

# オゼンピック皮下注 2mg に関する資料

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

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## オゼンピック皮下注 2mg

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
図目次 .....	3
略語一覧 .....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯 .....	5
1.5.1.1 グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) .....	5
1.5.2 セマグルチド（皮下注射製剤）の開発の経緯 .....	6
1.5.2.1 物理的・化学的・製剤学的性質及び製剤化の開発 .....	6
1.5.2.1.1 セマグルチド .....	6
1.5.2.1.2 物理的・化学的・製剤学的性質 .....	6
1.5.2.1.3 製剤 .....	8
1.5.2.2 非臨床開発の経緯 .....	8
1.5.2.2.1 薬理 .....	9
1.5.2.2.2 薬物動態 .....	9
1.5.2.2.3 毒性 .....	10
1.5.2.3 臨床開発の経緯 .....	11
1.5.2.3.1 グローバル臨床開発プログラム .....	11
1.5.2.3.2 日本における開発の経緯 .....	12
1.5.2.3.2.1 3633 試験（第 1 相：臨床薬理試験；英国） .....	13
1.5.2.3.2.2 用量設定試験 .....	13
1.5.2.3.2.3 規制当局との協議： ██████████ 相談 .....	13
1.5.2.3.2.4 3634 試験（第 1 相：臨床薬理試験） .....	14
1.5.2.3.2.5 3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験（第 3a 相：有効性及び安全性試験） .....	15
1.5.2.3.2.6 規制当局との協議： ██████████ 相談 .....	15
1.5.2.3.2.7 進行中の臨床試験（国内） .....	16
1.5.2.3.2.8 承認申請臨床データパッケージ .....	16
1.5.3 特徴及び有用性 .....	17
1.5.4 申請する製剤、効能又は効果（案）、用法及び用量（案） .....	21
別添 A : 開発の経緯図 .....	22
参考文献 .....	23

## 図目次

	ページ
図 1.5.2-1 セマグルチドの化学構造 .....	6
図 1.5.2-2 グローバル臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の概要 .....	12

## 略語一覧

$\alpha$ -GI	$\alpha$ -glucosidase inhibitor ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬)
ADO	dioxaoctanoic acid (8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸)
BMI	body mass index (体容量指数)
CNS	central nervous system (中枢神経系)
CV	cardiovascular (心血管)
CVOT	cardiovascular outcomes trial (心血管アウトカム試験)
CYP	cytochrome P450 (チトクローム P450)
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチジルペプチダーゼ 4)
EFD	embryo-foetal development (胚・胎児発生)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EU	European Union (欧州連合)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GLP	good laboratory practice (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)
GLP-1	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HbA <sub>1c</sub>	glycosylated haemoglobin (グリコヘモグロビン)
ICH	International Conference on Harmonisation (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry (液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析)
LOCI	luminescence oxygen channelling immunoassay (蛍光酸素チャネリング免疫測定)
MACE	major adverse cardiovascular event (主要な心血管イベント)
NASH	non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪肝炎)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
PPND	pre- and postnatal development (出生前及び出生後の発生)
PPQ	process performance qualification (工程能適格性確認)
SGLT-2	sodium-dependent glucose transporter two (ナトリウム-グルコース共役輸送体 2)
SU	sulfonylurea (スルホニルウレア薬)
TZD	thiazolidinediones (チアゾリジン薬)

## 1.5.1 起原又は発見の経緯

### 1.5.1.1 グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、また脳内で産生される神経ペプチドである。このホルモンはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するとともに膵島のグルカゴン分泌を抑制する<sup>1,2</sup>。2 型糖尿病患者では内因性インクレチン [GLP-1 及びその他のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) ] に対する反応性が低下するが、生理的濃度を上回る量の GLP-1 を投与すると血糖降下作用が示される<sup>3</sup>。生体内 GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は、満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することによりエネルギー摂取量を減少させ、体重を減少させる<sup>4,5</sup>。このエネルギー摂取量の減少機序は多く研究されており、視床下部 (食事摂取量の低下につながる満腹感及び食欲の制御を司る領域) に発現する GLP-1 受容体が関与していると考えられている<sup>6,7,8</sup>。

GLP-1 受容体は膵臓や視床下部だけでなく心臓、血管、免疫系の細胞、及び腎臓にも発現しており、このことから心血管系及び細小血管系における作用についても GLP-1 受容体が介在している可能性がある<sup>9</sup>。マウスを使用したモデルでは、GLP-1 受容体作動薬の心臓保護作用が認められ、アテローム性動脈硬化の改善、プラーク安定性の強化及び血小板機能の減弱がみられた<sup>10,11,12,13</sup>。2016 年には空腹時血糖値の低下、2 型糖尿病発症リスクの軽減、及び冠動脈系心疾患の保護に関与するヒト GLP-1 受容体の遺伝子多様体が同定された<sup>14</sup>。ヒトにおいて GLP-1 受容体作動薬は収縮期血圧を低下させ、脈拍数を増加させるが<sup>15,16</sup>、2016 年に公表されたデータでは臨床試験において 3 年間の投与によって心血管アウトカムの改善がみられた<sup>17</sup>。以上のことから、GLP-1 受容体作動薬を用いて GLP-1 受容体を活性化することにより心血管リスクが低下する可能性があることが示唆された。

GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は 2 型糖尿病治療での血糖コントロール及び体重減少をターゲットとしている。また、心血管リスク低下も治療ターゲットとなる可能性がある。生体内 GLP-1 は消失半減期が短い (静脈内投与後 1.5 分未満) ため治療の選択肢として望ましいとは言えない。GLP-1 が持つ治療上の潜在能力を十分に発揮させるためには、薬物動態及び薬力学的作用の持続性が必要となる。

臨床で使用されている持続性を有する GLP-1 受容体作動薬の例として、ノボ ノルディスク社が 1 日 1 回皮下投与製剤として開発したリラグルチドがある。リラグルチドは国内外で 2 型糖尿病治療及び体重管理 (国内未承認) のための薬剤として承認され、Victoza<sup>®</sup> (ビクトーザ<sup>®</sup>) 及び Saxenda<sup>®</sup> の名称で販売されている。

## 1.5.2 セマグルチド（皮下注射製剤）の開発の経緯

セマグルチド（皮下注射製剤）（以下、セマグルチド）の開発の経緯図〔品質、非臨床、臨床（評価資料及び国内で実施中の第3b相臨床試験）〕を別添A：開発の経緯図に示す。

### 1.5.2.1 物理的・化学的・製剤学的性質及び製剤化の開発

#### 1.5.2.1.1 セマグルチド

セマグルチド（遺伝子組換え）は酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）の遺伝子組換えDNA技術及び化学修飾を用いて製造される。

セマグルチドは26位のリジン残基のε-アミノ基が(S)-22,40-ジカルボキシ-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-9,18,23-トリアザテトラコンタン-1-オイル側鎖に置換された Aib8, Arg34-GLP-1(7-37)アナログである。本側鎖は2つの8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸（ADO）リンカー、1つのγ-グルタミン酸（Glu）及び1つの脂肪二酸（1,18-オクタデカン二酸）からなる。

セマグルチドの化学構造を [図 1.5.2-1](#) に示す。

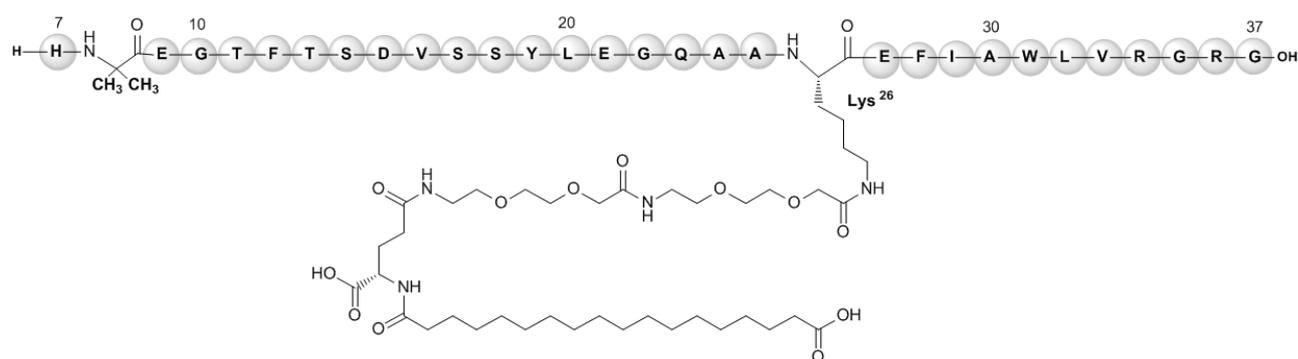


図 1.5.2-1 セマグルチドの化学構造

#### 1.5.2.1.2 物理的・化学的・製剤学的性質

セマグルチドは、週1回投与により用いられるヒトGLP-1アナログであり、その構造はリラグルチドに類似している。セマグルチドの持続化のメカニズムは、主に26位のリジンに結合した長鎖脂肪酸由来の化学構造によって促進されるアルブミン結合によるものである。分子内の特異的修飾は次のとおりである<sup>18</sup>：1) ジペプチジルペプチターゼ-4（DPP-4）に対する安定性をさらに向上させるためのペプチド骨格内8位のアミノ酸の修飾（アラニンから2-アミノイソ酪酸）、及び配列中のリジンの数を1個のみとするための34位のリジンのアルギニンへの置換、2) 26位のリジンと脂肪酸が結合しているγ-グルタミン酸との間に存在する高分子親水性リンカー、3) 末端酸基を有するオクタデカン二酸。これ

らのうち後者2つの修飾はアルブミン結合の増強に寄与し、血漿中セマグルチドの分解を遅延させ、結果的に腎クリアランスを低下させる。血漿における分解の遅延、腎クリアランスの低下に加え、皮下組織からの吸収の遅延も半減期が約1週間まで延長されたことに関連しており、これらによりセマグルチドを週1回皮下投与に適したものにしている。

開発過程において、セマグルチド原薬の製造工程の変更が行われた。製造工程は[ ]工程（初期の第1相及び第2相臨床試験用）から、酵母によるペプチド主要部の発現、その後の化学修飾工程（以下、「遺伝子組換え工程」という）に変更した。

遺伝子組換え工程は第3相臨床試験及び臨床薬理試験のセマグルチド原薬製造に用いた。遺伝子組換え工程はその後パイロットスケール施設から実生産スケール施設へと変更した。これらの変更は、実生産に適し、より頑健な製造工程とするために導入した。

開発中のセマグルチド原薬の生産は[ ]で実施した。[ ]と記述する[ ]は[ ]工程の[ ]、[ ]と記述する[ ]は遺伝子組換え工程の[ ]である。[ ]工程（[ ]）と遺伝子組換え工程（[ ]）で製造したセマグルチド原薬を比較するため、包括的な同等性/同質性試験を実施した。特性解析、不純物プロファイル、バッチ出荷結果及び安定性試験による比較により、セマグルチド原薬の同等性/同質性が実証された。これらの試験は、非臨床試験ならびに第1相、第2相及び第3相臨床試験で用いた両製造工程について、代表的なセマグルチド原薬バッチを用いて実施した。また、不純物プロファイルは13週間非臨床比較毒性試験（試験番号：210195）で確認し、[ ]及び遺伝子組換え工程のセマグルチド原薬の同等性/同質性を生物学的な同等性/同質性試験（NN9535-4010）で確認した。

開発中に実施した同等性/同質性試験により、セマグルチドの理論的な想定構造及び物理的・化学的特性が確認された。第3相臨床試験で製造し、市販製剤に用いるセマグルチド原薬は、初期の第1相及び第2相臨床試験、非臨床試験に用いたバッチと比較して、全体的な純度が向上した。製造[ ]で導入した製造施設への変更でセマグルチド原薬の不純物プロファイルの変化や新たな不純物が認められることはなかった。なお、[ ]と市販製剤用の工程間で、製造工程に変更は導入されていない。

[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]のセマグルチド原薬の安定性試験により、安定性プロファイルは同等であり、セマグルチド原薬は $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で最長60箇月の保管でも極めて安定であることが示された。

長期保存条件による原薬の安定性試験を継続中である。

- 遺伝子組換え工程で生産されたパイロットスケール3バッチ及び実生産スケール3バッチの正式な安定性試験
- 実生産スケール4バッチの工程能適格性確認（PPQ）安定性試験

また、■■■■工程によって製造したパイロットスケール 4 バッチの予備安定性試験データが得られている（試験終了）。

長期保存条件で保存する場合に予定する 60 箇月の有効期間を確立するために、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ の長期保存条件及び  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ の加速条件で安定性試験を継続中である。

### 1.5.2.1.3 製剤

市販予定製剤であるセマグルチド注射用 1.34 mg/mL 製剤（以下、「セマグルチド製剤」という）は、有効成分としてセマグルチド（遺伝子組換え）を含有する無色～ほぼ無色の澄明な液であり、皮下注射用である。セマグルチド製剤は 1.5 mL のカートリッジに充てん後、セマグルチド用 PDS290 ペン型注入器に組込まれた製剤であり、0.25 mg、0.5 mg 及び 1.0 mg の用量を投与可能である。

GLP-1 アナログ製剤に関するこれまでの知識等を基に、物理的安定性、化学的安定性及び抗菌性保存効力の特性に基づいてセマグルチド製剤の開発研究を行った。

原薬の濃度及び原薬製造方法の■■■■工程から遺伝子組換え工程への変更を除き、臨床開発中にセマグルチド製剤の組成に変更はなかった。

セマグルチド製剤に用いた添加剤はすべて医薬品品質の公知の医薬品添加物で、承認医薬品に一般に使用されている。

セマグルチド製剤の製造工程が実生産スケールにおいて要求される品質の製剤を一貫して再現よく製造できることを確認するために、プロセス・バリデーションを実施した。

セマグルチド製剤の有効期間を  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で 36 箇月と設定するため、パイロットスケールバッチ（■■■■ L）合計 6 バッチを用いて正式な長期保存試験（ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で 36 箇月）及び加速試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ で 6 箇月）を行い、これらの試験は終了している。さらに、実生産スケール（■■■■ L）のセマグルチド製剤の PPQ 用 3 バッチを用いて、同様の安定性試験プログラムを継続中である。

### 1.5.2.2 非臨床開発の経緯

臨床試験開始にあたり必要なデータを取得するための非臨床試験を 2006 年から開始した。

セマグルチドの非臨床安全性試験プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン-M3 (R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」（2009 年 12 月）及び ICH-S6 (R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2011 年 6 月）に準拠した。

すべての重要な非臨床安全性試験は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）の原則に準拠し実施した。

なお、開発期間を通じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、カナダ保健省及び欧州連合の各国の規制当局に相談を行い、助言を得た。

#### 1.5.2.2.1 薬理

薬理試験において、セマグルチドはヒトでの週1回投与に適した作用持続時間の延長が示された。複数の動物モデルにおいて、セマグルチド投与により血糖降下及び体重減少が認められた。GLP-1受容体作動薬の薬理メカニズムは文献に詳細に記載されており、膵臓GLP-1受容体を介したインスリン濃度の上昇及びグルカゴン濃度の低下を通じて血中グルコースを低下させること、ならびに満腹感の増強及び空腹感の減弱を介してカロリー摂取を低下させ、体脂肪を減少させることである。心血管及び微小血管組織の両方に対するGLP-1受容体作動薬の有効性を支持する報告が発表されてきている。また、本申請で提出したセマグルチドの試験報告書には、心血管における抗アテローム性動脈硬化症及び抗炎症作用が示されており、これらがセマグルチドの心血管アウトカム試験（CVOT）で観察された主要な心血管イベント（MACE）のリスク低減に関する機序として考えられた。

セマグルチドの中樞神経系（CNS）、心血管系、呼吸器系及び腎機能に及ぼす影響を検討するための一連の安全性薬理試験を実施したが、ヒトにおける安全性上の懸念は認められなかった。

#### 1.5.2.2.2 薬物動態

薬物動態試験から、セマグルチドは評価したいずれの動物種においても、期待どおり長時間の血漿中半減期を有することが確認された。セマグルチドの皮下投与部位からの吸収は良好であり、バイオアベイラビリティは高かった（>85%）。いずれの動物種及びヒトでもセマグルチドのタンパク結合率は高く（>99%）、アルブミンが主要な結合成分であった。分布容積はアルブミンの細胞外分布量に相当し、このことからセマグルチドがアルブミンと同程度に末梢組織に分布することが示された。セマグルチドの薬物動態は用量比例性を示し、性差は認められなかった。

セマグルチドはペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の連続的 $\beta$ 酸化により代謝され、親水性リンカーの未変化体は尿中に排泄された。

セマグルチドは、*in vitro* でチトクローム P450（CYP）酵素活性及びトランスポーターを阻害又は誘導せず、臨床的に意味のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

### 1.5.2.2.3 毒性

#### 一般毒性、がん原性及び遺伝毒性：

ラット及びカニクイザルに対しそれぞれ最長 26 週間及び 52 週間まで皮下投与を行い、セマグルチドの一般毒性を評価した。また、マウス及びラットに対し 2 年間皮下投与を行い、がん原性を評価した。

セマグルチドの一般毒性試験及びがん原性試験では、GLP-1 受容体の活性化を介した薬理作用に基づく、摂餌量の減少及び体重増加抑制による直接的又は二次的なものと考えられる影響が認められた。予想どおり、セマグルチドはげっ歯類において甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍性病変を誘発した。げっ歯類で認められた C 細胞の変化は GLP-1 受容体作動薬のクラス効果であり、げっ歯類における C 細胞の変化がヒトで生じる可能性は低いと考えられる。その他に臨床的に重要と考えられるセマグルチドに関連した影響は認められなかった。

また、標準的な組み合わせの遺伝毒性試験において、セマグルチドの遺伝毒性誘発性は認められなかった。

#### 生殖発生毒性：

セマグルチドが生殖能、胚・胎児発生（EFD）ならびに出生前及び出生後の発生（PPND）に及ぼす影響を、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いて検討した。

生殖毒性試験において、雄の生殖能に及ぼす影響は認められなかったが、雌性ラットでは性周期が延長し、黄体数減少に伴う着床数及び同腹児数への影響が誘発された。これらの影響は体重に及ぼすセマグルチドの薬理作用による二次的な適応反応と考えられた。セマグルチドの胎盤移行性はラット及びウサギで認められ、ラットでは乳汁に低濃度のセマグルチドが検出された。

セマグルチドは、ラット胚の器官形成期に、GLP-1 受容体を介した反転卵黄囊胎盤の機能不全を誘発することにより、ラットの EFD に有害影響を及ぼした。卵黄囊の解剖学的構造及び機能に種差があること、カニクイザルでは GLP-1 受容体の発現が認められないことから、このメカニズムがヒトに当てはまる可能性は低いものと考えられる。ウサギ及びサルでは、妊娠損失の増加及びラットで認められた所見とは異なる胎児異常の軽度増加が認められた。これらの所見は偶発的であるか、母動物の顕著な体重減少に関連したものか、これらの所見に対するヒトとの関連性を完全には否定できない。

#### 幼若動物毒性：

将来的なセマグルチドの小児適応開発のため、幼若ラットを用いた 11 週間反復投与毒性試験を実施した。その結果、成熟ラットを用いた一般毒性試験と同様の所見が認められた。また、セマグルチドは雌雄に対して性成熟の遅延を誘発したが、他の生殖能に関する評価項目において長期間にわたる影響は認められなかったことから、この所見は有害ではないものと考えられた。

**局所刺激性：**

セマグルチドの局所刺激性を、ブタを用いた局所刺激性試験ならびにラット及びカニクイザルを用いた一般毒性試験において評価した。その結果、軽微～軽度の炎症反応が認められたのみであり、投与部位局所における忍容性が良好であることが示唆された。

**1.5.2.3 臨床開発の経緯**

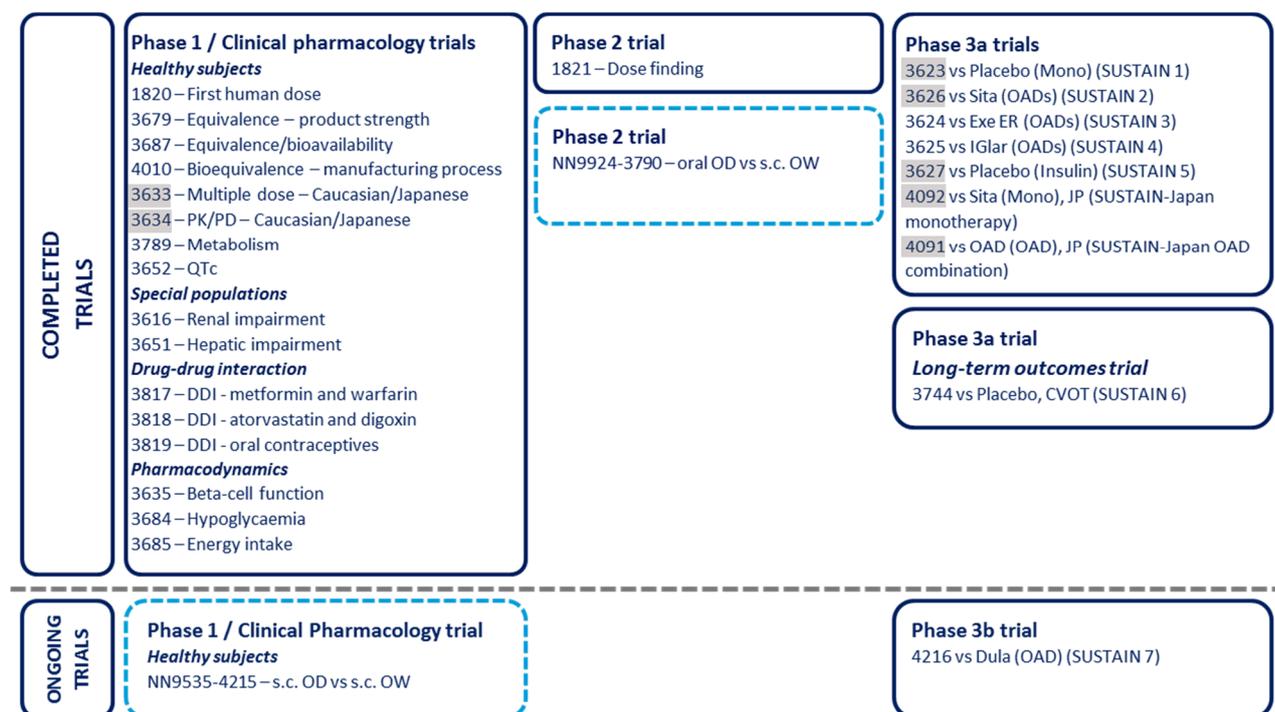
本書では、セマグルチド週 1 回皮下投与のプログラム (NN9535) を「セマグルチド開発プログラム」と記載する。セマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN9535 と固有の 4 桁の番号にて特定する (例：NN9535-3623)。簡潔にするため、本書では以下、臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。

**1.5.2.3.1 グローバル臨床開発プログラム**

セマグルチドの臨床開発は、2007 年に開始された (ヒトへの初回投与：1820 試験)。

新医薬品承認申請のための cut-off 時点 (2016 年 4 月 18 日) で、セマグルチドの皮下投与を検討した 25 試験が完了していた。これには臨床薬理試験が 16 試験、用量設定試験が 1 試験及び第 3a 相試験 (104 週間の CVOT を含む) が 8 試験含まれる (図 1.5.2-2)。また、セマグルチドの週 1 回皮下投与を検討する群を含む 2 つの臨床試験 (健康被験者を対象とした臨床薬理試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 3b 相試験) が、新医薬品承認申請のための cut-off 時点で実施中であった (図 1.5.2-2)。

グローバル臨床開発プログラムに含まれる 8 つの第 3a 相試験のうち、2 試験は国内試験 (4092 試験及び 4091 試験)、3 試験は日本人被験者が参加した国際共同治験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) であった。また、グローバル臨床開発プログラムに含まれる 16 の臨床薬理試験のうち 2 試験 (3633 試験及び 3634 試験) に日本人被験者が参加した。これらの日本人被験者が参加した試験については、図 1.5.2-2 において灰色で示している。日本における開発経緯については、1.5.2.3.2 に示す。



**Notes:** Semaglutide s.c. OW trials (solid dark blue); Supportive data trials comparing different administration routes and dosing intervals of semaglutide (dashed light blue). Data from the supportive data trials were relevant for the safety evaluation in Module 2.7.4, but not for the efficacy evaluation in this document. For the phase 3a trials, background anti-hyperglycaemic treatments are indicated in parentheses. Trials including Japanese patients are highlighted in grey. **Abbreviations:** CVOT: cardiovascular outcomes trial; DDI: drug-drug interaction; Dula: dulaglutide; Exe ER: exenatide extended release; IGlax: insulin glargine; JP: Japanese; Mono: monotherapy; OADs: oral antidiabetics; OD: once-daily; OW: once-weekly; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic; s.c.: subcutaneous; Sita: sitagliptin

図 1.5.2-2 グローバル臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の概要

ノボ ノルディスク社は、欧州及び米国では 2016 年 12 月に、上述の臨床開発プログラムにより本剤の新医薬品承認申請／販売認可申請を行った。

### 1.5.2.3.2 日本における開発の経緯

日本における臨床開発（最初の臨床試験）は、2013 年に開始された（3626 試験；[1.5.2.3.2.5](#) 項参照）。

日本における臨床開発プログラムは、適用されるガイドラインを満たし、かつグローバルデータと合わせて承認を得るために必要な日本人データが得られるように計画された。

#### 1.5.2.3.2.1 3633 試験（第 1 相：臨床薬理試験；英国）

3633 試験（2009 年 2 月～2009 年 10 月）は、健康日本人及びコーカシアン被験者を対象とした反復投与試験であり、国内で臨床試験を開始する前に英国で実施された。当該試験において、本剤（5 用量：セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg 及び 1.2 mg）の反復皮下投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを検討した。

本試験において安全上の問題は認められず、安全性及び忍容性プロファイルは、コーカシアン及び日本人被験者で同様と考えられた。薬物動態特性において、コーカシアン及び日本人被験者間で差異はみられなかった。さらに、血糖コントロールの決定因子（グルコース、インスリン及びグルカゴン）及び体重における治療効果は、コーカシアン及び日本人被験者間で同様であった。

上述の 3633 試験の結果から、その後の臨床試験において日本人及びコーカシアン被験者間で異なる用量を設定する必要性は示唆されなかった。

#### 1.5.2.3.2.2 用量設定試験

第 3a 相プログラムで使用した用量の選択にあたっては、非日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施された第 2 相用量設定試験（1821 試験；2008 年 6 月～2009 年 2 月）のデータに基づき決定した。用量は、以下に示した事前規定された基準に従って選択された：1) 一番低い用量は、HbA1c のベースラインからの変化量がプラセボと比較して 0.5%以上優れていること、2) 投与を完了した被験者のデータに基づいて、2 つの用量は血糖コントロールにおいて臨床的に意味のある違い（HbA1c 変化量で 0.3%以上）が示せること、3) 両用量ともに忍容性が良好であること。

試験結果及びモデルにより推定された結果から、セマグルチド 1.0 mg が最も優れた HbA1c への作用を有することが予測された。これらの予測された反応に基づくと、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg が事前規定した基準を満たすと考えられ、第 3a 相プログラムにおいて両用量をさらに検討することが支持された。これに基づき、グローバル第 3a 相プログラムではセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を検討した。

体重は民族間で違いがあることがよく知られた内因性民族的要因であるため、用量選択にあたっては、日本人及びコーカシアン患者における体重の違いの影響を検討した。この検討で、日本人集団に対して異なる用量を設定する必要性は示唆されなかった。よって、日本人集団においてもセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いることができると結論づけた（Module 2.7.3.4.1 参照）。

#### 1.5.2.3.2.3 規制当局との協議： ██████████ 相談

3633 試験の終了後、それまでに得られた試験結果 [██████████ 試験が 5 試験（██████████ 試験、██████████ 試験、██████████ 試験、██████████ 試験及び ██████████ 試験）及び ██████████ 試験が 1 試験（██████████ 試験）；[図 1.5.2-2](#) 参照] を用いて、██████████ 年 ██████████ 月 ██████████ 日に ██████████ 相談を行った。本相談では、██████████

■■■■■に関して、■■■■■について、また、ICH-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」<sup>19</sup>及び「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（以下、経口糖尿病薬ガイドライン）<sup>20</sup>に基づいて■■■■■について相談した。さらに、■■■■■及び■■■■■についても確認した。

本相談において、PMDA から、■■■■■

■■■■■が示された。また、■■■■■

■■■■■との意見が示された。

この他に■■■■■

■■■■■について得られた助言については、試験デザインに反映し、第 3 相臨床試験を開始した。なお、■■■■■

■■■■■との見解を得た。

また、■■■■■

■■■■■との助言を得た。さら

に、■■■■■

■■■■■との意見が示された。

相談の詳細については、[Module 1.13.2.1](#) を参照のこと。

#### 1.5.2.3.2.4 3634 試験（第 1 相：臨床薬理試験）

3633 試験の終了後、当該試験を含む開発初期の試験で用いられたセマグルチドのバイオアナリシスである蛍光酵素チャンネルリング免疫測定法（LOCI 法）の測定値が、マトリックス効果の影響を受けたことが判明した。すなわち、セマグルチドの血漿中濃度の測定値に影響があったことが判明した。よって、異なる測定法である液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法<sup>注</sup>）を用いた 3634 試験（2014 年 5 月～2014 年 10 月）を日本で実施した。本試験では、健康日本人及びコーカシアン被験者を対象に、用量漸増法を用いたセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の反復皮下投与後の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の評価を行った。

定常状態におけるセマグルチドの曝露量及び最高濃度は日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であり、予測されたとおり用量依存的に増加した。また、セマグルチドに関して新たな安全性又は忍容性の問題は認められず、全体的な安全性プロファイルは、日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。

注：その後の臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析のための採血を行った第 3a 相試験では、セマグルチドのバイオアナリシスには LC-MS/MS 法が使用された。

#### 1.5.2.3.2.5 3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験（第 3a 相：有効性及び安全性試験）

日本の開発プログラムでは、セマグルチドを用いた第 3a 相試験として、3 つの検証的試験（国際共同治験 3 試験：3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）及び 2 つの安全性試験（国内試験 2 試験：4092 試験及び 4091 試験）が実施された。第 3a 相試験で用いた投与量は 0.5 mg 及び 1.0 mg であり、投与期間は 30 週間又は 56 週間であった。

検証的試験においてセマグルチドの有効性及び安全性は、3623 試験（2014 年 2 月～2015 年 5 月）では薬物治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象にプラセボと、3626 試験（2013 年 12 月～2015 年 10 月）ではメトホルミン又はチアゾリジン薬（TZD）の単独療法あるいはその併用療法で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にシタグリプチンと、3627 試験（2014 年 12 月～2015 年 11 月）では 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の併用療法で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にプラセボとそれぞれ比較した。これらの国際共同治験に関しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（以下、国際共同治験ガイドライン）<sup>21</sup>に従って、日本人集団と全集団の有効性及び安全性における一貫性を検討した。その結果、日本人集団と全集団の有効性及び安全性における一貫性が確認された。

国内長期安全性試験である 4092 試験（2014 年 10 月～2015 年 11 月）では、2 型糖尿病患者を対象にセマグルチドの単独療法の安全性及び有効性をシタグリプチンの単独療法と比較した。また、4091 試験（2014 年 8 月～2016 年 2 月）では食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤〔スルホニルウレア薬（SU）、グリニド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）又は TZD〕による治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とし、セマグルチドの単独療法又は経口糖尿病薬 1 剤（SU、グリニド、 $\alpha$ -GI 又は TZD のいずれか）との併用療法の安全性及び有効性を、経口糖尿病薬の単独療法又は 2 剤併用療法と比較した。

結論として、日本人被験者が参加した 5 つのセマグルチドの第 3a 相臨床試験から得られたデータから、セマグルチドの単独療法及び他の糖尿病治療薬との併用療法のいずれにおいても、血糖コントロールの有意な改善及びその維持、ならびに臨床的に意味のある体重減少及びその維持が示された。セマグルチドの安全性プロファイルの概要は、十分に確立されている GLP-1 受動体作動薬の安全性プロファイルと一致していた。

#### 1.5.2.3.2.6 規制当局との協議： ██████████ 相談

上述の第 3a 相試験結果が得られた後、██████ 年 ████████ 月 ████████ 日に ██████████ 相談を行った。██████████

██████████ 相談時において PMDA より ██████████ 相談時において ██████████ が示されていたことから、██████████  
██████████ について相

談した。また、セマグルチドの [REDACTED] との見解を得た。対面助言の相談記録を [Module 1.13.2.2](#) に含めた。

#### 1.5.2.3.2.7 進行中の臨床試験（国内）

ナトリウム-グルコース共役輸送体 2（SGLT-2）阻害薬との併用療法におけるセマグルチドの効果については、4091 試験の開始時に国内で SGLT-2 阻害薬が発売されていなかったため検討を行っていない。なお、セマグルチドと SGLT-2 阻害薬との併用に関する使用経験を得るため、セマグルチドの第 3b 相試験プログラムの一環として日本でも臨床試験を進行中である（4269 試験）。

#### その他のセマグルチド臨床開発プログラム

セマグルチドは、2 型糖尿病に対する週 1 回皮下投与の開発に加えて、他の開発プログラムにおいて、経口投与及び異なる適応症に対しても検討されている。

- 2 型糖尿病に対するセマグルチドの 1 日 1 回経口投与（NN9924）：国内で第 3a 相試験を実施中
- 体重管理に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9536）：国内では臨床試験未実施
- 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9931）：国内で第 2 相試験（国際共同治験）を実施中

#### 1.5.2.3.2.8 承認申請臨床データパッケージ

日本での承認申請のための臨床データパッケージ（評価資料）は、日本人被験者を含む 2 つの臨床薬理試験（3633 試験及び 3634 試験）、非日本人被験者を対象とした 1 つの QT/QTc 試験（3652 試験：2014 年 2 月～2015 年 4 月）、日本人被験者を含む 3 つの国際共同検証的試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）、日本人被験者を対象とした 2 つの安全性試験（4092 試験及び 4091 試験）及び非日本人被験者を対象とした 1 つの CVOT（3744 試験）から構成される。CVOT（3744 試験）では、心血管イベントリスクが高い非日本人 2 型糖尿病患者 3,000 例以上を対象として、心血管系事象に対する長期（104 週）の安全性及び有効性を評価した（2013 年 2 月～2016 年 3 月）。当該試験は糖尿病薬物療法が直面している重要な課題を検討したことから、評価資料として分類した。また、他の海外臨床試験を参考資料として臨床データパッケージに含める。

### 1.5.3 特徴及び有用性

セマグルチドは週1回投与のヒト GLP-1 アナログ製剤である。

セマグルチドは、生体内の GLP-1 と 94%の構造的な相同性を有する GLP-1 アナログである。セマグルチドの半減期は約1週間であり、週1回皮下投与に適したものとなっている。その半減期延長の主な機序はアルブミン結合であり、結果として代謝を遅延させ、腎クリアランスを低下させる。また、セマグルチドは DPP-4 による分解に対しても安定している。生体内 GLP-1 と比較してセマグルチドの曝露が持続化することは、主に全身での分解が遅いことにより、また一部は吸収過程により、引き起こされている。

**単独療法及び併用療法のいずれにおいても、血糖コントロールが有意に改善し、維持された。**

セマグルチドは、単独療法及び広く使用されている経口糖尿病薬 (SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、TZD 及びメトホルミン) 又はインスリンとの併用療法のいずれにおいても、血糖コントロールを持続的かつ一貫して改善した。投与終了時の HbA1c は、セマグルチド 0.5 mg で 6.28%~6.92%、セマグルチド 1.0 mg で 5.97%~6.52%に達した。これらの数値は、これまでの大規模な臨床試験プログラムの中で得られた最も良好なものであった。セマグルチドによる HbA1c の低下量は臨床的に意味のあるものであり、その低下量の平均はセマグルチド 0.5 mg で 1.32~1.87%、セマグルチド 1.0 mg で 1.55~2.18%であった。HbA1c の低下量は、各対照薬と比較してセマグルチドで有意に大きかった。国際共同治験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) では、血糖コントロールに関する有効性についてセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の対照薬に対する優越性が検証された。この主要解析に基づく結論は、実施されたすべての感度分析により支持された。国際共同治験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) における日本人集団での HbA1c の低下量 (推定値) は、セマグルチド 0.5 mg で 1.69~1.92%、セマグルチド 1.0 mg で 1.99~2.49%であった。

HbA1c の低下量がセマグルチドで有意に大きかったことは、HbA1c の目標値 7%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合が対照薬と比較してセマグルチドで高かった結果と一致した。HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg でそれぞれ最大で 84%及び 95%であった。国際共同治験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) における日本人集団で HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg で 71~84%、セマグルチド 1.0 mg では 90~100%であった。血糖コントロールの改善は、低血糖の発現が少なく、体重の増加がない状態で達成された。重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg (最大 72%) 及びセマグルチド 1.0 mg (最大 84%) で有意に高かった。セマグルチドの HbA1c に対する効果は 56 週間を通して維持された。また、検討したすべてのサブグループにおいて、一貫してセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の治療効果が認められ、セマグルチドは幅広い 2 型糖尿病患者集団で使用可能であることが支持された。

## 2 型糖尿病患者の体重管理に対して優れたベネフィットを示した。

生活習慣への介入を行ったにもかかわらず体重増加がみられる、又はわずかな体重減少しかみられないことが、患者の治療に対する不満、モチベーションの低下及び服薬コンプライアンスの低下につながる可能性がある<sup>22</sup>。セマグルチドは、臨床的に意味のある体重減少をもたらした。体重減少は最大 56 週間維持され、セマグルチドの効果の持続性が示された。5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、体重の減少量は、プラセボ又は実対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチドで一貫して有意に大きかった。これに一致して、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg でそれぞれ最大で 46% 及び 66% の被験者が 5% 以上の体重減少を達成した。日本糖尿病学会では、肥満を有する糖尿病患者の体重管理の目標として、5% 減を推奨している<sup>23</sup>。ベースラインからの体重の減少量は、セマグルチド 0.5 mg で 1.43~4.28 kg (2.29%~4.89%)、セマグルチド 1.0 mg で 3.18~6.42 kg (4.84%~7.27%) であった。この体重減少量は、2 型糖尿病の治療目的で使用された GLP-1 受容体作動薬で報告された体重減少量と比較して大きかった<sup>24,25,26,27,28,29,30</sup>。ただし、これらの試験は試験デザインの違い及び個々の試験間における患者集団の違いがあるため、直接比較するにあたっては注意が必要である。様々な 2 型糖尿病患者集団において体重減少量がセマグルチドで有意に大きかったことから、インスリン抵抗性及び心血管系疾患を含む合併症のリスクが上昇する肥満の割合が高い 2 型糖尿病患者<sup>31,32</sup>において、セマグルチドは有望な治療薬になると考える。

## 2 型糖尿病患者（心血管イベントリスクが高い患者を含む）における心血管イベントリスクに対して優れたベネフィットを示した。

日本人被験者が参加した 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、心血管系事象（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 MedDRA 検索で特定した事象）の発現において、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照薬との間で明らかな違いは認められず、セマグルチドの投与による心血管系事象の発現リスクの増加は示唆されなかった。3,000 例を超える心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象とした CVOT の主要解析では、プラセボと比較してセマグルチドで MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）の発現リスクが 26% 低下することが示された〔ハザード比の推定値 0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）（ $p=0.0167$ ）〕。プラセボと比較して、非致死性脳卒中の発現リスクは 39% 低下し〔群間に有意差あり：ハザード比の推定値 0.61（95%信頼区間：0.38; 0.99）（ $p=0.0438$ ）〕、非致死性心筋梗塞の発現リスクは 26% 低下した〔群間に有意差なし：ハザード比の推定値 0.74（95%信頼区間：0.51; 1.08）（ $p=0.1194$ ）〕。いずれもハザード比が 1.0 を大きく下回っており、このことから、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中のリスクの低下が、3 疾患から成る MACE におけるセマグルチドの好ましい効果に寄与していることが示された。一方、心血管死リスクについては、プラセボとの差はみられなかった〔ハザード比の推定値 0.98（95%信頼区間：0.65; 1.48）（ $p=0.9181$ ）〕。

高齢者ならびに腎機能及び肝機能障害を有する患者を含むいずれの患者集団でも用量調整が必要ない。

セマグルチドのHbA1cに対する治療効果について、人口統計学的特性（年齢及び性別）、ベースラインの疾患特性（HbA1c、糖尿病罹病期間、体重、BMI及び腎機能）ならびに併用療法（糖尿病治療薬）に基づくサブグループ解析を行った結果、いずれのサブグループにおいても用量調整の必要性は示唆されなかった。この結果は、腎障害又は肝障害を有する被験者を対象に実施した臨床薬理試験（単回投与試験）及びセマグルチドの薬物動態に対する共変量（年齢、性別、人種、民族、体重及び腎障害を含む）の影響の検討によっても確認された。また、いずれのサブグループ又は集団においても、用量調整を必要とするような安全性の懸念は認められなかった。これらの結果に基づき、特定の集団に対する用量調整の必要性はないと考えられた。

**セマグルチドの安全性プロファイルは、他のGLP-1受容体作動薬と同様である。**

セマグルチドの安全性プロファイルは、他のGLP-1受容体作動薬（構造的に類似しているリラグルチドを含む）と概ね一致しており、セマグルチドの投与において高頻度で報告された副作用は、胃腸障害の有害事象、食欲減退及び低血糖（SU又はインスリンとの併用時）であった。

性別、年齢、体重、BMI、高血圧、心血管系疾患の既往歴、腎機能、肝機能及び喫煙習慣別のすべてのサブグループを通して、安全性プロファイルに明らかな違いはみられなかった。このことから、いずれの部分集団においてもセマグルチドを安全に使用できることが示唆された。

医薬品リスク管理計画書（案）で「重要な特定されたリスク」とした事象について以下に示す。

### 胃腸障害

セマグルチドの投与で最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害であった。概して、セマグルチドによる治療で報告された胃腸障害の有害事象の種類、発現の頻度、転帰及び重篤性は、他のGLP-1受容体作動薬による治療でみられたものと同様であった<sup>33</sup>。

これらの胃腸障害の有害事象の大部分は試験初期に発現し、かつ事象の持続期間は短かった。他のGLP-1受容体作動薬〔エキセナチド（週1回投与）及びリラグルチド（1日1回投与）を含む〕でみられるように<sup>34,35</sup>、セマグルチドの投与を継続した被験者の多くで、時間の経過とともに胃腸障害の有害事象、特に悪心に対する忍容性の向上がみられている。全体的に、報告された胃腸障害の有害事象の重篤性、重症度及び可逆性から、これらの事象の臨床的影響は予測される範囲内であると考えられる。さらに、3623試験における悪心に関する質問票の結果から、セマグルチド（0.5 mg及び1.0 mg）の投与で報告された悪心は、許容できないような日常生活への影響はないことが示された。4週間ごとのセマグルチドの段階的な用量漸増により、胃腸障害の有害事象は軽減される。

## 低血糖

セマグルチド及び GLP-1 受容体作動薬のグルコース濃度依存的な作用と一致して、低血糖を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低かった。重大な低血糖は、インスリン及び SU でよく知られたリスクである<sup>36</sup>。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 SU 又はインスリンとの併用療法では、セマグルチドの他の治療法と比較して重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現が多い傾向がみられた。また、第 3a 相試験プログラム全体でも、セマグルチドと SU 又はインスリンとの併用時に低血糖の発現の頻度が高くなる傾向がみられた。そのため、添付文書では、セマグルチドと SU 又はインスリンを併用する場合は、これらの薬剤の減量を検討すること、としている。

低血糖のリスクはよく知られており、他の GLP-1 受容体作動薬におけるリスクと同様である。

## **結論**

日本人被験者が参加した 5 つのセマグルチドの第 3a 相臨床試験から得られたデータから、セマグルチドの単独療法及び他の糖尿病治療薬との併用療法のいずれにおいても、血糖コントロールの有意な改善及びその維持、ならびに臨床的に意味のある体重減少及びその維持が示された。セマグルチドによる心血管リスクの上昇はみられなかった。セマグルチドの安全性プロファイルの概要は、十分に確立されている GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと一致していた。

以上より、ノボ ノルディスク社は、セマグルチドのリスクとベネフィットに関する現在の知見から、セマグルチドのリスクとベネフィットのバランスは明らかに良好であると評価した。したがって、セマグルチドは、2 型糖尿病治療に対して有益で新たな選択肢を提供できると考え、承認申請を行うこととした。

#### 1.5.4 申請する製剤、効能又は効果（案）、用法及び用量（案）

申請する製剤：

オゼンピック<sup>®</sup>皮下注 2mg

効能又は効果（案）：

2型糖尿病

用法及び用量（案）：

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として週 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。

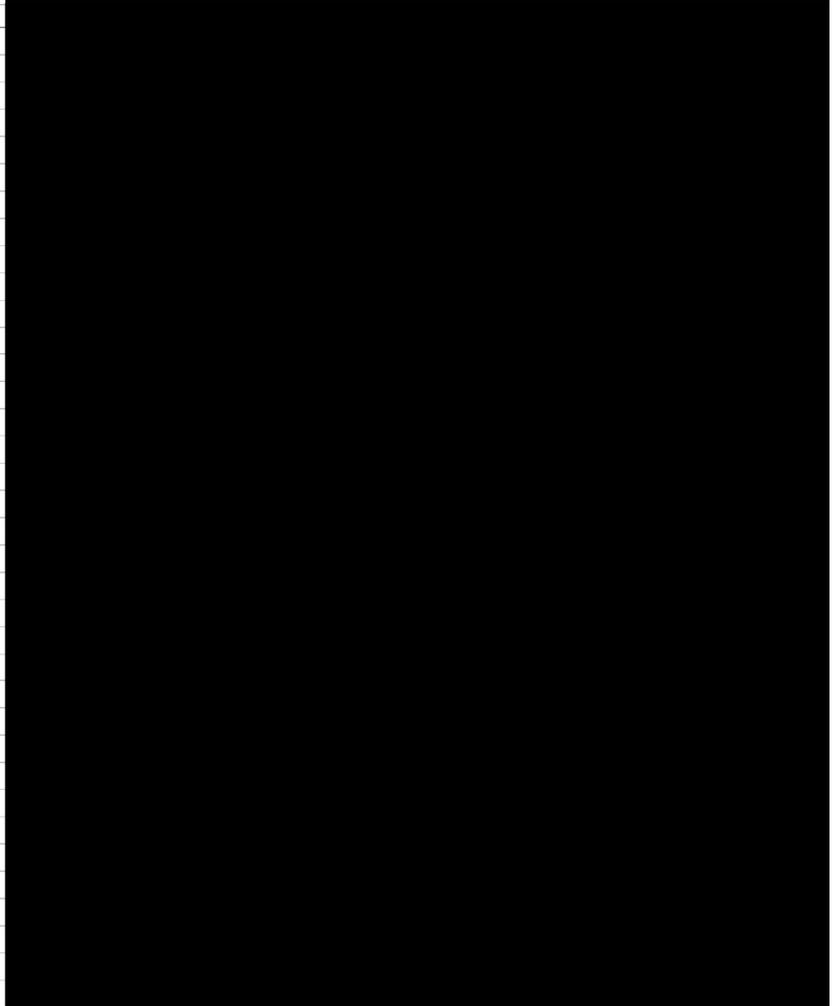
<参考>

用法及び用量（申請時案）：

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 を維持用量として皮下注射する。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 週間以上投与した後には、週 1 回 1.0 mg に増量できる。

別添A：開発の経緯図

Name
<b>品質</b>
<b>原薬</b>
製造
規格及び試験方法
安定性試験
<b>製剤</b>
製造
規格及び試験方法
安定性試験
<b>非臨床</b>
<b>薬理</b>
効力を裏付ける薬理試験
安全性薬理試験
<b>薬物動態</b>
薬物動態試験
<b>毒性</b>
一般毒性試験
遺伝毒性試験
がん原性試験
生殖発生毒性試験
幼若動物を用いた毒性試験
局所刺激性試験
<b>臨床</b>
<b>臨床薬理試験</b>
3633試験
3634試験
3652試験
<b>第3a相臨床試験</b>
3623試験(国際共同治験)
3626試験(国際共同治験)
3627試験(国際共同治験)
4092試験(国内試験)
4091試験(国内試験)
3744試験(国際共同治験)
<b>第3b相臨床試験(実施中)</b>
4269試験(国際共同治験)



## 参考文献

- [1](#) Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- [2](#) Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913.
- [3](#) Hojberg PV, Vilsboll T, Rabol R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(2):199-207.
- [4](#) Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515-20.
- [5](#) van Can JG, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(6):784-93.
- [6](#) Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2456-63.
- [7](#) Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
- [8](#) Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem.* 2005;92(4):798-806.
- [9](#) Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014;155(4):1280-90.
- [10](#) Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58(4):975-83.
- [11](#) Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2013;10(4):353-60.
- [12](#) Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016.
- [13](#) Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
- [14](#) Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(341):341ra76.
- [15](#) Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009;373(9662):473-81.

- [16](#) Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32(7):1224-30.
- [17](#) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- [18](#) Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(2):231-41.
- [19](#) International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E1. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions, Step 4 Version. 27 Oct 1994.
- [20](#) 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添）
- [21](#) 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- [22](#) Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009;121(5):94-107.
- [23](#) 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂; 2016.
- [24](#) Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76.
- [25](#) Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):252-8.
- [26](#) Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*. 2016;59(2):266-74.
- [27](#) Kaku K, Kiyosue A, Ono Y, Shiraiwa T, Kaneko S, Nishijima K, et al. Liraglutide is effective and well tolerated in combination with an oral antidiabetic drug in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 52-week, open-label, parallel-group trial. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):76-84.
- [28](#) Onishi Y, Koshiyama H, Imaoka T, Haber H, Scism-Bacon J, Boardman MK. Safety of exenatide once weekly for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2013;4(2):182-9.
- [29](#) Okuda I, Wilson TH, Yue L, Nakajima H, Carr MC, Tsuboi M, et al. Albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, improves glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes over 1 year when added to single oral antidiabetic drugs. *Curr Med Res Opin*. 2016:1-8.
- [30](#) Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycosylated haemoglobin compared with once-

daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):249-57.

- [31](#) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
- [32](#) Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J.* 2006;82(966):280-4.
- [33](#) Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1065-74.
- [34](#) Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117-24.
- [35](#) Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):317-32.
- [36](#) UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-7.

## オゼンピック皮下注 2mg

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
表目次 .....	2
略語一覧 .....	3
1.6.1 外国における使用状況 .....	4
1.6.2 企業中核データシート (CCDS) .....	7

## 表目次

	ページ
表 1.6.1-1 EUで承認勧告を受けた内容 .....	5
表 1.6.1-2 米国における承認内容 .....	6

## 付録

EUにおける本剤の添付文書（申請中：承認勧告）

米国における本剤の添付文書

企業中核データシート（CCDS）

### 略語一覧

EU	:	European Union (欧州連合)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
SU	:	sulphonylurea (スルホニルウレア)

### 1.6.1 外国における使用状況

本剤は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）により開発された週1回投与のグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬〔一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）、治験成分記号：NN9535〕である。2016年12月5日に欧州連合（EU）及び米国にて承認申請を行い、米国では2017年12月5日に販売承認を取得し、EUにおいては2017年12月15日に欧州医薬品庁より製造販売の承認勧告が提示された。

EUで承認勧告を受けた内容及び米国における承認内容〔販売名（原語）、剤型・含量、効能・効果及び用法・用量〕を[表 1.6.1-1](#)及び[表 1.6.1-2](#)にそれぞれ示す（EUで承認勧告を受けた[添付文書](#)及び米国で承認された[添付文書](#)参照）。

表 1.6.1-1 EU で承認勧告を受けた内容

	EU の添付文書 (2017 年 12 月 15 日承認勧告)
販売名 (原語)	Ozempic <sup>®</sup> 1.34 mg/ml solution for injection in pre-filled pen
剤型・含量	注射剤 セマグルチド製剤 (1.34 mg/mL) : 1.5 mL カートリッジが予め装填されたプレフィルドペン型注入器に 2 mg のセマグルチド (遺伝子組換え) を含有
効能・効果	[Redacted]
用法・用量	[Redacted]

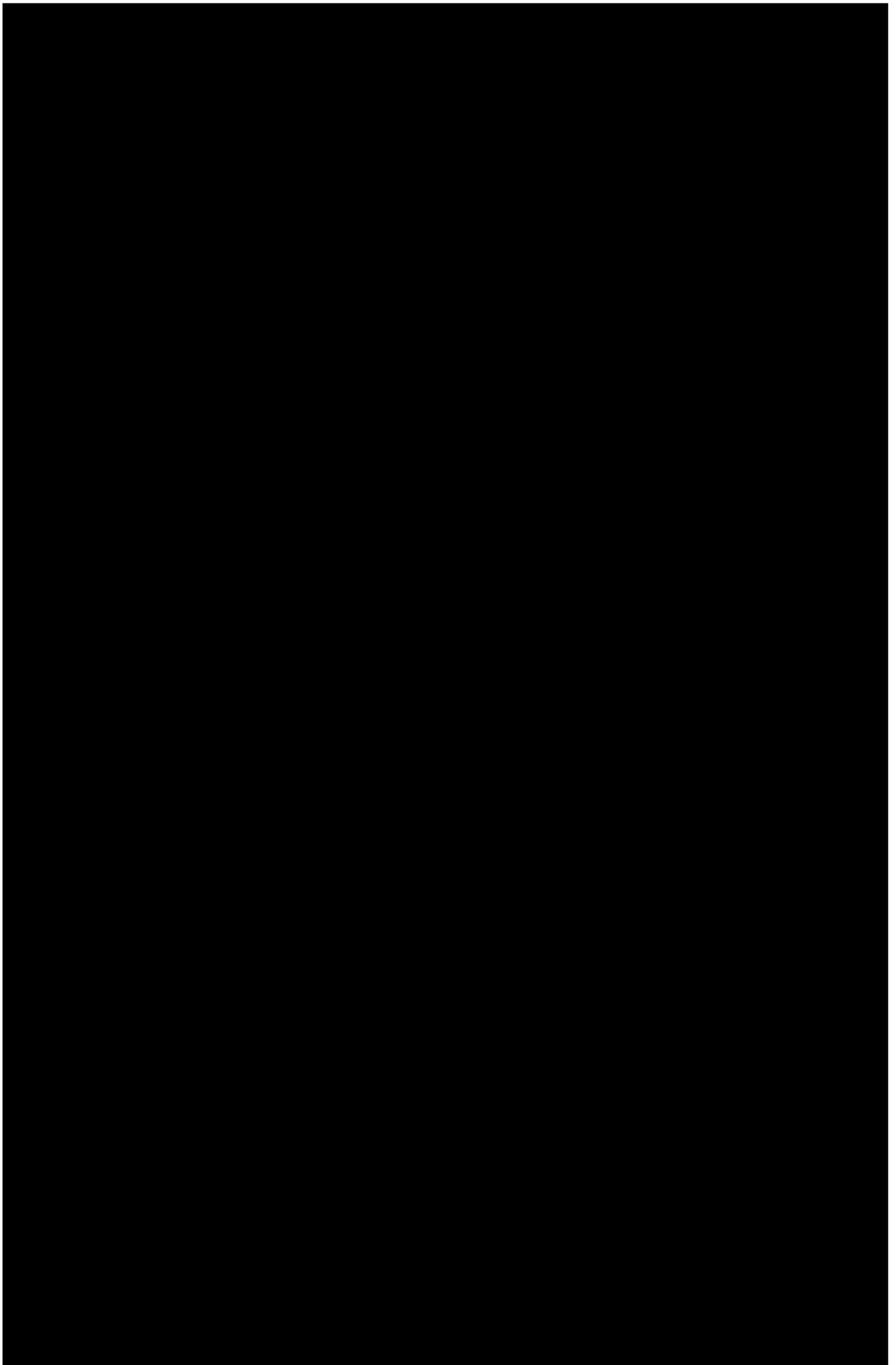
表 1.6.1-2 米国における承認内容

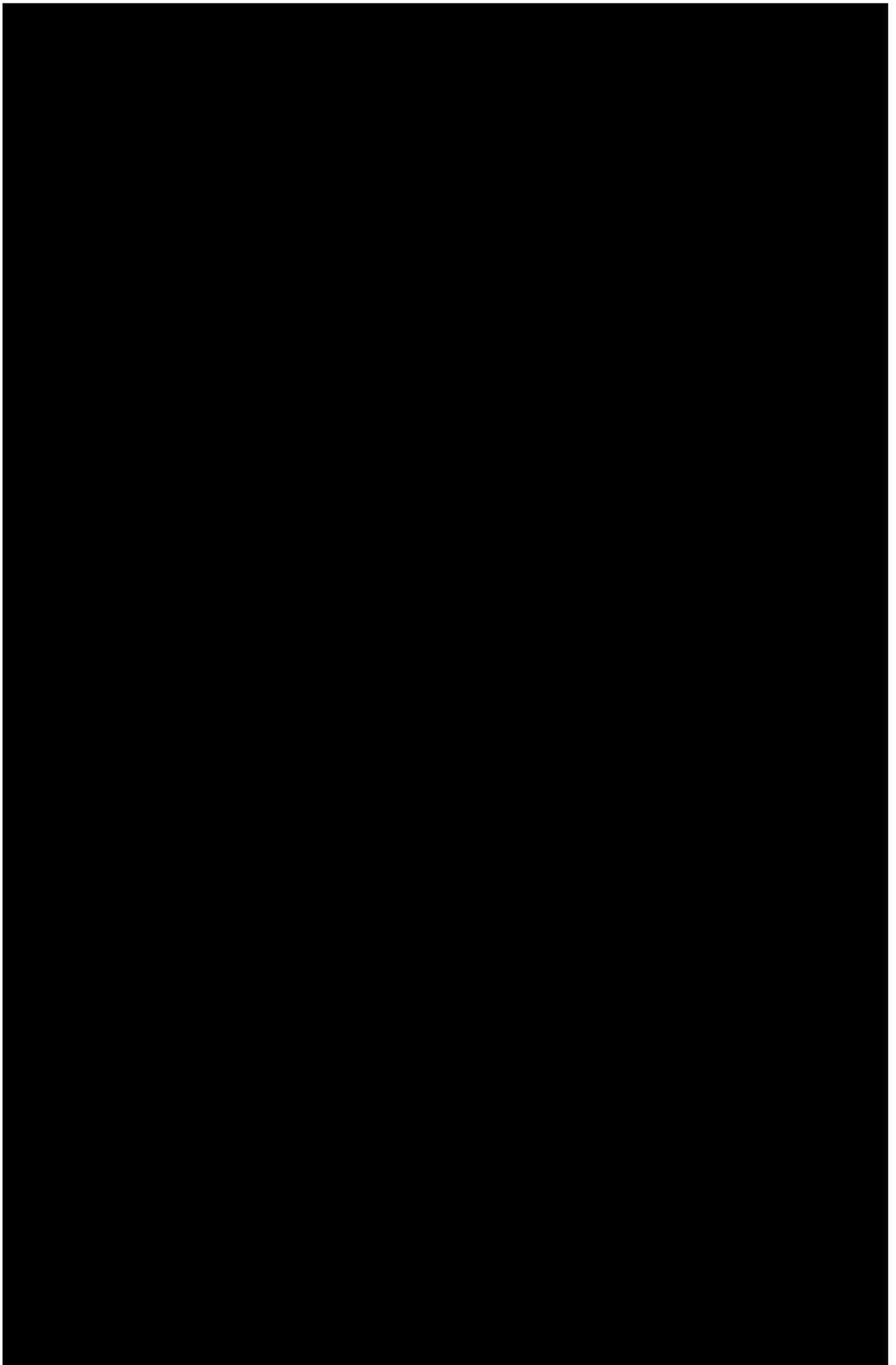
	米国の添付文書 (2017年12月5日承認)
販売名 (原語)	Ozempic® (semaglutide) injection, 2 mg/1.5 mL (1.34 mg/mL), Prefilled pen
剤型・含量	注射剤 セマグルチド製剤 (1.34 mg/mL) : 1.5 mL カートリッジが予め装填されたプレフィルドペン型注入器に 2 mg のセマグルチド (遺伝子組換え) を含有
効能・効果	本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される〔臨床試験成績 (14.1項) <sup>注</sup> 参照〕。  注：添付文書内の項目番号
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本剤の投与は週1回 0.25 mg で開始し、4週間投与すること。0.25 mg は治療開始を意図した用量であり、血糖コントロールに対して有効な用量ではない。</li> <li>• 0.25 mg を4週間投与した後、週1回 0.5 mg に増量する。</li> <li>• 0.5 mg を4週間以上投与した後にさらなる血糖コントロールが必要な場合には、週1回 1 mg に増量できる。なお、最高推奨用量は 1 mg の週1回投与である。</li> <li>• 本剤は週1回、食事に関係なく1日のいつの時点で投与してもよい。</li> <li>• 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時間超) 間隔を空けること。</li> <li>• 投与を忘れた場合は、予定していた日から5日間以内であれば、気づいた時点で直ちに投与すること。予定していた日から5日間以上経過していれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。いずれの場合でも、その後は通常の週1回投与スケジュールを再開することができる。</li> </ul>

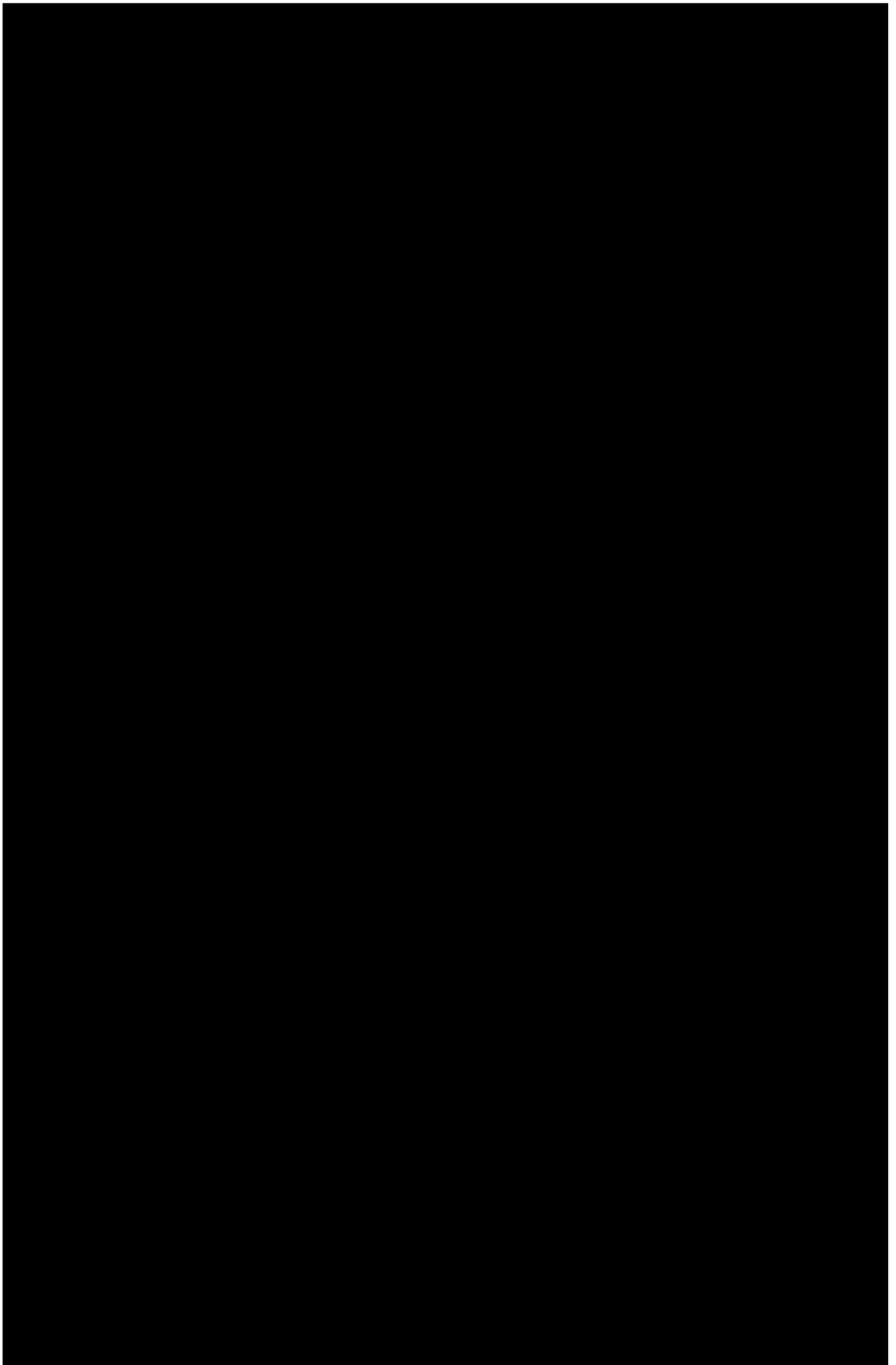
## 1.6.2 企業中核データシート (CCDS)

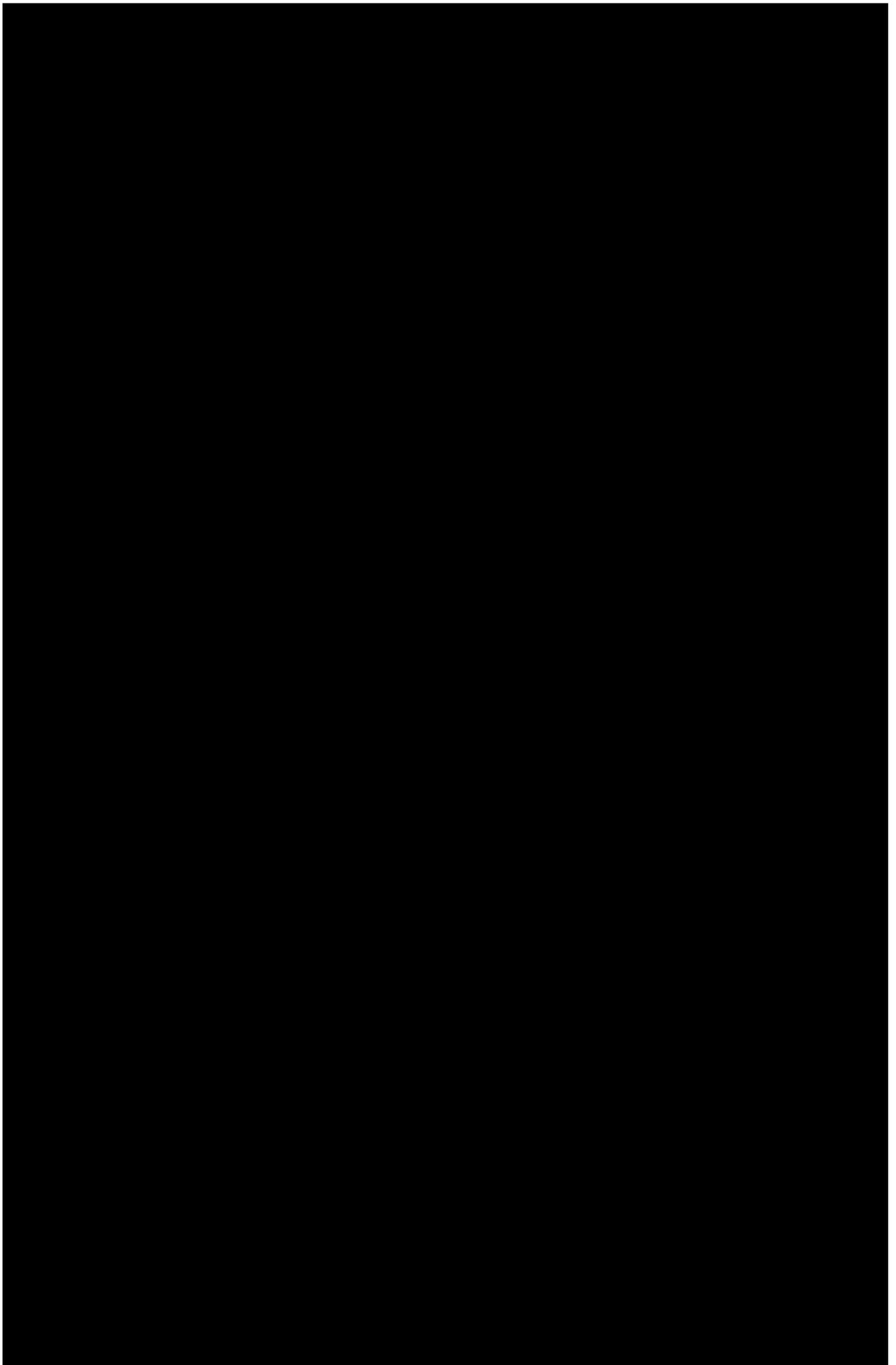
本剤の **CCDS** を添付する。

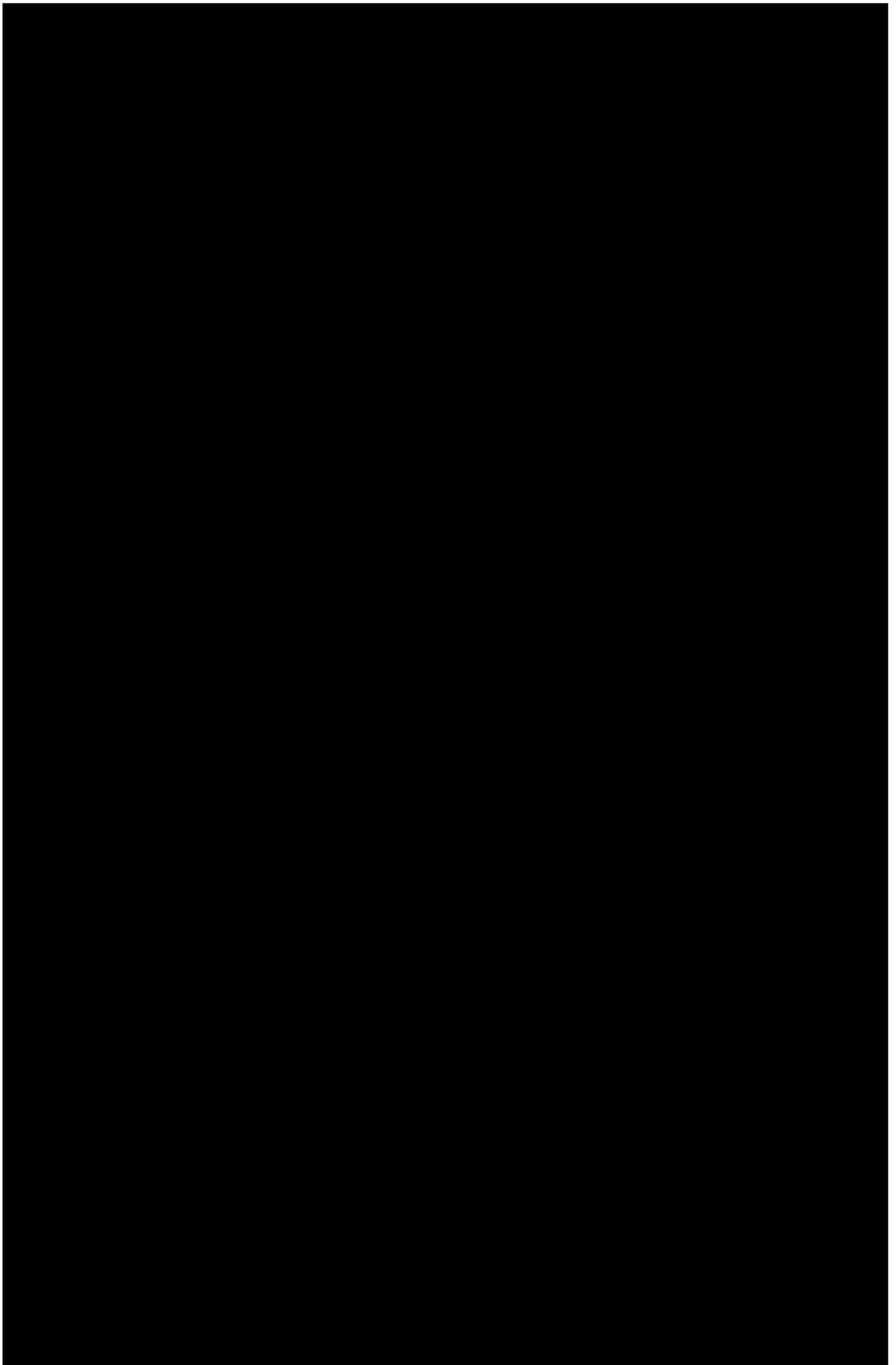
**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

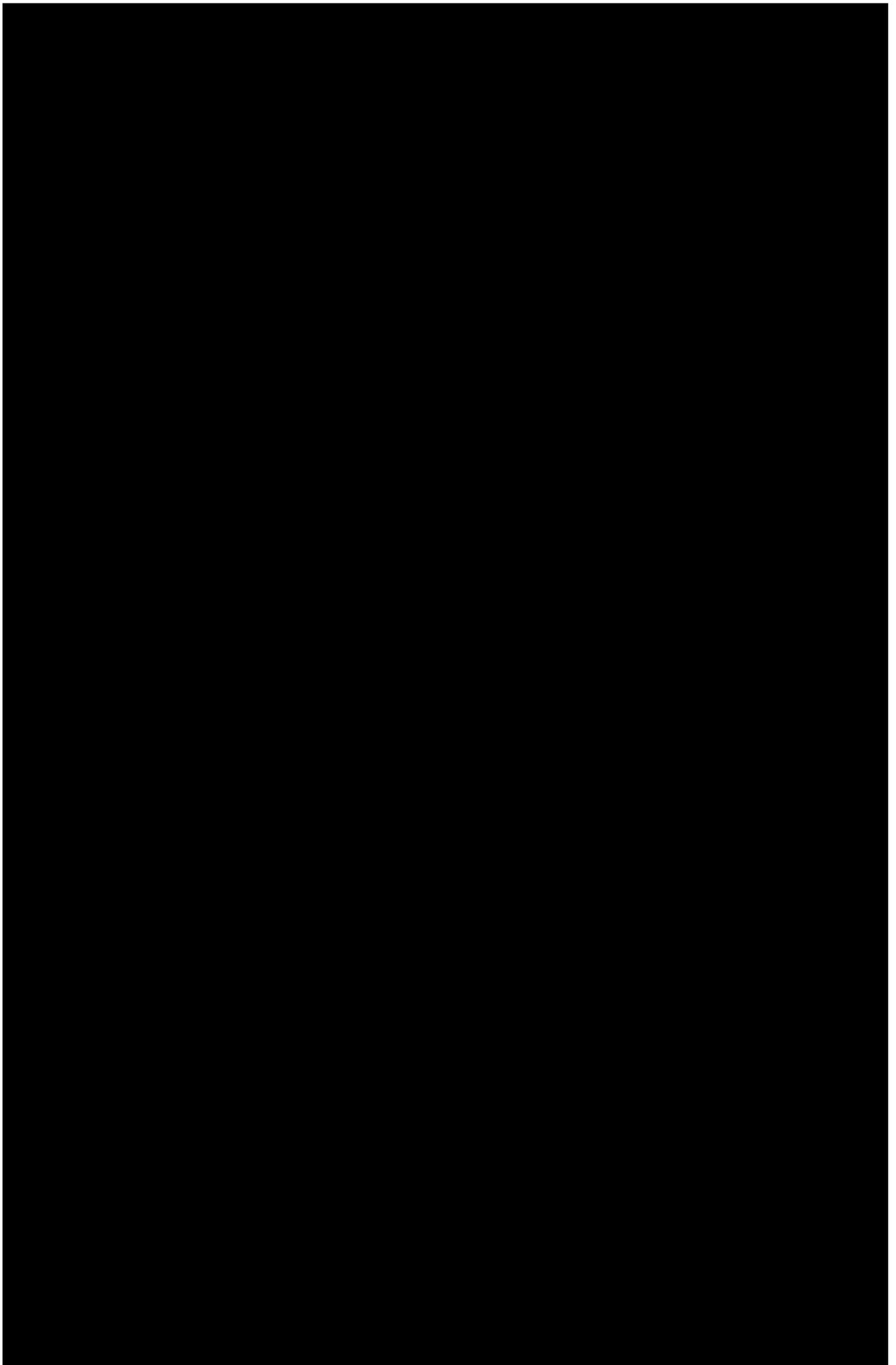


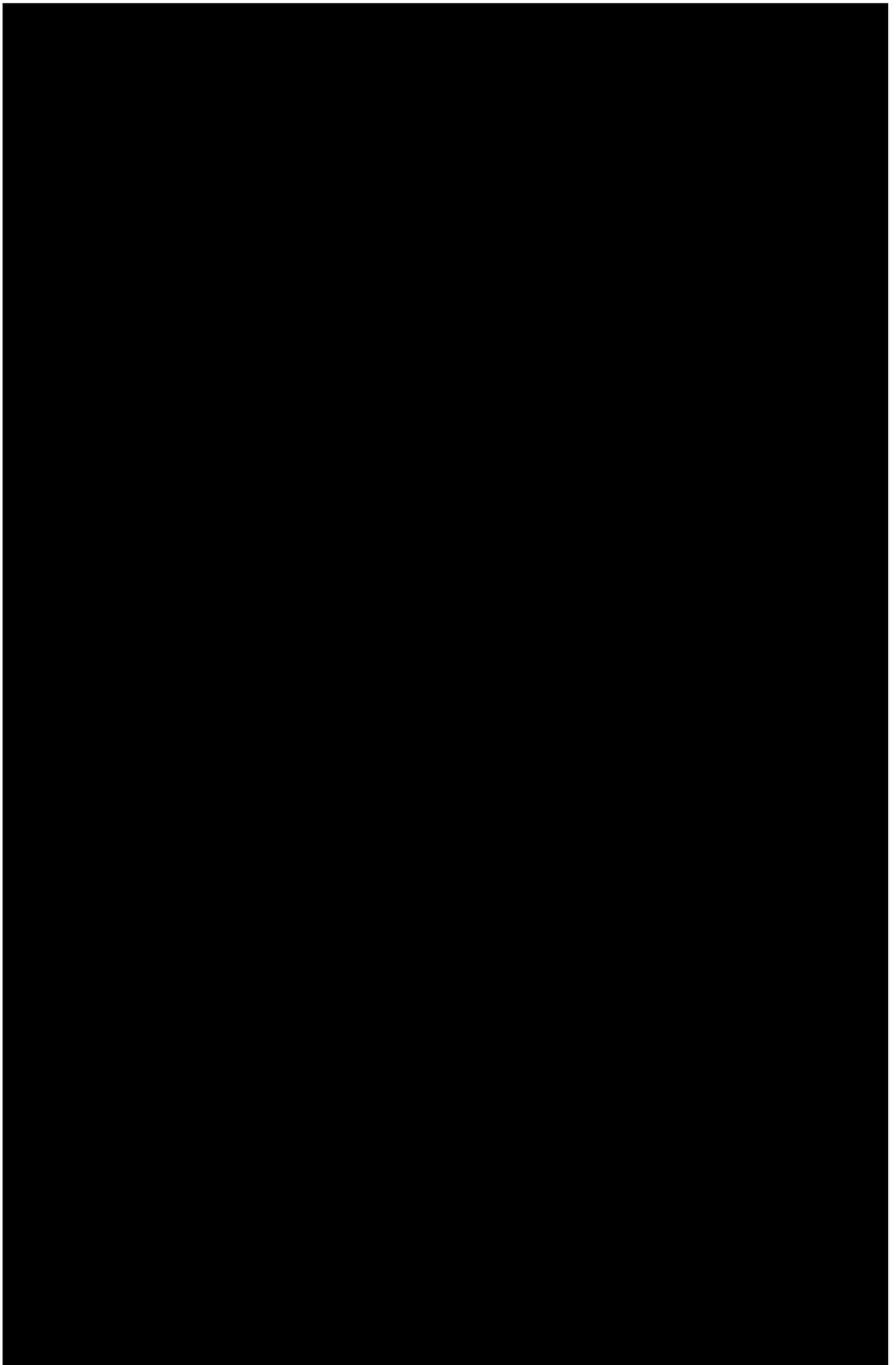


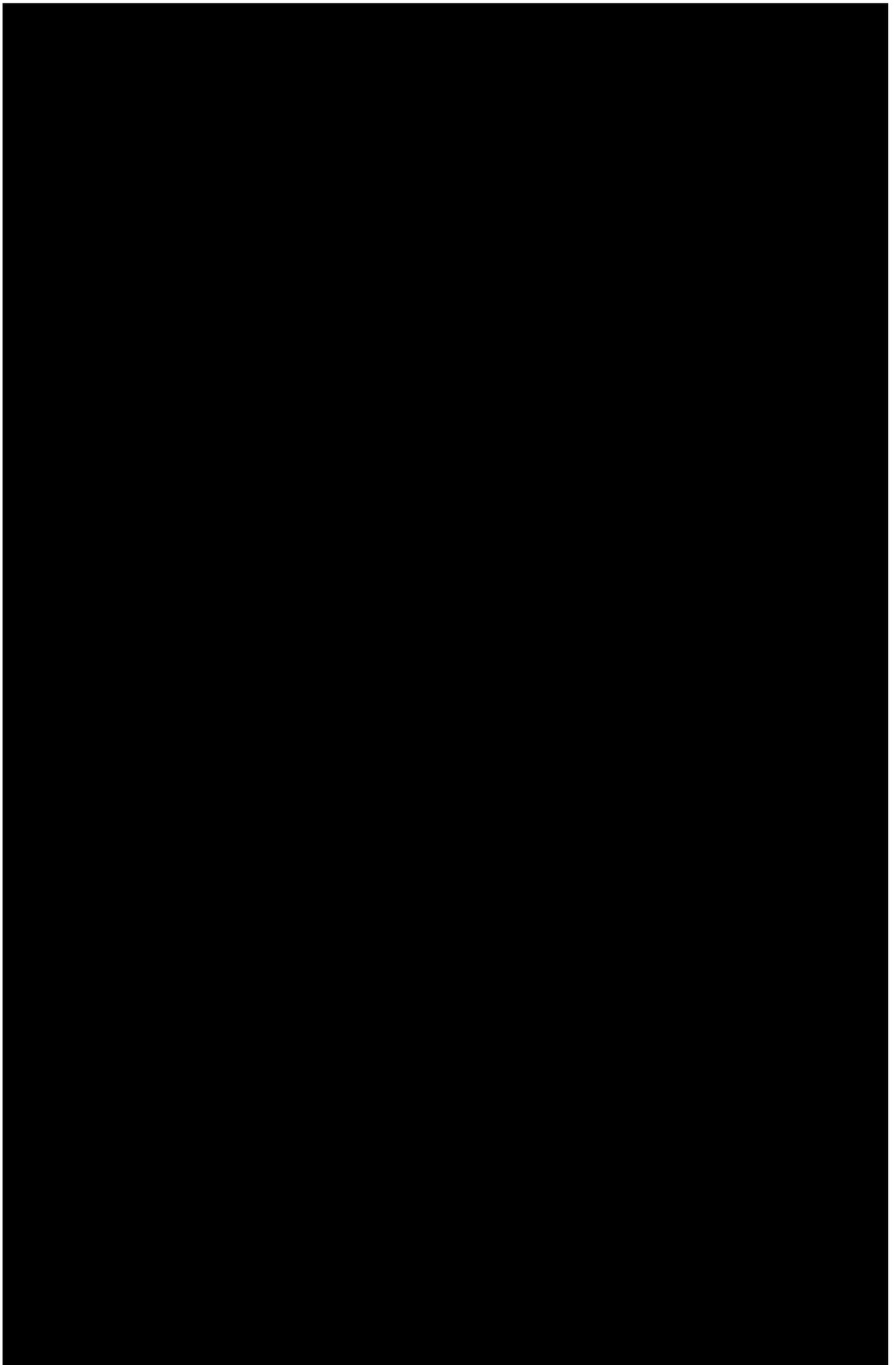


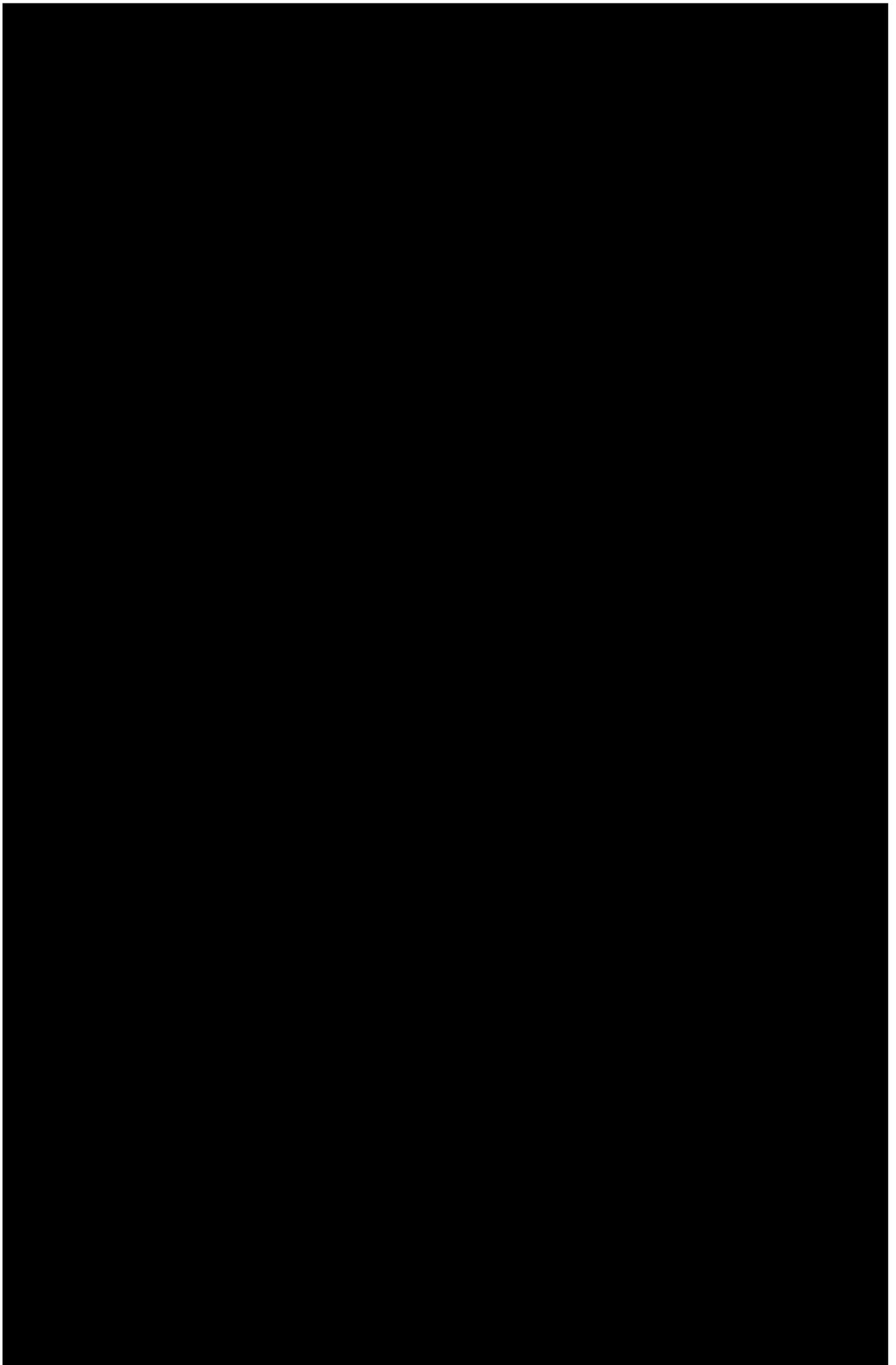


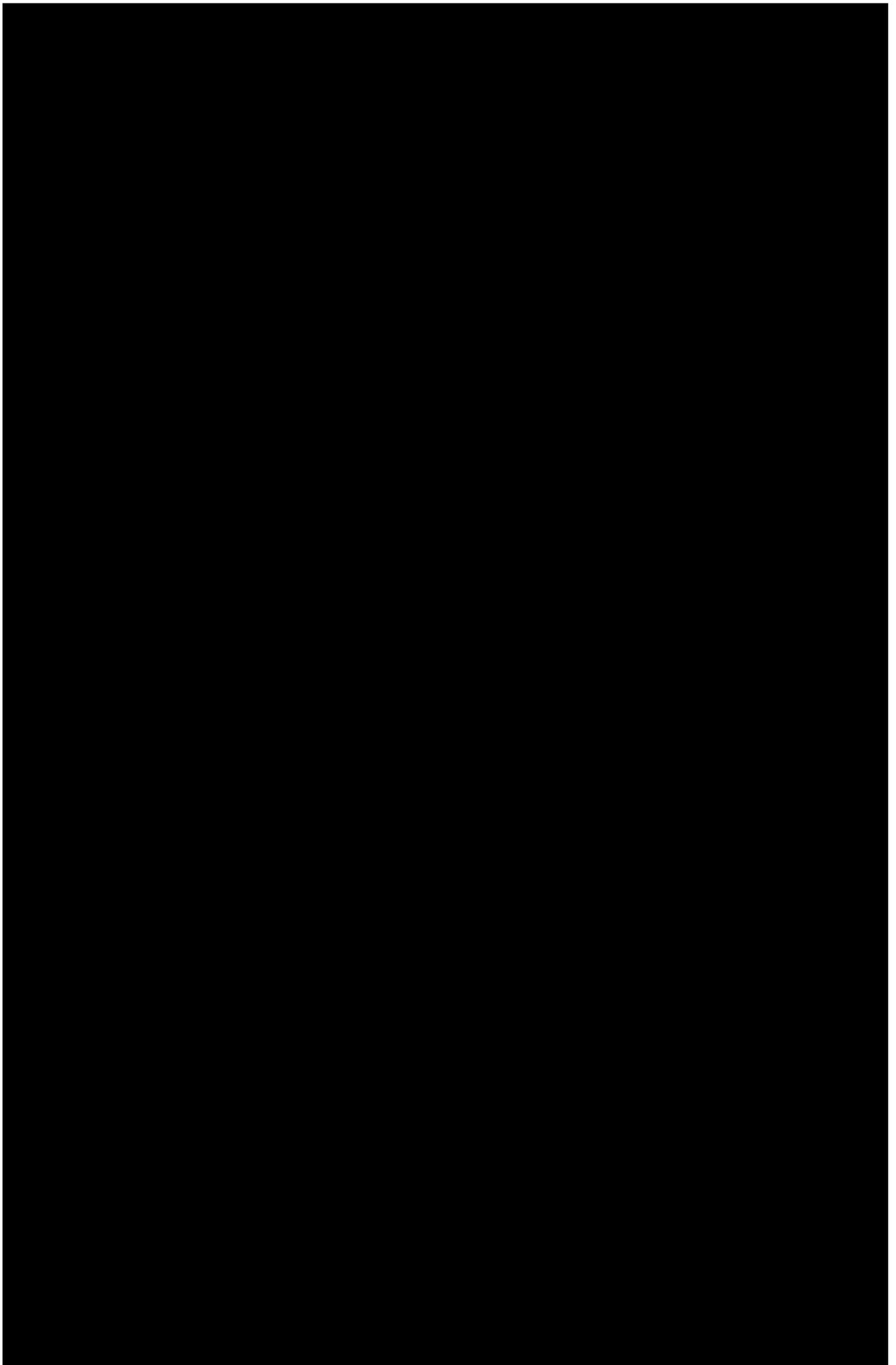


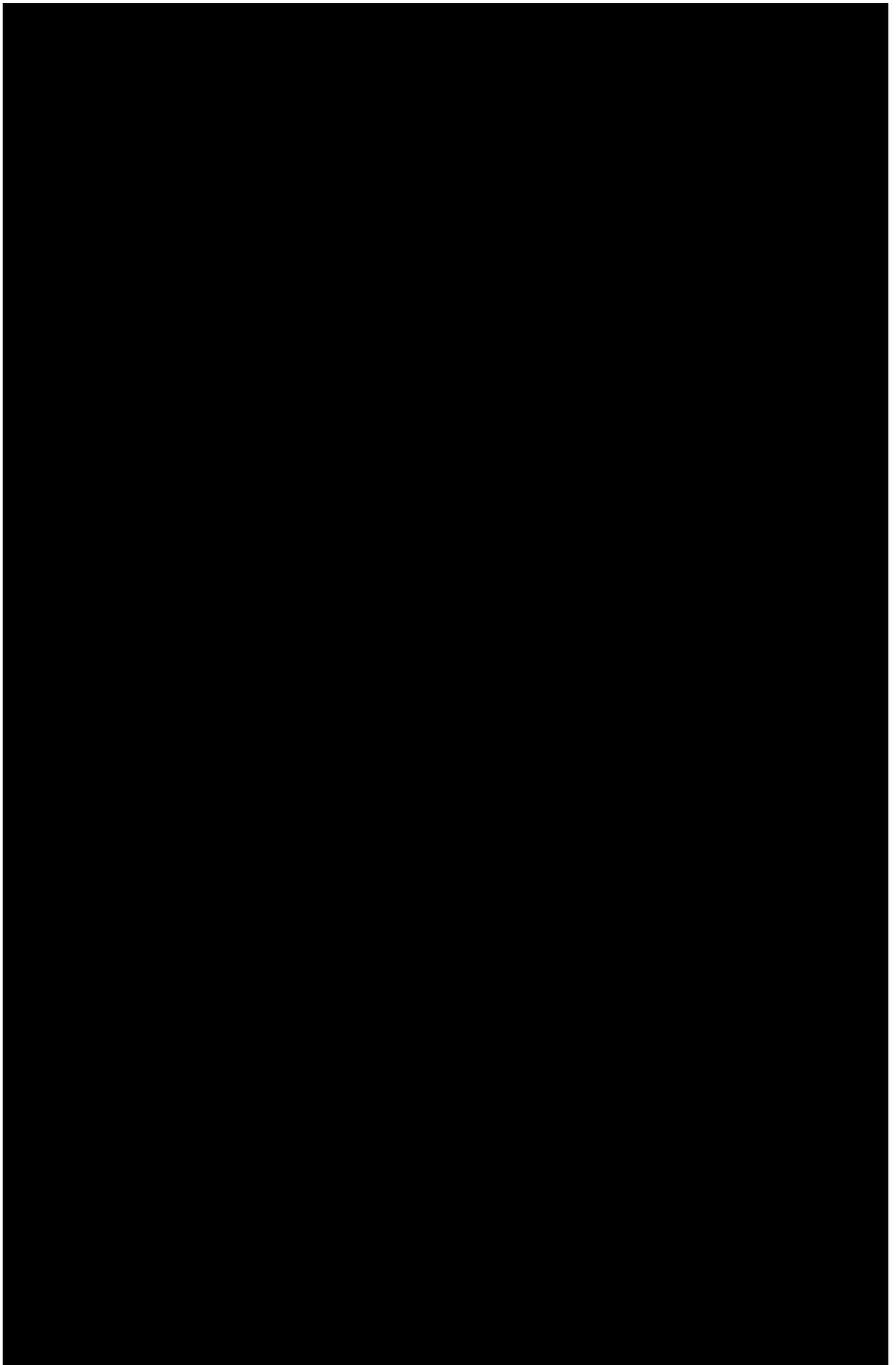


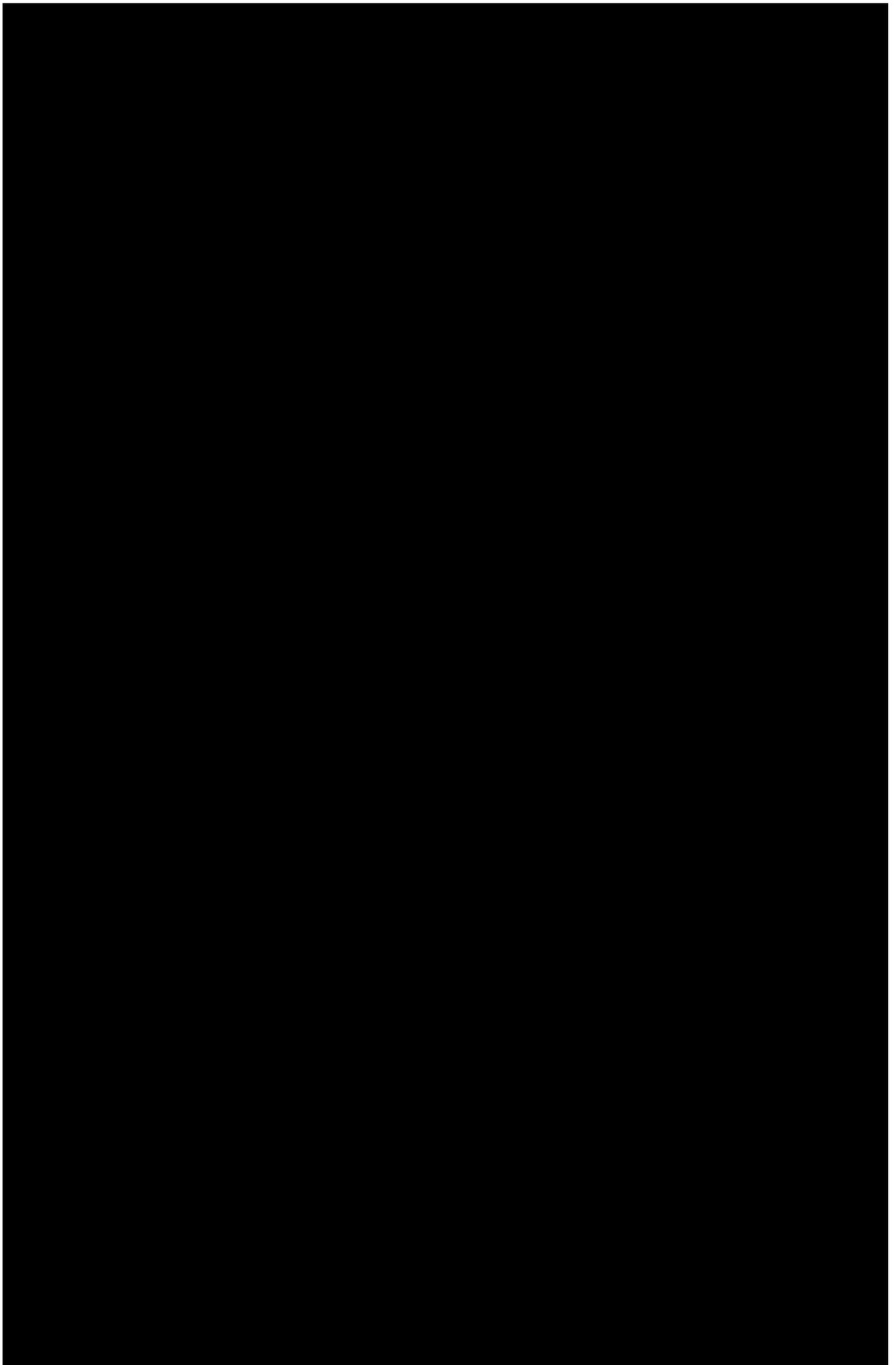


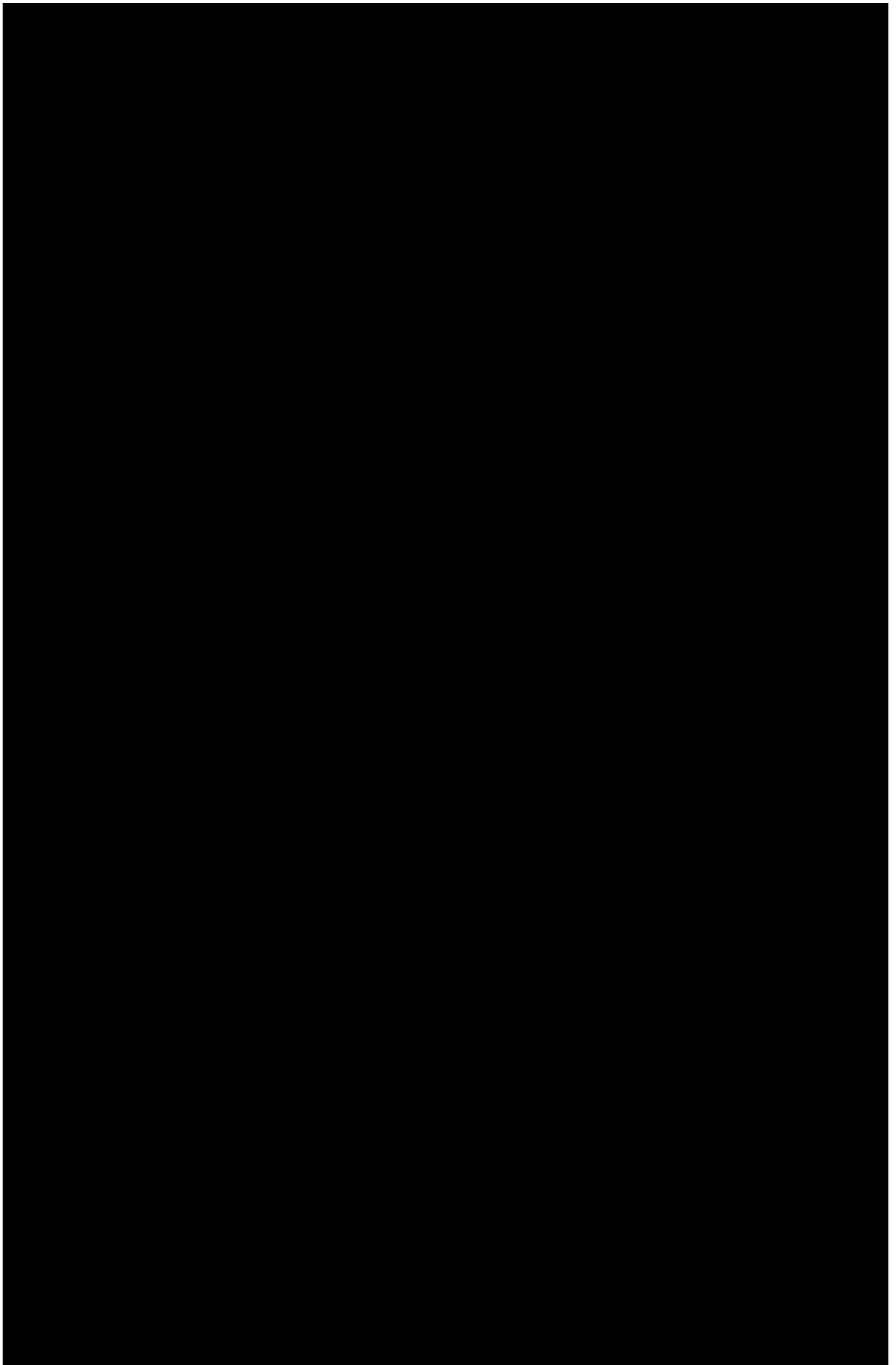


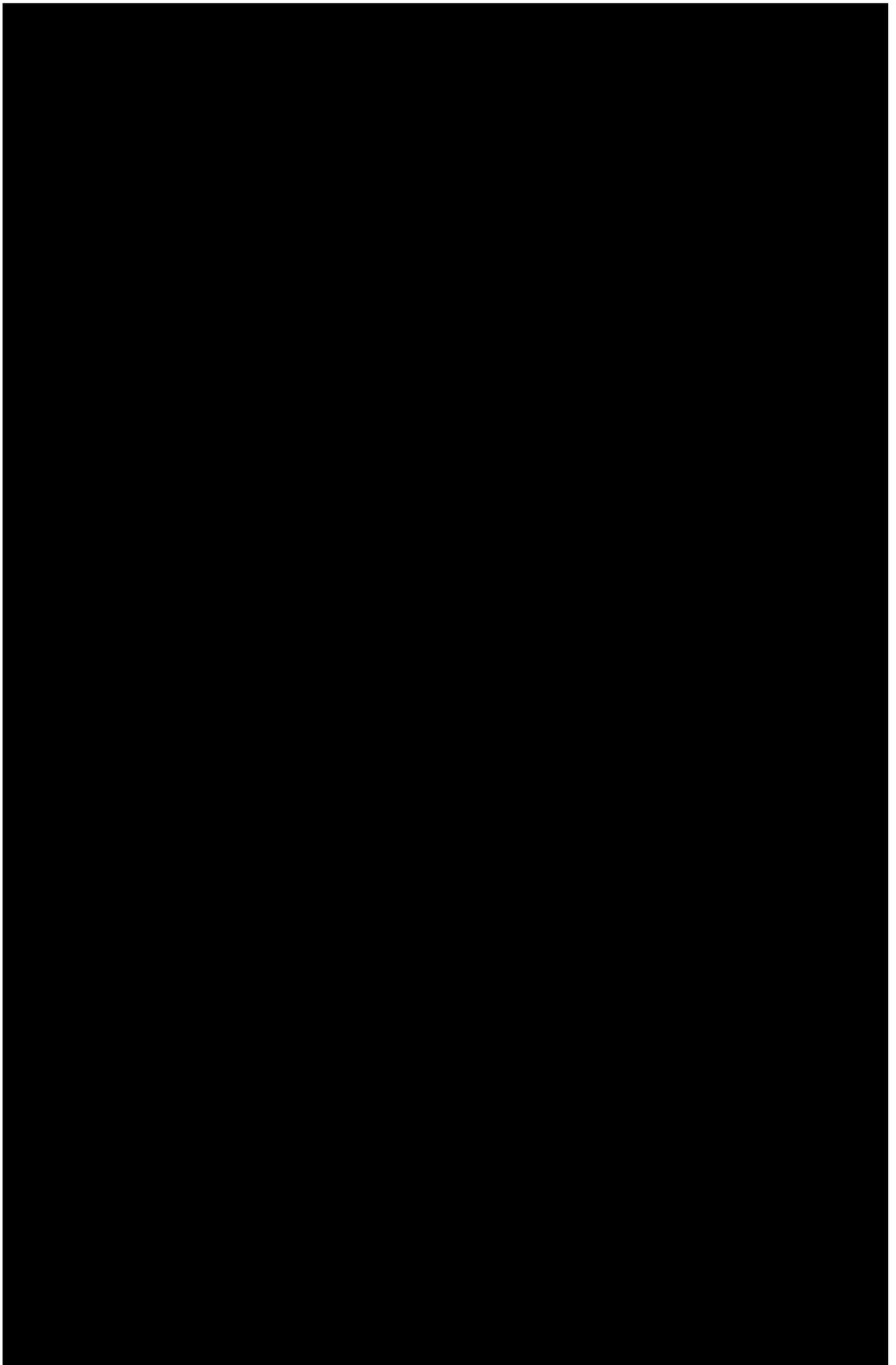


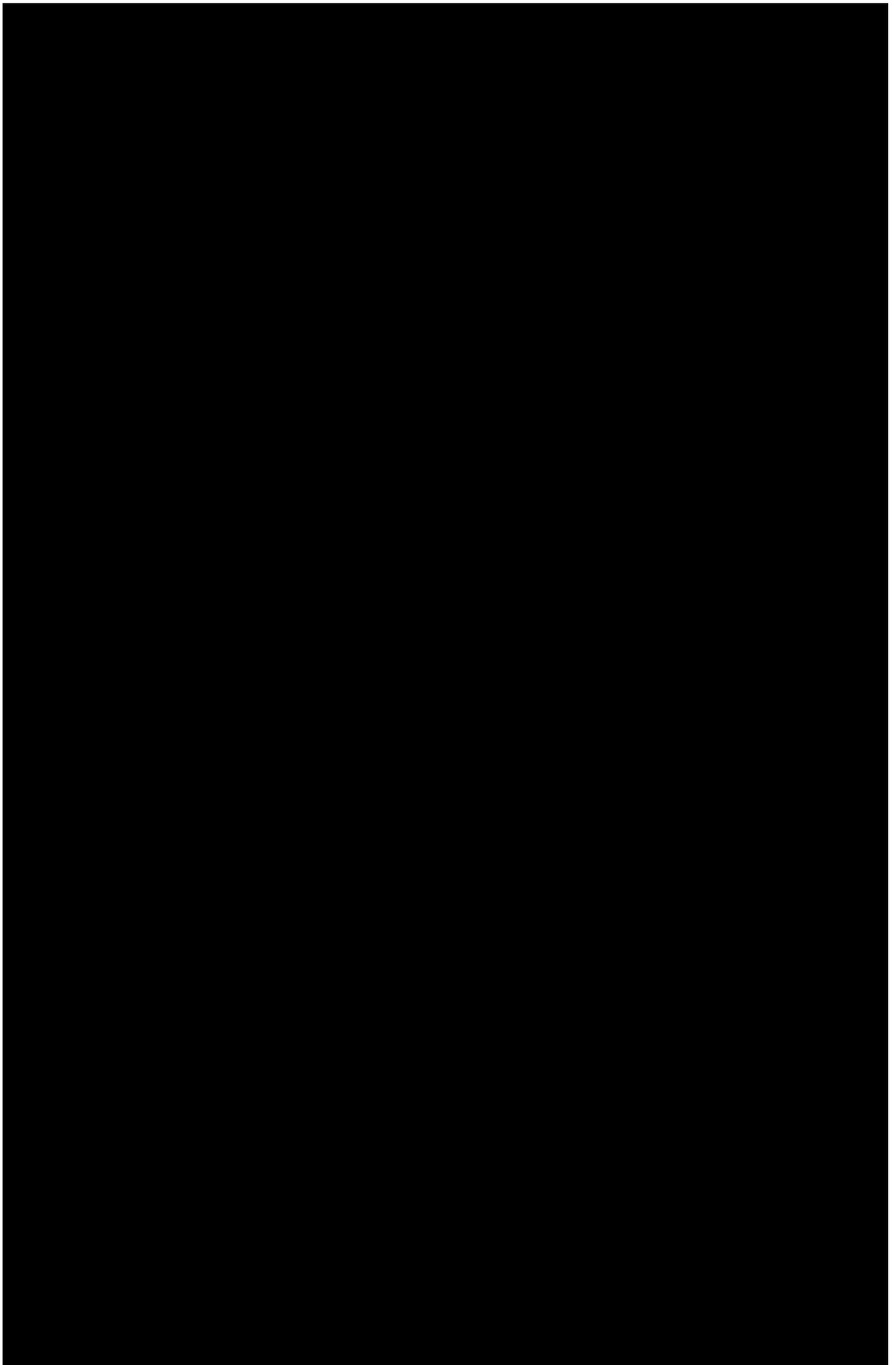


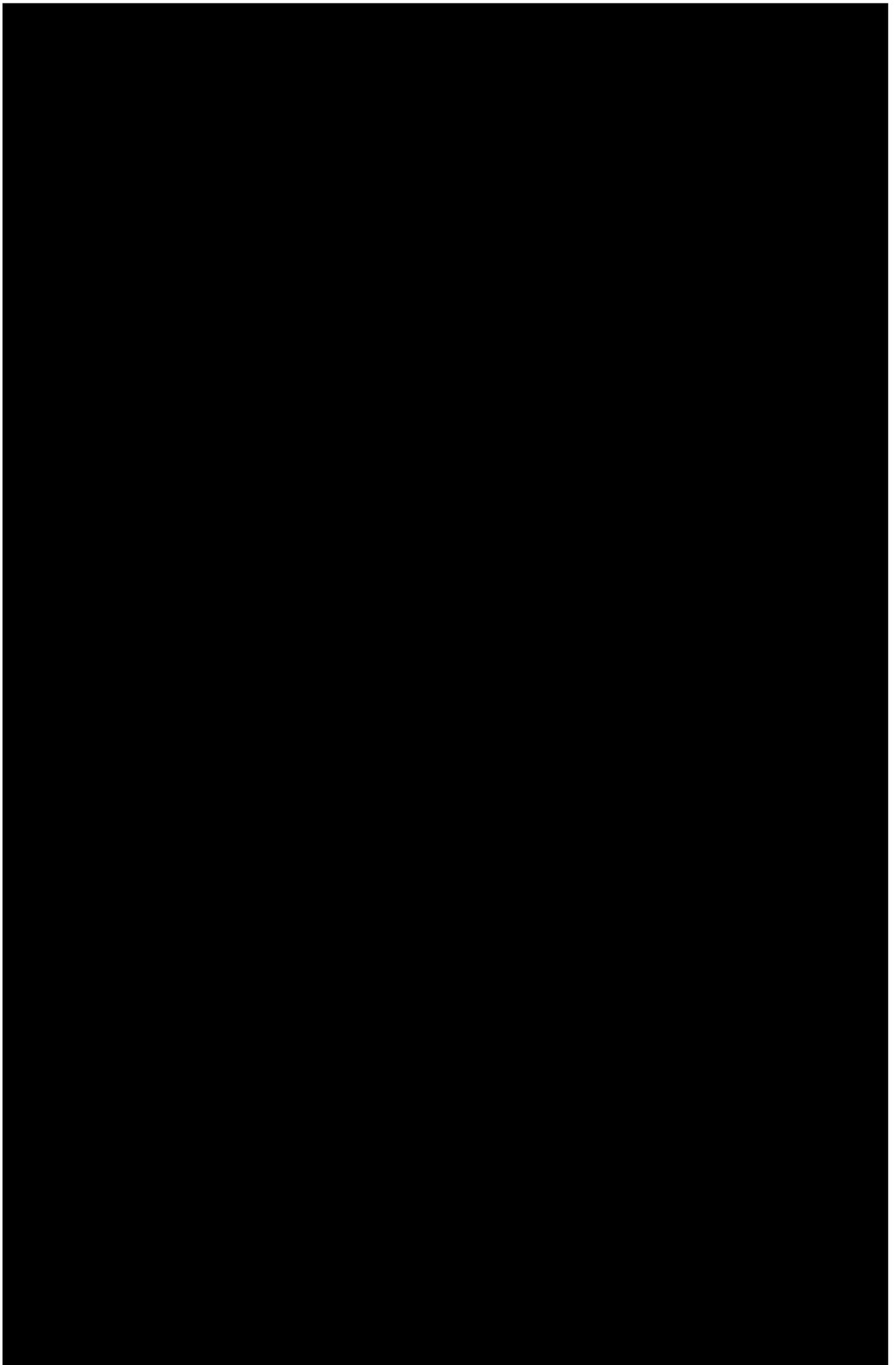


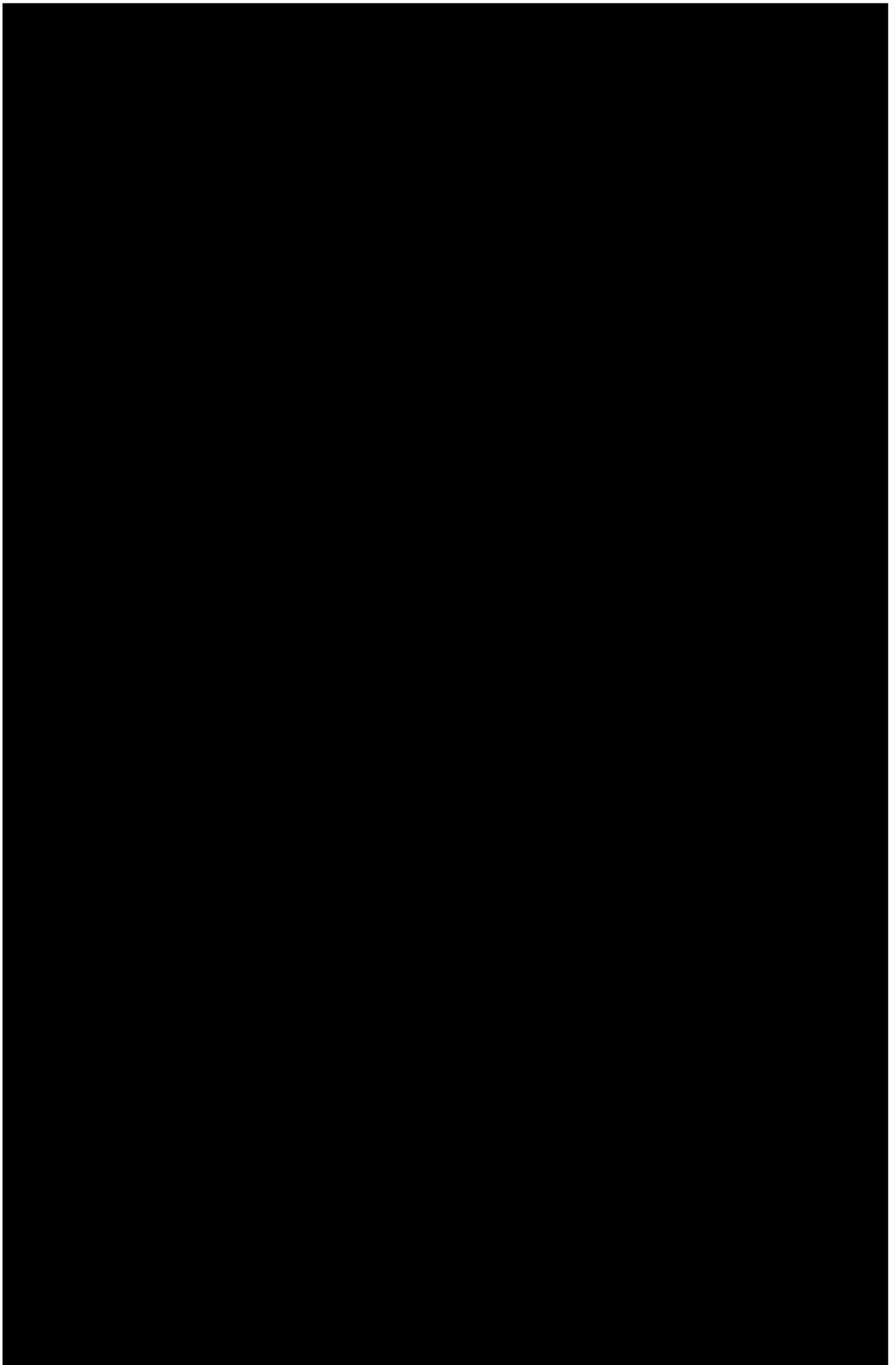


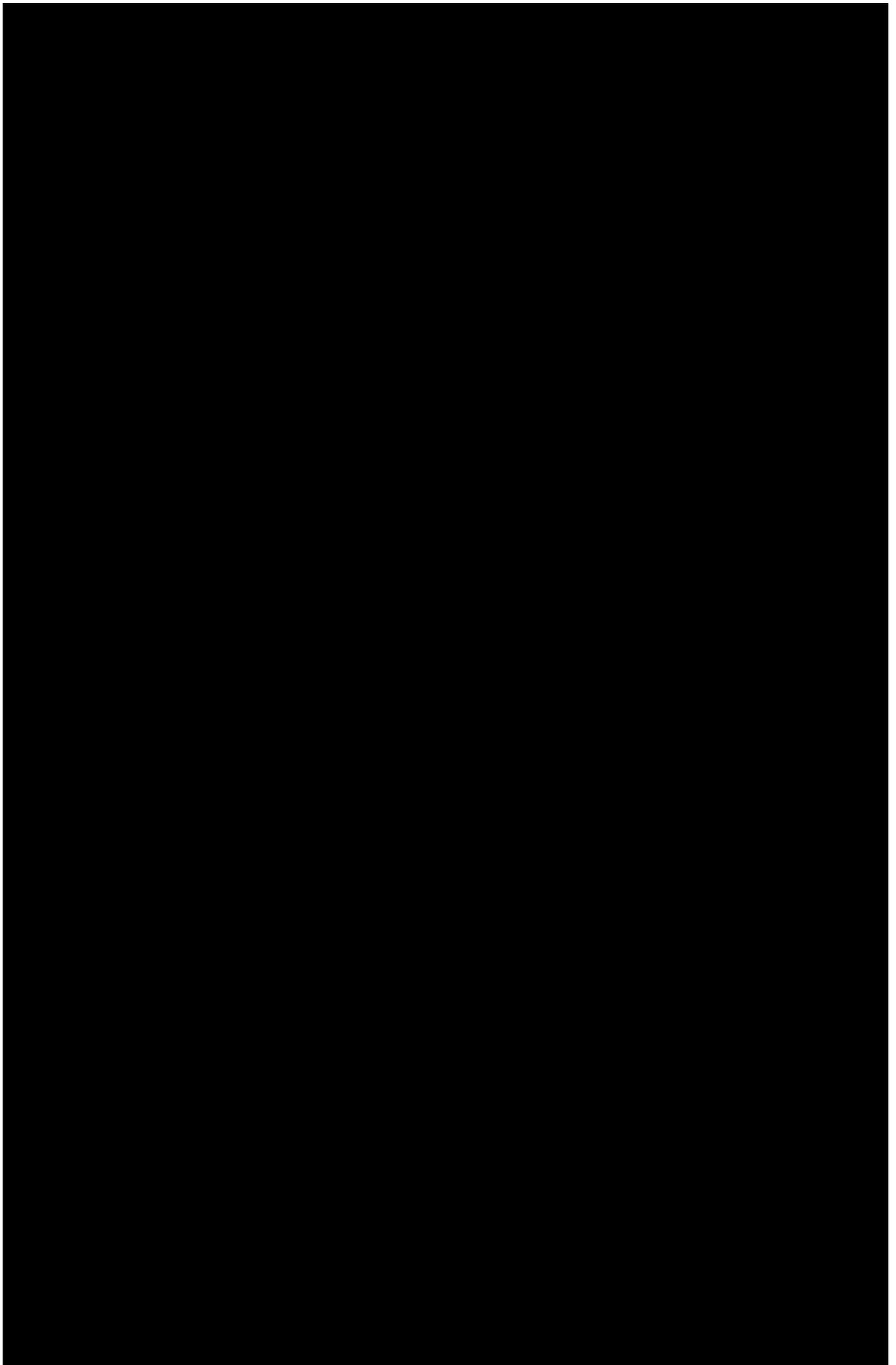


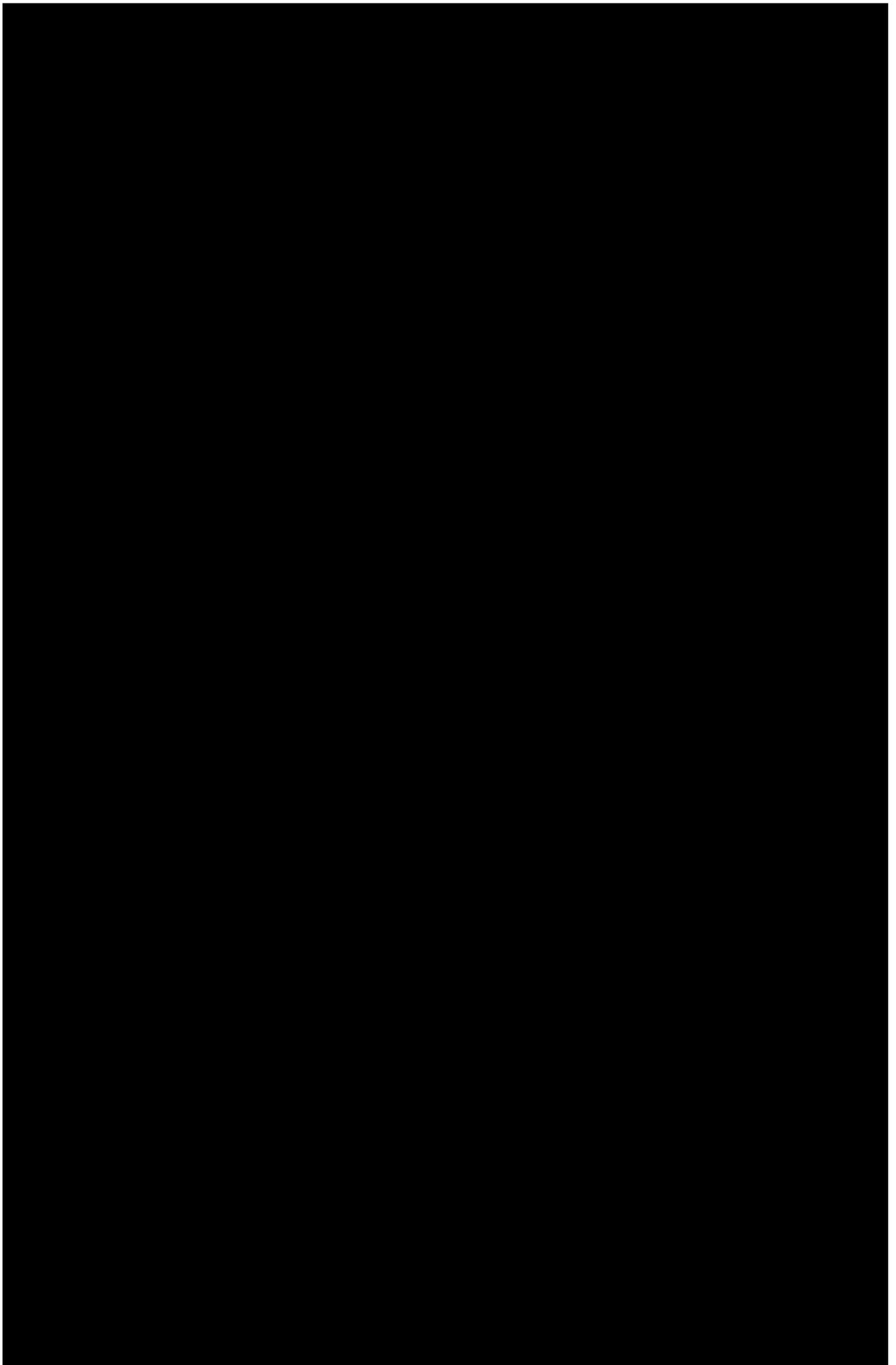


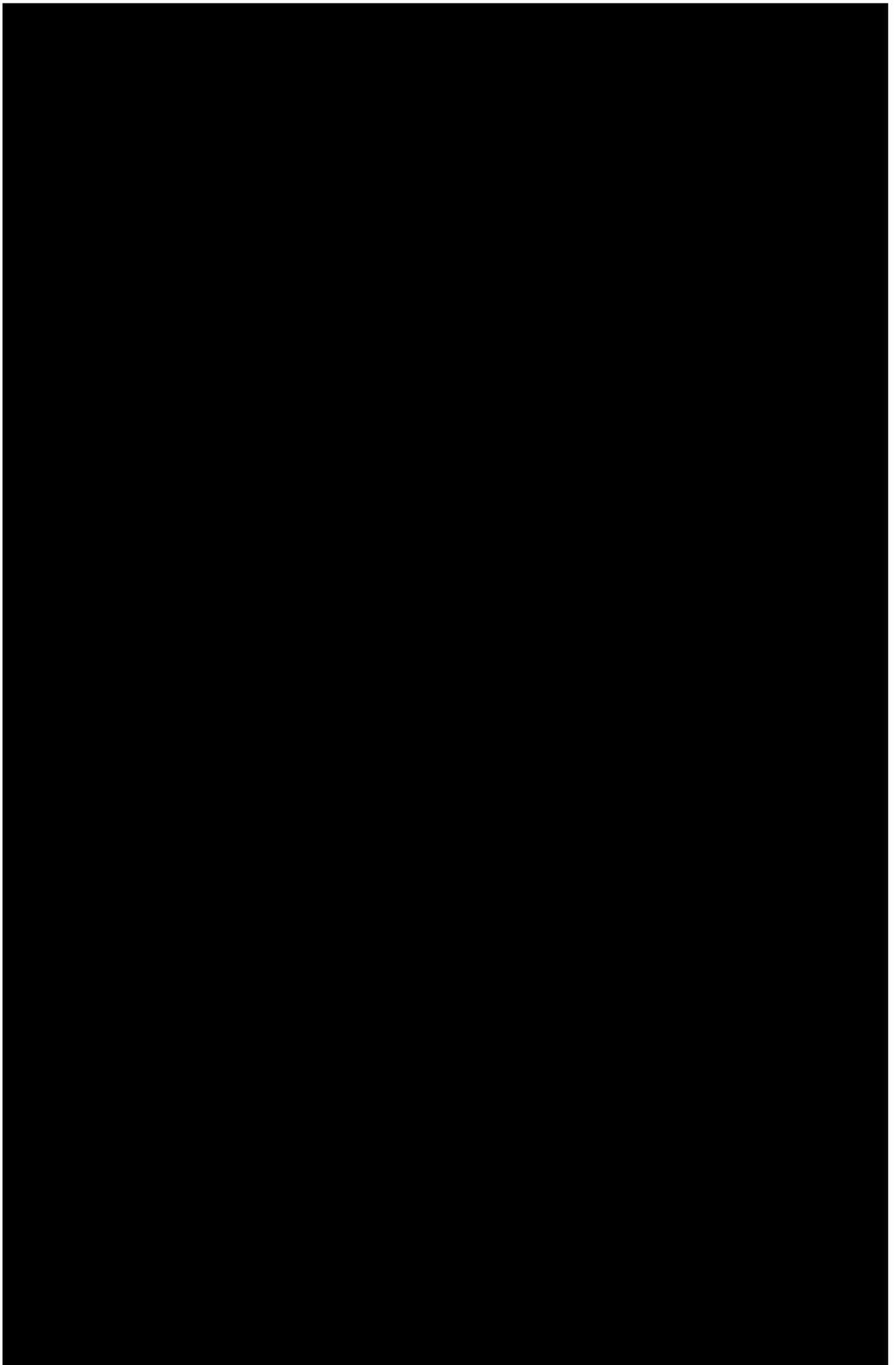


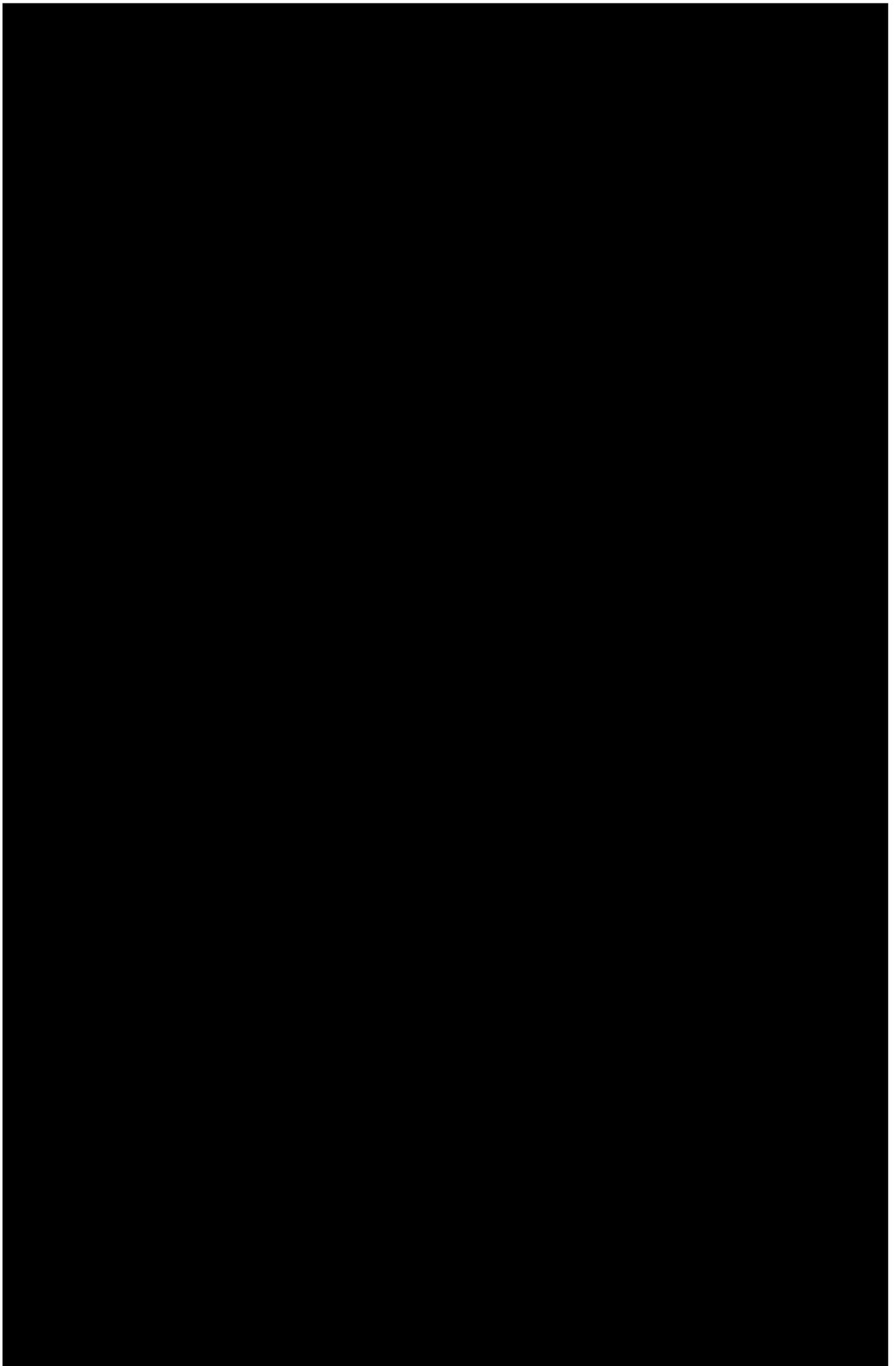


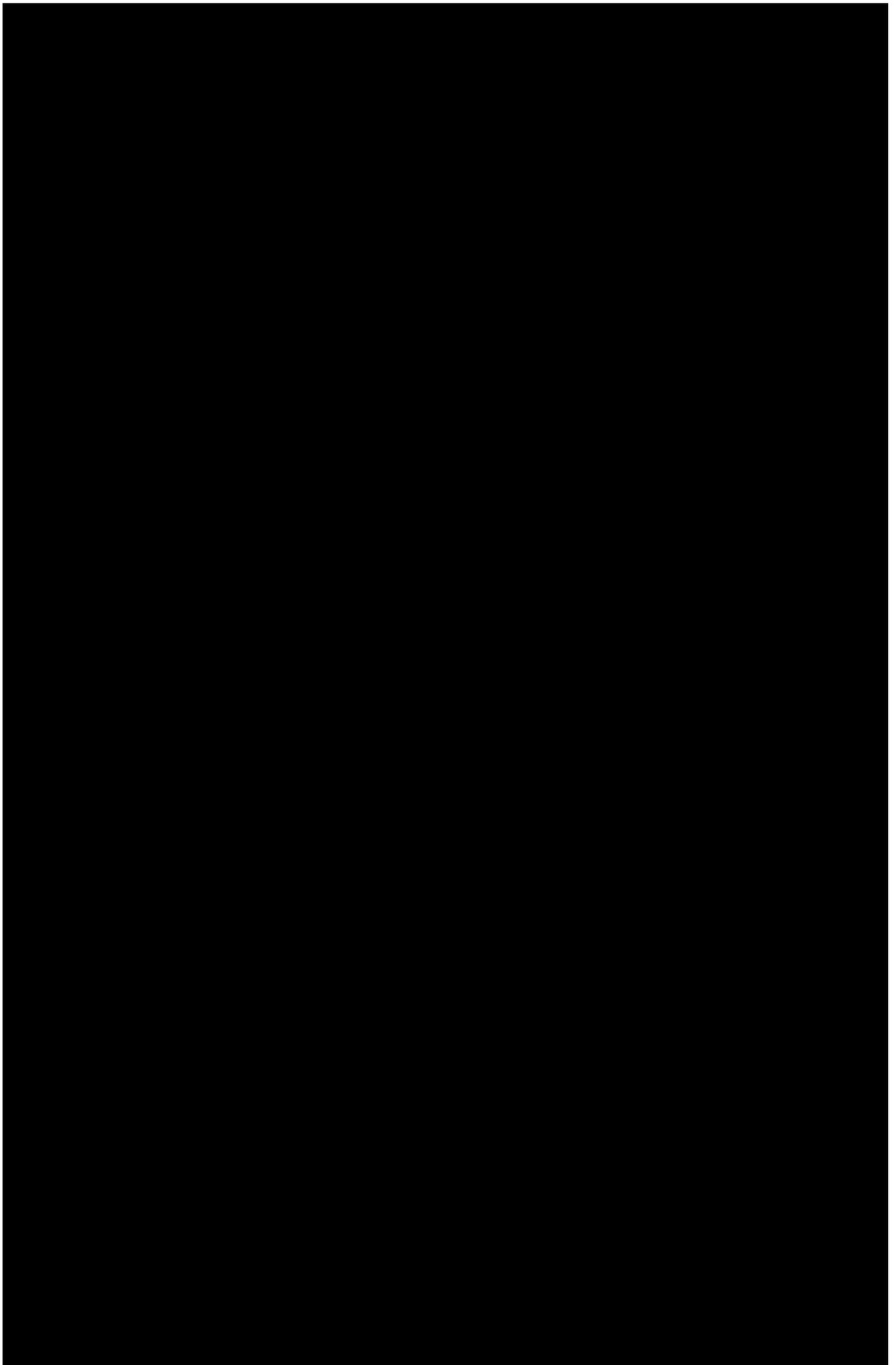


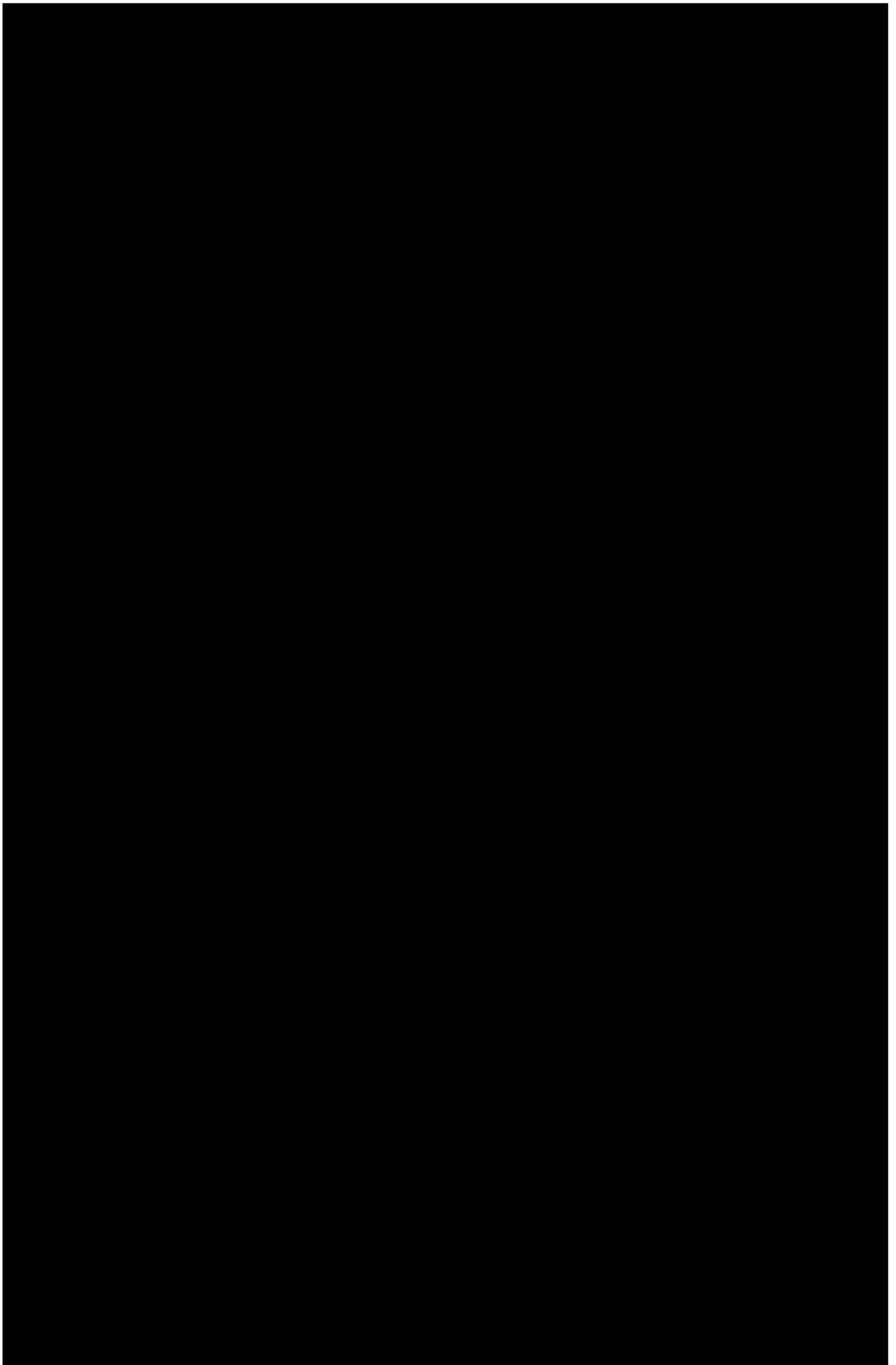


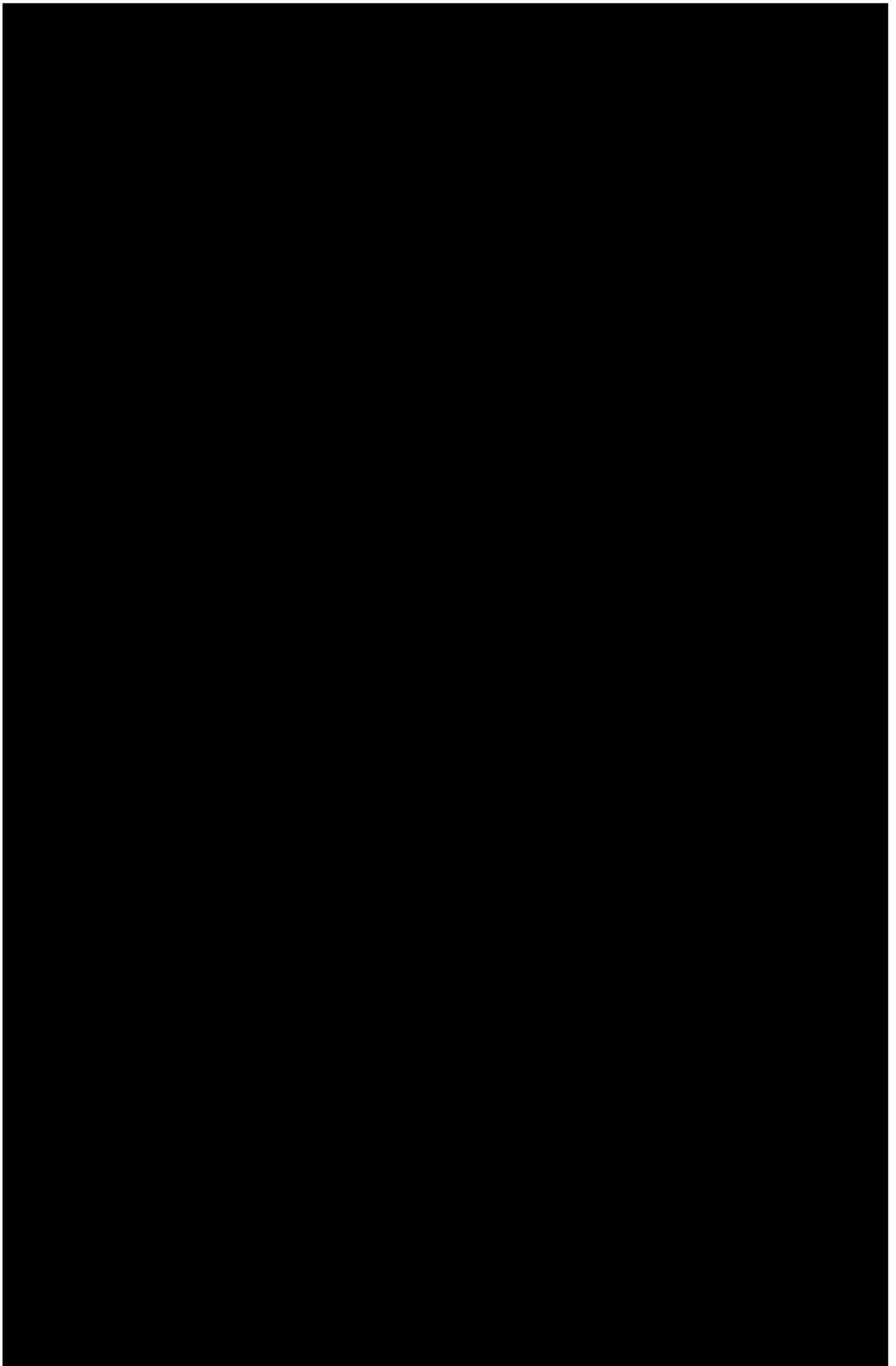


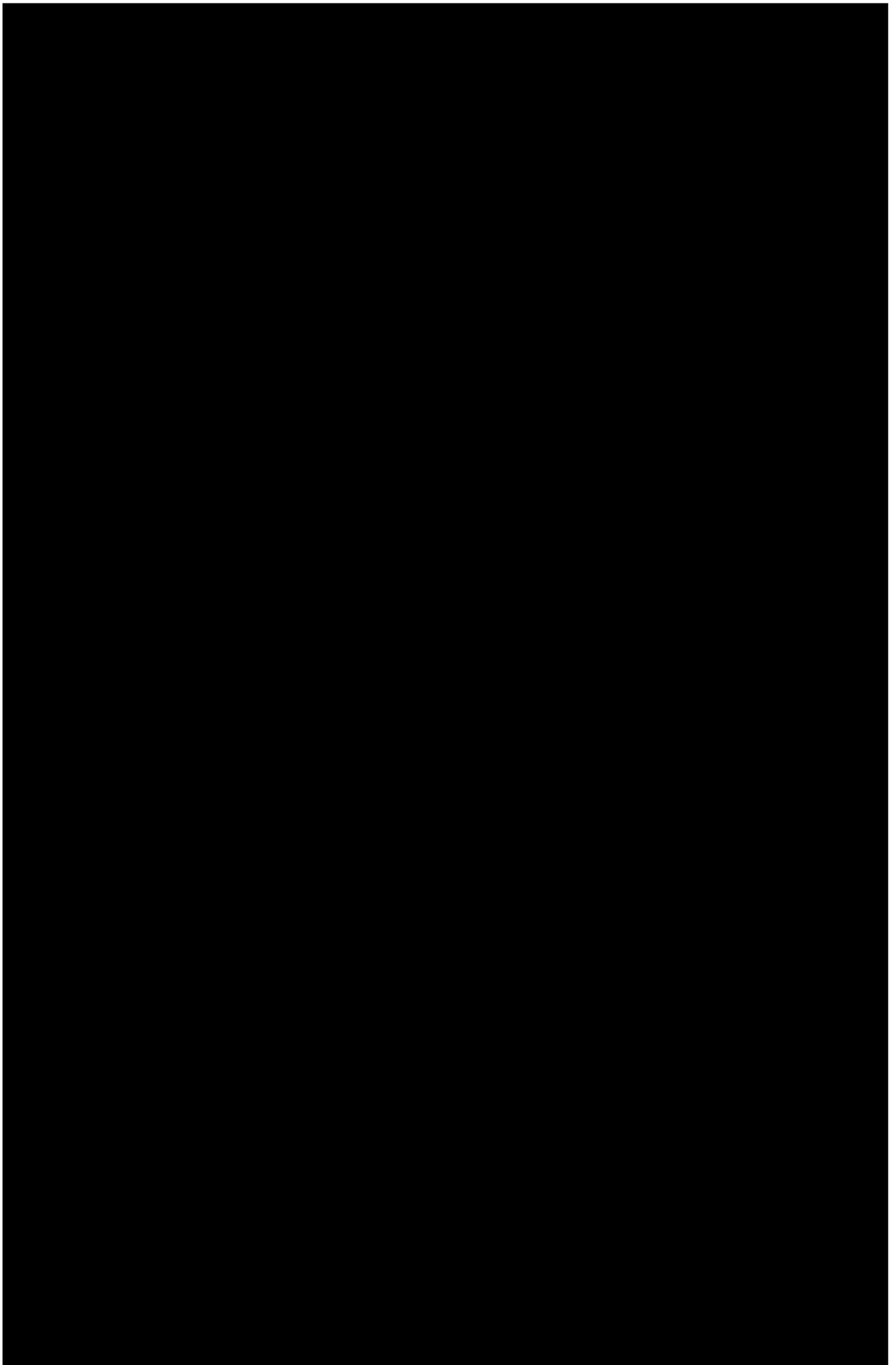


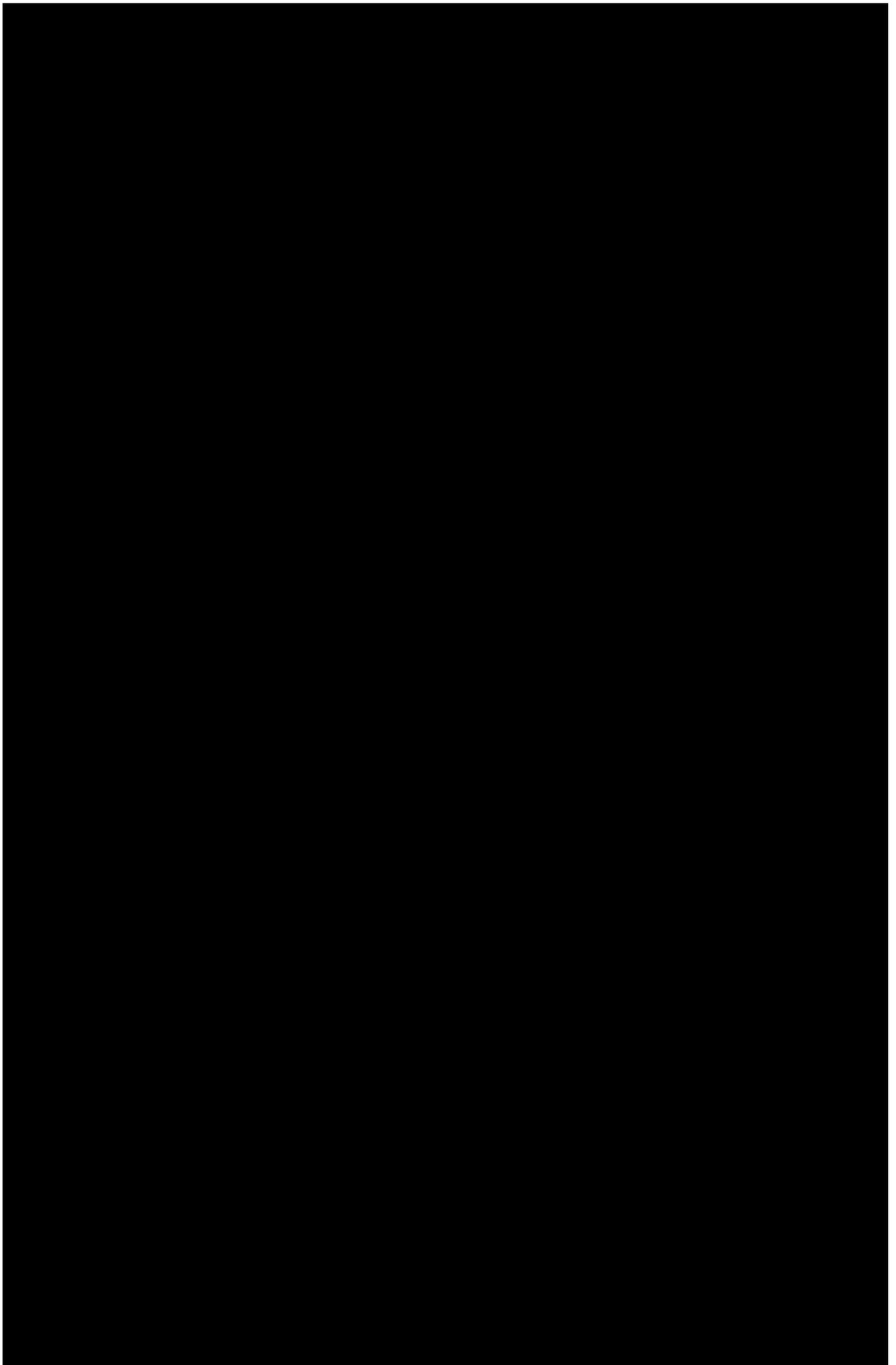


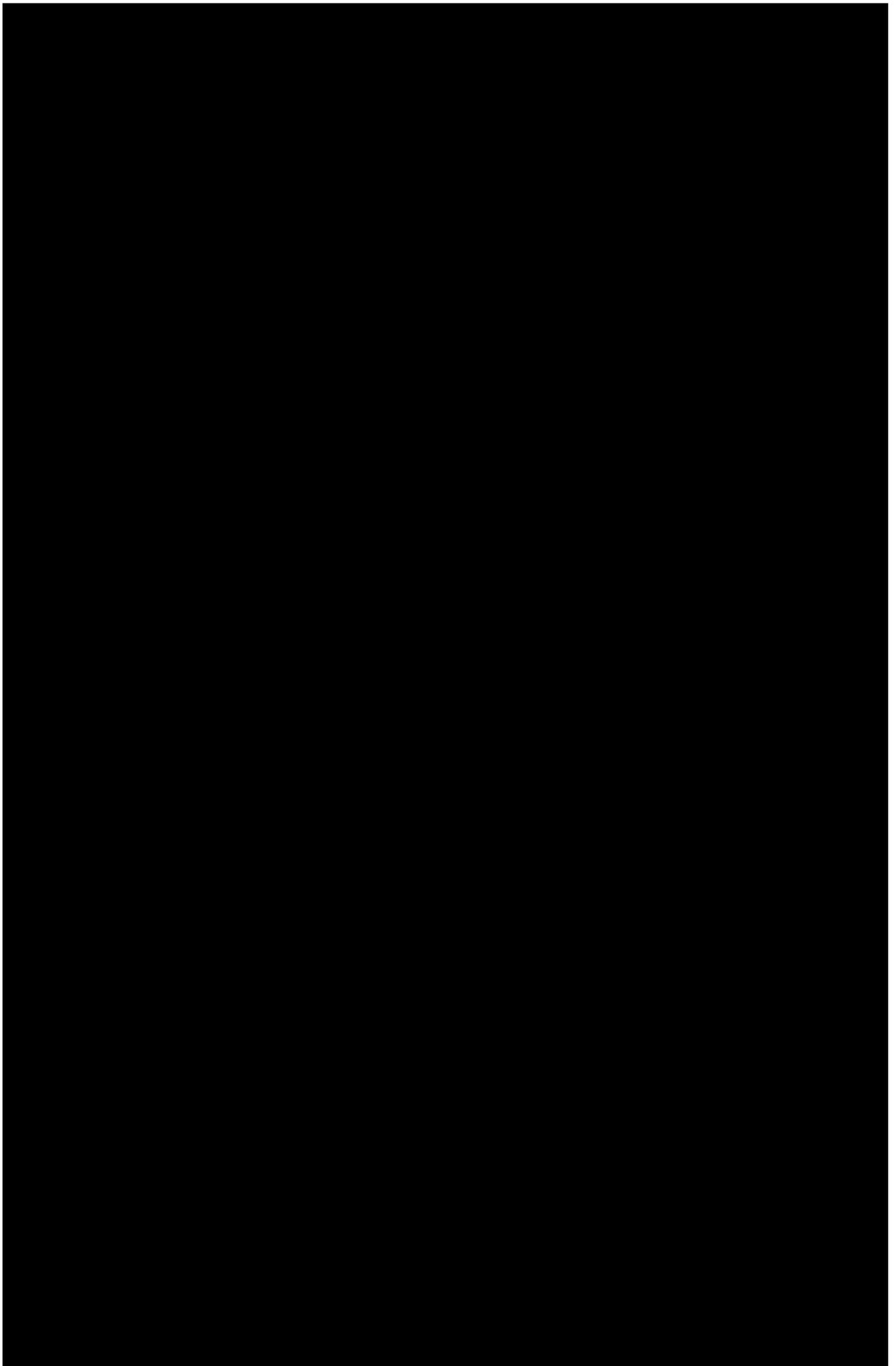


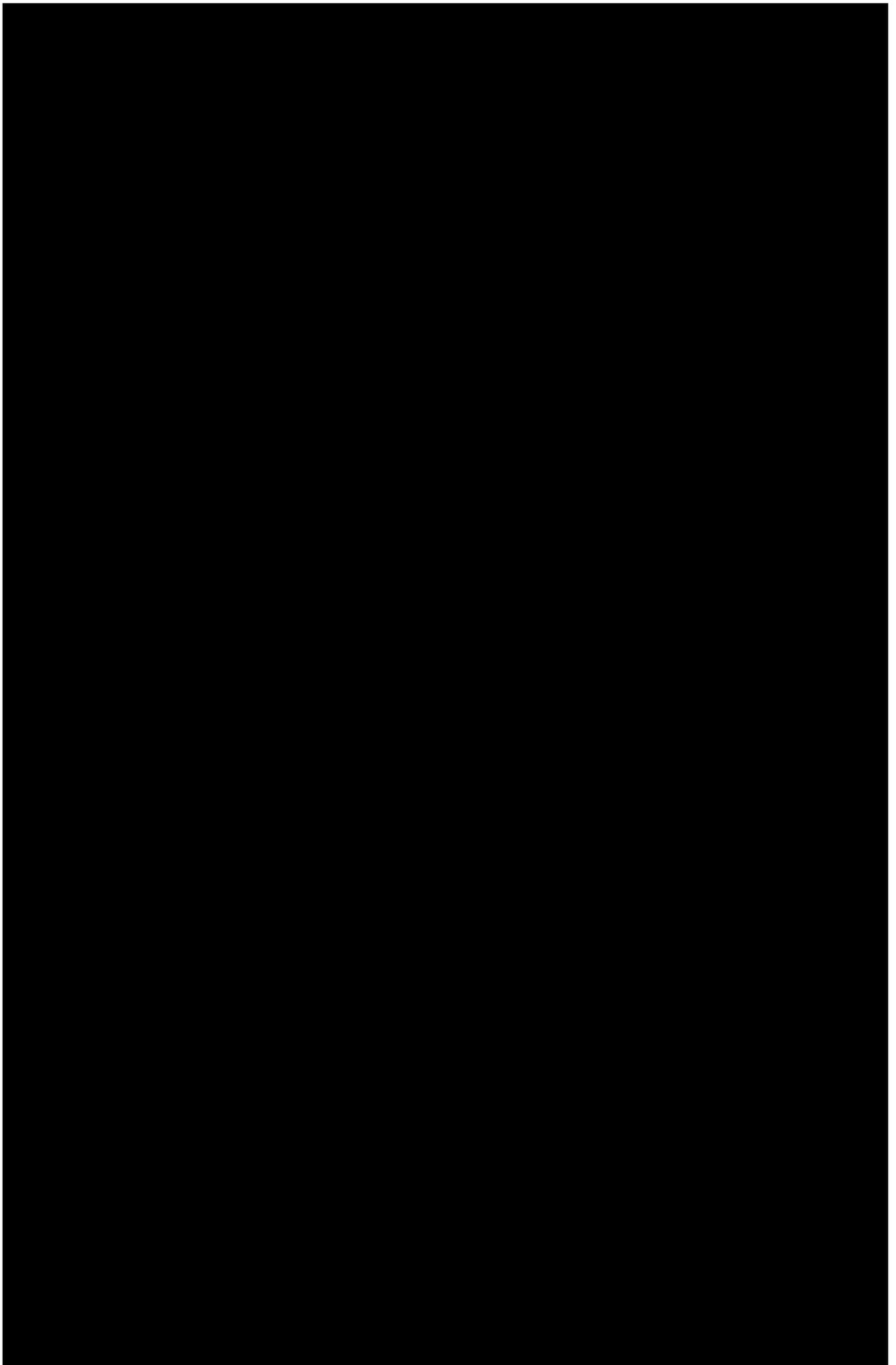


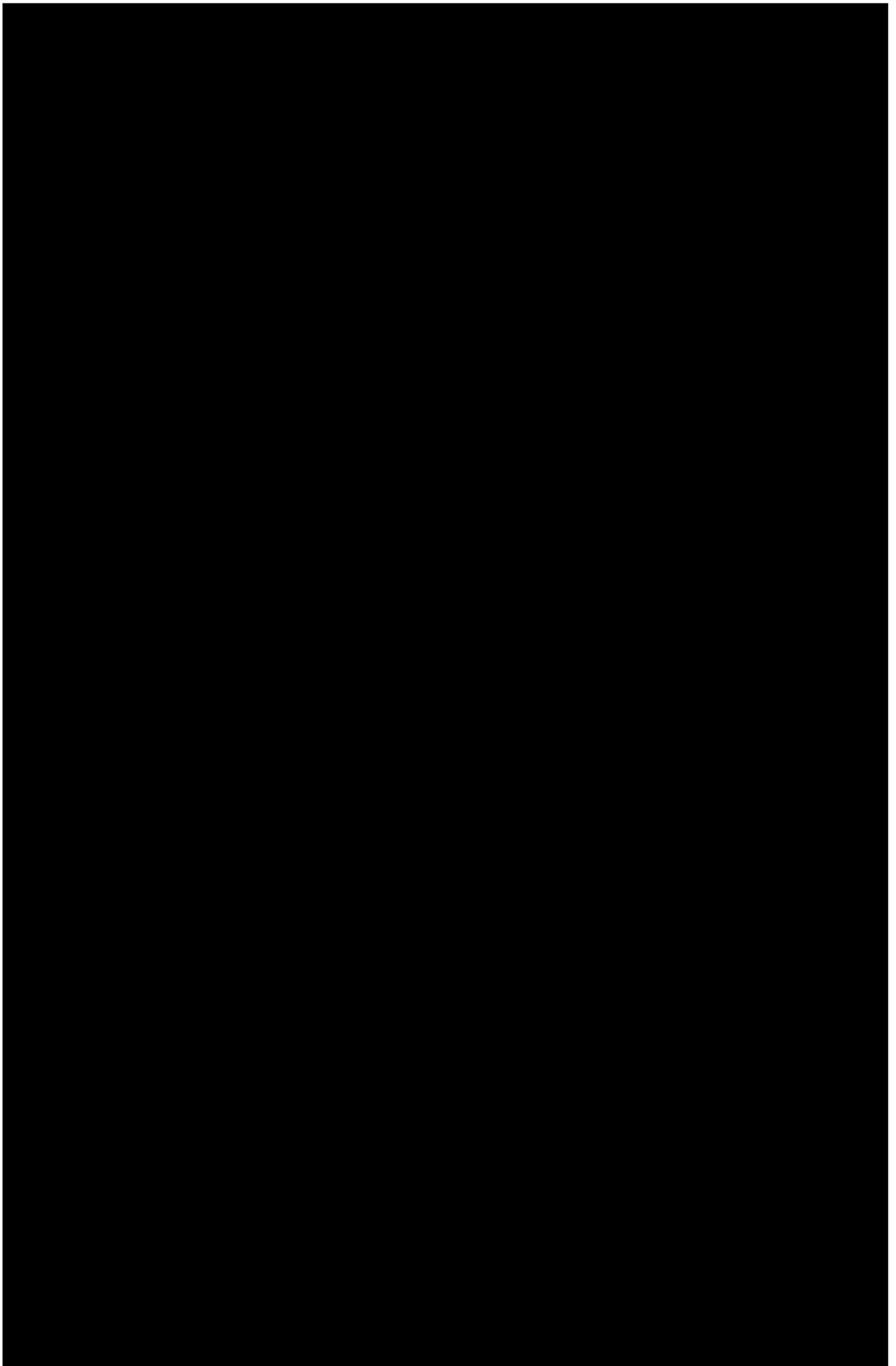


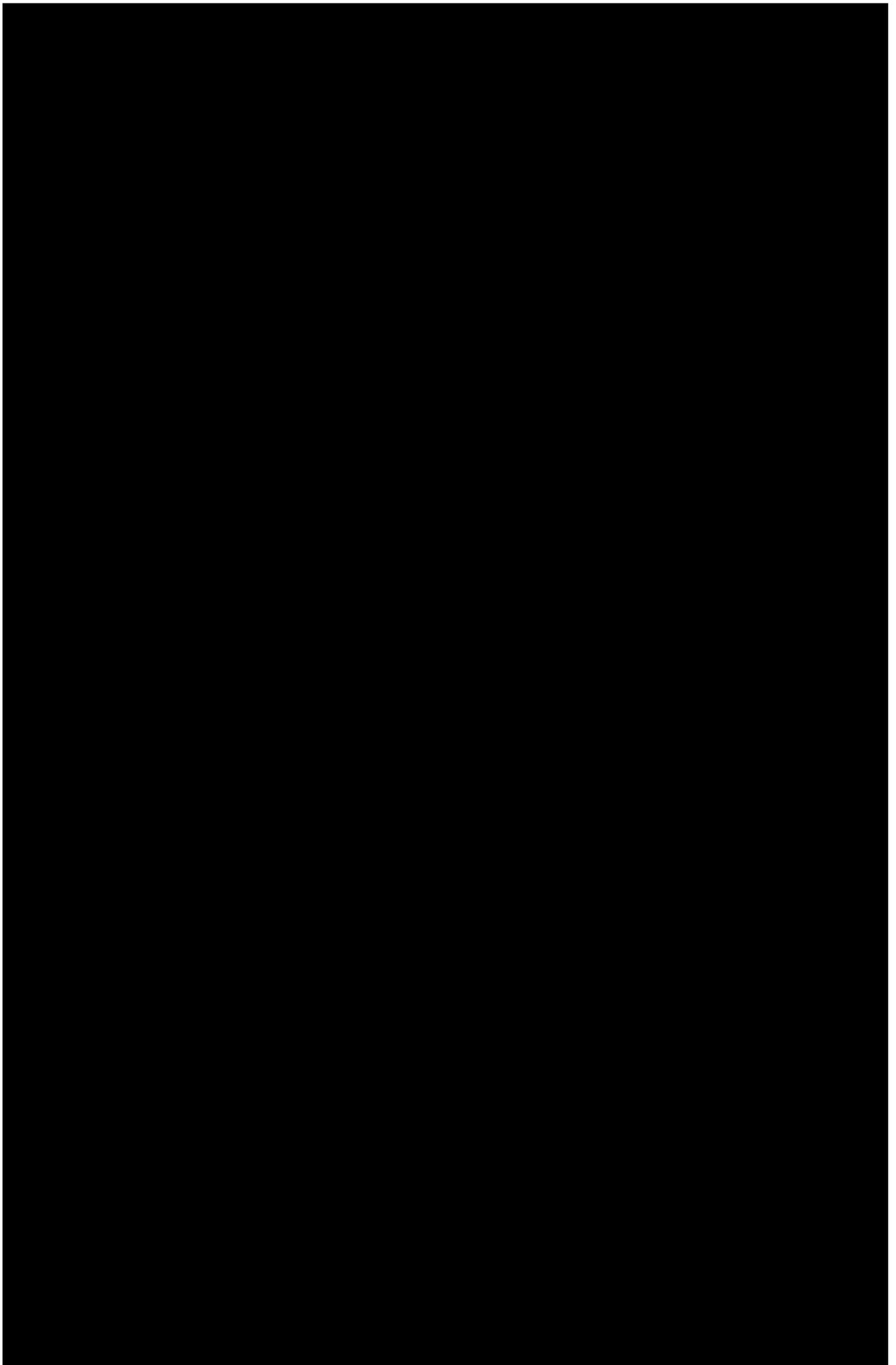


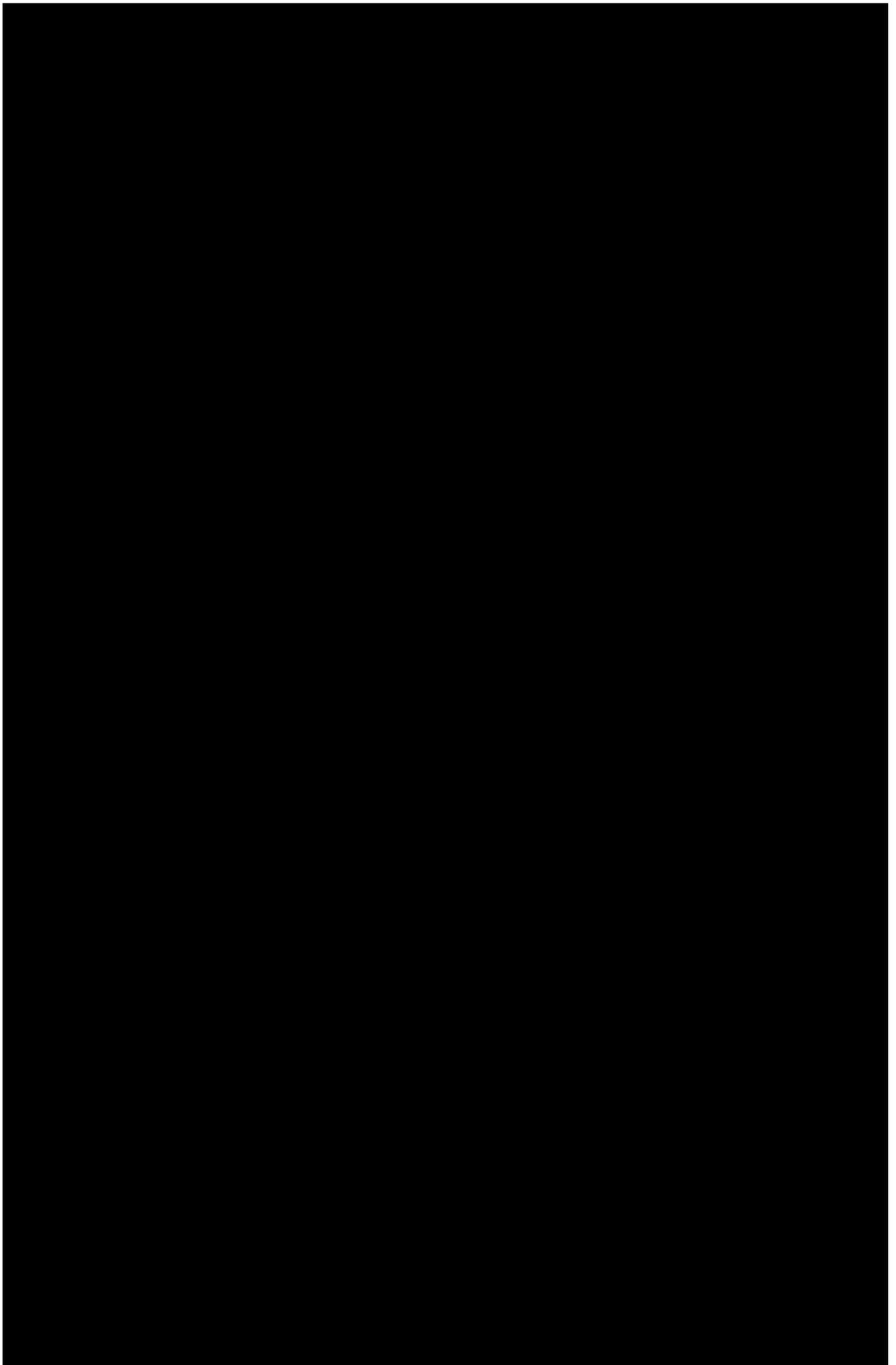


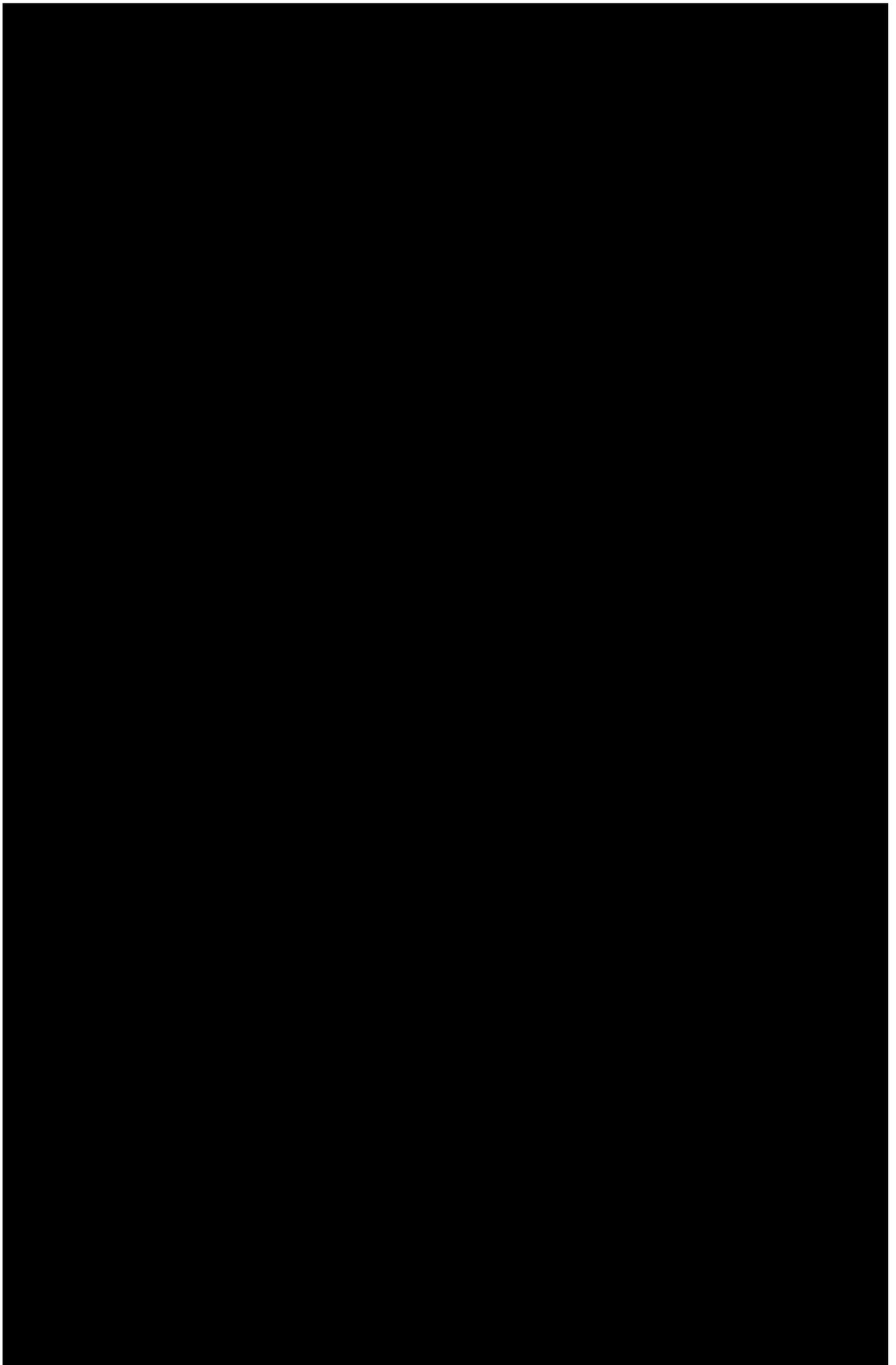


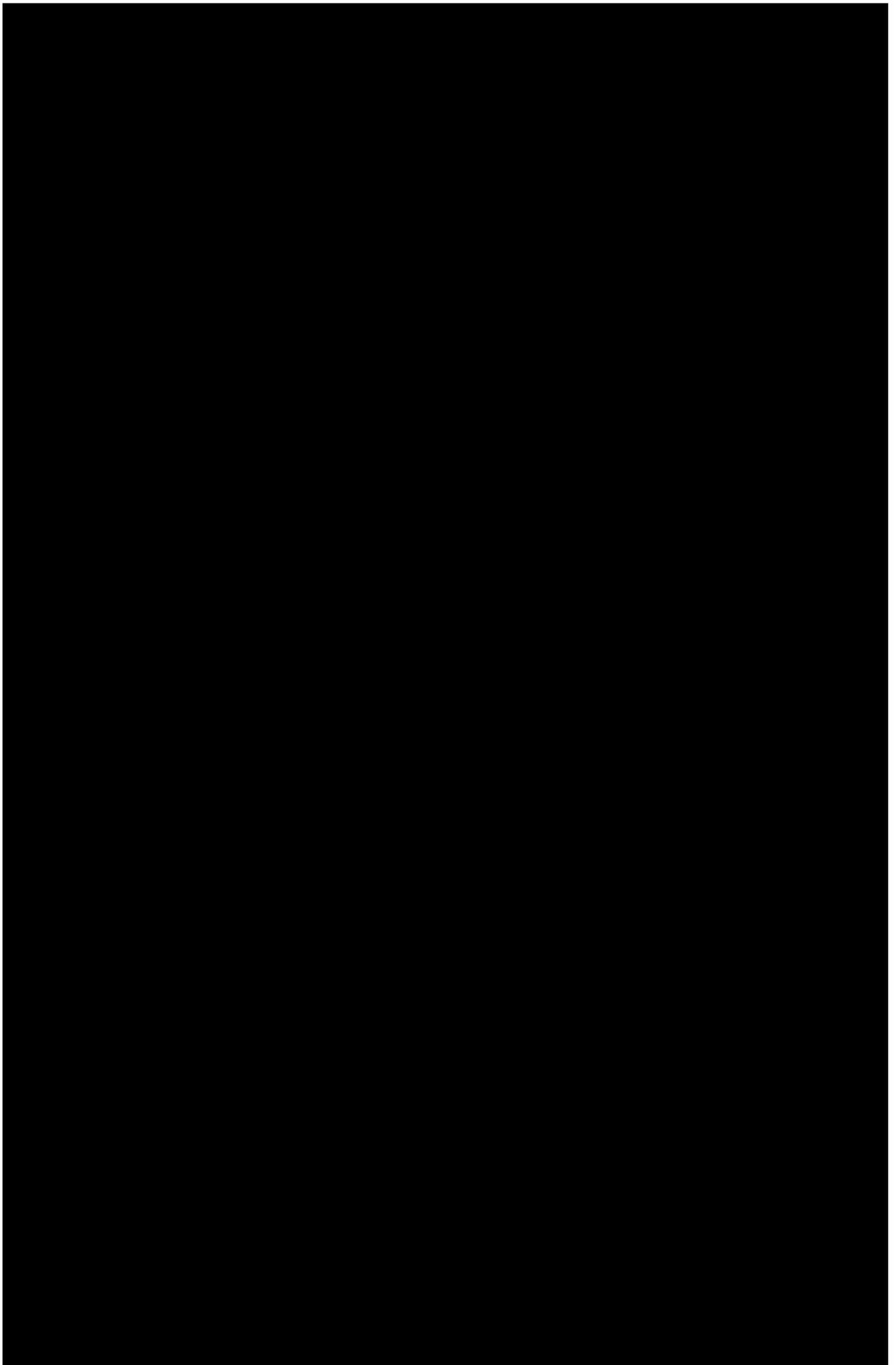


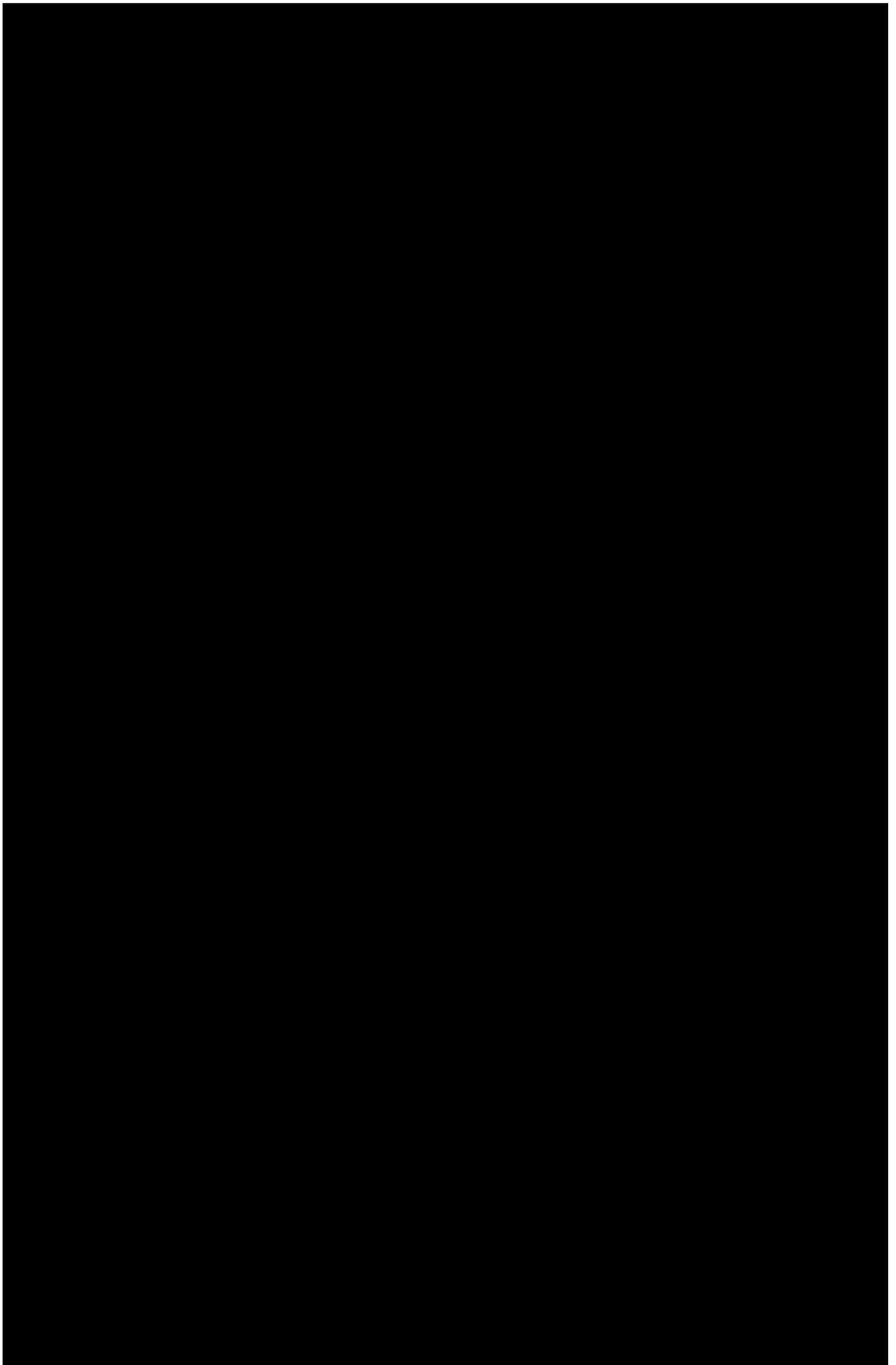


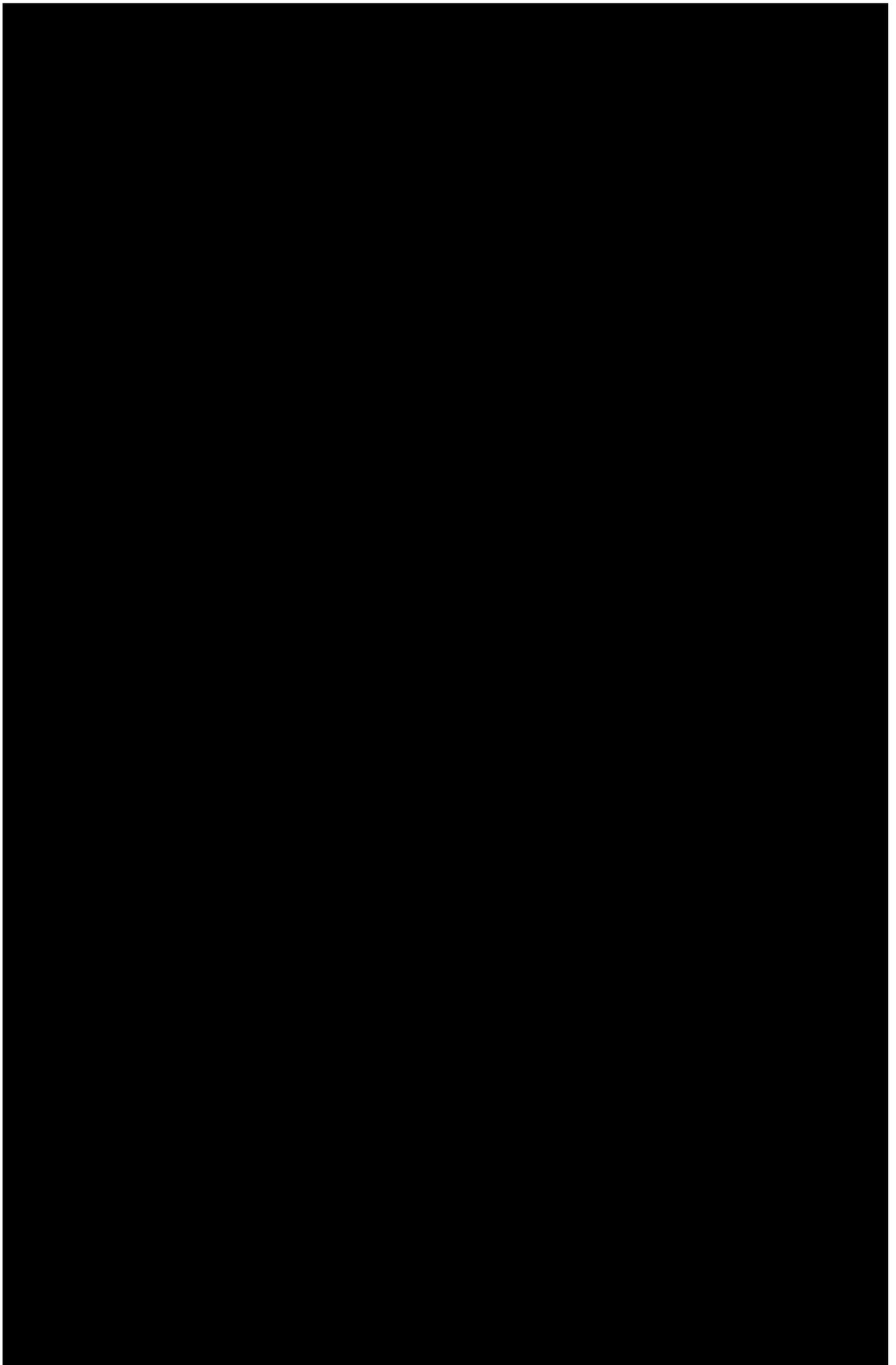


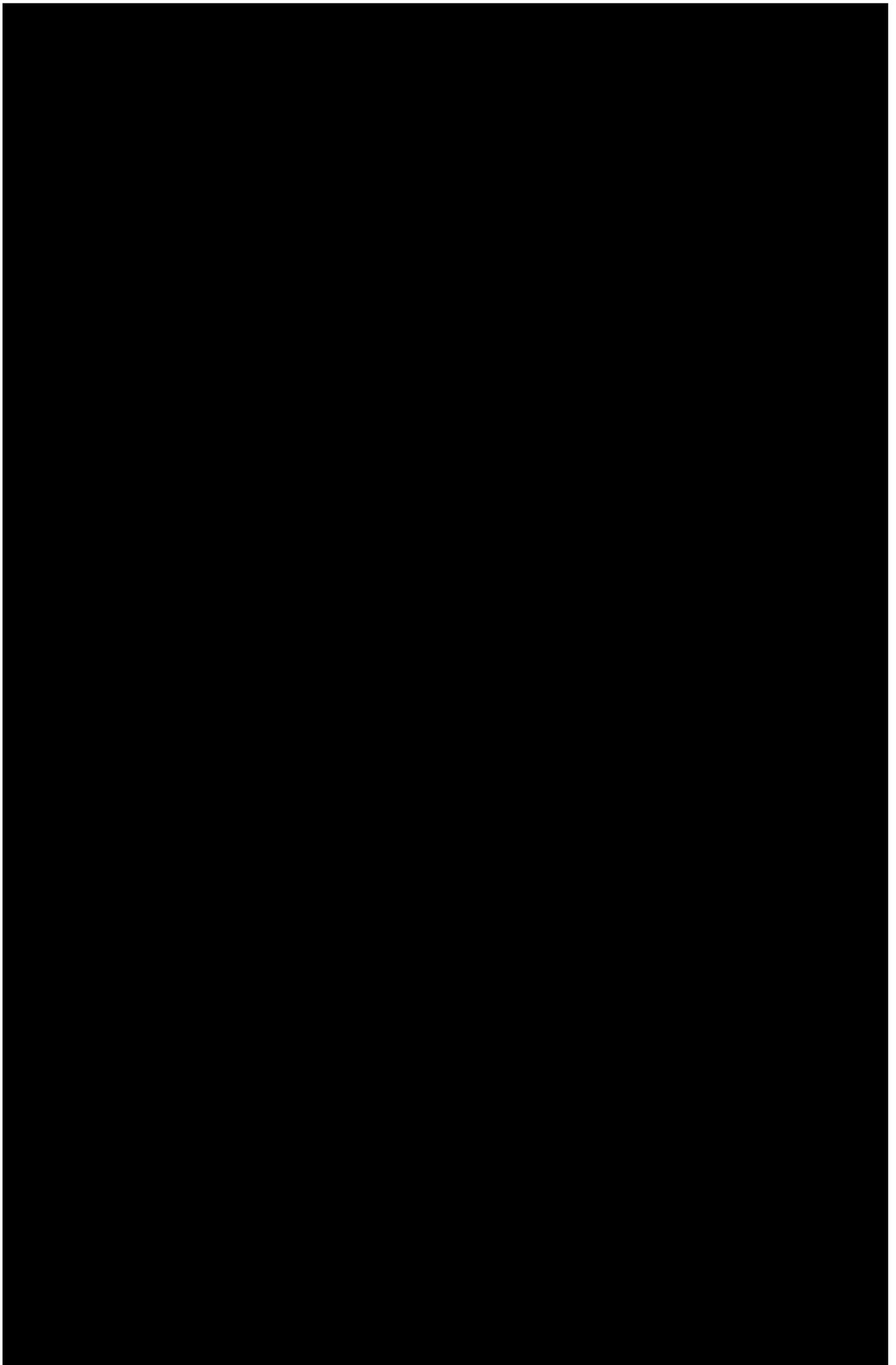












**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use OZEMPIC® safely and effectively. See full prescribing information for OZEMPIC.

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

<p><b>WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS</b> <i>See full prescribing information for complete boxed warning.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In rodents, semaglutide causes thyroid C-cell tumors. It is unknown whether OZEMPIC causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of semaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined (5.1, 13.1).</li> <li>• OZEMPIC is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC and symptoms of thyroid tumors (4, 5.1).</li> </ul>
--

.....INDICATIONS AND USAGE.....

OZEMPIC is a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus (1).

Limitations of Use:

- Not recommended as first-line therapy for patients inadequately controlled on diet and exercise (1, 5.1).
- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider another antidiabetic therapy (1, 5.2).
- Not indicated for use in type 1 diabetes mellitus or treatment of diabetic ketoacidosis (1).

.....DOSAGE AND ADMINISTRATION.....

- Start at 0.25 mg once weekly. After 4 weeks, increase the dose to 0.5 mg once weekly. If after at least 4 weeks additional glycemic control is needed, increase to 1 mg once weekly (2.1).
- Administer once weekly at any time of day, with or without meals (2.1).
- If a dose is missed administer within 5 days of missed dose (2.1).
- Inject subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm (2.2).

.....DOSAGE FORMS AND STRENGTHS.....

Injection: 2 mg/1.5 mL (1.34 mg/mL) available in:

- Single-patient-use pen that delivers 0.25 mg or 0.5 mg per injection (3).
- Single-patient-use pen that delivers 1 mg per injection (3).

.....CONTRAINDICATIONS.....

- Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (4).
- Known hypersensitivity to OZEMPIC or any of the product components (4).

.....WARNINGS AND PRECAUTIONS.....

- Pancreatitis: Has been reported in clinical trials. Discontinue promptly if pancreatitis is suspected. Do not restart if pancreatitis is confirmed (5.2).
- Diabetic Retinopathy Complications: Has been reported in a clinical trial. Patients with a history of diabetic retinopathy should be monitored (5.3).
- Never share an OZEMPIC pen between patients, even if the needle is changed (5.4).
- Hypoglycemia: When OZEMPIC is used with an insulin secretagogue or insulin, consider lowering the dose of the secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia (5.5).
- Acute Kidney Injury: Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions (5.6).
- Hypersensitivity Reactions: Discontinue OZEMPIC if suspected and promptly seek medical advice (5.7).
- Macrovascular outcomes: There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with semaglutide (5.8).

.....ADVERSE REACTIONS.....

The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with OZEMPIC are: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain and constipation (6.1).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc., at 1-888-693-6742 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

.....DRUG INTERACTIONS.....

Oral Medications: OZEMPIC delays gastric emptying. May impact absorption of concomitantly administered oral medications (7.2).

.....USE IN SPECIFIC POPULATIONS.....

Females and Males of Reproductive Potential: Discontinue OZEMPIC in women at least 2 months before a planned pregnancy due to the long washout period for semaglutide (8.3).

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.**

**Revised: 12/2017**

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***  
**WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS**

<b>1</b>	<b>INDICATIONS AND USAGE</b>	<b>8</b>	<b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b>
<b>2</b>	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>		8.1 Pregnancy
	2.1 Recommended Dosage		8.2 Lactation
	2.2 Important Administration Instructions		8.3 Females and Males of Reproductive Potential
<b>3</b>	<b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>		8.4 Pediatric Use
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICATIONS</b>		8.5 Geriatric Use
<b>5</b>	<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b>		8.6 Renal Impairment
	5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors		8.7 Hepatic Impairment
	5.2 Pancreatitis	<b>10</b>	<b>OVERDOSAGE</b>
	5.3 Diabetic Retinopathy Complications	<b>11</b>	<b>DESCRIPTION</b>
	5.4 Never Share an OZEMPIC Pen Between Patients	<b>12</b>	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b>
	5.5 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin		12.1 Mechanism of Action
	5.6 Acute Kidney Injury		12.2 Pharmacodynamics
	5.7 Hypersensitivity		12.3 Pharmacokinetics
	5.8 Macrovascular Outcomes	<b>13</b>	<b>NONCLINICAL TOXICOLOGY</b>
<b>6</b>	<b>ADVERSE REACTIONS</b>	<b>14</b>	<b>CLINICAL STUDIES</b>
	6.1 Clinical Trials Experience		14.1 Overview of Clinical Studies
	6.2 Immunogenicity		14.2 Monotherapy Use of OZEMPIC in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
<b>7</b>	<b>DRUG INTERACTIONS</b>		14.3 Combination Therapy Use of OZEMPIC in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
	7.1 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g. Sulfonylurea) or Insulin		14.4 Cardiovascular Outcomes Trial of OZEMPIC in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
	7.2 Oral Medications	<b>16</b>	<b>HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING</b>
		<b>17</b>	<b>PATIENT COUNSELING INFORMATION</b>

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

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

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

## 1 INDICATIONS AND USAGE

OZEMPIC is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [see Clinical Studies (14.1)].

### Limitations of Use

- OZEMPIC is not recommended as a first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of rodent C-cell tumor findings to humans [see Warnings and Precautions (5.1)].
- OZEMPIC has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.2)].
- OZEMPIC is not a substitute for insulin. OZEMPIC is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosage

- Start OZEMPIC with a 0.25 mg subcutaneous injection once weekly for 4 weeks. The 0.25 mg dose is intended for treatment initiation and is not effective for glycemic control.
- After 4 weeks on the 0.25 mg dose, increase the dosage to 0.5 mg once weekly.
- If additional glycemic control is needed after at least 4 weeks on the 0.5 mg dose, the dosage may be increased to 1 mg once weekly. The maximum recommended dosage is 1 mg once weekly.
- Administer OZEMPIC once weekly, on the same day each week, at any time of the day, with or without meals.
- The day of weekly administration can be changed if necessary as long as the time between two doses is at least 2 days (>48 hours).

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

## 2.2 Important Administration Instructions

- Administer OZEMPIC subcutaneously to the abdomen, thigh, or upper arm. Instruct patients to use a different injection site each week when injecting in the same body region.
- Inspect OZEMPIC visually before use. It should appear clear and colorless. Do not use OZEMPIC if particulate matter and coloration is seen.
- When using OZEMPIC with insulin, instruct patients to administer as separate injections and to never mix the products. It is acceptable to inject OZEMPIC and insulin in the same body region but the injections should not be adjacent to each other.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 2 mg/1.5 mL (1.34 mg/mL) of semaglutide as a clear, colorless solution available in:

- Pre-filled, disposable, single-patient-use pen that delivers 0.25 mg (for treatment initiation) or 0.5 mg (for maintenance treatment) per injection
- Pre-filled, disposable, single-patient-use pen that delivers 1 mg (for maintenance treatment) per injection.

## 4 CONTRAINDICATIONS

OZEMPIC is contraindicated in patients with:

- A personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Known hypersensitivity to semaglutide or to any of the product components [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Risk of Thyroid C-Cell Tumors

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

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

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

Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with OZEMPIC. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to the low test specificity for serum calcitonin and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin value may indicate MTC and patients with MTC usually have calcitonin values >50

ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

## **5.2 Pancreatitis**

In glycemic control trials, acute pancreatitis was confirmed by adjudication in 7 OZEMPIC-treated patients (0.3 cases per 100 patient years) versus 3 in comparator-treated patients (0.2 cases per 100 patient years). One case of chronic pancreatitis was confirmed in an OZEMPIC-treated patient. In a 2-year trial, acute pancreatitis was confirmed by adjudication in 8 OZEMPIC-treated patients (0.27 cases per 100 patient years) and 10 placebo-treated patients (0.33 cases per 100 patient years), both on a background of standard of care.

After initiation of OZEMPIC, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis (including persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back and which may or may not be accompanied by vomiting). If pancreatitis is suspected, OZEMPIC should be discontinued and appropriate management initiated; if confirmed, OZEMPIC should not be restarted.

## **5.3 Diabetic Retinopathy Complications**

In a 2-year trial involving patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk, more events of diabetic retinopathy complications occurred in patients treated with OZEMPIC (3.0%) compared to placebo (1.8%). The absolute risk increase for diabetic retinopathy complications was larger among patients with a history of diabetic retinopathy at baseline (OZEMPIC 8.2%, placebo 5.2%) than among patients without a known history of diabetic retinopathy (OZEMPIC 0.7%, placebo 0.4%).

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

## **5.4 Never Share an OZEMPIC Pen Between Patients**

OZEMPIC pens must never be shared between patients, even if the needle is changed. Pen-sharing poses a risk for transmission of blood-borne pathogens.

## **5.5 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin**

The risk of hypoglycemia is increased when OZEMPIC is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin. Patients may require a lower dose of the secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia in this setting [*see Adverse Reactions (6.1), Drug Interactions (7.1)*].

## **5.6 Acute Kidney Injury**

There have been postmarketing reports of acute kidney injury and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis, in patients treated with GLP-1 receptor agonists. Some of these events have been reported in patients without known underlying renal disease. A majority of the reported events occurred in patients who had experienced nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Monitor renal function when initiating or escalating doses of OZEMPIC in patients reporting severe adverse gastrointestinal reactions.

## **5.7 Hypersensitivity**

Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema) have been reported with GLP-1 receptor agonists. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of OZEMPIC; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. Do not use in patients with a previous hypersensitivity to OZEMPIC [*see Contraindications (4)*].

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

## 5.8 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with OZEMPIC.

## 6 ADVERSE REACTIONS

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

- Risk of Thyroid C-cell Tumors [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Pancreatitis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Diabetic Retinopathy Complications [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Acute Kidney Injury [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hypersensitivity [*see Warnings and Precautions (5.7)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

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

#### Pool of Placebo-Controlled Trials

The data in Table 1 are derived from 2 placebo-controlled trials (1 monotherapy trial and 1 trial in combination with basal insulin) in patients with type 2 diabetes [*see Clinical Studies (14)*]. These data reflect exposure of 521 patients to OZEMPIC and a mean duration of exposure to OZEMPIC of 32.9 weeks. Across the treatment arms, the mean age of patients was 56 years, 3.4% were 75 years or older and 55% were male. In these trials 71% were White, 7% were Black or African American, and 19% were Asian; 21% identified as Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, patients had type 2 diabetes for an average of 8.8 years and had a mean HbA<sub>1c</sub> of 8.2%. At baseline, 8.9% of the population reported retinopathy. Baseline estimated renal function was normal (eGFR  $\geq$ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 57.2%, mildly impaired (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 35.9% and moderately impaired (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 6.9% of patients.

#### Pool of Placebo- and Active-Controlled Trials

The occurrence of adverse reactions was also evaluated in a larger pool of patients with type 2 diabetes participating in 7 placebo- and active-controlled glycemic control trials [*see Clinical Studies (14)*] including two trials in Japanese patients evaluating the use of OZEMPIC as monotherapy and add-on therapy to oral medications or insulin. In this pool, a total of 3150 patients with type 2 diabetes were treated with OZEMPIC for a mean duration of 44.9 weeks. Across the treatment arms, the mean age of patients was 57 years, 3.2% were 75 years or older and 57% were male. In these trials, 60% were White, 6% were Black or African American, and 31% were Asian; 16% identified as Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, patients had type 2 diabetes for an average of 8.2 years and had a mean HbA<sub>1c</sub> of 8.2%. At baseline, 7.8% of the population reported retinopathy. Baseline estimated renal function was normal (eGFR  $\geq$ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 63.1%, mildly impaired (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 34.3%, and moderately impaired (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) in 2.5% of the patients.

### Common Adverse Reactions

Table 1 shows common adverse reactions, excluding hypoglycemia, associated with the use of OZEMPIC in the pool of placebo-controlled trials. These adverse reactions occurred more commonly on OZEMPIC than on placebo, and occurred in at least 5% of patients treated with OZEMPIC.

**Table 1. Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials Reported in  $\geq 5\%$  of OZEMPIC-Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

Adverse Reaction	Placebo (N=262) %	OZEMPIC 0.5 mg (N=260) %	OZEMPIC 1 mg (N=261) %
Nausea	6.1	15.8	20.3
Vomiting	2.3	5.0	9.2
Diarrhea	1.9	8.5	8.8
Abdominal pain	4.6	7.3	5.7
Constipation	1.5	5.0	3.1

In the pool of placebo- and active-controlled trials and in the 2-year cardiovascular outcomes trial, the types and frequency of common adverse reactions, excluding hypoglycemia, were similar to those listed in Table 1.

### *Gastrointestinal Adverse Reactions*

In the pool of placebo-controlled trials, gastrointestinal adverse reactions occurred more frequently among patients receiving OZEMPIC than placebo (placebo 15.3%, OZEMPIC 0.5 mg 32.7%, OZEMPIC 1 mg 36.4%). The majority of reports of nausea, vomiting, and/or diarrhea occurred during dose escalation. More patients receiving OZEMPIC 0.5 mg (3.1%) and OZEMPIC 1 mg (3.8%) discontinued treatment due to gastrointestinal adverse reactions than patients receiving placebo (0.4%).

In addition to the reactions in Table 1, the following gastrointestinal adverse reactions with a frequency of  $< 5\%$  were associated with OZEMPIC (frequencies listed, respectively, as: placebo; 0.5 mg; 1 mg): dyspepsia (1.9%, 3.5%, 2.7%), eructation (0%, 2.7%, 1.1%), flatulence (0.8%, 0.4%, 1.5%), gastroesophageal reflux disease (0%, 1.9%, 1.5%), and gastritis (0.8%, 0.8%, 0.4%).

### Other Adverse Reactions

#### *Hypoglycemia*

Table 2 summarizes the incidence of events related to hypoglycemia by various definitions in the placebo-controlled trials.

**Table 2. Hypoglycemia Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials In Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

	Placebo	OZEMPIC 0.5 mg	OZEMPIC 1 mg
<b>Monotherapy</b>			
<b>(30 weeks)</b>	<b>N=129</b>	<b>N=127</b>	<b>N=130</b>
Severe <sup>†</sup>	0%	0%	0%
Documented symptomatic ( $\leq 70$ mg/dL glucose threshold)	0%	1.6%	3.8%
Severe <sup>†</sup> or Blood Glucose Confirmed Symptomatic ( $\leq 56$ mg/dL glucose	1.6%	0%	0%

threshold)			
<b>Add-on to Basal Insulin with or without Metformin</b>			
<b>(30 weeks)</b>	<b>N=132</b>	<b>N=132</b>	<b>N=131</b>
Severe <sup>†</sup>	0%	0%	1.5%
Documented symptomatic (≤70 mg/dL glucose threshold)	15.2%	16.7%	29.8%
Severe <sup>†</sup> or Blood Glucose Confirmed Symptomatic (≤56 mg/dL glucose threshold)	5.3%	8.3%	10.7%

<sup>†</sup> “Severe” hypoglycemia adverse reactions are episodes requiring the assistance of another person.

Hypoglycemia was more frequent when OZEMPIC was used in combination with a sulfonylurea [see *Warnings and Precautions (5.5) and Clinical Studies (14)*]. Severe hypoglycemia occurred in 0.8% and 1.2% of patients when OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg, respectively, was co-administered with a sulfonylurea. Documented symptomatic hypoglycemia occurred in 17.3% and 24.4% of patients when OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg, respectively, was co-administered with a sulfonylurea. Severe or blood glucose confirmed symptomatic hypoglycemia occurred in 6.5% and 10.4% of patients when OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg, respectively, was co-administered with a sulfonylurea.

#### Injection Site Reactions

In placebo-controlled trials, injection site reactions (e.g., injection-site discomfort, erythema) were reported in 0.2% of OZEMPIC-treated patients.

#### Increases in Amylase and Lipase

In placebo-controlled trials, patients exposed to OZEMPIC had a mean increase from baseline in amylase of 13% and lipase of 22%. These changes were not observed in placebo-treated patients.

#### Cholelithiasis

In placebo-controlled trials, cholelithiasis was reported in 1.5% and 0.4% of patients-treated with OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg, respectively. Cholelithiasis was not reported in placebo-treated patients.

#### Increases in Heart Rate

In placebo-controlled trials, OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg resulted in a mean increase in heart rate of 2 to 3 beats per minute. There was a mean decrease in heart rate of 0.3 beats per minute in placebo-treated patients.

#### Fatigue, Dysgeusia and Dizziness

Other adverse reactions with a frequency of >0.4% were associated with OZEMPIC include fatigue, dysgeusia and dizziness.

## **6.2 Immunogenicity**

Consistent with the potentially immunogenic properties of protein and peptide pharmaceuticals, patients treated with OZEMPIC may develop anti-semaglutide antibodies. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, the incidence of antibodies to semaglutide in the studies described below cannot be directly compared with the incidence of antibodies in other studies or to other products.

Across the placebo- and active-controlled glycemic control trials, 32 (1.0%) OZEMPIC-treated patients developed anti-drug antibodies (ADAs) to the active ingredient in OZEMPIC (i.e., semaglutide). Of the 32 semaglutide-treated patients that developed semaglutide ADAs, 19 patients (0.6% of the overall population) developed antibodies cross-reacting with native GLP-1. The in vitro neutralizing activity of the antibodies is uncertain at this time.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin**

The risk of hypoglycemia is increased when OZEMPIC is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin. The risk of hypoglycemia may be lowered by a reduction in the dose of sulfonylurea (or other concomitantly administered insulin secretagogues) or insulin [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### **7.2 Oral Medications**

OZEMPIC causes a delay of gastric emptying, and thereby has the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. In clinical pharmacology trials, semaglutide did not affect the absorption of orally administered medications to any clinically relevant degree [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Nonetheless, caution should be exercised when oral medications are concomitantly administered with OZEMPIC.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

There are limited data with semaglutide use in pregnant women to inform a drug-associated risk for adverse developmental outcomes. There are clinical considerations regarding the risks of poorly controlled diabetes in pregnancy (see *Clinical Considerations*). Based on animal reproduction studies, there may be potential risks to the fetus from exposure to semaglutide during pregnancy. OZEMPIC should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In pregnant rats administered semaglutide during organogenesis, embryofetal mortality, structural abnormalities and alterations to growth occurred at maternal exposures below the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC. In rabbits and cynomolgus monkeys administered semaglutide during organogenesis, early pregnancy losses and structural abnormalities were observed at below the MRHD (rabbit) and  $\geq 5$ -fold the MRHD (monkey). These findings coincided with a marked maternal body weight loss in both animal species (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an  $HbA_{1c} > 7$  and has been reported to be as high as 20–25% in women with a  $HbA_{1c} > 10$ . In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Disease associated maternal and fetal risk*

Poorly controlled diabetes during pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

#### Data

##### *Animal Data*

In a combined fertility and embryofetal development study in rats, subcutaneous doses of 0.01, 0.03 and 0.09 mg/kg/day (0.1-, 0.4-, and 1.1-fold the MRHD) were administered to males for 4 weeks prior to and throughout mating and to females for 2 weeks prior to mating, and throughout organogenesis to Gestation Day 17. In parental animals, pharmacologically mediated reductions in body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. In the offspring, reduced growth and fetuses with visceral (heart blood vessels) and skeletal (cranial bones, vertebra, ribs) abnormalities were observed at the human exposure.

In an embryofetal development study in pregnant rabbits, subcutaneous doses of 0.0010, 0.0025 or 0.0075 mg/kg/day (0.03-, 0.3-, and 2.3-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis from Gestation Day 6 to 19. Pharmacologically mediated reductions in maternal body weight gain and food consumption were observed at all dose levels. Early pregnancy losses and increased incidences of minor visceral (kidney, liver) and skeletal (sternbra) fetal abnormalities were observed at  $\geq 0.0025$  mg/kg/day, at clinically relevant exposures.

In an embryofetal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (1.0-, 5.2-, and 14.9-fold the MRHD) were administered throughout organogenesis, from Gestation Day 16 to 50. Pharmacologically mediated, marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with the occurrence of sporadic abnormalities (vertebra, sternbra, ribs) at  $\geq 0.075$  mg/kg twice weekly ( $\geq 5X$  human exposure).

In a pre- and postnatal development study in pregnant cynomolgus monkeys, subcutaneous doses of 0.015, 0.075, and 0.15 mg/kg twice weekly (0.7-, 3.3-, and 7.2-fold the MRHD) were administered from Gestation Day 16 to 140. Pharmacologically mediated marked initial maternal body weight loss and reductions in body weight gain and food consumption coincided with an increase in early pregnancy losses and led to delivery of slightly smaller offspring at  $\geq 0.075$  mg/kg twice weekly ( $\geq 3X$  human exposure).

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of semaglutide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Semaglutide was present in the milk of lactating rats, however, due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear (*see Data*). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for OZEMPIC and any potential adverse effects on the breastfed infant from OZEMPIC or from the underlying maternal condition.

### Data

In lactating rats, semaglutide was detected in milk at levels 3-12 fold lower than in maternal plasma.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

Discontinue OZEMPIC in women at least 2 months before a planned pregnancy due to the long washout period for semaglutide [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

## **8.4 Pediatric Use**

Safety and efficacy of OZEMPIC have not been established in pediatric patients (younger than 18 years).

## **8.5 Geriatric Use**

In the pool of placebo- and active-controlled glycemic control trials, 744 (23.6%) OZEMPIC-treated patients were 65 years of age and over and 102 OZEMPIC-treated patients (3.2%) patients were 75 years of age and over. In SUSTAIN 6, the cardiovascular outcome trial, 788 (48.0%) OZEMPIC-treated patients were 65 years of age and over and 157 OZEMPIC-treated patients (9.6%) patients were 75 years of age and over.

No overall differences in safety or efficacy were detected between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

### 8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of OZEMPIC is recommended for patients with renal impairment. In subjects with renal impairment including end-stage renal disease (ESRD), no clinically relevant change in semaglutide pharmacokinetics (PK) was observed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment of OZEMPIC is recommended for patients with hepatic impairment. In a study in subjects with different degrees of hepatic impairment, no clinically relevant change in semaglutide pharmacokinetics (PK) was observed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

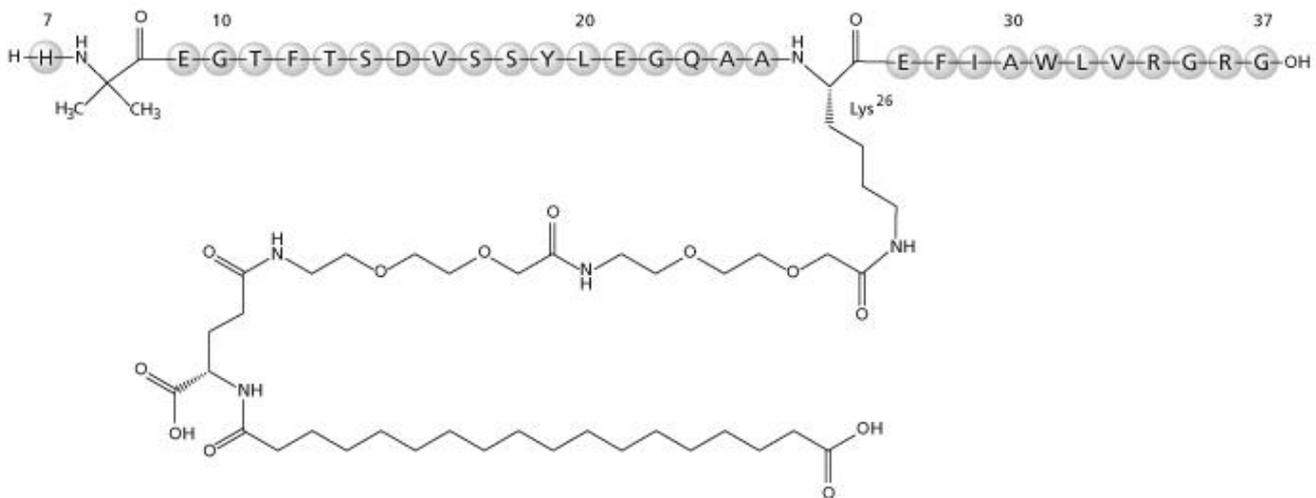
## 10 OVERDOSAGE

In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. A prolonged period of observation and treatment for these symptoms may be necessary, taking into account the long half-life of OZEMPIC of approximately 1 week.

## 11 DESCRIPTION

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

Structural formula:



OZEMPIC is a sterile, aqueous, clear, colorless solution. Each pre-filled pen contains a 1.5 mL solution of OZEMPIC equivalent to 2 mg semaglutide. Each 1 mL of OZEMPIC solution contains 1.34 mg of semaglutide and the following inactive ingredients: disodium phosphate dihydrate, 1.42 mg; propylene glycol, 14.0 mg; phenol, 5.50 mg; and water for injections. OZEMPIC has a pH of approximately 7.4. Hydrochloric acid or sodium hydroxide may be added to adjust pH.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

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

GLP-1 is a physiological hormone that has multiple actions on glucose, mediated by the GLP-1 receptors.

The principal mechanism of protraction resulting in the long half-life of semaglutide is albumin binding, which results in decreased renal clearance and protection from metabolic degradation. Furthermore, semaglutide is stabilized against degradation by the DPP-4 enzyme.

Semaglutide reduces blood glucose through a mechanism where it stimulates insulin secretion and lowers glucagon secretion, both in a glucose-dependent manner. Thus, when blood glucose is high, insulin secretion is stimulated and glucagon secretion is inhibited. The mechanism of blood glucose lowering also involves a minor delay in gastric emptying in the early postprandial phase.

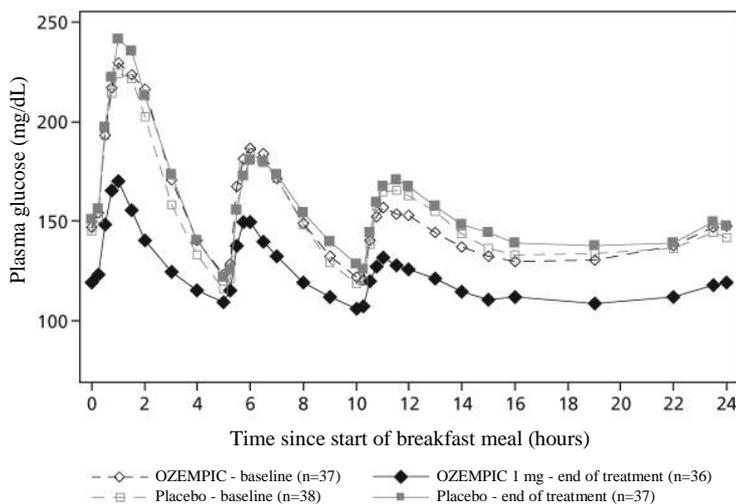
### 12.2 Pharmacodynamics

Semaglutide lowers fasting and postprandial blood glucose and reduces body weight. All pharmacodynamic evaluations were performed after 12 weeks of treatment (including dose escalation) at steady state with semaglutide 1 mg.

#### Fasting and Postprandial Glucose

Semaglutide reduces fasting and postprandial glucose concentrations. In patients with type 2 diabetes, treatment with semaglutide 1 mg resulted in reductions in glucose in terms of absolute change from baseline and relative reduction compared to placebo of 29 mg/dL (22%) for fasting glucose, 74 mg/dL (36%) for 2 hour postprandial glucose, and 30 mg/dL (22%) for mean 24 hour glucose concentration (see Figure 1).

**Figure 1. Mean 24 hour plasma glucose profiles (standardized meals) in patients with type 2 diabetes before (baseline) and after 12 weeks of treatment with semaglutide or placebo**



#### Insulin Secretion

Both first- and second-phase insulin secretion are increased in patients with type 2 diabetes treated with OZEMPIC compared with placebo.

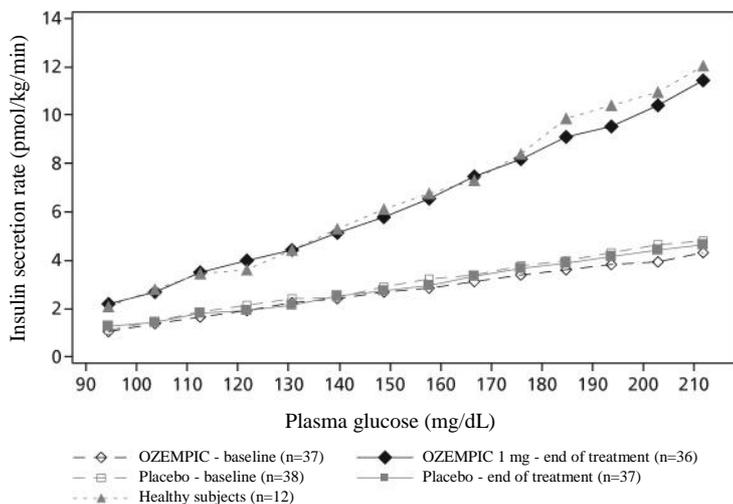
### Glucagon Secretion

Semaglutide lowers the fasting and postprandial glucagon concentrations. In patients with type 2 diabetes, treatment with semaglutide resulted in the following relative reductions in glucagon compared to placebo, fasting glucagon (8%), postprandial glucagon response (14-15%), and mean 24 hour glucagon concentration (12%).

### Glucose dependent insulin and glucagon secretion

Semaglutide lowers high blood glucose concentrations by stimulating insulin secretion and lowering glucagon secretion in a glucose-dependent manner. With semaglutide, the insulin secretion rate in patients with type 2 diabetes was similar to that of healthy subjects (see Figure 2).

**Figure 2. Mean insulin secretion rate versus glucose concentration in patients with type 2 diabetes during graded glucose infusion before (baseline) and after 12 weeks of treatment with semaglutide or placebo and in untreated healthy subjects**



During induced hypoglycemia, semaglutide did not alter the counter regulatory responses of increased glucagon compared to placebo, and did not impair the decrease of C-peptide in patients with type 2 diabetes.

### Gastric emptying

Semaglutide causes a delay of early postprandial gastric emptying, thereby reducing the rate at which glucose appears in the circulation postprandially.

### Cardiac electrophysiology (QTc)

The effect of semaglutide on cardiac repolarization was tested in a thorough QTc trial. At a dose 1.5 times the maximum recommended dose, semaglutide does not prolong QTc intervals to any clinically relevant extent.

## **12.3 Pharmacokinetics**

### Absorption

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

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

In patients with type 2 diabetes, semaglutide exposure increases in a dose-proportional manner for once-weekly doses of 0.5 mg and 1 mg. Steady-state exposure is achieved following 4-5 weeks of once-weekly administration. In patients with type 2 diabetes, the mean population-PK estimated steady-state concentrations following once weekly subcutaneous administration of 0.5 mg and 1 mg semaglutide were approximately 65.0 ng/mL and 123.0 ng/mL, respectively.

### Distribution

The mean apparent volume of distribution of semaglutide following subcutaneous administration in patients with type 2 diabetes is approximately 12.5 L. Semaglutide is extensively bound to plasma albumin (>99%).

### Elimination

The apparent clearance of semaglutide in patients with type 2 diabetes is approximately 0.05 L/h. With an elimination half-life of approximately 1 week, semaglutide will be present in the circulation for about 5 weeks after the last dose.

### *Metabolism*

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

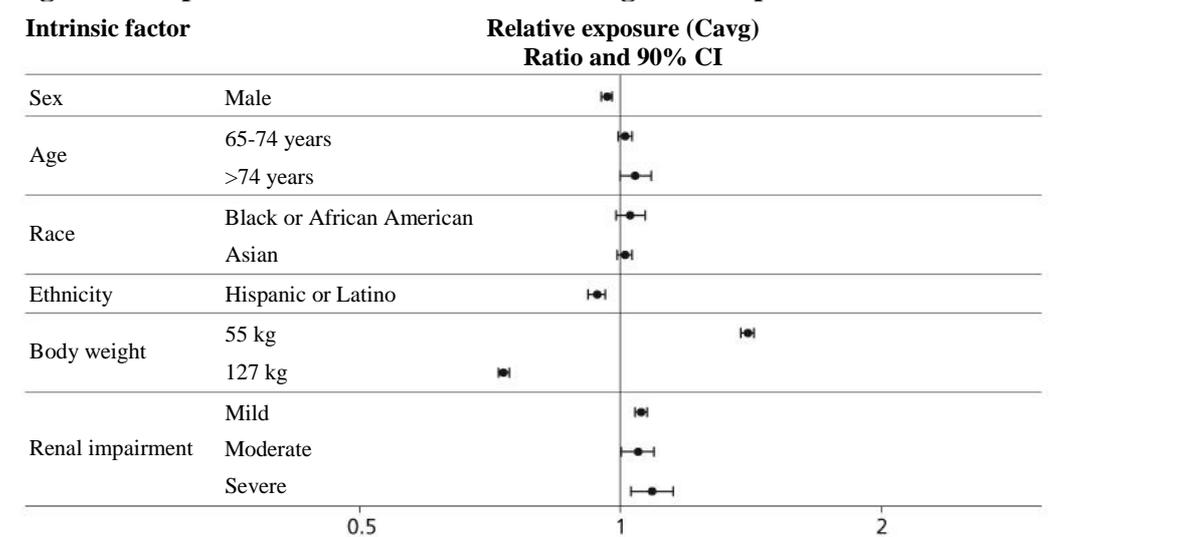
### *Excretion*

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

### Specific Populations

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, sex, race, and ethnicity, and renal impairment do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of semaglutide. The exposure of semaglutide decreases with an increase in body weight. However, semaglutide doses of 0.5 mg and 1 mg provide adequate systemic exposure over the body weight range of 40-198 kg evaluated in the clinical trials. The effects of intrinsic factors on the pharmacokinetics of semaglutide are shown in Figure 3.

**Figure 3. Impact of intrinsic factors on semaglutide exposure**



Semaglutide exposure (Cavg) relative to reference subject profile: non-Hispanic/non-Latino, White, female below 65 years, body weight 85 kg, with normal renal function. Population PK model also included maintenance dose and injection site as covariates. Body weight test categories (55 and 127 kg) represent the 5% and 95% percentiles in the dataset. Abbreviations: Cavg: average semaglutide concentration. CI: Confidence interval.

*Patients with Renal impairment* - Renal impairment does not impact the pharmacokinetics of semaglutide in a clinically relevant manner. This was shown in a study with a single dose of 0.5 mg semaglutide in patients with different degrees of renal impairment (mild, moderate, severe, ESRD) compared with subjects with normal renal function. This was also shown for subjects with both type 2 diabetes and renal impairment based on data from clinical studies (Figure 3).

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

*Pediatric Patients*- Semaglutide has not been studied in pediatric patients.

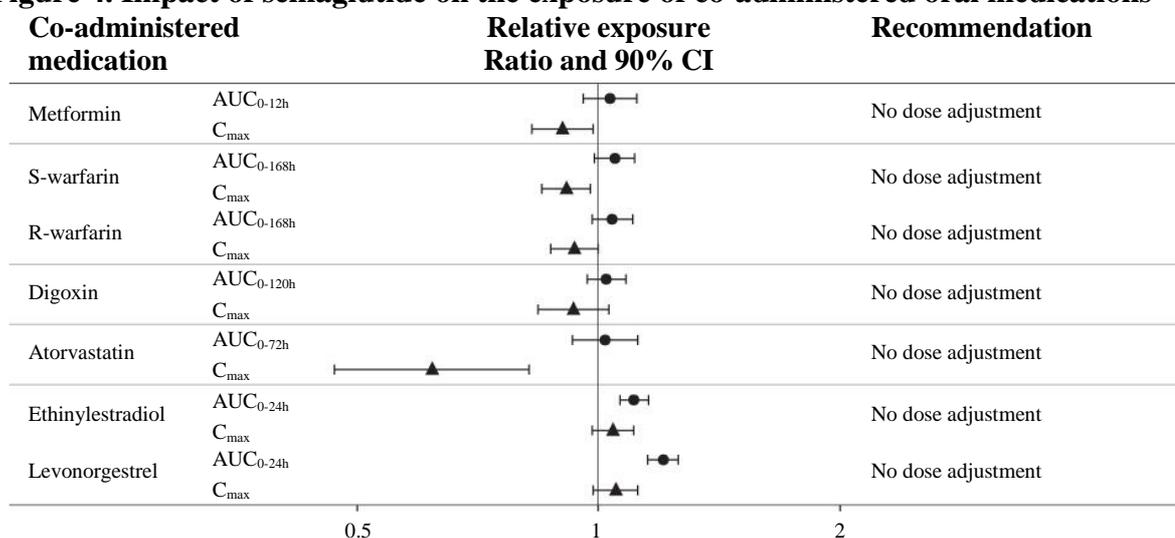
### Drug Interaction Studies

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

The delay of gastric emptying with semaglutide may influence the absorption of concomitantly administered oral medicinal products. The potential effect of semaglutide on the absorption of co-administered oral medications was studied in trials at semaglutide 1 mg steady-state exposure.

No clinically relevant drug-drug interaction with semaglutide (Figure 4) was observed based on the evaluated medications; therefore, no dose adjustment is required when co-administered with semaglutide.

**Figure 4. Impact of semaglutide on the exposure of co-administered oral medications**



Relative exposure in terms of AUC and C<sub>max</sub> for each medication when given with semaglutide compared to without semaglutide. Metformin and oral contraceptive drug (ethinylestradiol/levonorgestrel) were assessed at steady state. Warfarin (S-warfarin/R-warfarin), digoxin and atorvastatin were assessed after a single dose.

Abbreviations: AUC: area under the curve. C<sub>max</sub>: maximum concentration. CI: confidence interval.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year carcinogenicity study in CD-1 mice, subcutaneous doses of 0.3, 1 and 3 mg/kg/day [5-, 17-, and 59-fold the maximum recommended human dose (MRHD) of 1 mg/week, based on AUC] were administered to the males, and 0.1, 0.3 and 1 mg/kg/day (2-, 5-, and 17-fold MRHD) were administered to the females. A

statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas and a numerical increase in C-cell carcinomas were observed in males and females at all dose levels ( $\geq 2X$  human exposure).

In a 2-year carcinogenicity study in Sprague Dawley rats, subcutaneous doses of 0.0025, 0.01, 0.025 and 0.1 mg/kg/day were administered (below quantification, 0.4-, 1-, and 6-fold the exposure at the MRHD). A statistically significant increase in thyroid C-cell adenomas was observed in males and females at all dose levels, and a statistically significant increase in thyroid C-cell carcinomas was observed in males at  $\geq 0.01$  mg/kg/day, at clinically relevant exposures.

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

Semaglutide was not mutagenic or clastogenic in a standard battery of genotoxicity tests (bacterial mutagenicity (Ames), human lymphocyte chromosome aberration, rat bone marrow micronucleus).

In a combined fertility and embryo-fetal development study in rats, subcutaneous doses of 0.01, 0.03 and 0.09 mg/kg/day (0.1-, 0.4-, and 1.1-fold the MRHD) were administered to male and female rats. Males were dosed for 4 weeks prior to mating, and females were dosed for 2 weeks prior to mating and throughout organogenesis until Gestation Day 17. No effects were observed on male fertility. In females, an increase in oestrus cycle length was observed at all dose levels, together with a small reduction in numbers of corpora lutea at  $\geq 0.03$  mg/kg/day. These effects were likely an adaptive response secondary to the pharmacological effect of semaglutide on food consumption and body weight.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Overview of Clinical Studies**

OZEMPIC has been studied as monotherapy and in combination with metformin, metformin and sulfonylureas, metformin and/or thiazolidinedione, and basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. The efficacy of OZEMPIC was compared with placebo, sitagliptin, exenatide extended-release (ER), and insulin glargine.

Most trials evaluated the use of OZEMPIC 0.5 mg, and 1 mg, with the exception of the trial comparing OZEMPIC and exenatide ER where only the 1 mg dose was studied.

In patients with type 2 diabetes mellitus, OZEMPIC produced clinically relevant reduction from baseline in HbA<sub>1c</sub> compared with placebo.

The efficacy of OZEMPIC was not impacted by age, gender, race, ethnicity, BMI at baseline, body weight (kg) at baseline, diabetes duration and level of renal function impairment.

### **14.2 Monotherapy Use of OZEMPIC in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

In a 30-week double-blind trial (NCT02054897), 388 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise were randomized to OZEMPIC 0.5 mg or OZEMPIC 1 mg once weekly or placebo. Patients had a mean age of 54 years and 54% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 4.2 years, and the mean BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 64% were White, 8% were Black or African American, and 21% were Asian; 30% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Monotherapy with OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg once weekly for 30 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared with placebo (see Table 3).

**Table 3. Results at Week 30 in a Trial of OZEMPIC as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Diet and Exercise**

	Placebo	OZEMPIC 0.5 mg	OZEMPIC 1 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	129	128	130
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	8.0	8.1	8.1
Change at week 30 <sup>b</sup>	-0.1	-1.4	-1.6
Difference from placebo <sup>b</sup> [95% CI]		-1.2 [-1.5, -0.9] <sup>c</sup>	-1.4 [-1.7, -1.1] <sup>c</sup>
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	28	73	70
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	174	174	179
Change at week 30 <sup>b</sup>	-15	-41	-44

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 30 the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 10%, 7% and 7% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 20%, 5% and 4% of patients randomized to placebo, OZEMPIC 0.5 mg and OZEMPIC 1 mg, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

<sup>b</sup>Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value and country.

<sup>c</sup> $p < 0.0001$  (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

The mean baseline body weight was 89.1 kg, 89.8 kg, 96.9 kg in the placebo, OZEMPIC 0.5 mg, and OZEMPIC 1 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 30 were -1.2 kg, -3.8 kg and -4.7 kg in the placebo, OZEMPIC 0.5 mg, and OZEMPIC 1 mg arms, respectively. The difference from placebo (95% CI) for OZEMPIC 0.5 mg was -2.6 kg (-3.8, -1.5), and for OZEMPIC 1 mg was -3.5 kg (-4.8, -2.2).

### 14.3 Combination Therapy Use of OZEMPIC in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

#### Combination with metformin and/or thiazolidinediones

In a 56-week, double-blind trial (NCT01930188), 1231 patients with type 2 diabetes mellitus were randomized to OZEMPIC 0.5 mg once weekly, OZEMPIC 1 mg once weekly, or sitagliptin 100 mg once daily, all in combination with metformin (94%) and/or thiazolidinediones (6%). Patients had a mean age of 55 years and 51% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 6.6 years, and the mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 68% were White, 5% were Black or African American, and 25% were Asian; 17% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg once weekly for 56 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared to sitagliptin (see Table 4 and Figure 5).

**Table 4. Results at Week 56 in a Trial of OZEMPIC Compared to Sitagliptin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin and/or Thiazolidinediones**

	OZEMPIC 0.5 mg	OZEMPIC 1 mg	Sitagliptin
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	409	409	407
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	8.0	8.0	8.2
Change at week 56 <sup>b</sup>	-1.3	-1.5	-0.7
Difference from sitagliptin <sup>b</sup> [95% CI]	-0.6 [-0.7, -0.4] <sup>c</sup>	-0.8 [-0.9, -0.6] <sup>c</sup>	
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	66	73	40
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	168	167	173

Change at week 56 <sup>b</sup>	-35	-43	-23
--------------------------------	-----	-----	-----

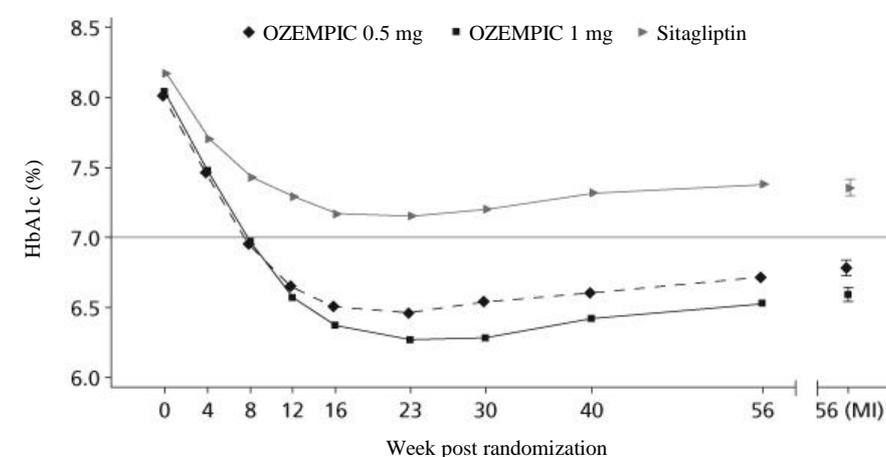
<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 56 the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 7%, 5% and 6% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 5%, 2% and 19% of patients randomized to OZEMPIC 0.5 mg, OZEMPIC 1 mg and sitagliptin, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

<sup>b</sup>Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value and country.

<sup>c</sup>*p*<0.0001 (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

The mean baseline body weight was 89.9 kg, 89.2 kg, 89.3 kg in the OZEMPIC 0.5 mg, OZEMPIC 1 mg, and sitagliptin arms, respectively. The mean changes from baseline to week 56 were -4.2 kg, -5.5 kg, and -1.7 kg for the OZEMPIC 0.5 mg, OZEMPIC 1 mg, and sitagliptin arms, respectively. The difference from sitagliptin (95% CI) for OZEMPIC 0.5 mg was -2.5 kg (-3.2, -1.8), and for OZEMPIC 1 mg was -3.8 kg (-4.5, -3.1).

**Figure 5. Mean HbA<sub>1c</sub> (%) over time - baseline to week 56**



Number of patients

OZEMPIC 0.5 mg	409	383	382	409
OZEMPIC 1 mg	409	378	387	409
Sitagliptin	407	387	384	407

Observed mean HbA<sub>1c</sub> at scheduled visits and retrieved dropout multiple imputation (MI) based estimate at week 56 with standard error

### Combination with metformin or metformin with sulfonylurea

In a 56-week, open-label trial (NCT01885208), 813 patients with type 2 diabetes mellitus on metformin alone (49%), metformin with sulfonylurea (45%), or other (6%) were randomized to OZEMPIC 1 mg once weekly or exenatide 2 mg once weekly. Patients had a mean age of 57 years and 55% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 9 years, and the mean BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 84% were White, 7% were Black or African American, and 2% were Asian; 24% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with OZEMPIC 1 mg once weekly for 56 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared to exenatide 2 mg once weekly (see Table 5).

**Table 5. Results at Week 56 in a Trial of OZEMPIC Compared to Exenatide 2 mg Once Weekly in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin or Metformin with Sulfonylurea**

	OZEMPIC 1 mg	Exenatide ER 2 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	404	405
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Baseline (mean)	8.4	8.3
Change at week 56 <sup>b</sup>	-1.4	-0.9

Difference from exenatide <sup>b</sup> [95% CI]	-0.5 [-0.7, -0.3] <sup>c</sup>	
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	62	40
FPG (mg/dL)		
Baseline (mean)	191	188
Change at week 56 <sup>b</sup>	-44	-34

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 56 the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 9% and 11% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 5% and 10% of patients randomized to OZEMPIC 1 mg and exenatide ER 2 mg, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

<sup>b</sup>Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value and country.

<sup>c</sup> $p < 0.0001$  (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

The mean baseline body weight was 96.2 kg and 95.4 kg in the OZEMPIC 1 mg and exenatide ER arms, respectively. The mean changes from baseline to week 56 were -4.8 kg and -2.0 kg in the OZEMPIC 1 mg and exenatide ER arms, respectively. The difference from exenatide ER (95% CI) for OZEMPIC 1 mg was -2.9 kg (-3.6, -2.1).

#### Combination with metformin or metformin with sulfonylurea

In a 30-week, open-label trial (NCT02128932), 1089 patients with type 2 diabetes mellitus were randomized to OZEMPIC 0.5 mg once weekly, OZEMPIC 1 mg once weekly, or insulin glargine once daily on a background of metformin (48%) or metformin and sulfonylurea (51%). Patients had a mean age of 57 years and 53% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 8.6 years, and the mean BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 77% were White, 9% were Black or African American, and 11% were Asian; 20% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Patients assigned to insulin glargine had a baseline mean HbA<sub>1c</sub> of 8.1% and were started on a dose of 10 U once daily. Insulin glargine dose adjustments occurred throughout the trial period based on self-measured fasting plasma glucose before breakfast, targeting 71 to <100 mg/dL. In addition, investigators could titrate insulin glargine at their discretion between study visits. Only 26% of patients had been titrated to goal by the primary endpoint at week 30, at which time the mean daily insulin dose was 29 U per day.

Treatment with OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg once weekly for 30 weeks resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> compared with the insulin glargine titration implemented in this study protocol (see Table 6).

**Table 6. Results at Week 30 in a Trial of OZEMPIC Compared to Insulin Glargine in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin or Metformin with Sulfonylurea**

	OZEMPIC 0.5 mg	OZEMPIC 1 mg	Insulin Glargine
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	362	360	360
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	8.1	8.2	8.1
Change at week 30 <sup>b</sup>	-1.2	-1.5	-0.9
Difference from insulin glargine <sup>b</sup> [95% CI]	-0.3 [-0.5, -0.1] <sup>c</sup>	-0.6 [-0.8, -0.4] <sup>c</sup>	
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	55	66	40
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	172	179	174
Change at week 30 <sup>b</sup>	-35	-46	-37

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 30 the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 8%, 6% and 6% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 4%, 3% and 1% of patients randomized to OZEMPIC 0.5 mg, OZEMPIC 1 mg and insulin glargine, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

<sup>b</sup>Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, country and stratification factors.

<sup>c</sup>*p*<0.0001 (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

The mean baseline body weight was 93.7 kg, 94.0 kg, 92.6 kg in the OZEMPIC 0.5 mg, OZEMPIC 1 mg, and insulin glargine arms, respectively. The mean changes from baseline to week 30 were -3.2 kg, -4.7 kg and 0.9 kg in the OZEMPIC 0.5 mg, OZEMPIC 1 mg, and insulin glargine arms, respectively. The difference from insulin glargine (95% CI) for OZEMPIC 0.5 mg was -4.1 kg (-4.9, -3.3) and for OZEMPIC 1 mg was -5.6 kg (6.4, -4.8).

### Combination with basal insulin

In a 30-week, double-blind trial (NCT02305381), 397 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with basal insulin, with or without metformin, were randomized to OZEMPIC 0.5 mg once weekly, OZEMPIC 1 mg once weekly, or placebo. Patients with HbA<sub>1c</sub> ≤ 8.0% at screening reduced their insulin dose by 20% at start of the trial to reduce the risk of hypoglycemia. Patients had a mean age of 59 years and 56% were men. The mean duration of type 2 diabetes was 13 years, and the mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 78% were White, 5% were Black or African American, and 17% were Asian; 12% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with OZEMPIC resulted in a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub> after 30 weeks of treatment compared to placebo (see Table 7).

**Table 7. Results at Week 30 in a Trial of OZEMPIC in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Basal Insulin With or Without Metformin**

	Placebo	OZEMPIC 0.5 mg	OZEMPIC 1 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) <sup>a</sup>	133	132	131
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Baseline (mean)	8.4	8.4	8.3
Change at week 30 <sup>b</sup>	-0.2	-1.3	-1.7
Difference from placebo <sup>b</sup> [95% CI]		-1.1 [-1.4, -0.8] <sup>c</sup>	-1.6 [-1.8, -1.3] <sup>c</sup>
Patients (%) achieving HbA <sub>1c</sub> <7%	13	56	73
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	154	161	153
Change at week 30 <sup>b</sup>	-8	-28	-39

<sup>a</sup>The intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 30 the primary HbA<sub>1c</sub> endpoint was missing for 7%, 5% and 5% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 14%, 2% and 1% of patients randomized to placebo, OZEMPIC 0.5 mg and OZEMPIC 1 mg, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

<sup>b</sup>Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, country and stratification factors.

<sup>c</sup>*p*<0.0001 (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

The mean baseline body weight was 89.9 kg, 92.7 kg, and 92.5 kg in the placebo, OZEMPIC 0.5 mg, and OZEMPIC 1 mg arms, respectively. The mean changes from baseline to week 30 were -1.2 kg, -3.5 kg, and -6.0 kg in the placebo, OZEMPIC 0.5 mg, and OZEMPIC 1 mg arms, respectively. The difference from placebo (95% CI) for OZEMPIC 0.5 mg was -2.2 kg (-3.4, -1.1), and for OZEMPIC 1 mg was -4.7 kg (-5.8, -3.6).

#### **14.4 Cardiovascular Outcomes Trial of OZEMPIC in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

SUSTAIN 6 (NCT01720446) was a 104-week, double-blind trial in which 3,297 patients with type 2 diabetes and high risk of cardiovascular events were randomized to OZEMPIC 0.5 mg once weekly, OZEMPIC 1 mg once weekly, or placebo in addition to standard-of-care. In total, 2,735 (83%) of the patients had a history of cardiovascular disease and 562 (17%) were at high risk but without known cardiovascular disease. The mean age at baseline was 65 years, and 61% were men. The mean duration of diabetes was 13.9 years, and mean BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Overall, 83% were White, 7% were Black or African American, and 8% were Asian; 16% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Concomitant diseases of patients in this trial included, but were not limited to, heart failure (24%), hypertension (93%), history of ischemic stroke (12%) and history of a myocardial infarction (33%).

In total, 98.0% of the patients completed the trial and the vital status was known at the end of the trial for 99.6%. The primary composite endpoint was the time from randomization to first occurrence of a major adverse cardiovascular event (MACE): cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. The secondary endpoint was time from randomization to first occurrence of an expanded composite cardiovascular outcome, defined as MACE, revascularization (coronary and peripheral), unstable angina requiring hospitalization or hospitalization for heart failure. The total number of primary component MACE endpoints was 254 (108 [6.6%] with OZEMPIC and 146 [8.9%] with placebo). No increased risk for MACE was observed with OZEMPIC.

#### **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

##### How Supplied

OZEMPIC injection is supplied as a clear, colorless solution that contains 2 mg of semaglutide in a 1.5 mL (1.34 mg/mL) pre-filled, disposable, single-patient-use pen injector in the following packaging configurations:

##### Carton of 1 Pen (NDC 0169-4132-12)

- Pen delivers doses of 0.25 mg or 0.5 mg per injection
- 6 NovoFine<sup>®</sup> Plus needles
- Intended for treatment initiation at the 0.25 mg dose and maintenance treatment at the 0.5 mg dose

##### Carton of 2 Pens (NDC 0169-4136-02)

- Pen delivers doses of 1 mg per injection
- 4 NovoFine<sup>®</sup> Plus needles
- Intended for maintenance treatment at the 1 mg dose only

Each OZEMPIC pen is for use by a single patient. An OZEMPIC pen must never be shared between patients, even if the needle is changed [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

##### Recommended Storage

Prior to first use, OZEMPIC should be stored in a refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) (Table 8). Do not store in the freezer or directly adjacent to the refrigerator cooling element. Do not freeze OZEMPIC and do not use OZEMPIC if it has been frozen.

After first use of the OZEMPIC pen, the pen can be stored for 56 days at controlled room temperature (59°F to 86°F; 15°C to 30°C) or in a refrigerator (36°F to 46°F; 2°C to 8°C). Do not freeze. Keep the pen cap on when not in use. OZEMPIC should be protected from excessive heat and sunlight.

Always remove and safely discard the needle after each injection and store the OZEMPIC pen without an injection needle attached. Always use a new needle for each injection.

The storage conditions are summarized in Table 8:

**Table 8. Recommended Storage Conditions for the OZEMPIC Pen**

Prior to first use	After first use	
Refrigerated 36°F to 46°F (2°C to 8°C)	Room Temperature 59°F to 86°F (15°C to 30°C)	Refrigerated 36°F to 46°F (2°C to 8°C)
Until expiration date	56 days	

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

### Risk of Thyroid C-cell Tumors

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

### Pancreatitis

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

### Diabetic Retinopathy Complications

Inform patients to contact their physician if changes in vision are experienced during treatment with OZEMPIC [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### Never Share an OZEMPIC Pen Between Patients

Advise patients that they must never share an OZEMPIC pen with another person, even if the needle is changed, because doing so carries a risk for transmission of blood-borne pathogens [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

### Dehydration and Renal Failure

Advise patients treated with OZEMPIC of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion. Inform patients of the potential risk for worsening renal function and explain the associated signs and symptoms of renal impairment, as well as the possibility of dialysis as a medical intervention if renal failure occurs [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

### Hypersensitivity Reactions

Inform patients to stop taking OZEMPIC and seek medical advice promptly if symptoms of hypersensitivity reactions occur [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

### Pregnancy

Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. Advise women to inform their healthcare provider if they are pregnant or intend to become pregnant [see *Use in Specific Populations (8.1), (8.3)*].

### Instructions

Inform patients of the potential risks and benefits of OZEMPIC and of alternative modes of therapy. Inform patients about the importance of adherence to dietary instructions, regular physical activity, periodic blood glucose monitoring and A<sub>1c</sub> testing, recognition and management of hypoglycemia and hyperglycemia, and assessment for diabetes complications. Advise patients to seek medical advice promptly during periods of stress such as fever, trauma, infection, or surgery as medication requirements may change.

Advise patients that the most common side effects of OZEMPIC are nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain and constipation. Inform patients that nausea, vomiting and diarrhea are most common when first starting OZEMPIC, but decreases over time in the majority of patients.

Instruct patients to reread the Medication Guide each time the prescription is renewed.

Inform patients if a dose is missed, it should be administered as soon as possible within 5 days after the missed dose. If more than 5 days have passed, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, inform patients to resume their regular once weekly dosing schedule [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Manufactured by:  
Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Denmark

For information about OZEMPIC contact:  
Novo Nordisk Inc.  
800 Scudders Mill Road  
Plainsboro, NJ 08536  
1-888-693-6742

Date of Issue: December 2017  
Version: 1

*OZEMPIC<sup>®</sup> and NovoFine<sup>®</sup> are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.*

**PATENT INFORMATION:** <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

© 2017 Novo Nordisk

**Medication Guide**  
**OZEMPIC® (oh-ZEM-pick)**

(semaglutide)  
injection, for subcutaneous use

**Do not share your OZEMPIC pen with other people, even if the needle has been changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.**

Read this Medication Guide before you start using OZEMPIC and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

**What is the most important information I should know about OZEMPIC?**

**OZEMPIC may cause serious side effects, including:**

- **Possible thyroid tumors, including cancer.** Tell your healthcare provider if you get a lump or swelling in your neck, hoarseness, trouble swallowing, or shortness of breath. These may be symptoms of thyroid cancer. In studies with rodents, OZEMPIC and medicines that work like OZEMPIC caused thyroid tumors, including thyroid cancer. It is not known if OZEMPIC will cause thyroid tumors or a type of thyroid cancer called medullary thyroid carcinoma (MTC) in people.
- Do not use OZEMPIC if you or any of your family have ever had a type of thyroid cancer called medullary thyroid carcinoma (MTC), or if you have an endocrine system condition called Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).

**What is OZEMPIC?**

OZEMPIC is an injectable prescription medicine for adults with type 2 diabetes mellitus that:

- along with diet and exercise may improve blood sugar (glucose).
- OZEMPIC is not recommended as the first choice of medicine for treating diabetes.
- It is not known if OZEMPIC can be used in people who have had pancreatitis.
- OZEMPIC is not a substitute for insulin and is not for use in people with type 1 diabetes or people with diabetic ketoacidosis.
- It is not known if OZEMPIC is safe and effective for use in children under 18 years of age.

**Do not use OZEMPIC if:**

- you or any of your family have ever had a type of thyroid cancer called medullary thyroid carcinoma (MTC) or if you have an endocrine system condition called Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).
- you are allergic to semaglutide or any of the ingredients in OZEMPIC. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in OZEMPIC.

**Before using OZEMPIC, tell your healthcare provider if you have any other medical conditions, including if you:**

- have or have had problems with your pancreas or kidneys.
- have a history of diabetic retinopathy.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if OZEMPIC will harm your unborn baby. You should stop using OZEMPIC 2 months before you plan to become pregnant. Talk to your healthcare provider about the best way to control your blood sugar if you plan to become pregnant or while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if OZEMPIC passes into your breast milk. You should talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby while using OZEMPIC.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. OZEMPIC may affect the way some medicines work and some medicines may affect the way OZEMPIC works.

**Before using OZEMPIC, talk to your healthcare provider about low blood sugar and how to manage it.** Tell your healthcare provider if you are taking other medicines to treat diabetes, including insulin or sulfonylureas.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

**How should I use OZEMPIC?**

- Read the **Instructions for Use** that comes with OZEMPIC.
- Use OZEMPIC exactly as your healthcare provider tells you to.
- **Your healthcare provider should show you how to use OZEMPIC before you use it for the first time.**
- OZEMPIC is injected under the skin (subcutaneously) of your stomach (abdomen), thigh, or upper arm. **Do not** inject OZEMPIC into a muscle (intramuscularly) or vein (intravenously).
- **Use OZEMPIC 1 time each week, on the same day each week, at any time of the day.**

- You may change the day of the week you use OZEMPIC as long as your last dose was given **2** or more days before.
- If you miss a dose of OZEMPIC, take the missed dose as soon as possible within **5** days after the missed dose. If more than **5** days have passed, skip the missed dose and take your next dose on the regularly scheduled day.
- OZEMPIC may be taken with or without food.
- **Do not** mix insulin and OZEMPIC together in the same injection.
- You may give an injection of OZEMPIC and insulin in the same body area (such as your stomach area), but not right next to each other.
- Change (rotate) your injection site with each injection. **Do not** use the same site for each injection.
- Check your blood sugar as your healthcare provider tells you to.
- Stay on your prescribed diet and exercise program while using OZEMPIC.
- Talk to your healthcare provider about how to prevent, recognize and manage low blood sugar (hypoglycemia), high blood sugar (hyperglycemia), and problems you have because of your diabetes.
- Your healthcare provider will check your diabetes with regular blood tests, including your blood sugar levels and your hemoglobin A1C.
- **Do not share your OZEMPIC pen with other people, even if the needle has been changed.** You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.

**Your dose of OZEMPIC and other diabetes medicines may need to change because of:**

- change in level of physical activity or exercise, weight gain or loss, increased stress, illness, change in diet, fever, trauma, infection, surgery or because of other medicines you take.

**What are the possible side effects of OZEMPIC?**

**OZEMPIC may cause serious side effects, including:**

- **See “What is the most important information I should know about OZEMPIC?”**
- **inflammation of your pancreas (pancreatitis).** Stop using OZEMPIC and call your healthcare provider right away if you have severe pain in your stomach area (abdomen) that will not go away, with or without vomiting. You may feel the pain from your abdomen to your back.
- **changes in vision.** Tell your healthcare provider if you have changes in vision during treatment with OZEMPIC.
- **low blood sugar (hypoglycemia).** Your risk for getting low blood sugar may be higher if you use OZEMPIC with another medicine that can cause low blood sugar, such as a sulfonylurea or insulin. **Signs and symptoms of low blood sugar may include:**
  - dizziness or light-headedness
  - blurred vision
  - anxiety, irritability, or mood changes
  - sweating
  - slurred speech
  - hunger
  - confusion or drowsiness
  - shakiness
  - weakness
  - headache
  - fast heartbeat
  - feeling jittery
- **kidney problems (kidney failure).** In people who have kidney problems, diarrhea, nausea, and vomiting may cause a loss of fluids (dehydration) which may cause kidney problems to get worse. It is important for you to drink fluids to help reduce your chance of dehydration.
- **serious allergic reactions.** Stop using OZEMPIC and get medical help right away, if you have any symptoms of a serious allergic reaction including itching, rash, or difficulty breathing.

**The most common side effects of OZEMPIC may include** nausea, vomiting, diarrhea, stomach (abdominal) pain and constipation.

Talk to your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away. These are not all the possible side effects of OZEMPIC.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**General information about the safe and effective use of OZEMPIC.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use OZEMPIC for a condition for which it was not prescribed. Do not give OZEMPIC to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about OZEMPIC that is written for health professionals.

For more information, go to OZEMPIC.com or call 1-888-693-6742.

**What are the ingredients in OZEMPIC?**

**Active Ingredient:** semaglutide

**Inactive Ingredients:** disodium phosphate dihydrate, propylene glycol, phenol and water for injection

Manufactured by: Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

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

PATENT Information: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

© 2017 Novo Nordisk

Revised: December 2017

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

**Instructions for Use**  
**Ozempic® (oh-ZEM-pick)**  
 (semaglutide) injection  
**0.25 mg or 0.5 mg doses**  
 (pen delivers doses of 0.25 mg or 0.5 mg)

- **Read these instructions carefully before using your Ozempic® pen.**
- **Do not use your pen without proper training from your healthcare provider.** Make sure that you know how to give yourself an injection with the pen before you start your treatment.
- **Do not share your Ozempic pen with other people, even if the needle has been changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.**

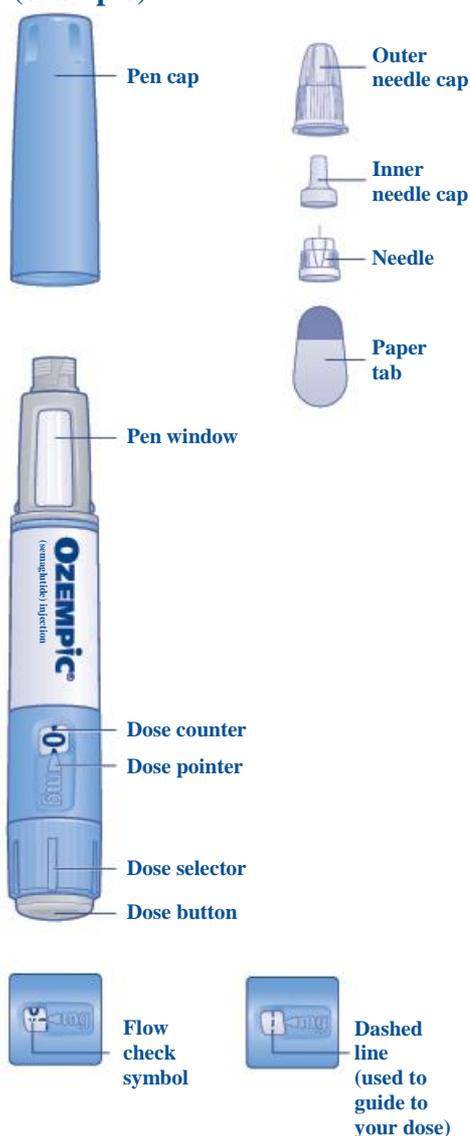
**⚠ If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this pen without help.** Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Ozempic pen.

- **Start by checking your pen to make sure that it contains Ozempic, then look at the pictures below to get to know the different parts of your pen and needle.**
- **Your pen is a prefilled dial-a-dose pen.** It contains 2 mg of semaglutide, and you can select doses of 0.25 mg or 0.5 mg. Your pen is made to be used with **NovoFine® Plus or NovoFine®** disposable needles up to a length of 8 mm.
- NovoFine® Plus 32G 4 mm disposable needles are enclosed.
- **Always use a new needle for each injection.**

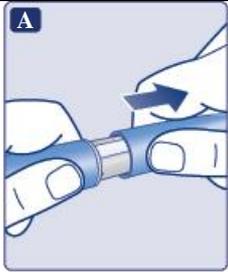
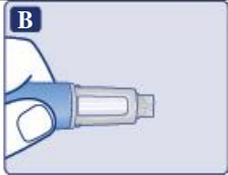
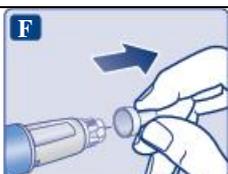
Supplies you will need to give your Ozempic injection:

- Ozempic pen
- a new NovoFine Plus or NovoFine needle
- alcohol swab
- 1 sharps container for throwing away used Ozempic pens and needles. **See "Disposing of used Ozempic pens and needles" at the end of these instructions.**

**Ozempic® pen and NovoFine® Plus needle (example)**



**Step 1.**

<b>Prepare your pen with a new needle</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wash your hands</b> with soap and water.</li> <li>• <b>Check the name and colored label</b> of your pen, to make sure that it contains Ozempic. This is especially important if you take more than 1 type of medicine.</li> <li>• <b>Pull off the pen cap.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Check that Ozempic in your pen is clear and colorless.</b> Look through the pen window. If Ozempic looks cloudy, do not use the pen.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Take a new needle,</b> and tear off the paper tab.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Push the needle straight onto the pen. Turn until it is on tight.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pull off the outer needle cap.</b> Do not throw it away.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pull off the inner needle cap</b> and throw it away. A drop of Ozempic may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the Ozempic flow, if you use a new pen for the first time.</li> </ul>	
<p><b>⚠ Always use a new needle for each injection.</b> This will reduce the risk of contamination, infection, leakage of Ozempic, and blocked needles leading to the wrong dose.</p> <p><b>Do not reuse or share your needles with other people. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.</b></p> <p><b>Never use a bent or damaged needle.</b></p> <p><b>Do not attach a new needle</b> to your pen until you are ready to take your injection.</p>	

## Step 2.

### Check the Ozempic flow with each new pen

- Check the Ozempic flow **before your first injection with each new pen.** If your Ozempic pen is already in use, go to Step 3 "Select your dose".
- Turn the dose selector **until the dose counter shows the flow check symbol ( -- ).**



- Hold the pen with the needle pointing up. **Press and hold in the dose button** until the dose counter shows 0. The 0 must line up with the dose pointer. A drop of Ozempic will appear at the needle tip.
- **If no drop appears**, repeat Step 2 above as shown in Figure **G** and Figure **H** up to 6 times. If there is still no drop, change the needle and repeat Step 2 as shown in Figure **G** and Figure **H** 1 more time.



**Do not use the pen** if a drop of Ozempic still does not appear.  
Contact Novo Nordisk at 1-888-693-6742.

- ⚠ Always make sure that a drop appears** at the needle tip before you use a new pen for the first time. This makes sure that Ozempic flows. If no drop appears, you will **not** inject any Ozempic, even though the dose counter may move. **This may mean that there is a blocked or damaged needle.**

A small drop may remain at the needle tip, but it will not be injected.

**Only check the Ozempic flow before your first injection with each new pen.**

## Step 3.

### Select your dose

- **Continue turning the dose selector until the dose counter shows your dose (0.25 mg or 0.5 mg).**

The dashed line in the dose counter (i) will guide you to your dose.

Make sure you know the dose of Ozempic you should use. If you select the wrong dose, you can turn the dose selector forward or backwards to the correct dose.



- ⚠ **Always use the dose counter and the dose pointer to see how many mg you select.**

You will hear a “click” every time you turn the dose selector. **Do not set the dose by counting the number of clicks you hear.**

**Only doses of 0.25 mg or 0.5 mg must be selected with the dose selector.** The selected dose must line up exactly with the dose pointer to make sure that you get a correct dose.

The dose selector changes the dose. **Only the dose counter and dose pointer will show how many mg you select for each dose.**

You can select 0.25 mg or 0.5 mg for each dose. When your pen contains less than 0.5 mg or 0.25 mg, the dose counter stops before 0.5 mg or 0.25 mg is shown.

The dose selector clicks differently when turned forward, backwards or past the number of mg left. Do not count the pen clicks.

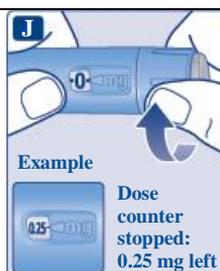
### How much Ozempic is left?

- **To see how much Ozempic is left in your pen,** use the dose counter:

Turn the dose selector until the **dose counter** stops.

- If it shows 0.5, **at least 0.5 mg** is left in your pen. If the **dose counter stops before 0.5 mg**, there is not enough Ozempic left for a full dose of 0.5 mg.
- If it stops at 0.25, then **0.25 mg** is left in your pen. If the **dose counter stops before 0.25 mg**, there is not enough Ozempic left for a full dose of 0.25 mg.

**If there is not enough Ozempic left in your pen for a full dose, do not use it.** Use a new Ozempic



pen.

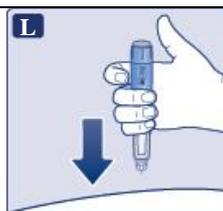
## Step 4.

### Inject your dose

- Choose your injection site and wipe the skin with an alcohol swab. Let the injection site dry before you inject your dose (See Figure **K**).



- **Insert the needle into your skin** as your healthcare provider has shown you.
- **Make sure you can see the dose counter.** Do not cover it with your fingers. This could stop the injection.



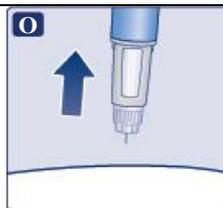
- **Press and hold down the dose button until the dose counter shows 0.** The 0 must line up with the dose pointer. You may then hear or feel a click.



- **Keep the needle in your skin after** the dose counter has returned to 0 and **count slowly to 6.**
- If the needle is removed earlier, you may see a stream of Ozempic coming from the needle tip. If this happens, the full dose will not be delivered.



- **Remove the needle from your skin.** If blood appears at the injection site, press lightly. Do not rub the area.



**⚠ Always watch the dose counter to know how many mg you inject.** Hold the dose button down until the dose counter shows 0.

#### **How to identify a blocked or damaged needle?**

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

#### **How to handle a blocked needle?**

Change the needle as described in Step 5, and repeat all steps starting with Step 1: **“Prepare your pen with a new needle”**. Make sure you select the full dose you need.

**Never touch the dose counter when you inject.** This can stop the injection.

You may see a drop of Ozempic at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.

### Step 5.

#### After your injection

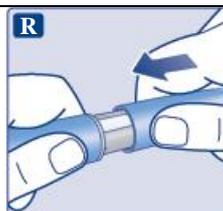
- **Carefully remove the needle from the pen.** Do not put the needle caps back on the needle to avoid needle sticks.



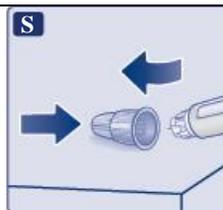
- **Place the needle in a sharps container** right away to reduce the risk of needle sticks. See **“Disposing of used Ozempic pens and needles”** below for more information about how to dispose of used pens and needles the right way.



- **Put the pen cap on** your pen after each use to protect Ozempic from light.



- If you do not have a sharps container, follow a 1-handed needle recapping method. Carefully slip the needle into the outer needle cap. Dispose of the needle in a sharps container as soon as possible.



**⚠ Never try to put the inner needle cap back on the needle.** You may stick yourself with the needle.

#### **Always remove the needle from your pen.**

This will reduce the risk of contamination, infection, leakage of Ozempic, and blocked needles leading to the wrong dose. If the needle is blocked, you will **not** inject any Ozempic.

**Always dispose of the needle after each injection.**

#### **Disposing of used Ozempic pens and needles:**

- Put your used Ozempic pen and needle in a FDA-cleared sharps disposal container right

away after use.

- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out
  - upright and stable during use
  - leak-resistant
  - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about the safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at:  
<http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.
- Safely dispose of Ozempic that is out of date or no longer needed.

### **Important**

- Caregivers must **be very careful when handling used needles** to prevent accidental needle stick injuries and prevent passing (transmission) of infection.
- Never use a syringe to withdraw Ozempic from your pen.
- **Always carry an extra pen and new needles** with you, in case of loss or damage.
- Always keep your pen and needles **out of reach of others**, especially children.
- **Always keep your pen with you.** Do not leave it in a car or other place where it can get too hot or too cold.

### **Caring for your pen**

- **Do not drop your pen** or knock it against hard surfaces. If you drop it or suspect a problem, attach a new needle and check the Ozempic flow before you inject.
- **Do not try to repair your pen** or pull it apart.
- **Do not expose your pen to dust, dirt or liquid.**
- **Do not wash, soak, or lubricate your pen.** If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth.

### **How should I store my Ozempic pen?**

- Store your **new, unused** Ozempic pens in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- **Store your pen in use** for 56 days below 86°F (30°C) or in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- The Ozempic pen you are using should be thrown away after 56 days, even if it still has Ozempic left in it.
- **Do not** freeze Ozempic. **Do not** use Ozempic if it has been frozen.
- Unused Ozempic pens may be used until the expiration date printed on the label, if kept in the refrigerator.
- Keep Ozempic away from heat and out of the light.
- **Keep the pen cap on when not in use.**

- **Keep Ozempic and all medicines out of the reach of children.**



For more information go to **[www.OZEMPIC.com](http://www.OZEMPIC.com)**

**Manufactured by:**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Denmark

**For information about Ozempic contact:**

Novo Nordisk Inc.  
800 Scudders Mill Road  
Plainsboro, NJ 08536  
1-888-693-6742

**Issued: 12/2017**

Version: 1

Ozempic<sup>®</sup> and NovoFine<sup>®</sup> are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.

**PATENT Information:** <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

© 2017 Novo Nordisk



**Ozempic®**  
**(semaglutide) injection**  
**2 mg/1.5 mL (1.34 mg/mL)**  
**Prefilled pen**

**Pen delivers doses of 0.25 mg or 0.5 mg**  
(8 doses of 0.25 mg or 4 doses of 0.5 mg in each pen)



**Instructions for Use  
Ozempic® (oh-ZEM-pick)**  
(semaglutide) injection

**1 mg dose**

(each pen delivers doses of 1 mg only)

- **Read these instructions carefully before using your Ozempic® pen.**

- **Do not use your pen without proper training from your healthcare provider.** Make sure that you know how to give yourself an injection with the pen before you start your treatment.

- **Do not share your Ozempic pen with other people, even if the needle has been changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.**

**⚠ If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this pen without help.** Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Ozempic pen.

- **Start by checking your pen to make sure that it contains Ozempic, then look at the pictures below to get to know the different parts of your pen and needle.**

- **Your pen is a prefilled dial-a-dose pen.** It contains 2 mg of semaglutide, and you can only select doses of 1 mg. Your pen is made to be used with **NovoFine® Plus or NovoFine®** disposable needles up to a length of 8 mm.

- NovoFine® Plus 32G 4 mm disposable needles are enclosed.

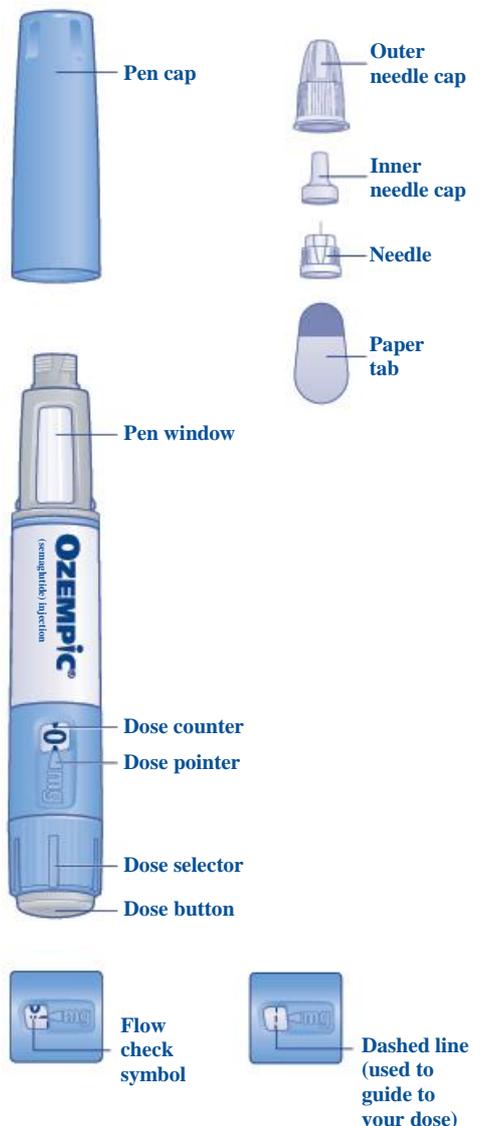
- **Always use a new needle for each injection.**

Supplies you will need to give your Ozempic injection:

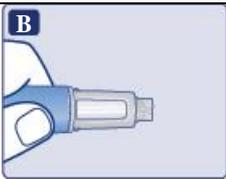
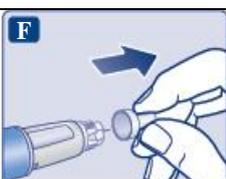
- Ozempic pen 1 mg dose
- a new NovoFine Plus or NovoFine needle
- alcohol swab
- 1 sharps container for throwing away used Ozempic pens and needles.

**See “Disposing of used Ozempic pens and needles” at the end of these instructions.**

**Ozempic® pen and  
NovoFine® Plus needle  
(example)**



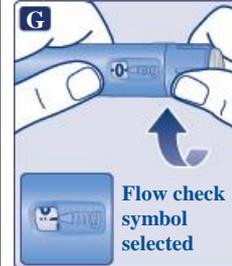
**Step 1.**

<b>Prepare your pen with a new needle</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wash your hands</b> with soap and water.</li> <li>• <b>Check the name and colored label</b> of your pen, to make sure that it contains Ozempic. This is especially important if you take more than 1 type of medicine.</li> <li>• <b>Pull off the pen cap.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Check that Ozempic in your pen is clear and colorless.</b> Look through the pen window. If Ozempic looks cloudy, do not use the pen.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Take a new needle,</b> and tear off the paper tab.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Push the needle straight onto the pen. Turn until it is on tight.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pull off the outer needle cap.</b> Do not throw it away.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pull off the inner needle cap</b> and throw it away. A drop of Ozempic may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the Ozempic flow, if you use a new pen for the first time.</li> </ul>	
<p><b>⚠ Always use a new needle for each injection.</b> This will reduce the risk of contamination, infection, leakage of Ozempic, and blocked needles leading to the wrong dose.</p> <p><b>Do not reuse or share your needles with other people. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.</b></p> <p><b>Never use a bent or damaged needle.</b></p> <p><b>Do not attach a new needle</b> to your pen until you are ready to take your injection.</p>	

## Step 2.

### Check the Ozempic flow with each new pen

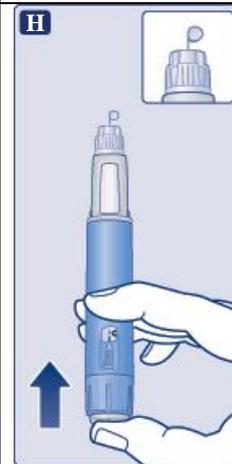
- Check the Ozempic flow **before your first injection with each new pen.** If your Ozempic pen is already in use, go to Step 3 "Select your dose".
- Turn the dose selector **until the dose counter shows the flow check symbol ( "—" ).**



- Hold the pen with the needle pointing up. **Press and hold in the dose button** until the dose counter shows 0. The 0 must line up with the dose pointer. A drop of Ozempic will appear at the needle tip.
- **If no drop appears**, repeat Step 2 above as shown in Figure G and Figure H up to 6 times. If there is still no drop, change the needle and repeat Step 2 as shown in Figure G and Figure H 1 more time.

**Do not use the pen** if a drop of Ozempic still does not appear.

Contact Novo Nordisk at 1-888-693-6742.



- ⚠ **Always make sure that a drop appears** at the needle tip before you use a new pen for the first time. This makes sure that Ozempic flows. If no drop appears, you will **not** inject any Ozempic, even though the dose counter may move. **This may mean that there is a blocked or damaged needle.**

A small drop may remain at the needle tip, but it will not be injected.

**Only check the Ozempic flow before your first injection with each new pen.**

## Step 3.

### Select your dose

- **Continue turning the dose selector until the dose counter stops and shows your 1 mg dose.**

The dashed line in the dose counter (i) will guide you to 1 mg.



- ⚠ **Always use the dose counter and the dose pointer to see that 1 mg has been selected.**

You will hear a “click” every time you turn the dose selector. **Do not set the dose by counting the number of clicks you hear.**

**Only doses of 1 mg must be selected with the dose selector.** 1 mg must line up exactly with the dose pointer to make sure that you get a correct dose.

The dose selector changes the dose. **Only the dose counter and dose pointer will show that 1 mg has been selected.**

You can only select 1 mg for each dose. When your pen contains less than 1 mg, the dose counter stops before 1 mg is shown.

The dose selector clicks differently when turned forward, backwards or past 1 mg. Do not count the pen clicks.

### How much Ozempic is left?

- **To see how much Ozempic is left in your pen, use the dose counter:**

Turn the dose selector until the **dose counter** stops.

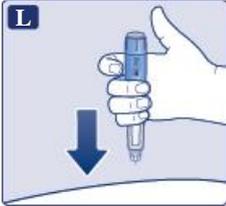
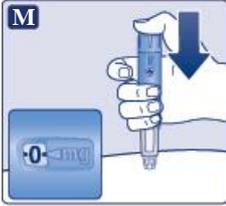
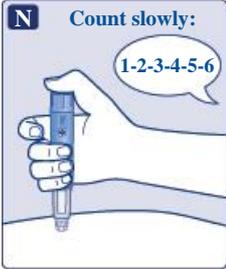
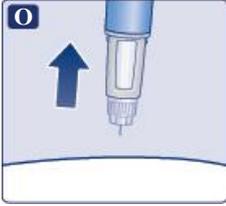
- If it shows 1, **at least 1 mg** is left in your pen. If the **dose counter stops before 1 mg**, there is not enough Ozempic left for a full dose of 1 mg.

**If there is not enough Ozempic left in your pen for a full dose, do not use it.** Use a new Ozempic pen.



### Step 4.

#### Inject your dose

<ul style="list-style-type: none"> <li>Choose your injection site and wipe the skin with an alcohol swab. Let the injection site dry before you inject your dose (See Figure <b>K</b>).</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Insert the needle into your skin</b> as your healthcare provider has shown you.</li> <li><b>Make sure you can see the dose counter.</b> Do not cover it with your fingers. This could stop the injection.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Press and hold down the dose button until the dose counter shows 0.</b> The 0 must line up with the dose pointer. You may then hear or feel a click.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Keep the needle in your skin after</b> the dose counter has returned to 0 and <b>count slowly to 6.</b></li> <li>If the needle is removed earlier, you may see a stream of Ozempic coming from the needle tip. If this happens, the full dose will not be delivered.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Remove the needle from your skin.</b> If blood appears at the injection site, press lightly. Do not rub the area.</li> </ul>	
<p><b>⚠ Always watch the dose counter to know how many mg you inject.</b> Hold the dose button down until the dose counter shows 0.</p> <p><b>How to identify a blocked or damaged needle?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>If 0 does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, you may have used a blocked or damaged needle.</li> <li>If this happens you have <b>not</b> received <b>any</b> Ozempic even though the dose counter has moved from the original dose that you have set.</li> </ul> <p><b>How to handle a blocked needle?</b> Change the needle as described in Step 5, and repeat all steps starting with Step 1: <b>“Prepare your pen with a new needle”</b>. Make sure you select the full dose you need.</p> <p><b>Never touch the dose counter when you inject.</b> This can stop the injection.</p>	

You may see a drop of Ozempic at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.

## Step 5.

### After your injection

- **Carefully remove the needle from the pen.** Do not put the needle caps back on the needle to avoid needle sticks.



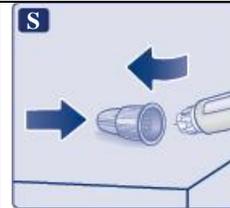
- **Place the needle in a sharps container** right away to reduce the risk of needle sticks. See **“Disposing of used Ozempic pens and needles”** below for more information about how to dispose of used pens and needles the right way.



- **Put the pen cap on** your pen after each use to protect Ozempic from light.



- If you do not have a sharps container, follow a 1-handed needle recapping method. Carefully slip the needle into the outer needle cap. Dispose of the needle in a sharps container as soon as possible.



**⚠ Never try to put the inner needle cap back on the needle.** You may stick yourself with the needle.

#### **Always remove the needle from your pen.**

This will reduce the risk of contamination, infection, leakage of Ozempic, and blocked needles leading to the wrong dose. If the needle is blocked, you will **not** inject any Ozempic.

#### **Always dispose of the needle after each injection.**

##### **Disposing of used Ozempic pens and needles:**

- Put your used Ozempic pen and needle in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use.
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic

- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out
- upright and stable during use
- leak-resistant
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about the safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.
- Safely dispose of Ozempic that is out of date or no longer needed.

### **Important**

- Caregivers must **be very careful when handling used needles** to prevent accidental needle stick injuries and prevent passing (transmission) of infection.
- Never use a syringe to withdraw Ozempic from your pen.
- **Always carry an extra pen and new needles** with you, in case of loss or damage.
- Always keep your pen and needles **out of reach of others**, especially children.
- **Always keep your pen with you.** Do not leave it in a car or other place where it can get too hot or too cold.

### **Caring for your pen**

- **Do not drop your pen** or knock it against hard surfaces. If you drop it or suspect a problem, attach a new needle and check the Ozempic flow before you inject.
- **Do not try to repair your pen** or pull it apart.
- **Do not expose your pen to dust, dirt or liquid.**
- **Do not wash, soak, or lubricate your pen.** If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth.

### **How should I store my Ozempic pen?**

- Store your **new, unused** Ozempic pens in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- **Store your pen in use** for 56 days below 86°F (30°C) or in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- The Ozempic pen you are using should be thrown away after 56 days, even if it still has Ozempic left in it.
- **Do not** freeze Ozempic. **Do not** use Ozempic if it has been frozen.
- Unused Ozempic pens may be used until the expiration date printed on the label, if kept in the refrigerator.
- Keep Ozempic away from heat and out of the light.
- **Keep the pen cap on when not in use.**
- **Keep Ozempic and all medicines out of the reach of children.**



For more information go to **[www.OZEMPIC.com](http://www.OZEMPIC.com)**

**Manufactured by:**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Denmark

**For information about Ozempic contact:**

Novo Nordisk Inc.  
800 Scudders Mill Road  
Plainsboro, NJ 08536  
1-888-693-6742

**Issued: 12/2017**

Version: 1

Ozempic<sup>®</sup> and NovoFine<sup>®</sup> are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.

**PATENT Information:** <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

© 2017 Novo Nordisk

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



**Ozempic®**  
**(semaglutide) injection**  
**2 mg/1.5 mL (1.34 mg/mL)**  
**Prefilled pen**

**Each pen delivers doses of 1 mg only**  
(2 doses of 1 mg in each pen)



[Redacted]  
Ozempic®  
[Redacted]

[Redacted]

Date:  
Version:  
Status:  
Page:

[Redacted]  
1 of 67

*Novo Nordisk*

## Company Core Data Sheet

# Ozempic®

## CCDS

**Author**

Novo Nordisk A/S

[Redacted]

## オゼンピック皮下注 2mg

### 1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

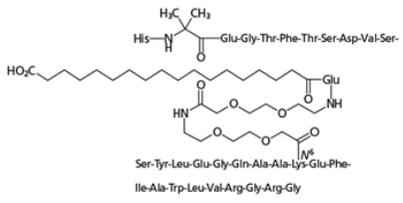
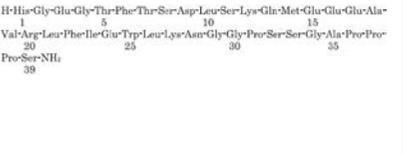
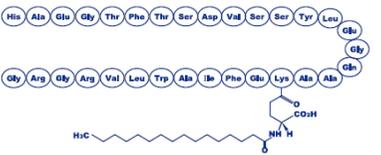
## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.7 同種同効品一覧表 .....	3

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、現在上市されている GLP-1 受容体作動薬のうち、持続性製剤（週 1 回投与製剤）に分類されるトルリシティ皮下注 0.75mg アテオス〔デュラグルチド（遺伝子組換え）〕及びビデュリオン皮下注用 2mg（エキセナチド）、ならびに弊社の GLP-1 受容体作動薬（1 日 1 回投与製剤）であるビクトーザ皮下注 18mg〔リラグルチド（遺伝子組換え）〕を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
一般的名称	セマグルチド (遺伝子組換え)	デュラグルチド (遺伝子組換え)	エキセナチド	リラグルチド (遺伝子組換え)
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	大日本住友製薬株式会社 日本イーライリリー株式会社	アストラゼネカ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
承認年月日	—	2015年7月3日	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン : 2015年3月10日	2010年1月20日
再審査期間	—	2015年7月3日～2023年7月2日	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン : 2015年3月10日～2018年10月26日	2010年1月20日～2018年1月19日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、 劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 (又は本質)	 <p>本質：セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 類縁体であり、ヒト GLP-1 の 7～37 番目のアミノ酸に相当し、2 番目の Ala 及び 28 番目の Lys は、それぞれ 2-アミノ-2-メチルプロパン酸及び Arg に置換され、1,18-オクタデカン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。セマグルチドは、31 個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。</p>	<p>本質： デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48～275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり、2、16、30、57、63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly、Glu、Gly、Pro、Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質 (分子量：約 63,000) である。</p>		
剤形・含量	注射剤 セマグルチド (遺伝子組換え) 2.01 mg	注射剤 デュラグルチド (遺伝子組換え) 0.75 mg	注射剤 エキセナチド 2.6 mg	注射剤 リラグルチド (遺伝子組換え) 18.0 mg

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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。]</li> <li>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。]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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。]</li> <li>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。]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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 [輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。]</li> <li>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。]</li> <li>4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者 [本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。]（「薬物動態」の項参照）</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者 [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。]</li> <li>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。]</li> </ol>
効能又は効果	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。	2型糖尿病
効能又は効果に関連する使用上の注意	記載なし	記載なし	本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビッグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビッグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合限り適用を考慮すること。	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。
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 0.5 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	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75mg を週に1回、皮下注射する。	通常、成人には、エキセナチドとして、2mg を週に1回、皮下注射する。	通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回 0.3 mg から開始し、1週間以上の間隔で0.3mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日 0.9 mg を超えないこと。

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
	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〕	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。〔「重要な基本的注意」(13)の項参照〕	記載なし	(1) 本剤は、1 日 1 回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。 (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。 本剤 0.9 mg で良好な忍容性が得られない患者には、0.6mg への減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。 1～2 日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9 mg の投与を再開できる。
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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）。〕</p> <p>(4) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」、「【薬物動態】」の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>(1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2) 膵炎の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>(1) 糖尿病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。〕</p> <p>(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕</p> <p>(4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照）</p> <p>(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「副作用」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>(7) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>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</p>	<p>(1) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔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）。〕</p> <p>(2) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「4. 副作用」の項参照）。〕</p> <p>(3) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない（【薬物動態】の項参照）。〕</p> <p>(4) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」、「【薬物動態】」の項参照〕</p> <p>(5) 膵炎の既往歴のある患者〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(6) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者〔十分な使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(7) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p>

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
			<p>は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>(8) 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 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(9) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(10) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p>	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>	<p>(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。</p> <p>(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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(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。類薬において、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。</p> <p>(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、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、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上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意する</p>	<p>(1) 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・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。</p> <p>(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、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>(3) 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>(4) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。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、インスリン製剤からエキセナチド製剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケト</p>	<p>(1) 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。</p> <p>(2) 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、インスリンから本剤に切り替え、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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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。糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるおそれが</p>

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
	<p>の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>	<p>こと。</p> <p>(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〕</p> <p>(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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。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。〔「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(8) 低血糖があらわれることがあるので、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。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(9) 急性膵炎が発現した場合、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。</p> <p>(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など、慎重に対応すること。</p> <p>(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。〔「その他の注意」の項参照〕</p>	<p>アシドーシスが発現した症例が報告されている。</p> <p>(5) 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 ヶ月間投与して効果が不十分な場合には、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、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、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(7) 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約3週間かかる場合がある。</p> <p>(8) 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も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。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(9) バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与2週間以内に改善がみられる。</p> <p>(10) 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。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、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参</p>	<p>あるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製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）</p> <p>(6) 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。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(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。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(8) 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）</p> <p>(9) 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。</p> <p>(10) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。</p> <p>1) 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医</p>

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
	<p>すること。（「10. その他の注意」の項参照）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(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。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。</p> <p>(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 3 日間（72 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 3 日間（72 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 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。</p> <p>(14) 本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。</p> <p>(15) 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。</p>	<p>照)</p> <p>(11) 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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(12) 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など、慎重に対応すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(13) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤との併用については、検討が行われていない。</p> <p>(14) 低血糖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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(15) 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。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(16) 本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。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。</p> <p>(17) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。</p> <p>1) 投与方法について十分な教育訓練を</p>	<p>師の管理指導のもとで実施すること。</p> <p>2) すべ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。</p> <p>3) 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。</p> <p>(11) 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。</p>

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg																							
			<p>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、医師の管理指導のもとで実施すること。</p> <p>2) 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。</p> <p>3) 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。</p>																								
3. 相互作用	併用注意（併用に注意すること）			併用注意（併用に注意すること）																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 619 546 671">薬剤名等</th> <th data-bbox="546 619 687 671">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="687 619 822 671">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 671 546 1457">                     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                 </td> <td data-bbox="546 671 687 1457">                     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）                 </td> <td data-bbox="687 671 822 1457">                     血糖降下作用が増強される。                 </td> </tr> </tbody> </table>	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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="822 619 963 671">薬剤名等</th> <th data-bbox="963 619 1104 671">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1104 619 1238 671">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="822 671 963 1457">                     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                      インスリン製剤                      SGLT2 阻害剤等                 </td> <td data-bbox="963 671 1104 1457">                     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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」〕、「副作用」                 </td> <td data-bbox="1104 671 1238 1457">                     血糖降下作用が増強される。                 </td> </tr> </tbody> </table>	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 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤等	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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」〕、「副作用」	血糖降下作用が増強される。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1238 619 1379 671">薬剤名等</th> <th data-bbox="1379 619 1520 671">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1520 619 1655 671">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1238 671 1379 1457">                     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                      ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤                      インスリン製剤                      SGLT2 阻害剤等                 </td> <td data-bbox="1379 671 1520 1457">                     糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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。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、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、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」）、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）                 </td> <td data-bbox="1520 671 1655 1457">                     血糖降下作用が増強される。                 </td> </tr> </tbody> </table>	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 ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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。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、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、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」）、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用が増強される。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1655 619 1796 671">薬剤名等</th> <th data-bbox="1796 619 1937 671">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1937 619 2045 671">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1655 671 1796 1457">                     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                 </td> <td data-bbox="1796 671 1937 1457">                     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、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が                 </td> <td data-bbox="1937 671 2045 1457">                     血糖降下作用が増強される。                 </td> </tr> </tbody> </table>	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、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が	血糖降下作用が増強される。
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。																									
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 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤等	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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」〕、「副作用」	血糖降下作用が増強される。																									
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 ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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。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、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、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」）、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用が増強される。																									
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、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が	血糖降下作用が増強される。																									

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®			ビデュリオン®皮下注用 2mg ペン			ピクトーザ®皮下注 18mg			
			用」、「臨床成績」の項参照]		血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。	血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	高くなることがある。 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)
		血糖降下作用が减弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用が减弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が减弱される。	クマリン系薬剤 ワルファリン カリウム	ワルファリンの t <sub>max</sub> が 4～5.5 時間遅延したとの報告がある。 [「薬物動態」の項参照] 類薬 (エキセナチド) で出血を伴う INR 増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。	血糖降下作用が减弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用を减弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が减弱される。	
					クマリン系薬剤 ワルファリン カリウム			クマリン系薬剤 ワルファリン カリウム	バイエッタ皮下注においてワルファリンの t <sub>max</sub> が約 2 時間遅延したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照) ときに出血をともなう INR 増加が報告されている。		

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg		
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">HMG-CoA 還元酵素阻害剤</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">バイエッタ皮下注においてロバスタチン（国内未承認）の AUC が 40%、C<sub>max</sub> が 28%低下し、t<sub>max</sub> が 4 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）</td> </tr> </table>	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	バイエッタ皮下注においてロバスタチン（国内未承認）の AUC が 40%、C <sub>max</sub> が 28%低下し、t <sub>max</sub> が 4 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	バイエッタ皮下注においてロバスタチン（国内未承認）の AUC が 40%、C <sub>max</sub> が 28%低下し、t <sub>max</sub> が 4 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）					
<p>4. 副作用</p>	<p>日本人が参加した第 III 相臨床試験（併合データ）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）。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 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、</p>	<p>国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例（6.2%）、悪心 56 例（6.1%）、下痢 53 例（5.8%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖: 低血糖症状（脱力感、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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併</p>	<p>日本人及びアジア人を対象とした第 III 相臨床試験 [スルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）] において、安全性評価対象 818 例（うち日本人患者 556 例）中 426 例（52.1%）に副作用が認められ、主なものは、注射部位硬結 161 例（19.7%）、悪心 104 例（12.7%）、嘔吐 62 例（7.6%）、注射部位そう痒感 55 例（6.7%）、便秘 49 例（6.0%）、下痢 43 例（5.3%）等であった。（ビデュリオン皮下注用 2mg 承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖: 低血糖症状（脱力感、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）を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中</p>	<p>国内において実施された臨床試験において、総症例 1,002 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 379 例 699 件（発現症例率 37.8%）認められた。</p> <p>このうち主なものは便秘 85 例 95 件（発現症例率 8.5%）及び悪心 63 例 74 件（発現症例率 6.3%）であった。（効能又は効果の一変承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖（頻度不明）: 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。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用し</p>		

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
	<p>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。</p> <p>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、<math>\alpha</math>-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。</p> <p>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。</p> <p>2) 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。</p>	<p>用により、多く発現するおそれがある。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]</p> <p>また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で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。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬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通常ショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-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。</p> <p>2) アナフィラキシー、血管浮腫（頻度不明）：アナフィラキシー、血管浮腫があらわれることがある。観察を十分に行い、蕁麻疹、口唇腫脹、咽・喉頭浮腫、呼吸困難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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。特にスルホニルウレア剤との併用により、多く発現することが報告されている。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>また、スルホニルウレア剤との併用で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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、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通常ショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-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。</p> <p>2) 腎不全：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 急性膵炎（0.2%）：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）に注意し、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。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>4) アナフィラキシー反応、血管浮腫：アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に</p>	<p>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）。</p> <p>また、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、<math>\alpha</math>-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。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>3) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照）</p>

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg																																																																																																																																																																																												
			行い、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。 5) 腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																																																																																																																																																																													
	<p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="414 646 815 1433"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>0.5~1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>胃腸炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>アナフィラキシー反応</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>食欲減退</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> <td>味覚異常</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>糖尿病網膜症関連事象</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>心拍数増加<sup>注1</sup></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、下痢、便秘、嘔吐</td> <td>腹部不快感、消化不良、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、おこび</td> <td>胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>胆石症</td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与部位状態</td> <td></td> <td></td> <td>疲労、無力症</td> <td>注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>臨床検査<sup>注2</sup></td> <td>リバーゼ増加</td> <td>アミラーゼ増加、体重減少</td> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の</p>		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		免疫系障害				アナフィラキシー反応	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 <sup>注1</sup>	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、おこび	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 <sup>注2</sup>	リバーゼ増加	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		<p>(3) 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。</p> <table border="1" data-bbox="833 646 1225 1241"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用分類</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>心拍数増加<sup>注2)</sup></td> <td>洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック<sup>注3)</sup></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、悪心、下痢</td> <td>食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満</td> <td>胃食道逆流性疾患、おこび、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒症、腫脹、発疹等）</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>疲労</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 外国臨床試験において報告された事象                  注2) 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3) 房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、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。</p>	副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	循環器			心拍数増加 <sup>注2)</sup>	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック <sup>注3)</sup>	消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おこび、胃炎		注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒症、腫脹、発疹等）			過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）		その他			疲労		<p>(2) その他の副作用 次のような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。</p> <table border="1" data-bbox="1243 646 1632 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>浮動性めまい</td> <td>頭痛、味覚異常、傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退</td> <td>消化不良、腹部不快感、腹部膨満</td> <td>鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎</td> <td>おこび</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中クレアチニン増加</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td></td> <td>体重減少</td> <td>脱水</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹</td> <td>全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射部位硬結、注射部位そう痒感</td> <td>注射部位結節<sup>注1)</sup>、注射部位紅斑</td> <td>注射部位疼痛、注射部位出血、注射部位腫脹</td> <td>注射部位発疹、注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>疲労</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*: エキセナチドにおける外国での市販後報告による                  注) 注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア (d,l-ラクチド・グリコリド重合体) 製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4~8週間で改善した。</p>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠		消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎	おこび	肝臓			肝機能異常		腎臓				血中クレアチニン増加	代謝異常			体重減少	脱水	皮膚			発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹	全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹	注射部位	注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位結節 <sup>注1)</sup> 、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位出血、注射部位腫脹	注射部位発疹、注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎	その他			疲労		<p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1653 673 2045 1455"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>0.3~1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>蕁麻疹、そう痒症</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、悪心</td> <td>下痢、胃不快感、食欲減退、消化不良、腹部膨満、嘔吐</td> <td>上腹部痛、逆流性食道炎、胃炎、食欲不振、胃腸炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>甲状腺結節</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病性網膜症</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>注射部位反応（紅斑、発疹等）</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>咳嗽</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>心室性期外収縮、高血圧</td> <td>心拍数増加<sup>注1)</sup></td> </tr> <tr> <td>臨床検査<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>ALT (GPT)増加</td> <td>AST (GOT)増加、リバーゼ増加、アミラーゼ増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		副作用発現頻度				5%以上	1~5%未満	0.3~1%未満	頻度不明	過敏症			蕁麻疹、そう痒症	発疹	消化器	便秘、悪心	下痢、胃不快感、食欲減退、消化不良、腹部膨満、嘔吐	上腹部痛、逆流性食道炎、胃炎、食欲不振、胃腸炎		神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常		内分泌		甲状腺結節			眼		糖尿病性網膜症			注射部位		注射部位反応（紅斑、発疹等）			呼吸器			咳嗽		循環器			心室性期外収縮、高血圧	心拍数増加 <sup>注1)</sup>	臨床検査 <sup>注2)</sup>		ALT (GPT)増加	AST (GOT)増加、リバーゼ増加、アミラーゼ増加	
	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																																																																																																																																																																																													
免疫系障害				アナフィラキシー反応																																																																																																																																																																																												
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 <sup>注1</sup>																																																																																																																																																																																												
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、おこび	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 <sup>注2</sup>	リバーゼ増加	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																																																																																																																																																																																													
副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																																																																																																																																																																												
	循環器			心拍数増加 <sup>注2)</sup>	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック <sup>注3)</sup>																																																																																																																																																																																											
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おこび、胃炎																																																																																																																																																																																													
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒症、腫脹、発疹等）																																																																																																																																																																																														
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）																																																																																																																																																																																													
その他			疲労																																																																																																																																																																																													
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*																																																																																																																																																																																												
	精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠																																																																																																																																																																																												
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎	おこび																																																																																																																																																																																												
肝臓			肝機能異常																																																																																																																																																																																													
腎臓				血中クレアチニン増加																																																																																																																																																																																												
代謝異常			体重減少	脱水																																																																																																																																																																																												
皮膚			発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹	全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹																																																																																																																																																																																												
注射部位	注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位結節 <sup>注1)</sup> 、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位出血、注射部位腫脹	注射部位発疹、注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎																																																																																																																																																																																												
その他			疲労																																																																																																																																																																																													
	副作用発現頻度																																																																																																																																																																																															
	5%以上	1~5%未満	0.3~1%未満	頻度不明																																																																																																																																																																																												
過敏症			蕁麻疹、そう痒症	発疹																																																																																																																																																																																												
消化器	便秘、悪心	下痢、胃不快感、食欲減退、消化不良、腹部膨満、嘔吐	上腹部痛、逆流性食道炎、胃炎、食欲不振、胃腸炎																																																																																																																																																																																													
神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常																																																																																																																																																																																													
内分泌		甲状腺結節																																																																																																																																																																																														
眼		糖尿病性網膜症																																																																																																																																																																																														
注射部位		注射部位反応（紅斑、発疹等）																																																																																																																																																																																														
呼吸器			咳嗽																																																																																																																																																																																													
循環器			心室性期外収縮、高血圧	心拍数増加 <sup>注1)</sup>																																																																																																																																																																																												
臨床検査 <sup>注2)</sup>		ALT (GPT)増加	AST (GOT)増加、リバーゼ増加、アミラーゼ増加																																																																																																																																																																																													

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg					
	<p>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。</p>			<table border="1" data-bbox="1653 343 2049 475"> <tr> <td data-bbox="1653 343 1720 475">その他</td> <td data-bbox="1720 343 1805 475"></td> <td data-bbox="1805 343 1890 475"></td> <td data-bbox="1890 343 1975 475">胸痛、倦怠感、肝機能異常、高脂血症、貧血</td> <td data-bbox="1975 343 2049 475">体重減少、脱水</td> </tr> </table> <p>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。</p>	その他			胸痛、倦怠感、肝機能異常、高脂血症、貧血	体重減少、脱水
その他			胸痛、倦怠感、肝機能異常、高脂血症、貧血	体重減少、脱水					
<p>5. 高齢者への投与</p>	<p>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）</p>	<p>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。</p>	<p>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。（十分な使用経験がない。）（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすいため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがあるため、注意すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）</p>					
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>(1) 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、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。] (2) 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。]</p>	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった。] (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳</p>	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド22µg/kg/日（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の49.5倍）以上又は妊娠マウスにエキセナチド68µg/kg/日（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の5.4倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。また、妊娠ラットに本剤0.3mg/kg（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の1.7倍）以上を3日に1回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3mg/kg（ヒトに本</p>	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約21倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大推奨臨床用量の約1.7倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。] (2) 授乳中の婦人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。]</p>					

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
		汁中への移行は不明である。]	剤の 2mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 10.9 倍)まで催奇形性は認められなかった。] (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(授乳マウス)では、乳汁中へ移行することが報告されている。]	
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)。	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。]	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。)	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。	(1) 徴候、症状：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。 (2) 処置：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。	症状：バイエッタ皮下注の外国臨床試験において 1 回 100µg (バイエッタ皮下注の最大推奨用量の 10 倍) が投与された 2 型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。 処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。	(1) 徴候・症状 重度の悪心、嘔吐が起こることがある。 (2) 処置 経過を観察し、適切な処置を行うこと。
9. 適用上の注意	薬剤投与時の注意 (1) 投与時 1) 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。] 2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。 3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。 (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。	(1) 投与時 投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。 (2) 投与部位 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。 (3) 投与経路 本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 (4) 保存時 1) 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。 2) 室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30°C を超える場所で	(1) 投与時 1) 使用前に専用懸濁液に濁りが無く浮遊物が無いことを確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。 2) 本剤は専用懸濁液と懸濁後すぐに投与すること。 (2) 投与方法 1) 注射針は付属のものを用いること。 2) 投与経路 必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。 3) 投与部位 腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。	(1) 投与時 1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。] 2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 3) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。 (2) 保存時 使用開始後は室温に保管し、30 日以内に使用すること。 (3) 投与経路 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 (4) 投与部位

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
	<p>(4) その他</p> <p>1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。</p> <p>2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]</p>	<p>保存しないこと。</p>		<p>皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。</p> <p>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。</p> <p>(5) その他</p> <p>1) カートリッジに薬液を補充してはならない。</p> <p>2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]</p> <p>3) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。</p> <p>4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。</p> <p>5) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。</p>
10. その他の注意	<p>(1) 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。</p> <p>(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。</p>	<p>(1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週 1 回本剤 0.75mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上）。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 国内第Ⅲ相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は</p>	<p>(1) エキセナチド量として 0.3、1.0、3.0mg/kg/回の用量で本剤を 2 週に 1 回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫及び C 細胞癌の合計）の発生頻度が増加した（ヒトに本剤の 2mg を週 1 回投与した場合の血漿中曝露量の 1.1~16.2 倍に相当）。</p> <p>(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。</p> <p>(3) タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られてお</p>	<p>(1) 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、非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。血中カルシトニン値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群（3.3 件/100 人・年）及びプラセボ群（3.0 件/100 人・年）で同程度であった。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(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</p>

販売名	オゼンピック®皮下注 2mg	トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®	ビデュリオン®皮下注用 2 mg ペン	ビクトーザ®皮下注 18mg
		1.4% (13/910 例) であった。	<p>り、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。</p> <p>なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約 45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約 5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。</p>	<p>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。</p> <p>(3) 本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際には PT-INR 等のモニタリングの実施等を考慮すること。[類薬でワルファリンとの併用時に PT-INR 増加の報告がある。]</p>
添付文書の作成 ／改訂年月	2017 年 11 月 (改訂案)  (構造式は、平成 30 年 6 月 4 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づくもの。)	2017 年 5 月改訂 (第 4 版)	2017 年 11 月改訂 (第 8 版、シリンジキット製剤販売中止に伴う改訂)	2014 年 8 月改訂 (第 8 版)

# オゼンピック皮下注 2mg

## 1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
図目次 .....	3
表目次 .....	3
略語一覧 .....	4
1.8.1 添付文書（案） .....	5
1.8.2 「効能又は効果」案及びその設定根拠 .....	11
1.8.2.1 「効能又は効果」案 .....	11
1.8.2.2 「効能又は効果」案の設定根拠 .....	11
1.8.2.2.1 3623 試験：単独療法、プラセボ対照（国際共同治験） .....	12
1.8.2.2.2 3626 試験：メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用療法、シ タグリプチン対照（国際共同治験） .....	14
1.8.2.2.3 3627 試験：Basal インスリンとの併用療法、プラセボ対照（国際共同治験） .....	16
1.8.2.2.4 4092 試験：単独療法、シタグリプチン対照（国内治験） .....	17
1.8.2.2.5 4091 試験：長期安全性、追加の経口糖尿病薬対照（国内治験） .....	19
1.8.2.2.6 結論 .....	20
1.8.3 「用法及び用量」案及びその設定根拠 .....	22
1.8.3.1 「用法及び用量」案 .....	22
1.8.3.2 「用法及び用量」案の設定根拠 .....	22
1.8.3.3 「用法及び用量に関連する使用上の注意」案 .....	25
1.8.3.4 「用法及び用量に関連する使用上の注意」案の設定根拠 .....	25
1.8.4 「使用上の注意」案及びその設定根拠 .....	27

## 図目次

	ページ
図 1.8.2-1 「効能又は効果」の根拠とした日本における臨床データパッケージに含まれる臨床試験.....	12

## 表目次

	ページ
表 1.8.2-1 有効性の結果の要約（投与後 30 週）：3623 試験.....	13
表 1.8.2-2 有効性の結果の要約（投与後 56 週）：3626 試験.....	14
表 1.8.2-3 有効性の結果の要約（投与後 56 週）：3626 試験（日本人でのメトホルミン単剤との併用結果）.....	15
表 1.8.2-4 有効性の結果の要約（投与後 30 週）：3627 試験.....	16
表 1.8.2-5 有効性の結果の要約（投与後 30 週）：4092 試験.....	18
表 1.8.2-6 有効性の結果の要約（投与後 56 週）：4091 試験.....	19

## 略語一覧

AACE	: American association of clinical endocrinologists (米国臨床内分泌学会)
ADA	: American diabetes association (米国糖尿病学会)
$\alpha$ -GI	: $\alpha$ -glucosidase inhibitor ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤)
BMI	: body mass index (体容量指数)
CCDS	: company core data sheet (企業中核データシート)
DPP-4	: dipeptidyl peptidase 4 (ジペプチジルペプチダーゼ 4)
GLP-1	: glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HbA1c	: glycosylated haemoglobin (グリコヘモグロビン)
JIS	: Japanese Industrial Standards (日本工業規格)
MACE	: major adverse cardiovascular event (主要な心血管イベント)
OAD	: oral antidiabetic drug (経口糖尿病薬)
PMDA	: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
SU	: sulphonylurea (スルホニルウレア)
TZD	: thiazolidinedione (チアゾリジン系薬剤)

### 1.8.1 添付文書（案）

オゼンピック<sup>®</sup>皮下注 2mg の添付文書（案）を添付する。

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	
薬価収載	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月

2型糖尿病治療剤

オゼンピック®皮下注2mg

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

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 ヶ月  
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 (1.5 mL)

容量		1.5 mL
有効成分	セマグルチド (遺伝子組換え)	2.01 mg
添加物	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.13 mg
	プロピレングリコール	21.0 mg
	フェノール	8.25 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	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 0.5 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。

【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 ヶ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
<b>糖尿病用薬</b> 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）<sup>1)~5)</sup>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 <sup>注1</sup>
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 <sup>注2</sup>	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 ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。

〔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<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>、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<sup>8),9)</sup>）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。〕

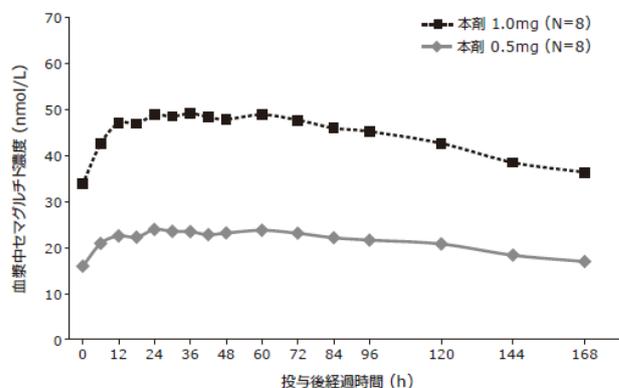
#### 10. その他の注意

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

#### 【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<sup>12)</sup>

日本人健康男性被験者を対象に、本剤 0.5 mg（8 例）及び 1.0 mg（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 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg 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 <sub>0-168h</sub> (nmol·h/L)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>(b)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
0.5 mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0 mg	8	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.7 (14.0)

CL/F: 見かけの総クリアランス、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 0.5 mg 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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。

## 4. 代謝 (外国人での成績及び in vitro 試験)

<sup>3</sup>H でラベル化した本剤 0.5 mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、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<sup>16)</sup>。

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)<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>。

## 5. 排泄 (外国人での成績及び in vitro 試験)

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

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)<sup>19)</sup>。

## 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)<sup>14)</sup>

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による分類。軽度: クレアチニンクリアランス 50 超~80 mL/min、中等度: クレアチニンクリアランス: 30 超~50 mL/min、重度: クレアチニンクリアランス: 30 mL/min 以下、末期: 血液透析を必要とする被験者) における本剤 0.5 mg 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: 80 mL/min 超) と比較検討した結果を以下に示す。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [95%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.99 [0.85; 1.16]	0.90 [0.73; 1.11]
中等度/正常	1.07 [0.91; 1.27]	0.79 [0.64; 0.99]
重度/正常	1.13 [0.97; 1.32]	0.86 [0.70; 1.06]
末期/正常	1.10 [0.94; 1.28]	0.82 [0.66; 1.01]

被験者数: 正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例

注: 比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

## 8. 肝機能障害被験者における薬物動態 (外国人での成績)<sup>15)</sup>

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scores に基づく分類。軽度: Child-Pugh 分類 A、中等度: Child-Pugh 分類 B、重度: Child-Pugh 分類 C) における本剤 0.5 mg 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 <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.95 [0.77; 1.16]	0.99 [0.80; 1.23]
中等度/正常	1.02 [0.93; 1.12]	1.02 [0.88; 1.18]
重度/正常	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)<sup>20)~23)</sup>

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

経口薬	用量 <sup>a)</sup> mg	対象	N	AUC <sup>b) c)</sup> [90%信頼区間] <sup>e)</sup>	C <sub>max</sub> 比 <sup>c)</sup> [90%信頼区間] <sup>e)</sup>	t <sub>max</sub> 差 <sup>d)</sup> [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]
エチニドエストラジオール	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]
パラセロール (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 0.25 mg、1.0 mg の維持用量へは、0.25 mg を 4 回、0.5 mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0 mg を 4 回投与した後に評価した。併用薬: ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン及びレボ/ノルゲストレルは単回投与、メトホルミン (1 日 2 回、3.5 日)、エチニド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<sub>0-12h</sub>: メトホルミン、AUC<sub>0-168h</sub>: S-及び R-ワルファリン、AUC<sub>0-120h</sub>: ジゴキシン、AUC<sub>0-72h</sub>: アトルバスタチン、AUC<sub>0-24h</sub>: エチニドエストラジオール及びレボ/ノルゲストレル、AUC<sub>0-5h</sub>: パラセロール。  
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-本剤併用時)。  
e) パラセロールについては 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)<sup>1)</sup>

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 0.5 mg、本剤 1.0 mg 又はプラセボを週 1 回、30 週間投与した [本剤 0.5 mg 群: 128 例 (日本人: 19 例)、本剤 1.0 mg 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 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。本剤 0.5 mg 及び 1.0 mg 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 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	-1.56±1.02 (102)	-1.73±1.15 (104)	-0.15±0.94 (84)
群差 (本剤-プラセボ) <sup>b)</sup> [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 0.5 mg 群で -3.7±0.41 kg (ベースラインの平均: 89.8 kg)、本剤 1.0 mg 群で -4.5±0.41 kg (ベースラインの平均: 96.9 kg)、プラセボ群で -1.0±0.43 kg (ベースラインの平均: 89.1 kg) 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 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖<sup>2)</sup> 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 56 mg/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)<sup>2)</sup>

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 0.5 mg 又は本剤 1.0 mg を週 1 回、あるいはシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回、56 週間投与した [本剤 0.5 mg 群: 409 例 (日本人: 48 例)、本剤 1.0 mg 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 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg 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 0.5 mg 及び本剤 1.0 mg 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 100 mg
ベースライン <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	-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) <sup>b)</sup> [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 100 mg
ベースライン <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-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) <sup>b</sup> [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 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 0.5 mg 群で 7 例 7 件、本剤 1.0 mg 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)<sup>3)</sup>

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 0.5 mg、本剤 1.0 mg 又はプラセボを週 1 回、30 週間追加投与した [本剤 0.5 mg 群: 132 例 (日本人: 17 例)、本剤 1.0 mg 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 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg 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 0.5 mg 及び 1.0 mg 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-1.46±1.08 (111)	-1.87±0.91 (108)	-0.19±1.07 (94)
群差 (本剤-プラセボ) <sup>b</sup> [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 1.0 mg 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 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 0.5 mg 群で 11 例 17 件、本剤 1.0 mg 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)<sup>4)</sup>

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 0.5 mg 又は本剤 1.0 mg を週 1 回、あるいはシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回、30 週間投与した (本剤 0.5 mg 群: 103 例、本剤 1.0 mg 群: 102 例、シタグリブチン群: 103 例)。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg 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 100 mg
ベースライン <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	-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) <sup>b</sup> [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 0.5 mg 群で -2.2±0.29 kg (ベースラインの平均: 67.8 kg)、本剤 1.0 mg 群で -3.9±0.30 kg (ベースラインの平均: 70.8 kg)、シタグリブチン群で 0.0±0.29 kg (ベースラインの平均: 69.4 kg) 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 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 1.0 mg 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)<sup>5)</sup>

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 0.5 mg 又は本剤 1.0 mg 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、 $\alpha$ -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 0.5 mg 群: 239 例、本剤 1.0 mg 群: 241 例、追加の経口糖尿病薬群: 120 例)。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg 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 0.5 mg		
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)
$\alpha$ -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 1.0 mg		
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)
$\alpha$ -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 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 0.5 mg 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 1.0 mg 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 受容体作用薬として作用する。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

ヒトでの薬理的作用の評価は、特記する場合を除き、すべて本剤 1.0 mg 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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。外国人 2 型糖尿病患者に本剤 1.0 mg 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<sup>26)</sup>。

#### (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<sup>27)</sup> 及びミニプタを用いた *in vivo* 高血糖クランプ試験<sup>28)</sup> 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<sup>25)</sup>。

#### (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<sup>25)</sup>。

#### (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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-1h</sub> 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)<sup>23)</sup>。

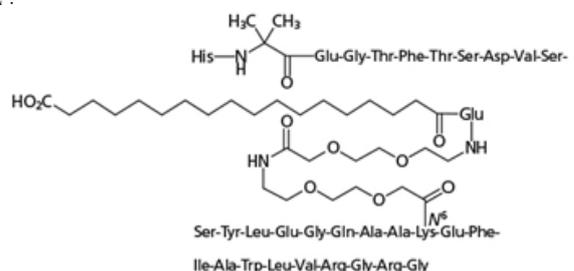
## 【有効成分に関する理化学的知見】

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: C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>

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。これら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 1.5 mL : 1 本

### 【主要文献】

- 1) Sorli C. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4), 251-260. 第 III 相臨床試験 (NN9535-3623) (社内資料)
- 2) Ahrén B. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5), 341-354. 第 III 相臨床試験 (NN9535-3626) (社内資料)
- 3) 第 III 相臨床試験 (NN9535-3627) (社内資料)
- 4) 第 III 相臨床試験 (NN9535-4092) (社内資料)
- 5) 第 III 相臨床試験 (NN9535-4091) (社内資料)
- 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) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3634) (社内資料)
- 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. 第 I 相臨床試験 (NN9535-3616) (社内資料)
- 15) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3651) (社内資料)
- 16) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3789) (社内資料)
- 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) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3819) (社内資料)
- 21) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3817) (社内資料)
- 22) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3818) (社内資料)
- 23) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3685) (社内資料)
- 24) 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)
- 25) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3635) (社内資料)
- 26) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3684) (社内資料)
- 27) Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to semaglutide. (JStu050701) (社内資料)
- 28) 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。

(構造式は、平成 30 年 6 月 4 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づくもの。)

## 1.8.2 「効能又は効果」案及びその設定根拠

### 1.8.2.1 「効能又は効果」案

2型糖尿病
-------

### 1.8.2.2 「効能又は効果」案の設定根拠

日本における臨床開発プログラムは、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添）」（以下、経口糖尿病薬ガイドライン）及び独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言に基づき、『2型糖尿病』の効能又は効果を取得するよう計画された。

上述の経口糖尿病薬ガイドラインの要求事項及び PMDA の助言に従い、日本におけるセマグルチドの臨床開発プログラムには以下の第 3a 相臨床試験が含まれる。

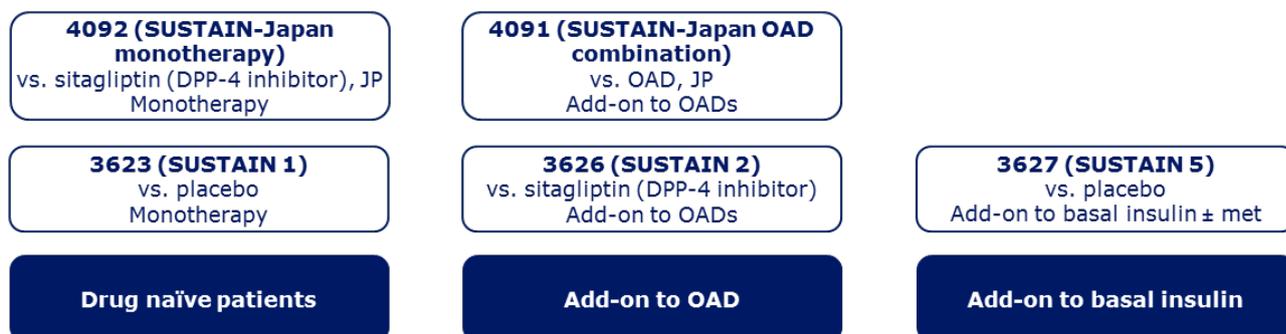
#### 1. 単独療法

- 6 ヶ月以上投与された症例数が 300 例以上：SUSTAIN 1（NN9535-3623）、SUSTAIN Japan Monotherapy（NN9535-4092）及び SUSTAIN Japan OAD combination（NN9535-4091）
- 1 年以上投与された症例数が 100 例以上：SUSTAIN Japan OAD combination（NN9535-4091）

#### 2. 併用療法

- メトホルミンとの併用療法：SUSTAIN 2（NN9535-3626）
- その他の経口糖尿病薬〔oral antidiabetic drug（OAD）；スルホニルウレア（SU）剤、グリニド（速効型インスリン分泌促進剤）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（ $\alpha$ -GI）又はチアゾリジン系薬剤（TZD）のいずれか〕との併用療法：SUSTAIN Japan OAD combination（NN9535-4091）
- インスリン製剤との併用療法：SUSTAIN 5（NN9535-3627）（ただし、本併用療法に対する検討は、現行の経口糖尿病薬ガイドラインの要求事項ではない）

「効能又は効果」の設定根拠として評価した臨床試験を [図 1.8.2-1](#) 示す。



**Notes:** Trial 3626 primarily included subjects (94%) receiving metformin as only background treatment. Trial 4091 included subjects treated with diet/exercise therapy (28.5%) or OAD monotherapy (71.5%; either of SU, glinide,  $\alpha$ -GI or TZD).

図 1.8.2-1 「効能又は効果」の根拠とした日本における臨床データパッケージに含まれる臨床試験

セマグルチドの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN9535 と固有の 4 桁の番号にて特定する（例：NN9535-3623）。簡潔にするため、本書では臨床試験を 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。

2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）は、日本人被験者を含む国際共同治験として実施された。「国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」（以下、国際共同治験ガイドライン）に従って、日本人集団と全集団における有効性及び安全性の結果の一貫性を評価した。その結果、これらの国際共同治験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）では、セマグルチドの有効性及び安全性プロファイルは日本人集団と全集団で同様であったことから、本書では全集団における成績を示す（ただし、経口糖尿病薬ガイドラインの要求であるメトホルミン単剤との併用における有効性の結果については、日本人集団の結果を提示する）。日本人集団における結果を含めた詳細については、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと。

#### 1.8.2.2.1 3623 試験：単独療法、プラセボ対照（国際共同治験）

本試験は、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照、多国籍、多施設、4 群試験であった。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 例が、セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、セマグルチド 0.5 mg プラセボ又はセマグルチド 1.0 mg プラセボを週 1 回 30 週間投与する群のいずれかに 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けされた〔投与症例数；セマグルチド 0.5 mg 群：128 例（日本人：19 例）、セマグルチド 1.0 mg 群：130 例（日本人：19 例）、プラセボ群：129 例（日本人：23 例）〕。解析にあたり、2 つのプラセボ群は併合された。

**有効性の結果：**

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の週 1 回 30 週間投与の単独療法により、プラセボと比較してより大きな HbA1c の低下が認められ、プライマリーエンドポイントである 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、セマグルチド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（表 1.8.2-1 参照）。

表 1.8.2-1 有効性の結果の要約（投与後 30 週）：3623 試験

	セマグルチド 0.5 mg	セマグルチド 1.0 mg	プラセボ
症例数 (N)	128	130	129
<b>HbA1c (%)</b>			
ベースライン (平均)	8.1	8.1	8.0
投与後 30 週までの変化量	-1.5	-1.6	0
群差 (セマグルチドープラセボ) [95%信頼区間]	-1.4 [-1.7;-1.1]	-1.5 [-1.8;-1.2]	-
HbA1c 7%未満達成率 (%)	74	72	25
<b>体重 (kg)</b>			
ベースライン (平均)	89.8	96.9	89.1
投与後 30 週までの変化量	-3.7	-4.5	-1.0
群差 (セマグルチドープラセボ) [95%信頼区間]	-2.7 [-3.9;-1.6]	-3.6 [-4.7;-2.4]	-

注) 投与後 30 週までの変化量：ベースライン（解析モデルに含めた固定効果及び共変量）の分布に従って調整した平均の推定値

**安全性の結果：**

On-treatment 期間において何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で高く、有害事象の単位時間あたりの発現件数はプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で多かった（プラセボ群：53.5%、275 件/100 人・年、セマグルチド 0.5 mg 群：64.1%、452 件/100 人・年及びセマグルチド 1.0 mg 群：56.2%、328 件/100 人・年）。この差は主に、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。胃腸障害の有害事象は、本試験において最も高頻度で報告された有害事象であった。いずれかの投与群において被験者の 5%以上で報告された有害事象は、多い順に悪心、下痢、嘔吐、消化不良及び便秘であり、これらすべての事象において単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で多かった。

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症候性低血糖はセマグルチド両用量群では報告されなかったが、プラセボ群では 2 例 3 件報告された。

結論として、2 型糖尿病患者におけるセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の週 1 回単独療法の忍容性は良好であり、予期しない安全性の問題は認められなかった。

日本人集団における結果を含めた詳細については、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと。

### 1.8.2.2.2 3626 試験：メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用療法、シタグリプチン対照（国際共同試験）

本試験は、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群、多施設、多国籍、4群試験であった。メトホルミン又はTZDの単独療法あるいはその併用療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者1231例が、セマグルチド0.5 mg＋シタグリプチン100 mg プラセボ、セマグルチド1.0 mg＋シタグリプチン100 mg プラセボ、シタグリプチン100 mg＋セマグルチドプラセボ0.5 mg 又はシタグリプチン100 mg＋セマグルチドプラセボ1.0 mg を56週間投与する群のいずれかに2:2:1:1の割合で無作為割り付けされた〔投与症例数；セマグルチド0.5 mg 群：409例（日本人：48例）、セマグルチド1.0 mg 群：409例（日本人：43例）、シタグリプチン100 mg 群：407例（日本人：49例）〕。被験者は、試験の全期間を通して前治療（1～2剤の経口糖尿病薬）を継続することとされた。

#### 有効性の結果：

プライマリーエンドポイントである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、セマグルチド0.5 mg 及びセマグルチド1.0 mg のシタグリプチンに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.3%）（表1.8.2-2参照）。

表 1.8.2-2 有効性の結果の要約（投与後56週）：3626 試験

	セマグルチド 0.5 mg	セマグルチド 1.0 mg	シタグリプチン 100 mg
症例数 (N)	409	409	407
<b>HbA1c (%)</b>			
ベースライン (平均)	8.0	8.0	8.2
投与後56週までの変化量	-1.3	-1.6	-0.5
群差 (セマグルチドーシタグリプチン) [95%信頼区間]	-0.8[-0.9; -0.6]	-1.1[-1.2; -0.9]	-
HbA1c 7%未満達成率 (%)	69	78	36
<b>体重 (kg)</b>			
ベースライン (平均)	89.9	89.2	89.3
投与後56週までの変化量	-4.3	-6.1	-1.9
群差 (セマグルチドーシタグリプチン) [95%信頼区間]	-2.3[-3.1; -1.6]	-4.2[-4.9; -3.5]	-

注) 投与後56週までの変化量：ベースライン（解析モデルに含めた固定効果及び共変量）の分布に従って調整した平均の推定値

日本人でのメトホルミン単剤との併用結果を表1.8.2-3に示す。

表 1.8.2-3 有効性の結果の要約（投与後 56 週）：3626 試験（日本人でのメトホルミン単剤との併用結果）

	セマグルチド 0.5 mg	セマグルチド 1.0 mg	シタグリプチン 100 mg
症例数 (N)	46	42	48
<b>HbA1c (%)</b>			
ベースライン (平均)	8.2	8.1	8.4
投与後 56 週までの変化量	-1.8	-2.1	-0.5
群差 (セマグルチドーシタグリプチン) [95%信頼区間]	-1.3 [-1.6; -0.9]	-1.5 [-1.9; -1.2]	-
HbA1c 7%未満達成率 (%)	80	93	27
<b>体重 (kg)</b>			
ベースライン (平均)	80.4	73.2	76.1
投与後 56 週までの変化量	-4.4	-4.9	-0.3
群差 (セマグルチドーシタグリプチン) [95%信頼区間]	-4.1 [-5.7; -2.5]	-4.6 [-6.3; -3.0]	-

注) 投与後 56 週までの変化量：ベースライン（解析モデルに含めた固定効果及び共変量）の分布に従って調整した平均の推定値

#### 安全性の結果：

On-treatment 期間において何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド両用量群とシタグリプチン群で同程度であった一方、有害事象の単位時間あたりの発現件数はシタグリプチン群（71.7%、234.8 件/100 人・年）と比較してセマグルチド両用量群で多かった（セマグルチド 0.5 mg 群：74.8%、333.7 件/100 人・年、セマグルチド 1.0 mg 群：71.4%、315.2 件/100 人・年）。この差は主に、シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。胃腸障害の有害事象は、本試験において最も高頻度で認められた有害事象であった。最も高頻度（いずれかの群において被験者の 5%以上）で認められた有害事象は、多い順に悪心、下痢、嘔吐、消化不良及び便秘であった。これらの事象を発現した被験者の割合は、シタグリプチン群（被験者の 2.0～7.4%）と比較してセマグルチド 0.5 mg 群（被験者の 4.4～17.8%）及びセマグルチド 1.0 mg 群（被験者の 4.9～17.6%）で高かった。

重大な低血糖は、セマグルチド両用量群では報告されなかったがシタグリプチン群で 2 件報告された。重大な又は血糖値確定症候性低血糖は、セマグルチド 1.0 mg 群（2 件）と比較してセマグルチド 0.5 mg 群（7 件）及びシタグリプチン群（5 件）で多く報告された。

結論として、2 型糖尿病患者における両用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）のセマグルチドならびにシタグリプチンの忍容性は良好であり、予期しない安全性の問題は認められなかった。

日本人集団における結果を含めた詳細については、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと。

### 1.8.2.2.3 3627 試験：Basal インスリンとの併用療法、プラセボ対照（国際共同試験）

本試験は、多国籍、多施設、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照、4 群試験であった。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 例が、前治療（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の併用療法）に加えてセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、セマグルチド 0.5 mg プラセボ又はセマグルチド 1.0 mg プラセボを週 1 回 30 週間投与する群のいずれかに 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けされた〔投与症例数；セマグルチド 0.5 mg 群：132 例（日本人：17 例）、セマグルチド 1.0 mg 群：131 例（日本人：22 例）、プラセボ群：133 例（日本人：22 例）〕。解析にあたり、2 つのプラセボ群は併合された。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。

#### 有効性の結果：

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与により、プラセボと比較してより大きな HbA1c の低下が認められ、プライマリーエンドポイントである 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、セマグルチド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（表 1.8.2-4 参照）。

表 1.8.2-4 有効性の結果の要約（投与後 30 週）：3627 試験

	セマグルチド 0.5 mg	セマグルチド 1.0 mg	プラセボ
症例数 (N)	132	131	133
<b>HbA1c (%)</b>			
ベースライン (平均)	8.4	8.3	8.4
投与後 30 週までの変化量	-1.4	-1.8	-0.1
群差 (セマグルチド-プラセボ) [95%信頼区間]	-1.4 [-1.6; -1.1]	-1.8 [-2.0; -1.5]	-
HbA1c 7%未満達成率 (%)	61	79	11
<b>体重 (kg)</b>			
ベースライン (平均)	92.7	92.5	89.9
投与後 30 週までの変化量	-3.7	-6.4	-1.4
群差 (セマグルチド-プラセボ) [95%信頼区間]	-2.3 [-3.3; -1.3]	-5.1 [-6.1; -4.0]	-

注) 投与後 30 週までの変化量：ベースライン（解析モデルに含めた固定効果及び共変量）の分布に従って調整した平均の推定値

#### 安全性の結果：

On-treatment 期間において何らかの有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群（57.9%、265.2 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 0.5 mg 群（68.9%、370.5 件/100 人・年）及びセマグルチド 1.0 mg 群（64.1%、298.0 件/100 人・年）で高かった。この差

は主に、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。胃腸障害の有害事象は、本試験において最も高頻度で認められた有害事象であった。最も高頻度（いずれかの群において被験者の5%以上）で認められた胃腸障害の有害事象は、悪心、嘔吐及び下痢であった。これらの胃腸障害を発現した被験者の割合は、プラセボ群（被験者の1.5～4.5%）と比較してセマグルチド0.5 mg群（被験者の4.5～11.4%）及びセマグルチド1.0 mg群（被験者の6.9～16.8%）で高かった。

重大な低血糖は、セマグルチド1.0 mg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症候性低血糖の単位時間あたりの発現件数について、セマグルチド群とプラセボ群の間で有意な違いはみられなかった〔セマグルチド0.5 mg群とプラセボ群の比の推定値：2.08（95%信頼区間：0.67; 6.51）、セマグルチド1.0 mg群とプラセボ群の比の推定値：2.41（95%信頼区間：0.84; 6.96）〕。重大な又は血糖値確定症候性低血糖を発現した被験者の割合は、スクリーニング時のHbA1cが8%以下の被験者では、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高く、スクリーニング時のHbA1cが8%超の被験者では、その割合は同程度であった。

結論として、2型糖尿病患者において、Basalインスリン療法に加えてセマグルチド0.5 mg及び1.0 mgを週1回追加投与した時の忍容性は良好であり、予期しない安全性の問題は認められなかった。

日本人集団における結果を含めた詳細については、Module 2.7.3及びModule 2.7.4を参照のこと。

#### 1.8.2.2.4 4092 試験：単独療法、シタグリプチン対照（国内治験）

本試験は、無作為割り付け、非盲検、並行群、実薬対照、1ヵ国（日本）、多施設、3群試験であった。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例が、セマグルチド（0.5 mg又は1.0 mg）の週1回投与もしくはシタグリプチン（100 mg）1日1回投与のいずれかに1:1:1の割合で無作為割り付けされ、30週間の投与を受けた（投与症例数；セマグルチド0.5 mg群：103例、セマグルチド1.0 mg群：102例、シタグリプチン100 mg群：103例）。

#### 有効性の結果：

ベースラインから投与後30週までのHbA1cの変化量を指標として検討した結果、ベースラインから投与後30週までのHbA1cについて、シタグリプチン群と比較して、セマグルチド0.5 mg群及びセマグルチド1.0 mg群で有意に大きな低下がみられた（[表 1.8.2-5](#) 参照）。

表 1.8.2-5 有効性の結果の要約（投与後 30 週）：4092 試験

	セマグルチド 0.5 mg	セマグルチド 1.0 mg	シタグリプチン 100mg
症例数 (N)	103	102	103
<b>HbA1c (%)</b>			
ベースライン (平均)	8.2	8.0	8.2
投与後 30 週までの変化量	-1.9	-2.2	-0.7
群差 (セマグルチドーシタグリプチン) [95%信頼区間]	-1.1 [-1.3; -0.9]	-1.4 [-1.6; -1.2]	-
HbA1c 7%未満達成率 (%)	84	95	35
<b>体重 (kg)</b>			
ベースライン (平均)	67.8	70.8	69.4
投与後 30 週までの変化量	-2.2	-3.9	0.0
群差 (セマグルチドーシタグリプチン) [95%信頼区間]	-2.2 [-3.0; -1.4]	-3.9 [-4.7; -3.1]	-

注) 投与後 30 週までの変化量：ベースライン（解析モデルに含めた固定効果及び共変量）の分布に従って調整した平均の推定値

#### 安全性の結果：

On-treatment 期間において、何らかの有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は、シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で高かった（セマグルチド 0.5 mg 群：74.8%、331.8 件/100 人・年、セマグルチド 1.0 mg 群：71.6%、312.6 件/100 人・年、シタグリプチン群：66.0%、267.4 件/100 人・年）。この差は主に、シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。胃腸障害の有害事象は、本試験において最も高頻度で報告された有害事象であった。最も高頻度（いずれかの投与群において被験者の 5%以上）で報告された有害事象は、多い順に便秘、悪心、下痢及び腹部不快感であり、これらすべての事象において単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で多かった。上位 3 つの基本語を発現した被験者の割合は、便秘ではセマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及びシタグリプチン群でそれぞれ 14.6%、11.8%及び 3.9%、悪心ではセマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及びシタグリプチン群でそれぞれ 10.7%、12.7%及び 0%、下痢ではセマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及びシタグリプチン群でそれぞれ 6.8%、8.8%及び 1.9%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症候性低血糖は、セマグルチド 1.0 mg 群で 1 例 1 件報告された。

結論として、日本人 2 型糖尿病患者におけるセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の週 1 回単独療法の忍容性は良好であり、予期しない安全性の問題は認められなかった。

結果の詳細については、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと。

## 1.8.2.2.5 4091 試験：長期安全性、追加の経口糖尿病薬対照（国内治験）

本試験は、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、1カ国（日本）、3群試験であった。食事療法及び運動療法、又は経口糖尿病薬（SU、グリニド、ビグアナイド、 $\alpha$ -GI 又は TZD のいずれか）の単独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 例が、セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）の週 1 回投与、もしく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）の投与のいずれかに、2:2:1 の割合で無作為割り付けられ、56 週間の投与を受けた（投与症例数；セマグルチド 0.5 mg 群：239 例、セマグルチド 1.0 mg 群：241 例、追加の経口糖尿病薬群：120 例）。被験者は、試験の全期間を通して前治療（食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤）を継続することとされた。

## 有効性の結果：

ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量を指標として検討した結果、追加の経口糖尿病薬群（-0.7%）と比較して、セマグルチド 0.5 mg 群（-1.7%）及びセマグルチド 1.0 mg 群（-2.0%）で大きな低下がみられた。（表 1.8.2-6 参照）。

表 1.8.2-6 有効性の結果の要約（投与後 56 週）：4091 試験

	セマグルチド 0.5 mg					
	SU 剤	グリニド	$\alpha$ -GI	TZD	単独療法	合計
<b>HbA1c (%)</b>						
ベースライン	8.5 (68)	7.8 (34)	8.2 (35)	7.6 (34)	7.9 (68)	8.0 (239)
投与後 56 週までの変化量	-1.9 (64)	-1.5 (31)	-2.1 (32)	-1.3 (29)	-1.8 (64)	-1.7 (220)
HbA1c7%未満達成率 (%)	69	88	91	82	93	84
<b>体重 (kg)</b>						
ベースライン	70.3 (68)	64.9 (34)	70.1 (35)	78.4 (34)	71.6 (68)	71.0 (239)
投与後 56 週までの変化量	-0.9 (64)	-0.9 (31)	-2.0 (32)	-0.4 (29)	-2.2 (64)	-1.4 (220)
	セマグルチド 1.0 mg					
	SU 剤	グリニド	$\alpha$ -GI	TZD	単独療法	合計
<b>HbA1c (%)</b>						
ベースライン	8.2 (69)	8.5 (36)	7.9 (34)	8.2 (34)	7.9 (68)	8.1 (241)
投与後 56 週までの変化量	-2.2 (59)	-2.3 (33)	-2.0 (29)	-2.1 (30)	-2.0 (53)	-2.1 (204)
HbA1c7%未満達成率 (%)	91	86	91	88	96	91
<b>体重 (kg)</b>						
ベースライン	67.6 (69)	73.0 (36)	71.8 (34)	76.3 (34)	72.9 (68)	71.7 (241)
投与後 56 週までの変化量	-3.1 (59)	-2.1 (33)	-4.2 (29)	-0.9 (30)	-3.6 (53)	-2.9 (204)

平均（症例数）

SU 剤：スルホニルウレア剤、グリニド：速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -GI： $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、TZD：チアゾリジン系薬剤

### 安全性の結果：

On-treatment 期間において、何らかの有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は追加の経口糖尿病薬群と比較してセマグルチド両用量群で高かった（セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び追加の経口糖尿病薬群でそれぞれ 86.2%、335.5 件/100 人・年、88.0%、371.5 件/100 人・年及び 71.7%、197.9 件/100 人・年）。この差は主に、胃腸障害、臨床検査、眼障害、代謝および栄養障害、神経系障害、皮膚および皮下組織障害に関連していた。

胃腸障害の有害事象はセマグルチド群で最も高頻度で報告された有害事象であった。最も高頻度で報告された有害事象は、多い順に便秘、悪心、下痢、腹部不快感、及び嘔吐であった。便秘、悪心、下痢については、単位時間あたりの発現件数及び被験者の割合が、追加の経口糖尿病薬群と比較してセマグルチド両用量群で高かった。腹部不快感は追加の経口糖尿病薬群では報告されなかった。胃腸障害の有害事象（基本語別）を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び追加の経口糖尿病薬群でそれぞれ便秘：18.8%、14.9%及び 4.2%、悪心：12.1%、19.1%及び 0.8%、下痢：10.0%、15.8%及び 6.7%、腹部不快感：6.3%、6.2%及び 0.0%、嘔吐：5.4%、5.8%及び 1.7%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症候性低血糖は、セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び追加の経口糖尿病薬群において、それぞれ 3 例（1.3%）、6 例（2.5%）及び 2 例（1.7%）で報告された。重大な又は血糖値確定症候性低血糖の大部分は、SU 薬を併用していた被験者から報告された（計 14 件中 13 件）。

結論として、日本人 2 型糖尿病患者におけるセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の週 1 回投与の忍容性は良好であり、前治療（食事・運動療法、SU、グリニド、 $\alpha$ -GI 及び TZD）に関わらず、セマグルチドの一貫した安全性が示された。また、予期しない安全性の問題は認められなかった。

結果の詳細については、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと。

#### 1.8.2.2.6 結論

上述のとおり、5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、セマグルチドは、プラセボ又は HbA1c を低下させる目的で現在 2 型糖尿病治療においてその使用が十分に確立されている実対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して HbA1c を有意に低下させた。すべての試験において、HbA1c の低下は投与期間全体を通して維持された。また、単独療法及び経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用療法のいずれの場合でも、セマグルチドは日本人患者において血糖コントロールに対して臨床的に意味のある効果をもたらすことが示された。

単独療法及び併用療法のいずれの場合でも、日本人2型糖尿病患者におけるセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の週 1 回投与の忍容性は良好であり、予期しない安全性の問題は認められなかった。

以上より、経口糖尿病薬ガイドラインに基づく総合的な評価から、セマグルチドの有用性が確認されたと判断し、本剤の効能又は効果を「2型糖尿病」と設定した。

### 1.8.3 「用法及び用量」案及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 「用法及び用量」案

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。

#### 1.8.3.2 「用法及び用量」案の設定根拠

日本人 2 型糖尿病患者（すべてのサブグループを含む）におけるセマグルチド週 1 回投与の臨床使用において、セマグルチド 0.5 mg は維持用量であり、セマグルチド 1.0 mg は最高臨床用量である。セマグルチドの推奨用法・用量に関連する主な結果及び結論を以下に提示する。推奨用法・用量に関連する結果の詳細は、Module 2.7.3.4 に示す。

##### 用量の選択：

第 3a 相プログラムで使用した用量の選択にあたっては、非日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施された第 2 相用量設定試験（1821 試験）のデータに基づき決定した。用量は、以下に示した事前規定された基準に従って選択された：1) 一番低い用量は、HbA1c のベースラインからの変化量がプラセボと比較して 0.5% 以上優れていること、2) 投与を完了した被験者のデータに基づいて、2 つの用量は血糖コントロールにおいて臨床的に意味のある違い（HbA1c 変化量で 0.3% 以上）が示せること、3) 両用量ともに忍容性が良好であること。

試験結果及びモデルにより推定された結果から、セマグルチド 1.0 mg が最も優れた HbA1c への作用を有することが予測された。これらの予測された反応に基づく、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg が事前規定した基準を満たすと考えられ、第 3a 相プログラムにおいて両用量をさらに検討することが支持された〔Global modelling report (Module 5.3.3.5), Appendix Q 参照〕。これに基づき、グローバル第 3a 相プログラムではセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を検討した。体重は民族間で違いがあることがよく知られた内因性民族的要因であるため、用量選択にあたっては、日本人及びコーカシアン患者における体重の違いの影響を検討した。この検討で、日本人集団に対して異なる用量を設定する必要性は示唆されなかった。よって、日本人集団においてもセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いることができると結論づけた (Module 2.7.3.4.1)。日本人被験者を含む 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）から得られた試験ごとの有効性及び安全性データならびに安全性併合データに基づいて、用量設定における検討結果を再確認し、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg がいずれも好ましいベネフィット・リスクプロファイルを有することが確認された。

**推奨用量：**

日本人におけるセマグルチドの投与量は、セマグルチドの単独療法及び併用療法のデータに基づき総合的に検討した。この検討にあたっては、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を検討したグローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）及び国内試験（4092 試験及び 4091 試験）の結果を用いた。

日本人被験者を含む、試験期間が最長 56 週間の 5 つの第 3a 相試験の有効性データから、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の単独療法及び糖尿病治療薬（経口糖尿病薬又はインスリン）との併用療法のいずれにおいても、臨床的に意味のある一貫した HbA1c の低下及び体重減少がみられた（Module 2.5.5.1 及び Module 2.5.5.2 参照）。いずれの試験でも、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg において用量依存的な HbA1c の低下及び体重減少がみられた。さらに、日本人被験者において、単独療法及び併用療法〔経口糖尿病薬 1 剤（SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用〕に関わらず、HbA1c の低下及び体重減少の用量依存性は概ね保たれていた（Module 2.7.3.3.2.7.3 及び Module 2.7.3.3.2.7.4）。また、これらの試験では、米国糖尿病学会（ADA）及び米国臨床内分泌学会（AACE）の HbA1c 目標値（各々 7% 未満及び 6.5% 以下）を達成した被験者は、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意に多かった。

HbA1c 及び体重に対するセマグルチドの用量反応は、選択された第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3624 試験及び 4091 試験）のデータに基づいて実施されたセマグルチドの曝露量－反応関係解析によってさらに裏付けられた〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.2〕。曝露量－反応関係解析の結果により、血糖降下作用の大部分がセマグルチド 0.5 mg での曝露量範囲内で得られると結論づけられた。さらに、HbA1c のベースラインからの変化量に関して、曝露量－反応関係解析に組み入れられた各試験、ならびに日本人被験者及び非日本人被験者のいずれにおいても、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる曝露量範囲内で明らかな曝露量－反応関係がみられた（Module 2.7.3、図 2.7.3.4-3）。

日本人被験者を含むすべての第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）において、概してセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは既知の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと一致していた。既知の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルから予測されたように、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の投与中に最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害であった。胃腸障害の有害事象を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、対照薬と比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で多かった。胃腸障害の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、一部の事象で投与の中止に至った。

セマグルチドの 2 用量の比較では、大部分の安全性評価項目で全体的な安全性プロファイルは同様であった。すなわち、すべての有害事象、重篤な有害事象及び死亡、糖尿病網膜症に関する合併症、腎臓及び肝臓に関する安全性、イベント判定委員会により確定された膵炎、カルシトニン、免疫原性

に関連する有害事象ならびに過敏性反応において一貫した用量反応は認められなかった。投与の中止に至った有害事象及び投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の発現について、用量に依存した傾向が示唆された (Module 2.7.4.2.18)。

日本人被験者においてセマグルチドの単独療法及び併用療法〔経口糖尿病薬 1 剤 (SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、TZD 及びメトホルミン) 又はインスリンとの併用〕の安全性プロファイル (すべての有害事象を指標) を比較した結果、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg のいずれにおいても明らかな違いは認められなかった。同様にセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg において、いずれの併用療法でも単独療法と比較して胃腸障害の有害事象の明らかな増加は認められなかった。これらの結果から、経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用療法において、セマグルチドの用量を調節する必要性は示唆されなかった。

心血管アウトカム試験で、最初の主要な心血管イベント (MACE: 心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した) が発現するまでの時間について、セマグルチドのプラセボに対する非劣性が示された。ハザード比 (セマグルチド/プラセボ) の推定値は 0.74 (95%信頼区間: 0.58; 0.95) であり、このことはセマグルチド [0.5 mg 及び 1.0 mg (併合)] において心血管系リスクが 26%低下したことを示している (Module 2.5.6.4.2)。

#### 要約及び結論:

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、HbA1c の低下及び体重減少という点において臨床的に意味のある効果を有することが示された。日本人被験者を含むすべての第 3a 相試験で、HbA1c 及び体重にベースラインからの用量依存的な低下及び減少がみられた。セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg について、単独療法及び併用療法のいずれにおいても概ね良好な忍容性が認められた。また、非日本人集団においてセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の長期 (104 週間) 投与が心血管系リスクを高めることはなかった。

セマグルチドの投与量に関する評価に基づくと、日本における 2 型糖尿病患者の大部分がセマグルチド 0.5 mg により適切な血糖コントロールが得られることが示された。よって、セマグルチド 0.5 mg が日本の維持用量と考えられた。また、血糖降下作用及び体重減少作用は一貫してセマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きかったことから、セマグルチド 0.5 mg による治療で血糖目標値を達成できない患者にとって、セマグルチド 1.0 mg による治療はさらなる血糖コントロールの改善及び体重の減少を可能にするといえる。

#### 開始用量及び用量漸増法:

第 3a 相試験における用量漸増法の選択は、第 2 相用量設定試験 (1821 試験) の有効性及び忍容性データに基づいて行われ、第 3a 相試験の開始前に行った臨床薬理試験 (3819 試験) の結果により確認さ

れた。セマグルチドの高用量への増量前に4週間の用量漸増期間を導入することにより、用量漸増非実施又は1週間の用量漸増期間を設定した場合と比較して、胃腸障害の有害事象及び投与の中止に至る胃腸障害の有害事象の発現が減少する傾向がみられた (Module 2.7.3.4.1)。そこで、セマグルチドの開始用量を0.25 mg (週1回) とし、4週間後に0.5 mg (週1回) へ増量することとした。0.5 mg (週1回) を4週間以上投与した後に、さらなる血糖コントロールの改善のために1.0 mg (週1回) へ増量できることとした。セマグルチド0.25 mgについては、治療用量として検討していない。

#### 用法：

薬物動態データは、セマグルチドの週1回投与を支持するものであった。皮下投与後、セマグルチドはおよそ1~3日後に最高濃度に達し、半減期は約1週間であった。セマグルチドは腹部、大腿部又は上腕部へ皮下投与された。母集団薬物動態解析に基づくと、腹部、大腿部及び上腕部の投与部位は用量調整せずに変更が可能である (Module 2.7.2.3.1.3.6)。セマグルチドは、静脈内及び筋肉内に投与すべきではない。セマグルチドは、週1回食事時間に関係なく1日のいずれかの時点で投与する。必要な場合、投与間隔が2日間 (48時間) 以上あれば、週1回投与を行う曜日を変更することが可能である。モデルに基づく薬物動態シミュレーションの結果、投与を忘れた場合、5日間以内であれば気づいた時点で可能な限り速やかに投与すべきであることが示された (Module 2.7.2.3.4.1)。5日間以上経過していた場合、次の予定された投与まで投与を行わないこととする。いずれの場合も、患者はその後あらかじめ定めた曜日の週1回投与を再開することができる。投与方法に関するこのガイダンスはすべての第3a相試験で用いられ、問題は認められなかった。

#### 1.8.3.3 「用法及び用量に関連する使用上の注意」案

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]

#### 1.8.3.4 「用法及び用量に関連する使用上の注意」案の設定根拠

本剤は週1回投与薬剤であることから、本剤の薬物動態プロファイルに基づき設定した (Module 2.7.2 参照)。

特定の集団及びサブグループにおける「用法及び用量に関連する使用上の注意」を設定しなかった根拠：

セマグルチドのHbA1cに対する治療効果について、人口統計学的特性 (年齢及び性別)、ベースラインの疾患特性 (HbA1c、糖尿病罹病期間、体重、BMI及び腎機能) ならびに併用療法 (糖尿病治療薬) に基づくサブグループ解析を行った結果、いずれのサブグループにおいても用量調整の必要性は

示唆されなかった (Module 2.5.5.1.2)。この結果は、腎障害又は肝障害を有する被験者を対象に実施した臨床薬理試験 (単回投与試験) 及びセマグルチドの薬物動態に対する共変量 (年齢、性別、人種、民族、体重及び腎障害を含む) の影響の検討 (2.5.3.2.2) によっても確認された。また、いずれのサブグループ又は集団においても、用量調整を必要とするような安全性の懸念は認められなかった (2.5.6.2 ~2.5.6.4.11)。これらの結果に基づき、特定の集団に対する用量調整の必要はないと考えられた。

### 1.8.4 「使用上の注意」案及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、非臨床試験及び評価資料とした臨床試験、企業中核データシート（Company Core Data Sheet ; CCDS）医薬品リスク管理計画書（案）（Module 1.11）、国内で承認されている他のグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬の使用上の注意ならびに「医療用医薬品添付文書の記載要領について（1997年4月25日付、薬発第606号厚生省薬務局長通知）」及び「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について（1997年4月25日付、薬発第607号厚生省薬務局）」に基づき、また、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（2017年6月8日付、薬生発0608第1号）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（2017年6月8日付、薬生安発0608第1号）を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p style="text-align: center;"><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CCDS, 4.1 (Contraindications)に基づき設定した。</li> <li>2. これらの患者はインスリン製剤による治療が必須であり、他の GLP-1 受容体作動薬の禁忌及び CCDS, 4.3 (Warnings and precautions for use)に基づき設定した。</li> <li>3. これらの状態にある患者はインスリン製剤による治療が必須であり、他の GLP-1 受容体作動薬の禁忌に基づき設定した。</li> </ol>
<p><b>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</b></p> <p>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。 〔「<b>2. 重要な基本的注意</b>」(13)の項参照〕</p>	<p>これらの使用上の注意に対する根拠は <a href="#">1.8.3.4</a> 項に示した。</p>
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。〕</li> <li>(2) 膵炎の既往歴のある患者（「<b>2. 重要な基本的注意</b>」、「<b>4. 副作用</b>」の項参照）</li> <li>(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（「<b>2. 重要な基本的注意</b>」、「<b>3. 相互作用</b>」、「<b>4. 副作用</b>」の項参照）。〕</li> <li>(4) 高齢者（「<b>5. 高齢者への投与</b>」、「<b>【薬物動態】</b>」の項参照）</li> <li>(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。〕 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>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</li> <li>3) 激しい筋肉運動</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 日本人が参加した臨床試験における該当被験者数が限られていることから、他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に基づき設定した。</li> <li>(2) 慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する患者は本剤の臨床試験の対象から除外されていること、また、他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に基づき設定した。</li> <li>(3) 本剤と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り、また、3624、3625、3627 及び 3744 試験に基づき設定された CCDS,</li> </ol>

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>2.1 Dosage (Posology)ならびに他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。 (4)及び(5) 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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 ヶ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。</p> <p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p>	<p>(1)~(5) 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。</p> <p>(6) 本剤は持続性 GLP-1 受容体作動薬であり、投与中止後も効果が持続する可能性があることから、必要な注意を喚起するために設定した。</p> <p>(7) CCDS, 2.1 Dosage 及び GLP-1 受容体作動薬に共通の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(8) CCDS, 4.3 Warnings and precautions for use; Effects on ability to drive and use machines 及び GLP-1 受容体作動薬に共通の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(9)及び(10) 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意、CCDS, 4.3 Warnings and precautions for use 及び医薬品リスク管理計画書 (案) に基</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠						
<p>(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。</p> <p>(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。(「<b>10. その他の注意</b>」の項参照)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>づき設定した。</p> <p>(11) GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。</p> <p>(12) 自己注射に対する基本的注意として設定した。</p> <p>(13) 他の GLP-1 受容体作動薬 (週 1 回投与製剤) の使用上の注意を参考に設定した。 投与を忘れた場合のガイダンスは、CCDS, 2.3 Missed dose に基づき設定した (<a href="#">1.8.3.4</a> 項参照)。</p> <p>(14) 当該併用療法については本剤の臨床試験で検討しておらず、また、GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。</p>						
<p><b>3. 相互作用</b></p> <p><b>【併用注意】 併用に注意すること</b></p> <table border="1" data-bbox="180 1328 1023 1753"> <thead> <tr> <th data-bbox="180 1328 416 1361">薬剤名等</th> <th data-bbox="416 1328 759 1361">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="759 1328 1023 1361">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="180 1361 416 1753"> <b>糖尿病用薬</b>            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         </td> <td data-bbox="416 1361 759 1753">           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。            (「<b>4. 副作用</b>」の項参照)         </td> <td data-bbox="759 1361 1023 1753">           血糖降下作用が増強される。         </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<b>糖尿病用薬</b> 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。 (「 <b>4. 副作用</b> 」の項参照)	血糖降下作用が増強される。	<p>本剤の臨床試験成績を考慮し、他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
<b>糖尿病用薬</b> 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。 (「 <b>4. 副作用</b> 」の項参照)	血糖降下作用が増強される。					
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>日本人が参加した第 III 相臨床試験 (併合データ) 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)。</p>	<p>副作用の発現頻度は日本人患者を含む 5 つの第 3a 相臨床試験成績に基づく。なお、このうちの国際共同治験として実施した 3 試験では、セマグルチドの安全性プロファイルは日本</p>						

使用上の注意 (案)	設定根拠																																																											
<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 低血糖:</b> 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 (「<b>2. 重要な基本的注意</b>」、「<b>3. 相互作用</b>」、「<b>【臨床成績】</b>」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。</p> <p>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、<math>\alpha</math>-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。</p> <p>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。</p> <p><b>2) 急性膵炎:</b> 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。</p>	<p>人集団と全集団で同様であった。</p> <p>(1) 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意ならびに CCDS, 4.3 Warnings and precautions for use 及び医薬品リスク管理計画書 (案) に基づき設定した。</p>																																																											
<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="204 1189 1007 1753"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上</th> <th>1-5%未満</th> <th>0.5~1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>胃腸炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>アナフィラキシー反応</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>食欲減退</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> <td>味覚異常</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>糖尿病網膜症関連事象</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>心拍数増加<sup>注1</sup></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、下痢、便秘、嘔吐</td> <td>腹部不快感、消化不良、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、おくび</td> <td>胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>胆石症</td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与部位状態</td> <td></td> <td></td> <td>疲労、無力症</td> <td>注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>臨床検査<sup>注2</sup></td> <td>リパーゼ増加</td> <td>アミラーゼ増加、体重減少</td> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。</p>		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		免疫系障害				アナフィラキシー反応	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 <sup>注1</sup>	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 <sup>注2</sup>	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		<p>副作用の発現頻度は日本人患者を含む 5 つの第 3a 相臨床試験成績に基づく (別添 1 参照)。「頻度不明」として含めた事象は、CCDS, 4.2 Adverse Reactions (Table 6) に含まれるが、日本人患者を含む臨床試験では報告されていない、あるいは発現頻度が 0.5% 未満の事象である。</p>
		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																																																									
免疫系障害				アナフィラキシー反応																																																								
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 <sup>注1</sup>																																																								
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 <sup>注2</sup>	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																																																									
<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>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。(「<b>1. 慎重投与</b>」、「<b>【薬物動態】</b>」の項参照)</p>	<p>高齢者に対する基本的な注意事項として設定した。</p>																																																											

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦、妊娠している可能性のある女性、2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[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、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。]</p> <p>(2) 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。]</p>	<p>(1) 妊婦及び授乳婦は本剤の臨床試験の対象から除外されており、これらの患者における本剤の安全性は確立していない（CCDS, 4.6. Pregnancy, Nursing mothers/Breast-feeding 参照）。非臨床試験に関する記載は、本剤の生殖発生毒性試験成績及び CCDS, 5. Preclinical safety information を参考に設定した。</p> <p>(2) CCDS（非臨床試験 ID: 213315 に基づく）及び CCDS 4.6. Pregnancy, Nursing mothers/Breast-feeding を参考に設定した。</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>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）。</p>	<p>本剤を小児等へ投与した成績はないため設定した（CCDS, 2.1 Children and adolescents 及び 3.3.5. Paediatrics 参照）。</p>
<p><b>8. 過量投与</b></p> <p>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。</p>	<p>CCDS, 4.5 Overdose に基づき設定した。</p>
<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>薬剤投与時の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>1) 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。]</p> <p>2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。</p> <p>3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。</p> <p>(2) 投与部位</p> <p>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。</p> <p>(3) 投与経路</p> <p>静脈内及び筋肉内に投与しないこと。</p> <p>(4) その他</p> <p>1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。</p> <p>2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、</p>	<p>(1)</p> <p>1) 及び 2) に対しては、本邦における通知（薬食審査発第 1117003 号／薬食安第 17001 号、2008 年 11 月 17 日）、3) については他の GLP-1 受容体作動薬及びインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 及び (3)</p> <p>CCDS, 2.2 Method of administration に基づき、他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(4)</p> <p>CCDS, 6.5 Precautions for disposal 及び 6.6 Other handling information ならびに GLP-1 受容体作動薬を含む他のカートリッジタイプの薬剤の使用上の注意に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]	
<b>10. その他の注意</b> (1) 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。	(1) 本剤のがん原性試験の結果に基づき設定した。  (2) これらの患者は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の安全性が確立していないことから設定した。

## 別添 1 : 日本人 2 型糖尿病患者が参加した 5 つの臨床試験で報告された副作用

## List of Contents

	<b>Page</b>
1. Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term - summary - pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)- on-treatment .....	2
2. Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term - summary - pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects - on-treatment .....	18

# 1. Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term - summary - pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)- on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
N and PYE (year)	1011	940		1013	915		2024	1854		892	824	
All events	406 ( 40.2)	1069	113.8	453 ( 44.7)	1330	145.4	859 ( 42.4)	2399	129.4	136 ( 15.2)	249	30.2
胃腸障害	302 ( 29.9)	656	69.8	335 ( 33.1)	848	92.7	637 ( 31.5)	1504	81.1	58 ( 6.5)	84	10.2
消化管徴候および症状	229 ( 22.7)	431	45.9	264 ( 26.1)	610	66.7	493 ( 24.4)	1041	56.1	48 ( 5.4)	66	8.0
悪心	134 ( 13.3)	197	21.0	171 ( 16.9)	278	30.4	305 ( 15.1)	475	25.6	25 ( 2.8)	28	3.4
嘔吐	52 ( 5.1)	73	7.8	63 ( 6.2)	149	16.3	115 ( 5.7)	222	12.0	11 ( 1.2)	13	1.6
腹部不快感	34 ( 3.4)	46	4.9	34 ( 3.4)	40	4.4	68 ( 3.4)	86	4.6	1 ( 0.1)	1	0.1
消化不良	27 ( 2.7)	34	3.6	32 ( 3.2)	41	4.5	59 ( 2.9)	75	4.0	8 ( 0.9)	8	1.0
腹部膨満	17 ( 1.7)	18	1.9	23 ( 2.3)	24	2.6	40 ( 2.0)	42	2.3	3 ( 0.3)	3	0.4
腹痛	11 ( 1.1)	13	1.4	15 ( 1.5)	29	3.2	26 ( 1.3)	42	2.3	2 ( 0.2)	3	0.4
上腹部痛	18 ( 1.8)	23	2.4	14 ( 1.4)	21	2.3	32 ( 1.6)	44	2.4	3 ( 0.3)	3	0.4
おくび	12 ( 1.2)	16	1.7	11 ( 1.1)	11	1.2	23 ( 1.1)	27	1.5	2 ( 0.2)	2	0.2
放屁	2 ( 0.2)	3	0.3	9 ( 0.9)	12	1.3	11 ( 0.5)	15	0.8	4 ( 0.4)	4	0.5
軟便	5 ( 0.5)	5	0.5	3 ( 0.3)	3	0.3	8 ( 0.4)	8	0.4	1 ( 0.1)	1	0.1
心窩部不快感	1 ( 0.1)	1	0.1	2 ( 0.2)	2	0.2	3 ( 0.1)	3	0.2	0 ( 0.0)		
呼気臭	1 ( 0.1)	1	0.1	0 ( 0.0)			1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
腹部圧痛	1 ( 0.1)	1	0.1	0 ( 0.0)			1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
消化管運動および排泄障害	126 ( 12.5)	188	20.0	146 ( 14.4)	212	23.2	272 ( 13.4)	400	21.6	14 ( 1.6)	14	1.7
下痢	65 ( 6.4)	112	11.9	81 ( 8.0)	123	13.4	146 ( 7.2)	235	12.7	8 ( 0.9)	8	1.0
便秘	68 ( 6.7)	72	7.7	61 ( 6.0)	69	7.5	129 ( 6.4)	141	7.6	6 ( 0.7)	6	0.7
胃食道逆流性疾患	3 ( 0.3)	4	0.4	13 ( 1.3)	15	1.6	16 ( 0.8)	19	1.0	0 ( 0.0)		
胃食道括約筋機能不全	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	1	0.1	1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
過敏性腸症候群	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	1	0.1	1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
十二指腸胃逆流	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	1	0.1	1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
排便回数減少	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	1	0.1	1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
排便回数増加	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	1	0.1	1 ( 0.0)	1	0.1	0 ( 0.0)		
消化管の状態NEC	10 ( 1.0)	11	1.2	9 ( 0.9)	10	1.1	19 ( 0.9)	21	1.1	1 ( 0.1)	1	0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
胃腸障害	3	( 0.3)	3 0.3	3	( 0.3)	4 0.4	6	( 0.3)	7 0.4	0	( 0.0)	
胃障害	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.3)	3 0.3	4	( 0.2)	4 0.2	0	( 0.0)	
胃酸過多	5	( 0.5)	6 0.6	2	( 0.2)	2 0.2	7	( 0.3)	8 0.4	1	( 0.1)	1 0.1
機能的胃腸障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
バレット食道	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化管炎症性疾患	9	( 0.9)	9 1.0	5	( 0.5)	6 0.7	14	( 0.7)	15 0.8	1	( 0.1)	1 0.1
胃炎	7	( 0.7)	7 0.7	4	( 0.4)	4 0.4	11	( 0.5)	11 0.6	0	( 0.0)	
慢性胃炎	2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.2)	4 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
消化管潰瘍および穿孔	2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.2)	3 0.3	4	( 0.2)	5 0.3	1	( 0.1)	1 0.1
びらん性胃炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	2 0.2	1	( 0.0)	2 0.1	0	( 0.0)	
十二指腸潰瘍	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
胃潰瘍	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
唾液腺疾患	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
口内乾燥	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
良性消化管新生物	4	( 0.4)	4 0.4	1	( 0.1)	1 0.1	5	( 0.2)	5 0.3	0	( 0.0)	
大腸ポリープ	3	( 0.3)	3 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	4	( 0.2)	4 0.2	0	( 0.0)	
胃ポリープ	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
膵外分泌障害	3	( 0.3)	3 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	4	( 0.2)	4 0.2	0	( 0.0)	
膵臓障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
膵炎	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
急性膵炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化管出血NEC	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
メレナ	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肛門出血	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化管狭窄および閉塞	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肛門狭窄	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
裂孔ヘルニア	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
口腔内軟部組織疾患	2	( 0.2)	3 0.3	0	( 0.0)		2	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
口内炎	2	( 0.2)	3 0.3	0	( 0.0)		2	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
消化管血行障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
痔核	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肛門および直腸の状態NEC	1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.0)	2 0.1	0	( 0.0)	
肛門直腸不快感	1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.0)	2 0.1	0	( 0.0)	
臨床検査	101	( 10.0)	161 17.1	110	( 10.9)	159 17.4	211	( 10.4)	320 17.3	47	( 5.3)	81 9.8
消化管検査	74	( 7.3)	110 11.7	80	( 7.9)	114 12.5	154	( 7.6)	224 12.1	27	( 3.0)	41 5.0
リパーゼ増加	63	( 6.2)	77 8.2	72	( 7.1)	81 8.9	135	( 6.7)	158 8.5	24	( 2.7)	27 3.3
アミラーゼ増加	26	( 2.6)	28 3.0	23	( 2.3)	27 3.0	49	( 2.4)	55 3.0	11	( 1.2)	14 1.7
膵酵素増加	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.4)	4 0.4	6	( 0.3)	6 0.3	0	( 0.0)	
膵酵素検査異常	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
アミラーゼ減少	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中トリプシン増加	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
便潜血	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
身体的診察および器官系の状態に関する事項	8	( 0.8)	8 0.9	20	( 2.0)	20 2.2	28	( 1.4)	28 1.5	0	( 0.0)	
体重減少	8	( 0.8)	8 0.9	19	( 1.9)	19 2.1	27	( 1.3)	27 1.5	0	( 0.0)	
呼吸数増加	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
酵素検査NEC	8	( 0.8)	9 1.0	7	( 0.7)	7 0.8	15	( 0.7)	16 0.9	10	( 1.1)	11 1.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	( 0.7)	8 0.9	7	( 0.7)	7 0.8	14	( 0.7)	15 0.8	9	( 1.0)	9 1.1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	2	( 0.2)	2 0.2	5	( 0.5)	5 0.5	7	( 0.3)	7 0.4	1	( 0.1)	1 0.1
血中カルシトニン増加	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.4)	4 0.4	6	( 0.3)	6 0.3	0	( 0.0)	
インスリンCペプチド増加	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中グルカゴン増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
腎尿路系検査および尿検査	4	( 0.4)	6 0.6	4	( 0.4)	4 0.4	8	( 0.4)	10 0.5	5	( 0.6)	5 0.6
血中クレアチニン増加	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
尿中アルブミン陽性	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
尿中血陽性	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中クレアチニン減少	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中尿素減少	1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.0)	2 0.1	0	( 0.0)	
尿蛋白	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中尿素異常	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
尿中蛋白陽性	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2
血液学的検査（血液型検査を含む）	6	( 0.6)	8 0.9	2	( 0.2)	3 0.3	8	( 0.4)	11 0.6	3	( 0.3)	4 0.5
好中球数増加	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
白血球数増加	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	2	( 0.2)	2 0.2
血小板数減少	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
白血球数減少	3	( 0.3)	3 0.3	0	( 0.0)		3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
好塩基球数増加	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
ヘモグロビン減少	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血小板数増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
蛋白および化学的検査 NEC	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	4	( 0.4)	4 0.5
C-反応性蛋白増加	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	2	( 0.2)	2 0.2
C-反応性蛋白異常	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
血中アルブミン増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
脂質検査	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	2	( 0.2)	2 0.2
血中トリグリセリド異常	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中トリグリセリド増加	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
高比重リポ蛋白減少	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
水分、電解質および無機質検査	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
血中カリウム減少	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中ナトリウム増加	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝胆道系検査	9	( 0.9)	13 1.4	0	( 0.0)		9	( 0.4)	13 0.7	4	( 0.4)	8 1.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	( 0.6)	6 0.6	0	( 0.0)		6	( 0.3)	6 0.3	4	( 0.4)	5 0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	( 0.3)	3 0.3	0	( 0.0)		3	( 0.1)	3 0.2	3	( 0.3)	3 0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝機能検査異常	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝酵素上昇	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中ビリルビン増加	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
代謝、栄養学および血液ガス検査	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	3	( 0.3)	5 0.6
血中ブドウ糖減少	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
グリコヘモグロビン増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		2	( 0.2)	4 0.5
血中ブドウ糖増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
検査、画像および病理組織学的検査NEC	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
検査結果偽陽性	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
心血管系検査(酵素検査を除く)	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
心拍数増加	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
代謝および栄養障害	60	( 5.9)	68 7.2	80	( 7.9)	85 9.3	140	( 6.9)	153 8.3	16	( 1.8)	17 2.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091) – on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
Preferred term												
食欲および総合的栄養摂取障害	56	( 5.5)	63 6.7	70	( 6.9)	75 8.2	126	( 6.2)	138 7.4	10	( 1.1)	11 1.3
食欲減退	55	( 5.4)	61 6.5	69	( 6.8)	74 8.1	124	( 6.1)	135 7.3	9	( 1.0)	10 1.2
食欲障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
食欲亢進	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
脂質代謝障害	0	( 0.0)		4	( 0.4)	4 0.4	4	( 0.2)	4 0.2	3	( 0.3)	3 0.4
脂質異常症	0	( 0.0)		3	( 0.3)	3 0.3	3	( 0.1)	3 0.2	3	( 0.3)	3 0.4
高コレステロール血症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
骨、カルシウム、マグネシウム	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
およびリン代謝障害												
高カルシウム血症	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
低カルシウム血症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
糖代謝障害 (糖尿病を含む)	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	2	( 0.2)	2 0.2
高血糖	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	2	( 0.2)	2 0.2
低血糖症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
代謝障害 N E C	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
高リパーゼ血症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
高アマラーゼ血症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
電解質および水分バランス異常	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
低ナトリウム血症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
プリンおよびピリミジン代謝障害	1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.0)	2 0.1	0	( 0.0)	
痛風	1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.0)	2 0.1	0	( 0.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	22	( 2.2)	33 3.5	37	( 3.7)	49 5.4	59	( 2.9)	82 4.4	7	( 0.8)	7 0.8
全身障害 N E C	18	( 1.8)	22 2.3	35	( 3.5)	47 5.1	53	( 2.6)	69 3.7	5	( 0.6)	5 0.6
疲労	6	( 0.6)	6 0.6	12	( 1.2)	15 1.6	18	( 0.9)	21 1.1	1	( 0.1)	1 0.1
無力症	5	( 0.5)	5 0.5	10	( 1.0)	11 1.2	15	( 0.7)	16 0.9	0	( 0.0)	
倦怠感	5	( 0.5)	8 0.9	5	( 0.5)	10 1.1	10	( 0.5)	18 1.0	1	( 0.1)	1 0.1
早期満腹	2	( 0.2)	2 0.2	5	( 0.5)	6 0.7	7	( 0.3)	8 0.4	1	( 0.1)	1 0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator						
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R				
Preferred term																
悪寒	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
胸痛	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
口渴	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
不快感	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	1	( 0.1)	1	0.1
疼痛	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
末梢腫脹	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)			1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
空腹	0	( 0.0)			0	( 0.0)			0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1
投与部位反応	3	( 0.3)	9	1.0	2	( 0.2)	2	0.2	5	( 0.2)	11	0.6	2	( 0.2)	2	0.2
注射部位そう痒感	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
注射部位硬結	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
注射部位疼痛	3	( 0.3)	4	0.4	0	( 0.0)			3	( 0.1)	4	0.2	1	( 0.1)	1	0.1
注射部位紅斑	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)			1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
注射部位熱感	1	( 0.1)	2	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.0)	2	0.1	0	( 0.0)		
注射部位不快感	1	( 0.1)	2	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.0)	2	0.1	0	( 0.0)		
注射部位内出血	0	( 0.0)			0	( 0.0)			0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1
体温異常	2	( 0.2)	2	0.2	0	( 0.0)			2	( 0.1)	2	0.1	0	( 0.0)		
発熱	2	( 0.2)	2	0.2	0	( 0.0)			2	( 0.1)	2	0.1	0	( 0.0)		
神経系障害	27	( 2.7)	50	5.3	35	( 3.5)	54	5.9	62	( 3.1)	104	5.6	12	( 1.3)	17	2.1
頭痛	16	( 1.6)	33	3.5	18	( 1.8)	26	2.8	34	( 1.7)	59	3.2	6	( 0.7)	7	0.8
頭痛片頭痛	15	( 1.5)	32	3.4	17	( 1.7)	25	2.7	32	( 1.6)	57	3.1	6	( 0.7)	7	0.8
神経学的障害 NEC	1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.1)	1	0.1	2	( 0.1)	2	0.1	0	( 0.0)		
浮動性めまい	12	( 1.2)	13	1.4	17	( 1.7)	20	2.2	29	( 1.4)	33	1.8	6	( 0.7)	9	1.1
味覚異常	5	( 0.5)	6	0.6	10	( 1.0)	10	1.1	15	( 0.7)	16	0.9	4	( 0.4)	6	0.7
傾眠	3	( 0.3)	3	0.3	4	( 0.4)	4	0.4	7	( 0.3)	7	0.4	0	( 0.0)		
錯覚	1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.1)	1	0.1	2	( 0.1)	2	0.1	1	( 0.1)	1	0.1
失神	1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.1)	1	0.1	2	( 0.1)	2	0.1	0	( 0.0)		
蟻走感	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		
低血糖性意識消失	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	1	( 0.0)	1	0.1	0	( 0.0)		

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091) – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
嗜眠	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
灼熱感	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
感覚鈍麻	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
精神の機能障害	1	( 0.1)	3 0.3	2	( 0.2)	5 0.5	3	( 0.1)	8 0.4	0	( 0.0)	
注意力障害	1	( 0.1)	3 0.3	2	( 0.2)	5 0.5	3	( 0.1)	8 0.4	0	( 0.0)	
末梢性ニューロパチー	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
手根管症候群	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
糖尿病性ニューロパチー	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
末梢性ニューロパチー	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
神経筋障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
起立不耐性	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
中枢神経系血管障害	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
頸動脈硬化症	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
感染症および寄生虫症	12	( 1.2)	12 1.3	22	( 2.2)	26 2.8	34	( 1.7)	38 2.0	6	( 0.7)	9 1.1
詳細不明な感染体による感染症	10	( 1.0)	10 1.1	18	( 1.8)	22 2.4	28	( 1.4)	32 1.7	5	( 0.6)	6 0.7
胃腸炎	6	( 0.6)	6 0.6	7	( 0.7)	10 1.1	13	( 0.6)	16 0.9	2	( 0.2)	2 0.2
上気道感染	0	( 0.0)		3	( 0.3)	3 0.3	3	( 0.1)	3 0.2	2	( 0.2)	3 0.4
鼻咽頭炎	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
外耳炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
急性腎盂腎炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
菌周炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
耳下腺炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
中耳炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
爪囲炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
尿道炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
尿路感染	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
感染性皮膚炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
気管支炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
結膜炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091) – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
咽頭炎	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
ウイルス感染症	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.3)	3 0.3	4	( 0.2)	4 0.2	2	( 0.2)	2 0.2
インフルエンザ	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	2	( 0.2)	2 0.2
口腔ヘルペス	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
慢性C型肝炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
細菌感染症	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
クロストリジウム・ディフィ シレ大腸炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
毛包炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
真菌感染症	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
癬風	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
皮膚および皮下組織障害	13	( 1.3)	15 1.6	17	( 1.7)	20 2.2	30	( 1.5)	35 1.9	4	( 0.4)	7 0.8
表皮および皮膚異常	10	( 1.0)	11 1.2	8	( 0.8)	8 0.9	18	( 0.9)	19 1.0	3	( 0.3)	4 0.5
湿疹	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
そう痒症	3	( 0.3)	3 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	4	( 0.2)	4 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
発疹	2	( 0.2)	2 0.2	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
脂漏性皮膚炎	1	( 0.1)	2 0.2	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
紅斑性皮疹	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
全身性そう痒症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
皮膚病変	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
紅斑	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
そう痒性皮疹	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
斑状丘疹状皮疹	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
水泡	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	2 0.2
皮膚炎	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
皮膚付属器状態	1	( 0.1)	1 0.1	5	( 0.5)	6 0.7	6	( 0.3)	7 0.4	1	( 0.1)	3 0.4
多汗症	0	( 0.0)		4	( 0.4)	5 0.5	4	( 0.2)	5 0.3	1	( 0.1)	3 0.4
冷汗	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
酒さ	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
皮膚血管異常	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.3)	5 0.5	4	( 0.2)	6 0.3	0	( 0.0)	
皮下出血	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	4 0.4	3	( 0.1)	5 0.3	0	( 0.0)	
点状出血	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管浮腫および蕁麻疹	2	( 0.2)	2 0.2	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
蕁麻疹	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
寒冷蕁麻疹	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管障害	4	( 0.4)	4 0.4	14	( 1.4)	14 1.5	18	( 0.9)	18 1.0	2	( 0.2)	2 0.2
高血圧性血管障害	0	( 0.0)		5	( 0.5)	5 0.5	5	( 0.2)	5 0.3	2	( 0.2)	2 0.2
高血圧	0	( 0.0)		5	( 0.5)	5 0.5	5	( 0.2)	5 0.3	2	( 0.2)	2 0.2
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.4)	4 0.4	6	( 0.3)	6 0.3	0	( 0.0)	
低血圧	2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.2)	4 0.2	0	( 0.0)	
起立性低血圧	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	0	( 0.0)		3	( 0.3)	3 0.3	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
末梢冷感	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
虚血	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管障害NEC	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
ほてり	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
充血	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
リンパ管障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
リンパ浮腫	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
筋骨格系および結合組織障害	8	( 0.8)	9 1.0	13	( 1.3)	15 1.6	21	( 1.0)	24 1.3	5	( 0.6)	6 0.7
筋骨格系および結合組織障害NEC	4	( 0.4)	4 0.4	5	( 0.5)	6 0.7	9	( 0.4)	10 0.5	1	( 0.1)	1 0.1
四肢痛	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.3)	4 0.4	4	( 0.2)	5 0.3	0	( 0.0)	
背部痛	3	( 0.3)	3 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	4	( 0.2)	4 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
鼠径部痛	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
筋障害	3	( 0.3)	4 0.4	4	( 0.4)	5 0.5	7	( 0.3)	9 0.5	2	( 0.2)	3 0.4

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Preferred term												
筋肉痛	1	( 0.1)	2 0.2	4	( 0.4)	5 0.5	5	( 0.2)	7 0.4	1	( 0.1)	2 0.2
筋炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
筋痙縮	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
関節障害	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.3)	3 0.3	4	( 0.2)	4 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
関節痛	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
関節障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
滑膜および滑液包障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
滑液嚢腫	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
骨障害 (先天性障害および骨折を除く)	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
骨粗鬆症	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
心臓障害	6	( 0.6)	7 0.7	12	( 1.2)	14 1.5	18	( 0.9)	21 1.1	4	( 0.4)	4 0.5
不整脈	3	( 0.3)	4 0.4	6	( 0.6)	6 0.7	9	( 0.4)	10 0.5	2	( 0.2)	2 0.2
心房細動	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
頻脈	2	( 0.2)	3 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.1)	4 0.2	0	( 0.0)	
心室性期外収縮	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
期外収縮	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
不整脈	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
洞性徐脈	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
心障害徴候および症状	2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.2)	4 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
動悸	2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.2)	4 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
冠動脈障害	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
冠動脈狭窄	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
狭心症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
心筋虚血	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
冠動脈疾患	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
心筋障害	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
うっ血性心筋症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
左室肥大	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
心不全	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
心不全	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
心膜障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
心膜炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
眼障害	10	( 1.0)	12 1.3	10	( 1.0)	10 1.1	20	( 1.0)	22 1.2	2	( 0.2)	2 0.2
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	5	( 0.5)	5 0.5	6	( 0.6)	6 0.7	11	( 0.5)	11 0.6	0	( 0.0)	
糖尿病網膜症	5	( 0.5)	5 0.5	5	( 0.5)	5 0.5	10	( 0.5)	10 0.5	0	( 0.0)	
網膜出血	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
視覚障害	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1
光視症	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
霧視	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
眼部感染、刺激症状および炎症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
糖尿病性網膜浮腫	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
眼瞼浮腫	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
眼部構造変化、沈着および変性	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
NEC												
硝子体浮遊物	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
眼前方部構造変化、沈着および変性	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
白内障	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
眼部出血および血管障害 NEC	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
結膜出血	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
眼部障害 NEC	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
流涙増加	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
緑内障および高眼圧症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
開放隅角緑内障	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
腎および尿路障害	5	( 0.5)	5 0.5	7	( 0.7)	8 0.9	12	( 0.6)	13 0.7	2	( 0.2)	2 0.2
尿路系徴候および症状	3	( 0.3)	3 0.3	4	( 0.4)	4 0.4	7	( 0.3)	7 0.4	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091) – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
糖尿	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
頻尿	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
血尿	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
白血球尿	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
尿石症	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	3 0.3	3	( 0.1)	4 0.2	0	( 0.0)	
腎結石症	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
尿管結石	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
尿路結石	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
腎障害 (腎症を除く)	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	2	( 0.2)	2 0.2
腎嚢胞	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
腎後性腎不全	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
精神障害	3	( 0.3)	3 0.3	6	( 0.6)	7 0.8	9	( 0.4)	10 0.5	0	( 0.0)	
睡眠障害	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.3)	3 0.3	5	( 0.2)	5 0.3	0	( 0.0)	
不眠症	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.3)	3 0.3	5	( 0.2)	5 0.3	0	( 0.0)	
抑うつ性気分障害	0	( 0.0)		3	( 0.3)	3 0.3	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
うつ病	0	( 0.0)		3	( 0.3)	3 0.3	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
不安障害および不安症状	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
神経過敏	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
性障害および性同一性障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
リビドー減退	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	( 0.6)	7 0.7	4	( 0.4)	4 0.4	10	( 0.5)	11 0.6	2	( 0.2)	2 0.2
呼吸器系障害 NEC	4	( 0.4)	5 0.5	3	( 0.3)	3 0.3	7	( 0.3)	8 0.4	1	( 0.1)	1 0.1
しゃっくり	2	( 0.2)	2 0.2	1	( 0.1)	1 0.1	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
あくび	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
咽喉絞扼感	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
咳嗽	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
口腔咽頭痛	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
上気道咳症候群	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
上気道障害 (感染を除く)	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091)– on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
声帯障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
逆流性喉頭炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
アレルギー性咽頭炎	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
気管支障害 (新生物を除く)	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
慢性気管支炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	5	( 0.5)	5 0.5	4	( 0.4)	4 0.4	9	( 0.4)	9 0.5	0	( 0.0)	
その他および部位不明の良性新生物	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
心線維腫	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管腫	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
悪性および詳細不明の内分泌新生物	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
甲状腺新生物	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
悪性および詳細不明の消化管新生物	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
食道癌	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
悪性および詳細不明の皮膚新生物	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
基底細胞癌	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化器の良性新生物	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
大腸腺腫	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)		2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
リンパ腫 NEC	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
リンパ腫	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血液およびリンパ系障害	3	( 0.3)	4 0.4	3	( 0.3)	3 0.3	6	( 0.3)	7 0.4	2	( 0.2)	2 0.2
非溶血性貧血と骨髄抑制	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
貧血	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	
脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	1	( 0.1)	2 0.2	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	3 0.2	1	( 0.1)	1 0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091) – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
リンパ節症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
腹部リンパ節腫脹	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
脾臓病変	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
リンパ節炎	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
白血球障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
白血球増加症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
赤血球障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
赤血球増加症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血小板障害	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
血小板減少症	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1
生殖系および乳房障害	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.3)	3 0.3	5	( 0.2)	5 0.3	1	( 0.1)	1 0.1
性機能および生殖能障害	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
勃起不全	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.1)	2 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
卵巣および卵管障害	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
卵巣嚢胞	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
前立腺障害 (感染および炎症を除く)	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
良性前立腺肥大症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
男性生殖器系感染および炎症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
前立腺炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝胆道系障害	6	( 0.6)	6 0.6	2	( 0.2)	2 0.2	8	( 0.4)	8 0.4	4	( 0.4)	4 0.5
肝および肝胆道系障害	5	( 0.5)	5 0.5	1	( 0.1)	1 0.1	6	( 0.3)	6 0.3	4	( 0.4)	4 0.5
高ビリルビン血症	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
黄疸	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝機能異常	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
急性肝炎	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
脂肪肝	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	3	( 0.3)	3 0.4
薬物性肝障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
胆嚢障害	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.1)	2 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091) – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
急性胆嚢炎	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
胆石症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
傷害、中毒および処置合併症	5	( 0.5)	5 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	7	( 0.3)	7 0.4	1	( 0.1)	1 0.1
投薬過誤	4	( 0.4)	4 0.4	2	( 0.2)	2 0.2	6	( 0.3)	6 0.3	0	( 0.0)	
偶発的過量投与	4	( 0.4)	4 0.4	1	( 0.1)	1 0.1	5	( 0.2)	5 0.3	0	( 0.0)	
誤用量投与	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
製品使用に関する問題	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
過量投与	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
耳および迷路障害	2	( 0.2)	3 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.2)	5 0.3	0	( 0.0)	
内耳および第8脳神経障害	2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.2)	2 0.2	4	( 0.2)	4 0.2	0	( 0.0)	
回転性めまい	1	( 0.1)	1 0.1	2	( 0.2)	2 0.2	3	( 0.1)	3 0.2	0	( 0.0)	
頭位性回転性めまい	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
聴覚障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
難聴	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
外科および内科処置	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管治療手技	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
経皮的冠インターベンション	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
妊娠、産褥および周産期の状態	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
妊娠時母体合併症	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
妊娠嘔吐	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
免疫系障害	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
アレルギー性疾患	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1
家塵アレルギー	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)		1	( 0.0)	1 0.1	0	( 0.0)	
過敏症	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)	1 0.1	1	( 0.1)	1 0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:11:34:52 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_on.txt

## 2. Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term - summary - pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
N and PYE (year)	426	417		427	390		853	807		317	292	
All events	186 ( 43.7)	429	102.8	225 ( 52.7)	575	147.5	411 ( 48.2)	1004	124.4	30 ( 9.5)	43	14.7
胃腸障害	142 ( 33.3)	250	59.9	168 ( 39.3)	355	91.0	310 ( 36.3)	605	75.0	14 ( 4.4)	18	6.2
消化管微候および症状	95 ( 22.3)	144	34.5	125 ( 29.3)	235	60.3	220 ( 25.8)	379	47.0	8 ( 2.5)	9	3.1
悪心	46 ( 10.8)	56	13.4	69 ( 16.2)	101	25.9	115 ( 13.5)	157	19.5	3 ( 0.9)	3	1.0
腹部不快感	19 ( 4.5)	19	4.6	27 ( 6.3)	29	7.4	46 ( 5.4)	48	5.9	0 ( 0.0)		
嘔吐	19 ( 4.5)	25	6.0	19 ( 4.4)	63	16.2	38 ( 4.5)	88	10.9	2 ( 0.6)	2	0.7
消化不良	9 ( 2.1)	11	2.6	15 ( 3.5)	17	4.4	24 ( 2.8)	28	3.5	2 ( 0.6)	2	0.7
腹部膨満	9 ( 2.1)	10	2.4	12 ( 2.8)	12	3.1	21 ( 2.5)	22	2.7	1 ( 0.3)	1	0.3
腹痛	0 ( 0.0)			4 ( 0.9)	4	1.0	4 ( 0.5)	4	0.5	0 ( 0.0)		
上腹部痛	11 ( 2.6)	14	3.4	3 ( 0.7)	3	0.8	14 ( 1.6)	17	2.1	1 ( 0.3)	1	0.3
軟便	4 ( 0.9)	4	1.0	2 ( 0.5)	2	0.5	6 ( 0.7)	6	0.7	0 ( 0.0)		
おくび	2 ( 0.5)	2	0.5	2 ( 0.5)	2	0.5	4 ( 0.5)	4	0.5	0 ( 0.0)		
心窩部不快感	1 ( 0.2)	1	0.2	2 ( 0.5)	2	0.5	3 ( 0.4)	3	0.4	0 ( 0.0)		
放屁	1 ( 0.2)	2	0.5	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	2	0.2	0 ( 0.0)		
消化管運動および排泄障害	69 ( 16.2)	88	21.1	83 ( 19.4)	108	27.7	152 ( 17.8)	196	24.3	7 ( 2.2)	7	2.4
便秘	55 ( 12.9)	59	14.1	49 ( 11.5)	52	13.3	104 ( 12.2)	111	13.8	4 ( 1.3)	4	1.4
下痢	20 ( 4.7)	28	6.7	35 ( 8.2)	48	12.3	55 ( 6.4)	76	9.4	3 ( 0.9)	3	1.0
胃食道逆流性疾患	1 ( 0.2)	1	0.2	7 ( 1.6)	8	2.1	8 ( 0.9)	9	1.1	0 ( 0.0)		
消化管の状態N E C	2 ( 0.5)	2	0.5	3 ( 0.7)	3	0.8	5 ( 0.6)	5	0.6	0 ( 0.0)		
胃障害	0 ( 0.0)			2 ( 0.5)	2	0.5	2 ( 0.2)	2	0.2	0 ( 0.0)		
胃酸過多	1 ( 0.2)	1	0.2	1 ( 0.2)	1	0.3	2 ( 0.2)	2	0.2	0 ( 0.0)		
バレット食道	1 ( 0.2)	1	0.2	0 ( 0.0)			1 ( 0.1)	1	0.1	0 ( 0.0)		
消化管炎症性疾患	8 ( 1.9)	8	1.9	2 ( 0.5)	3	0.8	10 ( 1.2)	11	1.4	1 ( 0.3)	1	0.3
慢性胃炎	2 ( 0.5)	2	0.5	2 ( 0.5)	2	0.5	4 ( 0.5)	4	0.5	1 ( 0.3)	1	0.3
胃炎	6 ( 1.4)	6	1.4	1 ( 0.2)	1	0.3	7 ( 0.8)	7	0.9	0 ( 0.0)		
良性消化管新生物	3 ( 0.7)	3	0.7	1 ( 0.2)	1	0.3	4 ( 0.5)	4	0.5	0 ( 0.0)		

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
大腸ポリープ	2	( 0.5)	2 0.5	1	( 0.2)	1 0.3	3	( 0.4)	3 0.4	0	( 0.0)	
胃ポリープ	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化管出血 N E C	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
メレナ	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
肛門出血	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化管潰瘍および穿孔	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	2 0.5	2	( 0.2)	3 0.4	1	( 0.3)	1 0.3
びらん性胃炎	0	( 0.0)		1	( 0.2)	2 0.5	1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)	
胃潰瘍	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
十二指腸潰瘍	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
消化管狭窄および閉塞	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
肛門狭窄	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
腹部ヘルニアおよびその他の腹 壁状態	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
裂孔ヘルニア	0	( 0.0)		0	( 0.0)		2	( 0.2)	3 0.4	0	( 0.0)	
口腔内軟部組織疾患	2	( 0.5)	3 0.7	0	( 0.0)		2	( 0.2)	3 0.4	0	( 0.0)	
口内炎	2	( 0.5)	3 0.7	0	( 0.0)		2	( 0.2)	3 0.4	0	( 0.0)	
臨床検査	53	( 12.4)	80 19.2	63	( 14.8)	89 22.8	116	( 13.6)	169 20.9	9	( 2.8)	15 5.1
消化管検査	41	( 9.6)	62 14.9	47	( 11.0)	68 17.4	88	( 10.3)	130 16.1	5	( 1.6)	7 2.4
リパーゼ増加	36	( 8.5)	43 10.3	44	( 10.3)	48 12.3	80	( 9.4)	91 11.3	5	( 1.6)	6 2.1
アミラーゼ増加	16	( 3.8)	17 4.1	16	( 3.7)	18 4.6	32	( 3.8)	35 4.3	1	( 0.3)	1 0.3
膵酵素検査異常	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
血中トリプシン増加	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
便潜血	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
身体的診察および器官系の状態 に関する事項	5	( 1.2)	5 1.2	12	( 2.8)	12 3.1	17	( 2.0)	17 2.1	0	( 0.0)	
体重減少	5	( 1.2)	5 1.2	12	( 2.8)	12 3.1	17	( 2.0)	17 2.1	0	( 0.0)	
腎尿路系検査および尿検査	1	( 0.2)	1 0.2	3	( 0.7)	3 0.8	4	( 0.5)	4 0.5	2	( 0.6)	2 0.7
血中クレアチニン増加	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
尿中アルブミン陽性	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.3)	1 0.3

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
尿中血陽性	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
尿中蛋白陽性	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
酵素検査NEC	3	( 0.7)	4 1.0	2	( 0.5)	2 0.5	5	( 0.6)	6 0.7	0	( 0.0)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	( 0.7)	4 1.0	2	( 0.5)	2 0.5	5	( 0.6)	6 0.7	0	( 0.0)	
血液学的検査（血液型検査を含む）	3	( 0.7)	3 0.7	1	( 0.2)	1 0.3	4	( 0.5)	4 0.5	1	( 0.3)	1 0.3
血小板数減少	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
白血球数減少	3	( 0.7)	3 0.7	0	( 0.0)		3	( 0.4)	3 0.4	0	( 0.0)	
白血球数増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
脂質検査	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中トリグリセリド増加	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
水分、電解質および無機質検査	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中ナトリウム増加	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
蛋白および化学的検査NEC	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.3)	1 0.3
C-反応性蛋白増加	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中アルブミン増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
肝胆道系検査	3	( 0.7)	3 0.7	0	( 0.0)		3	( 0.4)	3 0.4	2	( 0.6)	4 1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	( 0.5)	2 0.5	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	2	( 0.6)	3 1.0
血中ビリルビン増加	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
代謝、栄養学のおよび血液ガス検査	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中ブドウ糖減少	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血中カルシトニン増加	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
代謝および栄養障害	30	( 7.0)	36 8.6	45	( 10.5)	49 12.6	75	( 8.8)	85 10.5	2	( 0.6)	2 0.7
食欲および総合的栄養摂取障害	29	( 6.8)	34 8.2	42	( 9.8)	46 11.8	71	( 8.3)	80 9.9	1	( 0.3)	1 0.3
食欲減退	29	( 6.8)	34 8.2	41	( 9.6)	45 11.5	70	( 8.2)	79 9.8	1	( 0.3)	1 0.3
食欲障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
脂質代謝障害	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	1	( 0.3)	1 0.3
高コレステロール血症	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
脂質異常症	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.3)	1 0.3
電解質および水分バランス異常	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
低ナトリウム血症	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
プリンおよびピリミジン代謝障害	1	( 0.2)	2 0.5	0	( 0.0)		1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)	
痛風	1	( 0.2)	2 0.5	0	( 0.0)		1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	( 1.4)	12 2.9	11	( 2.6)	11 2.8	17	( 2.0)	23 2.8	0	( 0.0)	
全身障害NEC	4	( 0.9)	7 1.7	10	( 2.3)	10 2.6	14	( 1.6)	17 2.1	0	( 0.0)	
倦怠感	2	( 0.5)	5 1.2	4	( 0.9)	4 1.0	6	( 0.7)	9 1.1	0	( 0.0)	
疲労	1	( 0.2)	1 0.2	3	( 0.7)	3 0.8	4	( 0.5)	4 0.5	0	( 0.0)	
早期満腹	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
口渇	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
無力症	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
投与部位反応	1	( 0.2)	4 1.0	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	5 0.6	0	( 0.0)	
注射部位硬結	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
注射部位熱感	1	( 0.2)	2 0.5	0	( 0.0)		1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)	
注射部位疼痛	1	( 0.2)	2 0.5	0	( 0.0)		1	( 0.1)	2 0.2	0	( 0.0)	
体温異常	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
発熱	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
感染症および寄生虫症	6	( 1.4)	6 1.4	11	( 2.6)	12 3.1	17	( 2.0)	18 2.2	1	( 0.3)	1 0.3
詳細不明な感染体による感染症	5	( 1.2)	5 1.2	10	( 2.3)	11 2.8	15	( 1.8)	16 2.0	1	( 0.3)	1 0.3
胃腸炎	3	( 0.7)	3 0.7	5	( 1.2)	6 1.5	8	( 0.9)	9 1.1	1	( 0.3)	1 0.3

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator				
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R		
Preferred term														
外耳炎	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
急性腎盂腎炎	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
菌周炎	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
耳下腺炎	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
尿道炎	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
感染性皮膚炎	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
結膜炎	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
ウイルス感染症	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
口腔ヘルペス	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
細菌感染症	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
毛包炎	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
眼障害	8	( 1.9)	9	2.2	9	( 2.1)	9	2.3	17	( 2.0)	18	2.2	0	( 0.0)
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	5	( 1.2)	5	1.2	6	( 1.4)	6	1.5	11	( 1.3)	11	1.4	0	( 0.0)
糖尿病網膜症	5	( 1.2)	5	1.2	5	( 1.2)	5	1.3	10	( 1.2)	10	1.2	0	( 0.0)
網膜出血	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
眼部感染、刺激症状および炎症	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
糖尿病性網膜浮腫	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
眼部構造変化、沈着および変性	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
NEC														
硝子体浮遊物	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
視覚障害	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
光視症	0	( 0.0)			1	( 0.2)	1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
眼前方部構造変化、沈着および変性	2	( 0.5)	2	0.5	0	( 0.0)			2	( 0.2)	2	0.2	0	( 0.0)
白内障	2	( 0.5)	2	0.5	0	( 0.0)			2	( 0.2)	2	0.2	0	( 0.0)
眼部出血および血管障害 NEC	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
結膜出血	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)
緑内障および高眼圧症	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1	0	( 0.0)

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
Preferred term												
開放隅角緑内障	1	( 0.2)		0	( 0.0)		1	( 0.1)		0	( 0.0)	
神経系障害	9	( 2.1)	14	3.4	8	( 1.9)	8	2.1	17	( 2.0)	22	2.7
神経学的障害 NEC	4	( 0.9)	4	1.0	4	( 0.9)	4	1.0	8	( 0.9)	8	1.0
味覚異常	2	( 0.5)	2	0.5	3	( 0.7)	3	0.8	5	( 0.6)	5	0.6
浮動性めまい	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
傾眠	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1
錯感覚	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1
頭痛	5	( 1.2)	7	1.7	2	( 0.5)	2	0.5	7	( 0.8)	9	1.1
頭痛	4	( 0.9)	6	1.4	2	( 0.5)	2	0.5	6	( 0.7)	8	1.0
片頭痛	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1
神経筋障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
起立不耐性	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
末梢性ニューロパチー	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
糖尿病性ニューロパチー	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
精神的機能障害	1	( 0.2)	3	0.7	0	( 0.0)			1	( 0.1)	3	0.4
注意力障害	1	( 0.2)	3	0.7	0	( 0.0)			1	( 0.1)	3	0.4
中枢神経系血管障害	0	( 0.0)		0	( 0.0)				0	( 0.0)	1	( 0.3)
頸動脈硬化症	0	( 0.0)		0	( 0.0)				0	( 0.0)	1	( 0.3)
皮膚および皮下組織障害	5	( 1.2)	6	1.4	6	( 1.4)	8	2.1	11	( 1.3)	14	1.7
表皮および皮膚異常	3	( 0.7)	4	1.0	3	( 0.7)	3	0.8	6	( 0.7)	7	0.9
脂漏性皮膚炎	1	( 0.2)	2	0.5	1	( 0.2)	1	0.3	2	( 0.2)	3	0.4
発疹	1	( 0.2)	1	0.2	1	( 0.2)	1	0.3	2	( 0.2)	2	0.2
湿疹	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
そう痒症	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1
皮膚血管異常	1	( 0.2)	1	0.2	2	( 0.5)	4	1.0	3	( 0.4)	5	0.6
皮下出血	1	( 0.2)	1	0.2	2	( 0.5)	4	1.0	3	( 0.4)	5	0.6
皮膚付属器状態	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
多汗症	0	( 0.0)		1	( 0.2)		1	0.3	1	( 0.1)	1	0.1
血管浮腫および蕁麻疹	1	( 0.2)	1	0.2	0	( 0.0)			1	( 0.1)	1	0.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
寒冷蕁麻疹	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
心臓障害	2	( 0.5)	2 0.5	6	( 1.4)	6 1.5	8	( 0.9)	8 1.0	1	( 0.3)	1 0.3
心障害徴候および症状	2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.5)	2 0.5	4	( 0.5)	4 0.5	1	( 0.3)	1 0.3
動悸	2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.5)	2 0.5	4	( 0.5)	4 0.5	1	( 0.3)	1 0.3
不整脈	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
心室性期外収縮	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
不整脈	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
冠動脈障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
冠動脈狭窄	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
心筋障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
うっ血性心筋症	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
筋骨格系および結合組織障害	1	( 0.2)	1 0.2	6	( 1.4)	6 1.5	7	( 0.8)	7 0.9	1	( 0.3)	1 0.3
関節障害	1	( 0.2)	1 0.2	3	( 0.7)	3 0.8	4	( 0.5)	4 0.5	1	( 0.3)	1 0.3
関節痛	1	( 0.2)	1 0.2	2	( 0.5)	2 0.5	3	( 0.4)	3 0.4	1	( 0.3)	1 0.3
関節障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
筋骨格系および結合組織障害N	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
EC												
四肢痛	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
滑膜および滑液包障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
滑液嚢腫	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管障害	0	( 0.0)		4	( 0.9)	4 1.0	4	( 0.5)	4 0.5	0	( 0.0)	
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
起立性低血圧	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
低血圧	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
高血圧性血管障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
高血圧	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
末梢冷感	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
精神障害	0	( 0.0)		4	( 0.9)	5 1.3	4	( 0.5)	5 0.6	0	( 0.0)	
睡眠障害	0	( 0.0)		3	( 0.7)	3 0.8	3	( 0.4)	3 0.4	0	( 0.0)	
不眠症	0	( 0.0)		3	( 0.7)	3 0.8	3	( 0.4)	3 0.4	0	( 0.0)	
抑うつ性気分障害	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
うつ病	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	( 0.5)	2 0.5	3	( 0.7)	3 0.8	5	( 0.6)	5 0.6	1	( 0.3)	1 0.3
呼吸器系障害NEC	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	1	( 0.3)	1 0.3
しゃっくり	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
咽喉絞扼感	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
咳嗽	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
上気道障害（感染を除く）	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
声帯障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
逆流性喉頭炎	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
気管支障害（新生物を除く）	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
慢性気管支炎	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
腎および尿路障害	2	( 0.5)	2 0.5	3	( 0.7)	4 1.0	5	( 0.6)	6 0.7	1	( 0.3)	1 0.3
尿路系徴候および症状	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
頻尿	0	( 0.0)		2	( 0.5)	2 0.5	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
尿石症	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	2 0.5	2	( 0.2)	3 0.4	0	( 0.0)	
腎結石症	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
尿管結石	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
腎障害（腎症を除く）	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.3)	1 0.3
腎嚢胞	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
腎後性腎不全	0	( 0.0)		0	( 0.0)		0	( 0.0)		1	( 0.3)	1 0.3
生殖系および乳房障害	1	( 0.2)	1 0.2	2	( 0.5)	2 0.5	3	( 0.4)	3 0.4	0	( 0.0)	
性機能および生殖能障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
勃起不全	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
卵巣および卵管障害	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class, high level group term and preferred term – summary – pool (trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091), Japanese subjects – on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
卵巣嚢胞	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
男性生殖器系感染および炎症	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
前立腺炎	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4	( 0.9)	4 1.0	1	( 0.2)	1 0.3	5	( 0.6)	5 0.6	0	( 0.0)	
悪性および詳細不明の消化管新生物	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
食道癌	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
消化器の良性新生物	2	( 0.5)	2 0.5	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
大腸腺腫	2	( 0.5)	2 0.5	0	( 0.0)		2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
リンパ腫 NEC	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
リンパ腫	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
悪性および詳細不明の内分泌新生物	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
甲状腺新生物	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝胆道系障害	2	( 0.5)	2 0.5	1	( 0.2)	1 0.3	3	( 0.4)	3 0.4	1	( 0.3)	1 0.3
肝および肝胆道系障害	2	( 0.5)	2 0.5	1	( 0.2)	1 0.3	3	( 0.4)	3 0.4	1	( 0.3)	1 0.3
高ビリルビン血症	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
肝機能異常	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	1	( 0.3)	1 0.3
脂肪肝	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
耳および迷路障害	1	( 0.2)	2 0.5	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	3 0.4	0	( 0.0)	
内耳および第8脳神経障害	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
回転性めまい	1	( 0.2)	1 0.2	1	( 0.2)	1 0.3	2	( 0.2)	2 0.2	0	( 0.0)	
聴覚障害	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
難聴	1	( 0.2)	1 0.2	0	( 0.0)		1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
外科および内科処置	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
血管治療手技	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	
経皮的冠インターベンション	0	( 0.0)		1	( 0.2)	1 0.3	1	( 0.1)	1 0.1	0	( 0.0)	

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is calculated from the time of first drug date to the follow-up visit, Comparator: pool (Placebo, Sita, OAD), The 'on-treatment' overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Exposure time is calculated as the duration of this time span.

Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total number of subjects experiencing at least one event when treated with Sema 1.0 mg, if missing then we are considering 0.5 mg. MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-exploratory/apsot015\_20171108\_er  
13NOV2017:13:11:13 - t\_ae\_te\_soc\_hlgt\_pt\_sub/t\_ae\_te\_rel\_pt\_ph3a\_jp\_on.txt

## オゼンピック皮下注 2mg

### 1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.9 一般的名称に係る文書 .....	3
1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN) .....	3
1.9.2 国際一般名 (INN) .....	4

### 添付資料

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（平成 28 年 7 月 14 日 薬生薬審査発 0714 第 2 号  
「医薬品の一般的名称について」）（抜粋）

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

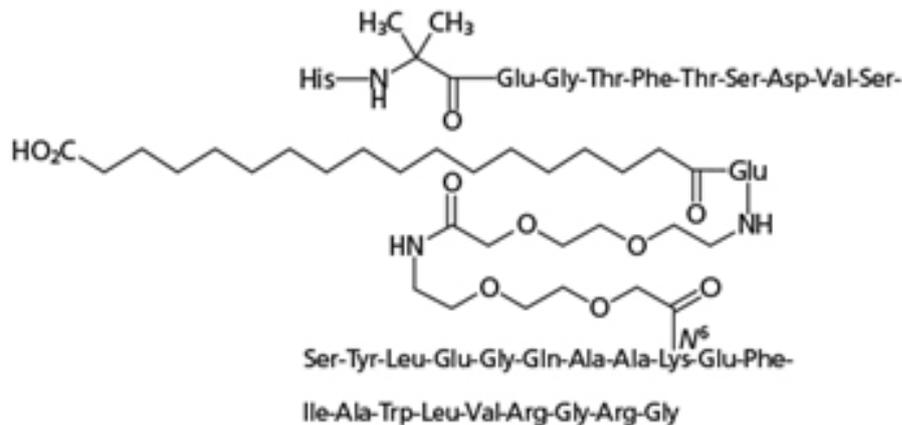
医薬品一般的名称 (JAN) は、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 (平成 28 年 7 月 14 日 薬生薬審査発 0714 第 2 号「医薬品の一般的名称について」) により通知された。

登録番号 : 27-4-B2

JAN (日本名) : セマグルチド (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Semaglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列 :



分子式 : C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>

本質記載 :

(日本名)

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

(英名)

Semaglutide is a recombinant human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog which corresponds to amino acids 7 – 37 of human GLP-1, and Ala at position 2 and Lys at position 28 are substituted by 2-amino-2-methylpropanoic acid and Arg, respectively, and Lys residue at position 20 is attached to 1,18-octadecanedioic acid via a linker

which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Semaglutide is a modified peptide consisting of 31 amino acid residues.

### 1.9.2 国際一般名 (INN)

Recommended INN は以下のとおりである。

semaglutide (List 63 WHO Drug Information, Vol.24, No.1, 2010 に記載)

(構造式は、平成 30 年 6 月 4 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づくもの。)

薬生薬審発0714第2号  
平成28年7月14日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）



事務連絡  
平成 30 年 6 月 4 日

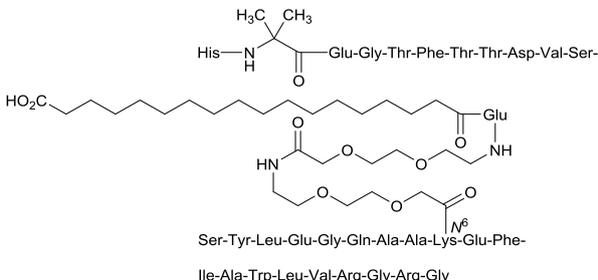
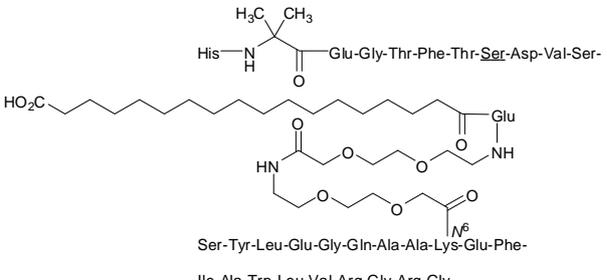
各都道府県衛生主管部（局）  
薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「医薬品の一般的名称について」の訂正について

平成 28 年 7 月 14 日薬生審査発 0714 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知「医薬品一般的名称について」により通知したところですが、下記の通り差し替え訂正方よろしくお願いいたします。

記

誤	正
<p>(別表 2) 登録番号 27-4-B2 JAN (日本名): セマグルチド (遺伝子組換え) JAN (英名): Semaglutide (Genetical Recombination)</p>  <p>Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly</p>	<p>(別表 2) 登録番号 27-4-B2 JAN (日本名): セマグルチド (遺伝子組換え) JAN (英名): Semaglutide (Genetical Recombination)</p>  <p>Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly</p>

(下線部変更)

\*新薬承認情報提供時に添付した。

## オゼンピック皮下注 2mg

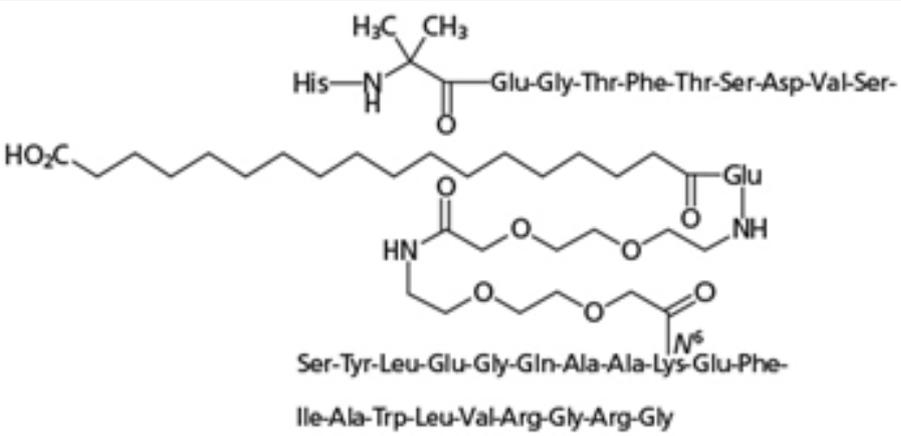
### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次 .....	2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	3

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(日本名) : セマグルチド (遺伝子組換え) (英名) : Semaglutide (Genetical Recombination)									
構造式	 <p>The structure shows a long-chain peptide backbone. At the N-terminus, there is a histidine residue (His) attached to a carbon atom that is also bonded to two methyl groups (H<sub>3</sub>C and CH<sub>3</sub>). The main chain continues with the sequence: Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser. A long, flexible fatty acid side chain is attached to the Serine residue, ending in a carboxylic acid group (HO<sub>2</sub>C). The C-terminus of the peptide is a cyclic peptide moiety with the sequence: Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly. The Lysine residue in this cyclic moiety is labeled with N<sup>6</sup>.</p>									
効能・効果	2型糖尿病									
用法・用量	通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として週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。									
劇薬等の指定										
市販名及び有効成分・分量	原体：セマグルチド（遺伝子組換え）／JAN 製剤：オゼンピック <sup>®</sup> 皮下注2mg〔1筒（1.5 mL）中、セマグルチド（遺伝子組換え）2.01 mg含有〕									
毒性	<p>急性</p> <table border="1" data-bbox="367 1422 1157 1556"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>皮下</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂♀&gt;12</td> <td>♂♀&gt;9</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀&gt;7.5</td> <td>♂♀&gt;5</td> </tr> </tbody> </table>	概略の致死量 (mg/kg)	皮下	静脈内	マウス	♂♀>12	♂♀>9	ラット	♂♀>7.5	♂♀>5
概略の致死量 (mg/kg)	皮下	静脈内								
マウス	♂♀>12	♂♀>9								
ラット	♂♀>7.5	♂♀>5								

亜急性					
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	2	皮下	0 0.03 0.09 0.45 2.25	♂ ♀ <0.03	薬理作用を介した摂餌量低下、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少  甲状腺C細胞の過形成及び副腎被膜下細胞の過形成
マウス	13	皮下	0 1 3 10	♂ ♀ <1	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータの変化、肝重量の減少及び肝グリコーゲン減少、小葉中心性肝細胞肥大  甲状腺C細胞過形成、鰓後腺管の拡張、C細胞集簇、血漿中カルシウム濃度の増加
ラット	2	皮下	0 0.01 0.05 0.21 0.86	♂ ♀ 0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
ラット	13	皮下	0 0.01 0.1 0.86	♂ ♀ 0.86	薬理作用を介した体重増加抑制及び摂餌量の減少、血液生化学的パラメータ及び臓器重量の変化
サル	2	皮下	0 0.01 0.06 0.21 0.75	♂ ♀ 0.75 mg/kg (週 2回投与)	特筆すべき所見なし
サル	13	皮下	0 0.01 0.1 1.0/0.5 <sup>#</sup>	♂ ♀ 0.1 mg/kg (週 2回投与)	尿中電解質濃度及び臓器重量の変化  低体重及び低摂餌量に関連した脱水症状に伴う安楽死処置
<sup>#</sup> 有害影響（脱水症状）が認められたことから、投与期間中に用量を 1.0 mg/kg から 0.5 mg/kg（週 2 回投与）に下げた。					

慢性					
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	26	皮下	0 0.03 0.13 0.6	♂♀0.6	薬理作用を介した体重増加抑制及び 摂餌量の減少、血液学的及び血液生 化学的パラメータの変化、尿量及び 尿中ナトリウム濃度の増加、臓器重 量の変化、十二指腸ブルンナー腺の 肥大
サル	52	皮下	0 0.01 0.06 0.36	♂♀0.06 mg/kg (週 2回投与)	薬理作用を介した体重及び摂餌量の 減少、血液学的及び血液生化学的パ ラメータの変化、尿中電解質濃度の 変化、臓器重量の変化  心臓の左脚ブロック様波形
副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：859例/2,024例 <sup>注)</sup> =42.4% 注：日本人が参加した第Ⅲ相臨床試験（併合データ）の全集団の症例数				
	副作用の種類	件数			
	悪心	475			
	下痢	235			
	嘔吐	222			
	リパーゼ増加	158			
	便秘	141			
	食欲減退	135			
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社			製剤：輸入	

（構造式は、平成30年6月4日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の事務連絡に基づくもの。）

## 第3部 (モジュール3) 品質に関する文書 添付資料一覧

項目	資料番号	表題	評価 /参考
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2 構造	3.2.S.1.2-1	Structure	評価
3.2.S.1.3 一般特性	3.2.S.1.3-1	General Properties	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者	3.2.S.2.1-1	Manufacturer	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Overview of Drug Substance Manufacturing Process	評価
	3.2.S.2.2-2	Process Description for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.2-3	Process Description for Recovery	評価
	3.2.S.2.2-4	Process Description for Purification	評価
	3.2.S.2.2-5	Batch Numbering System and Scale Definition for Fermentation	評価
	3.2.S.2.2-6	Batch Numbering System and Scale Definition for Recovery	評価
	3.2.S.2.2-7	Batch Numbering System and Scale Definition for Purification	評価
	3.2.S.2.2-8	Conditions of Use of Columns in Recovery	評価
	3.2.S.2.2-9	Conditions of Use of Columns in Purification	評価
	3.2.S.2.2-10	Column Lifetime Protocol for Recovery	評価
	3.2.S.2.2-11	Column Lifetime Protocol for Purification	評価
	3.2.S.2.2-12	Procedure for Reprocessing on Step [REDACTED]	評価
	3.2.S.2.2-13	Filling, Storage and Transportation	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Control of Raw Materials used for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.3-2	Media and Reagents used in Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.3-3	Control of Raw Materials used for Recovery	評価
	3.2.S.2.3-4	Solutions used in Recovery	評価
	3.2.S.2.3-5	Control of Raw Materials used for Purification	評価
	3.2.S.2.3-6	Solutions and Reagents used in Purification	評価
	3.2.S.2.3-7	Source, History and Generation of the Cell Substrate	評価
	3.2.S.2.3-8	Cell Bank System, Characterisation and Testing	評価
	3.2.S.2.3-9	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank of the Semaglutide Producing Strain Batch No. Oz-0-2	評価
	3.2.S.2.3-10	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank of the Semaglutide Producing Strain Batch No. Oz-2-1	評価
	3.2.S.2.3-11	Protocol for Establishment of the Working Cell Bank	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.3-12	Media and Reagents used in Production of Cell Banks	評価
	3.2.S.2.3-13	Manufacture and Characterisation of the Late Extended Culture of the Semaglutide Producing Strain	評価
	3.2.S.2.3-14	Manufacture and Characterisation of the End of Production Cells	評価
	3.2.S.2.4-1	Critical In-process Controls in Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.4-2	Critical In-Process Controls in Recovery	評価
	3.2.S.2.4-3	Critical In-Process Controls in Purification	評価
	3.2.S.2.4-4	Analytical Procedure 5506a Sterility and Infection Control	評価
	3.2.S.2.4-5	Analytical Procedure B9501a Restriction Mapping of Plasmid DNA from <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>	評価
	3.2.S.2.4-6	Analytical Procedure A7155a Purity and Impurities for In-Process Samples	評価
	3.2.S.2.4-7	Analytical Procedure A7157a Purity and Impurities for In-Process Samples	評価
	3.2.S.2.4-8	Overview of stability studies for semaglutide intermediates	評価
	3.2.S.2.4-9	Primary Stability Data for Semaglutide █ Intermediate Step 4 Manufactured in Campaign █	評価
	3.2.S.2.4-10	Primary Stability Data for Semaglutide █ Intermediate Step 6 Manufactured in Campaign █	評価
	3.2.S.2.4-11	Primary Stability Data for Semaglutide █ Intermediate Step 14 Manufactured in Campaign █	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.S.2.4-12	Stability Data for Semaglutide █ Intermediate Step █ Batches from Process Performance Qualification	評価
	3.2.S.2.4-13	Stability Data for Semaglutide █ Intermediate Step █ Batches from Process Performance Qualification	評価
	3.2.S.2.4-14	Stability Data for Semaglutide █ Intermediate Step █ Batches from Process Performance Qualification	評価
	3.2.S.2.5-1	Overview of Process Performance Qualification	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.5-2	Summary Report of Process Performance Qualification, Fermentation and Recovery	評価
	3.2.S.2.5-3	Summary Report of Process Performance Qualification, Purification	評価
	3.2.S.2.5-4	Evaluation of Removal of Product and Process Related Impurities	評価
	3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	評価
	3.2.S.2.6-2	Comparability of Semaglutide Drug Substance Manufactured from Campaign █ to █ and Campaign █ to █	評価
	3.2.S.2.6-3	Comparability of Semaglutide Drug Substance Manufactured from Campaign █ to █ and Campaign █	評価
	3.2.S.2.6-4	Summary of Process Justification Studies for Fermentation, Recovery and Purification	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	3.2.S.2.6-5	Justification of API Starting Materials	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
	3.2.S.3.1-2	Biological Activity of Semaglutide	評価
3.2.S.3.2 不純物	3.2.S.3.2-1	Overview of Potential Impurities in Drug Substance	評価
	3.2.S.3.2-2	Forced Degradation Study of Semaglutide	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1	Specification Semaglutide Drug Substance	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Development for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure A3105a Appearance	評価
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure A7173a Identity B by Peptide Mapping	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure A7158a Identity A, Content and Impurities	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure A7133a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure A7112a Specific Bioactivity	評価
	3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure B812a Host Cell Proteins	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリ デーション	3.2.S.4.3-1	Validation Statement	評価
	3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure A7173a Identity B by Peptide Mapping	評価
	3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure A7158a Identity A, Content and Impurities	評価
	3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure A7133a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure A7112a Specific Bioactivity	評価
	3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedure B812a Host Cell Proteins	評価
3.2.S.4.4 ロット分析	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	評価
	3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
	3.2.S.5-2	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
	3.2.S.5-3	Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
	3.2.S.5-4	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系	3.2.S.6-1	Mellerud Containers, System Report for EMK0545	評価
	3.2.S.6-2	Qualification and Suitability of the Container Closure System	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Commitment for Semaglutide Drug Substance	評価
3.2.S.7.3 安定性データ	3.2.S.7.3-1	Primary Stability Data for Semaglutide Drug Substance Manufactured in Campaign ■ and ■	評価
	3.2.S.7.3-2	Supportive Stability Data for Semaglutide Drug Substance Manufactured in Campaign ■ and ■	評価
	3.2.S.7.3-3	Stability Data for Semaglutide Drug Substance Batches from Process Performance Qualification	評価
3.2.P 製剤			
3.2.P.1 製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2 製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2 製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
	3.2.P.3.3-2	Assembly Flowchart and In-line Process Control (IPC)	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Validation Strategy and Overview	評価
	3.2.P.3.5-2	Process Justification Summary	評価
	3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification	評価
	3.2.P.3.5-4	Validation of Assembly Line Summary Report	評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Excipient Specification	評価
3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)		該当資料なし	
3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6 新規添加剤		該当資料なし	

項目	資料番号	表題	評価 /参考
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specification of Semaglutide Drug Product	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
	3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure A6037a Identity, Content and Purity of Semaglutide	評価
	3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure A6036a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure A6002b Identification and Quantification of Phenol	評価
	3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure A3196c Macroscopy	評価
	3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure A332601a Dose Accuracy	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedure A6037a Identity, Content and Purity of Semaglutide	評価
	3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedure A6036a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedure A6002b Identification and Quantification of Phenol	評価
	3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedure A3196c Macroscopy	評価
3.2.P.5.4 ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Justification of Specification	評価
	3.2.P.5.6-2	Summary of Control Strategy for Drug Product	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Cartridge 1.5 ml, System Report for EMK0548	評価
	3.2.P.7-2	Cartridge 1.5 ml, Component Report for 2031980	評価
	3.2.P.7-3	████████ Rubber Plunger, Component Report for 2131002	評価
	3.2.P.7-4	Laminate Rubber, Component Report for 1234056	評価
	3.2.P.7-5	PDS290 Pen-injector for Semaglutide 1.34 mg/ml (0.25 mg/0.5 mg/1.0 mg) - Dose Accuracy Data	評価
	3.2.P.7-6	PDS290 Pen-injector for Semaglutide 1.34 mg/ml (0.25 mg/0.5 mg/1.0 mg) – Appendix to Dose Accuracy Data – Raw data for three batches	評価
	3.2.P.7-7	Extracted Summary Report Dose Accuracy at Standard Temperature	評価
	3.2.P.7-8	Summary of Technical Document (J-STED)	評価
	3.2.P.7-9	Summary Report of Qualification Testing	評価
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Commitment	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.2-2	Post-approval Stability Protocol and Commitment for On-going Stability	評価
	3.2.P.8.3-1	Stability Data for Process Performance Qualification Batches	評価
	3.2.P.8.3-2	Primary Stability Data	評価
	3.2.P.8.3-3	In-use Stability Data	評価
	3.2.P.8.3-4	Photo Stability Data	評価
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Manufacturing Facility for Drug Substance, building JC	評価
	3.2.A.1-2	Facility for propagation building BD	評価
	3.2.A.1-3	Facility for Formulation, Filling and Inspection, Bagsværd	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
3.2.A.3 添加剤		該当資料なし	
3.2.R 各極の要求資料		該当資料なし	
3.3 参考文献		該当資料なし	

## 第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

項目	資料番号	表題	評価 /参考
4.2 非臨床試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4.2.1.1-1	Ala115468-086: In vitro pharmacological receptor characterisation of semaglutide compared to GLP-1 and liraglutide	評価
	4.2.1.1-2	JStu050701: Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to NNC 0113-0000-0217	評価
	4.2.1.1-3	JStu051101: Pharmacodynamic effects of intravenous glucose injection three hours after subcutaneous administration of GLP-1 analogues – a dose-response study of NNC 0113-0000-0217	評価
	4.2.1.1-4	DXG050301-0113: The effect of a once-weekly GLP-1 analogue on blood glucose levels in db/db mice and on food intake in normal mice	評価
	4.2.1.1-5	MmLa070620: 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	評価
	4.2.1.1-6	BidR050301: Duration of action of pharmacodynamic effect on insulin secretion in minipigs	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験	4.2.1.2-1	Leri16090-035: In vitro pharmacological selectivity analysis of semaglutide on the human glucagon receptor	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.1.2-2	AA93698: Ricerca Biosciences, LLC Pharmacology Data Report On Compound NOV-1438, NNC 0113-0000-0217-LP0217K2X09 For Novo Nordisk AS	評価
	4.2.1.2-3	KiRa080803: Effect on body weight, food intake and food preference in diet-induced obese rats treated with semaglutide sc once daily	評価
	4.2.1.2-4	JHES151201: Access of semaglutide to the rodent brain	評価
	4.2.1.2-5	JCFJ151203: Effect of semaglutide on hypothalamic appetite signals in diet induced obese mice	評価
	4.2.1.2-6	GuRa150803: Effect on atherosclerosis in LDL receptor knock out mice treated with semaglutide	評価
	4.2.1.2-7	BidR150901: Effect on atherosclerosis in ApoE knock-out mice with semaglutide	評価
	4.2.1.2-8	MmLa050901: Effect of NNC0113-0000-0217 on food intake in young, growing LYD pigs	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験		
	4.2.1.3-1	206443: Effects in the Irwin Test in Rats	評価
	4.2.1.3-2	206518: Effect on Respiratory Parameters in Conscious Unrestrained Rats	評価
	4.2.1.3-3	206446: Effect on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	評価
	4.2.1.3-4	206445: Effects of NNC 0113-0217 on Action Potential Parameters in Rabbit Isolated Cardiac Purkinje Fibres	評価
	4.2.1.3-5	206442: Cardiovascular Effects in Conscious, Telemetered Primates	評価
	4.2.1.3-6	206444: Effects on Renal Function in Rats	評価
4.2.1.4	薬理学的薬物相互作用試験	該当資料なし	
4.2.2	薬物動態試験		
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書		
	4.2.2.1-1	209055: Long Term Stability of NNC0113-0000-0217 in Mouse EDTA plasma using a LOCI assay	評価
	4.2.2.1-2	209097: Validation of LOCI assay for NNC 0113-0217 in Rat EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-3	207041: Validation of ELISA (GLP162-3F15/GLPb1-7F1) Bioanalysis for Specific NNC 0113-0217 measurements in Mouse EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-4	206550: Validation of OW GLP-1 ELISA in cynomolgus monkey EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-5	207416: Validation of LOCI assay for NNC 0113-0217 in Cynomolgus monkey EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-6	207058: Validation of ELISA (GLP162-3F15/GLPb1-7F1) Bioanalysis for Specific NNC 0113-0217 measurements in Rabbit EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-7	208258: Validation of LOCI assay for NNC 0113-0217 in Rabbit EDTA plasma	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.2.1-8	208395: Long Term Stability in Cynomolgus EDTA plasma LOCI assay	評価
	4.2.2.1-9	206540: Validation of ELISA(GLP162-3F15/GLPb1-7F1) Bioanalysis for Specific NNC 0113-0217 measurements in Rat EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-10	208238: Incurred sample reproducibility in rat EDTA plasma samples from a preliminary combined fertility and embryo-fetal toxicity study by subcutaneous administration to female CD rats (study 207359)	評価
	4.2.2.1-11	209056: Long Term Stability in Rat EDTA plasma LOCI assay	評価
	4.2.2.1-12	210074: Stability of Semaglutide in Mouse EDTA Plasma. LC-MS/MS Assay	評価
	4.2.2.1-13	209219: Validation of an Assay for the Determination of Semaglutide in EDTA Monkey Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	評価
	4.2.2.1-14	209446: Incurred Sample Reproducibility in Monkey Plasma Samples from a 52 Week Toxicology Study. LC/MS/MS Assay	評価
	4.2.2.1-15	210062: Validation of an Assay for the Determination of Semaglutide in EDTA Mouse Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	評価
	4.2.2.1-16	209302: Validation of an Assay for the Determination of Semaglutide in Rat EDTA Plasma using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	評価
	4.2.2.1-17	209447: Incurred Sample Reproducibility in Rat Plasma Samples from a 26 Week Toxicity Study. LC/MS/MS Assay	評価
	4.2.2.1-18	209285: Comparison of NNC 0113-0000-0217 LC/MS/MS and LOCI Assays in Monkey EDTA Plasma Samples from: A Pilot Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Cynomolgus Monkeys	評価
	4.2.2.1-19	209436: Stability of Semaglutide in Monkey EDTA Plasma. LC-MS/MS Assay	評価
	4.2.2.1-20	209437: Stability of Semaglutide in rat EDTA plasma. LC-MS/MS Assay	評価
	4.2.2.1-21	207146: Validation of a RIA for NNC 0113-0217 antibodies in rat, mouse, rabbit and cynomolgus monkey serum	評価
	4.2.2.1-22	207196: Validation of a Semaglutide neutralising antibody assay in rat and mouse serum	評価
	4.2.2.1-23	207197: Validation of a Semaglutide Neutralising Antibody Assay in Cynomolgus Serum	評価
	4.2.2.1-24	215337: Partiel Validation of an Assay for the Determination of Semaglutide in Rat EDTA Plasma using Plasma Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
4.2.2.2 吸収	4.2.2.2-1	207264: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: A study of pharmacokinetics following subcutaneous administration to the rat	評価
	4.2.2.2-2	207005: Pilot Study to Determine Drug Plasma Levels in Rabbits	評価
	4.2.2.2-3	207205: Pharmacokinetic Study by Intravenous (Bolus), Inhalation and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.3 分布	4.2.2.3-1	206132: A quantitative whole body autoradiography study of the tissue distribution and time course in rats after a single administration	評価
	4.2.2.3-2	207267: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: A study of distribution, by quantitative whole-body autoradiography, following subcutaneous administration to the rat	評価
	4.2.2.3-3	210172: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0217: A study of distribution, by quantitative whole-body autoradiography, following subcutaneous administration to the partially pigmented rat	評価
4.2.2.4 代謝	4.2.2.4-1	207044: [ <sup>3</sup> H]-Tyr-NNC 0113-0000-0217: Pharmacokinetics and Metabolite Profiling of Plasma from the Male Wistar Rat Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-2	207347: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: Metabolite Profiling of Plasma from Male and Female Wistar Rats Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-3	208008: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: Metabolite profiling of Urine, Faeces and Bile from Male Wistar Rats Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-4	209041: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: Metabolite profiling of Plasma, Urine and Faeces from Male Cynomolgus Monkey Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-5	210171: [ <sup>3</sup> H] Oct-NNC 0113-0000-0217: A study of disposition following subcutaneous administration to the mouse	評価
	4.2.2.4-6	210299: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: Metabolite Profiling of Plasma from Male and Female mice Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-7	213316: [ <sup>3</sup> H]Oct-Semaglutide (NNC0113-0000-0217): A study of disposition in plasma following repeat subcutaneous administration to the albino rat	評価
	4.2.2.4-8	213526: [ <sup>3</sup> H]Oct-NNC0113-0000-0217: Metabolite profiling of plasma from male and female rats following single and repeated subcutaneous administration	評価
4.2.2.5 排泄	4.2.2.5-1	207265: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: A study of absorption, metabolism and excretion following subcutaneous administration to the rat	評価
	4.2.2.5-2	208349: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0000-0217: A study of disposition following subcutaneous administration to the male cynomolgus monkey	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.2.5-3	213315: [ <sup>3</sup> H]Oct-Semaglutide (NNC0113-0000-0217): A study of lacteal secretion following subcutaneous administration to the <i>post-partum</i> albino rat	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)	4.2.2.6-1	208501: Effect on Hepatic Levels of Cytochrome P450 and Related Parameters in the Male and Female CD Rat after Subcutaneous Injection Administration at 0, 0.03, 0.13 and 0.6 mg/kg/day for at least 26 weeks	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		該当資料なし	
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験	4.2.3.1-1	206524: NNC 0113-0217: Single Dose Subcutaneous Toxicity Test in Mice	評価
	4.2.3.1-2	207117: Single Dose Toxicity Study By Intravenous Injection To CD-1 Mice	評価
	4.2.3.1-3	206523: NNC 0113-0217: Single Dose Subcutaneous Toxicity Test in Rats	評価
	4.2.3.1-4	207114: Single Dose Toxicity Study By Intravenous Injection To CD Rats	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験	4.2.3.2-1	207029: Dose range finding study in mice	評価
	4.2.3.2-2	206447: 2 Week Toxicity Study in Mice with Subcutaneous Administration	評価
	4.2.3.2-3	206663: 13 Week Toxicity Study In Mice With Subcutaneous Administration	評価
	4.2.3.2-4	206062: Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration to Rats	評価
	4.2.3.2-5	206448: 2 Week Toxicity Study in Rats with Subcutaneous Administration	評価
	4.2.3.2-6	206662: 13 Week Toxicity Study In Rats With Subcutaneous Administration Followed By A 4 Week Recovery Period	評価
	4.2.3.2-7	207377: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to CD Rats for at least 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	評価
	4.2.3.2-8	206059: Dose Range Finding Subcutaneous Study in Cynomolgus Monkeys	評価
	4.2.3.2-9	206449: 2 Week Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	評価
	4.2.3.2-10	206450: 13 Week Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys With a 4 Week Recovery Period	評価
	4.2.3.2-11	207288: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 52 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験	4.2.3.3.1-1	206415: Reverse Mutation in four histidine-requiring Strains of <i>Salmonella typhimurium</i> and two tryptophan-requiring Strains of <i>Escherichia coli</i>	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.3.3.1-2	210193: Reverse mutation in four histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> and two tryptophan-requiring strains of <i>Escherichia coli</i> using a treat and plate methodology	評価
	4.2.3.3.1-3	206417: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	評価
	4.2.3.3.1-4	210194: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocyte	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験	4.2.3.3.2-1	206409: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	評価
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	4.2.3.4.1-1	207362: Carcinogenicity Study by Subcutaneous Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks	評価
	4.2.3.4.1-2	207363: Carcinogenicity Study by Subcutaneous Administration to CD Rats for 104 Weeks	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.3 その他の試験	4.2.3.4.3-1	LBKN150301: Activation of rodent thyroid C-cell GLP-1 receptors	評価
	4.2.3.4.3-2	208422: Single Dose Study in Mice to Assess Plasma Calcitonin Levels After Subcutaneous Administration	評価
	4.2.3.4.3-3	213448: Single Dose Study in Mice to Assess Plasma Calcitonin Levels	評価
	4.2.3.4.3-4	208456: 6 Week Toxicity Study in Rats to Assess Plasma Calcitonin Levels after Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	4.2.3.5.1-1	206616: Preliminary Study of Effects on Fertility and Development Toxicity in Rats	評価
	4.2.3.5.1-2	207359: Preliminary Combined Fertility and Embryo-Fetal Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Female CD Rats	評価
	4.2.3.5.1-3	207361: Combined fertility and embryo-fetal toxicity study by subcutaneous administration to CD rats	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-1	206536: Preliminary Dose Range Finding and Developmental Toxicity Study in Rabbits	評価
	4.2.3.5.2-2	207358: Preliminary embryo-fetal toxicity study by subcutaneous administration to rabbits	評価
	4.2.3.5.2-3	207360: Embryo-Fetal Toxicity Study in the Rabbit by Subcutaneous Administration	評価
	4.2.3.5.2-4	208477: A Pilot Study for Effects on Embryo-Fetal Development in <i>Cynomolgus</i> Monkey	評価
	4.2.3.5.2-5	208486: Injection bolus (subcutaneously) embryo-fetal development study in the <i>cynomolgus</i> monkey	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	4.2.3.5.3-1	210061: Study for effects on embryo-fetal and pre- and postnatal development in <i>cynomolgus</i> monkeys	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験	4.2.3.5.4-1	214276: Dose Range Finding Juvenile Toxicity Study in the CrI:CD (SD) Rat by Subcutaneous Administration	評価
	4.2.3.5.4-2	214479: 11-Week Juvenile Toxicity Study in the CrI:CD(SD) Rat by Subcutaneous Administration with a 4-Week Recovery Period	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験	4.2.3.6-1	212073: Local Tolerance Study in Rabbits 4 Days after intramuscular, intravenous and intraarterial injection	評価
	4.2.3.6-2	206664: Local Toxicity 2 and 5 Days after Subcutaneous Injection in Pigs	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.2 免疫毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	4.2.3.7.3-1	209213: Assessment of Potential Effects on Inverted Yolk Sac and Embryonic Development of the Rat In Vitro and In Vivo	評価
	4.2.3.7.3-2	210019: Study of Effect on Inverted Yolk Sac and Embryonic Development of the Rat In Vitro	評価
	4.2.3.7.3-3	211213: Study of Effect on Embryonic Development and Pinocytic Activity in the Yolk Sac of the Rat In Vitro	評価
	4.2.3.7.3-4	211341: Study of Effect on Embryonic Development of the Rat In Vitro	評価
	4.2.3.7.3-5	211342: Study of Effect on Embryonic Development of the Rat In Vitro	評価
	4.2.3.7.3-6	211238: Study of GLP-1 Receptor Localisation in Yolk Sac Membrane and Embryonic Tissue of the Rat	評価
	4.2.3.7.3-7	212301: Study of GLP-1 Receptor Localisation in Embryonic Tissue of the Rat	評価
	4.2.3.7.3-8	211489: Study of Effect on Pinocytotic Activity in the Yolk Sac of the Rat Embryo Following In Vitro Exposure	評価
	4.2.3.7.3-9	212241: Ex vivo trans-epithelial transport across the visceral yolk sac membrane	評価
	4.2.3.7.3-10	JHES150306: GLP-1 receptor expression in cynomolgus monkey yolk sac tissue	評価
	4.2.3.7.3-11	212080: Exploratory Study for effects on Embryo-foetal development in rats	評価
	4.2.3.7.3-12	208485: Investigative Combined Fertility and Embryo-Fetal Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Female CD Rats	評価
	4.2.3.7.3-13	211411: Preliminary Study for Effects on Fertility and Embryo Fetal Development in the Female Sprague Dawley(CD) Rat by Continuous Intravenous Infusion Administration	評価
	4.2.3.7.3-14	211412: Investigative Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the CD Rat by Continuous Intravenous Infusion Administration with a Pre-Pairing Dosing Period	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.2.3.7.3-15	210018: [ <sup>3</sup> H]-Oct-NNC 0113-0217: The study of distribution of radioactivity in the rat embryo following subcutaneous administration to the dam, using microautoradiography techniques	評価
	4.2.3.7.3-16	Embryotoxicity assessment: Embryotoxicity findings in rats: Assessment of human relevance	評価
	4.2.3.7.3-17	Expert Statement – Minutes from Expert Panel Meeting in San Francisco, California (USA) 08 March 2012	評価
4.2.3.7.4 依存性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	4.2.3.7.6-1	209159: Comparative Toxicity Study by Subcutaneous Administration of Fresh or Aged Forms of the Test Material to Sprague Dawley Rats for 4 Weeks (After an Initial 2-Week Dose Escalation Period) Followed by a 2 Week Recovery Period	評価
	4.2.3.7.6-2	210195: Comparative Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Sprague Dawley Rats for 13 Weeks	評価
4.2.3.7.7 その他の試験	4.2.3.7.7-1	208404: MTD (Maximum Tolerated Dose) and a 3-Week Dose Range Finding (DRF) Study in Non-pregnant Minipigs	評価
4.3 参考文献	4.3-1	Beck F, Lloyd J, Griffiths A. Lysosomal enzyme inhibition by trypan blue: A Theory of teratogenesis. Science 1967;157:1180-2.	—
	4.3-2	Beckman DA, Koszalka TR, Jensen M, Brent RL. Experimental manipulation of the rodent visceral yolk sac. Teratology. 1990;41:395-404.	—
	4.3-3	Bristow JD, Malinow MR. Spontaneous Bundle Branch Blocks in Rhesus Monkeys. Circ Res. 1965;16:210-20.	—
	4.3-4	Brown J, Segal H. Effect of glucagon on pinocytosis by the yolk sac of the rat. J. Biol. Chem. 1977;252(20):7151-5.	—
	4.3-5	Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review. Placenta 2001;22 Suppl A:S70-7.	—
	4.3-6	Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes. 2013;62:2595-604.	—
	4.3-7	Byrd RA, Sorden SD, Ryan T, Pienkowski T, LaRock R, Quander R, et al. Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of the Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide in Rodents. Endocr. 2015;156:2417–28.	—
	4.3-8	Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. Diabetes. 2016;65:1714–23.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-9	Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Research (Part B). 2005;74:424-30.	—
	4.3-10	Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of Skeletal Variations for Human Risk Assessment: Delayed Ossification and Wavy Ribs. Birth Defects Research (Part B). 2007;80:473-96.	—
	4.3-11	Carney EW, Scialli AR, Watson RE, DeSesso JM. Mechanisms Regulating Toxicant Disposition to the Embryo during Early Pregnancy: An Interspecies Comparison. Birth Defects Research (Part C): Embryology Today 2004;72:345-60.	—
	4.3-12	Carney EW, Zablotny CL, Marty MS, Crissman JW, Anderson P, Woolhiser M, Holsapple M. The effects of feed restriction during in utero and postnatal development in rats, Tox Sci. 2004;82:237-49.	—
	4.3-13	Cattley RC, Cullen JM. Liver and Gall Bladder. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R, Mahler BW (Eds.). Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd edition. Elsevier, Academic Press, Amsterdam; 2013. p. 1509-66.	—
	4.3-14	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE. Incidences and Range of Spontaneous Findings in Control Cynomolgus Monkeys ( <i>Macaca fascicularis</i> ) Used in Toxicity Studies. Toxicol Pathol. 2010;38:642-57.	—
	4.3-15	Chamanza R. Non-human primates: cynomolgus ( <i>Macaca fascicularis</i> ) and rhesus ( <i>Macaca mulatta</i> ) macaques and the common marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> ). McInnes EF ed. Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas. Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 1-15.	—
	4.3-16	Chandra S, Hoenerhoff MJ, Peterson R (2013). Endocrine glands. In: In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C (Eds.). Toxicologic Pathology. Nonclinical Safety Assessment. New York: CRC Press; 2013. p. 655-716 (specifically: p. 662-72,684-5).	—
	4.3-17	Christensen HN, Aspen AJ, Rice EG. Metabolism in the rat of three amino acids lacking alpha hydrogen. J Biol Chem. 1956;220:227-94.	—
	4.3-18	Christian W, Heidi N. 2011 "Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options." Nature Medicine. 2011;17(2):1410-22.	—
	4.3-19	Clark RL, Robertson RT, Peter CP, Bland JA, Nolan TE, Oppenheimer L, et al. Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food-deprived rabbits. Fund Appl Toxicol. Aug 1986;7(2):272-86.	—
	4.3-20	Collaboration IRGCERF, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012;379(9822):1205-13.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-21	Cullen JM. Liver, Biliary System, and Exocrine Pancreas, Diseases of the exocrine pancreas. In: McGavin MD, Zachary JF, editors. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4th ed. Mosby Elsevier; 2007: 393-461 (specifically:p.456).	—
	4.3-22	Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. J Clin Endocr Metab. 1995;80(3):952-7.	—
	4.3-23	Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. Nat Genet. 2013;45(1):25-33.	—
	4.3-24	DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The Placenta, Transfer of Immunoglobulins, and Safety Assessment of Biopharmaceuticals in Pregnancy. Critical Reviews in Toxicology. 2012;42(3):185-210.	—
	4.3-25	DeSesso JM. Comparative Gestational Milestones in Vertebrate Development. In: Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach, 3rd Ed., Hood RD, editor, Informa Healthcare, New York; 2012. p. 93-138 (specifically: p. 93-100).	—
	4.3-26	Diao L, Meibohm B. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Correlations of Therapeutic Peptides. Clin Pharmacokinet. 2013;52:855-68.	—
	4.3-27	Douglas AJ. Baby on board: Do responses to stressing the maternal brain mediate adverse pregnancy outcome? Frontiers in Neuroendocrinology. 2010;31(3):359-76.	—
	4.3-28	Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: Potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. Diabetes. 2013;62:3316-23.	—
	4.3-29	Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metab. 2016;24(1):15-30.	—
	4.3-30	Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014; 370(9):794-7.	—
	4.3-31	Ellington SKL. In vivo and in vitro studies on the effects of maternal fasting during embryonic organogenesis in the rat. J. Reprod. Fert. 1980;60:383-8.	—
	4.3-32	EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins, 2007.	—
	4.3-33	EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA_CHMP_EWP_192217_2009; February 2012.	—
	4.3-34	EMA. Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals of Pharmaceuticals for Paediatric Indications. EMA_CHMP_SWP_169215_2005. 24 January 2008.	—
	4.3-35	Enders AC, Blankenship TN. Comparative placental structure. Adv. Drug Deliv. Rev. 1999;38:3-15.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-36	European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA J 2012;10(3):2588-2630.	—
	4.3-37	European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Albiglutide (Eperzan <sup>®</sup> ), 2016.	—
	4.3-38	European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Dulaglutide (Trulicity <sup>®</sup> ), 2016.	—
	4.3-39	European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Exenatide immediaterelase (Byetta <sup>®</sup> ), 2016.	—
	4.3-40	European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Exenatide prolongedrelease (Bydureon <sup>®</sup> ), 2016.	—
	4.3-41	European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Liraglutide (Victoza <sup>®</sup> ), 2016.	—
	4.3-42	European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Lixisenatide (Luxymia <sup>®</sup> ), 2016.	—
	4.3-43	Evans GO. Animal Clinical Chemistry, A Practical Handbook for Toxicologists and Biomedical Researchers. 2nd ed. London: CRC Press; 2009. p. 17-36 (specifically: p. 24).	—
	4.3-44	Everts NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting Stress Responses during Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.	—
	4.3-45	FDA. Guidance for Industry (Draft). Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, 2012.	—
	4.3-46	FDA. Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). February 2006. Pharmacology and Toxicology.	—
	4.3-47	FDA. Guidance for Industry. Safety Testing of Drug Metabolites, 2008.	—
	4.3-48	Federal Drug Administration, USA. Exenatide extended-release (Bydureon <sup>®</sup> ), FDA pharmacology review 2011.	—
	4.3-49	Federal Drug Administration, USA. Victoza <sup>®</sup> Prescribing Information, 2010.	—
	4.3-50	Federal Drug Administration, USA. VisionBlue <sup>®</sup> Prescribing Information, 2004.	—
	4.3-51	Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998; 101:515-20.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-52	Foy JM. The Biological Half-Life of Tritiated Water in The Mouse, Rat, Guinea- Pig and Rabbit under Tropical Conditions and the Effect of Climate and Saline Drinking on the Biological Half-Life of Tritiated Water in the Rat. <i>J. Cell Comp Physiol.</i> 1964;64:279-82.	—
	4.3-53	Francia P, Balla C, Paneni F, Volpe M. Left Bundle-Branch Block – Pathophysiology, Prognosis and Clinical Management. <i>Clin Cardiol.</i> 2007;30:110-5.	—
	4.3-54	Frazier KS, Seely JC. Urinary System. In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C (Eds.). <i>Toxicologic Pathology. Nonclinical Safety Assessment.</i> New York: CRC Press; 2013. p. 421-84 (specifically: p. 449-50).	—
	4.3-55	Freeman SJ, Beck F, LLoyd B. The role of the visceral yolk sac in mediating protein utilisation by rat embryos cultured in vitro. <i>J.Embryol.Exp.Morph.</i> 1981;66:223-34.	—
	4.3-56	Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE mouse model. <i>Diabetes Vasc Dis Res.</i> 2013;10(4):353-60.	—
	4.3-57	Getz GS, Reardon CA. Animal Models of Atherosclerosis. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2012;32:1104-15.	—
	4.3-58	Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, Dawson D, Dry SM, Butler PC. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the kras(G12D) mouse model. <i>Diabetes.</i> 2012;61:1250-62.	—
	4.3-59	Gopinath C, Mowat V. <i>Atlas of Toxicological Pathology.</i> New York: Springer; 2014: 77-107 (specifically: p. 84-9,100).	—
	4.3-60	Greaves P. <i>Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 4th ed.</i> Amsterdam: Elsevier Science: 2012.p 207-61 (specifically: p. 230).	—
	4.3-61	Greaves P. <i>Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 4th ed.</i> Amsterdam: Elsevier Science: 2012.p 325-431 (specifically: p. 343-4).	—
	4.3-62	Greaves P. <i>Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 4th ed.</i> Amsterdam: Elsevier Science: 2012.p 433-535 (specifically: p. 487-89).	—
	4.3-63	Guerard M, Zeller A, Festag M, Schubert C, Singer T, Müller LI. Genotoxicity testing of peptides: folate deprivation as a marker of exaggerated pharmacology. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 2014;279(3):419-27.	—
	4.3-64	Guidance to Industry. <i>Bioanalytical Method Validation.</i> U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001.	—
	4.3-65	Guideline on the Investigation of Drug Interactions. EMA. CPMP_EWP_560_95_Rev. 1. 2013	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-66	Gulbis B, Jauniaux E, Cotton F, Stordeur P. Protein and enzyme patterns in the fluid cavities of the first trimester gestational sac: relevance to the absorptive role of secondary yolk sac. <i>Mol Hum Reproduc.</i> 1998;4(9):857-62.	—
	4.3-67	Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR, et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. <i>J Immunol Methods.</i> 2007;321(1-2):1-18.	—
	4.3-68	Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. <i>J Clin Endocr Metab.</i> 2004;89:3055–61.	—
	4.3-69	Hard GC, Banton MI, Bretzlaff RS, Dekant W, Fowles JR, Mallett AK, et al. Consideration of Rat Chronic Progressive Nephropathy in Regulatory Evaluations for Carcinogenicity. <i>Toxicol Sci.</i> 2013;132(2):268–75.	—
	4.3-70	Harja E, Lord J, Skyler JS. An Analysis of Characteristics of Subjects Examined for Incretin Effects on Pancreatic Pathology. <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2013;15(8):609-18.	—
	4.3-71	Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate ( <i>macaca mulatta</i> ) brain. <i>Endocr.</i> 2015;156:255-67.	—
	4.3-72	Holson JF, Stump DG, Pearce LB, Watson RE, DeSesso JM. Absence of developmental toxicity in a canine model after infusion of a hemoglobin-based oxygen carrier: Implications for risk assessment. <i>Reprod Tox.</i> 20015;52:101–7.	—
	4.3-73	Holson JF, Stump DG, Pearce LB, Watson RE, DeSesso JM. Mode of Action: Yolk Sac Poisoning and Impeded Histiotrophic Nutrition. HBOC-related Congenital Malformations. <i>Critical Reviews in Toxicology</i> 2005;35:739-45.	—
	4.3-74	Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. <i>Physiol Rev.</i> 2007;87:1409-39.	—
	4.3-75	Hosseini M, Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. <i>Diabetes.</i> 2009;58:975-83.	—
	4.3-76	Ikezaki S, Takagi M, Tamura K. Natural Occurrence of Neoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats. <i>J Toxicol Pathol.</i> 2011;24(1): 37–40.	—
	4.3-77	Jauniaux E, Gulbis B. Fluid compartments of the embryonic environment. <i>Hum Reprod Update</i> 2000;6(3):268-78.	—
	4.3-78	Jauniaux E, Moscoso JG. Morphology and significance of the human yolk sac. In: <i>The first twelve weeks of gestation.</i> E. Barnea, Springer-Verlag Berlin. 1992;192-213.	—
	4.3-79	Jollie WP. Development, Morphology, and Function of the Yolk-sac Placenta of Laboratory Animals. <i>Teratology</i> 1990;41:361-81.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-80	Jones CJP, Jauniaux E. Ultrastructure of the Materno-Embryonic Interface in the First Trimester of Pregnancy. <i>Micron</i> . 1995;26:145-73.	—
	4.3-81	Kadoglou NPE, Sailer N, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Liapis CD. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. <i>J Vasc Surg</i> . 2010;51(1):114-21.	—
	4.3-82	Kahn SE. Incretin therapy and islet pathology – A time for caution. <i>Diabetes</i> . 2013;62:2178-80.	—
	4.3-83	Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. <i>Nat Med</i> . 2013;19(5):567-75.	—
	4.3-84	Kimmel CA, Garry MR, DeSesso JM. Relationship Between Bent Long Bones, Bent Scapulae, and Wavy Ribs: Malformations or Variations? <i>Birth Defects Research (Part B)</i> . 2014;101:379–92.	—
	4.3-85	King B, Wilson JG. A fine structural and cytochemical study of the Rhesus monkey yolk sac: Endoderm and mesothelium. <i>The anatomical record</i> 1983;205:143-58.	—
	4.3-86	King BF. Development and structure of the placenta and fetal membranes of nonhuman primates. <i>J.Exp.Zoology</i> 1993; 266:528-40.	—
	4.3-87	Knudsen LB, Hastrup S, Underwood CR, Wulff BS, Fleckner J. Functional importance of GLP-1 receptor species and expression levels in cell lines. <i>Reg Pept</i> . 2012;175:21-9.	—
	4.3-88	Knudsen LB, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. <i>Endocr</i> . 2010;151(4):1473-86.	—
	4.3-89	Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: Potential for in vivo targeting. <i>J Nucl Med</i> . 2007;48(5):736-43.	—
	4.3-90	Kurata M, Okura T, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Jotoku M, et al. Angiotensin II receptor blockade with valsartan decreases plasma osteopontin levels in patients with essential hypertension. <i>J Hum Hypertens</i> . 2011;25(5):334-9.	—
	4.3-91	Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic Administration of the Long-Acting GLP-1 Derivative NN2211 Induces Lasting and Reversible Weight Loss in Both Normal and Obese Rats. <i>Diabetes</i> . 2001;50:2530–9.	—
	4.3-92	Lau J, Bloch P, Schaffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. <i>J Med Chem</i> . 2015;58(18):7370-80.	—
	4.3-93	Levin S, Selmer D, Ruben Z. Effects of Two Weeks of Feed Restriction on Some Common Toxicologic Parameters in Sprague-Dawley Rats. <i>Toxicol Pathol</i> . 1993;21(1):1-14.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-94	Lewis RW, Billington R, Debryune E, Gamer A, Lang B, Carpanini F. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies., <i>Tox. Path.</i> 2002;30(1): 66-74.	—
	4.3-95	Looker HC, Colombo M, Hess S, Brosnan MJ, Farran B, Dalton RN, et al. Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. <i>Kidney Int.</i> 2015;88(4):888-96.	—
	4.3-96	Mack C, Laugero K, Liu Q, Jodka C, Young A, Parkes D. Therapeutic Applications of Incretin Mimetics for Metabolic Diseases: Preclinical Studies. <i>Drug Dev Res.</i> 2006;67:553-8.	—
	4.3-97	Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, Pilling A, Sjögren I, Andersen S, et al. GLP-1 receptor agonists and the thyroid: C-cell effects in mice are mediated via the GLP-1 receptor and not associated with RET activation. <i>Endocr.</i> 2012;153(3):1538-47.	—
	4.3-98	Malm-Erjefå M, Bjørnsdottir I, Vanggaard J, Helleberg H, Larsen U, Oosterhuis B, et al. Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2010;38(11):1944-53.	—
	4.3-99	Marshall VA, Johnson KJ, Moore NP, Rasoulpour RJ, Tornesi B, Carney EW. Comparative Response of Rat and Rabbit Conceptuses In Vitro to Inhibitors of Histiotrophic Nutrition. <i>Birth Defects Research (Part B).</i> 2015;104:1-10.	—
	4.3-100	Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M. Dietary Deprivation Induces Fetal Loss and Abortion in Rabbits. <i>Toxicology.</i> 1981;22:255-9.	—
	4.3-101	Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes. <i>Diabetes.</i> 2009;58:1604-15.	—
	4.3-102	McInnes EF. Wistar and Sprague-Dawley rats. In McInnes ed. <i>Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas.</i> Edinburgh: Elsevier Ltd; 2012.p.17-36.	—
	4.3-103	Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Nat Rev Endocr.</i> 2012;8:728-42.	—
	4.3-104	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the Design and Optimization of Immunoassays Used in the Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. <i>J Immunol Methods.</i> 2004;289:1-16.	—
	4.3-105	Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2002;434:163-7.	—
	4.3-106	Moriyama T, Tsujioka S, Ohira T, Nonaka S, Ikeda H, Sugiura H, et al. Effects of reduced food intake on toxicity study parameters in rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 2008;33(5):537-47.	—
	4.3-107	Morton TA, Myszka DG. Kinetic Analysis of Macromolecular Interactions using Surface Plasmon Resonance Biosensors. <i>Methods in Enzymol.</i> 1998;295:268-94.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-108	Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, Herndon B, Molteni A, Pandya P, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. <i>Diabetologia</i> . 2010;53:153-9.	—
	4.3-109	Nakamura K, Sheps S, Arck PC. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions. <i>J. Assist. Reprod, Genet</i> . 2008;25(2-3):47-62.	—
	4.3-110	Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. <i>Diabetes</i> . 2011;60:1561-5.	—
	4.3-111	New DA. Whole-embryo Culture and the Study of Mammalian Embryos during Organogenesis, <i>Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society</i> 1978; 53: 81-122.	—
	4.3-112	Noall MW, Riggs TH, Walker LM, Christensen HN. Endocrine Control of Amino Acid Transfer. <i>Science</i> . 1957;126:1002-5.	—
	4.3-113	Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. <i>Diabetes</i> . 2009;58:975-83.	—
	4.3-114	Nyska A, Maronpot RR. Adrenal gland. In: Maronpot RR, Boorman G, Gaul B Editors. <i>Pathology of the mouse</i> . Cache River Press: 1999. p. 509-36 (specifically: p. 517-20).	—
	4.3-115	Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet C, Yusta B, Campbell JE, Brown TJ, et al. GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE mice. <i>Endocr</i> . 2013;154:127-39.	—
	4.3-116	Parker VJ, Douglas AJ. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. <i>J. Reprod. Immunol</i> . 2010;85 p.86-92.	—
	4.3-117	Pereda JT, Motta PM. New advances in human embryology: morphological relationship between the embryo and the yolk sac. <i>Med Electron Microsc</i> . 1999;32:67-78.	—
	4.3-118	Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. <i>Endocr</i> . 2014;155:1280–90.	—
	4.3-119	Pyke C, Knudsen LB. The glucagon-like peptide-1 receptor—or not? <i>Endocr</i> . 2013;154(1):4-8.	—
	4.3-120	Ramsey EM. Classifications. In: <i>The Placenta. Human and Animal</i> . Praeger Publishers, New York. 1982. p. 7-56.	—
	4.3-121	Rich RL, Day YSN, Morton TA, Myszkowski DG. High-Resolution and High-Throughput Protocols for Measuring Drug-Human Serum Albumin Interactions Using BIACORE. <i>Anal Biochem</i> . 2001; 296:197-207.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-122	Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS and O'Hare J. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ. Open</i> 2013; 3:1-16.	—
	4.3-123	Rogers JM, Daston GP, Ebron MT, Carver B, Stefanidis JG, Grabowski CT. Studies on the mechanism of Trypan blue teratogenicity in the rat developing in vivo and in vitro. <i>Teratology</i> . 1985; 31:389-99.	—
	4.3-124	Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. <i>Pharmacol Rev.</i> 1993;45:87-146.	—
	4.3-125	Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. <i>Nature</i> . 2000;404:661-71.	—
	4.3-126	Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. <i>Nat Genet.</i> 2011;43(4):333-8.	—
	4.3-127	Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. <i>Sci Transl Med.</i> 1 Jun 2016;8(341):341ra76.	—
	4.3-128	Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(10):4473-88.	—
	4.3-129	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharmaceut Biomed.</i> 2008;48:1267-81.	—
	4.3-130	Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(6):2456-63.	—
	4.3-131	Skov J, Pedersen M, Holst JJ, Madsen B, Goetze JP, Rittig S, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016;18:581-9.	—
	4.3-132	Son WC, Gopinath C. Early occurrence of spontaneous tumors in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. <i>Toxicol Pathol.</i> 2004;32(4):371-4.	—
	4.3-133	Spoor MS, Radi ZA, Dunstan RW. Characterization of age- and gender-related changes in the spleen and thymus from control cynomolgus macaques used in toxicity studies. <i>Toxicol Pathol.</i> 2008;36(5):695-704.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	4.3-134	Stump DG, Holson JF, Harris C, Pearce LB, Watson RE, DeSesso JM. Developmental toxicity in rats of a hemoglobin-based oxygen carrier results from impeded function of the inverted visceral yolk sac. <i>Reproductive Toxicology</i> . 2015;52:108-17.	—
	4.3-135	Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, Fink-Jensen A, Sessop DS, Møller M, Sheikh SP. Central administration of GLP-1-1(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. <i>Am Physiol Society</i> . 1996;271:R848-59.	—
	4.3-136	Taylor I. Mouse. <i>Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas</i> . McInnes EF ed. Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 45-72 (specifically: p. 59-61).	—
	4.3-137	Terry KK, Chatman LA, Foley GL, Kadyszewski E, Fleeman TL, Hurtt ME et al. Effects on Feed Restriction on Fertility in Female Rats. <i>Birth Defects Research (Part B)</i> . 2005;74:431-41.	—
	4.3-138	Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. <i>Diabetes</i> . 1993;42:1678-82.	—
	4.3-139	Turner AJ, Isaac RE, Coates D. The neprilysin (NEP) family of zinc metalloendopeptidases: genomics and function. <i>BioEssays</i> . 2001;23(3):261-9.	—
	4.3-140	Ussher JR, Baggio LL, Campbell JE, Mulvihill EE, Kim M, Kabir MG, et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. <i>Mol Metab</i> . 2014;3:507-17.	—
	4.3-141	van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite, and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. <i>Int J Obes</i> . 2014;38:784-93.	—
	4.3-142	Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: Role of peripherally secreted and centrally produced peptides. <i>Prog Neurobiol</i> . 2010;92:442-62.	—
	4.3-143	Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. <i>Mod Pathol</i> . 2015;28:391-402.	—
	4.3-144	WHO Food Additive Series, No 32. World Health Organisation (WHO) (1973). <i>Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants</i> . Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives. [Cited September 2012.].	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	4.3-145	WHO Food Additives Series 35. World Health Organisation (WHO) (1996): 833. Butylated hydroxytoluene. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants in food. Prepared by the forty-fourth meeting of the Joint FAO_WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).	—
	4.3-146	Wilson JG, Beaudoin AR, Free HJ. Studies on the mechanism of teratogenic action of trypan blue. The Anatomical Record. 1959;133:115-28.	—
	4.3-147	Wilson JG. Drugs and the Mammalian Embryo. In: Teratology Principles and Techniques. Wilson JG, Warkany J, editors, Univ. of Chicago Press; 1965. p. 219-27.	—
	4.3-148	Wilson JG. Use of rhesus monkeys in teratological studies. Federation Proceedings. 1971;30:104-9.	—
	4.3-149	Wolak T. Osteopontin - a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. Atherosclerosis. 2014;236(2):327-37.	—
	4.3-150	Wright E, Hargrave MR, Christiansen J, Cooper L, Kun J, Evans T. The Sry-related gene Sox9 is expressed during chondrogenesis in mouse embryos. Nature Genetics. 1995;9:15-20.	—
	4.3-151	Yoshida A, Maita K, Shirasu Y. Subcapsular Cell Hyperplasia in the Mouse Adrenal Glands. Jpn J Vet Sci. 1986;48(4):719-28.	—
	4.3-152	Yusta B, Baggio LL, Koehler J, Holland D, Cao X, Pinnell LJ, et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. Diabetes. 2015;64:2537-49.	—
	4.3-153	Zadelaar S, Kleemann R, Verschuren L, de Vries-Van der Weij J, van der Hoorn J, Princen HM and Kooistra T. Mouse Models for Atherosclerosis and Pharmaceutical Modifiers. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1706-21.	—
	4.3-154	Larsen MO, Wilken M, Gottfredsen CF., Carr, RD, Svendsen O, Rolin B. Mild streptozotocin diabetes in the Göttingen minipig. A novel model of moderate insulin deficiency and diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282:1342-51.	—
	4.3-155	Laast VA, Larsen T, Allison N, Hoenerhoff MJ, Boorman GA. Distinguishing Cystic Degeneration from Other Aging Lesions in the Adrenal Cortex of Sprague-Dawley Rats. Toxicologic Pathology. 2014;42:823-9.	—

## 第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

項目	資料番号	表題	評価 /参考
5.2 臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	—
5.3 臨床試験報告書及び関連情報			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	5.3.1.1-1	該当資料なし	

項目	資料番号	表題	評価 /参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書	5.3.1.2-1	NN9535-3679: A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue Semaglutide (NNC 0113-0217) in 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL Concentrations in Healthy Male Subjects	参考
	5.3.1.2-2	NN9535-4010: A randomised, single centre, double-blind, two-period, cross-over trial in healthy subjects investigating the bioequivalence between subcutaneous injections of semaglutide produced by two manufacturing processes	参考
	5.3.1.2-3	NN9535-3687: A randomised, single centre, two period, incomplete cross over trial in healthy subjects investigating the pharmacokinetics of subcutaneous injections with 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL semaglutide strengths and the absolute bioavailability of semaglutide	参考
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書		該当資料なし	
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1	207163: Validation of LOCI assay for NNC 0113-0217 in human plasma	参考
	5.3.1.4-2	209082: Long tern Stability in Human EDTA plasma	参考
	5.3.1.4-3	214299: Validation of the semaglutide plasma protein binding assay	参考
	5.3.1.4-4	AA95860: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Semaglutide (NNC 0113-0000-0217) in Human Plasma (K3EDTA)	参考
	5.3.1.4-5	CA17145: Extended evaluation of validation parameters for the determination of Semaglutide and SNAC in human plasma and in human urine by LC-MS/MS	参考
	5.3.1.4-6	ZZ44775: Partial validation to qualify specific automation steps done by pipetting robot (Hamilton STAR) in LC-MS assays for the determination of Semaglutide in human plasma (K3EDTA)	参考
	5.3.1.4-7	AA95112: Long-Term Stability of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA) by LC-MS/MS	参考
	5.3.1.4-8	CA11773: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of NNC 0113-0000-0217 in Human Urine	参考
	5.3.1.4-9	CA11388: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Using Stable Labelled IS	参考
	5.3.1.4-10	AA91659: Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma (K3EDTA)	参考
	5.3.1.4-11	207194: Validation of NNC 0113-0217 antibody RIA for human serum	参考
5.3.1.4-12	207300: Validation of a Cell Based NN9535 Neutralising Antibody Assay to Human Serum Samples	参考	
5.3.1.4-13	212541: Validation of a RIP method for the semi-quantitative determination of anti-semaglutide antibodies in human serum samples including specific automation steps performed by pipetting robot	参考	

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	5.3.1.4-14	213540: Validation of an ImmunoCAP method for measuring anti-semaglutide IgE antibodies in human serum samples	参考
	5.3.1.4-15	214429: Validation of a semaglutide neutralising antibody assay in human serum	参考
	5.3.1.4-16	214422: Validation of an endogenous GLP--1 neutralising antibody assay in human serum	参考
	5.3.1.4-17	216098: Add-on validation of a RIP method for the determination of anti-semaglutide antibodies in human serum samples	参考
	5.3.1.4-18	216154: Additional validation of an endogenous GLP-1 neutralising antibody assay in human serum to assess sensitivity	参考
	5.3.1.4-19	214096: Validation of a modified anti-semaglutide antibody RIA in human serum	参考
	5.3.1.4-20	208105: Validation of a radioimmunoprecipitation (RIP) method for detection of anti-exenatide antibodies in human serum	参考
	5.3.1.4-21	215264: Validation of a neutralising anti-exenatide antibody assay in human serum	参考
	5.3.1.4-22	209028: Validation of the NNC 0113-0000-0217 plasma protein binding assay	参考
	5.3.1.4-23	208465: Incurred sample reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in human EDTA plasma samples from Phase 2 trial NN9535-1821 (study 208329)	参考
	5.3.1.4-24	209099: Incurred Sample Reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in Human Plasma Samples from BE Trial NN9535-3679 (Bioanalysis study 209051)	参考
	5.3.1.4-25	AA98749: Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Samples Derived from the Study Entitled “Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects with Type 2 Diabetes” by LC-MS/MS	参考
	5.3.1.4-26	CA12337: Determination of Semaglutide in Human Plasma (K3EDTA) Samples Derived from the Clinical Trial “Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes” by LC-MS/MS	参考
	5.3.1.4-27	209507: Incurred Sample Reproducibility of NNC 0113-0000-0217 in Human EDTA Plasma from Phase 1 Trial NN9535-3633 (209058)	参考
5.3.2		ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	
5.3.2.1		血漿蛋白結合試験報告書	
	5.3.2.1-1	208380: NNC 0113-0000-0217: In vitro binding to mouse, rat, rabbit, pig, monkey and human plasma proteins	参考
	5.3.2.1-2	213228: Evaluation of the in vitro protein binding of NNC0113-0000-0217 and NNC0090-0000-1970 to plasma from mouse, rat, rabbit, monkey and human (and human serum albumin)	参考

項目	資料番号	表題	評価 /参考
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	5.3.2.2-1	206642: [ <sup>3</sup> H]-Tyr-NNC 0113-0000-0217: Metabolism in rat, monkey and human hepatocytes, a cross-species comparison	参考
	5.3.2.2-2	214064: In vitro metabolite profiling and species comparison of [ <sup>3</sup> H]Oct-NNC0113-0000-0217 in hepatocyte incubations [human]	参考
	5.3.2.2-3	214196: Semaglutide: In Vitro Evaluation of semaglutide as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Cryopreserved Human Hepatocytes	参考
	5.3.2.2-4	215026: Semaglutide: In vitro evaluation of Semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2 transporters	参考
	5.3.2.2-5	215048: In vitro Evaluation of Semaglutide as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	5.3.2.3-1	215514: Structure characterisation of metabolites of semaglutide formed following in vitro incubation with human neutral endopeptidase 24.11	参考
	5.3.2.3-2	214379: Structure Characterisation of Human Metabolites in Samples from Healthy Male Subjects in Trial NN9535-3789	参考
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	NN9535-1820: A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose escalation trial of single subcutaneous doses of NNC 0113-0217 to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male subjects	参考
	5.3.3.1-2	NN9535-3789: A single centre, open label trial investigating the absorption, metabolism and excretion after a single subcutaneous dose of [ <sup>3</sup> H]-semaglutide in healthy male subjects	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		該当資料なし	
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.3-1	NN9535-3633: A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of Semaglutide (NNC 0113-0217) in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects after Weekly Subcutaneous Injections	評価
	5.3.3.3-2	NN9535-3634: A single-centre, parallel-group, randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the safety and tolerability of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects.	評価
	5.3.3.3-3	NN9535-3616: An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NNC 0113-0217 in Subjects with Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function	参考
	5.3.3.3-4	NN9535-3651: A multi-centre, open-label, parallel-group trial investigating the pharmacokinetics, safety and tolerability after a single subcutaneous injection of semaglutide in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	参考

項目	資料番号	表題	評価 /参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.4-1	NN9535-3819: An open-label, one-sequence cross-over, single centre trial investigating the influence of semaglutide on pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel in an oral contraceptive combination drug after multiple dose administration of semaglutide in subjects with type 2 diabetes	参考
	5.3.3.4-2	NN9535-3817: An open-label, one-sequence cross over, single centre trial, investigating the influence of semaglutide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin and pharmacokinetics of metformin in healthy subjects	参考
	5.3.3.4-3	NN9535-3818: An open-label, one-sequence cross over, single centre trial, investigating the influence of semaglutide on the pharmacokinetics of single doses of atorvastatin and digoxin in healthy subjects	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書	5.3.3.5-1	Global Modelling report	—
	5.3.3.5-2	Japan Modelling report	—
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.1-1	NN9535-3652: A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial with a Nested Cross-Over Design for Positive Control with Moxifloxacin Administration	評価
	5.3.4.1-2	NN9535-3685: A single-centre, randomised, double-blind two-period cross-over trial investigating the effect of semaglutide on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying in obese subjects compared with placebo	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	NN9535-3635: A single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, placebocontrolled, parallel-group trial investigating the effects of semaglutide on $\beta$ -cell function in subjects with type 2 diabetes	参考
	5.3.4.2-2	NN9535-3684: A randomised, single-centre, double-blind, cross-over trial investigating the effect of semaglutide on hypoglycaemic counter-regulation compared to placebo in subjects with type 2 diabetes	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	NN9535-1821: Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exerciseA 12 week multi-centre, multi national, double-blind, placebo-controlled, randomised, nine armed parallel group, dose finding trial	参考
	5.3.5.1-2	NN9535-3623: Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug naïve subjects with type 2 diabetes	評価
	5.3.5.1-3	NN9535-3627: Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes	評価

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	5.3.5.1-4	NN9535-3626: Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes	評価
	5.3.5.1-5	NN9535-3624: Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes	参考
	5.3.5.1-6	NN9535-3625: SUSTAIN™ 4 – vs. Basal Insulin Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes	参考
	5.3.5.1-7	NN9535-4091: Safety and efficacy of semaglutide once weekly in monotherapy or in combination with one OAD in Japanese subjects with type 2 diabetes who are insufficiently controlled on diet/exercise therapy or OAD monotherapy	評価
	5.3.5.1-8	NN9535-4092: Safety and efficacy of semaglutide once weekly versus sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese subjects with type 2 diabetes	評価
	5.3.5.1-9	NN9535-3744: A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes	評価
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし	
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1 Integrated summary of Immunogenicity	—
		5.3.5.3-2 Integrated summary of Immunogenicityに関する注釈	—
		5.3.5.3-3 Global safety summary Appendix part1	—
		5.3.5.3-4 Global safety summary Appendix part2	—
		5.3.5.3-5 Statistical method for safety evaluation in global safety summary	—
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1 NN9924-3790: Investigation on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple doses of a long-acting GLP-1 analogue in healthy male subjects and male subjects with type 2 diabetes	参考
		5.3.5.4-2 Evaluation of ethnic difference	—
		5.3.5.4-3 Justification of use of global trials for J-NDA	—
		5.3.5.4-4 Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy	—
		5.3.5.4-5 List of Attachments for 'Justification of use of global trials for J-NDA' and 'Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy'	—
		5.3.5.4-6 JP data - 3623-sec-14-1-demographic-data	—
		5.3.5.4-7 JP data - 3623-sec-14-2-efficacy-data	—
		5.3.5.4-8 JP data - 3623-sec-14-2-efficacy-data-all-subjects	—
		5.3.5.4-9 JP data - 3623-sec-14-3-1-adverse-events	—
		5.3.5.4-10 JP data - 3623-sec-16-2-7-adverse-event-listings	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	5.3.5.4-11	JP data - 3626-sec-14-1-demographic-data	—
	5.3.5.4-12	JP data - 3626-sec-14-2-efficacy-data	—
	5.3.5.4-13	JP data - 3626-sec-14-2-efficacy-data-all-subjects	—
	5.3.5.4-14	JP data - 3626-sec-14-3-1-adverse-events	—
	5.3.5.4-15	JP data - 3626-sec-16-2-7-adverse-event-listings	—
	5.3.5.4-16	JP data - 3626_met-sec-14-1-demographic-data	—
	5.3.5.4-17	JP data - 3626_met-sec-14-2-efficacy-data	—
	5.3.5.4-18	JP data - 3626_met-sec-14-3-1-adverse-events	—
	5.3.5.4-19	JP data - 3627-sec-14-1-demographic-data	—
	5.3.5.4-20	JP data - 3627-sec-14-2-efficacy-data	—
	5.3.5.4-21	JP data - 3627-sec-14-2-efficacy-data-all-subjects	—
	5.3.5.4-22	JP data - 3627-sec-14-3-1-adverse-events	—
	5.3.5.4-23	JP data - 3627-sec-16-2-7-adverse-event-listings	—
	5.3.5.4-24	JP data - HbA1c-subgroup-descriptive-statistics	—
	5.3.5.4-25	JP data - HbA1c-subgroup-statistical-analyses	—
	5.3.5.4-26	JP data - adverse-events-by-subgroup-variables	—
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	各試験報告書参照	—
5.4	参考文献	5.4-1 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. <i>BMJ</i> . 2000;321(7258):412-9.	—
		5.4-2 Ahluwalia RV, Jiten. Safety and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. <i>British Journal of Diabetes &amp; Vascular Disease Br J Diabetes Vasc Dis</i> . 2012;12:6-16.	—
		5.4-3 Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. <i>J Neurochem</i> . 2005;92(4):798-806.	—
		5.4-4 American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16.	—
		5.4-5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. <i>Diabetes Care</i> . 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.	—
		5.4-6 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2016;39:Suppl.1: S13-S22.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-7	Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving HH, Rossing K, Hansen TW, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(6):1660-7.	—
	5.4-8	AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Bydureon® (exenatide), US Prescribing Information (PI). 24 Sep 2015.	—
	5.4-9	Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. <i>JAMA Intern Med</i> . 2016;176(10):1464-73.	—
	5.4-10	Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. <i>Gastroenterology</i> . 2007;132(6):2131-57.	—
	5.4-11	Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. <i>Gut</i> . 2013;62(1):102-11.	—
	5.4-12	Bastyr EJ, Barkin J, Botros FT, Shu J. High Incidence of Elevated Lipase and Amylase in Type 2 Diabetes Patients (T2DM). <i>Pancreas</i> . 2009;38(8):984-.	—
	5.4-13	Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. <i>Nat Protoc</i> . 2006;1(5):2277-81.	—
	5.4-14	Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. <i>Ann Intern Med</i> 2011;154:103–112.	—
	5.4-15	Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. <i>Lancet</i> . 2013;381(9861):117-24.	—
	5.4-16	Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). <i>Lancet</i> . 2009;374(9683):39-47.	—
	5.4-17	Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. <i>Diabetes</i> . 2016.	—
	5.4-18	Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. <i>Diabetologia</i> . 2012;55(4):948-58.	—
	5.4-19	Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2009;49(11):1353-62.	—
	5.4-20	Cho YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. <i>J Diabetes Investig</i> . 2015 Sep;6(5):495-507.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-21	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. <i>Lancet</i> . 2008;371(9607):117-25.	—
	5.4-22	Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. <i>Pharm Stat</i> . 2011;10(1):3-7.	—
	5.4-23	Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. <i>Nephron</i> . 1976;16(1):31-41.	—
	5.4-24	Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2007;92(2):450-5.	—
	5.4-25	Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. <i>Diabetologia</i> . 2002;45(7):937-48.	—
	5.4-26	Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. <i>Br Med J (Clin Res Ed)</i> . 1985;290(6471):811-5.	—
	5.4-27	Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 2015;10.	—
	5.4-28	Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. <i>Postgrad Med J</i> . 2006;82(966):280-4.	—
	5.4-29	Darpo B, Sager P, MacConell L, Cirincione B, Mitchell M, Han J, et al. Exenatide at therapeutic and supratherapeutic concentrations does not prolong the QTc interval in healthy subjects. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2013;75(4):979-89.	—
	5.4-30	Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2015;314(7):687-99.	—
	5.4-31	de Heer J, Holst JJ. Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. <i>Diabetes</i> . 2007;56(2):438-43.	—
	5.4-32	Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. <i>Diabetologia</i> . 1993;36(8):771-7.	—
	5.4-33	DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. <i>Med Clin North Am</i> . 2004;88(4):787-835, ix.	—
	5.4-34	Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. <i>Arch Ophthalmol</i> . 1998;116(7):874-86.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-35	Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.	—
	5.4-36	Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al., 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:2763–2773.	—
	5.4-37	Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(6):464-73.	—
	5.4-38	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;375(9733):2234-43.	—
	5.4-39	Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke. 2010;41:203-209.	—
	5.4-40	Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. Diabetes Obesity & Metabolism. 2011;13(6):559-66.	—
	5.4-41	Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-705.	—
	5.4-42	Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. Diabetes. 2013;62(10):3316-23.	—
	5.4-43	Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metab. 2016;24(1):15-30.	—
	5.4-44	Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9951):1349-57.	—
	5.4-45	Edwards KL, Minze MG. Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. Core Evid. 2015;10:11-21.	—
	5.4-46	Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7.	—
	5.4-47	Eli Lilly. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 31 Mar 2016.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-48	Eli Lilly. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). 09 Mar 2015.	—
	5.4-49	El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2006;4(3):369-80.	—
	5.4-50	Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. <i>Lancet</i> . 2010;375(9733):2215-22.	—
	5.4-51	Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. <i>N Engl J Med</i> . 2011;364(9):829-41.	—
	5.4-52	Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i> . 11 September 2014.	—
	5.4-53	Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>JAMA Intern Med</i> . 2016.	—
	5.4-54	Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al. Workshop report and follow-up--AAPS Workshop on current topics in GLP bioanalysis: Assay reproducibility for incurred samples--implications of Crystal City recommendations. <i>AAPS J</i> . 2009;11(2):238-41.	—
	5.4-55	Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2002;75(3):453-67.	—
	5.4-56	Finlayson G, Arlotti A, Dalton M, King N, Blundell JE. Implicit wanting and explicit liking are markers for trait binge eating. A susceptible phenotype for overeating. <i>Appetite</i> . 2011;57(3):722-8.	—
	5.4-57	Finlayson G, King N, Blundell J. The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. <i>Appetite</i> . 2008;50(1):120-7.	—
	5.4-58	Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. <i>J Clin Invest</i> . 1998;101(3):515-20.	—
	5.4-59	Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> . 2000;24(1):38-48.	—
	5.4-60	Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. <i>Diabetes Care</i> . 2003;26(1):226-9.	—
	5.4-61	Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. <i>Diabetologia</i> . 2007;50(7):1365-74.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-62	Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. <i>Diabetes-Metabolism Research and Reviews</i> . 2008;24(2):87-92.	—
	5.4-63	Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2004 Dec;66 Suppl 1:S37-43.	—
	5.4-64	Funch D, Gydesen H, Tornøe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014;16(3):273-5.	—
	5.4-65	Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2008;358(6):580-91	—
	5.4-66	Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2003;348(5):383-93.	—
	5.4-67	Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. <i>Lancet</i> . 2009;373(9662):473-81.	—
	5.4-68	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. <i>Endocr Pract</i> . 2016;22(1):84-113.	—
	5.4-69	Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. <i>Diabetes Care</i> . 2010;33(11):2349-54.	—
	5.4-70	Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. <i>Diabetes &amp; Vascular Disease Research</i> . 2013;10(4):353-60.	—
	5.4-71	Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, et al. Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. <i>Obes Res</i> . 2005;13(7):1232-7.	—
	5.4-72	Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2010;60(4):207-21.	—
	5.4-73	Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> . 2012;29(5):614-21.	—
	5.4-74	Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. <i>Diabetes Obesity &amp; Metabolism</i> . 2010;12(9):766-71.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-75	Gonçalves A, Lin CM, Muthusamy A, Fontes-Ribeiro C, Ambrósio AF, Abcouwer SF, et al. Protective Effect of a GLP-1 Analog on Ischemia-Reperfusion Induced Blood-Retinal Barrier Breakdown and Inflammation. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2016;57(6):2584-92.	—
	5.4-76	Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. <i>Diabetes Care.</i> 2010;33(12):2580-5.	—
	5.4-77	Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015;373(3):232-42.	—
	5.4-78	Griffioen-Roose S, Mars M, Finlayson G, Blundell JE, de Graaf C. The effect of within-meal protein content and taste on subsequent food choice and satiety. <i>Br J Nutr.</i> 2011;106(5):779-88.	—
	5.4-79	Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2004;89(6):3055-61.	—
	5.4-80	Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2009;57(1):62-9.	—
	5.4-81	Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. <i>Diabetes.</i> 2010;59(7):1765-70.	—
	5.4-82	Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D, Consortium R. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2015;26(8):2055-64.	—
	5.4-83	Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate ( <i>Macaca mulatta</i> ) brain. <i>Endocrinology.</i> 2015;156(1):255-67.	—
	5.4-84	Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, García-Ramírez M, Solà-Adell C, Arranz JA, et al. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. <i>Diabetes.</i> 2016;65(1):172-87.	—
	5.4-85	Hicks BM, Yin H, Yu OH, Pollak MN, Platt RW, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. <i>BMJ.</i> 2016;355:i5340.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-86	Hojberg PV, Vilsboll T, Rabol R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> . 2009;52(2):199-207.	—
	5.4-87	Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2008;359(15):1577-89.	—
	5.4-88	Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. <i>Mol Cell Endocrinol</i> . 2009;297(1-2):127-36.	—
	5.4-89	Hovorka R, Soons PA, Young MA. ISEC: a program to calculate insulin secretion. <i>Comput Methods Programs Biomed</i> . 1996;50(3):253-64.	—
	5.4-90	Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. <i>Pharm Stat</i> . 2011;10(1):14-26.	—
	5.4-91	Hu C, Zhou H. An improved approach for confirmatory phase III population pharmacokinetic analysis. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2008;48(7):812-22.	—
	5.4-92	Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. <i>N Engl J Med</i> . 2001;345(11):790-7.	—
	5.4-93	Hung HM, Wang SJ. Multiple testing of noninferiority hypotheses in active controlled trials. <i>J Biopharm Stat</i> . 2004;14(2):327-35.	—
	5.4-94	Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. <i>Br J Cancer</i> . 2005;92(11):2076-83.	—
	5.4-95	Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2013 Nov 7;12:164.	—
	5.4-96	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> . 2012;55(6):1577-96.	—
	5.4-97	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2015;38(1):140-9.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-98	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(6):1364-79.	—
	5.4-99	Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M, Jacobsen LV, Kageyama S. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the once-daily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> . 2008 Jun;46(6):273-9.	—
	5.4-100	Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2015 Nov 23.	—
	5.4-101	Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2012;14(6):531-8.	—
	5.4-102	Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2013;129(25 Supplement 2):S102-40.	—
	5.4-103	Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. <i>N Engl J Med</i> . 2006;355(23):2427-43.	—
	5.4-104	Kaku K, Kiyosue A, Ono Y, Shiraiwa T, Kaneko S, Nishijima K, et al. Liraglutide is effective and well tolerated in combination with an oral antidiabetic drug in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 52-week, open-label, parallel-group trial. <i>J Diabetes Investig</i> . 2016;7(1):76-84.	—
	5.4-105	Kalra S, Kalra B, Kumar S, Sharma A. Managing insulin resistance: role of liraglutide. <i>Clin Pharmacol</i> . 2010;2:131-4.	—
	5.4-106	Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2015;17(11):1065-74.	—
	5.4-107	Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> . 2004;112(1):52-8.	—
	5.4-108	Keller J, Trautmann ME, Haber H, Tham LS, Hunt T, Mace K, et al. Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. <i>Regul Pept</i> . 2012;179(1-3):77-83.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-109	Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. <i>Endocr Rev.</i> 1999;20(6):876-913.	—
	5.4-110	Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, <i>Statistics in Medicine</i> , DOI: 10.1002/sim.2855. <i>Stat Med.</i> 2008;27(3):333-42.	—
	5.4-111	Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> 2013;36: 1789–1796.	—
	5.4-112	Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. <i>Geriatr Gerontol Int.</i> 2012;12(4):761-2.	—
	5.4-113	Kurosawa M, Sato A, Shiraki M, Takahashi Y. Secretion of calcitonin from the thyroid gland increases in aged rats. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 1988;7(3):229-38.	—
	5.4-114	Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. <i>Diabetes.</i> 2001;50(11):2530-9.	—
	5.4-115	Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. <i>International Journal of Cancer.</i> 2007;121(4):856-62.	—
	5.4-116	Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. <i>Diabetologia.</i> 2006;49(12):2819-23.	—
	5.4-117	Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2005;97(22):1679-87.	—
	5.4-118	Lee S, Yabe D, Nohtomi K, et al. Intact glucagon-like peptide-1 levels are not decreased in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Endocr J</i> 2010; 57: 119–126.	—
	5.4-119	Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. <i>Heart Lung Circ.</i> 2011;20(10):647-54.	—
	5.4-120	Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016;18(4):317-32.	—
	5.4-121	Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 1997;20(11):1744-66.	—
	5.4-122	Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. <i>Circulation.</i> 2010;122(8):847-9.	—
	5.4-123	Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). <i>Diabet Med.</i> 2009;26(3):268-78.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-124	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2016;375(4):311-22.	—
	5.4-125	Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. <i>Diabetes Care</i> . 1997 Oct;20(10):1562-8.	—
	5.4-126	McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Diabet Med</i> . 2001;18(9):690-705.	—
	5.4-127	Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. <i>Diabetologia</i> . 2006;49(3):452-8.	—
	5.4-128	Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham offspring study. <i>Diabetes Care</i> . 2002;25:1845-1850.	—
	5.4-129	Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. <i>JAMA</i> . 2007;298(8):902-16.	—
	5.4-130	Møller JB, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Overgaard RV, Lyng J et al. Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians. <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(3):796-804.	—
	5.4-131	Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2002;434(3):163-7.	—
	5.4-132	National Academy of Sciences (NAS). <i>The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials</i> . Washington D.C.: The National Academies Press. 2010.	—
	5.4-133	National Kidney Foundation. <i>K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification</i> . <i>Am J Kidney Dis</i> . 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.	—
	5.4-134	Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. <i>Diabetes Care</i> . 2009;32(1):84-90.	—
	5.4-135	Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(8):2149-58.	—
	5.4-136	Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? <i>Diabetes Care</i> . 2013;36 Suppl 2:S245-52. doi: 10.2337/dcS13-2004.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-137	Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2016;39(2):231-41.	—
	5.4-138	Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. <i>Diabetologia</i> . 2016;59(2):266-74.	—
	5.4-139	Nicholson MJ, Holton J, Bradley AP, Beatty PC, Campbell IT. The performance of a variable-flow indirect calorimeter. <i>Physiol Meas</i> . 1996;17(1):43-55.	—
	5.4-140	Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. <i>N Engl J Med</i> . 2007;356(24):2457-71.	—
	5.4-141	Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. <i>Diabetes Care</i> . 2009;32(5):834-8.	—
	5.4-142	Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. <i>JAMA</i> . 2007;298(3):299-308.	—
	5.4-143	Novartis. Galvus® (vildagliptin), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 02 Feb 2016.	—
	5.4-144	Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), US prescribing information (PI). 27 Mar 2015	—
	5.4-145	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 22 Apr 2016.	—
	5.4-146	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 12 Jul 2016.	—
	5.4-147	Nowatzke W, Woolf E. Best practices during bioanalytical method validation for the characterization of assay reagents and the evaluation of analyte stability in assay standards, quality controls, and study samples. <i>AAPS J</i> . 2007;9(2):E117-22.	—
	5.4-148	Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. <i>Diabetes</i> . 2009;58(4):975-83.	—
	5.4-149	Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2016;18(3):249-57.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-150	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 1995;28(2):103-17.	—
	5.4-151	Okuda I, Wilson TH, Yue L, Nakajima H, Carr MC, Tsuboi M, et al. Albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, improves glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes over 1 year when added to single oral antidiabetic drugs. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016:1-8.	—
	5.4-152	Onishi Y, Koshiyama H, Imaoka T, Haber H, Scism-Bacon J, Boardman MK. Safety of exenatide once weekly for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Investig.</i> 2013;4(2):182-9.	—
	5.4-153	Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. <i>Neuroimage.</i> 2007;35(2):511-7.	—
	5.4-154	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2007; 370(9590):829-840.	—
	5.4-155	Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med.</i> 2015;373(23):2247-57.	—
	5.4-156	Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>Diabet Med.</i> 2013;30(10):1160-71.	—
	5.4-157	Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Postgrad Med.</i> 2009;121(5):94-107.	—
	5.4-158	Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, Russo GT, Smits M, Cutroneo PM, et al. Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database. <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2016;41(2):116-8.	—
	5.4-159	Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. <i>Diabetes Obesity &amp; Metabolism.</i> 2011;13(2):144-9.	—
	5.4-160	Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. <i>Endocrinology.</i> 2014;155(4):1280-90.	—
	5.4-161	Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Scirica BM, Umez-Eronimi A, et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. <i>Diabetes Care.</i> 2014;37(9):2435-41.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-162	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Care</i> . 2003;26(11):3080-6.	—
	5.4-163	Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schon S, Stalhammar J. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996-2003 - estimates from a Swedish population-based study. <i>Diabetic Medicine</i> . 2008;25(10):1178-86.	—
	5.4-164	Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2013;3(1):e001986-e.	—
	5.4-165	Rubin DB. Inference and missing data. <i>Biometrika</i> . 1976;63(3):581-92.	—
	5.4-166	Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> . 1999;15(3):205-18.	—
	5.4-167	Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(2):252-8.	—
	5.4-168	Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. <i>Am J Manag Care</i> . 2009;15(6):e22-33.	—
	5.4-169	Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. <i>Journal of Gastroenterology</i> . 1998;33(6):785-91.	—
	5.4-170	Sanofi-Aventis. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 04 May 2016.	—
	5.4-171	Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. <i>Eur Heart J</i> . 2011;32(15):1900-8.	—
	5.4-172	Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. <i>J Clin Invest</i> . 1987;79(3):777-81.	—
	5.4-173	Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. <i>Sci Transl Med</i> . 2016;8(341):341ra76.	—
	5.4-174	Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. <i>Diabetes Care</i> . 2013;36(5):1384-95.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-175	Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(10):4473-88.	—
	5.4-176	Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K. Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with sulfonylurea safely improves blood glucose measures vs sulfonylurea monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of a 52-week, randomized, multicenter trial. <i>J Diabetes Investig.</i> 2011; 2(4): 280-286	—
	5.4-177	Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. <i>Ann Intern Med.</i> 2014 Apr 15;160(8):517-25.	—
	5.4-178	Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2000;85(11):4053-9.	—
	5.4-179	Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Strom BL, editor. <i>Pharmacoepidemiology.</i> 4th edition ed: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.	—
	5.4-180	Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. <i>J Clin Invest.</i> 2014;124(6):2456-63.	—
	5.4-181	Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. <i>Rev Endocr Metab Disord.</i> 2014;15(3):197-207.	—
	5.4-182	Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. <i>Diabetes Care.</i> 2016;39 Suppl 1:S4-5.	—
	5.4-183	Steinberg W, DeVries JH, Wadden TA, Jensen CB, Svendsen CB, Rosenstock J. Longitudinal Monitoring of Lipase and Amylase in Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: Evidence From Two Phase 3 Randomized Clinical Trials With the Once-Daily GLP-1 Analog Liraglutide. <i>Gastroenterology.</i> 2012;142(5):S850-S1.	—
	5.4-184	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. <i>BMJ.</i> 2000;321(7258):405-12.	—
	5.4-185	Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015;110(1):26-37.	—

項目	資料番号	表題	評価 / 参考
	5.4-186	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. <i>Diabetes Care</i> . 2016;39(7):1089-100.	—
	5.4-187	Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2001;86(8):3717-23.	—
	5.4-188	UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. <i>Diabetologia</i> . 2007;50(6):1140-7.	—
	5.4-189	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). <i>UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet</i> . 1998;352(9131):854-65.	—
	5.4-190	UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet</i> . 1998;352(9131):837-53, Erratum 1999; 354: 602.	—
	5.4-191	Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(8):2168-76.	—
	5.4-192	van Can JG, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. <i>Int J Obes (Lond)</i> . 2014;38(6):784-93.	—
	5.4-193	Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. <i>Diabetes</i> . 1992;41(3):368-77.	—
	5.4-194	Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuys PA, Bouter LM, et al. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 1996;19(3):204-10.	—
	5.4-195	Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Varughese GI. The impact of improved glycaemic control with GLP-1 receptor agonist therapy on diabetic retinopathy. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2014;103(3):e37-9.	—
	5.4-196	Verschoor E, Finlayson G, Blundell J, Markus CR, King NA. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. <i>Br J Nutr</i> . 2010;104(4):595-602.	—

項目	資料番号	表題	評価 /参考
	5.4-197	Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2009;16(4):1103-23.	—
	5.4-198	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. <i>Aaps Journal</i> . 2007;9(1):E30-E42.	—
	5.4-199	White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(14):1327-35.	—
	5.4-200	Wilkinson RT, Houghton D. Portable 4-Choice Reaction-Time Test with Magnetic-Tape Memory. <i>Behavior Research Methods &amp; Instrumentation</i> . 1975;7(5):441-6.	—
	5.4-201	Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. <i>Dig Dis Sci</i> . 2001;46(10):2256-62.	—
	5.4-202	Wolfé HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 1973;289(9):437-41.	—
	5.4-203	Yabe D, Kuroe A, Lee S, et al. Little enhancement of meal-induced glucagon-like peptide 1 secretion in Japanese: comparison of type 2 diabetes patients and healthy controls. <i>J Diabetes Invest</i> 2010; 1: 56–59.	—
	5.4-204	Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(3):556-64.	—
	5.4-205	Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. <i>Lancet</i> . 2004;364(9438):937-52.	—
	5.4-206	Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). <i>Diabetes Care</i> . 2009;32(7):1224-30.	—
	5.4-207	坂口一彦. ADA/EASD 2015 ポジションステートメント改訂に伴うGLP-1受容体作動薬の新たな位置付けとその有用性について考える	—
	5.4-208	吉池信男, 西信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 榎原英俊. <b>Body Mass Index</b> に基づく肥満の程度と糖尿病、高血圧、高脂血症の危険因子との関連-多施設共同研究による疫学的検討-	—
	5.4-209	日本糖尿病対策推進会議. 糖尿病治療のエッセンス 2017年版	—