保医発 0619 第３号
令和８年６月 19 日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
　国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
　後期高齢者医療主管課（部）長
殿

厚生労働省保険局医療課長
（　公　印　省　略　）

代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果を有するセマグルチド（遺伝子組換え）製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

代謝機能障害関連脂肪肝炎の効能又は効果を有するセマグルチド（遺伝子組換え）製剤（販売名：ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD、同皮下注 2.4mg SD、同皮下注 0.25mg ペン 1.0MD、同皮下注 0.5mg ペン 2.0MD、同皮下注 1.0mg ペン 4.0MD、同皮下注 1.7mg ペン 6.8MD 及び同皮下注 2.4mg ペン 9.6MD）については、「セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（代謝機能障害関連脂肪肝炎）の作成及び最適使用推進ガイドライン（肥満症）の一部改正について」（別添：令和８年６月 19 日付け医薬薬審発 0619 第３号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたことに伴い、当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管内の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

（１）　ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD、同皮下注 2.4mg SD、同皮下注 0.25mg ペン 1.0MD、同皮下注 0.5mg ペン 2.0MD、

同皮下注 1.0mg ペン　4.0MD、同皮下注 1.7mg ペン　6.8MD 及び同皮下注 2.4mg ペン 9.6MD については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

（２）　本製剤の効能又は効果は、
「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎
　ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。」
とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

（３）　本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①　次に掲げる標榜診療科名のうち該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものをすべて記載）
ア　消化器内科
イ　肝臓内科
ウ　内科

②　次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件エ」から「施設要件キ」までのうち該当するもの及び「施設要件ク」から「施設要件ス」までのうち該当するものを記載）
　なお、「施設要件オ」、「施設要件キ」、「施設要件ケ」、「施設要件サ」又は「施設要件ス」に該当する場合は、連携施設名及び所在地
エ　日本肝臓学会の肝臓専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
オ　日本肝臓学会の肝臓専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
カ　日本消化器病学会の消化器病専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
キ　日本消化器病学会の消化器病専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ク　日本内分泌学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
ケ　日本内分泌学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
コ　日本糖尿病学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
サ　日本糖尿病学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる
シ　日本循環器学会の専門医を有する自施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる

ス　日本循環器学会の専門医を有する連携施設の常勤医師が本製剤による治療に携わる

③　次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件セ」から「施設要件ツ」までのうち該当するものを記載）
セ　日本肝臓学会の教育研修施設
ソ　日本消化器病学会の教育研修施設
タ　日本内分泌学会の教育研修施設
チ　日本糖尿病学会の教育研修施設
ツ　日本循環器学会の教育研修施設

④　常勤の管理栄養士の免許証番号

⑤　次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
ア　医師免許取得後２年の初期研修を修了した後に、代謝機能障害関連脂肪肝炎（以下、「MASH」という。）又は非アルコール性脂肪肝炎（以下、「NASH」という。）の診療を５年以上行っていること。
イ　医師免許取得後、満７年以上の臨床経験を有し、そのうち５年以上はMASH又はNASHの臨床研修を行っていること。

⑥　次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ウ」から「医師要件キ」までのうち該当するものをすべて記載）
ウ　日本肝臓学会の肝臓専門医
エ　日本消化器病学会の消化器病専門医
オ　日本内分泌学会の専門医
カ　日本糖尿病学会の専門医
キ　日本循環器学会の専門医

⑦　次に掲げる患者の要件のすべてに該当する旨（「患者要件ア及びイ」と記載）
ア　肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎（ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。）の患者
イ　NASH CRN分類に基づく肝線維化ステージがF2又はF3に線維化が進行した患者

⑧　患者のBMIの数値

（４）　最適使用推進ガイドラインにおいて、「19.0 kg/m^{2}以上BMI 23.0 kg/m^{2}未満の患者への適用を考慮する場合は、MASHに関する最新の診療ガイドラインを参考に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、患者に説明した上で、その必要性を慎重に判断すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（５）　本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 本製剤投与中、管理栄養士又は主治医（（３）⑥の「医師要件ウ」又は「医師要件エ」に該当する学会専門医に限る。）による栄養指導を受けた直近の年月日。

② 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。

③ 肝臓の状態（肝硬変の有無、肝酵素、肝硬度等）及び代謝関連指標（体重、血糖、血圧、脂質等）の確認を行った直近の年月日

（６） 本製剤の投与中止後に肝線維化の状態の悪化が認められ、本製剤の再投与が必要と判断された場合は、再投与の開始日に次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。また、再投与後の継続投与に当たっては、（５）に対応すること。

① NASH CRN分類に基づく肝線維化ステージがF2又はF3に線維化が進行したことを確認した年月日

別添

医薬薬審発 0619 第３号
令 和 ８ 年 ６ 月 19 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（代謝機能障害関連脂肪肝炎）の作成及び最適使用推進ガイドライン（肥満症）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供することを目的に「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

今般、セマグルチド（遺伝子組換え）製剤（販売名：ウゴービ皮下注）について、代謝機能障害関連脂肪肝炎に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、セマグルチド（遺伝子組換え）製剤を肥満症に対して使用する際の留意事項については、「セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肥満症）の一部改正について」（令和７年５月 20 日付け医薬薬審発 0520 第２号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、セマグルチド（遺伝子組換え）製剤について、肥満症に係る最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の「最適使用推進ガイドライン」は、

別添参考のとおりです。
　なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
一般社団法人日本内科学会
一般社団法人日本肝臓学会
一般財団法人日本消化器病学会
一般社団法人日本肥満学会
日本肥満症治療学会
一般社団法人日本糖尿病学会
一般社団法人日本内分泌学会
一般社団法人日本循環器学会
公益社団法人日本薬剤師会
一般社団法人日本病院薬剤師会
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別紙

肥満症の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について 本剤が適応となる患者の選択、投与継続/中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。<u>また、本剤が適応となる過体重の患者では、心理的なケアやサポートが必要であることが知られていることから、必要なサポートが受けられるよう留意すること。</u> 治療対象となる肥満症以外での痩身・ダイエットなどを目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要であるため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。 ① 施設について （略） • 常勤の管理栄養士による適切な栄養指導を行うことができる<u>体制が整っている</u>施設であること。実施した栄養指導については診療録等に記録をとること。 （略）	4．施設について 本剤が適応となる患者の選択、投与継続/中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。治療対象となる肥満症以外での痩身・ダイエットなどを目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要であるため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。 ① 施設について （略） • 常勤の管理栄養士による適切な栄養指導を行うことができる施設であること。実施した栄養指導については診療録等に記録をとること。 （略）
6．投与に際して留意すべき事項 （略）	6．投与に際して留意すべき事項 （略）

3) 下記に該当する患者に対する投与の必要性は、慎重に判断すること。 ・膵炎の既往歴のある患者 ・重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者 ・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 ・腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者 ・全身麻酔又は深い鎮静下の患者 ・高齢者 （略） 13) 本剤は肥満症治療薬であり、2 型糖尿病の治療を主たる目的として使用しないこと。本剤の他の効能又は効果である代謝機能障害関連脂肪肝炎の治療を目的として使用する場合には、該当する最適使用推進ガイドライン等に従って使用すること。 （略）	3) 下記に該当する患者に対する投与の必要性は、慎重に判断すること。 ・膵炎の既往歴のある患者 ・重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者 ・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 ・高齢者 （略）

別添

最適使用推進ガイドライン

セマグルチド（遺伝子組換え）

（販売名：ウゴービ皮下注）

～代謝機能障害関連脂肪肝炎～

令和８年６月

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P6
5. 投与対象となる患者 P8
6. 投与に際して留意すべき事項 P10

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本肝臓学会、一般財団法人日本消化器病学会、一般社団法人日本肥満学会、日本肥満症治療学会、一般社団法人日本糖尿病学会、一般社団法人日本内分泌学会、一般社団法人日本循環器学会及び一般社団法人日本内科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	ウゴービ皮下注（一般名：セマグルチド（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。
対象となる用法及び用量：	通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg の順に増量し、以降は 2.4mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
製造販売業者：	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）は重篤な進行性肝疾患であり、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）の一部である。MASLD 患者の約 20%において、脂肪性肝疾患は MASH に進行する[1]。MASH は、肝細胞の 5%以上に脂肪蓄積（脂肪化）がみられ、炎症及び肝細胞傷害（肝細胞風船様変性）を伴うことが特徴で、肝線維化の所見の有無は問わない[2]。MASH が進行すると、線維化による損傷が肝硬変を引き起こす可能性があり、肝硬変は、代償不全性事象、肝不全、肝細胞癌などのさらなる合併症につながる可能性がある[3]。MASH の進行は合併症のリスクの上昇と関連している。高度に線維化が進行した MASH 患者では、肝関連事象が最も頻度の高い合併症となる。

MASLD と心血管リスク上昇の間には強い相関があり、心血管系疾患は合併症や死因の中で頻度が高い[4]。

MASLD 及び MASH は、内臓肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性などの代謝異常と密接に関連している。さらに、MASH 患者において肥満と 2 型糖尿病が存在すると、線維化の進行リスクが高まる[5,6]。

MASLD 及び MASH は多因子疾患である。その因子としては、脂質生合成経路の調節異常、酸化ストレス、遺伝的素因、免疫応答の異常、腸内細菌叢の異常（ディスバイオシス）などが挙げられる[3,7,8,9]。MASLD 及び MASH の病因を、肝脂質蓄積、インスリン抵抗性、炎症、アポトーシス及び肝線維化を介した代謝機能障害の機序と関連付けるエビデンスが増えつつある[10]。

セマグルチドは、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬に分類される GLP-1 アナログであり、ヒト GLP-1 と 94%のアミノ酸配列の相同性を示す。セマグルチドは肥満症及び 2 型糖尿病の治療において豊富な臨床使用経験を有する。国内において、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（販売名：ウゴービ）は、肥満症の適応で承認されている。また、セマグルチド 0.5 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与（販売名：オゼンピック）及び経口セマグルチド 1 日 1 回投与（販売名：リベルサス）は 2 型糖尿病の治療薬として承認されている。今般、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）の効果的な治療選択肢を提供する薬剤としてセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発を行った。

GLP-1 受容体は、心臓、血管、腎細胞及び免疫系の細胞にも発現するが[11]、肝細胞上での GLP-1 受容体の発現は確認されていない[12]。よって、肝臓に対するセマグルチドの効果は間接的なものであり、主に、代謝因子の改善[12]（体重減少[13]、血圧低下[13]及び炎症抑制[14,15]）、ならびに糖及び脂質代謝の改善[13]によるところが大きいと考えられている。なお、本剤による MASH の病態改善の機序には、体重減少の寄与に加え、MASH における炎症や線維化に関わる複数の蛋白質やシグナル経路の変化が観察されたことから、非体重依存の要素がある可能性が示唆されている[16,17]。

3．臨床成績

1. 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第 III 相試験：NN9931-4553）

【試験の概要】

non-alcoholic steatohepatitis clinical research network（NASH CRN）分類に基づく肝線維化ステージが F2 又は F3、non-alcoholic fatty liver disease Activity Score（NAS）が 4 以上かつ脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性のいずれのスコアも 1 以上（病理専門医による中央評価に基づく）の参加者 1197 例を無作為割り付けし、本剤 2.4 mg 又はプラセボを投与した〔本剤群：802 例（日本人：95 例）及びプラセボ群：395 例（日本人：46 例）〕。[注 1)]

注 1）組み入れられた参加者の BMI 中央値は 33.6 kg/m^2 であった。なお、19.0 kg/m^2 未満の参加者は組み入れられなかった。

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

【有効性】

主要評価項目は、72 週時点の「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」が認められた参加者の割合及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」が認められた参加者の割合とされ、少なくともどちらか 1 つの評価項目で優越性が示されれば試験成功とみなすこととされた。無作為割り付けされた最初の 800 例（中間評価）〔本剤群：534 例（日本人：78 例）及びプラセボ群：266 例（日本人：38 例）〕を対象とした中間解析の結果、両方の主要評価項目でプラセボに対する本剤の優越性が示された（下表参照）。

なお、肝疾患関連アウトカムに対する本剤の有効性を評価することを目的として、試験を継続中である（予定総投与期間：240 週間）。

	本剤群 （534 例）	プラセボ群 （266 例）
肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の達成割合（%）[a)]	62.9	34.3
プラセボ群との群間差 ［95%信頼区間］、p 値 [b, c)]	28.7［21.1;36.2］、p<0.0001	
NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善の達成割合（%）[d)]	36.8	22.4
プラセボ群との群間差 ［95%信頼区間］、p 値 [b, e)]	14.4［7.5;21.3］、p<0.0001	

プラセボ群のデータに基づく多重補完により欠測値を補完した。72 週より前に肝関連事象（死亡を含む）を発現した参加者は、非達成として取り扱った。

a) NASH の消失は、NASH CRN の基準で NAS が小葉内炎症 0～1、肝細胞風船様変性なし（0）と定義し、脂肪化の数値は問わない。肝線維化は NASH CRN の線維化分類で 0～4 に分類した。
b) ベースラインの 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ（2 又は 3）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により推定。72 週の 2 つの主要評価項目の中間評価（無作為割り付けされた最初の 800 例）では、それぞれ片側有意水準 0.00225 が用いられた。
c) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）：［17.7, 39.6］
d) 肝線維化の改善は、NASH CRN の線維化分類で 1 ステージ以上の改善と定義した。「NASH の悪化を伴わない」とは、NAS の肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪化のスコアにベースラインからの増加がみられないことと定義した。
e) 有意水準に対応する信頼区間（99.55%CI）：［4.4, 24.4］

【安全性】

安全性に関連する評価は、中間解析に係るデータカットオフ日までに本剤又はプラセボの投与を受けたすべての参加者〔1,195 例（セマグルチド群 : 800 例、プラセボ群 : 395 例）のデータに基づいている。有害事象は、本剤群 690 例（86.3%）、プラセボ群 311 例（78.7%）に認められた。副作用は、本剤群 549 例（68.6%）、プラセボ群 161 例（40.8%）で報告された。主な副作用（発現した参加者の割合 5%以上）は、本剤群では悪心 34.1%、下痢 20.3%、便秘 17.3%、嘔吐 15.9%、食欲減退 13.6%、消化不良 6.9%、腹部膨満 6.5%、疲労 6.4%、胃食道逆流性疾患 5.9%、腹痛 5.6%、プラセボ群では悪心 10.9%、下痢 10.4%、便秘 5.3%、腹痛 5.1%であった。

2 型糖尿病を有さない参加者において、本剤群で 1 例（0.3%）1 件、プラセボ群で 1 例（0.6%）1 件の低血糖に関する有害事象が報告された。2 型糖尿病を有する参加者においては、ADA 2023 分類[18]に従って評価した結果、本剤群で 10 例（2.2%）11 件、プラセボ群で 1 例（0.5%）1 件の重大な低血糖（レベル 3）が報告された。また、本剤群で 33 例（7.4%）62 件、プラセボ群で 12 例（5.4%）43 件の重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 3 又はレベル 2）が報告された。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択、投与継続/中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤が適応となる MASH の患者では、心理的なケアやサポートが必要であることが知られていることから、必要なサポートが受けられるよう留意すること。

本剤を MASH の治療以外での、例えば、痩身・ダイエットなどを目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要であるため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- 消化器内科、肝臓内科、内科のいずれかを標榜している保険医療機関であること。
- MASH の病態、経過と予後、診断、治療（参考：国内外の最新の診療ガイドライン等）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）の指導のもとで本剤の処方が可能な医療機関であること。
- 「5. 投与対象となる患者」の【患者選択について】及び【投与の継続・中止について】に記載した検査を適切に実施でき、患者選択、投与継続/中止及び再投与を適切に判断出来る医師がいる医療機関であること。
- 施設内に、以下の＜医師要件＞（１）に掲げる学会専門医又は（２）に掲げる学会専門医いずれかを有する常勤医師がおり、本剤による治療に携われる体制が整っていること。
- 以下の＜医師要件＞（１）に掲げる学会専門医及び（２）に掲げる学会専門医のそれぞれから最低１分野に係る学会専門医の関与が必要であるため、自施設に所属していない専門医がいる場合は、当該専門医が所属する施設と適切に連携がとれる体制を有していること。
- 以下の＜医師要件＞（１）又は（２）に掲げる各学会のいずれかにより教育研修施設として認定された施設であること。
- 常勤の管理栄養士による適切な栄養指導を行うことができる体制が整っている施設であること。実施した栄養指導については診療録等に記録をとること。

＜医師要件＞

指導の要件として以下の基準を満たすこと。

医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、MASH 又は NASH の診療を 5 年以上行っていること。

又は

医師免許取得後、満 7 年以上の臨床経験を有し、そのうち 5 年以上は MASH 又は NASH の臨床研修を行っていること。

その上で、以下の（１）、（２）のいずれかを満たすこと。

（１）MASH 又は NASH の診療に関連する以下のいずれかの専門医を有していること。
- 日本肝臓学会（肝臓専門医）
- 日本消化器病学会（消化器病専門医）

（２）MASH 又は NASH の心代謝系危険因子の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医を有していること。
- 日本内分泌学会（注 1）
- 日本糖尿病学会（注 1）
- 日本循環器学会

なお、日本肥満学会の専門医を有していることが望ましい。

（注 1）日本内分泌学会又は日本糖尿病学会の専門医には、両学会が認定する専門医（内分泌代謝・糖尿病内科専門医）も含まれる。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務などを速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

- 医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項に記載された副作用や、使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下を満たすMASH患者であることを確認する。

- 最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、下記の効能又は効果を満たす患者であること。
  - ・肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎
    ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。
- 本剤の処方を検討する際、NASH CRN分類に基づく肝線維化ステージがF2又はF3に線維化が進行した患者であることを、生検によって確認すること。なお、肝生検ガイダンス（日本肝臓学会編）[19]の禁忌の項を参考に、生検の実施が適切ではないと判断された場合には、非侵襲的検査（NIT）に基づき判定すること。NITを用いて肝線維化ステージを判定する場合、最新の診療ガイドライン（MASLD診療ガイドライン等）及び以下の2つの要件も参考に、VCTE、2D-SWE又はMRE、血液学的バイオマーカー等の検査所見に加え、臨床所見、心代謝系危険因子及び画像所見等を踏まえ、F2又はF3の患者であることを肝臓専門医又は消化器病専門医が総合的に判断すること。
  ＜除外基準（参考値）＞
  - ➢ 肝線維化ステージF0又はF1：VCTE 8 kPa未満，FIB-4 1.3（66歳以上では2.0）未満，血小板数20万/μL以上の全てを満たす症例
  - ➢ 肝線維化ステージF4：VCTE 15 kPa以上ないし血小板数15万/μL未満
- 臨床試験において BMI 19.0 kg/m^2 未満の患者は組入れられなかったことから、BMI 19.0 kg/m^2 未満の患者には投与しないこと。
- BMI 19.0 kg/m^2 以上 23.0 kg/m^2 未満の患者については、臨床試験において、BMI が低い患者において本剤の効果（特に NASH の悪化を伴わない線維化の改善）が小さい傾向が認められたこと、組入れ患者の BMI の中央値は 33.6 kg/m^2 であり、BMI 23.0 kg/m^2 未満の患者は限られている（プラセボ群 8/266 例、本剤群 14/534 例）ことから、原則 BMI 23.0 kg/m^2 以上の患者を対象とすること。19.0 kg/m^2 以上 BMI 23.0 kg/m^2 未満の患者への適用を考慮する場合は、MASH に関する最新の診療ガイドラインを参考に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、患者に説明した上で、その必要性を慎重に判断すること。

【投与の継続・中止について】

- MASH や肥満症に関する最新の診療ガイドライン（MASLD 診療ガイドライン等）等を参考に、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法を継続するとともに、2 ヶ月に 1 回以上の頻度で管理栄養士又は主治医（４．①の＜医師要件＞（１）に掲げる学会専門医に限る）による栄養指導を受けたことが管理記録等で確認できること。
- 本剤の投与開始後及び投与期間中においては、下記のとおり、肝臓の状態（肝硬変の有無、肝酵素、肝硬度等）及び代謝関連指標（体重、血糖、血圧、脂質等）を確

認し、患者の状態を十分に観察した上で、MASLD 診療ガイドライン等を参考に、肝臓専門医又は消化器病専門医による総合的な判断の下で、投与継続の必要性を判断すること。

- 本剤を 3～4 ヶ月間投与しても改善傾向が認められない場合は、本剤の投与中止を検討すること。
- 本剤投与開始12ヶ月後を目安に生検若しくはNIT（VCTE、2D-SWE 又はMRE、FIB-4 等）による肝臓の状態の確認を行うこと。確認の結果、肝臓の状態に改善が認められない場合及び肝疾患の増悪（F4 への進行等）が認められた場合には、本剤の投与を原則として中止すること。また、肝線維化の十分な改善効果（F0、F1 への改善）が認められた場合には、投与継続の必要性を慎重に判断し、本剤の中止と食事療法・運動療法による管理を考慮すること。その後も本剤を投与継続する場合は、12 ヶ月に 1 回を目安に生検又は NIT による肝臓の状態の確認を行い、投与継続の必要性を慎重に判断すること。

- 本剤の投与中止後、肝線維化の状態の悪化が認められ、投与再開を検討する際には、本剤の処方を検討する際の要件に従い、その必要性について十分に検討し、治療計画を作成したうえで本剤の投与を再開すること。

6. 投与に際して留意すべき事項

1) 下記の該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから投与を行わないこと。
   ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
   ・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
   ・2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合
2) 妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。また、2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。
3) 下記に該当する患者に対する投与の必要性は、慎重に判断すること。
   ・膵炎の既往歴のある患者
   ・重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
   ・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
   ・腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
   ・全身麻酔又は深い鎮静下の患者
   ・高齢者
4) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
5) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。ラット及びマウスにおける 2 年間がん原性試験おいて、臨床用量を下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 0.5 倍）で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。
6) 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。
7) 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。
8) 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。
9) 胆嚢炎、胆石症等の急性胆道系疾患が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状や肝・胆道系酵素の異常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。
10) 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。

11) 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。低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
12) 本剤はMASH治療薬であり、効能又は効果以外の美容・痩身・ダイエットなどの目的では使用しないこと。
13) 本剤はMASH治療薬であり、2型糖尿病の治療を主たる目的として使用しないこと。本剤の他の効能又は効果である肥満症の治療を目的として使用する場合には、該当する最適使用推進ガイドライン等に従って使用すること。
14) 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、インスリン依存状態の患者には投与しないこと。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。
15) 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等のGLP-1受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。本剤の処方にあたっては、他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他のGLP-1受容体作動薬等が処方されていないことを確認すること。
16) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
17) 2型糖尿病を有する患者において、1.0 mgを超えるセマグルチド（遺伝子組換え）皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
18) 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
19) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
20) 本剤のRMPを熟読し、安全性検討事項を確認すること。

参考文献

1 Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67(1):123-33.

2 Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28(5):528-62.

3 Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatol Commun. 2020;4(4):478-92.

4 Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(6):938-46.

5 Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(5).

6 McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.

7 Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. Clin Med Insights Ther. 2016;8:75-84.

8 Horn CL, Morales AL, Savard C, Farrell GC, Ioannou GN. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. Hepatol Commun. 2022;6(1):12-35.

9 Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.

10 Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1069-83.

11 Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019;30:72-130.

12 Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor

agonists in non-alcoholic fatty liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(2):179-91.

13 Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283.

14 Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(6):377-86.

15 Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(2):193-203.

16 Jara M, Norlin J, Kjær MS, Almholt K, Bendtsen KM, Bugianesi E, et al. Modulation of metabolic, inflammatory and fibrotic pathways by semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Nat Med. 2025.

17 Newsome P. N, Armstrong M. J, Bakulin I, Belloum A, Cali A M, Geerts A, et al. Weight-independent benefits of semaglutide on histology and non-invasive tests in participants with biopsy-defined metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Post hoc analysis of the essence trial part 1. United European Gastroenterology Journal. 2025.13:S7-S188, 2025.

18 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.

19 The Japan Society of Hepatology e. Guidance for Liver Biopsy. Tokyo: Nankodo. 2024.

参考

最適使用推進ガイドライン
セマグルチド（遺伝子組換え）

（販売名：ウゴービ皮下注）

～肥満症～

令和５年１１月（令和８年６月改訂）

厚生労働省

目次

ページ

1. はじめに 2
2. 本剤の特徴、作用機序 3
3. 臨床成績 4
4. 施設について 17
5. 投与対象となる患者 19
6. 投与に際して留意すべき事項 21

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本肥満学会、日本肥満症治療学会、一般社団法人日本糖尿病学会、一般社団法人日本循環器学会及び一般社団法人日本内科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	ウゴービ皮下注〔一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）〕
対象となる効能又は効果:	肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 • BMI が 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
対象となる用法及び用量:	通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg の順に増量し、以降は 2.4mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
製造販売業者：	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

肥満は様々な健康障害を引き起こすことが知られており、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症等の発症に関わる危険因子である[1,2,3,4]。さらに、死に至る心血管疾患や特定の種類のがんの発生リスクを高めるとされている[5]。日本においても、肥満者の割合は年々増加している。厚生労働省より発出された国民健康・栄養調査（2019 年）では、成人男性の 33.0%及び成人女性の 22.3%が肥満（BMI 25 kg/m^2 以上と定義）と報告されている[6]。

一般社団法人日本肥満学会（Japan Society for the Study of Obesity：JASSO）の最新の治療ガイドライン（肥満症診療ガイドライン）[7]では、肥満という身体状況の判定と、肥満に関連して発症する健康障害を有し、医学的観点から減量治療を必要とする肥満症を疾患として診断することを明確に区別している。軽度の肥満であっても、肥満に関連する合併症が発症しやすいのは、内臓脂肪の蓄積によることが報告されている[8]。これらの点を踏まえ、肥満症診療ガイドラインでは、肥満症の診断基準は「BMI が 25 kg/m^2 以上で、以下のいずれかの条件を満たす場合：1）肥満に起因ないし関連する健康障害を有するか、健康障害の合併が予測される場合で減量を要するもの、2）腹部コンピュータ断層撮影検査によって内臓脂肪面積 100 cm^2 以上と確認された内臓脂肪型肥満（健康障害の合併の有無は問わない）」とされている。

肥満症診療ガイドラインでは、肥満症の薬物療法は、食事・運動・行動療法から成る生活習慣改善療法では十分な効果がみられない場合に考慮するとされている。

海外では肥満に対する治療薬は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1（以下、「GLP-1」）受容体作動薬を含め数種類存在しており、薬物治療の重要性が広く認識されている。日本においても、肥満症に対して医学的に適切な治療及び管理が実施されるよう、日本肥満学会を中心に医学的認識を高める取り組みが行われており、肥満に関連する日本医学連合「領域横断的肥満症ワーキンググループ」23 学会が肥満症の撲滅を目指して領域を超えて協働することを合意した「神戸宣言 2018」が発表されているが、現在利用可能な肥満症治療薬は限られており肥満症に対する治療薬のニーズが存在する。このような状況に鑑み、肥満症の新しい治療選択肢を提供する薬剤としてウゴービ皮下注〔一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）〕の開発が行われた。

本剤は GLP-1 アナログを有効成分として含有する注射剤である。現在、日本では本剤の有効成分であるセマグルチドを含有する週 1 回皮下投与製剤（オゼンピック皮下注 2mg）及び 1 日 1 回経口投与製剤（リベルサス錠）が 2 型糖尿病の治療薬として市販されている。

GLP-1 受容体は脳に広く分布しており、食後に内因性末梢 GLP-1 濃度が増加すること[9]、及びヒトに GLP-1 を注入すると満腹感が増強され、エネルギー摂取量が減少すること[10,11,12]が報告されていることから、GLP-1 がエネルギー摂取量及び体重調節に対して作用することが示唆されている。非臨床試験成績等を踏まえると、本薬は視床下部、脳幹及び中隔における GLP-1 受容体を介して、エネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節を行う可能性が考えられる。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

1. 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした国際共同第III相試験（4382試験）

【試験の概要】

高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する日本人及び韓国人肥満症患者（目標症例数400例（プラセボ群：100例、本剤1.7mg群：100例、本剤2.4mg群：200例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤1.7mg又は本剤2.4mgを週1回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）された。本剤の開始用量は本剤1.7mg群及び本剤2.4mg群ともに0.25mgとされ、4週間間隔で0.5、1.0及び1.7mgへ増量し、本剤2.4mg群ではさらに4週間後に2.4mgまで増量することとされた。なお、本剤1.7mg群及び本剤2.4mg群のそれぞれにおいて、本剤1.7又は2.4mgに忍容性のない被験者は、より低用量で投与を継続することが可能とされた。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合とされた。

（主な選択基準）

- 18歳以上（日本人は20歳以上）
- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病[1)]を有し、かつBMIが27.0 kg/m^{2}以上で高血圧、脂質異常症若しくは2型糖尿病も含めて2つ以上の肥満に関連する健康障害[2)]を有する
  又は
  BMIが35.0 kg/m^{2}以上
- 体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する

試験期間中、患者には4週ごとに来院／電話コンタクトにて以下の食事・運動のカウンセリングが行われた。カウンセリングは糖尿病の状態を考慮した上で実施された。食事の内容と身体活動については患者に毎日、日誌をつけることが推奨された。

---

1) 2型糖尿病に関する選択基準は日本人のみに設定され、スクリーニング時の180日以上前に2型糖尿病と診断され、HbA1cが7.0～10.0%の患者とされた。食事療法及び運動療法のみ実施中の患者の他、メトホルミン、SU薬、SGLT2阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた3剤までの併用療法によりスクリーニング時の90日以上前から安定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。

2) BMIが27.0 kg/m^{2}以上の患者では、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病（日本人のみ）のいずれかを有することに加えて、本邦の肥満症診療ガイドラインに基づき規定された肥満症に関連する以下の健康障害①～⑪のいずれか1つ以上を有することとされた。①耐糖能障害（2型糖尿病、耐糖能異常等）、②脂質異常症、③高血圧、④高尿酸血症・痛風、⑤冠動脈疾患、⑥脳梗塞、⑦非アルコール性脂肪性肝疾患、⑧月経異常・不妊、⑨閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、⑩運動器疾患、⑪肥満関連腎臓病

・ 食事療法：推定一日総エネルギー消費量（TEE）※1 から 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量

※1 TEE＝推定基礎代謝率（BMR）※2×1.3

※2 推定 BMR 値の計算式は以下のとおり

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

・ 運動療法：週に 150 分の身体活動を推奨（例：ウォーキング、階段の利用）

【結果】

無作為割付けされた 401 例（プラセボ群 101 例（うち日本人 89 例）、本剤 1.7mg 群 101 例（うち日本人 92 例）、本剤 2.4mg 群 199 例（うち日本人 179 例））全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された 400 例（プラセボ群 101 例（うち日本人 89 例）、本剤 1.7mg 群 100 例（うち日本人 91 例）、本剤 2.4mg 群 199 例（うち日本人 179 例））全例が安全性解析対象集団とされた。被験者の内訳は、表 1 のとおりであった。

表 1　BMI 別の肥満に関する健康障害の種類と数（FAS）

肥満に関する健康障害		BMI 30 未満	BMI 30 以上 35 未満	BMI 35 以上	全体
耐糖能障害（2 型糖尿病）		26.3（44/167）	21.7（34/157）	27.3（21/77）	24.7（99/401）
耐糖能障害（2 型糖尿病以外）		46.1（77/167）	42.7（67/157）	29.9（23/77）	41.6（167/401）
脂質異常症		88.6（148/167）	89.8（141/157）	74.0（57/77）	86.3（346/401）
高血圧		74.9（125/167）	70.7（111/157）	81.8（63/77）	74.6（299/401）
高尿酸血症・痛風		32.9（55/167）	38.9（61/157）	32.5（25/77）	35.2（141/401）
冠動脈疾患		4.2（7/167）	1.3（2/157）	1.3（1/77）	2.5（10/401）
脳梗塞		2.4（4/167）	0（0/157）	2.6（2/77）	1.5（6/401）
非アルコール性脂肪性肝疾患		44.9（75/167）	48.4（76/157）	36.4（28/77）	44.6（179/401）
月経異常・不妊		1.8（3/167）	2.5（4/157）	3.9（3/77）	2.5（10/401）
閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群		6.0（10/167）	12.1（19/157）	14.3（11/77）	10.0（40/401）
運動器疾患		8.4（14/167）	12.7（20/157）	9.1（7/77）	10.2（41/401）
肥満関連腎臓病		0.6（1/167）	0（0/157）	0（0/77）	0.2（1/401）
健康障害の数	1	0（0/167）	0（0/157）	9.1（7/77）	1.7（7/401）
	2	19.8（33/167）	18.5（29/157）	19.5（15/77）	19.2（77/401）
	3	38.3（64/167）	38.2（60/157）	36.4（28/77）	37.9（152/401）
	4	29.3（49/167）	29.3（46/157）	22.1（17/77）	27.9（112/401）
	5 以上	12.6（21/167）	14.0（22/157）	13.0（10/77）	13.2（53/401）

割合%（該当例数/評価例数）

（有効性）

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群の優越性が示された。

表 2　ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時の 5%以上体重減少達成被験者の割合（FAS）

評価項目	プラセボ群（101 例）	本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）
ベースラインの体重（kg）	90.2±15.1（101 例）	86.1±11.9（101 例）	86.9±16.5（199 例）
投与 68 週時の体重（kg）	88.6±15.5（100 例）	77.8±13.9（98 例）	75.1±17.0（193 例）
投与 68 週時までの体重変化率（%）	−1.9±5.9（100 例）	−9.9±7.8（98 例）	−13.4±8.6（193 例）
プラセボ群との群間差 a) ［95%信頼区間］	−	−7.52 ［−9.62, −5.43］	−11.06 e) ［−12.88, −9.24］
5%以上体重減少達成割合（%）b)	21.0（21/100）	72.4（71/98）	82.9（160/193）
プラセボ群との達成割合の比 c) ［95%信頼区間］	−	3.33 ［2.23, 4.96］	3.81 ［2.59, 5.60］
プラセボ群とのオッズ比 d) ［95%信頼区間］	−	11.08 ［5.53, 22.22］	21.72 e) ［11.27, 41.86］

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、−：該当せず
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療及びスクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした共分散分析により算出。b) 投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合。c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした対数二項回帰により算出。本解析では、パラメータ推定において妥当な最適解を得るため、スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果に含めなかった。d) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療及びスクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重を共変量としたロジスティック回帰により算出。e) 階層的手順により検定の多重性を調整し、有意水準両側 5%の下で $p<0.0001$

また、主な副次評価項目の結果は、表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3　体重に関連する主な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目		プラセボ群（101 例）	本剤 1.7mg 群（101 例）	本剤 2.4mg 群（199 例）
体重減少達成割合（%）a)	10%以上	5.0（5/100）	41.8（41/98）	60.6（117/193）
	15%以上	3.0（3/100）	24.5（24/98）	40.9（79/193）

割合%（該当例数/評価例数）、a) 投与 68 週時のベースラインから 10%又は 15%以上体重減少達成被験者の割合

表 4　血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（FAS）

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

（mg/dL）		（101 例）	（101 例）	（199 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	13.3±42.4 （99 例）	−12.2±54.7 （98 例）	−13.6±39.0 （193 例）

平均値±標準偏差（評価例数）

（安全性）

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（101 例）		本剤 1.7mg 群（100 例）		本剤 2.4mg 群（199 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	79.2（80）	19.8（20）	82.0（82）	68.0（68）	85.9（171）	54.3（108）
上咽頭炎	17.8（18）	0（0）	24.0（24）	0（0）	26.6（53）	0（0）
便秘	3.0（3）	2.0（2）	19.0（19）	18.0（18）	26.1（52）	24.1（48）
悪心	4.0（4）	4.0（4）	18.0（18）	15.0（15）	17.6（35）	15.6（31）
下痢	5.9（6）	5.0（5）	22.0（22）	19.0（19）	16.1（32）	13.1（26）
背部痛	8.9（9）	0（0）	8.0（8）	0（0）	9.5（19）	0（0）
嘔吐	2.0（2）	1.0（1）	10.0（10）	8.0（8）	8.5（17）	7.5（15）
浮動性めまい	0（0）	0（0）	3.0（3）	1.0（1）	7.0（14）	2.5（5）
食欲減退	0（0）	0（0）	5.0（5）	5.0（5）	6.5（13）	6.5（13）
腹部不快感	1.0（1）	1.0（1）	11.0（11）	9.0（9）	6.0（12）	6.0（12）
腹痛	0（0）	0（0）	3.0（3）	2.0（2）	6.0（12）	3.5（7）
胃腸炎	1.0（1）	0（0）	7.0（7）	2.0（2）	5.5（11）	1.5（3）
上気道の炎症	8.9（9）	0（0）	5.0（5）	0（0）	5.5（11）	0（0）
齲歯	5.0（5）	0（0）	4.0（4）	0（0）	5.5（11）	0（0）
上腹部痛	1.0（1）	0（0）	3.0（3）	3.0（3）	5.0（10）	3.5（7）
頭痛	3.0（3）	0（0）	2.0（2）	1.0（1）	5.0（10）	1.0（2）
消化不良	1.0（1）	1.0（1）	6.0（6）	6.0（6）	4.5（9）	4.0（8）
腹部膨満	2.0（2）	2.0（2）	7.0（7）	7.0（7）	3.5（7）	3.0（6）
関節痛	5.9（6）	0（0）	9.0（9）	0（0）	2.5（5）	0（0）

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7 例、本剤 1.7mg 群 7 例、本剤 2.4mg 群 10 例に認められ、プラセボ群 2 例（腸閉塞、心房細動）、本剤 2.4mg 群 5 例（胆石症 2 例、尿管結石症、急性心筋梗塞、虚血性大腸炎）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例、本剤 1.7mg 群 3 例、本剤 2.4mg 群 5 例に認められ、本剤 1.7mg 群 2 例（悪心、おくび/消化不良/上腹部痛/腹部膨満）、本剤 2.4mg 群 4 例（悪心/体重減少/便秘、悪心/頭痛、虚血性大腸炎、尿管結石症）の事象は副作用と判断された。

2 型糖尿病を有する部分集団における低血糖の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6　2 型糖尿病を有する部分集団における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 （25例）	本剤1.7mg群 （25例）	本剤2.4mg群 （49例）
ADA 2013分類	すべての低血糖[a)]	0（0）	8.0（2）	16.3（8）
		0［0］	5［14.1］	19［27.8］
	重大な低血糖[b)]	0（0）	0（0）	0（0）
		0［0］	0［0］	0［0］
	確定症候性低血糖[c)]	0（0）	0（0）	4.1（2）
		0［0］	0［0］	3［4.4］
	無症候性低血糖[d)]	0（0）	8.0（2）	6.1（3）
		0［0］	5［14.1］	4［5.9］
	疑似低血糖[e)]	0（0）	0（0）	8.2（4）
		0［0］	0［0］	4［5.9］
	推定症候性低血糖[f)]	0（0）	0（0）	8.2（4）
		0［0］	0［0］	8［11.7］
ADA 2018分類	すべての低血糖[g)]	0（0）	8.0（2）	10.2（5）
		0［0］	5［14.1］	7［10.3］
	レベル3 [b)]	0（0）	0（0）	0（0）
		0［0］	0［0］	0［0］
	レベル2 [h)]	0（0）	0（0）	0（0）
		0［0］	0［0］	0［0］
	レベル1 [i)]	0（0）	8.0（2）	10.2（5）
		0［0］	5［14.1］	7［10.3］
血糖値確定低血糖[j)]		0（0）	0（0）	0（0）
		0［0］	0［0］	0［0］

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数［単位時間あたりの発現件数/100 人・年］
a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、疑似低血糖又は推定症候性低血糖
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) 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
f) 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）
g) レベル 1～3 の場合
h) 血糖値が 54mg/dL 未満の場合
i) 血糖値が 70mg/dL 未満かつ 54mg/dL 以上の場合
j) 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 未満の場合
注：2 型糖尿病を有さない被験者では、低血糖に関する有害事象は報告されなかった。

2.　肥満症等の被験者を対象とした国際共同第 III 相試験（4373 試験）

【試験の概要】

日本人を含む肥満症等の被験者（目標被験者数 1950 例（プラセボ群 650 例、本剤 2.4mg 群 1300 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 2.4mg を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 0.25mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4mg へ増量することとされた。なお、本剤 2.4mg に忍容性のない被験者は、本剤 1.7mg で投与を継続することが可能とされた。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合と設定された。

（主な選択基準）

・ 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）
・ BMI が 27.0 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する
又は
BMI が 30.0 kg/m^2 以上
・ 体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する

試験期間中、患者には 4 週ごとに来院／電話コンタクトにて以下の食事・運動のカウンセリングが行われた。食事の内容と身体活動については患者に毎日、日誌をつけることが推奨された。

・ 食事療法：推定一日総エネルギー消費量（TEE）※1 から 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量
※1 TEE＝推定基礎代謝率（BMR）※2×1.3
※2 推定 BMR 値の計算式は以下のとおり

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

・ 運動療法：週に 150 分の身体活動を推奨（例：ウォーキング、階段の利用）

【結果】

無作為割付けされた 1961 例（プラセボ群 655 例（うち日本人 33 例）、本剤 2.4mg 群 1306 例（うち日本人 67 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

（有効性）

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 7 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群の優越性が示された。

表 7　ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時の 5%以上体重減少達成被験者の割合（FAS）

評価項目	プラセボ群（655 例）	本剤 2.4mg 群（1306 例）
ベースラインの体重（kg）	105.2±21.5（655 例）	105.4±22.1（1306 例）
投与 68 週時の体重（kg）	101.9±22.0（577 例）	89.0±22.7（1212 例）
投与 68 週時までの体重変化率（%）	−2.8±6.5（577 例）	−15.6±10.1（1212 例）
プラセボ群との群間差 a)［95%信頼区間］	−	−12.44 c)［−13.37, −11.51］
5%以上体重減少達成割合（%）b)	31.5（182/577）	86.4（1047/1212）
プラセボ群との達成割合の比 c)［95%信頼区間］	−	2.70［2.38, 3.06］
プラセボ群とのオッズ比 d)［95%信頼区間］	−	11.22 c)［8.88, 14.19］

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、−：該当せず
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析により算出
b) 投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした対数二項回帰により算出。
d) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰に

より算出
e) 階層的手順により検定の多重性が調整され、有意水準両側 5%の下で p＜0.0001

また、主な副次評価項目の結果は、表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8　体重に関連する主な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目		プラセボ群（655 例）	本剤 2.4mg 群（1306 例）
体重減少達成割合（%）[a]	10%以上	12.0（69/577）	69.1（838/1212）
	15%以上	4.9（28/577）	50.5（612/1212）

割合%（該当例数/評価例数）
a) 投与 68 週時にベースラインから 10%又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 9　血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目		プラセボ群（655 例）	本剤 2.4mg 群（1306 例）
HbA1c（%）	ベースライン	5.7±0.3（655 例）	5.7±0.3（1306 例）
	投与 68 週時までの変化量	−0.2±0.3（563 例）	−0.5±0.3（1197 例）
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン	94.7±10.5（649 例）	95.4±10.7（1291 例）
	投与 68 週時までの変化量	−0.4±12.7（557 例）	−9.2±10.9（1175 例）
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	127±14（655 例）	126±14（1306 例）
	投与 68 週時までの変化量	−1±13（574 例）	−7±14（1210 例）
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	80±10（655 例）	80±10（1306 例）
	投与 68 週時までの変化量	−1±9（574 例）	−3±9（1210 例）
総コレステロール（mg/dL）	ベースライン	195.8±39.0（649 例）	193.4±38.7（1301 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	1.3±15.0（561 例）	−2.6±14.8（1196 例）
LDL コレステロール（mg/dL）	ベースライン	117.12±33.31（649 例）	115.30±33.23（1300 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	4.5±26.2（561 例）	0.0±28.0（1194 例）
HDL コレステロール（mg/dL）	ベースライン	51.0±12.7（648 例）	51.0±13.2（1300 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	3.0±15.5（558 例）	6.6±17.2（1192 例）
トリグリセリド（mg/dL）	ベースライン	146.36±131.68（649 例）	140.99±80.54（1300 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	−2.8±33.9（561 例）	−17.5±32.1（1194 例）

平均値±標準偏差（評価例数）

（安全性）

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（655 例）		本剤 2.4mg 群（1306 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	86.4（566）	45.0（295）	89.7（1171）	70.9（926）
悪心	17.4（114）	15.3（100）	44.2（577）	42.1（550）
下痢	15.9（104）	12.5（82）	31.5（412）	27.5（359）
嘔吐	6.6（43）	5.0（33）	24.8（324）	21.7（283）
便秘	9.5（62）	7.5（49）	23.4（306）	19.8（259）
上咽頭炎	20.3（133）	0.2（1）	21.5（281）	0.3（4）
頭痛	12.2（80）	4.1（27）	15.2（198）	6.6（86）
消化不良	3.5（23）	2.7（18）	10.3（135）	9.4（123）
腹痛	5.5（36）	3.2（21）	10.0（130）	8.0（105）
上腹部痛	5.3（35）	3.8（25）	9.6（125）	7.9（103）
食欲減退	3.4（22）	3.2（21）	9.5（124）	9.2（120）
上気道感染	12.2（80）	0.3（2）	8.7（114）	0.2（3）
おくび	0.5（3）	0.5（3）	8.6（112）	8.3（108）
背部痛	8.2（54）	0.3（2）	8.2（107）	0.2（2）
疲労	4.3（28）	2.0（13）	8.0（104）	4.3（56）
浮動性めまい	3.5（23）	1.5（10）	7.5（98）	4.1（53）
腹部膨満	4.7（31）	4.1（27）	7.4（96）	6.6（86）
インフルエンザ	9.6（63）	0.5（3）	6.8（89）	0.7（9）
胃腸炎	4.6（30）	2.1（14）	6.5（85）	2.4（31）
胃食道逆流性疾患	3.1（20）	2.4（16）	6.3（82）	5.0（65）
関節痛	6.6（43）	0.3（2）	6.2（81）	0.2（2）
副鼻腔炎	5.5（36）	0.2（1）	5.4（71）	<0.1（1）
尿路感染	4.3（28）	0（0）	5.2（68）	0（0）
鼓腸	3.2（21）	3.1（20）	5.0（65）	4.4（58）
咳嗽	5.0（33）	0（0）	3.1（40）	<0.1（1）

発現割合%（発現例数）

死亡例は、プラセボ群 1 例（神経膠芽細胞腫/敗血症/誤嚥性肺炎）、本剤 2.4mg 群 1 例（死亡）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.4%（42/655 例）、本剤 2.4mg 群 9.8%（128/1306 例）に認められ、プラセボ群 4 例（体重増加、過敏症、胆石症、トキソプラズマ症）、本剤 2.4mg 群 27 例（胃腸炎 4 例、急性胆嚢炎 2 例、心房頻脈、胆嚢炎、下痢/嘔吐、尿路結石、胆管結石、リパーゼ増加、腎盂腎炎、高トランスアミナーゼ血症、下腹部痛/嘔吐/胆石症、裂孔ヘルニア、嘔吐、消化管間質性腫瘍、回転性めまい、腹痛、虚血性大腸炎、胆石症、大腸穿孔/便秘、悪心/嘔吐/大腸炎/急性膵炎、非心臓性胸痛、細菌性大腸炎、小腸炎）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.1%（20/655 例）、本剤 2.4mg 群 7.0%（92/1306 例）に認められ、プラセボ群 8 例（上腹部痛、悪心、大腸炎、リンパ節症、蕁麻疹、自殺念慮、激越、腹部不快感）、本剤 2.4mg 群 77 例（悪心 13 例、嘔吐 8 例、下痢 4 例、便秘 3 例、消化不良 3 例、食欲減退 3 例、上腹部痛 3 例、おくび 2 例、胃排出不全 2 例、悪心/嘔吐 2 例、無力症 2 例、脱毛症 2 例、易刺激性、注射に伴う反応、リパーゼ増加/胆石症、悪心/下痢/嘔吐、下痢/腹痛、頭痛/下痢/悪心/上腹部痛/抑うつ気分/視力障害、片頭痛/嘔吐、肝酵素上昇、発疹、裂孔ヘルニア、下痢/腹部膨満、胃腸炎/胃炎/悪心、胃腸炎、本態性高血圧症、虚血性大腸炎、筋痙縮/筋力低下、回転性めまい、うつ病、不安、胆石症、嗜眠、胃食道逆流性疾患、大腸穿孔、悪心/胃炎、悪心/嘔吐/上腹部痛/下痢、悪心/上腹部痛/便秘、悪心/嘔吐/大腸炎/急性膵炎、疲労、味覚不全/嘔吐、腹部不快感）の事象は副作用と判断された。

低血糖に関する有害事象は、本剤 2.4mg 群で 8 例（0.6%）15 件、プラセボ群で 5 例（0.8%）7 件報告された。

3. 2 型糖尿病を有する肥満症等の被験者を対象とした国際共同第 III 相試験（4374 試験）

【試験の概要】

日本人を含む 2 型糖尿病を有する肥満症等の被験者（目標被験者数 1200 例（プラセボ群、本剤 1.0mg 群、本剤 2.4mg 群：各 400 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1.0mg 又は本剤 2.4mg を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 0.25mg とされ、本剤 1.0mg 群では 4 週間間隔で 0.5 及び 1.0mg へ増量し、本剤 2.4mg 群では 4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4mg へ増量することとされた。なお、本剤 1.0mg 群及び本剤 2.4mg 群のそれぞれにおいて、本剤 1.0 又は 2.4mg に忍容性のない被験者は、より低用量で投与を継続することが可能とされた。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合と設定された。

（主な選択基準）

- 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）
- BMI が 27.0 kg/m^2 以上
- スクリーニング時の 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断され、HbA1c が 7.0～10.0%
  なお、食事療法及び運動療法のみ実施中の患者の他、メトホルミン、SU 薬、SGLT2 阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた 3 剤までの併用療法によりスクリーニング時の 90 日以上前から安定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。
- 体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する

試験期間中、患者には 4 週ごとに来院／電話コンタクトにて以下の食事・運動のカウンセリングが行われた。カウンセリングは糖尿病の状態を考慮した上で実施された。食事の内容と身体活動については患者に毎日、日誌をつけることが推奨された。

- 食事療法：推定一日総エネルギー消費量（TEE）※1 から 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量
  ※1 TEE＝推定基礎代謝率（BMR）※2×1.3
  ※2 推定 BMR 値の計算式は以下のとおり

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

・　運動療法：週に 150 分の身体活動を推奨（例：ウォーキング、階段の利用）

【結果】

無作為割付けされた 1210 例（プラセボ群 403 例（うち日本人 47 例）、本剤 1.0mg 群 403 例（うち日本人 36 例）、本剤 2.4mg 群 404 例（うち日本人 42 例））全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された 1207 例（プラセボ群 402 例（うち日本人 47 例）、本剤 1.0mg 群 402 例（うち日本人 36 例）、本剤 2.4mg 群 403 例（うち日本人 42 例））全例が安全性解析対象集団であった。

（有効性）

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 11 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群の優越性が示された。

表 11　ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（FAS）

評価項目	プラセボ群（403 例）	本剤 1.0mg 群（403 例）	本剤 2.4mg 群（404 例）
ベースラインの体重（kg）	100.5±20.9（403 例）	99.0±21.1（403 例）	99.9±22.5（404 例）
投与 68 週時の体重（kg）	96.8±20.3（376 例）	92.3±20.7（380 例）	89.6±21.0（388 例）
投与 68 週時までの体重変化率（%）	－3.3±5.5（376 例）	－7.2±6.6（380 例）	－9.9±8.0（388 例）
プラセボ群との群間差 a)［95%信頼区間］	－	－	－6.21 e)［－7.28，－5.15］
本剤 1.0mg 群との群間差 a)［95%信頼区間］	－	－	－2.65［－3.66，－1.64］
5%以上体重減少達成割合（%）b)	28.5（107/376）	57.1（217/380）	68.8（267/388）
プラセボ群との達成割合の比 c)［95%信頼区間］	－	－	2.24［1.89, 2.65］
本剤 1.0mg 群との達成割合の比 c)［95%信頼区間］	－	－	1.20［1.07, 1.34］
プラセボ群とのオッズ比 d)［95%信頼区間］	－	－	4.88 e)［3.58, 6.64］
本剤 1.0mg 群とのオッズ比 d)［95%信頼区間］	－	－	1.62［1.21, 2.18］

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、－：該当せず

a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療、経口血糖降下薬による治療、スクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）及び経口血糖降下薬による治療とスクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）との交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析により算出

b) 投与 68 週時にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療、経口血糖降下薬による治療、スクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）及び経口血糖降下薬による治療とスクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）との交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした対数二項回帰により算出。

d) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療、経口血糖降下薬による治療、スクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）及び経口血糖降下薬による治療とスクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）との交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰により算出

e) 階層的手順により検定の多重性を調整し、有意水準両側 5%の下で $p<0.0001$

また、主な副次評価項目の結果は、表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12　体重に関連する主な副次評価項目の結果（FAS）

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

割合%（該当例数/評価例数）

a) 投与 68 週時にベースラインから 10%又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 13　血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目		プラセボ群（403 例）	本剤 1.0mg 群（403 例）	本剤 2.4mg 群（404 例）
HbA1c (%)	ベースライン	8.1±0.8（403 例）	8.1±0.8（403 例）	8.1±0.8（404 例）
	投与 68 週時までの変化量	−0.3±1.3（374 例）	−1.5±1.1（376 例）	−1.7±1.2（381 例）
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	157.9±42.1（400 例）	155.7±41.5（395 例）	152.7±40.9（396 例）
	投与 68 週時までの変化量	−2.3±53.1（370 例）	−36.5±45.1（367 例）	−37.9±45.9（375 例）
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	130±13（403 例）	130±14（403 例）	130±13（404 例）
	投与 68 週時までの変化量	0±15（376 例）	−3±15（379 例）	−4±14（387 例）
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	80±9（403 例）	80±9（403 例）	80±9（404 例）
	投与 68 週時までの変化量	−1±9（376 例）	−1±9（379 例）	−2±9（387 例）
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	175.4±40.8（402 例）	177.0±42.5（399 例）	175.1±38.8（402 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	1.8±19.0（373 例）	−1.2±19.6（372 例）	0.2±18.4（380 例）
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	95.87±33.35（402 例）	96.60±35.90（399 例）	95.87±33.23（402 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	4.4±28.5（373 例）	11.2±170.1（372 例）	4.7±32.4（380 例）
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	45.1±11.4（402 例）	44.2±10.9（399 例）	46.0±10.8（402 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	5.1±16.3（369 例）	7.1±18.2（372 例）	8.2±17.0（375 例）
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	181.70±105.21（402 例）	196.74±136.93（399 例）	177.67±111.72（402 例）
	投与 68 週時までの変化率（%）	1.7±57.3（373 例）	−12.3±35.6（372 例）	−14.0±40.5（380 例）

平均値±標準偏差（評価例数）

（安全性）

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（402 例）		本剤 1.0mg（402 例）		本剤 2.4mg 群（403 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.9（309）	32.1（129）	81.8（329）	55.2（222）	87.6（353）	63.8（257）
悪心	9.2（37）	6.7（27）	32.1（129）	31.8（128）	33.7（136）	33.3（134）
嘔吐	2.7（11）	1.5（6）	13.4（54）	12.2（49）	21.8（88）	19.1（77）
下痢	11.9（48）	7.7（31）	22.1（89）	17.9（72）	21.3（86）	16.9（68）
便秘	5.5（22）	4.5（18）	12.7（51）	10.0（40）	17.4（70）	13.9（56）
上咽頭炎	14.7（59）	0（0）	11.7（47）	0.2（1）	16.9（68）	0（0）
上気道感染	9.5（38）	0.2（1）	9.2（37）	0（0）	10.4（42）	0（0）
食欲減退	3.7（15）	3.2（13）	7.2（29）	7.0（28）	9.4（38）	9.4（38）
頭痛	5.0（20）	1.0（4）	8.2（33）	2.7（11）	7.7（31）	3.0（12）
疲労	1.0（4）	0.5（2）	4.7（19）	4.0（16）	6.9（28）	4.0（16）
背部痛	3.5（14）	0（0）	7.0（28）	0.2（1）	6.7（27）	0.5（2）
消化不良	1.2（5）	0.7（3）	6.7（27）	5.5（22）	6.2（25）	5.7（23）
腹部膨満	2.7（11）	2.0（8）	2.2（9）	2.2（9）	6.0（24）	5.5（22）
関節痛	5.0（20）	0（0）	6.0（24）	0.2（1）	5.7（23）	0（0）
鼓腸	1.7（7）	1.2（5）	5.2（21）	4.7（19）	4.0（16）	3.0（12）
胃腸炎	3.2（13）	0.7（3）	6.0（24）	1.0（4）	3.5（14）	2.0（8）

発現割合%（発現例数）

死亡例は、プラセボ群 1 例（肝細胞癌/肺塞栓症/呼吸不全）、本剤 1.0mg 群 1 例（心肺停止）、本剤 2.4mg 群 1 例（心筋梗塞）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 9.2%（37/402 例）、本剤 1.0mg 群 7.7%

（31/402 例）、本剤 2.4mg 群 9.9%（40/403 例）に認められ、プラセボ群 3 例（胃腸炎、憩室炎/結腸膿瘍/憩室穿孔、急性胆嚢炎）、本剤 1.0mg 群 3 例（腹痛/悪心/食欲減退/消化管間質性腫瘍/胃潰瘍、胆石症、下痢/胃腸炎/悪心/腹痛）、本剤 2.4mg 群 10 例（胃腸炎 2 例、心房細動、上室性頻脈、胃炎、小腸閉塞、ケトアシドーシス、慢性胆嚢炎、処置後出血、ウイルス感染/知覚過敏/脱水）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.5%（14/402 例）、本剤 1.0mg 群 5.0%（20/402 例）、本剤 2.4mg 群 6.2%（25/403 例）に認められ、プラセボ群 9 例（薬疹 2 例、発熱/消化不良/下痢、気分変化、腹部膨満、味覚消失、悪心/下痢/浮動性めまい、バレット食道、憩室炎）、本剤 1.0mg 群 17 例（悪心 4 例、嘔吐 2 例、胃食道逆流性疾患 2 例、糖尿病性網膜症、消化不良、疲労、便秘、悪心/腹部不快感、膵嚢胞、下痢、嘔吐/下痢、食欲減退）、本剤 2.4mg 群 20 例（悪心 6 例、悪心/嘔吐/下痢 3 例、そう痒性皮疹、胃炎、急性膵炎、疲労、嘔吐/頭痛/腹部膨満、浮動性めまい、下痢、嘔吐、腹部不快感、上腹部痛/筋痙縮、下腹部痛）の事象は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15　低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 （402例）	本剤1.0mg群 （402例）	本剤2.4mg群 （403例）
ADA 2013分類	すべての低血糖[a)]	11.9（48）	21.9（88）	25.1（101）
		117［22.1］	292［55.1］	378［70.9］
	重大な低血糖[b)]	0（0）	0（0）	0.2（1）
		0［0］	0［0］	1［0.2］
	確定症候性低血糖[c)]	7.2（29）	12.7（51）	15.1（61）
		70［13.2］	99［18.7］	178［33.4］
	無症候性低血糖[d)]	3.5（14）	10.9（44）	14.4（58）
		21［4.0］	173［32.7］	168［31.5］
	疑似低血糖[e)]	3.0（12）	2.7（11）	2.0（8）
		15［2.8］	12［2.3］	15［2.8］
	推定症候性低血糖[f)]	2.2（9）	1.7（7）	2.7（11）
		11［2.1］	8［1.5］	16［3.0］
ADA 2018分類	すべての低血糖[g)]	8.5（34）	18.7（75）	21.6（87）
		87［16.5］	243［45.9］	316［59.3］
	レベル3[b)]	0（0）	0（0）	0.2（1）
		0［0］	0［0］	1［0.2］
	レベル2[h)]	2.5（10）	6.7（27）	6.2（25）
		17［3.2］	38［7.2］	57［10.7］
	レベル1[i)]	7.7（31）	15.7（63）	20.3（82）
		70［13.2］	205［38.7］	258［48.4］
血糖値確定低血糖[j)]		4.0（16）	7.7（31）	7.2（29）
		23［4.4］	47［8.9］	77［14.4］

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数［単位時間あたりの発現件数/100 人・年］

a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、疑似低血糖又は推定症候性低血糖
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) 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
f) 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）
g) レベル 1～3 の場合
h) 血糖値が 54mg/dL 未満の場合
i) 血糖値が 70mg/dL 未満かつ 54mg/dL 以上の場合
j) 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 未満の場合

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択、投与継続/中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤が適応となる過体重の患者では、心理的なケアやサポートが必要であることが知られていることから、必要なサポートが受けられるよう留意すること。

治療対象となる肥満症以外での痩身・ダイエットなどを目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要であるため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- 内科、循環器内科、内分泌内科、代謝内科又は糖尿病内科を標榜している保険医療機関であること。
- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症の病態、経過と予後、診断、治療（参考：高血圧治療ガイドライン、動脈硬化性疾患予防ガイドライン又は糖尿病診療ガイドライン及び肥満症診療ガイドライン、肥満症の総合的治療ガイド）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）の指導のもとで本剤の処方が可能な医療機関であること。
- 施設内に、以下の＜医師要件＞に掲げる各学会専門医いずれかを有する常勤医師が 1 人以上所属しており、本剤による治療に携われる体制が整っていること。また、以下の＜医師要件＞に掲げる各学会専門医のうち、自施設に所属していない専門医がいる場合は、当該専門医が所属する施設と適切に連携がとれる体制を有していること。
- 以下の＜医師要件＞に掲げる各学会のいずれかにより教育研修施設として認定された施設であること。
- 常勤の管理栄養士による適切な栄養指導を行うことができる体制が整っている施設であること。実施した栄養指導については診療録等に記録をとること。

＜医師要件＞

以下の基準を満たすこと。

- 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症の診療に 5 年以上の臨床経験を有していること。
  又は
  医師免許取得後、満 7 年以上の臨床経験を有し、そのうち 5 年以上は高血圧、脂質異常又は 2 型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。

- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医を有していること。
  - 日本循環器学会
  - 日本糖尿病学会

・　日本内分泌学会

なお、日本肥満学会の専門医を有していることが望ましい。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務などを速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

- 医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項に記載された副作用や、使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてを満たす肥満症患者であることを確認する。

1　最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれか 1 つ以上の診断がなされ、かつ以下を満たす患者であること。

- 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（注 1）を有する。
- BMI が 35 kg/m^2 以上

（注 1）肥満症に関する健康障害（4382 試験の組入れ基準とされた健康障害）

（1）耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常など）（2）脂質異常症（3）高血圧（4）高尿酸血症・痛風（5）冠動脈疾患（6）脳梗塞（7）非アルコール性脂肪性肝疾患（8）月経異常・不妊（9）閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群（10）運動器疾患（11）肥満関連腎臓病

2　高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドラインを参考に、適切な食事療法・運動療法に係る治療計画を作成し、本剤を投与する施設において当該計画に基づく治療を 6 ヵ月以上実施しても、十分な効果が得られない患者であること。また、食事療法について、この間に 2 ヵ月に 1 回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けた患者であること。なお、食事療法・運動療法関しては、患者自身による記録を確認する等により必要な対応が実施できていることを確認し、必要な内容を管理記録等に記録すること。

3　本剤を投与する施設において合併している高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病に対して薬物療法を含む適切な治療が行われている患者であること。本剤で治療を始める前に高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれか 1 つ以上に対して適切に薬物療法が行われている患者であること。

【投与の継続・中止について】

- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法を継続するとともに、2 ヵ月に 1 回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けたことが管理記録等で確認できること。
- 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 68 週間を超える使用経験はないことから、本剤の投与は最大 68 週間とすること。
- 本剤の投与開始にあたっては、本剤による治療計画を作成すること。作成にあたっては、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法の継続が必要であること、及び 68 週間後までに本剤を中止できるよう適切な指導が必要であることに留意すること。
- 本剤投与開始後、毎月、体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を 3～4 ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。
- 本剤を 3～4 ヵ月間投与して減量効果が認められた場合、その後も 2～3 ヵ月に 1 回以上、体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分となった場合には本剤の投与中止を検討すること。

- 十分な減量効果が認められた場合（臨床試験では 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合が主要評価項目の 1 つとされた）には、投与継続の必要性を慎重に判断し、投与開始から 68 週を待たずに本剤の中止と食事療法・運動療法のみによる管理を考慮すること。本剤中止後に肥満症の悪化が認められた場合は、本剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法（2 ヵ月に 1 回以上の管理栄養士による栄養指導を含む）が実施できているかを確認し、当該計画に基づく治療を原則として 6 ヵ月以上実施しても必要な場合に限って本剤を投与すること。なお、本剤中止後に一定期間患者の状態を確認し、肥満に関連する健康障害の増悪が認められ、やむを得ず 6 ヵ月を待たずに投与再開を検討する場合には、その必要性について十分に検討し治療計画を作成したうえで本剤の投与を再開すること。

6. 投与に際して留意すべき事項

1) 下記の該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから投与を行わないこと。
   - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
   - 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
   - 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合
2) 妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。また、2 ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。
3) 下記に該当する患者に対する投与の必要性は、慎重に判断すること。
   - 膵炎の既往歴のある患者
   - 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
   - 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
   - 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
   - 全身麻酔又は深い鎮静下の患者
   - 高齢者
4) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
5) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。ラット及びマウスにおける 2 年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 0.5 倍）で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。
6) 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。
7) 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。
8) 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。
9) 胆嚢炎、胆石症等の急性胆道系疾患が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状や肝・胆道系酵素の異常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。
10) 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。

11) 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。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。
12) 本剤は肥満症治療薬であり、効能又は効果以外の美容・痩身・ダイエットなどの目的では使用しないこと。
13) 本剤は肥満症治療薬であり、2 型糖尿病の治療を主たる目的として使用しないこと。本剤の他の効能又は効果である代謝機能障害関連脂肪肝炎の治療を目的として使用する場合には、該当する最適使用推進ガイドライン等に従って使用すること。
14) 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、インスリン依存状態の患者には投与しないこと。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。
15) 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP- 1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。本剤の処方にあたっては、他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等が処方されていないことを確認すること。
16) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
17) 2 型糖尿病を有する患者において、1.0mg を超えるセマグルチド（遺伝子組換え）皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
18) 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
    - 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
    - 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
    - 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
19) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
20) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

.

1 Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009;9:88.

2 World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organisation Geneva, Switzerland. 2000.

3 Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-96.

4 Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999;282(16):1523-9.

5 Saab J, Salvatore SP. Evaluating the cause of death in obese individuals: a ten-year medical autopsy study. J Obes. 2015;695374.

6 厚生労働省健康局. 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. 2020 年 10 月. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf

7 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン. ライフサイエンス出版. 2022 年 12 月

8 The Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. New Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. Circ J. 2002;66(11):987-92.

9 Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. Scandinavian journal of gastroenterology. 1996;31(7):665-70.

10 Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20.

11 Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276(5):R1541-4.

12 Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4382-9.