

## セマグルチド（遺伝子組換え）の「臨床成績」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	セマグルチド（遺伝子組換え）	ウゴービ皮下注 0.25 mg SD、 同皮下注 0.5 mg SD、同皮下注 1.0 mg SD、同皮下注 1.7 mg SD、同皮下注 2.4 mg SD（ノボ ノルディスク ファーマ株式 会社）
効能・効果	肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMI が 27 kg/m <sup>2</sup> 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ・BMI が 35 kg/m <sup>2</sup> 以上	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、プラセボ対照二重盲検比較試験（EX9536-4388 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患）の既往を有し、BMI が 27 kg/m <sup>2</sup> 以上の肥満症患者を対象とした EX9536-4388 試験の結果等を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）の規定により、指名した。

## 【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.3 (略) (新設)</p>	<p>17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.3 (略) <u>17.1.4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第III相試験)</u> <u>心血管系疾患 (心筋梗塞、脳卒中又は末梢動脈疾患) の既往<sup>注1)</sup>を有し、BMIが27.0 kg/m<sup>2</sup>以上かつ45歳以上の被験者17604例<sup>注2)</sup>を本剤2.4 mg群又はプラセボ群に無作為割り付けし (本剤2.4 mg：8803例 (日本人：177例)、プラセボ：8801例 (日本人：180例))、本剤2.4 mg又はプラセボを投与するイベント主導型試験を実施した。なお、1型糖尿病又は2型糖尿病の既往歴がある患者は除外された。</u> <u>注1) 11906例 (67.6%) が心筋梗塞の既往のみ、3134例 (17.8%) が脳卒中の既往のみ、777例 (4.4%) が末梢動脈疾患のみ、及び1437例 (8.2%) が2つ以上の心血管系疾患の既往を有していた。</u> <u>注2) ベースライン時において高血圧を合併していた患者は14392例 (81.8%)、脂質異常症を合併していた患者は5157例 (29.3%) であった。</u> <u>試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は週1回0.24 mg<sup>注3)</sup>で投与を開始し、4週間ごとに段階的に0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mgへ増量した。</u> <u>注3) 本邦で承認された用法・用量の初回投与量は0.25 mgである。</u> <u>試験期間 (in-trial観察期間) の中央値は41.8ヵ月であった。主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象 (心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか) の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤2.4 mgの優越性が示された (p&lt;0.0001、片側有意水準0.02281、下表及び下図参照)。</u></p>

改訂前

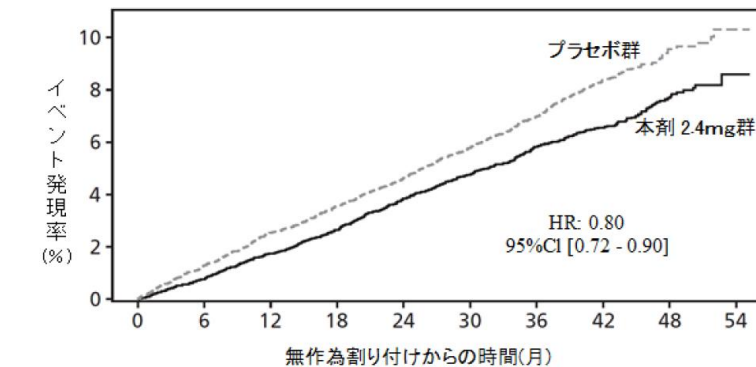
改訂後

	本剤2.4 mg群 (8803例)	プラセボ群 (8801例)	ハザード比 [95%信頼区間]
	イベント数 (/100人・年)		
主要評価項目			
主要な心血管系事象 <sup>a)</sup>	569 (2.0)	701 (2.5)	0.80 [0.72; 0.90]
主要な心血管系事象の構成要素			
心血管死	223 (0.8)	262 (0.9)	0.85 [0.71; 1.01]
非致死性心筋梗塞 <sup>a)</sup>	234 (0.8)	322 (1.1)	0.72 [0.61; 0.85]
非致死性脳卒中 <sup>a)</sup>	154 (0.5)	165 (0.6)	0.93 [0.74; 1.15]

in-trial観察期間のデータ。各評価項目の無作為割り付けから発現までの時間に対するハザード比及び信頼区間は、治療を固定効果とするCox比例ハザードモデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、in-trial観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側p値をCox比例ハザードモデルによるスコア検定により算出し、中間解析と主解析の片側有意水準を $\alpha$ 消費関数を用いて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を2.5%に制御した。

a) in-trial観察期間中における初回の発現を集計対象とした。

累積発現率プロット－無作為割り付けから主要な心血管系事象の発現までの時間



Patients at risk

本剤群	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734	71
プラセボ群	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672	59

改訂前	改訂後													
	<p>体重に関する評価項目の結果を下表に示す。</p> <table border="1" data-bbox="790 312 1848 596"> <thead> <tr> <th data-bbox="790 312 1323 384"></th> <th data-bbox="1323 312 1554 384">本剤2.4 mg群 (8803例)</th> <th data-bbox="1554 312 1848 384">プラセボ群 (8801例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="790 384 1323 456"><u>ベースラインの体重 (kg)</u></td> <td data-bbox="1323 384 1554 456"><u>96.5±17.5</u> (8803例)</td> <td data-bbox="1554 384 1848 456"><u>96.8±17.8</u> (8801例)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 456 1323 528"><u>投与104週時の体重 (kg)</u></td> <td data-bbox="1323 456 1554 528"><u>87.4±17.7</u> (7474例)</td> <td data-bbox="1554 456 1848 528"><u>95.5±18.1</u> (7378例)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 528 1323 596"><u>投与104週時までの体重変化率 (%)</u></td> <td data-bbox="1323 528 1554 596"><u>-9.4±8.6</u> (7474例)</td> <td data-bbox="1554 528 1848 596"><u>-0.9±6.1</u> (7378例)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>平均値±標準偏差 (評価例数)</u></p> <p>重篤な副作用は、本剤2.4 mg群で253例 (2.87%)、プラセボ群で214例 (2.43%) に認められた。主な重篤な副作用 (発現した被験者の割合0.15%以上) は、本剤2.4 mg群では胆石症0.18%、急性胆嚢炎0.15%、下痢0.15%、プラセボ群では急性胆嚢炎0.18%であった。また、重篤な低血糖は、本剤2.4 mg群で3例3件、プラセボ群で1例1件に認められた。</p> <p>なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象 (治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象) のみを収集した<sup>22)</sup>。</p> <p><u>[11.1.1参照]</u></p>			本剤2.4 mg群 (8803例)	プラセボ群 (8801例)	<u>ベースラインの体重 (kg)</u>	<u>96.5±17.5</u> (8803例)	<u>96.8±17.8</u> (8801例)	<u>投与104週時の体重 (kg)</u>	<u>87.4±17.7</u> (7474例)	<u>95.5±18.1</u> (7378例)	<u>投与104週時までの体重変化率 (%)</u>	<u>-9.4±8.6</u> (7474例)	<u>-0.9±6.1</u> (7378例)
	本剤2.4 mg群 (8803例)	プラセボ群 (8801例)												
<u>ベースラインの体重 (kg)</u>	<u>96.5±17.5</u> (8803例)	<u>96.8±17.8</u> (8801例)												
<u>投与104週時の体重 (kg)</u>	<u>87.4±17.7</u> (7474例)	<u>95.5±18.1</u> (7378例)												
<u>投与104週時までの体重変化率 (%)</u>	<u>-9.4±8.6</u> (7474例)	<u>-0.9±6.1</u> (7378例)												