



日本標準商品分類番号	872499
承認番号	23000AMX00443000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

2型糖尿病治療剤

劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

オゼンピック® 皮下注2mg OZEMPIC®

持続性GLP-1受容体作動薬
セマグルチド(遺伝子組換え)

貯 法：凍結を避け、2~8°Cに遮光して保存する。
有効期間：製造後36ヵ月
注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
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。]

【組成・性状】

1筒(1.5mL)

容量		1.5mL
有効成分	セマグルチド(遺伝子組換え)	2.01mg
添加物	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
	水酸化ナトリウム塩酸	適量 適量
剤形・性状	注射剤 無色~ほぼ無色の液である。	
pH		7.10~7.70
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		約1

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

【効能又は効果】

2型糖尿病

【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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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。[「2. 重要な基本的注意」(13)の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者[十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 膵炎の既往歴のある患者(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照)
- (3) インスリン製剤又はスルホニルウレア剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照)。]
- (4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」、「【薬物動態】」の項参照)

(5) 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。]

- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 2) 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
- 3) 激しい筋肉運動
- 4) 過度のアルコール摂取者

2. 重要な基本的注意

- (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 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。([【薬物動態】」の項参照)
- (7) 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。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ので、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。(「3. 相互作用」、「4. 副作用」、「【臨床成績】」の項参照)
- (8) 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。(「4. 副作用」の項参照)
- (9) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。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。
- (10) 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。

- (11)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。(「10. その他の注意」の項参照)
- (12)本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている使用説明書を必ず読むよう指導すること。
- (13)本剤は週1回、同一曜日に投与する薬剤である。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。
- (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。

3. 相互作用

【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	糖尿病用薬との併用時には、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。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。(「4. 副作用」の項参照)	血糖降下作用が増強される。

4. 副作用

日本人が参加した第Ⅲ相臨床試験(併合データ)¹⁾⁻⁵⁾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(臨床検査値異常を含む)が認められた。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%)及び便秘129例(6.4%)であった(承認時)。

(1)重大な副作用

- 低血糖:**低血糖及び低血糖症状(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、知覚異常等)があらわれることがある。特にインスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用した場合には、多く発現することが報告されている(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「臨床成績」の項参照)。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通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。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慎重に投与すること。
- 急性膵炎:**急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。

(2)その他の副作用

副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用発現頻度			
	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退			
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	味覚異常
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	
肝胆道系障害				胆石症
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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「1. 慎重投与」、「薬物動態」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦、妊娠している可能性のある女性、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。[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⁶⁾、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⁷⁾、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^{8),9)})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。]
- 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状:過量投与により、最も多く報告された副作用は悪心であった。

9. 適用上の注意

薬剤投与時の注意

(1)投与時

- 本剤はJIS T 3226-2に適合する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。]
- 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。
- 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位

本皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2~3cm離すこと。

(3)投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4)その他

- 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。
- 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。]

10. その他の注意

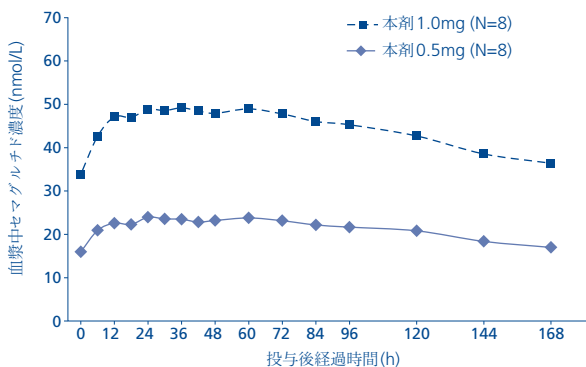
- (1) ラット¹⁰⁾及びマウス¹¹⁾における2年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量(最大臨床用量でのAUC比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約1.3倍)で、甲状腺C細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。
- (2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。

【薬物動態】

1. 健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態¹²⁾

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。

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 _{0-168h} (nmol・h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^(b) (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
0.5mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0mg	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、Vz/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. 吸収(日本人及び外国人での成績)

外国人健康成人10例に本剤0.5mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった¹³⁾。

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、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。

3. 分布(in vitro試験)

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^{14),15)}。

4. 代謝(外国人での成績及びin vitro試験)

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¹⁶⁾。

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)^{17),18)}。

5. 排泄(外国人での成績及びin vitro試験)

³Hでラベル化した本剤0.5mgを外国人健康男性被験者7例に単回皮下投与した結果、最大56日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は53.0%及び18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は3.12%であった¹⁶⁾。

また、本剤は、ヒトトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2)に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった(in vitro試験)¹⁹⁾。

6. 高齢者における薬物動態(日本人及び外国人での成績)

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。

* 7. 腎機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)¹⁴⁾

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:Ccr 50超~80mL/min)	0.99 [0.85;1.16]	0.90 [0.73;1.11]
中等度/正常 (中等度:Ccr 30超~50mL/min)	1.07 [0.91;1.27]	0.79 [0.64;0.99]
重度/正常 (重度:Ccr 30mL/min以下)	1.13 [0.97;1.32]	0.86 [0.70;1.06]
末期/正常 (末期:血液透析を必要とする被験者)	1.10 [0.94;1.28]	0.82 [0.66;1.01]

被験者数: 正常14例、軽度10例、中等度11例、重度10例、末期9例

注: 比の推定値及び95%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

* 8. 肝機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)¹⁵⁾

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

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。

9. 薬物相互作用(外国人での成績)²⁰⁾⁻²²⁾

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

経口薬	用量 ^a mg	対象	N	AUC ^b 比 ^c [90%信頼区間]	C _{max} 比 ^c [90%信頼区間]	t _{max} 差 ^d [90%信頼区間]
メトホルミン	500	健康被験者	22	1.03 [0.96;1.11]	0.90 [0.83;0.98]	0.50 [-0.38;1.25]
S-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.05 [0.99;1.11]	0.91 [0.85;0.98]	2.00 [1.25;2.75]
R-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.04 [0.98;1.10]	0.93 [0.87;1.00]	1.75 [0.88;2.50]
ジゴキシリン	0.5	健康被験者	26	1.02 [0.97;1.08]	0.93 [0.84;1.03]	0.25 [0.00;0.25]
アトルバスタチン	40	健康被験者	26	1.02 [0.93;1.12]	0.62 [0.47;0.82]	1.75 [1.00;2.50]
エチニルエストラジオール	0.03	2型糖尿病患者	37	1.11 [1.06;1.15]	1.04 [0.98;1.10]	0.50 [0.00;0.50]
レボノルゲストレル	0.15	2型糖尿病患者	40	1.20 [1.15;1.26]	1.05 [0.99;1.12]	0.50 [0.25;0.75]
パラセタモール(アセトアミノフェン)	1500	肥満被験者	28	0.94 [0.88;1.01]	0.77 [0.67;0.88]	0.25 [0.13;0.25]

注: a. 本剤: 開始用量は0.25mg。1.0mgの維持用量へは、0.25mgを4回、0.5mgを4回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤1.0mgを4回投与した後に評価した。併用薬: ワルファリン、ジゴキシリン、アトルバスタチン及びパラセタモールは単回投与、メトホルミン(1日2回、3.5日)、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル(いずれも1日1回、8日)は反復投与。

b. AUC_{0-12h}: メトホルミン、AUC_{0-168h}: S-及びR-ワルファリン、AUC_{0-120h}: ジゴキシリン、AUC_{0-72h}: アトルバスタチン、AUC_{0-24h}: エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、AUC_{0-5h}: パラセタモール

c. 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤併用時に対する本剤併用時の比

d. 中央値の差(h)(本剤併用時-本剤非併用時)

e. パラセタモールについては95%信頼区間

【臨床成績】

1. 単独療法: プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同治験)¹⁾

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388例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又はプラセボを週1回、30週間投与した〔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)〕。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。本剤0.5mg及び1.0mgの30週間投与により、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、下表参照)。

HbA1c(%)	本剤0.5 mg	本剤1.0 mg	プラセボ
ベースライン ^a	8.09±0.89 (128)	8.12±0.81 (130)	7.95±0.85 (129)
投与後30週までの変化量 ^a	-1.56±1.02 (102)	-1.73±1.15 (104)	-0.15±0.94 (84)
群差(本剤-プラセボ) ^b [95%信頼区間]	-1.43 [-1.71;-1.15]	-1.53 [-1.81;-1.25]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: 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²⁾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、実薬対照二重盲検比較試験 (国際共同治験)²⁾

2型糖尿病患者1231例を対象に無作為割り付けを行い、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0.5mg群:409例(日本人:48例)、本剤1.0mg群:409例(日本人:43例)、シタグリブチン群:407例(日本人:49例)〕。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%)(下表参照)。

HbA1c(%)	本剤0.5 mg	本剤1.0 mg	シタグリブチン 100mg
ベースライン ^a	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 ^a	-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) ^b [95%信頼区間]	-0.77 [-0.92;-0.62]	-1.06 [-1.21;-0.91]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: 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0.5 mg	本剤1.0 mg	シタグリブチン 100mg
ベースライン ^a	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 ^a	-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) ^b [95%信頼区間]	-1.29 [-1.64;-0.93]	-1.52 [-1.90;-1.15]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

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、プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同治験)³⁾

Basalインスリンの単独療法又はBasalインスリンとメト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397例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又はプラセボを週1回、30週間追加投与した〔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)〕。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。

本剤0.5mg及び1.0mgの30週間投与により、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、下表参照)。

HbA1c(%)	本剤0.5 mg	本剤1.0 mg	プラセボ
ベースライン ^a	8.36±0.83 (132)	8.31±0.82 (131)	8.42±0.88 (133)
投与後30週までの変化量 ^a	-1.46±1.08 (111)	-1.87±0.91 (108)	-0.19±1.07 (94)
群差(本剤-プラセボ) ^b [95%信頼区間]	-1.35 [-1.61;-1.10]	-1.75 [-2.01;-1.50]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: MMRMによる推定値

重大な低血糖は、セマグルチド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: 実薬対照非盲検比較試験 (日本人での成績)⁴⁾

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例を対象に無作為割り付けを行い、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、30週間投与した〔本剤0.5mg群:103例、本剤1.0mg群:102例、シタグリブチン群:103例)〕。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。本試験の結果を下表に示す。

HbA1c(%)	本剤0.5 mg	本剤1.0 mg	シタグリブチン 100mg
ベースライン ^a	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 ^a	-1.93±0.97 (98)	-2.14±1.00 (87)	-0.83±0.82 (95)
群差(本剤-シタグリブチン) ^b [95%信頼区間]	-1.13 [-1.32;-0.94]	-1.44 [-1.63;-1.24]	-

a: 平均±標準偏差(症例数)、b: 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)、シタグリブチン群で0.0±0.29kg(ベースラインの平均:69.4kg)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)症候性低血糖は、本剤1.0mg群で1例1件報告された。

5. 非盲検長期(56週間)安全性試験 (日本人での成績)⁵⁾

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601例を対象に無作為割り付けを行い、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0.5mg群:239例、本剤1.0mg群:241例、追加の経口糖尿病薬群:120例)〕。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。本剤群における結果を下表に示す。

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±標準偏差(症例数)

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。

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

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

2. 薬理作用

ヒトでの薬力学的作用の評価は、特記する場合を除き、すべて本剤1.0mgの週1回12週間(用量漸増期間を含む)皮下投与後の定常状態において行われた。

(1) 血糖降下作用

本剤の投与により、糖尿病db/dbマウス(1日1回28日間反復投与)で溶媒対照群と比較し血糖値が低下した²³⁾。

外国人2型糖尿病患者において、本剤の投与によりグルコース濃度依存的にインスリン分泌が促進及びグルカゴン分泌が抑制され、血中グルコース濃度はプラセボと比較して低下した²⁴⁾。

外国人2型糖尿病患者に本剤1.0mgを週1回13週間(用量漸増期間を含む)皮下投与した結果、最終投与後1週間における空腹時血糖値はプラセボと比較して低く、血糖降下作用は1週間後においても持続していた²⁵⁾。

(2) グルコース応答性インスリン分泌

灌流ラット膵臓を用いた*in vitro*試験²⁶⁾及びミニブタを用いた*in vivo*高血糖クランプ試験²⁷⁾において、本剤はインスリン分泌を刺激した。

外国人2型糖尿病患者に本剤を投与した結果、静脈内グルコース急速注入後のインスリンの第1相分泌(グルコース投与直後から10分後)及び第2相分泌(グルコース投与10分後から120分後)反応は、プラセボと比較して増加した²⁴⁾。

(3) グルカゴン分泌

外国人2型糖尿病患者において、本剤投与により、プラセボと比較して空腹時グルカゴン濃度及び食後のグルカゴン分泌反応が低下した²⁴⁾。

(4) 胃内容排出

外国人肥満被験者において、バラセタモール(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、本剤投与により食後早期の胃内容排出が遅延した(【薬物動態】、「9. 薬物相互作用(外国人での成績)」の項参照²²⁾)。

【有効成分に関する理化学的知見】

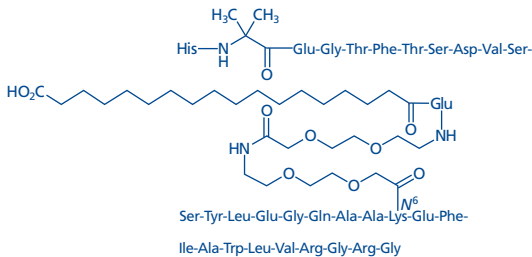
一般名: セマグルチド(遺伝子組換え)[命名法:JAN]

(Semaglutide (Genetical Recombination)[命名法:JAN])

分子式: C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₅₉

分子量: 4113.58

* 構造式:



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

【取扱い上の注意】

- (1) 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。
- (2) 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。

【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。

【包装】

1筒1.5mL: 1本

*【主要文献】

- 1) Sorli C., et al.:Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251-260
- 2) Ahrén B., et al.:Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341-354
- 3) 第III相臨床試験(NN9535-3627)(社内資料)
- 4) Seino Y., et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20(2):378-388
- 5) Kaku K., et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1202-1212
- 6) Combined fertility and embryo-foetal development study in rats (NN207361)(社内資料)
- 7) Embryo-foetal development study in rabbits (NN207360)(社内資料)
- 8) Embryo-foetal development study in cynomolgus monkeys (NN208486)(社内資料)
- 9) Embryo-foetal and pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys (NN210061)(社内資料)
- 10) 104-week subcutaneous carcinogenicity study in rats (NN207363)(社内資料)
- 11) 104-week subcutaneous carcinogenicity study in mice (NN207362)(社内資料)
- 12) Ikushima I., et al.:Adv Ther. 2018;35(4):531-544
- 13) 第I相臨床試験 (NN9535-3687)(社内資料)
- 14) Marbury T.C., et al.:Clin Pharmacokinet. 2017;56(11):1381-1390
- 15) Jensen L., et al.:Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):996-1005
- 16) Jensen L., et al.:Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41
- 17) *In vitro* evaluation of semaglutide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. (NN215048)(社内資料)
- 18) *In vitro* evaluation of semaglutide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in cryopreserved human hepatocytes. (NN214196)(社内資料)
- 19) *In vitro* evaluation of semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 transporters. (NN215026)(社内資料)
- 20) Kapitza C., et al.:J Clin Pharmacol. 2015;55(5):497-504
- 21) Hausner H., et al.:Clin Pharmacokinet. 2017;56(11):1391-1401
- 22) Blundell J., et al.:Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1242-1251
- 23) Four weeks dose response study in db/db mice of the GLP-1 analogue semaglutide with regard to its effects on blood glucose, food intake, body weight and beta-cell function and mass. (MmLa070620)(社内資料)
- 24) Kapitza C., et al.:Diabetologia. 2017;60(8):1390-1399
- 25) 第I相臨床試験(NN9535-3684)(社内資料)
- 26) Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to semaglutide. (JStu050701)(社内資料)
- 27) Duration of action of pharmacodynamic effect on insulin secretion in minipigs. (BidR050301)(社内資料)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボノルディスクファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

オゼンピック®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

長期投与に関する注意

本剤は新医薬品であるため、療養担当規則(保険医療機関及び保険医療担当療養規則)に基づき、薬価収載日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過していないものについては最低限14日に1回、来院するよう患者及び家族に指導し、徹底させること。

