]	0.2 (1/495) [0.1]
	軽度障害	0.6 (2/327) [0.3]	0.6 (2/357) [0.3]	1.5 (10/682) [1.6]
	中等度障害	3.9 (9/228) [2.4]	2.1 (4/192) [2.4]	3.7 (15/406) [2.6]
	重度障害	0 (0/20) [0]	0 (0/21) [0]	0 (0/54) [0]
	末期腎疾患	0 (0/1) [0]	0 (0/4) [0]	0 (0/7) [0]
確定症候性低血糖 ^{c)}	正常	23.1 (57/247) [60.4]	31.4 (77/245) [86.2]	30.7 (152/495) [102.1]
	軽度障害	33.0 (108/327) [132.2]	35.0 (125/357) [138.9]	30.2 (206/682) [92.0]
	中等度障害	43.9 (100/228) [159.1]	35.4 (68/192) [147.8]	34.2 (139/406) [129.1]
	重度障害	30.0 (6/20) [183.4]	33.3 (7/21) [78.3]	48.1 (26/54) [206.9]
	末期腎疾患	100 (1/1) [143.4]	75.0 (3/4) [171.3]	57.1 (4/7) [172.4]
無症候性低血糖 ^{d)}	正常	19.4 (48/247) [49.7]	24.1 (59/245) [54.6]	20.0 (99/495) [64.2]
	軽度障害	27.5 (90/327) [72.8]	33.6 (120/357) [90.5]	26.8 (183/682) [72.4]
	中等度障害	34.2 (78/228) [94.2]	32.8 (63/192) [68.2]	30.3 (123/406) [76.8]
	重度障害	30.0 (6/20) [146.7]	33.3 (7/21) [52.2]	29.6 (16/54) [146.9]
	末期腎疾患	0 (0/1) [0]	50.0 (2/4) [42.8]	71.4 (5/7) [47.0]
推定症候性低血糖 ^{e)}	正常	6.1 (15/247) [7.8]	4.9 (12/245) [6.0]	4.8 (24/495) [7.0]
	軽度障害	3.7 (12/327) [3.9]	4.2 (15/357) [7.7]	4.3 (29/682) [3.3]
	中等度障害	5.3 (12/228) [6.0]	6.8 (13/192) [6.4]	5.7 (23/406) [11.7]
	重度障害	5.0 (1/20) [3.3]	9.5 (2/21) [5.8]	5.6 (3/54) [4.5]
	末期腎疾患	0 (0/1) [0]	0 (0/4) [0]	14.3 (1/7) [7.8]
疑似低血糖 ^{f)}	正常	2.0 (5/247) [1.6]	4.9 (12/245) [8.5]	5.3 (26/495) [7.6]
	軽度障害	4.9 (16/327) [5.4]	7.0 (25/357) [10.2]	5.1 (35/682) [5.8]
	中等度障害	5.7 (13/228) [7.5]	5.7 (11/192) [4.3]	6.4 (26/406) [6.6]
	重度障害	10.0 (2/20) [6.7]	9.5 (2/21) [5.8]	13.0 (7/54) [32.3]
	末期腎疾患	0 (0/1) [0]	0 (0/4) [0]	0 (0/7) [0]

腎機能別の低血糖の発現状況

	腎機能	104週間		
		本剤0.5mg群	本剤1.0mg群	プラセボ群
分類不能の 低血糖 ^{e)}	正常	1.2(3/247) [2.5]	1.2(3/245) [4.5]	0.4(2/495) [0.2]
	軽度障害	0.9(3/327) [1.0]	0.8(3/357) [1.1]	0.7(5/682) [0.4]
	中等度障害	1.3(3/228) [1.0]	3.1(6/192) [10.1]	2.7(11/406) [1.9]
	重度障害	5.0(1/20) [6.7]	9.5(2/21) [11.6]	3.7(2/54) [3.3]
	末期腎疾患	0(0/1) [0]	0(0/4) [0]	0(0/7) [0]
重大な又は 血糖値確定 症候性低血糖 ^{h)}	正常	17.0(42/247) [27.2]	20.0(49/245) [26.1]	16.4(81/495) [35.6]
	軽度障害	21.7(71/327) [45.6]	21.3(76/357) [45.1]	17.7(121/682) [34.9]
	中等度障害	28.9(66/228) [51.0]	21.9(42/192) [51.5]	26.8(109/406) [52.3]
	重度障害	15.0(3/20) [26.7]	23.8(5/21) [46.4]	35.2(19/54) [76.8]
	末期腎疾患	100(1/1) [47.8]	50.0(2/4) [28.6]	42.9(3/7) [70.5]

発現割合% (発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100人・年)]

- a) 報告されたすべての低血糖 (重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、推定症候性低血糖、疑似低血糖、分類不能の低血糖を含む)
- b) 第三者の援助を必要とする低血糖
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が ≥ 70 mg/dL以下の低血糖
- d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が ≥ 70 mg/dL以下の低血糖
- e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない低血糖 (ただし、血糖値が ≥ 70 mg/dL以下と推定される場合)
- f) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は ≥ 70 mg/dL超の低血糖
- g) 上記 b~f)に該当しない低血糖
- h) 重大な低血糖又は低血糖症状が認められ、血糖値が ≥ 56 mg/dL未満の低血糖

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

特定使用成績調査(実施中)

2型糖尿病患者を対象とし、日常診療下における本剤長期投与の安全性及び有効性を評価する。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GLP-1受容体作動薬

一般名:リラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、デュラグルチド

DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)阻害剤

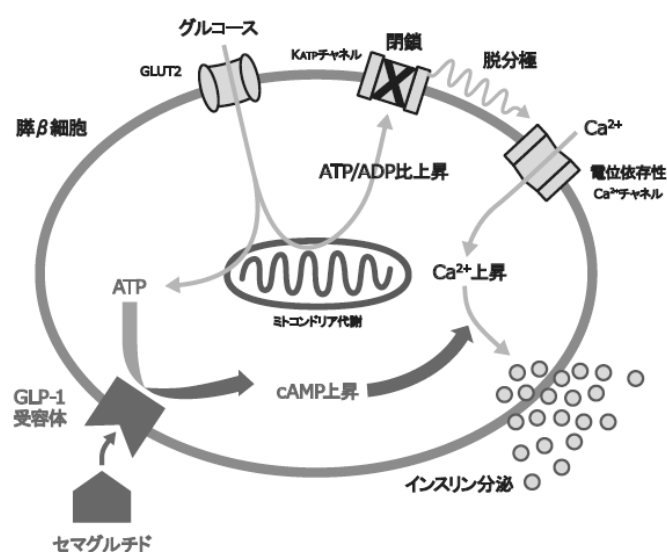
一般名:シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチン

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

2. 薬理作用

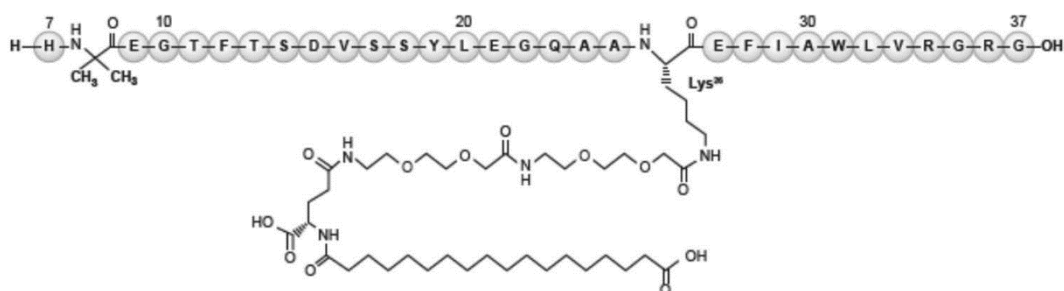
(1)作用部位¹²

セマグルチドは、膵β細胞上のGLP-1受容体に結合し、ATPからcAMPの産生を促進させることにより、グルコース濃度依存的にインスリンを分泌させる。さらに、血糖値が高い場合にはグルカゴン分泌を抑制する。



ATP:アデノシン三リン酸、ADP:アデノシン二リン酸、GLUT2:2型グルコース輸送体、cAMP:環状アデノシン一リン酸

【構造】



セマグルチド(製品名:オゼンピック®)はヒトGLP-1と94%のアミノ酸配列の相同性を有するヒトGLP-1アナログ製剤である。セマグルチドは、リラグルチド(日本での販売名:ピクトーザ®皮下注18mg)と同様にアシル化技術に基づいているが、さらにその化学構造に重要な修飾を行うことにより半減期を延長させ、週1回投与に適したものにしている。セマグルチドの半減期延長はアルブミンの脂肪酸結合部位と特異的に高い親和性を有すること及びDPP-4による分解からの保護によるものであり、以下の特異的な修飾が施されている。

- DPP-4に対する安定性を向上させるため、ペプチド骨格内8位のアミノ酸を修飾(アラニンを2-アミノイソ酪酸で置換)
- 26位リジンに高分子親水性リンカーとγグルタミン酸を介してカルボキシル末端を有するオクタデカン二酸を結合
- ペプチド骨格内のリジンを1つに限定するため、34位リジンをアルギニンで置換

リンカーと脂肪酸はいずれもアルブミン結合親和性の増強に寄与し、血漿中でのセマグルチド分解を遅延させ、結果的に腎クリアランスを低下させる。これらのことによりセマグルチドの半減期は約1週間まで延長される。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) GLP-1受容体に対する作用とアルブミン結合親和性 (*in vitro*)¹³

ヒトGLP-1受容体を高度に安定的に発現させたBHK細胞を用いて、セマグルチドのGLP-1受容体活性をGLP-1(7-37)OH及びリラグルチドと比較した。GLP-1受容体活性はcAMP放出量を指標とした。また、ヒト血清アルブミン(HSA、0.005%または2%)を添加したときのGLP-1結合の50%阻害濃度(IC₅₀)を算出した。

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

2)血糖降下作用(糖尿病モデルマウス)¹⁴

糖尿病モデルdb/dbマウスにセマグルチドを0(溶媒)、1.2、4.1、8.2、20.6、61.7 μg/kgの用量で1日1回、26~28日間皮下投与した。その結果、セマグルチド投与群では血漿中インスリン濃度の増加傾向が認められ、投与後急性期及び亜急性期において血糖値が低下し、溶媒投与群と比較して、ベースライン補正したHbA1cが低下した。また、セマグルチド投与群では、溶媒投与群と比較してβ細胞機能の改善が認められ、単離可能な膵島数は、溶媒投与群と比較してセマグルチド投与群で有意に多く(p<0.01)、グルコースで誘発したインスリン分泌もセマグルチド投与群で有意に増加した。

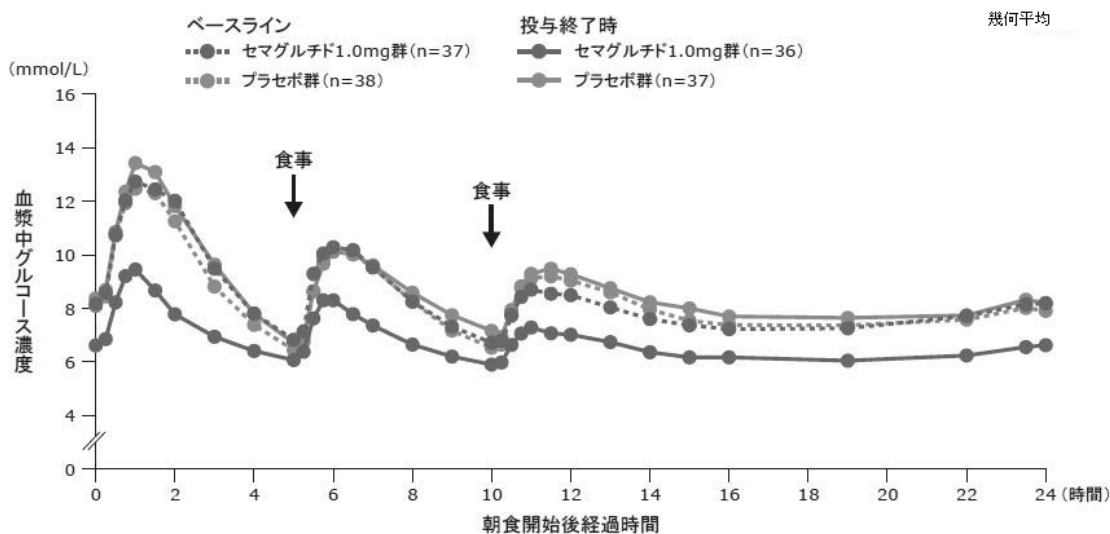
3)グルコース応答性インスリン分泌(ラット、ミニブタ)^{15,16}

一晚絶食後の雄性正常ラット(n=2)から摘出し灌流された膵臓を用いて、グルコース存在下でセマグルチド(0.1、0.5、2.0、10、50及び200 nmol/L)を低用量から漸増的に添加し、インスリン分泌作用を検討した。また、雄性ミニブタにニコチンアミド(67mg/kg)単回静脈内投与後15分にストレプトゾシン(125mg/kg)を単回静脈内投与し、β細胞容積を減少させた。2~4週間後にセマグルチドを2日に1回反復皮下投与し(1日目:2.1 μg/kg、3日目:4.1 μg/kg、5日目、7日目:8.2 μg/kg)、投与開始前、最終投与後1、3及び7日目に高血糖クランプを実施した。

その結果、ラットでは、濃度依存的にインスリン分泌を増加させ、各ラットにおけるEC₅₀値はそれぞれ13及び14.5 nmol/Lであった。ミニブタでは、グルコース持続静脈内投与開始から120分間のグルコース注入量は、皮下投与用セマグルチドの最終投与後1及び3日目において投与開始前と比較して有意に増加したが、最終投与後7日目では有意な変化は認められなかった。グルコース持続静脈内投与開始後150分間の血漿中インスリン濃度(AUC_{0-150min})は、最終投与後7日目まで投与開始前と比較して有意に増加した。

4)空腹時及び食後の血漿グルコース反応¹⁷

外国人2型糖尿病患者を対象に、セマグルチド1.0mgを週1回、12週間(用量漸増期間を含む)皮下投与し、定常状態での薬力学的作用を検討した。その結果、投与後12週の空腹時血漿中グルコース濃度がプラセボと比較してセマグルチドで22%低下した。また、3食の標準食[朝食、昼食及び夕食(高タンパク食)]を用いた食事試験では、プラセボと比較してセマグルチドで、全般的なグルコース濃度(AUC_{0-24h})が22%低下し、3食すべてにおいて食後反応の絶対値(食後のAUC_{0-5h})が20~29%低下した。プラセボと比較してセマグルチドで、3食すべてにおいてグルコースの平均食後増加量(食後のiAUC_(0-5h)/5h)が11~20mg/dL低下した。また、朝食後2時間のグルコース濃度はプラセボと比較してセマグルチドで37%低下した(セマグルチド群のベースラインからの低下量は74mg/dLであった)。

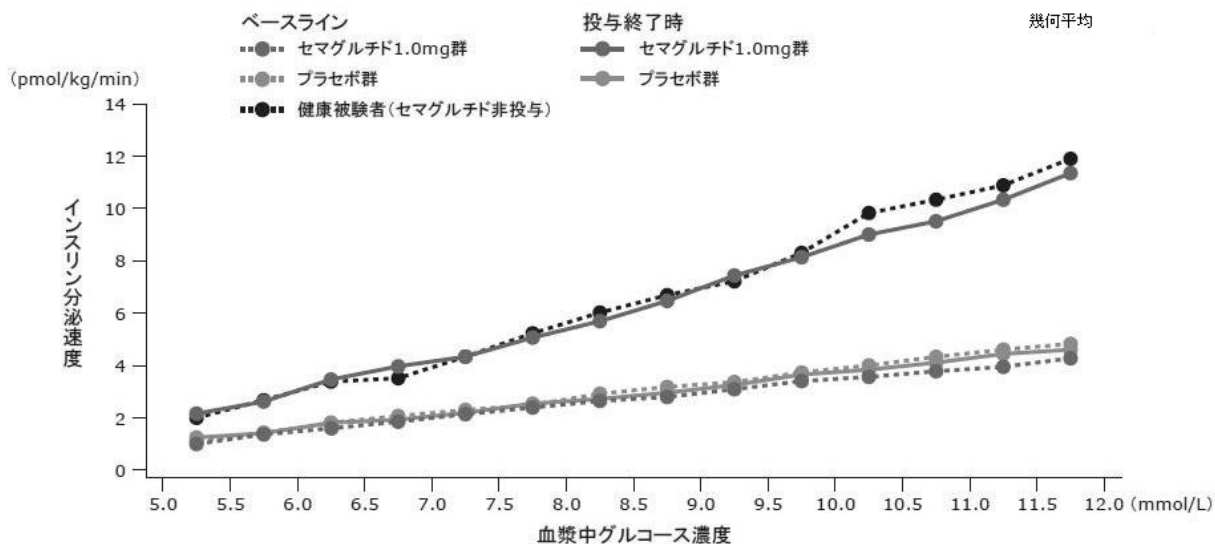


2型糖尿病患者における、セマグルチド及びプラセボの投与開始前(ベースライン)及び投与後12週の24時間平均血漿中グルコース濃度プロファイル〔標準食(朝食、昼食及び夕食 [高タンパク食])〕

5)インスリン分泌のグルコース依存性¹⁸

外国人2型糖尿病患者を対象とした、正常血糖から高血糖までグルコース濃度を段階的に増加させる段階的グルコース注入試験で、インスリン分泌のグルコース依存性に対するセマグルチドの影響を評価した。

グルコース濃度を90mg/dLから216mg/dLに上げたときのインスリン濃度及びインスリン分泌速度(ISR)は、プラセボと比較してセマグルチドで最大で2.5倍増加した。セマグルチドの投与を受けた2型糖尿病患者におけるインスリン濃度及びISRは、セマグルチドの投与を受けていない健康被験者と同程度であった。



2型糖尿病患者及び健康被験者における投与後12週の段階的グルコース注入試験でのインスリン分泌速度

6) グルカゴン分泌^{17,19,20}

外国人2型糖尿病患者を対象として、さまざまなグルコース代謝試験を実施し、セマグルチドのグルカゴン分泌抑制について評価した。3635試験及び3684試験ではプラセボと比較してセマグルチドで、空腹時グルカゴンが8～21%低下し、3685試験ではプラセボと比較してセマグルチドで、食後グルカゴン反応が14～15%低下し、また24時間平均グルカゴン濃度が12%低下した。また、グルコース濃度依存的にグルカゴン濃度が低下し、グルカゴン濃度はプラセボと比較してセマグルチドでより低下した。

外国人2型糖尿病患者において、低血糖誘発時の拮抗ホルモンであるグルカゴン分泌増加について、本剤とプラセボ投与後で違いはなく、C-ペプチドの減少に対する影響も認められなかった。

7) 胃内容排出¹⁹

外国人肥満被験者において、パラセタモール(アセトアミノフェン)の血中濃度プロファイルに基づく C_{max} 及び AUC_{0-1h} を指標として検討した結果、セマグルチド投与により食後早期の胃内容排出が遅延した。一方、 AUC_{0-5h} についてセマグルチド投与後とプラセボ投与後の間に違いはみられなかった。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で食後初期に胃内容排出が遅延したが、食後期間全体を通して胃内容排出の遅延はなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

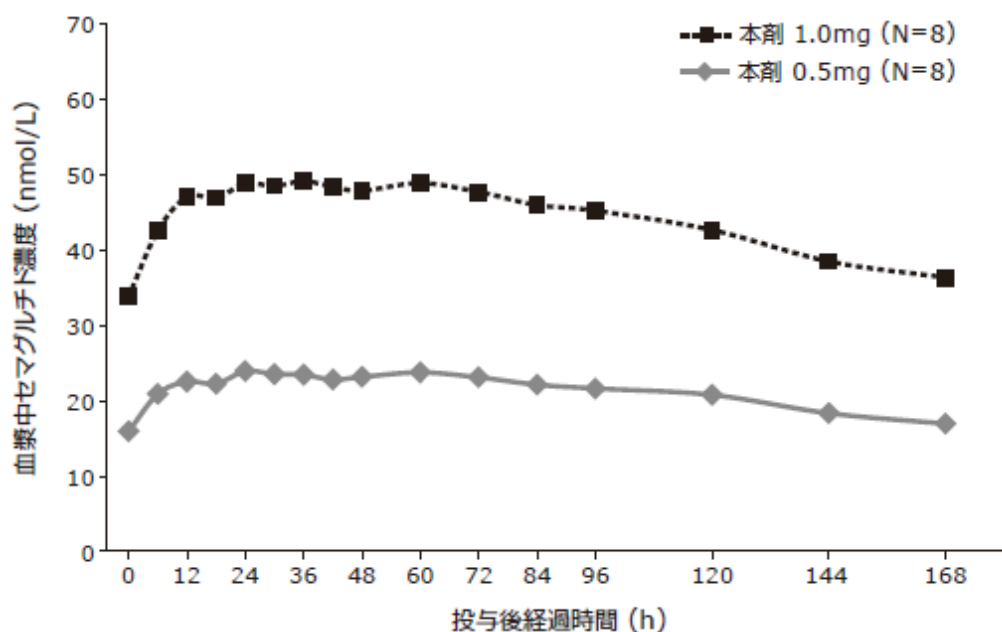
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態⁹⁾

日本人健康男性被験者を対象に、本剤0.5mg(8例)及び1.0mg(8例)の13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週間投与した後に週1回0.5mgへ増量し4週間投与後、さらに0.5mgの投与を5週間継続するか、もしくは1.0mgに増量して5週間投与した。本試験において安全性に問題となる所見はなく、忍容性は良好であることが示された。

定常状態での血漿中濃度—時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



日本人健康男性被験者における本剤の定常状態での平均血漿中濃度の推移

用量	N	AUC _{0-168hr} (nmol·h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{注)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
0.5 mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0 mg	8	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.7 (14.0)

CL/F: 見かけの総クリアランス、V_z/F: 見かけの分布容積

幾何平均(変動係数%)

注) 中央値(最小値~最大値)

2) 生物学的同等性

- ① オゼンピック®皮下注 SDの剤形追加プログラムにおいて、外国人健康被験者68例を対象に、オゼンピック®皮下注 SDとオゼンピック®皮下注2mgの単回皮下投与時の生物学的同等性をクロスオーバー法により検討した。単回投与後に血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0-last}及びC_{max})の比の90%信頼区間で生物学的同等性を評価した。²¹

	検討した用量	オゼンピック®皮下注 SD		オゼンピック®皮下注2mg	
		濃度	注入量	濃度	注入量
オゼンピック®皮下注0.25mg SDとオゼンピック®皮下注2mgの比較	0.25 mg	0.5 mg/mL	0.5 mL	1.34 mg/mL	0.19 mL
オゼンピック®皮下注0.5mg SDとオゼンピック®皮下注2mgの比較	0.5 mg	1.0 mg/mL	0.5 mL	1.34 mg/mL	0.37 mL
オゼンピック®皮下注1.0mg SDとオゼンピック®皮下注2mgの比較	0.5 mg ^注	2.0 mg/mL	0.25 mL ^注	1.34 mg/mL	0.37 mL

注:用量漸増を実施せずに投与できる本剤の用量を0.5mgとし、オゼンピック®皮下注1.0mg SDを0.5mg単回皮下投与した時の生物学的同等性をオゼンピック®皮下注2mgと検討した。また、オゼンピック®皮下注 SDに用いられている注入器は注入量が0.5mLに固定されているため、代替の注入器(ノボペン®4)を用いて0.25mL(0.5mg)を注入し、検討した。

本試験において、オゼンピック®皮下注 SDの3規格(ただし、オゼンピック®皮下注1.0mg SDについては0.5mg投与時での検討)及びオゼンピック®皮下注2mgは生物学的に同等であることが確認された。

	検討した用量	N	AUC _{0-last}		C _{max}	
			比 ^注 の推定値	90%信頼区間	比 ^注 の推定値	90%信頼区間
オゼンピック®皮下注0.25mg SDとオゼンピック®皮下注2mgの比較	0.25 mg	23	1.08	1.04; 1.13	1.07	1.03; 1.10
オゼンピック®皮下注0.5mg SDとオゼンピック®皮下注2mgの比較	0.5 mg	22	1.07	1.03; 1.12	1.06	1.02; 1.10
オゼンピック®皮下注1.0mg SDとオゼンピック®皮下注2mgの比較	0.5 mg	20	1.05	1.02; 1.08	1.07	1.03; 1.12

注:オゼンピック®皮下注 SD/オゼンピック®皮下注2mg

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

日本人健康被験者における反復投与後の薬物動態パラメータについては、本剤0.5mg(8例)及び1.0mg(8例)を13週間反復皮下投与後の血中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント法を用いて解析した。母集団薬物動態解析については、「3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

消失速度定数を用いて、半減期は Ln(2)/消失速度定数として算出される。日本人健康被験者における反復投与後の半減期は「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。

(4)クリアランス

日本人健康被験者における反復投与後の薬物動態パラメータは「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。

(5)分布容積^{9,22,23,24,25}

外国人2型糖尿病患者における反復皮下投与後の平均セマグルチド分布容積(V_z/F)は約12.5L(平均範囲:11.2~13.9L)であった。一方、日本人健康被験者では平均V_z/Fが約7.4L(0.5mgで7.1L、0.1mgで7.7L)と比較的小さかったが、投与間

(単回投与または反復投与)ならびに用量間では同程度であった。外国人健康被験者における静脈内投与後のセマグルチド分布容積は6.2Lであった。これはセマグルチドが血漿中に主に分布していることを示唆していた。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

一次吸収及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルを選択した。

(2)パラメータ変動要因

セマグルチドの曝露量が内因性要因(性別、年齢、人種、民族、体重及び腎機能)、投与量及び注射部位によってどの程度影響を受けるかという点について、5つの試験^{3,4,7,11,26}のデータに基づき、2型糖尿病患者1612例(日本人555例を含む)を対象とした母集団薬物動態解析^(注)で検討した。

母集団薬物動態解析の結果、日本人被験者における定常状態でのセマグルチドの平均濃度の推定値は0.5mg群で17.5nmol/L、1.0mg群で35.3nmol/Lであり、本剤の曝露量は用量比例的に増加した。

腹部、大腿部及び上腕部への皮下投与後の曝露量は同様であった。

65歳未満の被験者に対する曝露量(幾何平均の比及び90%CI)は、65～74歳で1.01[0.99;1.03]、75歳以上で1.04[1.00;1.09]であった。

腎機能正常者に対する曝露量(幾何平均の比及び90%CI)は、軽度腎機能障害被験者で1.05[1.04;1.07]、中等度腎機能障害被験者で1.04[1.00;1.09]、重度腎機能障害被験者で1.08[1.02;1.14]であった。

注)2型糖尿病患者(1612例、うち日本人555例)を対象とした5つの第III相臨床試験のデータに基づき、事前に規定した共変量(性別、年齢、人種、民族、体重、腎機能、投与量及び注射部位)の曝露量に対する影響を評価した。

4. 吸収

2型糖尿病患者1612例(うち日本人555例)を対象とした母集団薬物動態解析^{3,4,7,11,26}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、0.96 [0.93; 1.00]及び0.92 [0.89; 0.96]であった。

バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者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²⁵。

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

<参考>

セマグルチドの分布は、³Hでラベル化した標識セマグルチドの単回投与を行ったラットを用いて試験されている。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィ(QWBA)試験では、セマグルチドは時間の経過とともに大部分の組織に分布し、血液ならびに肺、腎臓、歯髄及び子宮のような血管の多い組織に最高レベルの放射能が認められた。血液と比較して、脳及び脊髄には低レベルの放射能しか存在せず、単回投与後に血液-脳関門を通じたセマグルチドの分布が限定的であることが示された。本分布パターンは、アルブミンの分布パターンと一致するものである。

(2)血液-胎盤関門通過性

<参考>

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

(3)乳汁への移行性

<参考>

³Hでラベル化した標識セマグルチドを投与された授乳ラットでは、少量のセマグルチド及びセマグルチド関連物質の排泄が乳汁中に認められた(母動物血漿と比較して1/3～1/12倍)²⁷。主要成分はセマグルチド未変化体であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

<参考>

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^{28,29}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

³Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された³⁰。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

本剤は、CYP分子種に対して臨床問題となる誘導(CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5)あるいは阻害作用(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)を示さなかった(*in vitro*試験)^{31,32}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当せず

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

セマグルチド関連物質の主要排泄経路は尿及び糞であった。

<参考>

³Hでラベル化した本剤をそれぞれラット及びサルに0.3 mg/kg及び0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与した結果、尿及び糞中排泄率はそれぞれラットで37.3%及び34.5%(投与後7日)、サルで30.3%及び20.7%(投与後14日)であった^{33,34}。

(2) 排泄率

³Hでラベル化した本剤0.5 mg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³⁰。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

本剤は、ヒトトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2)に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった(*in vitro*試験)³⁵。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)²⁸

腎機能障害の程度の異なる外国人被験者(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(クレアチニンクリアランス:80mL/min超)と比較検討した結果を以下に示す。

腎機能	AUC _{0-inf}	C _{max}
	比の推定値 [95%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:Ccr50超~80mL/min)	0.99 [0.85 ; 1.16]	0.90 [0.73 ; 1.11]
中等度/正常 (中等度:Ccr30超~50mL/min)	1.07 [0.91 ; 1.27]	0.79 [0.64 ; 0.99]
重度/正常 (重度:Ccr30mL/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。

2型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析^(注)で定常状態における曝露量を検討した結果に関しては「3.母集団(ポピュレーション)解析」の項参照。

注)2型糖尿病患者(1612例、うち日本人555例)を対象とした5つの第III相臨床試験のデータに基づき、事前に規定した共変量(性別、年齢、人種、民族、体重、腎機能、投与量及び注射部位)の曝露量に対する影響を評価した。

重度の腎機能障害及び末期腎疾患の被験者における有効性及び安全性については、「5.臨床成績 (4)検証的試験 2)安全性試験」の項参照

(2)肝機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)²⁹

肝機能障害の程度の異なる外国人被験者(Child-Pugh scoresに基づく分類)における本剤0.5mg単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す。

肝機能	AUC _{0-inf}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:Child-Pugh分類A)	0.95 [0.77 ; 1.16]	0.99 [0.80 ; 1.23]
中等度/正常 (中等度:Child-Pugh分類B)	1.02 [0.93 ; 1.12]	1.02 [0.88 ; 1.18]
重度/正常 (重度:Child-Pugh分類C)	0.97 [0.84 ; 1.12]	1.15 [0.89 ; 1.48]

被験者数:正常18例、軽度8例、中等度:10例、重度:7例

注:比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

(3)高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者1612例(うち日本人555例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65歳未満に対する65歳以上~75歳未満及び75歳以上の定常状態の平均血漿中濃度の比と90%信頼区間は1.01[0.99,1.03]及び1.04[1.00,1.09]と推定された(「3.母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

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

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

(解説)

このような状態の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、本剤の投与を避けること。

2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

このような場合は本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

(解説)

本剤の類薬において、インスリン依存状態の患者(1型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な2型糖尿病患者等)で、インスリン製剤から GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。本剤はインスリンの代替薬ではないため、本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。

8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3~4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

(解説)

他の GLP-1 受容体作動薬と共通の注意事項である。血糖、尿糖を定期的に検査し、3~4ヵ月間投与しても効果不十分な症例においては、他の治療薬への切り替えを検討すること。

8.3 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、血糖値の変動や副作用予防、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]

(解説)

本剤の消失半減期は約1週間であり(「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1」の解説を参照)、最終投与後約5週間にわたり循環血中に存在する。血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。

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

(解説)

本剤の投与により低血糖を起こすことがある。低血糖に関する注意及びその対処方法について、患者及びその家族に十分ご説明ください。

「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」及び「8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の解説を参照。

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

(解説)

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

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

(解説)

血糖コントロール及び糖尿病網膜症の管理のための注意

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

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

(解説)

第Ⅲ相臨床試験(3623、3626、3627、4091 及び 4092 試験)において、日本人被験者から本剤に関連した急性膵炎の報告はないが、日本人以外の被験者からの報告はある。患者には、急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。

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

(解説)

本剤の副作用として、胃腸障害が多く報告されている(「8. 副作用 (2)その他の副作用 11.2」の項参照)が、急性膵炎の初期症状として嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等があらわれる場合がある。患者よりそのような症状を報告された場合には、必要に応じて画像検査等を実施し、慎重に対応すること。

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

(解説)

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

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

(解説)

ラット³⁶及びマウス³⁷における2年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められている。

ヒトでの報告はないが、本剤の投与中に甲状腺に関連する症状があらわれた場合には、専門医を受診するよう指導すること(「12. その他の注意 (2)非臨床試験に基づく情報 15.2」の解説を参照)。

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

(解説)

GLP-1 受容体作動薬において、胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序^{38,39}から、胆石発生が促され、胆嚢炎等が引き起こされる可能性があること、因果関係が否定できない急性胆道系疾患(胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸)が報告されていること、GLP-1 受容体作動薬の使用により急性胆道系疾患のリスク上昇を示唆する公表文献が複数報告されていること^{40,41}から、GLP-1 受容体作動薬共通の注意として、令和5年2月14日に厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長通知(薬生安発0214第2号)に基づき記載した。

腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。

8.12 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

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

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

自己注射に関する基本的注意事項として設定した。本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。

また、自己注射を行う場合は、患者の居住地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄されるよう、指導すること。具体的な使用方法などが記載された取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.13 本剤はセマグルチド(遺伝子組換え)を含有しているため、ウゴービ等他のセマグルチド(遺伝子組換え)含有製剤と併用しないこと。

(解説)

他のセマグルチド含有製剤との併用は過量投与のリスクにつながることから本注意を設定した。

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

(解説)

本剤とDPP-4阻害剤は主な作用機序が類似しており、現時点では医療現場で併用が推奨される組み合わせとして想定されないため、DPP-4阻害剤との併用療法における臨床試験は実施されていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴のある患者

[8.7、8.8、11.1.2 参照]

(解説)

膵炎の既往のある患者に本剤を投与した検討は行われていないが、海外において、本剤投与との因果関係が否定できない膵炎の報告がある(「8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)。

膵炎の既往のある患者には、膵炎発現のリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

(解説)

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

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

[8.4、11.1.1 参照]

(解説)

・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどには血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖を起こすおそれがある。

・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリン過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。

・筋肉運動の際に、筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。

・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遅延させることがある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

2ヵ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[9.5 参照]

(解説)

「(5)妊婦」の項参照

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。

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 0.3 倍、ウサギで約 0.3 倍、サルで約 2.6~4.1 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⁴²、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⁴³、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^{44, 45})が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4 参照]

(解説)

妊婦は本剤の臨床試験の対象から除外されており、これらの患者における本剤の安全性は確立していない。また非臨床試験成績(「IX. 非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (5)生殖発生毒性試験」の項参照)からヒト妊婦への影響が懸念され、妊婦への治療上の有益性を考慮して、設定した。

妊婦には本剤ではなく、インスリンを使用すること。

本剤の消失半減期は約 1 週間であり(「VII.薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1)健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態」の解説を参照)、最終投与後約 5 週間にわたり循環血中に存在する⁴⁶。2ヵ月以内に妊娠を予定する女性、妊娠を希望する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

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

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

(解説)

放射能標識セマグルチドを投与された授乳ラットでは、少量のセマグルチド及びセマグルチド関連物質の排泄が乳汁中に認められた(母動物血漿と比較して 1/3~1/12 倍)²⁷。授乳婦は本剤の臨床試験の対象から除外されており、ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはなく、母乳を飲んだ子供に対する影響は不明である。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等への使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

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

■ 高齢者における薬物動態[「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (3) 高齢者における薬物動態」の項参照]

2型糖尿病患者 1612 例(うち日本人 555 例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65 歳未満に対する 65 歳以上~75 歳未満及び 75 歳以上の定常状態の平均血漿中濃度の比と 90%信頼区間は 1.01[0.99;1.03]及び 1.04[1.00;1.09]と推定された。

■ 第Ⅲ相国内試験(4092 試験)及び第Ⅲ相国際共同試験(3623 試験)における年齢別の有害事象の発現状況⁴⁷

65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満のサブグループにおいて、有害事象の発現割合及び/又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と本剤群で同程度、又は胃腸障害では対照群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。年齢別の比較では、本剤群の胃腸障害の発現割合が、65 歳未満の患者と比較して、65 歳以上 75 歳未満の患者で高い傾向が認められたが、その他の有害事象は、75 歳以上の患者例数が限られていることから厳密な比較は困難であったものの、年齢による有害事

象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

3623 及び 4092 試験における年齢別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

	年齢	3623試験(投与30週)		
		プラセボ群	本剤0.5mg群	本剤1.0mg群
すべての有害事象	65歳未満	53.3(56/105) [269.0]	62.7(64/102) [423.2]	54.5(60/110) [309.1]
	65歳以上75歳未満	52.4(11/21) [336.0]	65.0(13/20) [627.1]	75.0(12/16) [548.8]
	75歳以上	66.7(2/3) [99.1]	83.3(5/6) [417.9]	25.0(1/4) [37.5]
すべての副作用	65歳未満	15.2(16/105) [49.3]	30.4(31/102) [174.8]	33.6(37/110) [138.8]
	65歳以上75歳未満	14.3(3/21) [56.0]	45.0(9/20) [360.8]	56.3(9/16) [358.8]
	75歳以上	0(0/3) [0]	50.0(3/6) [278.6]	0(0/4) [0]
重篤な有害事象	65歳未満	3.8(4/105) [7.5]	4.9(5/102) [12.3]	5.5(6/110) [8.6]
	65歳以上75歳未満	4.8(1/21) [8.0]	10.0(2/20) [17.2]	6.3(1/16) [21.1]
	75歳以上	0(0/3) [0]	0(0/6) [0]	0(0/4) [0]
低血糖 ^{a)}	65歳未満	5.7(6/105) [13.4]	5.9(6/102) [18.4]	8.2(9/110) [12.9]
	65歳以上75歳未満	4.8(1/21) [88.0]	0(0/20) [0]	12.5(2/16) [52.8]
	75歳以上	0(0/3) [0]	0(0/6) [0]	0(0/4) [0]
胃腸障害	65歳未満	15.2(16/105) [53.8]	36.3(37/102) [164.1]	36.4(40/110) [127.4]
	65歳以上75歳未満	14.3(3/21) [48.0]	45.0(9/20) [206.2]	56.3(9/16) [263.8]
	75歳以上	0(0/3) [0]	50.0(3/6) [278.6]	25.0(1/4) [37.5]
	年齢	4092試験(投与30週)		
		シタグリプチン群	本剤0.5mg群	本剤1.0mg群
すべての有害事象	65歳未満	64.4(47/73) [260.1]	72.7(48/66) [269.7]	69.8(44/63) [323.3]
	65歳以上75歳未満	70.8(17/24) [269.8]	78.8(26/33) [450.9]	73.5(25/34) [289.2]
	75歳以上	66.7(4/6) [346.2]	75.0(3/4) [405.4]	80.0(4/5) [326.7]
すべての副作用	65歳未満	13.7(10/73) [28.5]	47.0(31/66) [116.9]	44.4(28/63) [155.4]
	65歳以上75歳未満	20.8(5/24) [36.8]	45.5(15/33) [158.0]	50.0(17/34) [129.6]
	75歳以上	50.0(3/6) [98.9]	75.0(3/4) [258.0]	60.0(3/5) [163.3]
重篤な有害事象	65歳未満	1.4(1/73) [4.1]	3.0(2/66) [4.5]	3.2(2/63) [5.0]
	65歳以上75歳未満	0(0/24) [0]	12.1(4/33) [23.2]	0(0/34) [0]
	75歳以上	16.7(1/6) [24.7]	0(0/4) [0]	0(0/5) [0]
低血糖 ^{a)}	65歳未満	0(0/73) [0]	10.6(7/66) [15.7]	9.5(6/63) [15.0]
	65歳以上75歳未満	0(0/24) [0]	3.0(1/33) [41.8]	8.8(3/34) [19.9]
	75歳以上	0(0/6) [0]	0(0/4) [0]	20.0(1/5) [32.7]
胃腸障害	65歳未満	13.7(10/73) [34.5]	30.3(20/66) [74.2]	41.3(26/63) [137.9]
	65歳以上75歳未満	20.8(5/24) [36.8]	51.5(17/33) [125.5]	41.2(14/34) [104.7]
	75歳以上	33.3(2/6) [123.6]	50.0(2/4) [110.6]	40.0(2/5) [196.0]

発現割合%(発現例数/解析対象例数)[単位時間あたりの発現件数(発現件数/100人・年)]

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1 参照]	低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行い、必要に応じ、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

(解説)

糖尿病用薬との併用時には、血糖降下作用が増強する可能性があるため、注意すること。

GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるおそれがあるため⁴⁸、これらの薬剤と併用する場合は、減量を検討すること。

併用療法の低血糖の発現については、「8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の解説を参照。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、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。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.5 参照]

(解説)

GLP-1 受容体作動薬とスルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなることもあるため⁴⁵、患者の状態に応じ、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど慎重に投与すること。

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

■ 第Ⅲ相臨床試験(3623、3626、3627、4091、4092 試験)での低血糖について

3623 試験(単独療法)、4092 試験(単独療法)及び 4091 試験[単独療法、又はスルホニルウレア剤(SU)、グリノド、α-グルコシダーゼ阻害剤(α-GI)又はチアゾリジン系薬剤(TZD)との併用]では重大な低血糖は報告されなかった。3626 試験(メトホルミン±TZD との併用)では、重大な低血糖は、シタグリプチン群で 2 件が報告されたが、本剤の 2 群(0.5mg 及び 1.0mg)では報告されなかった。3627 試験(インスリンとの併用)では、重大な低血糖は本剤 1.0mg 群で 2 件及びプラセボ群で 1 件報告された。

4091 試験における各併用療法の低血糖の発現について、SU 併用では、無症候性低血糖及び血糖値が確認できない症候性低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が、対照である経口血糖降下薬群と比較して本剤 0.5mg 群及び 1.0mg 群で高い傾向が認められ、血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、経口血糖降下薬群及び本剤 0.5mg 群と比較して本剤 1.0mg 群で高い傾向が認められた。3627 試験では、低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、全体的にプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤 0.5mg 群よりも 1.0mg 群で高い傾向が認められた。

単独療法における低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)⁴⁹

	4092試験(単独療法、投与30週)			3623試験(単独療法、投与30週)		
	シタグリプチン群 (103例)	本剤0.5mg群 (103例)	本剤1.0mg群 (102例)	プラセボ群 (129例)	本剤0.5mg群 (128例)	本剤1.0mg群 (130例)
すべての低血糖 ^{a)}	0 (0)	7.8 (8)	9.8 (10)	5.4 (7)	4.7 (6)	8.5 (11)
	0 [0]	16 [23.3]	11 [17.5]	20 [24.6]	12 [14.9]	14 [17.1]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
症候性低血糖 ^{c)}	0 (0)	1.9 (2)	3.9 (4)	1.6 (2)	1.6 (2)	3.8 (5)
	0 [0]	3 [4.4]	4 [6.3]	8 [9.8]	3 [3.7]	5 [6.1]
無症候性低血糖 ^{d)}	0 (0)	3.9 (4)	3.9 (4)	1.6 (2)	3.1 (4)	3.8 (5)
	0 [0]	4 [5.8]	4 [6.3]	6 [7.4]	4 [5.0]	5 [6.1]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{e)}	0 (0)	1.9 (2)	2.0 (2)	1.6 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)
	0 [0]	2 [2.9]	2 [3.2]	3 [3.7]	1 [1.2]	3 [3.7]
相対的な血糖低下による低血糖症 ^{f)}	0 (0)	1.9 (2)	1.0 (1)	2.3 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)
	0 [0]	7 [10.2]	1 [1.6]	3 [3.7]	4 [5.0]	1 [1.2]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.6 (2)	1.6 (2)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	1 [1.6]	4 [4.9]	2 [2.5]	0 [0]
血糖値確定夜間低血糖 ^{g)h)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1.2]	0 [0]

単独療法における低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)(続き)⁴⁹

	4091試験(単独療法、投与56週)		
	経口血糖降下薬群(35例)	本剤0.5mg群(68例)	本剤1.0mg群(68例)
すべての低血糖 ^{a)}	5.7 (2)	2.9 (2)	10.3 (7)
	2 [5.1]	2 [2.6]	7 [10.0]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]
症候性低血糖 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]
無症候性低血糖 ^{d)}	5.7 (2)	1.5 (1)	4.4 (3)
	2 [5.1]	1 [1.3]	3 [4.3]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{e)}	0 (0)	0 (0)	4.4 (3)
	0 [0]	0 [0]	3 [4.3]
相対的な血糖低下による低血糖症 ^{f)}	0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)
	0 [0]	1 [1.3]	1 [1.4]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)
	1 [2.6]	0 [0]	0 [0]
血糖値確定夜間低血糖 ^{g)h)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]

4091試験における併用療法別の低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)⁴⁹

	4091試験(投与56週)					
	SU併用			グリニド併用		
	経口血糖降 下薬群 (33例)	本剤0.5mg群 (68例)	本剤1.0mg群 (69例)	経口血糖降 下薬群 (17例)	本剤0.5mg群 (34例)	本剤1.0mg群 (36例)
すべての低血糖 ^{a)}	21.2 (7) 24 [65.6]	30.9 (21) 79 [101.0]	43.5 (30) 91 [123.5]	17.6 (3) 6 [31.3]	23.5 (8) 27 [71.3]	16.7 (6) 16 [40.5]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
症候性低血糖 ^{c)}	9.1 (3) 11 [30.1]	8.8 (6) 21 [26.8]	20.3 (14) 24 [32.6]	5.9 (1) 2 [10.4]	11.8 (4) 10 [26.4]	5.6 (2) 7 [17.7]
無症候性低血糖 ^{d)}	9.1 (3) 4 [10.9]	19.1 (13) 23 [29.4]	17.4 (12) 40 [54.3]	11.8 (2) 2 [10.4]	8.8 (3) 5 [13.2]	2.8 (1) 1 [2.5]
血糖値が確認できな い症候性低血糖 ^{e)}	6.1 (2) 2 [5.5]	11.8 (8) 21 [26.8]	13.0 (9) 16 [21.7]	5.9 (1) 2 [10.4]	5.9 (2) 3 [7.9]	11.1 (4) 4 [10.1]
相対的な血糖低下に よる低血糖症 ^{f)}	12.1 (4) 7 [19.1]	2.9 (2) 14 [17.9]	11.6 (8) 11 [14.9]	0 (0) 0 [0]	11.8 (4) 9 [23.8]	8.3 (3) 4 [10.1]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	9.1 (3) 3 [8.2]	4.4 (3) 6 [7.7]	15.9 (11) 17 [23.1]	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 1 [2.6]	0 (0) 0 [0]
血糖値確定夜間低血 糖 ^{g)h)}	0 (0) 0 [0]	2.9 (2) 2 [2.6]	1.4 (1) 2 [2.7]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
	α-GI併用			TZD併用		
	経口血糖降 下薬群 (18例)	本剤0.5mg群 (35例)	本剤1.0mg群 (34例)	経口血糖降 下薬群 (17例)	本剤0.5mg群 (34例)	本剤1.0mg群 (34例)
すべての低血糖 ^{a)}	11.1 (2) 2 [9.4]	11.4 (4) 6 [15.3]	5.9 (2) 2 [5.5]	0 (0) 0 [0]	14.7 (5) 15 [38.8]	17.6 (6) 10 [26.8]
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
症候性低血糖 ^{c)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 2 [5.2]	0 (0) 0 [0]
無症候性低血糖 ^{d)}	5.6 (1) 1 [4.7]	8.6 (3) 5 [12.8]	5.9 (2) 2 [5.5]	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 9 [23.3]	5.9 (2) 2 [5.4]
血糖値が確認できな い症候性低血糖 ^{e)}	5.6 (1) 1 [4.7]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 1 [2.6]	11.8 (4) 7 [18.7]
相対的な血糖低下に よる低血糖症 ^{f)}	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 1 [2.6]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	8.8 (3) 3 [7.8]	2.9 (1) 1 [2.7]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 1 [2.6]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	2.9 (1) 5 [12.9]	0 (0) 0 [0]
血糖値確定夜間低血 糖 ^{g)h)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]

3626試験及び3627試験における低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)⁴⁹

	3626試験(BG及び/又はTZD併用、投与56週)			3627試験(インスリン(±BG)併用、投与30週)		
	シタグリブチン群 (407例)	本剤0.5mg群 (409例)	本剤1.0mg群 (409例)	プラセボ群 (133例)	本剤0.5mg群 (132例)	本剤1.0mg群 (131例)
すべての低血糖 ^{a)}	11.3 (46)	8.3 (34)	9.3 (38)	29.3 (39)	36.4 (48)	48.1 (63)
	59 [13.0]	66 [15.2]	82 [19.0]	177 [210]	231 [274]	291 [355]
重大な低血糖 ^{b)}	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	1.5 (2)
	2 [0.4]	0 [0]	0 [0]	1 [1.2]	0 [0]	2 [2.4]
症候性低血糖 ^{c)}	4.9 (20)	3.9 (16)	5.4 (22)	15.8 (21)	16.7 (22)	29.8 (39)
	24 [5.3]	27 [6.2]	27 [6.3]	68 [80.9]	56 [66.5]	123 [150]
無症候性低血糖 ^{d)}	3.7 (15)	4.6 (19)	2.9 (12)	18.0 (24)	27.3 (36)	32.1 (42)
	18 [4.0]	32 [7.3]	43 [10.0]	99 [118]	163 [194]	135 [165]
血糖値が確認できない症候性低血糖 ^{e)}	1.2 (5)	0.7 (3)	1.2 (5)	3.0 (4)	1.5 (2)	4.6 (6)
	5 [1.1]	3 [0.7]	5 [1.2]	8 [9.5]	6 [7.1]	8 [9.8]
相対的な血糖低下による低血糖症 ^{f)}	2.2 (9)	1.0 (4)	1.5 (6)	0.8 (1)	1.5 (2)	5.3 (7)
	10 [2.2]	4 [0.9]	7 [1.6]	1 [1.2]	2 [2.4]	23 [28.1]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	1.7 (7)	2.7 (11)	1.0 (4)	11.3 (15)	13.6 (18)	16.0 (21)
	7 [1.5]	12 [2.8]	10 [2.3]	36 [42.8]	39 [46.3]	40 [48.9]
血糖値確定夜間低血糖 ^{e)h)}	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	3.8 (5)	3.0 (4)	3.1 (4)
	0 [0]	0 [0]	2 [0.5]	18 [21.4]	9 [10.7]	6 [7.3]

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数[発現件数/100人・年]

BG及び/又はTZD併用:BGのみ併用、TZDのみ併用、BG+TZD併用

インスリン(±BG)併用:インスリンのみ併用、インスリン+BG併用

a) 重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖、相対的な血糖低下による低血糖症

b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合

c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70mg/dL以下の場合

d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が70mg/dL以下の場合

e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合(ただし、血糖値が70mg/dL以下と推定される場合)

f) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は70mg/dL超の場合

g) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満

h) 夜間低血糖:午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

11.1.2 急性膵炎(頻度不明)

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。[8.7、8.8、9.1.1 参照]

(解説)

第Ⅲ相臨床試験(3623、3626、3627、4091 及び 4092 試験)において、日本人被験者から本剤に関連した急性膵炎の報告はないが、日本人以外の被験者からの報告があること、また、他の GLP-1 受容体作動薬において報告があることから設定した。

11.1.3 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸(いずれも頻度不明)

[8.11 参照]

(解説)

8.11 の項を参照のこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
免疫系障害				過敏症(発疹、じん麻疹等)
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	味覚異常
眼障害				糖尿病網膜症関連事象
心臓障害				心拍数増加 ^{注1}
胃腸障害	悪心、下痢、便秘、嘔吐	腹部不快感、消化不良、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、おくび	胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎	胃排出遅延
肝胆道系障害				胆石症
皮膚及び皮下組織				血管性浮腫
全身障害及び投与部位状態			疲労、無力症	注射部位反応
臨床検査 ^{注2}	リパーゼ増加	アミラーゼ増加、体重減少	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

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

(解説)

副作用発現頻度は、日本人が参加した第Ⅲ相臨床試験成績(併合データ)³⁻⁷に基づいている(「◆副作用発現頻度一覧」を参照)。「頻度不明」として含めた事象は、CCDS*に記載されているが、日本人患者を含む臨床試験では報告されていない、あるいは発現頻度が0.5%未満の事象である。

GLP-1 受容体作動薬の副作用として、下痢、便秘、嘔気などの胃腸障害が投与初期に認められる⁴⁸。本剤においても胃腸障害の有害事象は試験期間を通して認められたが、多くは投与開始後約3～4ヵ月までに発現し、その後発現は少なくなる傾向がみられた。投与初期の胃腸障害発現のリスクを回避するため本剤では、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行う必要がある。

高用量への増量前に4週間の用量漸増期間を導入することにより、用量漸増非実施の場合と1週間の用量漸増期間を設定した場合とを比較して、胃腸障害の有害事象及び投与の中止に至る胃腸障害の有害事象の発現が減少する傾向がみられた^{50, 51}。(本剤を0.4mg(1週間)で投与を開始して0.8mgに漸増した群及び用量漸増を行わなかった群でそれぞれ、悪心:39.5%及び59.5%、嘔吐:30.2%及び40.5%であった⁵⁰。)

必ず本剤の用法及び用量(「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」)に従い、週1回0.25mgより投与を開始し、用量の漸増を行うこと。

胆石症

GLP-1 受容体作動薬による胆嚢収縮と排出抑制、胆汁酸の産生減少及び炎症による変調が、胆石形成を誘引するとの報告もある^{38, 52}。

本剤の臨床開発プログラムでは、体重減少と胆石症との間に明確な関連性はみられなかった。

「糖尿病網膜症関連事象」には、網膜光凝固術又は硝子体内注射治療を要した事象、硝子体出血、糖尿病に起因する失明も含まれている。

急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常等が現れることがあるため、注意が必要である。

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

◆副作用発現頻度一覧

オゼンピック®皮下注 2mg の第 III 相臨床試験にて報告された副作用一覧

全症例^{3,4,5,6,7}

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	副作用の発現件数
2024例	859例	42.4%	2399件

副作用 MedDRA/J(Ver.18.0)		例数	(%)	件数
SOC	PT			
血液およびリンパ系障害				
	貧血	2	(0.1)	2
	リンパ節症	1	(0.05)	1
	腹部リンパ節腫脹	1	(0.05)	1
	脾臓病変	1	(0.05)	1
	白血球増加症	1	(0.05)	1
	赤血球増加症	1	(0.05)	1
心臓障害				
	心房細動	2	(0.1)	2
	頻脈	3	(0.1)	4
	心室性期外収縮	2	(0.1)	2
	期外収縮	1	(0.05)	1
	不整脈	1	(0.05)	1
	動悸	4	(0.2)	4
	冠動脈狭窄	1	(0.05)	1
	狭心症	1	(0.05)	1
	心筋虚血	1	(0.05)	1
	うっ血性心筋症	1	(0.05)	1
	左室肥大	1	(0.05)	1
	心不全	1	(0.05)	1
	心膜炎	1	(0.05)	1
耳および迷路障害				
	回転性めまい	3	(0.1)	3
	頭位性回転性めまい	1	(0.05)	1
	難聴	1	(0.05)	1
眼障害				
	糖尿病網膜症	10	(0.5)	10
	網膜出血	1	(0.05)	1
	光視症	2	(0.1)	2
	霧視	1	(0.05)	1
	糖尿病性網膜浮腫	1	(0.05)	1
	硝子体浮遊物	1	(0.05)	1
	白内障	2	(0.1)	2
	結膜出血	2	(0.1)	2
	流涙増加	1	(0.05)	1
	開放隅角緑内障	1	(0.05)	1
胃腸障害				
	悪心	305	(15.1)	475
	嘔吐	115	(5.7)	222
	腹部不快感	68	(3.4)	86
	消化不良	59	(2.9)	75
	腹部膨満	40	(2)	42
	腹痛	26	(1.3)	42
	上腹部痛	32	(1.6)	44
	おくび	23	(1.1)	27
	放屁	11	(0.5)	15
	軟便	8	(0.4)	8
心窩部不快感				
		3	(0.1)	3
呼吸臭				
		1	(0.05)	1
腹部圧痛				
		1	(0.05)	1
下痢				
		146	(7.2)	235
便秘				
		129	(6.4)	141
胃食道逆流性疾患				
		16	(0.8)	19
胃食道括約筋機能不全				
		1	(0.05)	1
過敏性腸症候群				
		1	(0.05)	1
十二指腸胃逆流				
		1	(0.05)	1
排便回数減少				
		1	(0.05)	1
排便回数増加				
		1	(0.05)	1
胃腸障害				
		6	(0.3)	7
胃障害				
		4	(0.2)	4
胃酸過多				
		7	(0.3)	8
機能的胃腸障害				
		1	(0.05)	1
バレット食道				
		1	(0.05)	1
胃炎				
		11	(0.5)	11
慢性胃炎				
		4	(0.2)	4
びらん性胃炎				
		1	(0.05)	2
十二指腸潰瘍				
		1	(0.05)	1
胃潰瘍				
		2	(0.1)	2
口内乾燥				
		3	(0.1)	3
大腸ポリープ				
		4	(0.2)	4
胃ポリープ				
		1	(0.05)	1
膵臓障害				
		1	(0.05)	1
膵炎				
		2	(0.1)	2
急性膵炎				
		1	(0.05)	1
メレナ				
		1	(0.05)	1
肛門出血				
		1	(0.05)	1
肛門狭窄				
		1	(0.05)	1
裂孔ヘルニア				
		1	(0.05)	1
口内炎				
		2	(0.1)	3
痔核				
		1	(0.05)	1
肛門直腸不快感				
		1	(0.05)	2
一般・全身障害および投与部位の状態				
	疲労	18	(0.9)	21
	無力症	15	(0.7)	16
	倦怠感	10	(0.5)	18
	早期満腹	7	(0.3)	8
	悪寒	1	(0.05)	1
	胸痛	1	(0.05)	1
	口渇	1	(0.05)	1
	不快感	1	(0.05)	1
	疼痛	1	(0.05)	1
	末梢腫脹	1	(0.05)	1
	注射部位そう痒感	1	(0.05)	1
	注射部位硬結	1	(0.05)	1
	注射部位疼痛	3	(0.1)	4
	注射部位紅斑	1	(0.05)	1

	注射部位熱感	1	(0.05)	2
	注射部位不快感	1	(0.05)	2
	発熱	2	(0.1)	2
肝胆道系障害				
	高ビリルビン血症	1	(0.05)	1
	黄疸	1	(0.05)	1
	肝機能異常	1	(0.05)	1
	急性肝炎	1	(0.05)	1
	脂肪肝	1	(0.05)	1
	薬物性肝障害	1	(0.05)	1
	急性胆嚢炎	1	(0.05)	1
	胆石症	1	(0.05)	1
免疫系障害				
	家塵アレルギー	1	(0.05)	1
感染症および寄生虫症				
	胃腸炎	13	(0.6)	16
	上気道感染	3	(0.1)	3
	鼻咽頭炎	2	(0.1)	2
	外耳炎	1	(0.05)	1
	急性腎盂腎炎	1	(0.05)	1
	歯周炎	1	(0.05)	1
	耳下腺炎	1	(0.05)	1
	中耳炎	1	(0.05)	1
	爪囲炎	1	(0.05)	1
	尿道炎	1	(0.05)	1
	尿路感染	1	(0.05)	1
	感染性皮膚炎	1	(0.05)	1
	気管支炎	1	(0.05)	1
	結膜炎	1	(0.05)	1
	インフルエンザ	2	(0.1)	2
	口腔ヘルペス	1	(0.05)	1
	慢性C型肝炎	1	(0.05)	1
	クロストリウム・デフィシル大腸炎	1	(0.05)	1
	毛包炎	1	(0.05)	1
傷害、中毒および処置合併症				
	偶発的過量投与	5	(0.2)	5
	誤用量投与	1	(0.05)	1
	過量投与	1	(0.05)	1
臨床検査				
	リパーゼ増加	135	(6.7)	158
	アミラーゼ増加	49	(2.4)	55
	膵酵素増加	6	(0.3)	6
	膵酵素検査異常	2	(0.1)	2
	アミラーゼ減少	1	(0.05)	1
	血中トリプシン増加	1	(0.05)	1
	便潜血	1	(0.05)	1
	体重減少	27	(1.3)	27
	呼吸数増加	1	(0.05)	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14	(0.7)	15
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.05)	1
	血中カルシウム増加	6	(0.3)	6
	インスリンCペプチド増加	1	(0.05)	1
	血中クレアチニン増加	3	(0.1)	3
	尿中アルブミン陽性	1	(0.05)	1
	尿中血陽性	1	(0.05)	1
	血中クレアチニン減少	1	(0.05)	1
	血中尿素減少	1	(0.05)	2
	尿蛋白	1	(0.05)	1

	尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1	(0.05)	1
	好中球数増加	2	(0.1)	2
	白血球数増加	2	(0.1)	2
	血小板数減少	1	(0.05)	1
	白血球数減少	3	(0.1)	3
	好塩基球数増加	2	(0.1)	2
	ヘモグロビン減少	1	(0.05)	1
	C-反応性蛋白増加	3	(0.1)	3
	血中トリグリセリド異常	1	(0.05)	1
	血中トリグリセリド増加	1	(0.05)	1
	血中カリウム減少	1	(0.05)	1
	血中ナトリウム増加	1	(0.05)	1
	アラニアミトランスフェラーゼ増加	6	(0.3)	6
	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	3	(0.1)	3
	アラニアミトランスフェラーゼ異常	1	(0.05)	1
	肝機能検査異常	1	(0.05)	1
	肝酵素上昇	1	(0.05)	1
	血中ビリルビン増加	1	(0.05)	1
	血中ブドウ糖減少	2	(0.1)	2
	検査結果偽陽性	1	(0.05)	1
	心拍数増加	1	(0.05)	1
代謝および栄養障害				
	食欲減退	124	(6.1)	135
	食欲障害	1	(0.05)	1
	食欲亢進	2	(0.1)	2
	脂質異常症	3	(0.1)	3
	高コレステロール血症	1	(0.05)	1
	高カルシウム血症	2	(0.1)	2
	低カルシウム血症	1	(0.05)	1
	高血糖	2	(0.1)	2
	低血糖症	1	(0.05)	1
	高リパーゼ血症	1	(0.05)	1
	高アミラーゼ血症	1	(0.05)	1
	低ナトリウム血症	1	(0.05)	1
	痛風	1	(0.05)	2
筋骨格系および結合組織障害				
	四肢痛	4	(0.2)	5
	背部痛	4	(0.2)	4
	単徑部痛	1	(0.05)	1
	筋肉痛	5	(0.2)	7
	筋炎	1	(0.05)	1
	筋痙攣	1	(0.05)	1
	関節痛	3	(0.1)	3
	関節障害	1	(0.05)	1
	滑液嚢腫	1	(0.05)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリブを含む)				
	心線維腫	1	(0.05)	1
	血管腫	1	(0.05)	1
	甲状腺新生物	2	(0.1)	2
	食道癌	1	(0.05)	1
	基底細胞癌	1	(0.05)	1
	大腸腺腫	2	(0.1)	2
	リンパ腫	1	(0.05)	1
神経系障害				
	頭痛	32	(1.6)	57
	片頭痛	2	(0.1)	2

	浮動性めまい	15	(0.7)	16
	味覚異常	7	(0.3)	7
	傾眠	2	(0.1)	2
	錯感覚	2	(0.1)	2
	失神	2	(0.1)	2
	蟻走感	1	(0.05)	1
	低血糖性意識消失	1	(0.05)	1
	嗜眠	1	(0.05)	1
	灼熱感	1	(0.05)	1
	注意力障害	3	(0.1)	8
	手根管症候群	1	(0.05)	1
	糖尿病性ニューロパチー	1	(0.05)	1
	末梢性ニューロパチー	1	(0.05)	1
	起立不耐性	1	(0.05)	1
妊娠、産褥および産期の状態				
	妊娠嘔吐	1	(0.05)	1
精神障害				
	不眠症	5	(0.2)	5
	うつ病	3	(0.1)	3
	神経過敏	1	(0.05)	1
	リビドー減退	1	(0.05)	1
腎および尿路障害				
	糖尿	2	(0.1)	2
	頻尿	2	(0.1)	2
	血尿	2	(0.1)	2
	白血球尿	1	(0.05)	1
	腎結石症	2	(0.1)	2
	尿管結石	1	(0.05)	1
	尿路結石	1	(0.05)	1
	腎嚢胞	2	(0.1)	2
生殖系および乳房障害				
	勃起不全	2	(0.1)	2
	卵巣嚢胞	1	(0.05)	1
	良性前立腺肥大症	1	(0.05)	1
	前立腺炎	1	(0.05)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
	しゃっくり	3	(0.1)	3
	あくび	1	(0.05)	1
	咽喉絞扼感	1	(0.05)	1

	咳嗽	1	(0.05)	1
	口腔咽頭痛	1	(0.05)	1
	上気道咳症候群	1	(0.05)	1
	声帯障害	1	(0.05)	1
	逆流性喉頭炎	1	(0.05)	1
	慢性気管支炎	1	(0.05)	1
皮膚および皮下組織障害				
	湿疹	2	(0.1)	2
	そう痒症	4	(0.2)	4
	発疹	3	(0.1)	3
	脂漏性皮膚炎	2	(0.1)	3
	紅斑性皮疹	1	(0.05)	1
	全身性そう痒症	1	(0.05)	1
	皮膚病変	1	(0.05)	1
	紅斑	2	(0.1)	2
	そう痒性皮疹	1	(0.05)	1
	斑状丘疹状皮疹	1	(0.05)	1
	多汗症	4	(0.2)	5
	冷汗	1	(0.05)	1
	酒さ	1	(0.05)	1
	皮下出血	3	(0.1)	5
	点状出血	1	(0.05)	1
	蕁麻疹	2	(0.1)	2
	寒冷蕁麻疹	1	(0.05)	1
外科および内科処置				
	経皮的冠インターベンション	1	(0.05)	1
血管障害				
	高血圧	5	(0.2)	5
	低血圧	4	(0.2)	4
	起立性低血圧	2	(0.1)	2
	末梢冷感	2	(0.1)	2
	虚血	1	(0.05)	1
	ほてり	2	(0.1)	2
	充血	1	(0.05)	1
	リンパ浮腫	1	(0.05)	1

SOC: System organ class (器官別大分類)

PT: Preferred term (基本語)

注) オゼンピック®皮下注2mg承認時までの第III相臨床試験(試験番号 3623試験、3626試験、3627試験、4091試験、4092試験)を併合

日本人^{3,4,5,6,7}

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
853例	411例	48.2%	1004件

副作用 MedDRA/J(Ver.18.0)				
SOC	PT	例数	(%)	件数
心臓障害				
	動悸	4	(0.5)	4
	心室性期外収縮	1	(0.1)	1
	不整脈	1	(0.1)	1
	冠動脈狭窄	1	(0.1)	1
	うっ血性心筋症	1	(0.1)	1
耳および迷路障害				
	回転性めまい	2	(0.2)	2
	難聴	1	(0.1)	1
眼障害				
	糖尿病網膜症	10	(1.2)	10
	網膜出血	1	(0.1)	1
	糖尿病性網膜浮腫	1	(0.1)	1
	硝子体浮遊物	1	(0.1)	1
	光視症	1	(0.1)	1
	白内障	2	(0.2)	2
	結膜出血	1	(0.1)	1
	開放隅角緑内障	1	(0.1)	1
胃腸障害				
	悪心	115	(13.5)	157
	腹部不快感	46	(5.4)	48
	嘔吐	38	(4.5)	88
	消化不良	24	(2.8)	28
	腹部膨満	21	(2.5)	22
	腹痛	4	(0.5)	4
	上腹部痛	14	(1.6)	17
	軟便	6	(0.7)	6
	おくび	4	(0.5)	4
	心窩部不快感	3	(0.4)	3
	放屁	1	(0.1)	2
	便秘	104	(12.2)	111
	下痢	55	(6.4)	76
	胃食道逆流性疾患	8	(0.9)	9
	胃障害	2	(0.2)	2
	胃酸過多	2	(0.2)	2
	バレット食道	1	(0.1)	1
	慢性胃炎	4	(0.5)	4
	胃炎	7	(0.8)	7
	大腸ポリープ	3	(0.4)	3
	胃ポリープ	1	(0.1)	1
	メレナ	1	(0.1)	1
	肛門出血	1	(0.1)	1
	びらん性胃炎	1	(0.1)	2
	胃潰瘍	1	(0.1)	1
	肛門狭窄	1	(0.1)	1
	裂孔ヘルニア	1	(0.1)	1
	口内炎	2	(0.2)	3
一般・全身障害および投与部位の状態				
	倦怠感	6	(0.7)	9
	疲労	4	(0.5)	4

	早期満腹	2	(0.2)	2
	口渇	1	(0.1)	1
	無力症	1	(0.1)	1
	注射部位硬結	1	(0.1)	1
	注射部位熱感	1	(0.1)	2
	注射部位疼痛	1	(0.1)	2
	発熱	1	(0.1)	1
肝胆道系障害				
	高ビリルビン血症	1	(0.1)	1
	肝機能異常	1	(0.1)	1
	脂肪肝	1	(0.1)	1
感染症および寄生虫症				
	胃腸炎	8	(0.9)	9
	外耳炎	1	(0.1)	1
	急性腎盂腎炎	1	(0.1)	1
	歯周炎	1	(0.1)	1
	耳下腺炎	1	(0.1)	1
	尿道炎	1	(0.1)	1
	感染性皮膚炎	1	(0.1)	1
	結膜炎	1	(0.1)	1
	口腔ヘルペス	1	(0.1)	1
	毛包炎	1	(0.1)	1
臨床検査				
	リパーゼ増加	80	(9.4)	91
	アミラーゼ増加	32	(3.8)	35
	膵酵素検査異常	2	(0.2)	2
	血中トリプシン増加	1	(0.1)	1
	便潜血	1	(0.1)	1
	体重減少	17	(2)	17
	血中クレアチニン増加	2	(0.2)	2
	尿中アルブミン陽性	1	(0.1)	1
	尿中血陽性	1	(0.1)	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(0.6)	6
	血小板数減少	1	(0.1)	1
	白血球数減少	3	(0.4)	3
	血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	1
	血中ナトリウム増加	1	(0.1)	1
	C-反応性蛋白増加	1	(0.1)	1
	アラニアミトランスフェラーゼ増加	2	(0.2)	2
	血中ビリルビン増加	1	(0.1)	1
	血中ブドウ糖減少	1	(0.1)	1
	血中カルシウム増加	1	(0.1)	1
代謝および栄養障害				
	食欲減退	70	(8.2)	79
	食欲障害	1	(0.1)	1
	高コレステロール血症	1	(0.1)	1
	脂質異常症	1	(0.1)	1
	低ナトリウム血症	1	(0.1)	1
	痛風	1	(0.1)	2
筋骨格系および結合組織障害				

	関節痛	3	(0.4)	3
	関節障害	1	(0.1)	1
	四肢痛	2	(0.2)	2
	滑液嚢腫	1	(0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリープを含む)				
	食道癌	1	(0.1)	1
	大腸腺腫	2	(0.2)	2
	リンパ腫	1	(0.1)	1
	甲状腺新生物	1	(0.1)	1
神経系障害				
	味覚異常	5	(0.6)	5
	浮動性めまい	1	(0.1)	1
	傾眠	1	(0.1)	1
	錯感覚	1	(0.1)	1
	頭痛	6	(0.7)	8
	片頭痛	1	(0.1)	1
	起立不耐性	1	(0.1)	1
	糖尿病性ニューロパチー	1	(0.1)	1
	注意力障害	1	(0.1)	3
精神障害				
	不眠症	3	(0.4)	3
	うつ病	2	(0.2)	2
腎および尿路障害				
	頻尿	2	(0.2)	2
	腎結石症	2	(0.2)	2
	尿管結石	1	(0.1)	1
	腎嚢胞	1	(0.1)	1

生殖系および乳房障害				
	勃起不全	1	(0.1)	1
	卵巣嚢胞	1	(0.1)	1
	前立腺炎	1	(0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
	しゃっくり	1	(0.1)	1
	咽喉絞扼感	1	(0.1)	1
	声帯障害	1	(0.1)	1
	逆流性喉頭炎	1	(0.1)	1
	慢性気管支炎	1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害				
	脂漏性皮膚炎	2	(0.2)	3
	発疹	2	(0.2)	2
	湿疹	1	(0.1)	1
	そう痒症	1	(0.1)	1
	皮下出血	3	(0.4)	5
	多汗症	1	(0.1)	1
	寒冷蕁麻疹	1	(0.1)	1
外科および内科処置				
	経皮的冠インターベンション	1	(0.1)	1
血管障害				
	起立性低血圧	1	(0.1)	1
	低血圧	1	(0.1)	1
	高血圧	1	(0.1)	1
	末梢冷感	1	(0.1)	1

SOC: System organ class (器官別大分類)

PT: Preferred term (基本語)

注)オゼンピック®皮下注 2mg 承認時までの第 III 相臨床試験(試験番号 3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験、4092 試験)を併合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<オゼンピック®皮下注 2mg>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

(解説)

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

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射箇所は毎回変更し、少なくとも前回の注射箇所より 2～3cm 離すこと。

(解説)

他の GLP-1 受容体作動薬同様に、注射部位は腹部、大腿、上腕である(「VII. 薬物動態に関する項目 4. 吸収」の項参照)。

本剤での報告はないが、インスリン製剤において、注射箇所を本注意のように変更していた人のほうが、リポハイパートロフィーの発現、高血糖及び予期せぬ低血糖の発現が低く、血糖値のばらつきも小さいとの報告がある⁵³。また、リポハイパートロフィーの発現場所に注射した場合、正常場所への注射よりも吸収及び作用が弱く、食後の血糖変動を大きくするとの報告もある⁵⁴。

したがって、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。

14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(解説)

本剤の静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していないため、静脈内又は筋肉内投与は行わないこと。

14.1.4 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。このような場合は使用しないこと。

(解説)

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

(2) 注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、薬液が針先から漏れる可能性がある。そのために、“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じたり、“ワッシャー(円盤)”が外れたり、カートリッジ内に気泡ができたりする。この結果、設定した量の薬液が出なかつたりする場合がある。薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。また、注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損のおそれがあったり、針先が変形し、痛みの原因となることがある。感染の原因となることがある。

(3) 通常、本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらしたり凍結させるなど保存が適切でなかった場合に液中に塊が生じるおそれがある。また、注射後、注入ボタンを押した状態で針を抜かなかつた場合、カートリッジ内に血液が逆流することがある。血液の逆流により液が変色した場合は、使用せず、新しいものに交換すること。

<オゼンピック®皮下注 0.25/0.5/1.0mg SD>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

(解説)

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

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

(解説)

「<オゼンピック®皮下注 2mg> 14.1.2 投与部位」の項参照

14.2.2 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(解説)

「<オゼンピック®皮下注 2mg> 14.1.3 投与経路」の項参照

14.2.3 その他

(1) 本剤は単回使用の製剤である。

(2) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

(解説)

本剤は単回使用の製剤である。

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

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット³⁶及びマウス³⁷における2年間がん原性試験において、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は定量下限未満のため算出できず、マウスで約1.3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。[8.10 参照]

(解説)

ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、臨床用量の曝露量に相当する投与量で、甲状腺C細胞腫瘍が認められている。本剤の投与に関連したその他の腫瘍は認められていない。

ノボ ノルディスク社で実施したメカニズム試験及び各種文献^{55,56,57,58}より、マウスとラットにおいて本剤投与後に誘発されたC細胞腫瘍は非遺伝毒性による変化であり、マウス及びラットでは特に感受性が高いが、サル及びヒトでは感受性が低いC細胞のGLP-1受容体を介したメカニズムに起因することが示されている。

臨床開発プログラムにおいて甲状腺髄様癌の報告はない。また、甲状腺髄様癌のマーカーの一つである血漿カルシトニン値のモニタリングデータからもヒトでの発癌性への影響は認められていない。

しかしながら、甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の安全性は確立していない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 安全性薬理試験⁵⁹

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

(3)その他の薬理試験⁶⁰

<参考>

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果	
受容体選択性	BHK細胞	<i>in vitro</i>	最大1 μ mol/L	グルカゴン受容体に対する結合なし	
	68種受容体	<i>in vitro</i>	10 μ mol/L	相互作用なし	
体重及び摂餌量に対する作用	食餌誘発性肥満ラットにおける体重、脂肪容積及び摂餌量等に対する作用	Wistar系ラット (標準飼料又はチョコレート飼料)	皮下 0、0.3、1nmol/kg (チョコレート飼料) 0nmol/kg (標準飼料) 1日1回最大79日間投与	チョコレート飼料では、セマグルチド投与により摂餌量及びベースラインからの脂肪容積の有意な減少が認められた。標準飼料摂餌量に有意な変化は認められなかった。総コレステロール、遊離脂肪酸及びレプチン濃度が1nmol/kg群で溶媒群と比較して有意に低下した。	
	脳におけるセマグルチドの局在	SD系ラット	静脈内	0、120nmol/kg 単回投与	視床下部弓状核 (ARC) においてセマグルチドとコカイン・アンフェタミン調節転写産物 (CART) 陽性神経との共局在が確認された。
		C57Bl系マウス	皮下	1、2、3及び4日目でそれぞれ30、60、120及び120 nmol/kgを1日2回投与、4日間	血液脳関門が存在しない脳室周囲器官(視床下部1ARCに近接した正中隆起、脳幹の最後野、脳弓下器官、終板血管器官)の他、血液脳関門で保護された中隔核及び孤束核において蛍光が検出された。GLP-1受容体欠損マウスでは、脳領域の大部分で蛍光は検出されなかった。
		プロオピオメランコルチン (POMC) ー増強緑色蛍光タンパク質 (EGFP) 及びニューロペプチドY (NPY) ーヒト化 Renilla緑色蛍光タンパク質 (hrGFP) マウスから摘出した脳視床下部切片	<i>in vitro</i>	100nmol/L	脳視床下部の電気生理学的測定により、セマグルチドはPOMC/CART神経を活性化し、NPY/アグーチ関連ペプチド (AgRP) 神経を阻害することが示された。
	視床下部の食欲シグナルに対する作用	食餌誘発性肥満マウス (C57BL系)	皮下	1、2及び3～18日目でそれぞれ12.2、24.3及び36.5nmol/kg (自由給餌群) 0 nmol/kg (制限給餌による体重調節群) 1日1回18日間投与	体重は試験期間を通じてセマグルチド群で有意に減少し、摂餌量は主に投与初期にセマグルチド群で減少する傾向が認められた。また、単離したARC及び室傍核 (PVN) における検討から、セマグルチド群でARCにおけるCART mRNA発現量が溶媒群と比較して有意に増加した。体重調節群では、ARCにおけるAgRP及びNPY mRNA発現量が溶媒群及びセマグルチド群と比較して有意に増加したが、その他のmRNA発現量に有意な変化は認められなかった。

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
	摂餌量に対する作用	雌性ブタ	皮下	0、1、3、10 nmol/kg 単回投与	単回投与1～4日目の摂餌量は、セマグルチド群で用量依存的に減少する傾向が認められた。
				1日目： 10nmol/kg、3日目： 4.5nmol/kg、5日目及び6日目： 5nmol/kg	最終投与後1及び2日目の摂餌量は、セマグルチド群で有意に減少し、その作用は最大7日間持続した。
アテローム性動脈硬化に及ぼす作用	アテローム性動脈硬化性プラーク形成に対する作用	雄性LDL受容体ノックアウトマウス(高カロリー食給餌)	皮下	0、0.97、2.9、14.6nmol/kg 1日1回17週間反復投与	胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、0.97nmol/kg以上の群で有意に減少した。試験終了時における体重は、セマグルチド14.6nmol/kg群でのみ有意に減少し、血漿中TG濃度の減少を伴っていた。 大動脈の遺伝子発現解析から、セマグルチド群ではオステオポンチン及びインターロイキン-6 (IL-6) mRNAの発現低下が認められた。
		雌性アポリポプロテインEノックアウトマウス(高カロリー食給餌)	皮下	0、0.97、2.9、14.6nmol/kg 1日1回13週間反復投与	胸部大動脈における総内表面積に対するプラーク病変面積比は、セマグルチド0.97nmol/kg以上の群で有意に減少し、試験終了時における体重もセマグルチド0.97nmol/kg以上の群で有意に減少した。血漿中TG濃度は、セマグルチド0.97nmol/kg群で有意に低下した。 大動脈の遺伝子発現解析から、セマグルチド群では白血球動員、接着及び遊走に関与する遺伝子に変動が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(マウス、ラット)^{61,62,63,64}

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

(2) 反復投与毒性試験

(マウス、ラット、カニクイザル)^{65,66,67,68,69,70,71,72}

動物種	投与経路	投与量(mg/kg/日)	投与期間(週)	無毒性量(mg/kg/日) [臨床曝露量比]	主な所見
マウス	皮下	0 0.03 0.09 0.45 2.25	2	< 0.03	薬理作用を介した摂餌量低下、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少 全投与群: 甲状腺C細胞の過形成及び副腎被膜下細胞の過形成
	皮下	0 1 3 10	13	< 1	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少及び肝グリコーゲン減少、小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺C細胞過形成、鰓後腺管の拡張、C細胞集簇、血漿中カルシトニン濃度の増加
ラット	皮下	0 0.01 0.05 0.21 0.86	2	0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
	皮下	0 0.01 0.1 0.86	13	0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
	皮下	0 0.03 0.13 0.6	26	0.6 [21]	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿量及び尿中ナトリウム濃度の増加、臓器重量の変化、十二指腸ブルンナー腺の肥大
カニクイザル	皮下	0 0.01 0.06 0.21 0.75 (週2回)	2	0.75 (週2回)	特筆すべき所見なし
	皮下	0 0.01 0.1 1.0/0.5 (週2回)	13	0.1 (週2回)	薬理作用を介した尿中電解質濃度及び臓器重量の変化 1.0/0.5 mg/kg群: 低体重及び低摂餌量に関連した脱水症状に伴う安楽死処置
	皮下	0 0.01 0.06 0.36 (週2回)	52	0.06 (週2回) [3.6]	薬理作用を介した体重及び摂餌量の減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変化、尿中電解質濃度の変化、臓器重量の変化 0.36 mg/kg群: 心臓の左脚ブロック様波形

(3)遺伝毒性試験

(ラット、*in vitro*)^{73,74,75,76,77}

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

(4)がん原性試験

(マウス、ラット)^{36,37}

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

(5)生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ、カンクイザル)^{42,43,44,45}

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

(6)局所刺激性試験

(ウサギ、ブタ)^{78,79}

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

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : 劇薬、処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分 : 劇薬

2. 有効期間

有効期間 オゼンピック®皮下注2mg : 36ヵ月
オゼンピック®皮下注0.25mg SD : 24ヵ月
オゼンピック®皮下注0.5mg SD : 24ヵ月
オゼンピック®皮下注1.0mg SD : 24ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

<オゼンピック®皮下注 2mg>

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、8週間以内に使用すること。

(解説)

本剤は遮光保存である。

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

<オゼンピック®皮下注 0.25mg/0.5mg/1.0mg SD>

20. 取扱い上の注意

個装箱等により遮光し、凍結を避け、冷蔵庫(2～8℃)に保管すること。

(解説)

「<オゼンピック®皮下注 2mg> 20. 取扱い上の注意」の項参照。

本剤を個装箱から出した場合には確認窓部分が覆われていない。

5. 患者向け資料

	オゼンピック®皮下注2mg	オゼンピック®皮下注0.25mg/0.5mg/1.0mg SD
患者向医薬品ガイド	あり	あり
くすりのしおり	あり	あり
その他の関連資料 「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照	あり <ul style="list-style-type: none"> ● 取扱説明書 ● オゼンピック®皮下注2mgの使い方(動画ダイジェスト版) ● オゼンピック®皮下注 2 mgを正しく使うために ● オゼンピック®皮下注 2 mgを正しく使うために(ダイジェスト版) ● オゼンピック®皮下注2mgとオゼンピック®皮下注SDの違いについて 	あり <ul style="list-style-type: none"> ● 取扱説明書 ● オゼンピック®皮下注 SDの使い方(動画版) ● オゼンピック®皮下注 SDの使い方(動画ダイジェスト版) ● オゼンピック®皮下注 SDによる2型糖尿病治療ガイド ● 英語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へ- オゼンピック®皮下注 SD治療ガイド ● 中国語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へ- オゼンピック®皮下注 SD治療ガイド ● オゼンピック®皮下注 SDの使い方 ● 英語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へ- オゼンピック®皮下注 SDの使い方 ● 中国語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へ- オゼンピック®皮下注 SDの使い方 ● オゼンピック®皮下注 SDをご使用になる患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2017年12月5日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オゼンピック®皮下注2mg	2018年3月23日	23000AMX00443000	2022年5月25日	2022年5月25日
オゼンピック®皮下注0.25mg SD	2020年3月12日	30200AMX00415000	2020年5月20日	2020年6月29日
オゼンピック®皮下注0.5mg SD		30200AMX00416000		
オゼンピック®皮下注1.0mg SD		30200AMX00417000		

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年(2018年3月23日から2026年3月22日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
オゼンピック®皮下注2mg	2499418G4027	2499418G4027	199198701	629919801
オゼンピック®皮下注0.25mg SD	2499418G1028	2499418G1028	199077501	629907701
オゼンピック®皮下注0.5mg SD	2499418G2024	2499418G2024	199078201	629907801
オゼンピック®皮下注1.0mg SD	2499418G3020	2499418G3020	199079901	629907901

14. 保険給付上の注意

<オゼンピック®皮下注2mg>

令和4年5月24日付保医発0524第3号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

- ① 本製剤はグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストであり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。
- ③ 本製剤の自己注射を行っている者に対して、血糖自己測定値に基づく指導を行うために血糖自己測定器を使用した場合には、インスリン製剤の自己注射を行っている者に準じて、医科点数表区分番号「C150」血糖自己測定器加算を算定できるものであること。
- ④ 本製剤は、掲示事項等告示第10第2号(一)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限(14日間を限度とする。)は適用されないものであること。

<オゼンピック®皮下注0.25mg/0.5mg/1.0mg SD>

令和2年5月19日付保医発0519第3号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

- ① 本製剤はグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストであり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。
- ③ 本製剤の自己注射を行っている者に対して、血糖自己測定値に基づく指導を行うために血糖自己測定器を使用した場合には、インスリン製剤の自己注射を行っている者に準じて、医科点数表区分番号「C150」血糖自己測定器加算を算定できるものであること。

X I. 文献

1. 引用文献

1	Polonsky WH, et al.:Diabetes Obes Metab. 2011;13:144-149 (PMID: 21199266)
2	Saini SD, et al.:Am J Manag Care. 2009;15:e22-33 (PMID: 19514806)
3	Sorli C, et al.:Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251-260 (PMID: 28110911) 社内資料:第III相試験(NN9535-3623)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.18)
4	Ahrén B, et al.:Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341-354 (PMID: 28385659) 社内資料:第III相試験(NN9535-3626)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.20)
5	Rodbard HW, et al.:J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2291-2301 (PMID: 29688502) 社内資料:第III相試験(NN9535-3627)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.19)
6	Seino Y, et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20(2):378-388 (PMID: 28786547) 社内資料:第III相試験(NN9535-4092)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.24)
7	Kaku K, et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1202-1212 (PMID: 29322610) 社内資料:第III相試験(NN9535-4091)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.23)
8	社内資料:2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD 2.7.2.3
9	Ikushima I, et al.: Adv Ther.2018; 35(4): 531-544 (PMID: 29536338)
10	社内資料:第I相臨床試験(NN9535-3652)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD 2.7.6.13)
11	Steven PM, et al.:N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 (PMID: 27633186) 社内資料:第III相試験(NN9535-3744)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.25)
12	Lau J, et al.:J Med Chem. 2015;58:7370-7380 (PMID: 26308095)
13	社内資料:In vitro pharmacological receptor characterisation of semaglutide compared to GLP-1 and liraglutide. (Alal15468-086)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2)
14	社内資料:db/db マウスにおける体重、摂餌量、血糖及びβ細胞容積ならびに機能への影響(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.2.3)
15	社内資料:摘出灌流ラット膵臓からのインスリン分泌(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.2.1.2)
16	社内資料:ミニブタのインスリン分泌に及ぼす薬理作用持続時間の検討(2018年3月23日承認, CTD2.6.2.2.2.4)
17	Kapitza C., et al.: Diabetologia. 2017; 60(8): 1390-1399 (PMID: 28526920)
18	社内資料:第I相試験(NN9535-3635)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.5.3.4)
19	Blundell J, et al.:Diabetes Obes Metab. 2017;19:1242-1251 (PMID: 28266779)
20	社内資料:第I相臨床試験(NN9535-3684)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.16)
21	社内資料:第I相臨床試験(NN9535-4387)(2020年3月12日承認 オゼンピック®皮下注 SD, CTD 2.7.1.2)
22	社内資料:第I相試験(NN9535-3635)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
23	社内資料:第I相臨床試験(NN9535-3684)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
24	社内資料:臨床薬理試験(NN9535-3819)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.2.3)
25	社内資料:第I相臨床試験(NN9535-3687)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD 2.7.2.3)
26	Ahmann AJ, et al.:Diabetes Care. 2018;41:258-266 (PMID: 29246950)
27	社内資料:授乳ラットを用いた乳汁中排泄試験(NN213315)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
28	Marbury TC, et al.:Clin Pharmacokinet. 2017;56:1381-1390 (PMID: 28349386)
29	Jensen L, et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20:998-1005 (PMID: 29205786)
30	Jensen L, et al.:Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41 (PMID: 28323117)
31	社内資料:酵素誘導(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
32	社内資料:酵素阻害(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
33	社内資料:ラットを用いた排泄試験(NN207265)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
34	社内資料:カニクイザルを用いた排泄試験(NN208349)(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.6)
35	社内資料:トランスポーター阻害(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.4.7)
36	社内資料:ラットを用いた104週間反復皮下投与がん原性試験(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.5)
37	社内資料:マウスを用いた104週間反復皮下投与がん原性試験(2018年3月23日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.5)社
38	Keller J, et al. : Regul Pept. 2012;179(1-3):77-83 (PMID: 22960288)
39	Shaddinger BC, et al. : J Clin Pharmacol. 2017;57(10):1322-9 (PMID:28543352)
40	He L, et al. : JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-9 (PMID :35344001)

41	Faillie, JL, et al. : JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-81 (PMID: 27478902)
42	社内資料:ラットを用いた受胎能及び EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.1)
43	社内資料:ウサギを用いた EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.2)
44	社内資料:カンクイザルを用いた EFD 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.3)
45	社内資料:カンクイザルを用いた EFD 及び PPND 試験(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.6.3)
46	社内資料:(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.5.3.2)
47	2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, 審査報告書. 97-99
48	日本糖尿病学会編・著:糖尿病治療ガイド 2020-2021. 65
49	2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, 審査報告書. 71-74
50	Nauck MA et al. :Diabetes Care. 2016;39(2) :231-241 (PMID: 263582882) 社内資料:第 II 相試験(NN9535-1821) (2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.6.17)
51	社内資料:臨床薬理試験(NN9535-3819) (2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.7.3.4)
52	Pizzimenti V. et al. :J Clin Pharm Ther. 2016;41(2) :116-118 (PMID: 26936090)
53	Frid A H. et al:Mayo Clin Proc. 2016;91(9) :1224-1230 (PMID: 27594186)
54	Famulla S., et al.:Diabetes Care. 2016;39(9) :1486-1492 (PMID: 27411698)
55	Körner M, et al.:J Nucl Med. 2007;48:736-743 (PMID: 17475961)
56	Bjerre KL, et al.:Endocrinology. 2010;151:1473-1486 (PMID: 20203154)
57	Waser B, et al.:Neuroendocrinology. 2011;94:291-301 (PMID: 21893952)
58	Waser B, et al.:Mod Pathol. 2015;28:391-402 (PMID: 25216224)
59	社内資料:安全性薬理試験(NN206443, NN206518, NN206446, NN206445, NN206442, NN207288, NN206444) (2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.4)
60	社内資料:副次的薬理試験(LERi16090-035, AA93698, KiRa080803, JHES151201, JCFJ151203, GuRa150803, BidR150901, MmLa050901)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.2.3)
61	社内資料:マウスを用いた単回皮下投与毒性試験(NN206524)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
62	社内資料:マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験(NN207117)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
63	社内資料:ラットを用いた単回皮下投与毒性試験(NN206523)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
64	社内資料:ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験(NN207114)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.2)
65	社内資料:マウスを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験(NN206447)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3)
66	社内資料:マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(NN206663)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.3)
67	社内資料:ラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験(NN206448)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
68	社内資料:ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(NN206662)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
69	社内資料:ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験(NN207377)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
70	社内資料:サルを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験(NN206449)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
71	社内資料:サルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験(NN206450)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
72	社内資料:サルを用いた 52 週間反復皮下投与毒性試験(NN207288)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg CTD2.6.6.3)
73	社内資料: <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験(NN206415)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
74	社内資料: <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験(NN210193)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
75	社内資料: <i>in vitro</i> 染色体異常試験(NN206417)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
76	社内資料: <i>in vitro</i> 染色体異常試験(NN210194)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
77	社内資料:ラットを用いた小核試験(NN206409)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.4)
78	社内資料:ウサギを用いた筋肉内、動脈内及び静脈内投与局所刺激性試験(NN212073)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.7)
79	社内資料:ブタを用いた皮下投与局所刺激性試験(NN206664)(2018 年 3 月 23 日承認 オゼンピック®皮下注 2mg, CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当しない

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年3月現在、オゼンピック®皮下注として、米国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む世界70カ国以上で販売されている。

オゼンピック®皮下注の単回使用製剤は海外にて販売されていない。

(1)米国の添付文書(2023年9月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2018年
販売名	OZEMPIC®	剤形規格	Injection: 2 mg/3 mL (0.68 mg/mL) available in: ·Single-patient-use pen that delivers 0.25mg or 0.5mg per injection. Injection: 4 mg/3 mL (1.34 mg/mL) available in: ·Single-patient-use pen that delivers 1 mg per injection. Injection: 8 mg/3 mL (2.68 mg/mL) available in: ·Single-patient-use pen that delivers 2mg per injection.
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>OZEMPIC® is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> · as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. · to reduce the risk of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke) in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. <p><u>Limitations of Use</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ·OZEMPIC® has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]. ·OZEMPIC® is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus. 		
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Administration Instructions</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Inspect OZEMPIC® visually before use. It should appear clear and colorless. Do not use OZEMPIC® if particulate matter and coloration is seen. ·Administer OZEMPIC® once weekly, on the same day each week, at any time of the day, with or without meals. ·Inject OZEMPIC® subcutaneously to the abdomen, thigh, or upper arm. Instruct patients to use a different injection site each week when injecting in the same body region. ·When using OZEMPIC® with insulin, instruct patients to administer as separate injections and to never mix the products. It is acceptable to inject OZEMPIC® and insulin in the same body region, but the injections should not be adjacent to each other. <p>2.2 Recommended Dosage</p> <p>Initiate OZEMPIC® with a dosage of 0.25 mg injected subcutaneously once weekly for 4 weeks. The 0.25 mg dosage is intended for treatment initiation and is not effective for glycemic control.</p> <ul style="list-style-type: none"> ·After 4 weeks on the 0.25 mg dosage, increase the dosage to 0.5 mg once weekly. ·If additional glycemic control is needed after at least 4 weeks on the 0.5 mg dosage, the dosage may be increased to 1 mg once weekly. ·If additional glycemic control is needed after at least 4 weeks on the 1 mg dosage, the dosage may be increased to 2 mg once weekly. The maximum recommended dosage is 2 mg once weekly. ·The day of weekly administration can be changed if necessary as long as the time between two doses is at least 2 days (>48 hours). 		

	·If a dose is missed, administer OZEMPIC® as soon as possible within 5 days after the missed dose. If more than 5 days have passed, skip the missed dose and administer the next dose on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.
--	---

(2)欧州連合の添付文書(SPC)(2023年5月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2018年
販売名	Ozempic 0.25 mg solution for injection in pre-filled pen Ozempic 0.5 mg solution for injection in pre-filled pen Ozempic 1 mg solution for injection in pre-filled pen Ozempic 2 mg solution for injection in pre-filled pen	剤形規格	pre-filled pen: 2 mg/1.5 mL pre-filled pen: 2 mg/1.5 mL pre-filled pen: 4 mg/3 mL pre-filled pen: 8 mg/3 mL
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Ozempic is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> · as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications · in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes. <p>For trial results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.</p>		
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The starting dose is 0.25 mg semaglutide once weekly. After 4 weeks the dose should be increased to 0.5 mg once weekly. After at least 4 weeks with a dose of 0.5 mg once weekly, the dose can be increased to 1 mg once weekly to further improve glycaemic control. After at least 4 weeks with a dose of 1 mg once weekly, the dose can be increased to 2 mg once weekly to further improve glycaemic control.</p> <p>Semaglutide 0.25 mg is not a maintenance dose. Weekly doses higher than 2 mg are not recommended.</p> <p>When Ozempic is added to existing metformin and/or thiazolidinedione therapy or to a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, the current dose of metformin and/or thiazolidinedione or SGLT2 inhibitor can be continued unchanged.</p> <p>When Ozempic is added to existing therapy of sulfonylurea or insulin, a reduction in the dose of sulfonylurea or insulin should be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8). Self-monitoring of blood glucose is not needed in order to adjust the dose of Ozempic. Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulfonylurea and insulin, particularly when Ozempic is started and insulin is reduced. A stepwise approach to insulin reduction is recommended.</p> <p><u>Missed dose</u></p> <p>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.</p> <p><u>Changing the dosing day</u></p> <p>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.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly</u></p>		

<p>No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited (see section 5.2).</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required for patients with mild, moderate or severe 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 end-stage renal disease (see section 5.2).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Experience with the use of Semaglutide in patients with severe hepatic impairment is limited. Caution should be exercised when treating these patients with semaglutide (see section 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of semaglutide in children and adolescents below 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Subcutaneous use.</p> <p>Ozempic is to be injected subcutaneously in the abdomen, in the thigh or in the upper arm. The injection site can be changed without dose adjustment. Ozempic should not be administered intravenously or intramuscularly.</p> <p>Ozempic is to be administered once weekly at any time of the day, with or without meals.</p> <p>For further information on administration, see section 6.6.</p>

(3)本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>効能又は効果 : 2型糖尿病</p> <p>用法及び用量 : 通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2023年9月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are limited data with semaglutide use in pregnant women to inform a drug-associated risk for adverse developmental outcomes. There are clinical considerations regarding the risks of poorly controlled diabetes in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). Based on animal reproduction studies, there may be potential risks to the fetus from exposure to semaglutide during pregnancy. OZEMPIC® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>In pregnant rats administered semaglutide during organogenesis, embryofetal mortality, structural abnormalities and alterations to growth occurred at maternal clinical exposure based on AUC. In rabbits and cynomolgus monkeys administered semaglutide during organogenesis, early pregnancy</p>
------------------------------	---

losses or structural abnormalities were observed at clinical exposure (rabbit) and ≥ 2 -fold the MRHD (monkey). These findings coincided with a marked maternal body weight loss in both animal species (*see Data*).

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. The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with a periconceptional HbA_{1c} >7 and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a periconceptional HbA_{1c} >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/fetal Risk

Hypoglycemia and hyperglycemia occur more frequently during pregnancy in patients with pre-gestational diabetes. Poorly controlled diabetes during pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

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 (0.06-, 0.2-, and 0.6-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 0.0010, 0.0025 or 0.0075 mg/kg/day (0.02-, 0.2-, and 1.2-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 ≥ 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 (0.5-, 3-, and 8-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 ≥ 0.075 mg/kg twice weekly ($\geq 3X$ 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 (0.3-, 2-, and 4-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 ≥ 0.075 mg/kg twice weekly ($\geq 2X$ human exposure).

8.2 Lactation

Risk Summary

	<p>There are no data on the presence of semaglutide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Semaglutide was present in the milk of lactating rats, however, due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear (<i>see Data</i>). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for OZEMPIC® and any potential adverse effects on the breastfed infant from OZEMPIC® or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In lactating rats, semaglutide was detected in milk at levels 3-12 fold lower than in maternal plasma.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Discontinue OZEMPIC® in women at least 2 months before a planned pregnancy due to the long washout period for semaglutide [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p>
<p>欧州連合の添付文書(SPC) (2023年5月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with semaglutide.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>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).</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>In lactating rats, semaglutide was excreted in milk. As a risk to a breast-fed child cannot be excluded, semaglutide should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>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).</p>
<p>オーストラリアの添付文書 (2023年10月)</p>	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p><u>Effects on fertility</u></p> <p>The effect of semaglutide on fertility in humans is unknown. Semaglutide did not affect male fertility in rats at daily SC doses of 828 μg/kg, resulting in exposures approximately 13 times the clinical AUC. In female rats, an increase in oestrous length and a small reduction in number of ovulations were observed at doses associated with maternal body weight loss (≥30 μg/kg/day SC, resulting in subclinical exposures).</p> <p><u>Use in pregnancy</u></p> <p>Pregnancy Category: D</p> <p>Semaglutide should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential are recommended to use contraception when treated with semaglutide. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, semaglutide should be discontinued. Semaglutide should be discontinued at least 2 months before a planned pregnancy due to the long half-life (see section</p>

	<p>5.1 Pharmacodynamic Properties).</p> <p>Studies in animals have shown reproductive toxicity when semaglutide was administered during organogenesis. In pregnant rats, embryofetal toxicity (lethality, impaired growth and an increased incidence of fetal abnormalities) was observed at subclinical plasma exposures. Mechanistic studies suggest a direct GLP-1 receptor mediated role of semaglutide on some of the effects in rats (species specific). In pregnant rabbits, pharmacologically mediated reductions in maternal body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. Early pregnancy losses and increased incidences of minor visceral (kidney, liver) and skeletal (sternebra) fetal abnormalities were observed at ≥ 0.0025 mg/kg/day, at clinically relevant exposures. In pregnant cynomolgus monkeys, pharmacologically mediated, marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with the occurrence of sporadic abnormalities (vertebra, sternebra, ribs) and with an increase in early pregnancy losses at ≥ 0.075 mg/kg twice weekly (>2.7 fold clinical exposure at 1 mg/week). Exposures at the NOAEL in all species were subclinical and a direct effect of semaglutide on the fetus cannot be excluded.</p> <p><u>Use in lactation</u></p> <p>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.</p>
--	--

本邦における妊婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりであり、米 FDA、欧州連合、オーストラリア分類とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者 2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[9.5 参照]</p> <p>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せず、インスリンを使用すること。 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 0.3 倍、ウサギで約 0.3 倍、サルで約 2.6~4.1 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³⁵、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³⁶、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^{37, 38})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]</p> <p>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。</p>
--

(2)小児等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2023年9月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and efficacy of OZEMPIC® have not been established in pediatric patients (younger than 18 years).</p>
<p>欧州連合の添付文書(SPC) (2023年5月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of semaglutide in children and adolescents below 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Ozempic in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use).</p>

	5.2 Pharmacokinetic properties <u>Special population</u> <u>Paediatric population</u> Semaglutide has not been studied in paediatric patients.
--	--

本邦における小児への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりであり、米 FDA、欧州連合とは異なる。

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

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

オゼンピック®皮下注2mg	オゼンピック®皮下注0.25mg/0.5mg/1.0mg SD
<ul style="list-style-type: none"> ● 取扱説明書 <p>https://pro.novonordisk.co.jp/products/ozempic.html 「オゼンピック」→「添付文書等の製品基本情報」→「製品基本情報」</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 取扱説明書 <p>https://pro.novonordisk.co.jp/products/ozempic.html 「オゼンピック」→「添付文書等の製品基本情報」→「製品基本情報」</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● オゼンピック®皮下注2mgの使い方(動画ダイジェスト版) ● オゼンピック®皮下注2mgを正しく使うために ● オゼンピック®皮下注2mgを正しく使うために(ダイジェスト版) ● オゼンピック®皮下注2mgとオゼンピック®皮下注SDの違いについて <p>https://pro.novonordisk.co.jp/products/ozempic.html 「オゼンピック」→「患者向け資材」</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● オゼンピック®皮下注 SDの使い方(動画版) ● オゼンピック®皮下注 SDの使い方(動画ダイジェスト版) ● オゼンピック®皮下注 SDによる2型糖尿病治療ガイド ● 英語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へー オゼンピック®皮下注 SD治療ガイド ● 中国語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へー オゼンピック®皮下注 SD治療ガイド ● オゼンピック®皮下注 SDの使い方 ● 英語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へー オゼンピック®皮下注 SDの使い方 ● 中国語 オゼンピック®皮下注 SDを使用される方へー オゼンピック®皮下注 SDの使い方 ● オゼンピック®皮下注 SDをご使用になる患者さんへ <p>https://pro.novonordisk.co.jp/products/ozempic.html 「オゼンピック」→「患者向け資材」</p>

MOS000235

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



オゼンピック®、Ozempic®、OZEMPIC®、リベルサス®及びノボペン®は Novo Nordisk A/S の登録商標です