オゼンピック®皮下注 2mg
リベルサス®錠 3mg
リベルサス®錠 7mg
リベルサス®錠 14mg
ウゴーヒ®皮下注 0.25mg SD
ウゴーヒ®皮下注 0.5mg SD
ウゴーヒ®皮下注 1.0mg SD
ウゴーヒ®皮下注 1.7mg SD
ウゴーヒ®皮下注 2.4mg SD
ウゴーヒ®皮下注 0.25mg ペン 1.0MD
ウゴーヒ®皮下注 0.5mg ペン 2.0MD
ウゴーヒ®皮下注 1.0mg ペン 4.0MD
ウゴーヒ®皮下注 1.7mg ペン 6.8MD
ウゴーヒ®皮下注 2.4mg ペン 9.6MD

に係る医薬品リスク管理計画書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

（別紙様式 2）

オゼンピック®皮下注，リベルサス®錠，ウゴービ®皮下注に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg リベルサス®錠 3mg リベルサス®錠 7mg リベルサス®錠 14mg ウゴービ®皮下注 0.25mg SD ウゴービ®皮下注 0.5mg SD ウゴービ®皮下注 1.0mg SD ウゴービ®皮下注 1.7mg SD ウゴービ®皮下注 2.4mg SD ウゴービ®皮下注 0.25mg ペン 1.0 MD ウゴービ®皮下注 0.5mg ペン 2.0 MD ウゴービ®皮下注 1.0mg ペン 4.0 MD ウゴービ®皮下注 1.7mg ペン 6.8 MD ウゴービ®皮下注 2.4mg ペン 9.6 MD	**有効成分**	セマグルチド（遺伝子組換え）
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	**薬効分類**	872499
提出年月日		2026 年 6 月 19 日	

1.1. 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
イレウス（腸閉塞を含む）	膵癌	Lean MASH 患者への投与時の安全性（対象：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
	インスリン中止に伴う糖尿病性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	
1.2. 有効性に関する検討事項		
肝疾患関連アウトカムに対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 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
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、効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
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)
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）
肝硬変を伴わない Lean MASH 患者を対象とした特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
NASH 患者を対象とした臨床試験（4553 試験のパート 2）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
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（ウゴービ皮下注、効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供（ウゴービ皮下注）
患者向け適正使用資材の作成と提供（ウゴービ皮下注）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名： ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

<table>
<tr><td colspan="4">品目の概要</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2018 年 3 月 23 日</td><td>薬効分類</td><td>872499</td></tr>
<tr><td>再審査期間</td><td>①　2018 年 3 月 23 日～2026 年 3 月 22 日
②-④ 2020 年 6 月 29 日～2026 年 6 月 28 日
⑤-⑨
<u><肥満症></u>
2023 年 3 月 27 日～2027 年 3 月 26 日
⑩-⑭
<u><肥満症></u>
2025 年 1 月 15 日～2027 年 3 月 26 日
⑤-⑭
<u><肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎></u>
<u>2026 年 6 月 19 日～2030 年 6 月 18 日</u></td><td>承認番号</td><td>①　23000AMX00443000
②　30200AMX00513000
③　30200AMX00514000
④　30200AMX00515000
⑤　30500AMX00105000
⑥　30500AMX00106000
⑦　30500AMX00107000
⑧　30500AMX00108000
⑨　30500AMX00109000
⑩　30700AMX00001000
⑪　30700AMX00002000
⑫　30700AMX00003000
⑬　30700AMX00004000
⑭　30700AMX00005000</td></tr>
<tr><td>国際誕生日</td><td colspan="3">2017 年 12 月 05 日</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">①　オゼンピック®皮下注 2 mg
②　リベルサス®錠 3 mg
③　リベルサス®錠 7 mg
④　リベルサス®錠 14 mg
⑤　ウゴービ®皮下注 0.25 mg SD
⑥　ウゴービ®皮下注 0.5 mg SD
⑦　ウゴービ®皮下注 1.0 mg SD
⑧　ウゴービ®皮下注 1.7 mg SD
⑨　ウゴービ®皮下注 2.4 mg SD
⑩　ウゴービ®皮下注 0.25mg ペン 1.0MD
⑪　ウゴービ®皮下注 0.5mg ペン 2.0MD
⑫　ウゴービ®皮下注 1.0mg ペン 4.0MD
⑬　ウゴービ®皮下注 1.7mg ペン 6.8MD
⑭　ウゴービ®皮下注 2.4mg ペン 9.6MD</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td colspan="3">セマグルチド（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>含量及び剤形</td><td colspan="3">別紙①のとおり</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td colspan="3">別紙①のとおり</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td colspan="3">①-④ 2 型糖尿病
⑤-⑭ 肥満症
ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMI が 27 kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・BMI が 35 kg/m^2 以上
<u>⑤-⑭ 肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎</u>
<u>ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る</u></td></tr>
<tr><td>承認条件</td><td colspan="3">医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</td></tr>
<tr><td>備考</td><td colspan="3">②-④の承認日：2020 年 6 月 29 日、⑤-⑨の承認日：2023 年 3 月 27 日
⑩-⑭の承認日：2025 年 1 月 15 日（肥満症）、2026 年 6 月 19 日（肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得）</td></tr>
</table>

変更の履歴

前回提出日：

2025 年 10 月 1 日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」に新たに承認された効能・効果「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎」に関する情報を追記
2. 臨床試験（4553 試験：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）の結果を追記
3. 重要な不足情報に「Lean MASH 患者への投与時の安全性」を追加
4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「4. リスク最小化計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」に「市販直後調査　ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎」に関する記載を追加
5. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に「肝硬変を伴わない Lean MASH 患者を対象とした特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）」を追加
6. 有効性に関する検討事項に「肝疾患関連アウトカムに対する有効性」を追加
7. 「3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」に「NASH 患者を対象とした臨床試験（4553 試験のパート 2）」を追加

変更理由：

1～7：ウゴービ皮下注の新たな効能又は効果に「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎」が承認されたため

【含量及び剤形】
① 注射剤：1 筒中セマグルチド 2.01 mg/1.5 mL 含有
② 錠剤：1 錠中セマグルチド 3 mg 含有
③ 錠剤：1 錠中セマグルチド 7 mg 含有
④ 錠剤：1 錠中セマグルチド 14 mg 含有
⑤ 注射剤：1 筒中セマグルチド 0.25 mg/0.5 mL 含有
⑥ 注射剤：1 筒中セマグルチド 0.5 mg/0.5 mL 含有
⑦ 注射剤：1 筒中セマグルチド 1.0 mg/0.5 mL 含有
⑧ 注射剤：1 筒中セマグルチド 1.7 mg/0.75 mL 含有
⑨ 注射剤：1 筒中セマグルチド 2.4 mg/0.75 mL 含有
⑩ 注射剤：1 筒中セマグルチド 1.02 mg/1.5 mL 含有
⑪ 注射剤：1 筒中セマグルチド 2.01 mg/1.5 mL 含有
⑫ 注射剤：1 筒中セマグルチド 4.02 mg/3 mL 含有
⑬ 注射剤：1 筒中セマグルチド 6.81 mg/3 mL 含有
⑭ 注射剤：1 筒中セマグルチド 9.60 mg/3 mL 含有

【用法及び用量】
①オゼンピック®皮下注 2mg
＜2 型糖尿病＞
通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として週 1 回 0.5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 0.25 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、週 1 回 1.0 mg まで増量することができる。

②-④ リベルサス®錠 3mg、7mg、14mg
＜2 型糖尿病＞
通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 7mg を維持用量として経口投与する。ただし、1 日 1 回 3mg から開始し、4 週間以上投与した後、1 日 1 回 7mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1 回 7mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、1 日 1 回 14mg に増量することができる。

⑤-⑭ ウゴービ®皮下注 0.25mg SD、0.5mg SD、1.0mg SD、1.7mg SD、2.4mg SD、
0.25mg ペン 1.0 MD、0.5mg ペン 2.0 MD、1.0mg ペン 4.0 MD、1.7mg ペン 6.8 MD、
2.4mg ペン 9.6 MD

＜肥満症＞、＜肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎＞
通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg の順に増量し、以降は 2.4mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

1. 医薬品リスク管理計画の概要
1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）

第 3a 相臨床試験において重大な低血糖はまれであり、主にセマグルチドとスルホニルウレア剤（以下 SU 剤）又はインスリン製剤との併用療法で発現した。

皮下注射セマグルチドの第 3a 相臨床試験で医師により報告された重大な低血糖（第三者の処置を必要とする）：インスリン併用例 1.5%、SU 剤併用例 1.2%であった。

リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）

日本人被験者が参加した第 3a 相試験では、セマグルチドとの関連性を否定できない低血糖（低血糖意識喪失を含む）は 0.2%（5/3,290 例）であった。

ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）　※2 型糖尿病を有する患者

日本人被験者が参加した第 3a 相試験の 2 型糖尿病の肥満患者を対象とした試験（4374 試験）では、重大な低血糖（第三者の処置を必要とする）は 0.1%（1/805 例）であった。

日本人被験者が参加した第 3a 相試験の 2 型糖尿病を有さない肥満患者を対象とした試験（4373 試験）では、重篤な低血糖の発現例はなかった（0/1,306 例）。

日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験（EX9536-4388 試験）では、重篤な低血糖は 0.03%（3/8803 例）であった。

ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）　※2 型糖尿病を有する患者

日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、2 型糖尿病を有する患者における重大な低血糖（第三者の処置を必要とする）は 2.2%（10/446 例）であった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。

総じて、セマグルチド製剤の単独療法では、重大な低血糖の発現リスクを増加させる傾向はみられていないが、これはセマグルチドがグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進しグルカゴン分泌を抑制することによると考えられる。

また、他の経口糖尿病薬及びインスリン製剤との併用においてその発現リスクは上昇すると考えられることから、特定されたリスクとした。適切に処置されない場合、死亡に至るなど臨床的影響は大きいことから、重要と判断した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・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として以下を実施する。

　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）

　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）

【選択理由】

日常臨床における低血糖の発現状況を把握するためには、本剤のみならず併用糖尿病薬の投薬情報が重要である。経口剤の臨床試験の結果から投与経路の違いによる新たな懸念は認められておらず、先に開始される登録目標症例数 3000 例、観察期間 3 年の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）において確認するため。

また、2 型糖尿病を有する肥満症患者では、糖尿病治療薬と併用した際の低血糖の発現状況についても引き続き検討する必要があることも考慮し、当該患者を含む本剤投与対象のすべての肥満症患者を対象とし、観察期間 2 年の長期使用に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動

　医療関係者：電子化された添付文書（以下、電子添文）において“11.1 重大な副作用”の項に「低血糖」を記載し注意喚起する。また、”8. 重要な基本的注意“の項には低血糖に関する注意事項を記載し、必要な注意を喚起する。“9. 特定の背景を有する患者に関する注意”では、低血糖を起こす可能性がある患者等に関する注意を喚起する。

　患者：患者向医薬品ガイド

・追加のリスク最小化活動

　医療関係者：医療従事者向け資材の作成、配布（ウゴービ皮下注）

　患者：患者向け資材の作成、配布（ウゴービ皮下注）

【選択理由】

	医療関係者及び患者に対し、経口糖尿病薬及びインスリン製剤との併用における低血糖発現の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。また、ウゴービ皮下注と他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤との併用（過量投与）による低血糖の発現を防ぐため。
胃腸障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** GLP-1 受容体作動薬による治療では、胃腸障害の有害事象はよくみられる副作用であり、セマグルチド製剤の臨床開発プログラム全体で、対照群に比して高頻度で報告された有害事象は胃腸障害であった。 また、胃腸障害の有害事象は試験期間を通して発現がみられたが、多くは投与開始後約 3～4 ヵ月までに発現しており、その後の発現は少なくなる傾向がみられた。多くの事象の重症度は軽度から中等度であった。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 日本人被験者が参加したいくつかの第 3a 相試験において、胃腸障害の発現割合及び投与中止に至った胃腸障害の発現割合は本剤 3 mg 及び 7 mg 投与時と比較して本剤 14 mg 投与時に高い傾向が認められている。また、日本人被験者が参加した第 3a 相試験の一つである 4224 試験においてはリラグルチドと比較して本剤 14 mg 群で胃腸障害の発現割合が 高い傾向が認められた。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 胃腸障害は、日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）で最も発現率が高かった副作用（主なものは悪心、嘔吐、便秘、下痢）で、セマグルチド 1.0mg 投与群が 49.5%（199/402 例）、1.7mg 投与群が 61.0%（61/100 例）、2.4mg 投与群が 62.8%（1,199/1,908 例）であった。そのほとんどが軽度から中等度であった。いずれの投与群においても、大部分が投与開始から 20 週間迄に最初の胃腸障害を発現しており、20 週以降では新たに胃腸障害を発現した被験者は投与開始後 20 週間までと比較して少なかった。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験では、セマグルチドとの関連性を否定できない重篤な胃腸障害の発現率は、0.94%（83/8803 例）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、本剤との因果関係が否定できない胃腸障害の発現率は 60.3%（482/800 例）であった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 嘔吐や下痢を発現した患者は脱水となる可能性があり、腎機能障害を有する患者においては脱水による腎機能への影響を十分注意すべきである。 用量設定試験の結果から、用量漸増期間を導入したことにより胃腸障害の有害事象の発現が低下する傾向が認められている。 投与開始初期の用量漸増による胃腸障害のリスク回避・軽減を行う必要があることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 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） 【選択理由】 日常臨床における胃腸障害の発現状況を把握し、評価するため。また、胃腸障害は、肥満症患者の臨床試験で最も多く報告された事象であり、日常臨床における胃腸障害の発現状況の把握は重要である。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において“11.2 その他の副作用”の項に胃腸障害として「悪心」、「下痢」、「便秘」、「嘔吐」、「腹部不快感」、「消化不良」、「腹部膨満」、「腹痛」、「上腹部痛」、「おくび」、「胃食道逆流性疾患」、「鼓腸」及び「胃炎」を記載し注意喚起する。“9. 特定の背景を有する患者に関する注意”では、重度の胃腸障害を有する患者に関する注意を喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療関係者：医療従事者向け資材の作成、配布（ウゴービ皮下注） 患者：患者向け資材の作成、配布（ウゴービ皮下注） 【選択理由】

	医療関係者に対し、胃腸障害の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。また、ウゴービ皮下注と他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤との併用（過量投与）による胃腸障害の発現を防ぐため。

イレウス（腸閉塞を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドにおける日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験において、0.1%（3/3,150 例）の腸閉塞が報告されているが、いずれもセマグルチドとの関連性は否定されている。非日本人を対象とした CVOT（3744）試験では、3 件のイレウス（腸閉塞を含む）の発現がセマグルチド投与群にて報告されている〔0.2%（3/1,642 例）〕。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 経口セマグルチドにおける日本人被験者が参加した第 3a 相試験において、セマグルチドとの関連性を否定できないイレウス（腸閉塞を含む）の発現率は 0.03%（1/3,290 例）であった。 加えて、他の GLP-1 受容体作動薬からも市販後にイレウス（腸閉塞を含む）が報告されている。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）において、セマグルチドとの関連性を否定できないイレウス（腸閉塞を含む）の発現率は 0.04%（1/2,410 例）であった。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験（EX9536-4388 試験）では、セマグルチドとの関連性を否定できない重篤なイレウス（腸閉塞を含む）の発現率は、0.06%（5/8803 例）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、本剤との因果関係が否定できないイレウス（腸閉塞を含む）の発現率は 0.3%（2/800 例）であった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 グローバルファーマコビジランスデータベースでの研究結果から、インクレチン関連薬と潜在的に重篤なイレウス（腸閉塞を含む）リスクとの関連性が示唆された*。本剤においてイレウス（腸閉塞を含む）が製造販売後に報告されており、因果関係が否定できない国内症例も製造販売後に報告されている。本事象が発現した場合、手術等の処置を要する可能性もあることから重要と判断した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常臨床におけるイレウス（腸閉塞を含む）の発現の発現状況について評価するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において“9. 特定の背景を有する患者に関する注意”、“11.1 重大な副作用”の項に「イレウス」を記載し、注意を喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、イレウス（腸閉塞を含む）の発現の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。

* B. Gudin et al. I Therapies. 2020; 75(6): 641-647

重要な潜在的リスク	
甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍）	
	重要な潜在的リスクとした理由： ラット及びマウスにおける 2 年間の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。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*より、マウスとラットにおいてセマグルチド投与後に誘発された C 細胞腫瘍は非遺伝子毒性で、特定の GLP-1 受容体によって媒介されるメカニズムに起因することが示されている。マウスとラットはこれに対し特に感受性が高いが、サル及びヒトでは感受性は高くない。 実際に、日本人が参加したセマグルチドの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。非臨床的な知見に基づき潜在的リスクと考え、生命に関わる事象であることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 【選択理由】 甲状腺 C 細胞腫瘍を含む甲状腺髄様癌の発現リスクを把握するためには本剤投与後の長期的な追跡が重要であることから、観察期間 3 年の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）を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において“8. 重要な基本的注意”の項に甲状腺関連の症候の有無を確認し異常があった場合の指導を記載し、“15.2 非臨床に基づく情報”の項に既往歴又は家族歴のある患者に対し注意を喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、甲状腺 C 細胞腫瘍を含む甲状腺髄様癌の発現リスクについて情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。

* Korner M, Stockli M, Waser B, Reubi JC. J Nucl Med. 2007;48(5):736-43.
Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Endocrinology. 2010;151(4):1473-86.
Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Neuroendocrinology. 2011;94(4):291-301.
Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Mod Pathol. 2015 ;28(3):391-402

急性膵炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドの第 3a 相臨床試験を通してセマグルチド投与群における急性膵炎の事象発現率は低かった〔0.2%（7/3,150 例）〕。皮下注射セマグルチドの CVOT**において急性膵炎発現率及び膵炎既往率は、セマグルチド投与群〔0.5%（8/1,642 例）〕とプラセボ群〔0.6%（10/1,644 例）〕で同様であり、関連性はみられていない。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験において、セマグルチドとの関連性を否定できない急性膵炎の発現率は、0.1%（4/3,290 例）であった。経口セマグルチドの CVOT（日本人を含まない）では、急性膵炎の報告はなかった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）において、セマグルチドとの関連性を否定できない急性膵炎の発現率は、0.1%（2/2,410 例）であった。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験 EX9536-4388 試験）では、セマグルチドとの関連性を否定できない重篤な急性膵炎の発現率は、0.05%（4/8803 例）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、本剤との因果関係が否定できない急性膵炎の発現率は 0.3%（2/800 例）であった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 セマグルチドの全臨床試験において日本人被験者からセマグルチド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確認されていること、また、その他の GLP-1 受容体作動薬において報告があることから重要な潜在的リスクとした。 当該事象が発現した場合、合併症の発症や手術による処置のために重篤となる可能性があることから重要と考えた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 【選択理由】 日本人肥満症患者における本剤 2.4 mg 投与時の急性膵炎リスクの情報は限られており、引き続き観察期間 2 年の長期投与に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）において検討する必要があるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において急性膵炎が発現した場合の注意事項と胃腸障害が発現した場合の必要に応じた画像検査等の対応を“8. 重要な基本的注意”の項に記載し、注意を喚起する。また、“11.1 重大な副作用”の項に「急性膵炎」を記載し注意を喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、急性膵炎発現の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。

**CVOT: Cardiovascular outcomes trial （日本人を含まない心血管アウトカム試験:3744 試験）

膵癌	
	重要な潜在的リスクとした理由： **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドの CVOT 及び他の第 3a 相試験（プラセボ対照試験を含む On-treatment 期間）では、膵癌の発現件数、発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はセマグルチド投与群で概して低かった〔第 3a 相試験併合データ:0.1%（2/3,150 例）、CVOT:0 件〕。また、膵癌を発現した被験者数も、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群/対照群との間で違いはみられなかった。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 経口セマグルチドにおける日本人被験者が参加した第 3a 相試験において、セマグルチドとの関連性を否定できない膵癌の発現は無かった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）では、膵癌は報告されていない。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験（EX9536-4388 試験）では、セマグルチドとの関連性を否定できない重篤な膵癌の発現率は、0.03%（3/8803 例）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、本剤との因果関係が否定できない膵癌の発現はなかった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 皮下注射セマグルチド（オゼンピック皮下注、ウゴービ皮下注）の第 3a 相及び第 3b 相試験（2 型糖尿病を対象としたオゼンピックの CVOT を除く）において、医師により関連性が否定されていない膵癌が 4 件（うち、3 件は遠隔転移を伴う膵癌として）報告されており（3625 試験、EX9536-4388 試験）、また他の GLP-1 受容体作動薬でも膵癌が報告されているが、これらの臨床データはセマグルチドと膵癌との関連性を示唆するものではない。しかしながら、現時点では本剤との因果関係が明らかではないため注意深く監視していく必要があることから潜在的リスクとした。また事象が発現した場合死亡に至る可能性もあることから重要と判断した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 　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） 【選択理由】 膵癌の発現リスクを把握するためには本剤投与後の長期的な追跡が重要であることから、観察期間 3 年の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）を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現時点で電子添文においては特記すべき注意喚起事項はない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って電子添文を改訂する等、適切な措置を取ることとする。

インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖	
	重要な潜在的リスクとした理由： セマグルチド製剤の全ての臨床試験の安全性データからは、インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現は見られていない。 当該リスクは、本来インスリン製剤の投与が必要不可欠である患者においてインスリン投与を中止し 1 日 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬に変更するという不適切な治療が行われていたことにより発現したと考えられる。 当該リスクは、既に他の GLP-1 受容体作動薬の電子添文や医薬品リスク管理計画書に注意喚起されているが、本剤においても引き続き注意喚起の活動は重要であることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常臨床におけるインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖の発現状況について把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：オゼンピック皮下注およびウゴービ皮下注の電子添文において“8. 重要な基本的注意”の項にて、インスリン依存状態の患者へ使用の注意を喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖発現の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。

糖尿病網膜症関連事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドにおける CVOT で、糖尿病網膜症に関連する合併症（複合エンドポイント****）を発現した被験者の割合は、試験開始直後から及び試験中を通じて継続的にプラセボ群と比較してセマグルチド投与群で高かった。〔ハザード比：1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78）、p=0.0159〕 一方、日本人被験者が含まれた 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、糖尿病網膜症に関連した事象の全体的な発現状況について、セマグルチド群と対照群（シタグリプチン）との間、ならびにセマグルチドの 2 用量間で違いは認められなかった。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 経口セマグルチドにおける日本人被験者が参加した第 3a 相試験において、セマグルチドとの関連性を否定できない糖尿病網膜症関連事象の発現率は、1.6%（52/3,290 例）であった。このうち 2 つの試験（4224 試験および 4282 試験）では発現例数及び発現率は、対照群（デュラグルチド）およびプラセボ群よりもセマグルチド投与群の方が高く、その他の試験（4233、4222、4280 および 4281 試験）では治療群間で同等であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症） ※2 型糖尿病を有する患者** 日本人被験者が参加した 2 型糖尿病の肥満患者を対象としたセマグルチド皮下注の第 3a 相試験（4374、4382 試験）では、糖尿病性網膜症関連事象の発現率はセマグルチド投与群が 0.9%（10/1,103 例）［4374 試験 1.2%（10/805 例）、4382 試験 0%（0/298 例）］、プラセボ群が 0.2%（1/503 例）［4374 試験 0.0%（0/402 例）、4382 試験 1.0%（1/101 例）］であった。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験（EX9536-4388 試験）では、セマグルチドとの関連性を否定できない重篤な糖尿病網膜症関連事象はみられなかった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、本剤との因果関係が否定できない糖尿病網膜症関連事象の発現は無かった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 これらの臨床データはセマグルチドとの関連性を直ちに示唆するものではない。一方、血糖コントロールの急激な改善により糖尿病網膜症が悪化する可能性があることが知られており、進行性糖尿病網膜症の患者で特に血糖コントロールが不十分な患者には注意を払う必要があることから、当該事象を潜在的リスクと判断した。糖尿病網膜症関連事象を発症した患者は、その疾病の状況によっては失明に至るような重症化の可能性があるため、当該リスクを重要と判断した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 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） 【選択理由】 日常臨床における糖尿病網膜症関連事象の発現状況を把握するためには、血糖コントロールに関する情報を入手及び長期的な追跡が重要であることから、観察期間 3 年の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）を実施するため。 また、特に不安定な網膜症（前増殖期、増殖期）を有する患者では、急激な体重減少と血糖改善による影響を受ける可能性は否定できないと考えられ、引き続き観察期間 2 年の長期使用に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）において検討する必要があるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において“8. 重要な基本的注意”に「急激な血糖コントロールの改善に伴う糖尿病網膜症の顕在化又は増悪」及び“11.2 その他の副作用”の項に「糖尿病網膜症（関連事象）」を記載し注意を喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し、急激な血糖コントロールの改善に伴う糖尿病網膜症に関連した事象の発現の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。

****複合エンドポイント: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

急性胆道系疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドにおける日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験において、セマグルチドとの関連性を否定できない胆道系障害の発現率は 0.4%（8/2,024 例）、対照群（シタグリプチン）およびプラセボ群では 0.4%（4/892 例）であった。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 経口セマグルチドにおける日本人被験者が参加した 6 つの第 3a 相試験において、セマグルチドとの関連性を否定できない胆道系障害の発現率は 0.4%（12/3,290 例）、対照群（シタグリプチン）およびプラセボ群では 0.4%（4/1,019）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）において、セマグルチドとの関連性を否定できない胆道系障害の発現率は 1.1%（27/2,410 例）、プラセボ群では 0.5%（6/1,158 例）であった。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験（EX9536-4388 試験）では、セマグルチドとの関連性を否定できない重篤な胆道系障害の発現率は、0.50%（44/8803 例）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、本剤との因果関係が否定できない胆道系障害の発現率は 0.6%（5/800 例）であった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 臨床試験において、セマグルチド投与による急性胆道系疾患のリスク上昇は示されていないが、GLP-1 受容体作動薬にて急性胆道系疾患を引き起こすとの報告がある*****こと、また、GLP-1 受容体作動薬の薬理機序から、胆石発生が促され急性胆道系疾患が引き起こされる可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 【選択理由】 日本人肥満症患者における本剤 2.4 mg 投与時の急性胆道系疾患の情報は限られており、引き続き観察期間 2 年の長期投与に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）において検討する必要があるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において急性胆道系疾患が発現した場合の注意事項と急性胆道系疾患が発現した場合の必要に応じた画像検査等の対応を“8. 重要な基本的注意”の項に記載し、注意を喚起する。また、“11.1 重大な副作用”の項に「胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸」、“11.2 その他の副作用”の項に「胆石症」を記載し、注意を喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、急性胆道系疾患発現の可能性について情報提供を行い適正使用に関する理解を促すため。

*****Faillie JL, et al. JAMA Intern Med. 2016; 176(10):1474-1481

胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 動物実験において、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、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。 このように、非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データでは認められていない事象であることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 日常臨床における妊婦への投与事例に関する情報を広く収集し、胎児及び新生児への影響を確認する追跡調査を行うため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： ・通常のリスク最小化活動 医療関係者：電子添文において“9.5 妊婦”の項に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤中止の指示を記載し、注意を喚起する。 患者：患者向医薬品ガイド 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を回避し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
日本人における心血管系リスクへの影響	
	重要な不足情報とした理由： 心血管系事象は糖尿病患者の主要な死因であり、また、糖尿病患者では、冠動脈性心疾患、脳卒中及び他の血管系障害による死亡リスクがおよそ 2 倍以上増加するとの報告がある。また、肥満は種々の健康障害を引き起こすことが知られており、心血管疾患の危険因子とされている。 **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドに関する日本人被験者が参加した第 3a 相試験では、投与期間中に用量に依存しない脈拍数のわずかな増加が認められた。この増加は、他の GLP-1 受容体作動薬でみられる増加（2～3 拍／分の増加）と同様であった。一方、皮下注射セマグルチドの CVOT 及び第 3a 相試験併合データにおいても同様の結果が認められたが、セマグルチドの投与でみられた脈拍数の増加について、心血管と関連する問題となる臨床所見はみられなかった。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 経口セマグルチドの日本人被験者が参加した第 3a 相試験では脈拍数のわずかな増加が観察され、最大変化は 14 mg 投与群で観察されたが、ベースラインから治療終了までの脈拍数の推定平均変化は経口セマグルチド群で 0-4 拍/分であった。この増加の程度は皮下注射セマグルチドで報告されたものと同様（1-6 拍/分）であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）において、心血管障害の MedDRA 検索で特定された事象、イベント判定委員会により確定された心血管系事象及び心電図評価に基づくと、心血管系事象に関連するリスクの増加は認められなかった。4382 試験における推定された QTcF 間隔の評価に基づくと、QTcF 間隔に対するセマグルチドの影響は認められなかった。いずれの試験でも、セマグルチド 1.0 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びセマグルチド 2.4 mg 群で平均脈拍数の増加が認められたが、2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与及びセマグルチド経口投与で報告された所見と同様であった。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験〔EX9536-4388 試験, 試験期間（in-trial 観察期間）の中央値：41.8 ヵ月〕で、主要評価項目である MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）の発現件数は、セマグルチド 2.4mg 群が 569 件（2.0/100 人・年）、プラセボ群が 701 件（2.5/100 人・年）であった。MACE の最初の発現までの時間について、プラセボ群に対するセマグルチド 2.4mg 群の優越性が示された（ハザード比 0.80 [95%信頼区間 0.72; 0.90], p<0.0001, 片側有意水準 0.02281）。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、ベースラインにおける脈拍数の平均値は、セマグルチド 2.4 mg 群が 75 拍/分、プラセボ群が 74 拍/分であった。ベースラインから 72 週までの変化量は、セマグルチド 2.4 mg で 2 拍/分の増加、プラセボ群では変化はなかった。 収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインの平均値は、基準範囲内であり、投与群間で大きな違いはなかった。いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までに収縮期血圧の低下が認められ、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群では低下の程度が大きかった。拡張期血圧については、変化は認められなかった（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 現時点では日本人の 2 型糖尿病を有する被験者における例数・投与期間等のデータが十分でないため、重要な不足情報とした。 なお、非日本人の 2 型糖尿病を有する被験者を対象とした皮下注射セマグルチドの CVOT では主要評価項目である最初の MACE を発現するまでの時間についてプラセボ群に対するセマグルチド群の非劣性が検討された（非劣性マージン：1.8）。その結果、ハザード比（推定値）は 0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）であり、セマグルチド群のプラセボ群に対する非劣性が示された。 同様に、非日本人の 2 型糖尿病を有する被験者を対象とした経口セマグルチドの CVOT では、最初の MACE を発現するまでの時間を検討したところ、セマグルチド群のプラセボ群に対する非劣性が示された〔ハザード比（推定値）：0.79、95%信頼区間：0.57; 1.11、セマグルチド投与群 61 例（3.8%）、プラセボ投与群 76 例（4.8%）〕。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 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） 【選択理由】 日本人における心血管系リスクへの影響を把握するためには本剤投与後の長期的な追跡が重要であることから、観察期間 3 年の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）を実施するため。 日本人肥満症患者における本剤 2.4 mg 投与時の心血管系リスクの情報は限られており、引き続き観察期間 2 年の長期使用に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）において検討する必要があるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って電子添文を改訂する等、適切な措置を取ることとする。

腎機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： セマグルチドは消失又は尿中及び糞中への排泄前に広範に代謝される。ヒトにおいては、生体内 GLP-1 によるナトリウム利尿の促進及び利尿作用が認められているが、GLP-1 受容体作動薬の持続注入を行った試験では同様の影響は認められていない。 **オゼンピック皮下注（効能・効果：2 型糖尿病）** 皮下注射セマグルチドの第 3a 相試験併合データに含まれるすべての試験において、重度腎機能障害及び末期腎疾患を有する患者は組み入れなかった。CVOT では腎代替療法（慢性血液透析又は慢性腹膜透析）実施中の被験者のみ除外された。第 3a 相試験のプログラム全体では、900 例以上の中等度の腎機能障害を有する被験者及び約 100 例の重度の腎機能障害を有する被験者が含まれたが、末期腎疾患を有する被験者は非常に少なかった。日本人では 852 例の正常から中等度腎機能障害患者が臨床試験に登録されたが（正常:580 例、軽度:261 例、中等度:11 例）重度腎機能障害及び末期腎疾患は除外されている。 **リベルサス錠（効能・効果：2 型糖尿病）** 経口セマグルチドの第 3a 相試験では、重度腎機能障害及び末期腎疾患を有する患者は組み入れなかった。中等度の腎機能障害患者が含まれたが被験者は非常に少なった。なお、非日本人を対象とした 4324 試験では、中等度の腎機能障害（eGFR:30-59 mL/min/1.73m^2）の被験者を無作為に経口セマグルチド投与群（163 例）またはプラセボ投与群（161 例）に割り付けた。総じて、経口セマグルチド投与群において安全かつ忍容性は良好であった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肥満症）** 日本人被験者が参加した第 3a 相臨床試験（4373, 4374, 4382 試験）では、重度腎機能障害及び末期腎疾患を有する患者は組み入れなかった。軽度（GFR:60–89 mL/min/1.73m^2）及び中等度の腎機能障害（eGFR:30-59 mL/min/1.73m^2）の被験者はそれぞれ 719 例、55 例含まれていた。 日本人被験者が参加した第 3b 相試験の心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、糖尿病（1 型又は 2 型）を有さない肥満患者を対象とした試験（EX9536-4388 試験）では、重度腎機能障害（GFR:15–29 mL/min/1.73m^2）が 41 例、中等度の腎機能障害（eGFR:30-59 mL/min/1.73m^2）が 922 例、軽度（GFR:60–89 mL/min/1.73m^2）が 4307 例組み入れられ、末期腎疾患（GFR: <15 mL/min/1.73m^2）を有する被検者は組み入れられなかった。腎機能障害の重症度別の MACE の発現状況は一部の事象にわずかな違いがみられたものの、特定の高位グループ語ないし器官別大分類内での発現事象に顕著な違いはなかった。 **ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）** 日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）では、重度腎機能障害及び末期腎疾患を有する患者は組み入れなかった。軽度（GFR:60–89 mL/min/1.73m^2）及び中等度の腎機能障害（eGFR:30-59 mL/min/1.73m^2）の被験者はそれぞれ 204 例、38 例含まれていた（中間評価：2024 年 9 月 5 日現在）。 腎機能障害患者における薬物動態について、腎機能障害の程度別で検討した結果、大きな影響はなかったことを踏まえると、臨床試験のデータからは日本人における腎機能障害患者への投与時の安全性プロファイルは、正常な腎機能を有する患者との間で同様であると考えられる。しかしながら、実臨床下においては様々な程度の腎機能障害患者に使用されることが推測され、腎機能障害患者の臨床データが限られていることを考慮し、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 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） 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） 【選択理由】 日常臨床における腎障害患者における影響を把握するためには本剤投与後の長期的な追跡が重要であること、また腎機能障害の程度別、有無別での十分な安全性検討を行うため、観察期間 3 年の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）を実施するため。 腎障害を有する日本人肥満症患者における本剤 2.4 mg 投与時の安全性情報は限られており、引き続き観察期間 2 年の長期使用に関する特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）において検討する必要があるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って電子添文を改訂する等、適切な措置を取ることとする。

Lean MASH 患者への投与時の安全性（ウゴービ皮下注（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎））	
	重要な不足情報とした理由： Lean MASH（BMI＜25kg/m^2：非アジア人、BMI＜23kg/m^2：アジア人）の患者は、日本人被験者が参加した第 3a 相試験（4553 試験）から除外されていない。しかし、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）を有する患者のうち正常な体重を示すのはわずか 10～15%である。また、高 BMI の代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）と比較すると Lean MASH の発生率は低く、中間解析対象集団に含まれる被験者 800 例のうち、Lean MASH（BMI＜25kg/m^2：非アジア人、BMI＜23kg/m^2：アジア人）に該当したのはわずか 22 例であった。 したがって、Lean MASH 患者に対する本剤投与時の臨床データが限られていることを考慮し重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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として以下を実施する。 肝硬変を伴わない Lean MASH 患者を対象とした特定使用成績調査（ウゴービ皮下注） 【選択理由】 Lean MASH 患者に対する本剤 2.4 mg 投与時の安全性情報は限られており、引き続き特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）において検討する必要があるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って電子添文を改訂する等、適切な措置を取ることとする。

1.2 有効性に関する検討事項

肝疾患関連アウトカムに対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された臨床試験から、肝の組織学的な改善に対する本剤の有効性は示されているが、真のエンドポイントである肝疾患関連アウトカムとの関連を検討することが重要であると考えられるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象とした臨床試験（4553 試験のパート 2）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤のベネフィット・リスクをより明確にするため、本剤における肝疾患関連アウトカムの改善作用を検討するための臨床試験を実施する。

2. 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の概要：

副作用、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討

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（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）

【実施期間】肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認日から 6 ヵ月間
【評価、報告の予定時期】調査期間終了から 2 ヵ月以内

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）

【安全性検討事項】
- 糖尿病網膜症関連事象
- 低血糖
- 胃腸障害
- 甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍）
- 膵癌
- 心血管系リスク
- 腎機能障害患者への投与時の安全性

【目的】
日常診療下で 2 型糖尿病患者におけるセマグルチド長期投与の安全性及び有効性を評価する。

【実施計画】
調査集団：2 型糖尿病患者
調査期間：5 年間（登録期間：2 年間）
観察期間：3 年間
目標症例数：安全性解析対象症例数として 3,000 例
実施方法：中央登録方式

【実施計画の根拠】
これまで日本人患者において 1 年を超える使用経験によるセマグルチドの安全性・有効性の情報はなく、承認後にセマグルチドが日常診療下で使用された際の安全性を継続的に監視する必要があることから、本調査にて日常診療下における 3 年の長期使用での本剤の安全性及び有効性を評価する。
本調査の安全性検討事項である糖尿病網膜症関連事象及び心血管系事象について、日常診療下における各事象の発現割合の点推定値が日本人被験者を含む第 3a 相臨床試験におけるセマグルチド投与群での発現割合（2.4%、8.5%）と同程度と仮定した場合、3000 例の症例数で事象発現割合の 95%信頼区間幅はそれぞれ 1.10%、2.00%となる。また本調査において SU 剤又はインスリンとの併用例はそれぞれ 680 例、1450 例程度集積されることが見込まれ、日常診療下での各併用例における低血糖の発現割合が臨床試験での低血糖発現割合（それぞれ 37.2%、42.2%）と同程度と仮定すると、事象発現割合の 95%信頼区間幅はそれぞれ 7.25%、5.09%となる。甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫）及び膵癌については、承認前の臨床試験で全くあるいはほとんど認められておらず、発現頻度は不明であるため、承認後の日常診療下における安全性を本調査の 3 年間の観察期間において観察する。3000 例の症例数でそれぞれの事象が観察されなかった場合、その発現割合が 0.1%以上であることが 95%の確率で否定できる。
このことより、本調査における観察期間及び目標症例数をそれぞれ 3 年、3000 例と設定することで、十分な安全性の評価が可能と考える。
なお、重度腎機能障害及び末期腎不全を有する患者は本調査において 150 例程度の登録が予想される。本特定使用成績調査では、透析治療中の患者を除外しないため、これらの患者からの情報も得られると予想される。

【節目となる予定の時期及び根拠】
- 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため）
- 最終報告書作成時（全てのデータが固定された後、評価を行うため）

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】
節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
- 新たな安全性検討事項を基に、本調査の実施計画の変更、追加の医薬品安全性監視活動の実施の要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項を基に、追加のリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。

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）	
	【安全性検討事項】 • 低血糖 • 胃腸障害 • 急性膵炎 • 糖尿病網膜症関連事象 • 急性胆道系疾患 • 日本人における心血管系リスクへの影響 • 腎機能障害患者への投与時の安全性 【目的】 日常診療下で肥満症患者におけるウゴービの副作用を評価する。 【実施計画】 調査集団：肥満病患者 調査期間：208 週（登録期間：104 週） 観察期間：104 週 目標症例数：1,000 例 実施方法：中央登録方式 【実施計画の根拠】 本調査は、日常診療下で肥満症患者におけるウゴービの安全性及び臨床パラメータを評価するために立案された。臨床試験において日本人患者に対する 2.4 mg 投与時の安全性情報は限られていること、また、2 型糖尿病を有する肥満症患者における糖尿病治療薬と併用した際の低血糖の発現状況に関する情報は限られていることから、製造販売後において引き続き検討する必要がある。 本調査での目標登録症例数は 1,000 例とした。1,000 例である有害事象が観察されなかった場合、その発現割合が 0.3%以上であることが 95%の確率で否定できる。 ウゴービは、長期投与が想定される薬剤であるため、観察期間は 104 週とした。 【節目となる予定の時期及び根拠】 • 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため） • 最終報告書作成時（全てのデータが固定された後、評価を行うため） 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 • 新たな安全性検討事項を基に、本調査の実施計画の変更、追加の医薬品安全性監視活動の実施の要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項を基に、追加のリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。

肝硬変を伴わない **Lean MASH** 患者を対象とした特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）	
	【安全性検討事項】 • Lean MASH 患者への投与時の安全性 【目的】 日常診療下で肝硬変を伴わない Lean MASH 患者におけるウゴービの安全性を評価する。 【実施計画】 調査集団：肝硬変を伴わない Lean MASH 患者 調査期間：176 週（登録期間：104 週） 観察期間：72 週 目標症例数：60 例 実施方法：中央登録方式 【実施計画の根拠】 本調査は、日常診療下で肝硬変を伴わない Lean MASH 患者におけるウゴービの安全性を評価するために立案された。本剤 2.4 mg 投与時の安全性情報が限られていることから、製造販売後において引き続き検討する必要がある。 症例数 60 例により、発現割合が 5%の有害事象が 95%以上の確率で検出される。 本剤 2.4 mg まで漸増したのち、1 年以上の観察期間が確保できる期間として、観察期間は 72 週間に設定した。 【節目となる予定の時期及び根拠】 • 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため） • 最終報告書作成時（全てのデータが固定された後、評価を行うため） 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 • 新たな安全性検討事項を基に、本調査の実施計画の変更、追加の医薬品安全性監視活動の実施の要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項を基に、追加のリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

NASH 患者を対象とした臨床試験（4553 試験のパート 2）

【有効性に関する検討事項】
肝疾患関連アウトカムに対する有効性

【目的】
本治験は、目的及びエンドポイントの異なる 2 つのパート（パート 1 及びパート 2）で構成される。パート 2 の目的は、標準治療にセマグルチド 2.4 mg 皮下投与を追加することにより、240 週後の肝疾患関連アウトカム発現リスクが低下することを示すことである。

【実施計画】
実施期間（First Patient First Visit から Last Patient Last Visit まで）：2021 年 4 月～2029 年 4 月
試験デザイン：セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与とプラセボを比較する無作為割り付け、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験である。
対象：肝線維化ステージ 2（F2）又はステージ 3（F3）の NASH 患者
試験期間：各被験者の治験期間は約 261 週間（約 5 年）である。本治験は、約 14 週間のスクリーニング期間と、それに続く無作為割り付け及び 240 週間の投与期間で構成される。投与期間は、16 週間の用量漸増期間と、それに続く維持期間で構成される。事後調査期間は 7 週間とする。
主要評価項目：無作為割り付け（0 週）から 240 週までの肝硬変を伴わない生存の有無
目標症例数：1,200 例（本剤群 800 例、プラセボ群 400 例）
うち、日本人症例 125 例

【実施計画の根拠】
F2 又は F3 の NASH 患者を対象として肝臓の組織学的所見の改善及び肝関連事象の減少におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する上で、バイアスを最小限にするため、無作為割り付け、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同の治験デザインを採用した。また、十分な数のスクリーニング対象被験者を確保し、想定される世界各国の患者集団を反映させ、一般化可能性を確保するため、国際共同試験とした。
投与期間は、想定されるイベント発現率に基づき 240 週間とした。事後調査期間は、全身から治験薬の曝露がなくなる適切な期間として、7 週間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】
試験報告書作成時（2029 年 10 月予定）

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】
試験終了時に、以下の内容を含めた、RMP の見直しを行う。

- 試験結果に基づいて必要な関連文書等の改訂要否を検討する。

4. 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の概要： 電子添文、患者向医薬品ガイド及び取扱説明書（使用説明書）による情報提供
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（効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）
【実施期間】肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認日から 6 ヵ月間 【評価、報告の予定時期】調査期間終了から 2 ヵ月以内
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供（「ウゴービ皮下注に関する適正使用のお願い」）
【安全性検討事項】 低血糖、胃腸障害 【目的】 ウゴービ皮下注とオゼンピック皮下注等の他のセマグルチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用された場合の過量投与による副作用を防ぐため、また、ウゴービ皮下注の適正使用を促すため、医療従事者に対し「ウゴービの投与対象」、「GLP-1 受容体作動薬等の過量投与」、「オゼンピックとの取り違え」、「本剤の規格間の取り違え」に関する注意を促す。 【具体的な方法】 ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明する。 ・PMDA ホームページ並びに企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、追加の資材等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
患者向け適正使用資材の作成と提供（「ウゴービ取り違え防止に関するお願い」）
【安全性検討事項】 低血糖、胃腸障害 【目的】 ウゴービ皮下注とオゼンピック皮下注等の他のセマグルチド含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用された場合の過量投与による副作用を防ぐため、また、ウゴービ皮下注の適正使用を促すため、患者に対し「ウゴービの投与対象」、「GLP-1 受容体作動薬等の過量投与」、「オゼンピックとの取り違え」、「本剤の規格間の取り違え」に関する注意を促す。 【具体的な方法】 ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ・PMDA ホームページ並びに企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、追加の資材等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の安全性情報の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査 オゼンピック皮下注 （効能・効果：2 型糖尿病）	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2021 年 2 月提出）
市販直後調査 リベルサス錠 （効能・効果：2 型糖尿病）	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2021 年 9 月提出）
市販直後調査 ウゴービ皮下注 （効能・効果：肥満症）	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2024 年 9 月提出）
市販直後調査 ウゴービ皮下注 （効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）	該当せず	肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認日から 6 ヵ月後	肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認日より実施予定	調査期間終了から 2 ヵ月以内
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）	3,000 例	● 安全性定期報告時 ● 最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時：2026 年 5 月
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）	650 例	● 安全性定期報告時 ● 最終報告書作成時	終了	作成済み（2024 年 2 月提出）
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）	1,000 例	● 安全性定期報告時 ● 最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時：2028 年 10 月予定
肝硬変を伴わない Lean MASH 患者を対象とした特定使用成績調査（ウゴービ皮下注）	60 例	● 安全性定期報告時 ● 最終報告書作成時	計画中	調査終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査･試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
NASH 患者を対象とした臨床試験（4553 試験のパート 2）	1,200 例（本剤群 800 例、プラセボ群 400 例） うち、日本人症例 125 例	試験報告書作成時	実施中	試験報告書作成時：2029 年 10 月予定

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、患者向医薬品ガイド及び取扱説明書（使用説明書）を作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 オゼンピック皮下注 （効能・効果：2 型糖尿病）	販売開始から 6 ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 リベルサス錠 （効能・効果：2 型糖尿病）	販売開始から 6 ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 ウゴービ皮下注 （効能・効果：肥満症）	販売開始から 6 ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 ウゴービ皮下注 （効能・効果：肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎）	肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認日から 6 ヵ月後	肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎の承認日より実施予定
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供 （「ウゴービに関する適正使用のお願い」）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け適正使用資材の作成と提供 （「ウゴービご使用に関するお願い」）	安全性定期報告書提出時	実施中