

審議結果報告書

令和 5 年 2 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ウゴービ皮下注0.25mg SD、同皮下注0.5mg SD、同皮下注
1.0mg SD、同皮下注1.7mg SD、同皮下注2.4mg SD
[一 般 名] セマグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 8 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 1 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] 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

[一 般 名] セマグルチド（遺伝子組換え）

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 3 年 8 月 25 日

令和 4 年 12 月 27 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による
審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
17	表 17	全集団の LDL コレステロール プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 <u>117.14±33.33</u> 115.30±33.23 (648 例) (1300 例) <u>4.4±25.9</u> <u>0.0±28.1</u> (558 例) (1192 例)	全集団の LDL コレステロール プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 <u>117.12±33.31</u> 115.30±33.23 (649 例) (1300 例) <u>4.5±26.2</u> <u>0.0±28.0</u> (561 例) (1194 例)
22	表 22	全集団の LDL コレステロールの投与 68 週 時の変化率 プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 <u>4.5±28.5 (369 例)</u> <u>4.8±32.5 (376 例)</u>	全集団の LDL コレステロールの投与 68 週 時の変化率 プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 <u>4.4±28.5 (373 例)</u> <u>4.7±32.4 (380 例)</u>
31	表 36	4373 試験の LDL コレステロール プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 3.5±29.3 (295 例) <u>-0.1±33.0 (646 例)</u> <u>5.3±21.5 (263 例)</u> 0.2±21.0 (546 例) 4374 試験の LDL コレステロール プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 <u>3.8±29.8 (248 例)</u> <u>4.0±33.5 (235 例)</u> <u>5.9±25.7 (121 例)</u> <u>6.1±30.9 (141 例)</u>	4373 試験の LDL コレステロール プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 3.5±29.3 (295 例) <u>-0.2±32.7 (648 例)</u> <u>5.6±22.2 (265 例)</u> 0.2±21.0 (546 例) 4374 試験の LDL コレステロール プラセボ群 本剤 2.4 mg 群 <u>3.5±29.9 (250 例)</u> <u>4.1±33.4 (238 例)</u> <u>6.0±25.5 (123 例)</u> <u>5.9±30.9 (142 例)</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 4 年 12 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①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
②同皮下注 1.7 mg SD、同皮下注 2.4 mg SD
- [一 般 名] セマグルチド（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 3 年 8 月 25 日
- [剤形・含量] ①1 筒（0.5 mL）中にセマグルチド（遺伝子組換え）0.25、0.5 又は 1.0 mg を含有する注射剤
②1 筒（0.75 mL）中にセマグルチド（遺伝子組換え）1.7 又は 2.4 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肥満症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- ・ BMI が 27 kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- ・ BMI が 35 kg/m^2 以上

[用法及び用量]

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25 mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg の順に増量し、以降は 2.4 mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[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。

審査報告 (1)

令和 4 年 6 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①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
②同皮下注 1.7 mg SD、同皮下注 2.4 mg SD
- [一 般 名] セマグルチド（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 3 年 8 月 25 日
- [剤形・含量] ①1 筒（0.5 mL）中にセマグルチド（遺伝子組換え）0.25、0.5 又は 1.0 mg を含有する水性注射剤
②1 筒（0.75 mL）中にセマグルチド（遺伝子組換え）1.7 又は 2.4 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・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、以下に該当する場合に限る）
BMI が 27 kg/m² 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/m² 以上であり、1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する。

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 2.4 mg を週 1 回皮下注射する。ただし、週 1 回 0.25 mg から開始し、4 週間の間隔で、週 1 回 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg にそれぞれ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 2.4 mg を超えないこと。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	55
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	55

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、GLP-1 アナログであるセマグルチド（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤であり、本邦では、同一有効成分の製剤として、オゼンピック皮下注 2 mg 及びリベルサス錠 3 mg 他がそれぞれ 2018 年 3 月及び 2020 年 6 月に「2 型糖尿病」を効能・効果として承認されている。

肥満は種々の健康障害を引き起こすことが知られており、WHO 等の主要な国際機関・団体は肥満を疾患と定義している（Obesity 2019; 27: 7-9）。肥満に対する治療は、食事療法及び運動療法を基本とした生活習慣への介入から開始されるが、体重減少の達成と維持が困難な場合が多いことから、海外の診療ガイドラインでは、生活習慣の改善で十分な肥満改善効果がみられない場合には、薬物療法を考慮するとされている（Obes Facts 2015; 8: 166-74、J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 342-62）。本邦の肥満症診療ガイドラインでは、BMI 25 kg/m² 以上を「肥満」と定義し、「肥満」のうち種々の健康障害と関連し、医学的に減量を必要とする病態を「肥満症」と定義している。肥満症に対する治療は、海外と同様に、食事療法、運動療法及び行動療法からなる生活習慣の改善で有効な減量又は合併症の改善がみられない場合に薬物療法を考慮するとされているが、薬物治療の選択肢は限られている。その他の治療選択肢として外科療法があるが、その適応は内科的治療で効果不十分な BMI 35kg/m² 以上の肥満症患者で、糖尿病、高血圧、脂質異常症等を合併する場合等であり、施設基準・医師要件等から実施施設も限られている。

本剤は、GLP-1 受容体を介して、脳における食欲の調節機構に対して作用すること等により、肥満症患者に対して体重減少効果を発揮することが期待され、今般、申請者は、国際共同第 III 相試験等により本剤の肥満症に対する有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、海外において、本剤は、2021 年 6 月に米国、2022 年 1 月に欧州で、それぞれ下記の適応として承認され、2022 年 6 月現在、6 つの国又は地域で承認されている。

＜米国の適応＞

WEGOVY is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to a reduced calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in adult patients with an initial body mass index (BMI) of

- 30 kg/m² or greater (obesity) or
- 27 kg/m² or greater (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbid condition (e.g., hypertension, type 2 diabetes mellitus, or dyslipidemia).

＜欧州の適応＞

Wegovy is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of

- ≥ 30 kg/m² (obesity), or
- ≥ 27 kg/m² to <30 kg/m² (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity e.g. dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or cardiovascular disease.

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤については、剤形追加に係る医薬品等としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品等として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

オゼンピック皮下注 2 mg の初回承認時に提出した非臨床薬理試験の結果、本薬は体重減少作用を有することが示され、当該作用は主に視床下部に対する作用に起因する可能性が示唆されたことを踏まえ（「平成 29 年 11 月 16 日付け審査報告書 オゼンピック皮下注 2 mg」を参照）、本申請にあたり、効力を裏付ける試験として、マウスに本薬又は本薬の蛍光標識体を皮下投与した際の脳におけるニューロンでの cFos の発現及び脳への本薬の接近が検討された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* における検討

3.1.1.1 本薬皮下投与後のマウス脳への本薬の接近（CTD4.2.1.1-2）

雄性 C57BL/6J マウス（9 週齢、各群 4～5 例）に蛍光標識した本薬（1 日目に 0.04 mg/kg、2 日目に 0.07 mg/kg、3～5 日目に 0.15 mg/kg）又は溶媒¹⁾が 5 日間皮下投与され、最終投与 6 時間後に摘出した脳を光シート顕微鏡で観察した。その結果、本薬群において、正中隆起、視床下部（弓状核、背内側核、室傍核）、最後野、孤束核、迷走神経背側運動核、中隔（三角核、外側中隔核、線毛核）等で蛍光シグナルが検出された。

3.1.1.2 本薬投与後のマウス脳におけるニューロンの活性化（CTD4.2.1.1-1）

雄性 DIO C57BL/6J マウス（20 週齢、各群 8 例）に本薬（0.1 mg/kg）又は溶媒²⁾が単回皮下投与され、投与 4 時間後に脳を摘出し、最初期遺伝子であり転写因子である cFos を免疫組織化学法により染色し、光シート顕微鏡で観察した。その結果、本薬群において、孤束核、迷走神経背側運動核、最後野、分界条床核、扁桃体中心核、傍小脳脚核、背側視床正中核群等でシグナルが検出された。

雄性 DIO C57BL/6J マウス（27 週齢、各群 1～2 例）に本薬（0.1 mg/kg）又は溶媒²⁾が単回皮下投与され、投与 4 時間後に脳を摘出し、cFos と CGRP とを二重免疫組織化学染色し、cFos 及び CGRP 陽性細胞の共局在を評価した。その結果、溶媒群では共局在は認められなかったが、本薬群では傍小脳脚核で共局在が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の肥満症に対する作用機序について、以下のように説明している。満腹感の調節は栄養摂取、胃の拡張並びにレプチン、GLP-1 及び CCK 等の循環ホルモンにより誘発され、これには脳幹の孤束核、視床下部弓状核での POMC/CART ニューロン及び NPY/AgRP ニューロン、視床下部室傍核、傍小脳脚核の CGRP ニューロン等の関与が知られている。蛍光標識した本薬をマウスに皮下投与した結果、GLP-1 受容体の発現が知られている視床下部、脳幹及び中隔（Endocrinology 2018; 159: 665-75）で蛍光シグナルが検出されたことから（CTD4.2.1.1-2）、本薬は、これらの領域に循環血中から直接到達すると考えられる。また、本薬をマウスに投与し、cFos を免疫組織化学法により染色した結果、視床室傍核が含まれる背側視床正中核群においてシグナルが認められ、本薬をマウスに投与し、cFos と CGRP とを免疫

¹⁾ PBS (pH 7.4)

²⁾ リン酸緩衝液 (pH 7.4、50 mmol/L リン酸、70 mmol/L 塩化ナトリウム、0.05%ポリソルベート 80)

組織化学法で二重染色した結果、傍小脳脚核において共局在が認められている（CTD4.2.1.1-1）。以上を踏まえると、本剤の体重減少作用については、脳領域における GLP-1 受容体を介する食欲の制御によるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。オゼンピック皮下注 2 mg の初回承認時の検討結果等も踏まえると、本薬は薬理作用として体重減少作用を有するものと判断できる。体重減少作用の機序については、本申請に際して実施された効力を裏付ける試験を踏まえると、申請者の説明するとおり、本薬の視床下部、脳幹等に発現する GLP-1 受容体を介する中枢での食欲の調節機構への影響も、体重減少作用に一部関与している可能性はある。しかしながら、本薬を含む GLP-1 受容体作動薬はインスリン分泌促進作用や消化管の蠕動運動の抑制作用も有していることから、本薬の中枢での食欲の調節機構に対する作用以外の機序が本薬による体重減少に寄与している可能性も考えられ、これらの作用機序の検討については今後の検討課題である。なお、ヒトにおける有効性については、次項以降において引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はオゼンピック皮下注 2 mg の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 1 のとおりであった。なお、以降において、例えば NN9536-4373 を 4373 試験と記載するように、試験番号のうち「NN9536-」等を省略して記載する。

表 1 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	開発の相（試験名）	
	国際共同試験	海外試験
製剤 A	第 III 相試験（4382、4373、4374）	第 I 相試験（4455、4590） 第 II 相試験（4153） 第 III 相試験（4375、4376）
製剤 B	第 III 相試験（4374）	第 I 相試験（4588）
申請製剤	—	第 I 相試験（4588、4590）

—：該当なし

ヒト生体試料中の本薬濃度は LC-MS/MS 法が用いられ、血漿中の本薬濃度の定量下限は 0.250～0.729 nmol/L であった。ヒト血清中抗本薬抗体は RIA 法、中和抗体はセルベースアッセイ法で測定された。

生物薬剤学に関する評価資料として、生物学的同等性試験（4590 及び 4588 試験）の成績が提出された。以下に、試験の成績を記述する。

6.1.1 生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-1：4590 試験＜2019 年 12 月～2020 年 9 月＞）

外国人成人肥満者³⁾（目標被験者数 68 例）を対象に、処方が異なる製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、製剤 A⁴⁾又は申請製剤⁵⁾を週 1 回、21 週間皮下投与とされた。開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間間隔で 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg へ増量することとされた。

無作為割付けされた 68 例（製剤 A 群 34 例、申請製剤群 34 例）全例が安全性解析対象集団、1.0 mg 又は 2.4 mg の最後 3 回の投与を受けなかった 4 例を除く 64 例が FAS とされ、FAS を対象に薬物動態等の解析を行った。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。また、製剤 A に対する申請製剤の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-168 h, ss}$ の幾何平均値の比（申請製剤/製剤 A）とその 90%信頼区間は、本薬 1.0 mg で 1.10 [1.02, 1.19] 及び 1.04 [0.99, 1.09]、本薬 2.4 mg で 1.16 [1.08, 1.24] 及び 1.05 [1.00, 1.11] であった。

表 2 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	製剤	例数	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0-168 h}$ (nmol·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
1.0 mg	製剤 A	31 例	41.5 (19.1)	5477 (16.9)	24 [6, 82]	—	0.044 (16.9)	—
	申請製剤	33 例	46.8 (29.1)	5783 (20.7)	18 [6, 42]	—	0.042 (20.7)	—
2.4 mg	製剤 A	30 例	101 (21.3)	13712 (17.6)	24 [6, 81]	151 (7.3)	0.043 (17.6)	11.0 (20.6)
	申請製剤	29 例	119 (26.3)	14698 (22.6)	24 [3, 48]	155 (9.8)	0.040 (22.6)	9.8 (23.4)

幾何平均値（変動係数%）、 t_{max} は中央値〔範囲〕、—：算出せず

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-168 h}$ ：投与後 168 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、 V_{ss}/F ：見かけの分布容積

各測定時点におけるベースラインからの体重変化率は、表 3 のとおりであった。

表 3 各評価時点におけるベースラインからの体重変化率（%）

投与群	ベースラインの 体重 (kg)	投与 4 週時 の体重変化率	投与 8 週時 の体重変化率	投与 12 週時 の体重変化率	投与 16 週時 の体重変化率	投与 21 週時 の体重変化率
製剤 A 群	97.4±10.0 (31 例)	−1.7±1.8 (31 例)	−3.6±2.4 (30 例)	−4.9±3.7 (31 例)	−6.7±4.8 (31 例)	−9.0±5.2 (30 例)
申請製剤群	96.3±12.8 (33 例)	−1.5±1.7 (33 例)	−3.1±2.8 (33 例)	−5.1±3.5 (33 例)	−6.7±4.2 (33 例)	−8.8±4.5 (30 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、製剤 A 群で 91.2% (31/34 例) 及び 88.2% (30/34 例)、申請製剤群で 82.4% (28/34 例) 及び 76.5% (26/34 例) であった。重篤な有害事象は、申請製剤群の 1 例（上室性不整脈）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。注射部位反応は、申請製剤群の 2 例（注射部位そう痒感、注射部位疼痛）に認められ、いずれの事象も重症度は軽度で、注射部位そう痒感は副作用と判断されたが、いずれも転帰は回復であった。

6.1.2 生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-2：4588 試験＜2019 年 11 月～2020 年 5 月＞）

³⁾ 体重 (kg) が 70.0 以上 130.0 以下、かつ BMI (kg/m²) が 27.0 以上 34.9 以下

⁴⁾ 本薬濃度 1.0 又は 3.0 mg/mL が充填された異なる容量が投与可能なペン型注入器の製剤。1.0 mg/mL 製剤を用いて本薬 0.25 及び 0.5 mg、3.0 mg/mL 製剤を用いて本薬 1.0、1.7 及び 2.4 mg が投与された。添加剤として、リン酸水素二ナトリウム二水和物、プロピレングリコール、フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水を含む（本薬濃度以外はオゼンピック皮下注 2 mg と同一組成）。

⁵⁾ 本薬 0.25、0.5、1.0、1.7 又は 2.4 mg（本薬濃度として 0.5、1.0、2.0、2.27 又は 3.2 mg/mL）が投与可能な単回使用のペン型注入器の製剤。添加剤として、リン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水を含む。

外国人成人肥満者⁶⁾（目標被験者数 68 例）を対象に、処方が異なる製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、製剤 B⁷⁾又は申請製剤⁵⁾を週 1 回、7 週間皮下投与とされた。開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間後に 0.5 mg、その 2 週間後に 1.0 mg へ増量することとされた。

無作為割付けされた 68 例（製剤 B 群 33 例、申請製剤群 35 例）全例が安全性解析対象集団、医師の判断により試験を中止した 2 例を除く 66 例が FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析を行った。

薬物動態について、製剤 B に対する申請製剤の C_{max} 及び AUC⁸⁾の幾何平均値の比（申請製剤/製剤 B）とその 90%信頼区間は、本薬 0.25 mg で 1.10 [1.05, 1.15] 及び 1.08 [1.03, 1.13]、本薬 1.0 mg で 1.27 [1.20, 1.34] 及び 1.10 [1.04, 1.17] であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、製剤 B 群で 90.9% (30/33 例) 及び 78.8% (26/33 例)、申請製剤群で 91.4% (32/35 例) 及び 85.7% (30/35 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。注射部位反応は、申請製剤群で 3 例（注射部位反応 3 例）に認められ、重症度は軽度又は中等度であり、いずれの事象も副作用として判断されたが転帰は回復であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として 4 試験（4590、4382、4373 及び 4374 試験）の成績が提出された。参考資料として、4382、4373 及び 4374 試験の母集団薬物動態解析の結果、海外の 6 試験（4455、4153、3652、3616、3651 及び 3685 試験）及び国内の 1 試験（3634 試験）の成績が提出された。

以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-2 : 4382 試験<2019 年 1 月～2020 年 11 月>）

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する日本人及び韓国人肥満症患者（目標被験者数 400 例（プラセボ群 100 例、本剤 1.7 mg 群 100 例、本剤 2.4 mg 群 200 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 4 のとおりであった。

表 4 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 4 週時 ^{a)}	投与 8 週時 ^{b)}	投与 12 週時 ^{c)}	投与 16 週時 ^{d)}	投与 28 週時	投与 52 週時	投与 68 週時
本剤 1.7 mg 群	7 (21) (60 例)	15 (20) (50 例)	29 (20) (57 例)	46 (31) (53 例)	51 (47) (45 例)	52 (28) (52 例)	52 (50) (49 例)
本剤 2.4 mg 群	7 (35) (118 例)	15 (22) (110 例)	27 (38) (102 例)	45 (41) (112 例)	60 (90) (103 例)	64 (57) (85 例)	68 (56) (92 例)

幾何平均値（変動係数%）（評価例数）、単位：nmol/L

a) 0.25 mg 投与時、b) 0.5 mg 投与時、c) 1.0 mg 投与時、d) 1.7 mg 投与時

⁶⁾ 体重 (kg) が 65.0 以上 130.0 以下、かつ BMI (kg/m²) が 25.0 以上 34.9 以下

⁷⁾ 本薬濃度 1.34 mg/mL が充填された異なる容量が投与可能なペン型注入器の製剤。添加剤として、リン酸水素二ナトリウム二水和物、プロピレングリコール、フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水を含む（オゼンピック皮下注 2 mg と同一組成）。

⁸⁾ AUC の算出には 0.25 mg 投与時は AUC_{0-168 h}、1.0 mg 投与時は AUC_{0-840 h} が用いられた。

6.2.1.2 過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-3 : 4373 試験<2018 年 6 月～2020 年 4 月>)

日本人を含む過体重又は肥満症患者 (目標被験者数 1950 例 (プラセボ群 650 例、本剤 2.4 mg 群 1300 例)) を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 2 週時 ^{a)}	投与 4 週時 ^{a)}	投与 8 週時 ^{b)}	投与 12 週時 ^{c)}	投与 28 週時	投与 52 週時	投与 68 週時
本剤 2.4 mg 群	5 (39) (734 例)	6 (41) (695 例)	12 (45) (672 例)	24 (47) (637 例)	58 (53) (502 例)	61 (58) (451 例)	62 (63) (359 例)

幾何平均値 (変動係数%) (評価例数)、単位: nmol/L

a) 0.25 mg 投与時、b) 0.5 mg 投与時、c) 1.0 mg 投与時

6.2.1.3 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-4 : 4374 試験<2018 年 6 月～2020 年 5 月>)

2 型糖尿病を有する日本人を含む過体重又は肥満症患者 (目標被験者数 1200 例 (プラセボ群、本剤 1.0 mg 群、本剤 2.4 mg 群: 各群 400 例)) を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度は、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤を週 1 回皮下投与したときの各評価時期における血漿中本薬トラフ濃度

投与群	投与 4 週時 ^{a)}	投与 8 週時 ^{b)}	投与 12 週時 ^{c)}	投与 28 週時	投与 52 週時	投与 68 週時
本剤 1.0 mg 群	5 (37) (201 例)	11 (40) (193 例)	20 (48) (181 例)	23 (38) (157 例)	23 (45) (149 例)	23 (45) (135 例)
本剤 2.4 mg 群	5 (48) (192 例)	10 (60) (182 例)	22 (56) (180 例)	47 (73) (146 例)	51 (71) (132 例)	52 (69) (119 例)

幾何平均値 (変動係数%) (評価例数)、単位: nmol/L

a) 0.25 mg 投与時、b) 0.5 mg 投与時、c) 1.0 mg 投与時

6.2.2 薬力学試験

6.2.2.1 胃内容物排出に対する影響 (CTD5.3.4.2-1 : 4455 試験<2019 年 2 月～11 月>参考資料)

外国人肥満者⁹⁾ (目標被験者数 72 例 (各群 36 例)) を対象に、本薬の胃内容物排出に対する作用を検討するために、アセトアミノフェンを用いてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は製剤 A⁴⁾を週 1 回、21 週間皮下投与とされた。開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間間隔で 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg へ増量することとされた。プラセボ又は製剤 A (2.4 mg) の最終投与 1 日後にアセトアミノフェン 1.5 g を単回経口投与とされた。

無作為割付けされた 72 例 (プラセボ群 36 例、本薬群 36 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析を行った。

⁹⁾ BMI が 30.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下

薬物動態について、プラセボ又は本薬 2.4 mg を反復皮下投与したときの血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。プラセボ投与時に対する本薬 2.4 mg 投与時の血漿中アセトアミノフェンの C_{max} 、 AUC_{0-1h} 及び AUC_{0-5h} の幾何平均値の比（本薬/プラセボ）とその 95%信頼区間は、それぞれ 0.94 [0.82, 1.07]、0.99 [0.87, 1.12] 及び 1.08 [1.02, 1.14] であった。

表 7 プラセボ又は本薬 2.4 mg を反復皮下投与したときの血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-1h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-5h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)
プラセボ群 (35 例)	19.6 (32.1)	13.2 (30.4)	44.9 (22.3)	0.50 [0.25, 0.78]
本薬 2.4 mg 群 (35 例)	18.0 (35.4)	12.5 (38.3)	45.7 (29.2)	0.50 [0.25, 0.77]

幾何平均値（変動係数）、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} ：最高血漿中アセトアミノフェン濃度、 AUC_{0-1h} ：投与後 1 時間までの血漿中アセトアミノフェン濃度－時間曲線下面積

AUC_{0-5h} ：投与後 5 時間までの血漿中アセトアミノフェン濃度－時間曲線下面積、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群で 91.7% (33/36 例) 及び 69.4% (25/36 例)、本薬群で 80.6% (29/36 例) 及び 75.0% (27/36 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（結腸膿瘍）、本薬群 1 例（交通事故）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例（結腸膿瘍）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-2)

過体重又は肥満症患者を対象として実施された国際共同第 III 相試験 3 試験（4382、4373 及び 4374 試験）の 2366 例（男性 889 例、女性 1477 例）から得られた 13676 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（使用されたソフトウェア：NONMEM (ver.7.3)）。

PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目（平均値 [範囲]、以下同様）について、年齢が 49.8 [18, 86] 歳、体重が 101.2 [54.4, 245.6] kg、BMI が 36.4 [26.5, 83] kg/m^2 、ベースラインでの HbA1c が 6.6 [4.1, 10.6] % であった。

基本モデルとして一次吸収及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築された。見かけの全身クリアランス (CL/F) に対する共変量として、性別、年齢（18～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）、人種（白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、アメリカ先住民・アラスカ先住民、日本人、日本人以外のアジア人）、民族（ヒスパニック・ラテン、前記以外）、体重、eGFR (mL/min/1.73 m^2)（90 以上、60～89、30～59、15～29）、投与部位（腹部、大腿部、上腕）、糖代謝の程度（正常、前糖尿病、糖尿病）、臨床試験（4382 試験、4373 試験、4374 試験）が、見かけの分布容積 (V/F) に対する共変量として体重を組み込んだフルモデルが構築された。各共変量について変数減少法により検討した結果、CL/F に対して性別、人種、体重、糖代謝の分類が、V/F に対して体重が最終モデルに組み込まれた。

フルモデルから得られた共変量の検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、体重が 100 kg の被験者に対し、72 kg 及び 142 kg の被験者では平均血漿中本薬濃度が 1.33 倍及び 0.74 倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。本薬の 2 型糖尿病に対する開発における国内外の薬物動態の検討では、健康成人を対象とした臨床試験（3634 試験）において、日本人と外国人で本薬皮下投与時の薬物動態に大きな違いは認められなかった。2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、本薬（0.5 及び

1.0 mg) を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度は、外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められ、その要因の一つは体重の違いであると考えられたが、第 III 相試験の結果から、これらの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくなかった（「平成 29 年 11 月 16 日付け審査報告書 オゼンピック皮下注 2 mg」を参照）。

過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）において、PPK 解析に基づき推定した本剤 2.4 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、いずれの試験においても外国人と比較して日本人で高値を示す傾向が認められた。PPK 解析結果から体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因とされていること（「6.2.3 母集団薬物動態解析」の項を参照）を踏まえると、いずれの試験においても日本人は外国人と比較して体重が低かったことが日本人で高値を示す傾向が認められた一因と考えられた（平均体重：4382 試験では日本人 85 kg、外国人 97 kg、4373 試験では日本人 84 kg、外国人 107 kg、4374 試験では日本人 86 kg、外国人 102 kg）。

表 8 本剤 2.4 mg を反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値（4382、4373 及び 4374 試験）

	4382 試験		4373 試験		4374 試験	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
C _{max} (nmol/L)	96 (18) (176 例)	84 (22) (18 例)	100 (19) (66 例)	85 (23) (1229 例)	88 (22) (42 例)	77 (23) (351 例)
AUC _{0-168 h} (nmol・h/L)	14222 (19) (176 例)	12333 (23) (18 例)	14959 (20) (66 例)	12585 (24) (1229 例)	13020 (23) (42 例)	11276 (24) (351 例)

幾何平均値（変動係数）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-168 h}：投与後 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

機構は、国内外の薬物動態の比較について、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められ、その要因の一つが体重の違いにあるとする申請者の説明は了承できるが、体重が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 3 試験の成績が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	4382	III	高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者	401	プラセボ、本剤 1.7 mg 又は本剤 2.4 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4373	III	過体重又は肥満症患者	1961	プラセボ又は本剤 2.4 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4374	III	2 型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者	1210	プラセボ、本剤 1.0 mg 又は本剤 2.4 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、安全性について、特記のない限り、治験薬投与期に加えて後観察期までの期間¹⁰⁾の成績を記述した。

¹⁰⁾ 有害事象、イベント判定委員会で評価された事象及び低血糖の評価については最終投与日の 7 週間後を、心電図、臨床検査値、身体所見及び脈拍数の評価については治験薬の最終投与日の 2 週間後を、当該期間（一時的な治療中断期間を除外した期間）の終了日と定義した。

7.1 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : 4382 試験<2019 年 1 月～2020 年 11 月>)

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する日本人及び韓国人肥満症患者（目標被験者数 400 例¹¹⁾（プラセボ群 100 例、本剤 1.7 mg 群 100 例、本剤 2.4 mg 群 200 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1.1 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の肥満症患者とされた（①高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病¹²⁾を有し、かつ BMI が 27.0 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症若しくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害¹³⁾を有する又は BMI が 35.0 kg/m² 以上、②体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する）。なお、肥満外科治療又は体重減少を目的とした医療機器による治療歴を有する患者又は試験期間中にこれらの治療の施行予定の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（1 週間）、試験薬投与期（68 週間）、後観察期（7 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1.7 mg 又は本剤 2.4 mg¹⁴⁾を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は本剤 1.7 mg 群及び本剤 2.4 mg 群ともに 0.25 mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0 及び 1.7 mg へ増量し、本剤 2.4 mg 群ではさらに 4 週間後に 2.4 mg まで増量することとされた。なお、本剤 1.7 mg 群及び本剤 2.4 mg 群のそれぞれにおいて、本剤 1.7 又は 2.4 mg に忍容性のない被験者は、より低用量で投与を継続することが可能とされた。

無作為割付けされた 401 例¹⁵⁾（プラセボ群 101 例（うち日本人 89 例）、本剤 1.7 mg 群 101 例（うち日本人 92 例）、本剤 2.4 mg 群 199 例（うち日本人 179 例））全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、試験薬が投与された 400 例（プラセボ群 101 例（うち日本人 89 例）、本剤 1.7 mg 群 100 例（うち日本人 91 例）、本剤 2.4 mg 群 199 例（うち日本人 179 例））全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 6 例（本剤 1.7 mg 群 2 例（うち日本人 2 例）、本剤 2.4 mg 群 4 例（うち日本人 2 例））であり、中止理由はいずれも被験者からの申し出であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 10 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4 mg 群の優越性が示された。

11) 本剤 2.4 mg 群とプラセボ群の比較において、目標被験者数 400 例とした場合、有意水準両側 5%の下で、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率±標準偏差を、本剤 2.4 mg 群で 11.9±11%、プラセボ群で 2.7±11%と仮定した場合の検出力は 99%超、投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合を本剤 2.4 mg 群で 75%、プラセボ群で 41%と仮定した場合の検出力は 99%超であり、階層的手順の 10 個の仮説全体での検出力は 84%と算出された。なお、目標被験者数は安全性を評価可能な例数として設定された。

12) 2 型糖尿病に関する選択基準は日本人のみに設定され、スクリーニング時の 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断され、HbA1c が 7.0～10.0%の患者とされた。食事療法及び運動療法のみ実施中の患者の他、メトホルミン、SU 薬、SGLT2 阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた 3 剤までの併用療法によりスクリーニング時の 90 日以上前から安定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。

13) BMI が 27.0 kg/m² 以上の患者では、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病（日本人のみ）のいずれかを有することに加えて、本邦の肥満症診療ガイドラインに基づき規定された肥満症に関連する以下の健康障害①～⑪のいずれか 1 つ以上を有することとされた。
①耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）、②脂質異常症、③高血圧、④高尿酸血症・痛風、⑤冠動脈疾患、⑥脳梗塞、⑦非アルコール性脂肪性肝疾患、⑧月経異常・不妊、⑨閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、⑩運動器疾患、⑪肥満関連腎臓病

14) 製剤 A（本薬濃度は 1.0 又は 3.0 mg/mL が充填された異なる容量が投与可能なペン型注入器の製剤）が用いられた。
投与予定日に投与できなかった場合、次の予定された投与まで 2 日以上であれば、気づいた時点で投与することとされ、2 日未満であれば、その回は投与せず、次の投与予定日に投与することとされた。

15) 本剤 1.7 mg のプラセボ群、本剤 1.7 mg 群、本剤 2.4 mg のプラセボ群及び本剤 2.4 mg 群に 1 : 2 : 1 : 4 の比率で割り付けられた。

表 10 ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (4382 試験:FAS)

評価項目	全集団			日本人部分集団		
	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)	プラセボ群 (89 例)	本剤 1.7 mg 群 (92 例)	本剤 2.4 mg 群 (179 例)
ベースラインの 体重 (kg)	90.2±15.1 (101 例)	86.1±11.9 (101 例)	86.9±16.5 (199 例)	90.1±14.2 (89 例)	85.1±11.5 (92 例)	85.8±15.9 (179 例)
投与 68 週時の 体重 (kg)	88.6±15.5 (100 例)	77.8±13.9 (98 例)	75.1±17.0 (193 例)	88.3±14.8 (88 例)	76.6±13.5 (89 例)	74.1±16.2 (175 例)
投与 68 週時の 体重変化率 (%)	-1.9±5.9 (100 例)	-9.9±7.8 (98 例)	-13.4±8.6 (193 例)	-2.1±5.9 (88 例)	-10.3±7.9 (89 例)	-13.4±8.4 (175 例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-7.52 [-9.62, -5.43]	-11.06 ^{d)} [-12.88, -9.24]	—	-7.51 [-9.72, -5.29]	-10.81 [-12.74, -8.89]
5%以上体重減少達成割合 ^{b)}	21.0 (21/100)	72.4 (71/98)	82.9 (160/193)	21.6 (19/88)	73.0 (65/89)	83.4 (146/175)
プラセボ群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	—	11.08 [5.53, 22.22]	21.72 ^{d)} [11.27, 41.86]	—	11.06 [5.27, 23.24]	21.89 [10.87, 44.12]

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)、—: 該当せず

a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療及びスクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした共分散分析により算出

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

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療及びスクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重を共変量としたロジスティック回帰により算出

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

ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の推移は、図 1 のとおりであった。また、主な副次評価項目の結果は、表 11 及び表 12 のとおりであった。

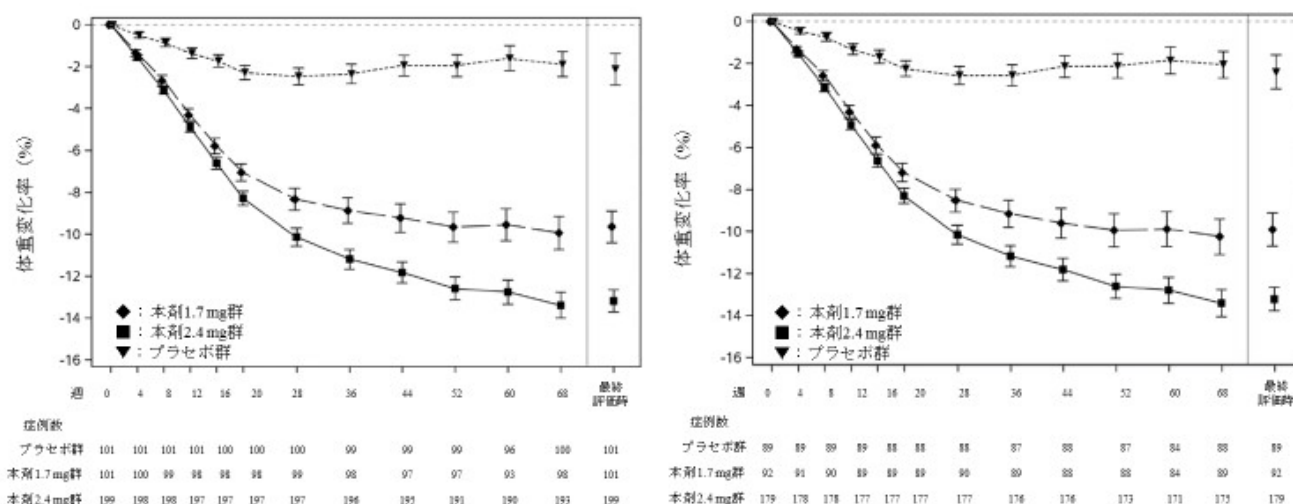


図 1 ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の推移 (左図: 全集団、右図: 日本人部分集団)
(平均値±標準偏差、4382 試験:FAS)

表 11 体重に関連する主な副次評価項目の結果 (4382 試験 : FAS)

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)	プラセボ群 (89 例)	本剤 1.7 mg 群 (92 例)	本剤 2.4 mg 群 (179 例)
体重減少 達成割合 ^{a)}	10%以上	5.0 (5/100)	41.8 (41/98)	60.6 (117/193)	5.7 (5/88)	43.8 (39/89)	62.3 (109/175)
	15%以上	3.0 (3/100)	24.5 (24/98)	40.9 (79/193)	3.4 (3/88)	27.0 (24/89)	41.1 (72/175)
腹囲 ^{b)} (cm)	ベースライン	103.8±9.9 (101 例)	101.4±8.8 (101 例)	103.8±11.8 (199 例)	103.6±9.7 (89 例)	100.8±8.6 (92 例)	103.3±11.7 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	-1.8±5.9 (100 例)	-7.8±6.9 (98 例)	-11.2±7.5 (193 例)	-1.8±6.0 (88 例)	-7.9±7.1 (89 例)	-11.2±7.3 (175 例)
腹囲 (JASSO) ^{b)} (cm)	ベースライン	105.6±10.7 (101 例)	103.7±9.3 (101 例)	105.5±11.3 (199 例)	105.4±10.7 (89 例)	103.3±9.2 (92 例)	105.2±11.3 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	-1.9±5.3 (100 例)	-7.6±5.7 (98 例)	-10.2±6.8 (193 例)	-1.8±5.4 (88 例)	-7.6±5.9 (89 例)	-10.0±6.6 (175 例)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	31.9±4.2 (101 例)	31.6±3.7 (101 例)	32.0±4.6 (199 例)	32.0±4.3 (89 例)	31.5±3.8 (92 例)	31.9±4.7 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	-0.6±2.0 (100 例)	-3.1±2.4 (98 例)	-4.3±2.8 (193 例)	-0.7±2.0 (88 例)	-3.2±2.4 (89 例)	-4.3±2.7 (175 例)
内臓脂肪面積 ^{c)} (CT スキャン) (cm ²)	ベースライン	—	—	—	179.3±62.8 (43 例)	158.5±67.1 (45 例)	171.4±68.9 (86 例)
	投与 68 週時 の変化量	—	—	—	-13.8±38.6 (43 例)	-41.7±47.0 (45 例)	-67.4±43.0 (86 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)、—: 該当せず

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

b) 腹囲 (cm) : 肋骨弓下縁と前腸骨稜上線の中点を通る腹囲を測定、腹囲 (JASSO) (cm) : 臍位を測定

c) 日本人被験者のみで実施された

表 12 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果 (4382 試験 : FAS)

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)	プラセボ群 (89 例)	本剤 1.7 mg 群 (92 例)	本剤 2.4 mg 群 (179 例)
HbA1c (%)	ベースライン	6.4±1.1 (101 例)	6.4±1.1 (101 例)	6.4±1.2 (199 例)	6.4±1.1 (89 例)	6.4±1.2 (92 例)	6.5±1.3 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	0.0±0.8 (100 例)	-0.9±0.8 (98 例)	-1.0±1.0 (193 例)	0.0±0.8 (88 例)	-1.0±0.8 (89 例)	-1.0±1.0 (175 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	112.7±29.5 (100 例)	111.7±26.2 (101 例)	111.2±27.2 (199 例)	114.4±30.8 (88 例)	113.0±27.1 (92 例)	112.5±28.2 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	1.7±26.1 (98 例)	-18.3±21.9 (97 例)	-19.3±22.6 (192 例)	2.5±27.6 (86 例)	-19.9±22.1 (88 例)	-20.5±23.2 (174 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	133±14 (101 例)	135±13 (101 例)	133±14 (199 例)	134±14 (89 例)	135±13 (92 例)	133±14 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	-5±15 (100 例)	-12±13 (98 例)	-11±15 (193 例)	-5±15 (88 例)	-12±13 (89 例)	-10±15 (175 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	86±12 (101 例)	85±10 (101 例)	83±11 (199 例)	86±12 (89 例)	85±9 (92 例)	83±11 (179 例)
	投与 68 週時 の変化量	-3±9 (100 例)	-5±10 (98 例)	-5±10 (193 例)	-3±10 (88 例)	-5±10 (89 例)	-5±10 (175 例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	206.2±36.4 (101 例)	207.1±39.9 (101 例)	200.4±35.6 (199 例)	205.5±37.0 (89 例)	207.2±38.2 (92 例)	201.1±34.2 (179 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	1.2±12.2 (100 例)	-6.0±16.1 (98 例)	-7.8±12.3 (193 例)	2.0±12.2 (88 例)	-6.3±13.9 (89 例)	-8.6±11.2 (175 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	126.96±31.50 (101 例)	124.89±33.53 (101 例)	120.60±31.77 (199 例)	125.76±30.98 (89 例)	125.34±32.42 (92 例)	120.68±30.81 (179 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	-2.8±18.5 (99 例)	-7.1±28.8 (98 例)	-11.8±20.3 (193 例)	-2.2±18.6 (87 例)	-9.4±19.5 (89 例)	-13.1±19.5 (175 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	49.8±10.9 (101 例)	51.7±12.3 (101 例)	52.2±12.3 (199 例)	49.8±10.9 (89 例)	53.0±11.9 (92 例)	52.9±12.1 (179 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	7.1±13.2 (100 例)	8.0±18.3 (98 例)	9.5±15.9 (193 例)	7.5±13.5 (88 例)	8.1±18.8 (89 例)	9.1±15.7 (175 例)
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	154.70±108.98 (101 例)	163.65±120.06 (101 例)	140.83±68.20 (199 例)	157.69±114.14 (89 例)	155.09±116.36 (92 例)	140.70±68.38 (179 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	13.3±42.4 (99 例)	-12.2±54.7 (98 例)	-13.6±39.0 (193 例)	15.1±42.8 (87 例)	-10.5±56.4 (89 例)	-13.9±39.1 (175 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

安全性について、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4382 試験 (全集団) : 安全性解析対象集団)

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

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.23.1

表 14 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4382 試験 (日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (89 例)		本剤 1.7 mg 群 (91 例)		本剤 2.4 mg 群 (179 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	78.7 (70)	20.2 (18)	81.3 (74)	67.0 (61)	85.5 (153)	53.1 (95)
便秘	3.4 (3)	2.2 (2)	19.8 (18)	18.7 (17)	28.5 (51)	26.3 (47)
上咽頭炎	16.9 (15)	0 (0)	23.1 (21)	0 (0)	26.8 (48)	0 (0)
悪心	4.5 (4)	4.5 (4)	17.6 (16)	14.3 (13)	16.2 (29)	14.0 (25)
下痢	6.7 (6)	5.6 (5)	20.9 (19)	17.6 (16)	14.5 (26)	11.2 (20)
背部痛	9.0 (8)	0 (0)	7.7 (7)	0 (0)	10.1 (18)	0 (0)
嘔吐	2.2 (2)	1.1 (1)	9.9 (9)	7.7 (7)	7.3 (13)	6.1 (11)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	4.4 (4)	4.4 (4)	6.7 (12)	6.7 (12)
腹部不快感	1.1 (1)	1.1 (1)	12.1 (11)	9.9 (9)	6.1 (11)	6.1 (11)
胃腸炎	1.1 (1)	0 (0)	7.7 (7)	2.2 (2)	6.1 (11)	1.7 (3)
上気道の炎症	10.1 (9)	0 (0)	5.5 (5)	0 (0)	6.1 (11)	0 (0)
齲歯	4.5 (4)	0 (0)	4.4 (4)	0 (0)	6.1 (11)	0 (0)
上腹部痛	1.1 (1)	0 (0)	2.2 (2)	2.2 (2)	5.0 (9)	3.4 (6)
関節痛	5.6 (5)	0 (0)	8.8 (8)	0 (0)	2.8 (5)	0 (0)
腹部膨満	2.2 (2)	2.2 (2)	5.5 (5)	5.5 (5)	2.2 (4)	1.7 (3)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.23.1

死亡例¹⁶⁾は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7 例 (腸閉塞、硬膜下血腫、橈骨骨折、心房細動、尿管結石症、裂孔原性網膜剥離、肺の悪性新生物 (以上、日本人))、本剤 1.7 mg 群 7 例 (リンパ節炎、浮動性めまい、伝染性単核症、胆管腺癌 (以上、日本人)、子宮内膜増殖症、腎明細胞癌、交通事故/靱帯捻挫/肉離れ)、本剤 2.4 mg 群 10 例 (胆石症 2 例、尿管結石症/腎盂腎炎、急性心筋梗塞、手根管症候群、大腸ポリープ/急性腎盂腎炎、虚血性大腸炎、腱断裂、メッケル憩室炎 (以上、日本人)、横紋筋融解症) に認められ、プラセボ群 2 例 (腸閉塞、心房細動)、本剤 2.4 mg 群 5 例 (胆石症 2 例、尿管結石症、急性心筋梗塞、虚血性大腸炎) の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (感覚消失 (日本人))、本剤 1.7 mg 群 3 例 (悪心、胆管腺癌 (以上、日本人))、

¹⁶⁾ 無作為割付け後から試験終了時 (治験実施医療機関が患者と最後にコンタクトを取れた日) までの期間の成績で評価

おくび/消化不良/上腹部痛/腹部膨満)、本剤 2.4 mg 群 5 例(悪心/体重減少/便秘、悪心/頭痛、虚血性大腸炎、嘔吐、尿管結石症/腎盂腎炎(以上、日本人))に認められ、本剤 1.7 mg 群 2 例(悪心、おくび/消化不良/上腹部痛/腹部膨満)、本剤 2.4 mg 群 4 例(悪心/体重減少/便秘、悪心/頭痛、虚血性大腸炎、尿管結石症)の事象は副作用と判断された。

抗本薬抗体について、投与開始後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、本剤群 1.7 mg 群 1.0% (1/100 例)、本剤 2.4 mg 群 3.0% (6/198 例)であり、いずれも中和抗体は陰性であった。

7.2 過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-3 : 4373 試験<2018 年 6 月～2020 年 4 月>)

日本人を含む過体重又は肥満症患者¹⁷⁾(目標被験者数 1950 例¹⁸⁾(プラセボ群 650 例、本剤 2.4 mg 群 1300 例))を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、「6.2.1.2 過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす 18 歳以上(日本人は 20 歳以上)の過体重又は肥満症患者とされた(①BMI が 27.0 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する又は BMI が 30.0 kg/m² 以上、②体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する)。なお、1 型又は 2 型糖尿病の既往歴のある患者、スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上の患者、肥満外科治療又は体重減少を目的とした医療機器による治療歴を有する患者又は試験期間中にこれらの治療の施行予定の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期(1 週間)、試験薬投与期(68 週間)、後観察期(7 週間)から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤¹⁴⁾2.4 mg を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与(自己注射)とされた。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg へ増量することとされた。なお、本剤 2.4 mg に忍容性のない被験者は、本剤 1.7 mg で投与を継続することが可能とされた。

無作為割付けされた 1961 例¹⁹⁾(プラセボ群 655 例(うち日本人 33 例)、本剤 2.4 mg 群 1306 例(うち日本人 67 例))全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 112 例(プラセボ群 46 例、本剤 2.4 mg 群 66 例)であり、中止理由は追跡不能 67 例(プラセボ群 28 例、本剤 2.4 mg 群 39 例(うち日本人 1 例))、被験者からの申し出 43 例(プラセボ群 17 例、本剤 2.4 mg 群 26 例)、死亡 2 例(プラセボ群 1 例、本剤 2.4 mg 群 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 15 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4 mg 群の優越性が示された。

17) 日本、米国、英国、アルゼンチン、カナダ、ドイツ、ロシア、ベルギー、ブルガリア、デンマーク、フィンランド、フランス、インド、メキシコ、ポーランド、台湾

18) 本剤 2.4 mg 群とプラセボ群の比較において、目標被験者数 1950 例とした場合、有意水準両側 5%の下で、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率±標準偏差を、本剤 2.4 mg 群で 12.5±11%、プラセボ群で 3±11%と仮定した場合の検出力は 99%超、投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合を本剤 2.4 mg 群で 76%、プラセボ群で 42%と仮定した場合の検出力は 99%超であり、階層的手順の 8 個の仮説全体での検出力は 99%超と算出された。なお、目標被験者数は安全性を評価可能な例数として設定された。

19) プラセボ群及び本剤 2.4 mg 群に 1 : 2 の比率で割り付けられた。

表 15 ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (4373 試験:FAS)

評価項目	全集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)
ベースラインの体重 (kg)	105.2±21.5 (655 例)	105.4±22.1 (1306 例)	87.9±12.6 (33 例)	83.4±13.4 (67 例)
投与 68 週時の体重 (kg)	101.9±22.0 (577 例)	89.0±22.7 (1212 例)	84.6±13.6 (33 例)	71.3±16.6 (66 例)
投与 68 週時の体重変化率 (%)	-2.8±6.5 (577 例)	-15.6±10.1 (1212 例)	-3.6±6.4 (33 例)	-15.2±9.8 (66 例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-12.44 ^{d)} [-13.37, -11.51]	—	-10.78 [-14.42, -7.15]
5%以上体重減少達成割合 ^{b)}	31.5 (182/577)	86.4 (1047/1212)	39.4 (13/33)	84.8 (56/66)
プラセボ群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	—	11.22 ^{d)} [8.88, 14.19]	—	8.36 [3.14, 22.21]

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)、—: 該当せず

a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析により算出

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

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰により算出

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

ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の推移は、図 2 のとおりであった。また、主な副次評価項目の結果は、表 16 及び表 17 のとおりであった。

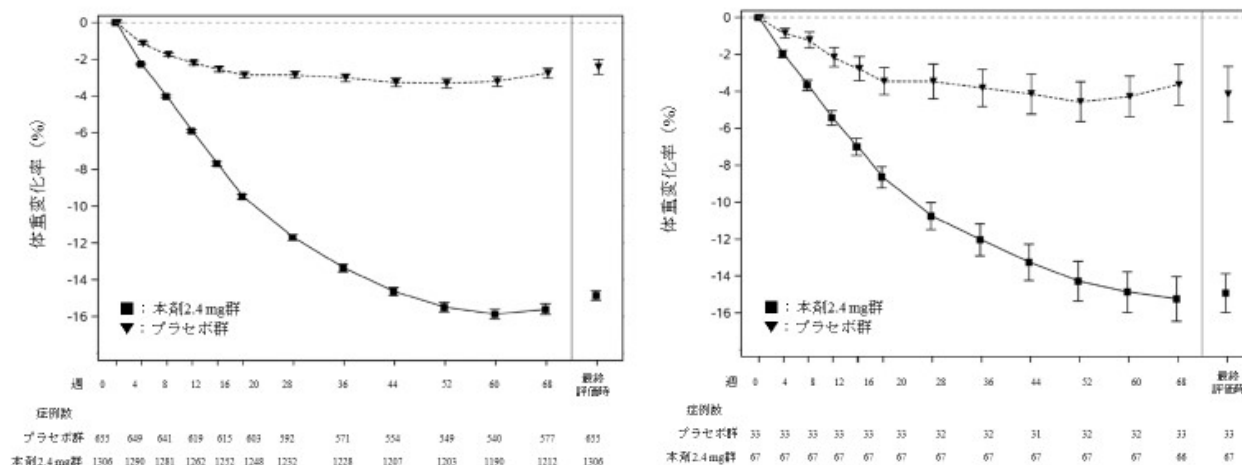


図 2 ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の推移 (左図: 全集団、右図: 日本人部分集団)
(平均値±標準誤差、4373 試験: FAS)

表 16 体重に関連する主な副次評価項目の結果 (4373 試験: FAS)

評価項目		全集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)
体重減少 達成割合 ^{a)}	10%以上	12.0 (69/577)	69.1 (838/1212)	18.2 (6/33)	69.7 (46/66)
	15%以上	4.9 (28/577)	50.5 (612/1212)	6.1 (2/33)	51.5 (34/66)
腹囲 ^{b)} (cm)	ベースライン	114.8±14.4 (655 例)	114.6±14.8 (1306 例)	103.7±8.6 (33 例)	102.6±9.2 (67 例)
	投与 68 週時 の変化量	-4.4±6.9 (575 例)	-14.1±9.6 (1210 例)	-3.7±5.0 (33 例)	-12.4±8.5 (66 例)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	38.0±6.5 (655 例)	37.8±6.7 (1306 例)	32.1±3.8 (33 例)	31.1±3.8 (67 例)
	投与 68 週時 の変化量	-1.0±2.5 (577 例)	-5.8±3.8 (1212 例)	-1.2±2.2 (33 例)	-4.7±3.0 (66 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、割合% (該当例数/評価例数)

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

b) 腹囲 (cm): 肋骨弓下縁と前腸骨稜上線の中点を通る腹囲を測定

表 17 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（4373 試験：FAS）

評価項目		全集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)
HbA1c (%)	ベースライン	5.7±0.3 (655 例)	5.7±0.3 (1306 例)	5.8±0.3 (33 例)	5.8±0.3 (67 例)
	投与 68 週時 の変化量	-0.2±0.3 (563 例)	-0.5±0.3 (1197 例)	-0.2±0.2 (33 例)	-0.6±0.2 (66 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	94.7±10.5 (649 例)	95.4±10.7 (1291 例)	99.5±7.7 (33 例)	100.1±9.3 (67 例)
	投与 68 週時 の変化量	-0.4±12.7 (557 例)	-9.2±10.9 (1175 例)	-2.2±8.1 (33 例)	-13.9±8.5 (65 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	127±14 (655 例)	126±14 (1306 例)	125±14 (33 例)	127±13 (67 例)
	投与 68 週時 の変化量	-1±13 (574 例)	-7±14 (1210 例)	-1±14 (33 例)	-9±13 (66 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	80±10 (655 例)	80±10 (1306 例)	77±12 (33 例)	81±11 (67 例)
	投与 68 週時 の変化量	-1±9 (574 例)	-3±9 (1210 例)	1±9 (33 例)	-3±11 (66 例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	195.8±39.0 (649 例)	193.4±38.7 (1301 例)	209.7±34.4 (33 例)	207.6±34.8 (67 例)
	投与 68 週時 の変化率 (%)	1.3±15.0 (561 例)	-2.6±14.8 (1196 例)	3.0±12.4 (33 例)	-8.7±9.8 (66 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	117.12±33.31 (649 例)	115.30±33.23 (1300 例)	123.36±27.89 (33 例)	123.40±32.29 (67 例)
	投与 68 週時 の変化率 (%)	4.5±26.2 (561 例)	0.0±28.0 (1194 例)	8.2±17.4 (33 例)	-10.4±16.5 (66 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	51.0±12.7 (648 例)	51.0±13.2 (1300 例)	54.4±12.4 (33 例)	54.4±12.8 (67 例)
	投与 68 週時 の変化率 (%)	3.0±15.5 (558 例)	6.6±17.2 (1192 例)	4.6±17.6 (33 例)	9.7±17.5 (66 例)
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	146.36±131.68 (649 例)	140.99±80.54 (1300 例)	165.05±87.94 (33 例)	157.70±92.21 (67 例)
	投与 68 週時 の変化率 (%)	-2.8±33.9 (561 例)	-17.5±32.1 (1194 例)	-9.4±36.9 (33 例)	-25.9±28.9 (66 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（4373 試験（全集団）：安全性解析対象集団）

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

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.22.1

表 19 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
（4373 試験（日本人部分集団）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (33 例)		本剤 2.4 mg 群 (67 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	90.9 (30)	27.3 (9)	88.1 (59)	52.2 (35)
上咽頭炎	33.3 (11)	0 (0)	35.8 (24)	0 (0)
悪心	6.1 (2)	3.0 (1)	19.4 (13)	19.4 (13)
便秘	9.1 (3)	6.1 (2)	16.4 (11)	11.9 (8)
下痢	12.1 (4)	3.0 (1)	13.4 (9)	7.5 (5)
嘔吐	3.0 (1)	0 (0)	10.4 (7)	6.0 (4)
頭痛	9.1 (3)	3.0 (1)	10.4 (7)	1.5 (1)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	9.0 (6)	7.5 (5)
胃腸炎	6.1 (2)	3.0 (1)	9.0 (6)	1.5 (1)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	7.5 (5)	7.5 (5)
インフルエンザ	6.1 (2)	0 (0)	7.5 (5)	0 (0)
上気道の炎症	12.1 (4)	0 (0)	7.5 (5)	0 (0)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	6.0 (4)	1.5 (1)
咽頭炎	6.1 (2)	0 (0)	4.5 (3)	0 (0)
背部痛	15.2 (5)	0 (0)	3.0 (2)	0 (0)
齲歯	18.2 (6)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
偶発的過量投与	6.1 (2)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.1 (2)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
変形性関節症	6.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.22.1

死亡例¹⁶⁾は、プラセボ群 1 例（神経膠芽細胞腫/敗血症/誤嚥性肺炎）、本剤 2.4 mg 群 1 例（死亡）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.4%（42/655 例）、本剤 2.4 mg 群 9.8%（128/1306 例）に認められ、プラセボ群 4 例（体重増加、過敏症、胆石症、トキソプラズマ症）、本剤 2.4 mg 群 27 例（胃腸炎 4 例、急性胆嚢炎 2 例、心房頻脈、胆嚢炎、

下痢/嘔吐、尿路結石、胆管結石、リパーゼ増加、腎盂腎炎、高トランスアミナーゼ血症、下腹部痛/嘔吐/胆石症、裂孔ヘルニア、嘔吐、消化管間質性腫瘍、回転性めまい、腹痛、虚血性大腸炎（日本人）、胆石症、大腸穿孔/便秘、悪心/嘔吐/大腸炎/急性膵炎、非心臓性胸痛、細菌性大腸炎、小腸炎）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.1%（20/655 例）、本剤 2.4 mg 群 7.0%（92/1306 例）に認められ、プラセボ群 8 例（上腹部痛、悪心、大腸炎、リンパ節症、蕁麻疹（日本人）、自殺念慮、激越、腹部不快感）、本剤 2.4 mg 群 77 例（悪心 13 例、嘔吐 8 例、下痢 4 例、便秘 3 例、消化不良 3 例、食欲減退 3 例（うち日本人 1 例）、上腹部痛 3 例、おくび 2 例、胃排出不全 2 例、悪心/嘔吐 2 例、無力症 2 例、脱毛症 2 例、易刺激性、注射に伴う反応、リパーゼ増加/胆石症、悪心/下痢/嘔吐、下痢/腹痛、頭痛/下痢/悪心/上腹部痛/抑うつ気分/視力障害、片頭痛/嘔吐、肝酵素上昇、発疹、裂孔ヘルニア、下痢/腹部膨満、胃腸炎/胃炎/悪心、胃腸炎、本態性高血圧症、虚血性大腸炎（日本人）、筋痙縮/筋力低下、回転性めまい、うつ病、不安、胆石症、嗜眠、胃食道逆流性疾患、大腸穿孔、悪心/胃炎、悪心/嘔吐/上腹部痛/下痢、悪心/上腹部痛/便秘、悪心/嘔吐/大腸炎/急性膵炎、疲労、味覚不全/嘔吐、腹部不快感）の事象は副作用と判断された。

抗本薬抗体について、投与開始後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、本剤 2.4 mg 群 2.9%（38/1304 例）であり、中和抗体はいずれも陰性であった。

7.3 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-4 : 4374 試験<2018 年 6 月～2020 年 5 月>）

2 型糖尿病を有する日本人を含む過体重又は肥満症患者²⁰⁾（目標被験者数 1200 例²¹⁾（プラセボ群、本剤 1.0 mg 群、本剤 2.4 mg 群：各 400 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1.3 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、①～③の基準を満たす 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の過体重又は肥満症患者とされた（①BMI が 27.0 kg/m² 以上、②スクリーニング時の 180 日以上前に 2 型糖尿病²²⁾と診断され、HbA1c が 7.0～10.0%、③体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する）。なお、肥満外科治療又は体重減少を目的とした医療機器による治療歴を有する患者又は試験期間中にこれらの治療の施行予定の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（1 週間）、試験薬投与期（68 週間）、後観察期（7 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1.0 mg 又は本剤 2.4 mg¹⁴⁾を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、本剤 1.0 mg 群では 4 週間間隔で 0.5 及び 1.0 mg へ増量し、本剤 2.4 mg 群では 4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg へ増量することとされた。

²⁰⁾ 日本、米国、英国、アルゼンチン、カナダ、ドイツ、ギリシャ、インド、ロシア、南アフリカ、スペイン、アラブ首長国連邦

²¹⁾ 本剤 2.4 mg 群とプラセボ群の比較において、目標被験者数 1200 例とした場合、有意水準両側 5%の下で、主要評価項目であるベアスラインから投与 68 週時までの体重変化率±標準偏差を、本剤 2.4 mg 群で 10.2±11%、プラセボ群で 1.7±11%と仮定した場合の検出力は 99%超、投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合を本剤 2.4 mg 群で 69%、プラセボ群で 37%と仮定した場合の検出力は 99%超であり、階層的手順の 10 個の仮説全体での検出力は 94%と算出された。なお、目標被験者数は安全性を評価可能な例数として設定された。

²²⁾ 食事療法及び運動療法のみ実施中の患者の他、メトホルミン、SU 薬、SGLT2 阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた 3 剤までの併用療法によりスクリーニング時の 90 日以上前から安定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。

なお、本剤 1.0 mg 群及び本剤 2.4 mg 群のそれぞれにおいて、本剤 1.0 又は 2.4 mg に忍容性のない被験者は、より低用量で投与を継続することが可能とされた。

無作為割付けされた 1210 例（プラセボ群 403 例（うち日本人 47 例）、本剤 1.0 mg 群 403 例（うち日本人 36 例）、本剤 2.4 mg 群 404 例（うち日本人 42 例））全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された 1207 例（プラセボ群 402 例（うち日本人 47 例）、本剤 1.0 mg 群 402 例（うち日本人 36 例）、本剤 2.4 mg 群 403 例（うち日本人 42 例））全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 46 例（プラセボ群 20 例、本剤 1.0 mg 群 13 例、本剤 2.4 mg 群 13 例）であり、中止理由は被験者からの申し出 27 例（プラセボ群 12 例、本剤 1.0 mg 群 10 例、本剤 2.4 mg 群 5 例）、追跡不能 16 例（プラセボ群 7 例、本剤 1.0 mg 群 2 例、本剤 2.4 mg 群 7 例）、死亡 3 例（プラセボ群 1 例、本剤 1.0 mg 群 1 例、本剤 2.4 mg 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 20 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4 mg 群の優越性が示された。

表 20 ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合 (4374 試験:FAS)

評価項目	全集団			日本人部分集団		
	プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)	プラセボ群 (47 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	本剤 2.4 mg 群 (42 例)
ベースラインの体重 (kg)	100.5±20.9 (403 例)	99.0±21.1 (403 例)	99.9±22.5 (404 例)	89.9±16.2 (47 例)	91.6±19.4 (36 例)	86.3±16.8 (42 例)
投与 68 週時の体重 (kg)	96.8±20.3 (376 例)	92.3±20.7 (380 例)	89.6±21.0 (388 例)	87.2±15.6 (47 例)	85.7±19.1 (36 例)	77.6±17.8 (42 例)
投与 68 週時の体重変化率 (%)	-3.3±5.5 (376 例)	-7.2±6.6 (380 例)	-9.9±8.0 (388 例)	-2.9±3.5 (47 例)	-6.3±6.4 (36 例)	-10.4±7.0 (42 例)
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	—	-6.21 ^{d)} [-7.28, -5.15]	—	—	-7.31 [-9.65, -4.96]
本剤 1.0 mg 群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	—	-2.65 [-3.66, -1.64]	—	—	-3.39 [-5.95, -0.82]
5%以上体重減少達成割合 ^{b)}	28.5 (107/376)	57.1 (217/380)	68.8 (267/388)	23.4 (11/47)	55.6 (20/36)	71.4 (30/42)
プラセボ群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	—	—	4.88 ^{d)} [3.58, 6.64]	—	—	8.59 [3.20, 23.04]
本剤 1.0 mg 群とのオッズ比 ^{c)} [95%信頼区間]	—	—	1.62 [1.21, 2.18]	—	—	1.70 [0.63, 4.59]

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、—：該当せず

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

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

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

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

ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の推移は、図 3 のとおりであった。また、主な副次評価項目の結果は、表 21 及び表 22 のとおりであった。

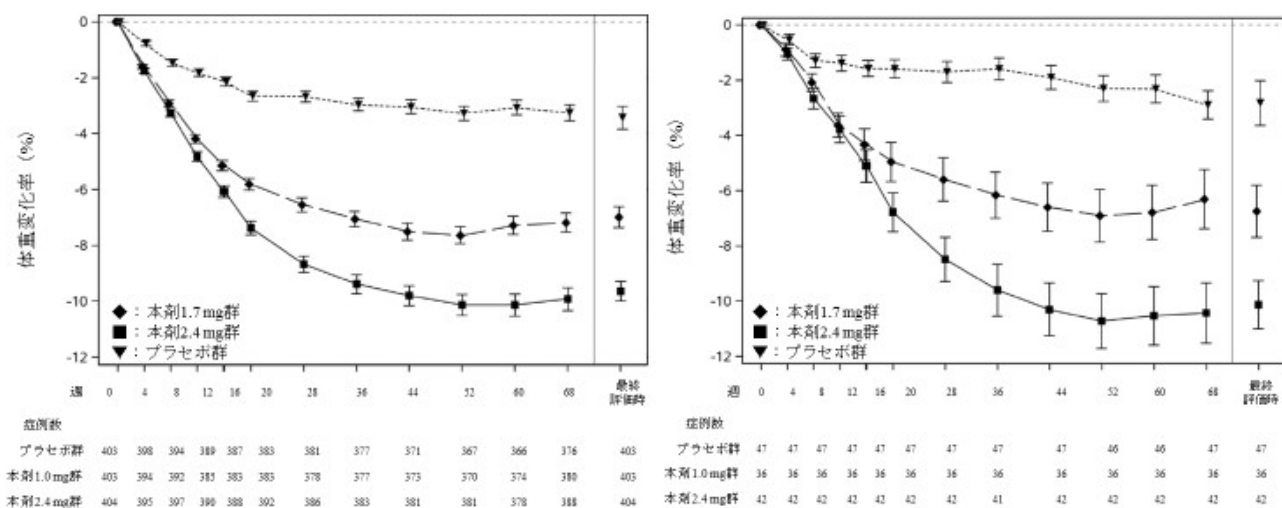


図3 ベースラインから投与68週までの体重変化率の推移（左図：全集団、右図：日本人部分集団）
（平均値±標準誤差、4374試験：FAS）

表21 体重に関連する主な副次評価項目の結果（4374試験：FAS）

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (403例)	本剤1.0 mg群 (403例)	本剤2.4 mg群 (404例)	プラセボ群 (47例)	本剤1.0 mg群 (36例)	本剤2.4 mg群 (42例)
体重減少 達成割合 ^{a)}	10%以上	8.2 (31/376)	28.7 (109/380)	45.6 (177/388)	4.3 (2/47)	16.7 (6/36)	42.9 (18/42)
	15%以上	3.2 (12/376)	13.7 (52/380)	25.8 (100/388)	0 (0/47)	11.1 (4/36)	26.2 (11/42)
腹囲 ^{b)} (cm)	ベースライン	115.5±13.9 (403例)	113.9±14.0 (403例)	114.5±14.3 (404例)	107.8±10.2 (47例)	107.1±12.7 (36例)	104.0±10.2 (42例)
	投与68週時 の変化量	-4.3±6.5 (375例)	-6.9±6.8 (380例)	-9.7±8.1 (387例)	-3.5±3.9 (47例)	-6.0±5.6 (36例)	-8.7±6.1 (42例)
BMI (kg/m ²)	ベースライン	35.9±6.5 (403例)	35.3±5.9 (403例)	35.9±6.4 (404例)	32.2±4.3 (47例)	32.7±6.2 (36例)	31.7±4.0 (42例)
	投与68週時 の変化量	-1.2±2.1 (376例)	-2.6±2.4 (380例)	-3.6±3.1 (388例)	-1.0±1.2 (47例)	-2.1±2.0 (36例)	-3.2±2.1 (42例)

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）

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

b) 腹囲（cm）：肋骨弓下縁と前腸骨稜上線の中点を通る腹囲を測定

表 22 血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（4374 試験：FAS）

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)	プラセボ群 (47 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	本剤 2.4 mg 群 (42 例)
HbA1c (%)	ベースライン	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (403 例)	8.1±0.8 (404 例)	7.9±0.8 (47 例)	8.2±0.6 (36 例)	8.0±0.6 (42 例)
	投与 68 週時 の変化量	-0.3±1.3 (374 例)	-1.5±1.1 (376 例)	-1.7±1.2 (381 例)	-0.3±1.0 (47 例)	-1.9±0.9 (36 例)	-2.0±0.7 (42 例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	157.9±42.1 (400 例)	155.7±41.5 (395 例)	152.7±40.9 (396 例)	140.5±25.0 (47 例)	148.5±23.2 (36 例)	144.1±27.5 (42 例)
	投与 68 週時 の変化量	-2.3±53.1 (370 例)	-36.5±45.1 (367 例)	-37.9±45.9 (375 例)	-2.3±32.7 (47 例)	-40.6±28.3 (36 例)	-41.9±24.8 (42 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	130±13 (403 例)	130±14 (403 例)	130±13 (404 例)	131±11 (47 例)	129±15 (36 例)	132±12 (42 例)
	投与 68 週時 の変化量	0±15 (376 例)	-3±15 (379 例)	-4±14 (387 例)	-3±14 (47 例)	-6±16 (36 例)	-5±13 (42 例)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	80±9 (403 例)	80±9 (403 例)	80±9 (404 例)	82±11 (47 例)	81±9 (36 例)	81±10 (42 例)
	投与 68 週時 の変化量	-1±9 (376 例)	-1±9 (379 例)	-2±9 (387 例)	-1±8 (47 例)	-2±9 (36 例)	-2±8 (42 例)
総コレステロール (mg/dL)	ベースライン	175.4±40.8 (402 例)	177.0±42.5 (399 例)	175.1±38.8 (402 例)	177.2±27.9 (47 例)	193.7±37.7 (36 例)	188.1±32.3 (42 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	1.8±19.0 (373 例)	-1.2±19.6 (372 例)	0.2±18.4 (380 例)	4.7±13.5 (47 例)	-4.3±12.3 (36 例)	-5.4±13.6 (42 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	95.87±33.35 (402 例)	96.60±35.90 (399 例)	95.87±33.23 (402 例)	98.14±24.13 (47 例)	111.03±33.16 (36 例)	102.22±28.29 (42 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	4.4±28.5 (373 例)	11.2±170.1 (372 例)	4.7±32.4 (380 例)	9.9±21.2 (47 例)	-0.6±20.8 (36 例)	-0.4±27.4 (42 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン	45.1±11.4 (402 例)	44.2±10.9 (399 例)	46.0±10.8 (402 例)	51.0±13.6 (47 例)	51.1±10.5 (36 例)	53.9±9.7 (42 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	5.1±16.3 (369 例)	7.1±18.2 (372 例)	8.2±17.0 (375 例)	3.7±11.2 (47 例)	2.1±13.7 (36 例)	5.5±16.4 (42 例)
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	181.70±105.21 (402 例)	196.74±136.93 (399 例)	177.67±111.72 (402 例)	150.56±83.24 (47 例)	161.71±69.01 (36 例)	163.08±94.93 (42 例)
	投与 68 週時の 変化率 (%)	1.7±57.3 (373 例)	-12.3±35.6 (372 例)	-14.0±40.5 (380 例)	-6.5±29.9 (47 例)	-20.8±26.9 (36 例)	-25.7±26.3 (42 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（4374 試験（全集団）：安全性解析対象集団）

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

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.22.1

表 24 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4374 試験 (日本人部分集団) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (47 例)		本剤 1.0 mg 群 (36 例)		本剤 2.4 mg 群 (42 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	80.9 (38)	36.2 (17)	91.7 (33)	55.6 (20)	83.3 (35)	52.4 (22)
上咽頭炎	42.6 (20)	0 (0)	41.7 (15)	0 (0)	52.4 (22)	0 (0)
便秘	4.3 (2)	2.1 (1)	13.9 (5)	11.1 (4)	31.0 (13)	26.2 (11)
下痢	25.5 (12)	17.0 (8)	11.1 (4)	11.1 (4)	14.3 (6)	4.8 (2)
糖尿病網膜症	6.4 (3)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	14.3 (6)	2.4 (1)
背部痛	4.3 (2)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	14.3 (6)	2.4 (1)
悪心	4.3 (2)	4.3 (2)	22.2 (8)	22.2 (8)	11.9 (5)	11.9 (5)
嘔吐	6.4 (3)	0 (0)	5.6 (2)	5.6 (2)	11.9 (5)	9.5 (4)
腹部不快感	4.3 (2)	4.3 (2)	13.9 (5)	13.9 (5)	9.5 (4)	9.5 (4)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	11.1 (4)	8.3 (3)	9.5 (4)	9.5 (4)
胃食道逆流性疾患	6.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (3)	2.4 (1)
胃腸炎	4.3 (2)	0 (0)	13.9 (5)	0 (0)	4.8 (2)	4.8 (2)
インフルエンザ	12.8 (6)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)
ドライアイ	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)
胆嚢ポリープ	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)
齲歯	6.4 (3)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)
関節痛	6.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)
頭痛	6.4 (3)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	2.4 (1)	2.4 (1)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)
胃ポリープ	4.3 (2)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)
偶発的過量投与	2.1 (1)	0 (0)	5.6 (2)	2.8 (1)	2.4 (1)	0 (0)
上気道感染	2.1 (1)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	2.1 (1)	2.1 (1)	5.6 (2)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)
筋痙攣	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
性器カンジダ症	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	8.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.22.1

死亡例¹⁶⁾は、プラセボ群 1 例 (肝細胞癌/肺塞栓症/呼吸不全)、本剤 1.0 mg 群 1 例 (心肺停止)、本剤 2.4 mg 群 1 例 (心筋梗塞) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 9.2% (37/402 例)、本剤 1.0 mg 群 7.7% (31/402 例)、本剤 2.4 mg 群 9.9% (40/403 例) に認められ、プラセボ群 3 例 (胃腸炎、憩室炎/結腸膿瘍/憩室穿孔、急性胆嚢炎)、本剤 1.0 mg 群 3 例 (腹痛/悪心/食欲減退/消化管間質性腫瘍/胃潰瘍、胆石症、下痢/胃腸炎/悪心/腹痛)、本剤 2.4 mg 群 10 例 (胃腸炎 2 例、心房細動、上室性頻脈、胃炎、小腸閉塞、ケトアシドーシス、慢性胆嚢炎、処置後出血、ウイルス感染/知覚過敏/脱水) の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.5% (14/402 例)、本剤 1.0 mg 群 5.0% (20/402 例)、本剤 2.4 mg 群 6.2% (25/403 例) に認められ、プラセボ群 9 例 (薬疹 2 例、発熱/消化不良/下痢、気分変化、腹部膨満、味覚消失、悪心/下痢/浮動性めまい、バレット食道、憩室炎)、本剤 1.0 mg 群 17 例 (悪心 4 例、嘔吐 2 例、胃食道逆流性疾患 2 例、糖尿病性網膜症、消化不良、疲労、便秘、悪心/腹部不快感、膵嚢胞、下痢、嘔吐/下痢、食欲減退)、本剤 2.4 mg 群 20 例 (悪心 6 例、悪心/嘔吐/下痢 3 例、そう痒性皮疹、胃炎、急性膵炎、疲労、嘔吐/頭痛/腹部膨満、浮動性めまい、下痢、嘔吐、腹部不快感、上腹部痛/筋痙攣、下腹部痛) の事象は副作用と判断された。

抗本薬抗体について、投与開始後に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合は、本剤 1.0 mg 群 1.0% (4/396 例) 及び本剤 2.4 mg 群 3.0% (12/401 例) であり、中和抗体はいずれも陰性であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は以下のように説明している。肥満は種々の健康障害を引き起こすことが知られており、心血管疾患や特定の種類のがん、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧等の発症に関わる危険因子とされ、さらに生活の質に影響を及ぼす身体機能の制限や心理的症状を来す。このような状況を踏まえ、WHO 等の主要な国際機関・団体は、肥満を疾患と定義している（Obesity 2019; 27: 7-9）。日本人は、欧米人と比較して BMI の高い（30 kg/m² 超）肥満者は少ないものの、軽度の肥満であっても肥満に起因する疾患の有病率は欧米と大きな差がない疾患も多く、日本人は軽度の肥満でも健康障害に繋がりと考えられること等から、本邦の肥満症診療ガイドラインでは、BMI 25 kg/m² 以上を「肥満」と定義し、「肥満」のうち種々の健康障害と関連し、医学的に減量を必要とする病態を「肥満症」と定義している。

肥満に対する治療について、5～10%の体重減少によって肥満に関連する合併症を改善することで、重要な健康上のベネフィットが得られるとの報告がある（Arch Intern Med 2009; 169: 1619-26、Ann Intern Med 1992; 116: 535-9 等）。治療は食事療法及び運動療法を基本とした生活習慣への介入から開始されるが、体重減少の達成と維持が困難な場合が多いことから、海外の診療ガイドラインでは、生活習慣の改善で十分な肥満改善効果がみられない場合には、薬物療法を考慮するとされている（Obes Facts 2015; 8: 166-74、J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 342-62）。海外では、リパーゼ阻害薬（Orlistat）、中枢性食欲抑制薬（Naltrexone/Bupropion 等）、GLP-1 受容体作動薬（Liraglutide）等が用いられている。本邦の肥満症診療ガイドラインにおいても、食事療法、運動療法及び行動療法からなる生活習慣の改善では十分な効果がみられない場合に薬物療法を考慮するとされているが、本邦で肥満症治療薬として承認されているマジンドール製剤（サノレックス錠）は、BMI 35 kg/m² 以上の肥満症患者のみが投与対象であり、短期間の使用に限定されている。本邦における他の治療選択肢として外科療法もあるが、その適応は内科的治療で効果不十分な BMI 35kg/m² 以上の肥満症患者で、糖尿病、高血圧、脂質異常症等を合併する場合等であり、施設基準・医師要件等から実施施設も限られている。したがって、肥満症に対する薬物治療の新たな選択肢が求められている。

本剤の臨床試験において、本剤投与により臨床的に意味のある体重減少が示され、血糖、血圧及び脂質パラメータの改善が認められた。また、安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同様であった。以上より、本剤は、肥満症治療におけるアンメットメディカルニーズに対応し、肥満症患者に対する治療薬として有用であると考ええる。

機構は、以下のように考える。生活習慣の改善だけでは十分な減量効果が得られない肥満症患者に対して、治療選択肢として新たな薬物療法が国内の臨床現場で求められていることは理解できる。3 つの国際共同第 III 相試験において、本剤の体重減少効果は示され、血糖、血圧及び脂質パラメータの改善効果も期待できる結果が得られており（「7.R.2 有効性について」の項を参照）、また、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。以上を踏まえると、本剤は高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症に対する治療薬となり得る。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 体重減少効果について

申請者は、以下のように説明している。高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした 4382 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、プラセボ群に対する本剤 2.4 mg 群

の優越性が示され、本剤 1.7 mg 群もプラセボ群を上回る傾向が認められた（表 10）。また、過体重又は肥満症患者を対象とした 4373 試験及び 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者を対象とした 4374 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5% 以上の体重減少を達成した被験者の割合について、いずれの試験もプラセボ群に対する本剤 2.4 mg 群の優越性が示され、4374 試験の本剤 2.4 mg 群では本剤 1.0 mg 群を上回る傾向が認められた（表 15 及び表 20）。

体重に関連する主な副次評価項目について、国際共同第 III 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）のいずれの試験も本剤 2.4 mg 群ではプラセボ群と比較して体重減少達成割合が高く、腹囲及び BMI の減少が認められた（表 11、表 16 及び表 21）。また、本剤 1.0 mg 群（4374 試験）及び本剤 1.7 mg 群（4382 試験）と比較して、本剤 2.4 mg 群では体重減少達成割合が高く、腹囲及び BMI の減少の程度は大きかった。内臓脂肪面積に対する効果は 4382 試験の日本人部分集団で検討され、内臓脂肪面積の減少の程度は、プラセボ群と比較して本剤群で大きく、本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で大きかった（表 11）。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。外因性民族的要因について、食生活は日本人と欧米人で異なり、日本食では炭水化物の割合が高いとされるが、最近 10 年間では日本人と欧米人における食生活は同様となりつつある。国内外ともに BMI の値に基づき「肥満」が定義され、生活習慣の改善で十分な肥満改善効果がみられない場合、その補助として薬物療法の開始を考慮することは、国内外で共通している。薬物療法の対象となる患者集団は、食事療法や運動療法での減量を達成できなかった場合で、BMI 及び肥満に関連する合併症により定義されることも国内外で共通している。したがって、肥満の診断及び薬物治療の対象となる患者選択に用いる BMI の値並びに薬物治療の選択肢に国内外で違いはみられるものの、薬物治療に対する考え方は国内外で共通している。内因性民族的要因について、肥満に関連する合併症等のリスクは BMI の増加に伴って増大することが知られており、国内外で差はないと考えられる。本剤の薬物動態について、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められているが、その要因の一つは体重の違いにあると考えられた（「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）。

国際共同第 III 相試験におけるベースラインの被験者背景は、表 25～表 27 のとおりであった。4382 試験では、大部分が日本人被験者であり、全集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。4373 試験では、全集団と比較して日本人部分集団で女性の割合、並びに BMI 及び体重の平均値が低く、高血圧を有する被験者の割合及び脂質異常症を有する被験者の割合が高かった。4374 試験では、全集団と比較して日本人部分集団で、女性の割合並びに BMI 及び体重の平均値が低かった。

表 25 ベースラインの被験者背景 (4382 試験、日本人部分集団及び全集団 : FAS)

項目		日本人部分集団 (360 例)			全集団 (401 例)		
		プラセボ群 (89 例)	本剤 1.7 mg 群 (92 例)	本剤 2.4 mg 群 (179 例)	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
年齢 (歳)		51±8	52±10	53±11	50±9	51±10	52±12
性別 ^{a)}	男性	77.5 (69)	63.0 (58)	55.9 (100)	74.3 (75)	63.4 (64)	57.3 (114)
	女性	22.5 (20)	37.0 (34)	44.1 (79)	25.7 (26)	36.6 (37)	42.7 (85)
体重 (kg)		90.1±14.2	85.1±11.5	85.8±15.9	90.2±15.1	86.1±11.9	86.9±16.5
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	32.0±4.3	31.5±3.8	31.9±4.7	31.9±4.2	31.6±3.7	32.0±4.6
	30 未満 ^{a)}	34.8 (31)	47.8 (44)	45.3 (81)	37.6 (38)	45.5 (46)	43.2 (86)
	30 以上 35 未満 ^{a)}	47.2 (42)	33.7 (31)	36.3 (65)	43.6 (44)	35.6 (36)	37.7 (75)
	35 以上 40 未満 ^{a)}	11.2 (10)	16.3 (15)	10.1 (18)	11.9 (12)	16.8 (17)	10.6 (21)
	40 以上 ^{a)}	6.7 (6)	2.2 (2)	8.4 (15)	6.9 (7)	2.0 (2)	8.5 (17)
HbA1c (%)		6.4±1.1	6.4±1.2	6.5±1.3	6.4±1.1	6.4±1.1	6.4±1.2
糖尿病 ^{a)}	あり	28.1 (25)	27.2 (25)	27.4 (49)	24.8 (25)	24.8 (25)	24.6 (49)
	なし	71.9 (64)	72.8 (67)	72.6 (130)	75.2 (76)	75.2 (76)	75.4 (150)
高血圧 ^{a)}	あり	75.3 (67)	73.9 (68)	79.3 (142)	72.3 (73)	73.3 (74)	76.4 (152)
	なし	24.7 (22)	26.1 (24)	20.7 (37)	27.7 (28)	26.7 (27)	23.6 (47)
脂質異常症 ^{a)}	あり	80.9 (72)	87.0 (80)	90.5 (162)	79.2 (80)	87.1 (88)	89.4 (178)
	なし	19.1 (17)	13.0 (12)	9.5 (17)	20.8 (21)	12.9 (13)	10.6 (21)

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

表 26 ベースラインの被験者背景 (4373 試験、日本人部分集団及び全集団 : FAS)

項目		日本人部分集団 (100 例)		全集団 (1961 例)	
		プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)
年齢 (歳)		52±8	51±11	47±12	46±13
性別 ^{a)}	男性	57.6 (19)	52.2 (35)	24.0 (157)	26.9 (351)
	女性	42.4 (14)	47.8 (32)	76.0 (498)	73.1 (955)
体重 (kg)		87.9±12.6	83.4±13.4	105.2±21.5	105.4±22.1
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	32.1±3.8	31.1±3.8	38.0±6.5	37.8±6.7
	30 未満 ^{a)}	33.3 (11)	46.3 (31)	5.5 (36)	6.2 (81)
	30 以上 35 未満 ^{a)}	48.5 (16)	41.8 (28)	31.6 (207)	33.4 (436)
	35 以上 40 未満 ^{a)}	15.2 (5)	9.0 (6)	31.8 (208)	31.1 (406)
	40 以上 ^{a)}	3.0 (1)	3.0 (2)	31.1 (204)	29.3 (383)
高血圧 ^{a)}	あり	51.5 (17)	53.7 (36)	35.7 (234)	36.1 (472)
	なし	48.5 (16)	46.3 (31)	63.8 (418)	63.2 (825)
	不明	0 (0)	0 (0)	0.5 (3)	0.7 (9)
脂質異常症 ^{a)}	あり	75.8 (25)	74.6 (50)	34.5 (226)	38.2 (499)
	なし	24.2 (8)	25.4 (17)	64.6 (423)	60.0 (784)
	不明	0 (0)	0 (0)	0.9 (6)	1.8 (23)

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

表 27 ベースラインの被験者背景 (4374 試験、日本人部分集団及び全集団 : FAS)

項目		日本人部分集団 (125 例)			全集団 (1210 例)		
		プラセボ群 (47 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	本剤 2.4 mg 群 (42 例)	プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)
年齢 (歳)		51±9	52±10	55±11	55±11	56±10	55±11
性別 ^{a)}	男性	68.1 (32)	66.7 (24)	57.1 (24)	52.9 (213)	49.6 (200)	44.8 (181)
	女性	31.9 (15)	33.3 (12)	42.9 (18)	47.1 (190)	50.4 (203)	55.2 (223)
体重 (kg)		89.9±16.2	91.6±19.4	86.3±16.8	100.5±20.9	99.0±21.1	99.9±22.5
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	32.2±4.3	32.7±6.2	31.7±4.0	35.9±6.5	35.3±5.9	35.9±6.4
	30 未満 ^{a)}	42.6 (20)	36.1 (13)	40.5 (17)	19.1 (77)	16.4 (66)	16.8 (68)
	30 以上 35 未満 ^{a)}	36.2 (17)	44.4 (16)	38.1 (16)	33.5 (135)	40.4 (163)	34.7 (140)
	35 以上 40 未満 ^{a)}	12.8 (6)	8.3 (3)	16.7 (7)	24.1 (97)	24.8 (100)	25.5 (103)
	40 以上 ^{a)}	8.5 (4)	11.1 (4)	4.8 (2)	23.3 (94)	18.4 (74)	23.0 (93)
HbA1c (%)		7.9±0.8	8.2±0.6	8.0±0.6	8.1±0.8	8.1±0.8	8.1±0.8
高血圧 ^{a)}	あり	63.8 (30)	69.4 (25)	76.2 (32)	71.2 (287)	70.7 (285)	68.3 (276)
	なし	36.2 (17)	30.6 (11)	23.8 (10)	28.5 (115)	28.5 (115)	31.4 (127)
	不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.7 (3)	0.2 (1)
脂質異常症 ^{a)}	あり	83.0 (39)	77.8 (28)	85.7 (36)	70.5 (284)	68.7 (277)	65.6 (265)
	なし	17.0 (8)	22.2 (8)	14.3 (6)	28.5 (115)	29.8 (120)	34.2 (138)
	不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (4)	1.5 (6)	0.2 (1)

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、いずれの試験においても日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた（表 10、表 15 及び表 20）。

4373 及び 4374 試験の日本人部分集団と全集団で違いが認められた被験者背景について、部分集団別のベースラインから投与 68 週時までの体重変化率を検討した結果、一部の部分集団の被験者数は非常に少なく検討に限界はあるが、背景因子によらず部分集団間で大きな違いは認められなかった（表 28 及び表 29）。

表 28 被験者背景の違いによるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の比較
(4373 試験、日本人部分集団及び全集団：FAS)

項目		日本人部分集団		全集団	
		プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)
性別	男性	-2.5±5.1 (19 例)	-10.8±7.9 (35 例)	-3.2±6.5 (146 例)	-11.7±8.0 (327 例)
	女性	-5.2±7.7 (14 例)	-20.3±9.5 (31 例)	-2.6±6.5 (431 例)	-17.0±10.4 (885 例)
体重 (kg)	90 未満	-1.8±4.6 (19 例)	-16.4±10.5 (49 例)	-2.5±5.7 (148 例)	-16.7±10.1 (318 例)
	90 以上 100 未満	-7.8±6.7 (10 例)	-13.1±6.8 (13 例)	-3.4±6.1 (130 例)	-17.1±11.2 (260 例)
	100 以上 115 未満	-5.0±8.4 (3 例)	-10.3±6.1 (3 例)	-2.1±6.6 (148 例)	-15.9±9.7 (299 例)
	115 以上	7.7 (1 例)	-2.8 (1 例)	-3.1±7.3 (151 例)	-13.1±9.0 (335 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-3.7±5.0 (11 例)	-16.1±9.1 (30 例)	-3.2±6.8 (33 例)	-15.1±10.3 (78 例)
	30 以上 35 未満	-2.5±5.5 (16 例)	-15.9±10.9 (28 例)	-2.6±6.0 (192 例)	-16.8±10.1 (413 例)
	35 以上 40 未満	-4.9±10.4 (5 例)	-8.9±5.9 (6 例)	-3.2±6.6 (181 例)	-15.3±10.5 (375 例)
	40 以上	-15.2 (1 例)	-11.6±12.4 (2 例)	-2.4±6.8 (171 例)	-14.6±9.4 (346 例)
高血圧	あり	-5.4±6.9 (17 例)	-13.8±10.1 (35 例)	-2.8±6.4 (209 例)	-14.9±9.2 (445 例)
	なし	-1.8±5.5 (16 例)	-16.9±9.4 (31 例)	-2.7±6.6 (368 例)	-16.0±10.6 (767 例)
脂質異常症	あり	-4.8±6.9 (25 例)	-15.4±9.1 (49 例)	-2.5±5.7 (202 例)	-15.3±9.7 (477 例)
	なし	-0.1±2.2 (8 例)	-14.8±11.9 (17 例)	-2.9±6.9 (375 例)	-15.8±10.3 (735 例)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）

表 29 被験者背景の違いによるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率の比較
(4374 試験、日本人部分集団及び全集団：FAS)

項目		日本人部分集団			全集団		
		プラセボ群 (47 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	本剤 2.4 mg 群 (42 例)	プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)
性別	男性	-2.8±3.7 (32 例)	-6.0±6.2 (24 例)	-9.6±6.9 (24 例)	-3.2±5.8 (200 例)	-5.5±5.2 (189 例)	-8.3±7.1 (172 例)
	女性	-3.1±3.4 (15 例)	-7.0±7.0 (12 例)	-11.6±7.3 (18 例)	-3.3±5.3 (176 例)	-8.8±7.4 (191 例)	-11.2±8.4 (216 例)
体重 (kg)	90 未満	-3.0±3.5 (26 例)	-5.2±7.1 (19 例)	-11.8±8.0 (23 例)	-3.0±4.0 (133 例)	-6.6±6.3 (140 例)	-10.0±7.9 (142 例)
	90 以上 100 未満	-1.4±1.3 (7 例)	-9.2±6.4 (10 例)	-8.5±4.5 (13 例)	-2.0±6.0 (73 例)	-7.7±6.7 (80 例)	-8.9±7.9 (76 例)
	100 以上 115 未満	-3.2±4.5 (11 例)	-5.5±3.2 (5 例)	-12.5±7.4 (4 例)	-3.1±4.7 (89 例)	-9.1±7.5 (76 例)	-10.6±8.7 (87 例)
	115 以上	-3.9±4.6 (3 例)	-3.9±0.3 (2 例)	-3.1±1.6 (2 例)	-4.9±7.5 (81 例)	-6.0±5.8 (84 例)	-10.1±7.6 (83 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-2.2±3.0 (20 例)	-3.5±5.8 (13 例)	-12.2±7.3 (17 例)	-3.0±4.1 (71 例)	-5.0±6.0 (59 例)	-10.1±7.6 (68 例)
	30 以上 35 未満	-3.5±4.1 (17 例)	-9.3±7.0 (16 例)	-10.1±7.9 (16 例)	-2.5±5.6 (129 例)	-7.3±6.2 (153 例)	-8.7±8.0 (131 例)
	35 以上 40 未満	-1.5±1.6 (6 例)	-3.3±2.6 (3 例)	-7.0±4.0 (7 例)	-3.3±5.9 (89 例)	-8.2±7.5 (96 例)	-10.0±7.9 (100 例)
	40 以上	-6.0±4.3 (4 例)	-5.7±2.2 (4 例)	-10.2±3.6 (2 例)	-4.5±5.9 (87 例)	-7.2±6.5 (72 例)	-11.4±8.2 (89 例)

単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）

4382 試験における性別、体重及び BMI 別のベースラインから投与 68 週時までの体重変化率は表 30 のとおりであり、4373 及び 4374 試験と同様に（表 28 及び表 29）、部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 30 性別、体重及び BMI 別のベースラインから投与 68 週時までの体重変化率（4382 試験：FAS）

項目		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
性別	男性	-2.3±6.2 (74 例)	-7.9±6.3 (61 例)	-11.0±7.5 (108 例)
	女性	-0.8±5.1 (26 例)	-13.2±8.8 (37 例)	-16.4±8.9 (85 例)
体重 (kg)	80 未満	-2.6±6.6 (24 例)	-13.3±9.8 (32 例)	-15.0±8.6 (72 例)
	80 以上 90 未満	-0.3±4.4 (35 例)	-8.1±6.5 (34 例)	-12.4±8.4 (62 例)
	90 以上 100 未満	-3.0±4.8 (23 例)	-8.9±5.8 (17 例)	-13.3±9.6 (27 例)
	100 以上	-2.5±8.4 (18 例)	-8.1±5.4 (15 例)	-11.9±7.7 (32 例)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-1.0±5.5 (37 例)	-11.8±9.4 (44 例)	-13.1±8.7 (84 例)
	30 以上 35 未満	-2.5±4.9 (44 例)	-7.5±5.9 (35 例)	-13.9±8.4 (73 例)
	35 以上 40 未満	-2.0±10.9 (12 例)	-9.3±4.6 (17 例)	-14.3±9.6 (20 例)
	40 以上	-2.1±2.5 (7 例)	-16.2±8.3 (2 例)	-11.4±7.3 (16 例)

単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）

合併症別の有効性について、合併症別のベースラインから投与 68 週時までの体重変化率は、表 31 及び表 32 のとおりであった。糖代謝の状態別について、4382 試験の 2 型糖尿病を有する部分集団及び 2 型糖尿病を有する患者を対象とした 4374 試験では、4373 及び 4382 試験における糖尿病を有しない又は前糖尿病の部分集団と比較して体重減少作用の程度が小さかった。その要因として、2 型糖尿病を有する集団では、2 型糖尿病を有しない集団と比較して、本薬の曝露量が小さい傾向であったこと及び男性被験者の割合が高かったことが考えられた。また、2 型糖尿病の一般的な特徴として、血糖コントロールの改善によってカロリー排泄の減少や代謝の正常化によるエネルギー消費の減少により、糖代謝の状態が正常な場合と比べて 2 型糖尿病患者で体重減少が小さくなると考えられていること (Front Nutr 2016; 3: 56、Diabetes 1986; 35: 1-5)、GLP-1 受容体作動薬によるインスリン分泌促進作用はグルコース依存性であるため、2 型糖尿病患者では脂肪及び筋肉組織に対するインスリン増加の同化作用により、体重減少作用を妨げること (Drug Saf 2007; 30: 1127-42) が影響している可能性も考えられた。脂質異常症の有

無別について、4382 試験では、脂質異常症を有する部分集団と比べて、脂質異常症を有しない部分集団では体重変化率が小さかったが、4373 及び 4374 試験では同様の傾向は認められなかった。高血圧の有無別では、部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 31 合併症別のベースラインから投与 68 週時までの体重変化率 (4382 試験 : FAS)

項目		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
糖代謝の状態	正常	-2.5±7.5 (50 例)	-11.4±7.9 (53 例)	-14.1±8.1 (102 例)
	前糖尿病	-1.8±4.5 (25 例)	-10.7±7.7 (20 例)	-16.1±8.8 (42 例)
	糖尿病	-0.8±3.0 (25 例)	-6.2±6.5 (25 例)	-9.6±8.2 (49 例)
高血圧	あり	-2.0±5.1 (72 例)	-9.4±7.9 (74 例)	-13.0±8.4 (148 例)
	なし	-1.5±7.9 (28 例)	-11.5±7.4 (24 例)	-14.8±9.1 (45 例)
脂質異常症	あり	-1.6±6.1 (79 例)	-10.3±8.0 (85 例)	-13.7±8.7 (173 例)
	なし	-3.0±5.4 (21 例)	-7.7±5.4 (13 例)	-10.6±6.7 (20 例)

単位 : %, 平均値±標準偏差 (評価例数)

糖代謝の状態 : ADA の定義に基づき分類された

表 32 合併症別のベースラインから投与 68 週時までの体重変化率 (4373 及び 4374 試験 : FAS)

項目		4373 試験		4374 試験		
		プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)
糖代謝の状態	正常	-2.8±6.5 (341 例)	-16.7±10.5 (661 例)	—	—	—
	前糖尿病	-2.7±6.5 (236 例)	-14.3±9.4 (551 例)	—	—	—
	糖尿病	—	—	-3.3±5.5 (376 例)	-7.2±6.6 (380 例)	-9.9±8.0 (388 例)
高血圧	あり	-2.8±6.4 (209 例)	-14.9±9.2 (445 例)	-3.5±6.1 (266 例)	-7.7±6.9 (271 例)	-10.5±8.1 (264 例)
	なし	-2.7±6.6 (368 例)	-16.0±10.6 (767 例)	-2.8±4.0 (110 例)	-5.8±5.7 (109 例)	-8.6±7.7 (124 例)
脂質異常症	あり	-2.5±5.7 (202 例)	-15.3±9.7 (477 例)	-3.2±5.7 (268 例)	-7.8±6.6 (264 例)	-10.2±8.1 (257 例)
	なし	-2.9±6.9 (375 例)	-15.8±10.3 (735 例)	-3.5±5.1 (108 例)	-5.9±6.6 (116 例)	-9.5±7.8 (131 例)

単位 : %, 平均値±標準偏差 (評価例数)

糖代謝の状態 : ADA の定義に基づき分類された

機構は、以下のように考える。3 つの国際共同第 III 相試験において、いずれの試験も主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、プラセボ群に対する本剤 2.4 mg 群の優越性が示されている。また、体重に関連する副次評価項目についても、いずれの試験も本剤 2.4 mg 群ではプラセボ群と比較して体重減少達成割合が高く、腹囲及び BMI の減少等が認められている。日本人における有効性について、肥満の診断及び薬物治療の対象となる患者を BMI 及び肥満に関連する合併症により定義すること等は国内外で大きな違いはない。外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い要因の一つとして考えられた体重の違いも含め、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は小さく、主要評価項目である体重減少効果について、いずれの試験においても日本人部分集団と全集団で同様の傾向であることを確認した。以上の点等を踏まえると、臨床試験成績から本剤投与による体重減少効果は示されていると解釈して差し支えない。合併症の改善効果については、次項で引き続き検討する。

7.R.2.2 合併症の改善効果について

申請者は、以下のように説明している。本剤投与による合併症の改善効果について、国際共同第 III 相試験 (4382、4373 及び 4374 試験) のいずれの試験においても、4374 試験の LDL コレステロールを除

き、本剤 2.4 mg 群ではプラセボ群と比較してすべての血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められた（表 12、表 17 及び表 22）。血糖パラメータについて、本剤 2.4 mg 群と本剤 1.0 mg 群（4374 試験）及び本剤 1.7 mg 群（4382 試験）とで大きな違いは認められなかった。4382 試験において、本剤 2.4 mg 群と本剤 1.7 mg 群で血圧パラメータに大きな違いは認められなかったが、脂質パラメータの変化率の程度は本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で数値的に大きかった。これらの傾向は、4374 試験の LDL コレステロールを除き、日本人部分集団と全集団で同様であった。

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病に対する治療薬の変更状況は、表 33 及び表 34 のとおりであった。経口血糖降下薬について、4382 試験の 2 型糖尿病を有する部分集団及び 4374 試験でベースライン時と比較して投与 68 週時に減量していた被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、増量していた被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かった。降圧薬について、いずれの試験においても減量していた被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、4374 試験では本剤 1.0 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で高く、4382 試験では本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群が高かった。増量していた被験者の割合は 4374 試験を除きプラセボ群と比較して本剤群で低かった。脂質異常症治療薬について、いずれの試験においても減量又は増量した被験者の割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 33 投与 68 週時における合併症に対する治療薬の使用状況（4382 試験：FAS）

ベースライン時との比較		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
経口血糖降下薬	併用例 ^{a)}	100 (25/25) ^{b)}	84.0 (21/25) ^{b)}	79.6 (39/49) ^{b)}
	減量	0 (0/25) ^{b)}	8.0 (2/25) ^{b)}	18.4 (9/49) ^{b)}
	変更なし	72.0 (18/25) ^{b)}	76.0 (19/25) ^{b)}	55.1 (27/49) ^{b)}
	増量	28.0 (7/25) ^{b)}	0 (0/25) ^{b)}	6.1 (3/49) ^{b)}
降圧薬	併用例 ^{a)}	50.0 (50/100)	48.5 (48/99)	57.4 (112/195)
	減量	2.0 (2/100)	5.1 (5/99)	13.8 (27/195)
	変更なし	36.0 (36/100)	34.3 (34/99)	36.4 (71/195)
	増量	10.0 (10/100)	4.0 (4/99)	3.6 (7/195)
	中止	2.0 (2/100)	5.1 (5/99)	3.6 (7/195)
脂質異常症治療薬	併用例 ^{a)}	32.0 (32/100)	38.4 (38/99)	46.2 (90/195)
	減量	0 (0/100)	1.0 (1/99)	2.1 (4/195)
	変更なし	27.0 (27/100)	33.3 (33/99)	41.0 (80/195)
	増量	5.0 (5/100)	2.0 (2/99)	1.5 (3/195)
	中止	0 (0/100)	2.0 (2/99)	1.5 (3/195)

割合%（該当例数/評価例数）、a) ベースラインから投与 68 週時までの間に治療薬が使用された被験者、
b) 2 型糖尿病を有する被験者を対象に評価された（プラセボ群 25 例、本剤 1.7 mg 群 25 例、本剤 2.4 mg 群 49 例）

表 34 投与 68 週時における合併症に対する治療薬の使用状況（4373 及び 4374 試験：FAS）

ベースライン時との比較		4373 試験		4374 試験		
		プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)
経口血糖 降下薬	併用例 ^{a)}	—	—	95.3 (364/382)	95.9 (371/387)	94.9 (371/391)
	減量	—	—	6.8 (26/382)	24.0 (93/387)	27.1 (106/391)
	変更なし	—	—	65.2 (249/382)	66.7 (258/387)	63.2 (247/391)
	増量	—	—	23.0 (88/382)	4.9 (19/387)	4.6 (18/391)
降圧薬	併用例 ^{a)}	35.3 (205/580)	33.2 (405/1219)	68.6 (262/382)	69.8 (270/387)	64.7 (253/391)
	減量	1.7 (10/580)	4.6 (56/1219)	3.7 (14/382)	4.1 (16/387)	9.2 (36/391)
	変更なし	21.9 (127/580)	17.7 (216/1219)	50.5 (193/382)	49.4 (191/387)	40.9 (160/391)
	増量	7.8 (45/580)	4.0 (49/1219)	8.9 (34/382)	9.0 (35/387)	7.2 (28/391)
	中止	3.8 (22/580)	6.8 (83/1219)	5.5 (21/382)	7.2 (28/387)	7.4 (29/391)
脂質異常症 治療薬	併用例 ^{a)}	20.2 (117/580)	18.5 (226/1219)	60.7 (232/382)	60.2 (233/387)	58.6 (229/391)
	減量	1.0 (6/580)	0.8 (10/1219)	0.8 (3/382)	1.8 (7/387)	2.0 (8/391)
	変更なし	12.8 (74/580)	12.7 (155/1219)	50.8 (194/382)	45.5 (176/387)	45.5 (178/391)
	増量	4.0 (23/580)	1.8 (22/1219)	5.0 (19/382)	5.4 (21/387)	4.1 (16/391)
	中止	2.4 (14/580)	3.2 (39/1219)	4.2 (16/382)	7.5 (29/387)	6.9 (27/391)

割合%（該当例数/評価例数）、a) ベースラインから投与 68 週時までの間に治療薬が使用された被験者

合併症別の有効性について、ベースライン時の血糖、血圧及び脂質パラメータのカテゴリ別の血糖、血圧及び脂質パラメータの改善の程度は表 35 及び表 36 のとおりであった。4382 及び 4374 試験の LDL コレステロールを除き、いずれのパラメータも、ベースライン時に正常（HbA1c については 7.0%未満）であった部分集団と比較して、もう一方の部分集団の本剤群ではパラメータの改善の程度が大きかった。

表 35 被験者背景の違いによるベースラインから投与 68 週時までの血糖及び血圧パラメータの変化量
並びに脂質パラメータの変化率 (%) (4382 試験 : FAS)

項目	ベースライン時	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (101 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
HbA1c	7.0%以上	0.3±1.4 (25 例)	-2.1±0.7 (25 例)	-2.2±1.1 (48 例)
	7.0%未満	-0.1±0.3 (75 例)	-0.5±0.3 (73 例)	-0.5±0.3 (145 例)
収縮期血圧 (mmHg)	高値	-10.1±14.2 (47 例)	-13.0±14.3 (45 例)	-17.6±13.1 (83 例)
	正常	-0.3±14.2 (53 例)	-10.6±10.9 (53 例)	-5.9±13.6 (110 例)
拡張期血圧 (mmHg)	高値	-6.7±8.8 (47 例)	-5.0±8.3 (45 例)	-8.7±8.9 (83 例)
	正常	0.8±8.6 (53 例)	-4.4±10.6 (53 例)	-2.3±9.8 (110 例)
総コレステロール (mg/dL)	正常範囲外	-1.4±13.5 (60 例)	-7.0±16.8 (58 例)	-8.7±13.4 (105 例)
	正常	4.9±8.9 (40 例)	-4.6±15.0 (40 例)	-6.7±10.9 (88 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	正常範囲外	-5.9±20.7 (59 例)	-5.3±33.3 (58 例)	-9.9±23.1 (105 例)
	正常	1.8±13.8 (40 例)	-9.6±20.8 (40 例)	-14.0±16.4 (88 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	正常範囲外	6.2±14.9 (60 例)	10.5±18.2 (58 例)	10.4±18.4 (105 例)
	正常	8.5±10.3 (40 例)	4.4±18.0 (40 例)	8.5±12.4 (88 例)
トリグリセリド (mg/dL)	正常範囲外	12.2±42.5 (59 例)	-23.5±34.4 (58 例)	-21.2±43.2 (105 例)
	正常	15.0±42.6 (40 例)	4.1±72.4 (40 例)	-4.5±31.2 (88 例)

平均値±標準偏差

血圧パラメータの高値：収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のいずれかを満たす場合

脂質パラメータの正常範囲外：LDL コレステロール 140 mg/dL 以上、HDL コレステロール 40 mg/dL 未満又はトリグリセリド 150 mg/dL 以上のいずれかを満たす場合

表 36 被験者背景の違いによるベースラインから投与 68 週時までの血圧パラメータの変化量
並びに脂質パラメータの変化率 (%) (4373 及び 4374 試験 : FAS)

項目	ベース ライン時	4373 試験		4374 試験		
		プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (403 例)	本剤 1.0 mg 群 (403 例)	本剤 2.4 mg 群 (404 例)
収縮期血圧 (mmHg)	高値	-8.5±14.5 (147 例)	-13.9±16.0 (299 例)	-7.1±15.4 (117 例)	-9.7±16.5 (123 例)	-10.1±14.4 (117 例)
	正常	1.2±11.2 (427 例)	-4.1±12.0 (911 例)	3.2±13.5 (259 例)	-0.1±12.7 (256 例)	-1.3±12.8 (270 例)
拡張期血圧 (mmHg)	高値	-5.1±8.9 (147 例)	-7.5±9.7 (299 例)	-4.7±9.5 (117 例)	-2.9±10.0 (123 例)	-4.8±9.0 (117 例)
	正常	1.1±8.4 (427 例)	-1.6±8.9 (911 例)	0.9±8.3 (259 例)	0.4±9.0 (256 例)	-0.1±7.9 (270 例)
総コレステロール (mg/dL)	正常範囲外	-0.7±15.4 (295 例)	-3.4±16.4 (648 例)	0.8±19.9 (250 例)	-1.7±21.4 (254 例)	-1.1±18.7 (238 例)
	正常	3.4±14.4 (265 例)	-1.6±12.7 (547 例)	4.0±16.9 (123 例)	0.1±15.0 (118 例)	2.3±17.9 (142 例)
LDL コレステロール (mg/dL)	正常範囲外	3.5±29.3 (295 例)	-0.2±32.7 (648 例)	3.5±29.9 (250 例)	15.6±205.1 (254 例)	4.1±33.4 (238 例)
	正常	5.6±22.2 (265 例)	0.2±21.0 (546 例)	6.0±25.5 (123 例)	1.7±24.9 (118 例)	5.9±30.9 (142 例)
HDL コレステロール (mg/dL)	正常範囲外	4.5±16.2 (295 例)	10.4±18.1 (646 例)	6.9±17.2 (248 例)	9.3±19.6 (254 例)	10.4±17.6 (234 例)
	正常	1.2±14.4 (263 例)	2.2±14.9 (546 例)	1.5±13.6 (121 例)	2.3±13.6 (118 例)	4.6±15.3 (141 例)
トリグリセリド (mg/dL)	正常範囲外	-7.1±36.4 (295 例)	-21.9±34.5 (648 例)	-0.9±63.4 (250 例)	-15.0±36.1 (254 例)	-17.7±44.7 (238 例)
	正常	2.1±30.1 (265 例)	-12.3±28.1 (546 例)	7.1±42.1 (123 例)	-6.4±33.9 (118 例)	-7.9±31.4 (142 例)

平均値±標準偏差

血圧パラメータの高値：収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のいずれかを満たす場合

脂質パラメータの正常範囲外：LDL コレステロール 140 mg/dL 以上、HDL コレステロール 40 mg/dL 未満又はトリグリセリド 150 mg/dL 以上のいずれかを満たす場合

機構は、以下のように考える。3つの国際共同第 III 相試験において、本剤投与により血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められ、日本人部分集団でも同様に改善傾向が認められていることを確認した。また、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病に対する治療薬について、ベースライン時と比較して投与 68 週時にこれらの併用薬を増量した被験者の割合はプラセボ群と比較して同程度又は低く、経口血糖降下薬又は降圧薬を減量した被験者の割合はプラセボ群と比較して高かった。以上の点等を踏まえると、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者において、本剤投与による合併症（高血圧、脂質異常症及び 2 型糖尿病）の改善効果は期待できる。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）における有害事象の発現状況は、表 37～表 39 のとおりであった。死亡例¹⁶⁾は、4382 試験では認められず、4373 試験のプラセボ群 1 例（神経膠芽細胞腫/敗血症/誤嚥性肺炎）、本剤 2.4 mg 群 1 例（死亡）、4374 試験のプラセボ群 1 例（肝細胞癌/肺塞栓症/呼吸不全）、本剤 1.0 mg 群 1 例（心肺停止）、本剤 2.4 mg 群 1 例（心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団では、死亡例は認められなかった。いずれの試験においても、本剤群で最も高頻度に発現した有害事象は胃腸障害（SOC）であった。プラセボ群と比較して発現割合が高い事象は、胃腸障害（SOC）の他、頭痛、浮動性めまい、食欲減退等であった（表 13、表 14、表 18、表 19、表 23 及び表 24）。副作用の発現割合及び発現件数は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったが、多くの事象は胃腸障害（SOC）の事象であった。重篤な有害事象の発現割合は、4373 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、認められた事象の大部分は治験薬の因果関係は否定され、大部分の事象の転帰は回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で高く、この違いは主に胃腸障害の有害事象によるものと考えられた。高頻度で認められた胃腸障害（SOC）の事象は、4382 試験では悪心、便秘及び下痢、4373 試験では悪心、嘔吐、下痢、便秘及び上腹部痛、4374 試験では悪心、嘔吐及び下痢であった。認められた事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

本剤群の用量間の比較について、4382 試験では、本剤 1.7 mg 群と本剤 2.4 mg 群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。4374 試験では、有害事象、副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合並びに単位時間あたりの発現件数は、本剤 1.0 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で高かった。これらの違いは主に胃腸障害の有害事象によるものと考えられ、用量増加に伴い、胃腸障害の有害事象及び投与中止に至った胃腸障害の事象の増加が認められた。

日本人部分集団について、いずれの試験においても全集団の有害事象の発現状況と比べて異なる傾向は認められなかった。

表 37 有害事象の発現状況（4382 試験、日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団			全集団		
	プラセボ群 (89 例)	本剤 1.7 mg 群 (91 例)	本剤 2.4 mg 群 (179 例)	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
すべての有害事象	78.7 (70) [152.3]	81.3 (74) [259.2]	85.5 (153) [290.9]	79.2 (80) [165.7]	82.0 (82) [354.6]	85.9 (171) [303.3]
すべての副作用	20.2 (18) [21.6]	67.0 (61) [96.8]	53.1 (95) [119.4]	19.8 (20) [23.3]	68.0 (68) [184.3]	54.3 (108) [132.4]
重篤な有害事象	7.9 (7) [5.6]	4.4 (4) [3.2]	5.0 (9) [4.5]	6.9 (7) [4.9]	7.0 (7) [7.3]	5.0 (10) [4.4]
投与中止に至った有害事象	1.1 (1) [0.8]	2.2 (2) [1.6]	2.8 (5) [3.6]	1.0 (1) [0.7]	3.0 (3) [4.4]	2.5 (5) [3.3]
胃腸障害 (SOC)	28.1 (25)	63.7 (58)	58.7 (105)	29.7 (30)	64.0 (64)	59.3 (118)
低血糖 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{b)}	1.1 (1)	1.1 (1)	1.1 (2)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (2)
急性膵炎 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位反応 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	2.2 (4)	0 (0)	0 (0)	2.0 (4)
アレルギー反応 ^{e)}	7.9 (7)	9.9 (9)	8.9 (16)	8.9 (9)	11.0 (11)	9.0 (18)
心血管障害 ^{f)}	5.6 (5)	8.8 (8)	7.3 (13)	6.9 (7)	9.0 (9)	8.0 (16)
新生物に関連する事象 ^{g)}	3.4 (3)	6.6 (6)	5.0 (9)	4.0 (4)	8.0 (8)	5.0 (10)
精神障害 (SOC)	1.1 (1)	3.3 (3)	2.8 (5)	1.0 (1)	4.0 (4)	3.0 (6)

発現割合%（発現例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

a) 2 型糖尿病を有しない被験者における SMQ の低血糖（狭域）に該当する事象

b) SMQ の機能的、炎症性および胆石が関連する胆道系障害（狭域）、感染性胆道系障害（狭域）に該当する事象

c) SMQ の急性膵炎（狭域）、HLT の急性および慢性膵炎に該当する事象

d) HLT の投与部位反応 NEC、適用および滴下投与部位反応、注入部位反応、注射部位反応に該当する事象

e) SMQ のアナフィラキシー反応（狭域）、血管浮腫（狭域）、重症皮膚副作用（狭域）、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（狭域）、過敏症（狭域）に該当する事象

f) SMQ の中枢神経系血管障害、血管炎、虚血性心疾患、不整脈、心不全、筋症、塞栓および血栓、ショック、トルサード・ド・ポアント/QT 延長に該当する事象

g) SOC の良性、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）、SMQ の胆道新生物、悪性および詳細不明の乳房新生物、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性および詳細不明の肝新生物、悪性疾患、悪性リンパ腫、口腔咽頭の新生物、悪性および詳細不明の卵巣新生物、前癌状態、悪性および詳細不明の前立腺新生物、悪性および詳細不明の皮膚新生物、悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物に該当する事象

表 38 有害事象の発現状況（4373 試験、日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団		全集団	
	プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)
すべての有害事象	90.9 (30) [211.8]	88.1 (59) [273.8]	86.4 (566) [398.0]	89.7 (1171) [566.1]
すべての副作用	27.3 (9) [33.1]	52.2 (35) [90.9]	45.0 (295) [106.7]	70.9 (926) [284.2]
重篤な有害事象	6.1 (2) [4.4]	3.0 (2) [2.1]	6.4 (42) [6.4]	9.8 (128) [9.6]
投与中止に至った有害事象	3.0 (1) [2.2]	3.0 (2) [2.1]	3.1 (20) [2.8]	7.0 (92) [7.2]
胃腸障害 (SOC)	51.5 (17)	52.2 (35)	47.9 (314)	74.2 (969)
低血糖 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0.8 (5)	0.6 (8)
胆嚢に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	1.2 (8)	2.6 (34)
急性膵炎 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)
注射部位反応 ^{d)}	3.0 (1)	3.0 (2)	6.7 (44)	5.0 (65)
アレルギー反応 ^{e)}	3.0 (1)	10.4 (7)	8.2 (54)	7.4 (96)
心血管障害 ^{f)}	18.2 (6)	6.0 (4)	11.5 (75)	8.2 (107)
新生物に関連する事象 ^{g)}	0 (0)	4.5 (3)	7.5 (49)	7.1 (93)
精神障害 (SOC)	0 (0)	3.0 (2)	12.7 (83)	9.5 (124)

発現割合%（発現例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

a)～g) 表 37 の脚注 a)～g)

表 39 有害事象の発現状況（4374 試験、日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団			全集団		
	プラセボ群 (47 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	本剤 2.4 mg 群 (42 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)
すべての有害事象	80.9 (38) [267.5]	91.7 (33) [302.7]	83.3 (35) [349.9]	76.9 (309) [262.7]	81.8 (329) [350.9]	87.6 (353) [412.2]
すべての副作用	36.2 (17) [33.1]	55.6 (20) [77.7]	52.4 (22) [99.0]	32.1 (129) [51.1]	55.2 (222) [141.8]	63.8 (257) [185.7]
重篤な有害事象	10.6 (5) [10.5]	2.8 (1) [2.0]	7.1 (3) [6.8]	9.2 (37) [10.0]	7.7 (31) [10.0]	9.9 (40) [13.3]
投与中止に至った有害事象	2.1 (1) [1.5]	0 (0) [0]	2.4 (1) [1.7]	3.5 (14) [3.4]	5.0 (20) [4.3]	6.2 (25) [6.4]
胃腸障害 (SOC)	46.8 (22)	61.1 (22)	54.8 (23)	34.3 (138)	57.5 (231)	63.5 (256)
すべての低血糖 ^{a)}	0 (0)	5.6 (2)	21.4 (9)	8.5 (34)	18.7 (75)	21.6 (87)
胆嚢に関連する事象 ^{b)}	2.1 (1)	2.8 (1)	0 (0)	0.7 (3)	1.0 (4)	0.2 (1)
急性膵炎 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)
注射部位反応 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (10)	1.5 (6)	3.0 (12)
アレルギー反応 ^{e)}	8.5 (4)	8.3 (3)	9.5 (4)	4.5 (18)	5.5 (22)	6.5 (26)
心血管障害 ^{f)}	6.4 (3)	0 (0)	11.9 (5)	9.7 (39)	8.7 (35)	12.4 (50)
新生物に関連する事象 ^{g)}	10.6 (5)	13.9 (5)	16.7 (7)	7.0 (28)	7.2 (29)	5.2 (21)
精神障害 (SOC)	4.3 (2)	2.8 (1)	0 (0)	3.7 (15)	5.7 (23)	6.0 (24)

発現割合%（発現例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

a) ADA 2018 分類のレベル 1～3（レベル 1：血糖値が 70 mg/dL 未満かつ 54 mg/dL 以上の場合、レベル 2：血糖値が 54 mg/dL 未満の場合、レベル 3：第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合）

b)～g) 表 37 の脚注 b)～g)

4373 試験及び 4374 試験の日本人部分集団と全集団で違いが認められた被験者背景について、部分集団別の有害事象の発現状況を検討した結果、各投与群の部分集団間で大きな違いは認められなかった（表 40 及び表 41）。

表 40 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況の比較（4373 試験、日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団）

項目		日本人部分集団		全集団	
		プラセボ群 (33 例)	本剤 2.4 mg 群 (67 例)	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)
性別	男性	89.5 (17) [131.9]	85.7 (30) [168.6]	86.0 (135) [282.6]	86.9 (305) [440.8]
	女性	92.9 (13) [317.2]	90.6 (29) [390.8]	86.5 (431) [435.9]	90.7 (866) [613.1]
体重 (kg)	90 未満	84.2 (16) [228.6]	84.0 (42) [270.1]	79.6 (129) [375.9]	91.7 (311) [589.7]
	90 以上 100 未満	100 (10) [203.5]	100 (13) [301.5]	86.1 (130) [362.3]	86.9 (232) [530.4]
	100 以上 115 未満	100 (3) [163.5]	100 (3) [210.2]	91.4 (149) [430.3]	90.3 (299) [553.5]
	115 以上	100 (1) [140.2]	100 (1) [281.0]	88.3 (158) [419.0]	89.2 (329) [581.8]
BMI (kg/m ²)	30 未満	81.8 (9) [89.5]	83.9 (26) [252.4]	83.3 (30) [259.3]	86.4 (70) [410.9]
	30 以上 35 未満	93.8 (15) [283.9]	89.3 (25) [249.1]	82.1 (170) [371.1]	89.9 (392) [533.7]
	35 以上 40 未満	100 (5) [267.2]	100 (6) [305.0]	89.9 (187) [417.5]	91.6 (372) [587.4]
	40 以上	100 (1) [208.3]	100 (2) [843.7]	87.7 (179) [433.0]	88.0 (337) [614.4]
高血圧	あり	94.1 (16) [165.5]	80.6 (29) [213.7]	87.6 (205) [384.5]	90.5 (427) [510.2]
	なし	87.5 (14) [259.2]	96.8 (30) [341.7]	85.7 (361) [405.9]	89.2 (744) [599.0]
脂質異常症	あり	92.0 (23) [194.8]	88.0 (44) [260.2]	85.4 (193) [381.2]	90.2 (450) [525.0]
	なし	87.5 (7) [264.9]	88.2 (15) [315.9]	86.9 (373) [407.3]	89.3 (721) [592.5]

発現割合%（発現例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

表 41 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況の比較 (4374 試験、日本人部分集団及び全集団：安全性解析対象集団)

項目		日本人部分集団			全集団		
		プラセボ群 (47 例)	本剤 1.0 mg 群 (36 例)	本剤 2.4 mg 群 (42 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)
性別	男性	81.3 (26) [268.1]	87.5 (21) [307.9]	83.3 (20) [276.0]	75.0 (159) [223.4]	81.0 (162) [310.5]	82.3 (149) [374.5]
	女性	80.0 (12) [266.2]	100 (12) [292.8]	83.3 (15) [445.0]	78.9 (150) [305.2]	82.7 (167) [390.3]	91.9 (204) [442.1]
体重 (kg)	90 未満	73.1 (19) [212.9]	100 (19) [349.8]	87.0 (20) [383.6]	73.8 (104) [225.9]	84.7 (127) [331.1]	90.5 (133) [428.5]
	90 以上 100 未満	100 (7) [320.5]	70.0 (7) [245.7]	84.6 (11) [357.2]	76.9 (60) [248.7]	75.3 (64) [371.3]	83.1 (64) [381.5]
	100 以上 115 未満	90.9 (10) [357.3]	100 (5) [267.4]	75.0 (3) [210.4]	79.8 (75) [283.0]	81.5 (66) [351.0]	89.0 (81) [441.9]
	115 以上	66.7 (2) [282.8]	100 (2) [246.3]	50.0 (1) [208.3]	78.7 (70) [312.7]	83.7 (72) [364.3]	85.2 (75) [381.5]
BMI (kg/m ²)	30 未満	70.0 (14) [170.9]	92.3 (12) [321.0]	88.2 (15) [378.4]	71.4 (55) [212.7]	87.9 (58) [307.9]	91.2 (62) [436.0]
	30 以上 35 未満	88.2 (15) [363.4]	87.5 (14) [319.9]	87.5 (14) [346.7]	79.3 (107) [257.9]	81.0 (132) [336.5]	84.9 (118) [429.6]
	35 以上 40 未満	83.3 (5) [316.0]	100 (3) [327.0]	57.1 (4) [230.3]	78.4 (76) [269.6]	77.8 (77) [378.0]	86.4 (89) [370.4]
	40 以上	100 (4) [263.9]	100 (4) [158.9]	100 (2) [563.0]	76.3 (71) [302.6]	83.8 (62) [381.2]	90.3 (84) [417.1]

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

4382 試験における性別、体重及び BMI 別の有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、各投与群の部分集団間で有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 42 性別、体重及び BMI 別の有害事象の発現状況 (4382 試験：安全性解析対象集団)

項目		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
性別	男性	77.3 (58/75) [153.7]	79.7 (51/64) [356.0]	81.6 (93/114) [264.0]
	女性	84.6 (22/26) [199.7]	86.1 (31/36) [352.2]	91.8 (78/85) [353.9]
体重 (kg)	80 未満	79.2 (19/24) [156.8]	80.6 (25/31) [281.7]	87.7 (64/73) [324.8]
	80 以上 90 未満	80.6 (29/36) [187.0]	81.1 (30/37) [241.1]	85.7 (54/63) [295.8]
	90 以上 100 未満	69.6 (16/23) [161.9]	70.6 (12/17) [287.1]	82.1 (23/28) [228.7]
	100 以上	88.9 (16/18) [140.3]	100 (15/15) [863.8]	85.7 (30/35) [332.4]
BMI (kg/m ²)	30 未満	73.7 (28/38) [165.3]	78.3 (36/46) [227.1]	82.6 (71/86) [307.1]
	30 以上 35 未満	79.5 (35/44) [156.2]	82.9 (29/35) [515.5]	92.0 (69/75) [290.2]
	35 以上 40 未満	91.7 (11/12) [210.1]	88.2 (15/17) [345.9]	76.2 (16/21) [308.8]
	40 以上	85.7 (6/7) [150.5]	100 (2/2) [527.8]	88.2 (15/17) [335.7]

発現割合% (発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100 人・年)]

合併症別の安全性について、糖代謝の程度別及び高血圧又は脂質異常症の合併の有無別での有害事象の発現状況は表 43～表 45 のとおりであり、各合併症の部分集団間で一貫した傾向は認められなかった。

表 43 糖代謝の程度別の有害事象の発現状況 (4382 及び 4373 試験：安全性解析対象集団)

	糖代謝の 程度	4382 試験			4373 試験	
		プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)
すべての 有害事象	正常	78.4 (40/51) [193.5]	81.8 (45/55) [274.0]	87.7 (93/106) [295.2]	84.2 (330/392) [375.6]	89.8 (640/713) [561.4]
	前糖尿病	80.0 (20/25) [129.0]	75.0 (15/20) [722.4]	90.9 (40/44) [255.4]	89.7 (236/263) [431.3]	89.5 (531/593) [571.8]
	糖尿病	80.0 (20/25) [146.0]	88.0 (22/25) [247.6]	77.6 (38/49) [363.3]	—	—
重篤な有 害事象	正常	7.8 (4/51) [5.6]	9.1 (5/55) [6.7]	6.6 (7/106) [6.2]	4.6 (18/392) [3.8]	8.7 (62/713) [8.7]
	前糖尿病	4.0 (1/25) [2.9]	10.0 (2/20) [18.8]	2.3 (1/44) [1.6]	9.1 (24/263) [10.2]	11.1 (66/593) [10.7]
	糖尿病	8.0 (2/25) [5.6]	0 (0/25) [0]	4.1 (2/49) [2.9]	—	—
投与中止 に至った 有害事象	正常	0 (0/51) [0]	3.6 (2/55) [6.7]	3.8 (4/106) [4.1]	2.6 (10/392) [2.6]	6.7 (48/713) [6.5]
	前糖尿病	4.0 (1/25) [2.9]	5.0 (1/20) [3.8]	0 (0/44) [0]	3.8 (10/263) [3.0]	7.4 (44/593) [8.0]
	糖尿病	0 (0/25) [0]	0 (0/25) [0]	2.0 (1/49) [4.4]	—	—
胃腸障害 (SOC)	正常	35.3 (18/51) [40.7]	63.6 (35/55) [120.1]	57.5 (61/106) [127.0]	45.9 (180/392) [80.5]	74.9 (534/713) [253.6]
	前糖尿病	20.0 (5/25) [17.2]	70.0 (14/20) [519.3]	56.8 (25/44) [108.1]	51.0 (134/263) [101.8]	73.4 (435/593) [251.3]
	糖尿病	28.0 (7/25) [22.5]	60.0 (15/25) [81.6]	65.3 (32/49) [134.8]	—	—
低血糖 ^{a)}	正常	0 (0/51) [0]	0 (0/55) [0]	0 (0/106) [0]	1.0 (4/392) [1.0]	0.3 (2/713) [0.2]
	前糖尿病	0 (0/25) [0]	0 (0/20) [0]	0 (0/44) [0]	0.4 (1/263) [0.6]	1.0 (6/593) [1.7]

発現割合% (発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100 人・年)]、—: 該当被験者なし
糖代謝の状態: ADA の定義に基づき分類された

a) 4373 試験及び 4382 試験の 2 型糖尿病を有しない被験者における SMQ の低血糖 (狭域) に該当する事象

表 44 高血圧又は脂質異常症の合併の有無別の有害事象の発現状況 (4382 試験：安全性解析対象集団)

	合併の有無	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
すべての 有害事象	高血圧あり	76.7 (56/73) [153.0]	82.2 (60/73) [366.5]	85.5 (130/152) [293.4]
	高血圧なし	85.7 (24/28) [198.0]	81.5 (22/27) [318.0]	87.2 (41/47) [334.2]
	脂質異常症あり	77.5 (62/80) [157.9]	80.5 (70/87) [366.6]	85.4 (152/178) [304.3]
	脂質異常症なし	85.7 (18/21) [195.7]	92.3 (12/13) [276.1]	90.5 (19/21) [294.9]
重篤な 有害事象	高血圧あり	9.6 (7/73) [6.9]	5.5 (4/73) [6.8]	6.6 (10/152) [5.7]
	高血圧なし	0 (0/28) [0]	11.1 (3/27) [9.0]	0 (0/47) [0]
	脂質異常症あり	6.3 (5/80) [4.4]	8.0 (7/87) [8.5]	4.5 (8/178) [3.7]
	脂質異常症なし	9.5 (2/21) [6.9]	0 (0/13) [0]	9.5 (2/21) [10.2]
投与中止に 至った有害事象	高血圧あり	1.4 (1/73) [1.0]	1.4 (1/73) [1.0]	3.3 (5/152) [4.3]
	高血圧なし	0 (0/28) [0]	7.4 (2/27) [15.0]	0 (0/47) [0]
	脂質異常症あり	0 (0/80) [0]	3.4 (3/87) [5.1]	2.8 (5/178) [3.7]
	脂質異常症なし	4.8 (1/21) [3.4]	0 (0/13) [0]	0 (0/21) [0]
胃腸障害 (SOC)	高血圧あり	28.8 (21/73) [32.4]	65.8 (48/73) [209.0]	59.2 (90/152) [115.8]
	高血圧なし	32.1 (9/28) [25.1]	59.3 (16/27) [123.0]	59.6 (28/47) [152.7]
	脂質異常症あり	28.8 (23/80) [26.6]	60.9 (53/87) [199.8]	58.4 (104/178) [123.4]
	脂質異常症なし	33.3 (7/21) [44.6]	84.6 (11/13) [110.4]	66.7 (14/21) [135.6]

発現割合% (発現例数/解析対象例数) [単位時間あたりの発現件数 (発現件数/100 人・年)]

表 45 高血圧又は脂質異常症の合併の有無別での有害事象の発現状況（4373 及び 4374 試験：安全性解析対象集団）

	合併の有無	4373 試験		4374 試験		
		プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)
すべての有害事象	高血圧あり	87.6 (205/234) [384.5]	90.5 (427/472) [510.2]	76.6 (219/286) [271.3]	81.0 (230/284) [350.9]	90.9 (250/275) [418.5]
	高血圧なし	85.7 (361/421) [405.9]	89.2 (744/834) [599.0]	77.6 (90/116) [242.0]	83.9 (99/118) [351.0]	80.5 (103/128) [398.8]
	脂質異常症あり	85.4 (193/226) [381.2]	90.2 (450/499) [525.0]	79.2 (225/284) [275.7]	84.4 (233/276) [365.0]	89.8 (238/265) [439.9]
	脂質異常症なし	86.9 (373/429) [407.3]	89.3 (721/807) [592.5]	71.2 (84/118) [230.9]	76.2 (96/126) [319.7]	83.3 (115/138) [360.0]
重篤な有害事象	高血圧あり	8.1 (19/234) [8.9]	12.5 (59/472) [12.2]	10.5 (30/286) [12.1]	8.8 (25/284) [11.4]	11.3 (31/275) [17.1]
	高血圧なし	5.5 (23/421) [5.0]	8.3 (69/834) [8.1]	6.0 (7/116) [5.2]	5.1 (6/118) [6.6]	7.0 (9/128) [5.3]
	脂質異常症あり	7.5 (17/226) [7.1]	11.8 (59/499) [10.6]	11.6 (33/284) [12.8]	8.3 (23/276) [11.0]	10.6 (28/265) [16.7]
	脂質異常症なし	5.8 (25/429) [6.0]	8.6 (69/807) [9.0]	3.4 (4/118) [3.3]	6.3 (8/126) [7.9]	8.7 (12/138) [7.0]
投与中止に至った有害事象	高血圧あり	1.7 (4/234) [1.3]	5.9 (28/472) [6.0]	4.2 (12/286) [4.3]	4.2 (12/284) [4.0]	7.3 (20/275) [7.5]
	高血圧なし	3.8 (16/421) [3.6]	7.7 (64/834) [7.9]	1.7 (2/116) [1.3]	6.8 (8/118) [5.2]	3.9 (5/128) [4.1]
	脂質異常症あり	2.7 (6/226) [2.0]	6.8 (34/499) [6.3]	3.5 (10/284) [3.2]	5.4 (15/276) [4.9]	8.7 (23/265) [9.2]
	脂質異常症なし	3.3 (14/429) [3.2]	7.2 (58/807) [7.8]	3.4 (4/118) [3.9]	4.0 (5/126) [3.0]	1.4 (2/138) [1.1]
胃腸障害 (SOC)	高血圧あり	44.4 (104/234) [70.7]	69.3 (327/472) [218.6]	31.1 (89/286) [44.5]	54.2 (154/284) [131.2]	64.0 (176/275) [165.3]
	高血圧なし	49.9 (210/421) [99.8]	77.0 (642/834) [272.5]	42.2 (49/116) [62.0]	65.3 (77/118) [150.2]	62.5 (80/128) [190.3]
	脂質異常症あり	45.1 (102/226) [78.7]	69.9 (349/499) [219.4]	34.5 (98/284) [49.9]	59.8 (165/276) [137.7]	66.0 (175/265) [173.0]
	脂質異常症なし	49.4 (212/429) [94.8]	76.8 (620/807) [274.0]	33.9 (40/118) [48.9]	52.4 (66/126) [134.4]	58.7 (81/138) [174.1]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験における有害事象の発現状況を中心に検討した結果、発現している主な事象は、既存のセマグルチド製剤で既知の事象であった。糖代謝の程度、高血圧又は脂質異常症の合併の有無別での検討についても、特定の有害事象の発現が高くなる傾向は認められなかった。本剤の用量間の比較については、4374 試験成績から、有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現が本剤 1.0 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で高い傾向にあったが、重篤な有害事象の発現状況は、プラセボ群を含めた投与群間で大きな違いは認められなかった。また、4382 試験成績から、本剤 1.7 mg 群と本剤 2.4 mg 群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。なお、国際共同試験として実施された 4382、4373 及び 4374 試験において、全集団と比較して、日本人部分集団において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていないことも確認した。

以上の検討等に加え、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて本剤投与時に注目すべき有害事象に関して以下に個別に検討した結果、既存のセマグルチド製剤と同様の適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は 2.4 mg までの範囲で許容可能と判断した。

7.R.3.1 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）における胃腸障害（SOC）の発現状況は、表 46 のとおりであった。いずれの試験においても、胃腸障害の発現割

合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤群において高頻度で認められた胃腸障害は、悪心、下痢、嘔吐及び便秘であった。本剤群に認められた胃腸障害の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度、大部分の事象の転帰は回復であった。重篤な胃腸障害は、投与群間で大きな違いは認められず、4373 試験の本剤 2.4 mg 群の 1 例で発現した裂孔ヘルニア及び 4374 試験の本剤 1.0 mg 群の 1 例で発現した胃潰瘍が未回復であった以外は、いずれも転帰は回復であった。投与中止に至った胃腸障害の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったが、ほとんどの事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度、転帰は回復又は軽快であった。本剤群の用量別のすべての胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害の発現傾向について、4374 試験では、本剤 1.0 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高い傾向が認められたが、4382 試験では本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高くなる傾向は認められなかった。

表 46 胃腸障害（SOC）の発現状況（安全性解析対象集団）

	4382 試験		
	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
すべての胃腸障害	29.7 (30) 43 [30.3]	64.0 (64) 256 [187.9]	59.3 (118) 343 [124.7]
重篤な胃腸障害	1.0 (1) 1 [0.7]	0 (0) 0 [0]	1.0 (2) 2 [0.7]
投与中止に至った胃腸障害	0 (0) 0 [0]	2.0 (2) 5 [3.7]	2.0 (4) 5 [1.8]

	4373 試験		4374 試験		
	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)
すべての胃腸障害	47.9 (314) 739 [89.1]	74.2 (969) 4309 [252.6]	34.3 (138) 262 [49.6]	57.5 (231) 724 [136.7]	63.5 (256) 924 [173.3]
重篤な胃腸障害	0 (0) 0 [0]	1.4 (18) 25 [1.5]	0.7 (3) 3 [0.6]	0.7 (3) 7 [1.3]	1.5 (6) 7 [1.3]
投与中止に至った胃腸障害	0.8 (5) 5 [0.6]	4.5 (59) 78 [4.6]	1.0 (4) 6 [1.1]	3.5 (14) 16 [3.0]	4.2 (17) 24 [4.5]

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

胃腸障害の発現時期について、国際共同第 III 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）のすべての投与群において、胃腸障害を発現した被験者の大部分は、投与開始後 20 週間までに最初の胃腸障害を発現していた。投与開始後 20 週間までに最初の胃腸障害を発現した割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。いずれの投与群においても、投与開始後 20 週以降では、新たに胃腸障害を発現した被験者は投与開始後 20 週間までと比較して少なかった。悪心、嘔吐及び下痢の持続期間の中央値は短期間であり、投与群間で同程度であった（悪心：5～10 日間、嘔吐：1～2 日間、下痢：2～5 日間）。

以上の臨床試験成績から、プラセボ群と比較して本剤群で胃腸障害の発現割合が高かったが、ほとんどの事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度、転帰は回復であった。4374 試験では本剤 1.0 mg 群と比べて本剤 2.4 mg 群において、胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高い傾向が認められたが、4382 試験では本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で高い傾向は認められなかった。したがって、本剤の胃腸障害に関する安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と類似しており、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められていないと考えた。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、胃腸障害の発現はプラセボ群と比較して本剤群で多く認められているが、重症度及び転帰を含め、本剤の胃腸障害に関する安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と類似しており、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められないとする申請者の見解に特段の問題はない。肥満症を対象とした臨床試験においても本剤投与時に投与中止に至った胃腸障害及び重篤な胃腸障害が認められていることも踏まえ、既存のセマグルチド製剤と同様に添付文書において適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.3.2 低血糖

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病を有しない患者を対象とした臨床試験（4373 試験等）では、有害事象として報告された低血糖²³⁾に基づき評価した。4373 試験において、低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 0.8% (5/655 例) 及び 0.8、本剤 2.4 mg 群 0.6% (8/1306 例) 及び 0.9 と、いずれの投与群でも低く、投与群間で同様であった。いずれの投与群においても、重症度が重度の事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されず、ほとんどの事象は重症度が軽度で、転帰は回復であった。4382 試験で 2 型糖尿病を有しない被験者において、低血糖は認められなかった。

第 III 相試験併合解析（4373、4375²⁴⁾及び 4376²⁵⁾試験の併合解析）において、糖代謝の程度別の低血糖の発現状況に大きな違いは認められなかった（表 47）。

表 47 第 III 相試験併合解析^{a)}における糖代謝の程度別の低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	糖代謝の程度	プラセボ群	本剤 2.4 mg 群
低血糖 ^{b)}	正常	0.9 (6/642) 7 [0.9]	0.6 (7/1196) 7 [0.5]
	前糖尿病	0.4 (2/485) 3 [0.5]	0.6 (6/1051) 13 [0.9]

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

糖代謝の状態：ADA の定義に基づき分類された

a) 4373、4375 及び 4376 試験の併合解析

b) SMQ の低血糖（狭域）に該当する事象

2 型糖尿病を有する患者を対象とした臨床試験（4382 及び 4374 試験）では、専用の調査票を用いて報告された低血糖に基づき、ADA の分類（2013 年（Diabetes Care 2013; 36:1384-95）及び 2018 年（Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S55-S64））及び申請者が事前に定義した分類に従って評価した。4382 試験の 2 型糖尿病を有する部分集団及び 4374 試験における低血糖の発現状況は、表 48 のとおりであった。ADA 分類別の低血糖の発現状況について、ADA 2018 分類別の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で高かった。単位時間あたりの発現件数は本剤 1.0 mg 群に比較して本剤 2.4 mg 群で高い傾向が認められたが、発現割合は同様であり、本剤群の用量間

²³⁾ SMQ の低血糖（狭域）に該当する事象

²⁴⁾ 過体重又は肥満患者（目標被験者数 600 例（プラセボ群 200 例、本剤 2.4 mg 群 400 例））を対象に、低カロリー食及び運動を含む行動療法施行下でプラセボ又は本剤 2.4 mg を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、68 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、BMI が 30.0 kg/m² 以上、又は BMI が 27.0 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する 18 歳以上の患者とされ、HbA1c 6.5%以上の患者は除外された。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg へ増量することとされた。

²⁵⁾ 過体重又は肥満患者（目標被験者数 750 例（プラセボ切替え群 250 例、本剤 2.4 mg 継続群 500 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下でプラセボ又は本剤 2.4 mg を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、68 週間の無作為化二重盲検試験。主な選択基準は、BMI が 30.0 kg/m² 以上、又は BMI が 27.0 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する 18 歳以上の患者とされ、HbA1c 6.5%以上の患者は除外された。導入期間（20 週間）ではすべての被験者が本剤を投与することとされ、開始用量は 0.25 mg、4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg へ増量することとされた。投与 20 週時に無作為割付けし、プラセボ又は本剤 2.4 mg を 48 週間継続投与することとされた（計 68 週間）。

で明らかな違いは認められなかった。重大な低血糖（ADA 2018 分類のレベル 3）について、4374 試験の本剤 2.4 mg 群の 1 例 1 件にのみ認められた。当該事象は、ベースライン時にメトホルミンが投与されていた被験者で認められ、用量漸増期間中に重篤な有害事象（慢性胆嚢炎）のため入院し、入院時に 56 mg/dL の血糖値が報告された。当該被験者は水分補給及びグルコースの静脈内投与後に回復した。ADA 2013 分類別の発現状況は、いずれの試験においても ADA 2018 分類別の発現傾向と同様であったが、4382 試験では、本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群ですべての低血糖の発現が多かった。血糖値確定低血糖²⁶⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、4374 試験のプラセボ群と比較して本剤 2.4 mg 群及び本剤 1.0 mg 群で高く、単位時間あたりの発現件数は、本剤 1.0 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で高い傾向が認められたが、発現割合は用量間で同様であった。いずれの試験においても、重篤な有害事象として報告された低血糖は認められなかった。

表 48 2 型糖尿病を合併する過体重又は肥満症患者における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

		4382試験（2型糖尿病を有する部分集団）			4374試験		
		プラセボ群 (25例)	本剤1.7 mg群 (25例)	本剤2.4 mg群 (49例)	プラセボ群 (402例)	本剤1.0 mg群 (402例)	本剤2.4 mg群 (403例)
ADA 2013分類	すべての低血糖 ^{a)}	0 (0)	8.0 (2)	16.3 (8)	11.9 (48)	21.9 (88)	25.1 (101)
		0 [0]	5 [14.1]	19 [27.8]	117 [22.1]	292 [55.1]	378 [70.9]
	重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [0.2]
	確定症候性低血糖 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	4.1 (2)	7.2 (29)	12.7 (51)	15.1 (61)
		0 [0]	0 [0]	3 [4.4]	70 [13.2]	99 [18.7]	178 [33.4]
	無症候性低血糖 ^{d)}	0 (0)	8.0 (2)	6.1 (3)	3.5 (14)	10.9 (44)	14.4 (58)
		0 [0]	5 [14.1]	4 [5.9]	21 [4.0]	173 [32.7]	168 [31.5]
	疑似低血糖 ^{e)}	0 (0)	0 (0)	8.2 (4)	3.0 (12)	2.7 (11)	2.0 (8)
		0 [0]	0 [0]	4 [5.9]	15 [2.8]	12 [2.3]	15 [2.8]
	推定症候性低血糖 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	8.2 (4)	2.2 (9)	1.7 (7)	2.7 (11)
		0 [0]	0 [0]	8 [11.7]	11 [2.1]	8 [1.5]	16 [3.0]
ADA 2018分類	すべての低血糖 ^{g)}	0 (0)	8.0 (2)	10.2 (5)	8.5 (34)	18.7 (75)	21.6 (87)
		0 [0]	5 [14.1]	7 [10.3]	87 [16.5]	243 [45.9]	316 [59.3]
	レベル3 ^{h)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [0.2]
	レベル2 ^{h)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (10)	6.7 (27)	6.2 (25)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	17 [3.2]	38 [7.2]	57 [10.7]
	レベル1 ⁱ⁾	0 (0)	8.0 (2)	10.2 (5)	7.7 (31)	15.7 (63)	20.3 (82)
		0 [0]	5 [14.1]	7 [10.3]	70 [13.2]	205 [38.7]	258 [48.4]
血糖値確定低血糖 ^{j)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (16)	7.7 (31)	7.2 (29)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	23 [4.4]	47 [8.9]	77 [14.4]

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

a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、疑似低血糖又は推定症候性低血糖

b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合

c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

e) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合

f) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が 70 mg/dL 以下と推定される場合）

g) レベル 1～3 の場合

h) 血糖値が 54 mg/dL 未満の場合

i) 血糖値が 70 mg/dL 未満かつ 54 mg/dL 以上の場合

j) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満の場合

他の血糖降下薬と併用した際の影響について、4382 及び 4374 試験では、メトホルミン、SU 薬、SGLT2 阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた 3 剤までの併用療法で治療を受けている患者は組入れ可能とされた。2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤では、インスリン又は SU 薬と併用する場合、単独療法で使用する場合と比較して低血糖のリスクが増大することが知られている。SU 薬と併用したときの

²⁶⁾ 重大な低血糖（第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合）又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満の場合

低血糖発現の影響を 4374 試験から検討した結果、ADA 2018 分類のレベル 2 及びレベル 3 の低血糖を発現した被験者のうち、イベント発現時に SU 薬を併用していた被験者の割合は、プラセボ群 70.0% (7/10 例)、本剤 1.0 mg 群 55.6% (15/27 例)、本剤 2.4 mg 群 61.5% (16/26 例) であり、全集団でベースライン時に SU 薬を併用していた被験者の割合 (22.7%) と比較して高かった。当該傾向は、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤で認められた結果と同様であった。

以上の臨床試験成績から、2 型糖尿病における既存のセマグルチド製剤と比較して、肥満症患者において本剤投与時に低血糖のリスクが増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病を有しない患者において、低血糖の発現がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められていないことを確認した。2 型糖尿病を有する患者における低血糖の発現状況について、用量依存的に低血糖の発現件数が高くなる傾向は認められるものの、重大な低血糖の発現件数は少なく、既存のセマグルチド製剤と同様に低血糖に関して添付文書において適切な注意喚起を行うことを前提とすれば、許容可能と判断した。なお、SU 薬との併用時に低血糖の発現が多い傾向が認められていること、及びインスリン製剤との併用は肥満症患者を対象とした臨床試験では検討されていないことに注意が必要であり、既存のセマグルチド製剤と同様にインスリン製剤及び SU 薬との併用時に関する適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.3.3 膵炎、胆嚢に関連する事象

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験 (4382、4373 及び 4374 試験) の無作為割付け後から試験終了時までの期間において、専門医から構成されたイベント判定委員会により急性膵炎と確定された事象は、4382 試験では認められず、4373 試験では本剤 2.4 mg 群 3 例 5 件 (軽症急性膵炎 3 例 4 件、中等度～重症急性膵炎 1 例 1 件) に認められた。4374 試験では、プラセボ群 1 例 1 件 (軽症急性膵炎)、本剤 2.4 mg 群 1 例 2 件 (中等度～重症急性膵炎) に認められた。

膵炎に関連する事象²⁷⁾は、4382 試験では認められず、4373 試験では本剤 2.4 mg 群 2 例 2 件 (急性膵炎 2 例)、4374 試験ではプラセボ群 1 例 1 件 (閉塞性膵炎)、本剤 2.4 mg 群 1 例 1 件 (急性膵炎) に認められた。そのうち、4373 試験の本剤 2.4 mg 群 1 例 1 件 (急性膵炎) と 4374 試験の本剤 2.4 mg 群 1 例 1 件 (急性膵炎) は副作用と判断された。4373 試験の本剤 2.4 mg 群 2 例 2 件 (急性膵炎 2 例) は重篤な有害事象と判断され、このうち 1 例 1 件は投与中止に至ったが、転帰はいずれも回復であった。4374 試験のプラセボ群 1 例 1 件 (閉塞性膵炎) は重篤な有害事象と判断されたが、転帰は回復であり、本剤 2.4 mg 群 1 例 1 件 (急性膵炎) は投与中止に至ったが、非重篤であり、転帰は回復であったが後遺症ありであった。

胆嚢に関連する事象²⁸⁾の発現状況は表 49 のとおりであり、4382 及び 4374 試験での発現件数は少なく、プラセボ群と本剤群で明らかな違いはなく、本剤群の用量間で用量反応関係も認められなかった。4373 試験では、プラセボ群と比較して本剤 2.4 mg 群で胆嚢に関連する事象が多く認められたが、大部分の事象の重症度は軽度又は中等度であった。本剤 2.4 mg 群 2 例 (胆石症 2 例) は投与中止に至ったが、転帰はいずれも回復であった。いずれの試験においても、最も高頻度で認められた事象は胆石症であった。

²⁷⁾ SMQ の急性膵炎 (狭域)、HLT の急性および慢性膵炎に該当する事象

²⁸⁾ SMQ の機能性、炎症性および胆石に関連する胆道系障害 (狭域)、感染性胆道系障害 (狭域) に該当する事象

表 49 胆嚢に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4382 試験					
	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)			
胆嚢に関連する事象	1.0 (1) [0.7]	1.0 (1) [0.7]	1.0 (2) [0.7]			
重篤な胆嚢に関連する事象	0 (0) [0]	0 (0) [0]	1.0 (2) [0.7]			
	4373 試験		4374 試験			
	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)	
胆嚢に関連する事象	1.2 (8) [1.0]	2.6 (34) [2.5]	0.7 (3) [0.8]	1.0 (4) [0.8]	0.2 (1) [0.4]	
重篤な胆嚢に関連する事象	0.3 (2) [0.2]	1.3 (17) [1.2]	0.2 (1) [0.2]	0.2 (1) [0.2]	0.2 (1) [0.4]	

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

第 III 相試験併合解析²⁹⁾におけるイベント判定委員会により膵炎と確定された事象、膵炎に関連する事象及び胆嚢に関連する事象における発現状況は表 50 のとおりであり、いずれも発現頻度は高くなかった。

表 50 第 III 相試験併合解析^{a)}におけるイベント判定委員会から膵炎と確定された事象、膵炎又は胆嚢に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (1529 例)	本剤 2.4 mg 群 (2650 例)
イベント判定委員会から膵炎と確定された事象	<0.1 (1) [<0.1]	0.2 (4) [0.2]
膵炎に関連する事象	<0.1 (1) [<0.1]	0.1 (3) [<0.1]
胆嚢に関連する事象	1.6 (24) [1.5]	2.5 (70) [2.4]

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

a) 4373、4374、4375 及び 4376 試験の併合解析

膵酵素値について、ベースライン時にリパーゼ又はアミラーゼが基準値上限の 2 倍未満の被験者において、投与 68 週時にリパーゼが基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下又は 5 倍超に増加した被験者の割合は表 51 のとおりであった。投与 68 週時にアミラーゼが基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下又は 5 倍超に増加した被験者は、4382 及び 4373 試験では認められず、4374 試験では本剤 1.0 mg 群の 2 例のみが基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下まで増加した。

表 51 投与 68 週時にリパーゼが増加した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	4382 試験					
	プラセボ群 (100 例)	本剤 1.7 mg 群 (99 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)			
基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下	0 (0/97)	0 (0/93)	1.1 (2/186)			
基準値上限の 5 倍超	0 (0/97)	0 (0/93)	0.5 (1/186)			
	4373 試験		4374 試験			
	プラセボ群 (652 例)	本剤 2.4 mg 群 (1304 例)	プラセボ群 (389 例)	本剤 1.0 mg 群 (400 例)	本剤 2.4 mg 群 (399 例)	
基準値上限の 2 倍以上 5 倍以下	0.4 (2/494)	1.3 (14/1051)	1.2 (4/330)	2.3 (8/348)	4.6 (16/347)	
基準値上限の 5 倍超	0 (0/494)	0.2 (2/1051)	0 (0/330)	0.6 (2/348)	0 (0/347)	

発現割合%（該当被験者数/ベースライン時に基準値上限 2 倍未満の被験者数）

以上の臨床試験成績から、膵炎の発現リスクが本剤投与時に上昇する懸念は認められず、胆嚢に関連する事象については、胆石症の発現がプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められたが、臨床的に問題となる事象は少なかった。これらの結果は、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤での知見と同様であり、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められていないと考えられた。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、膵炎又は胆嚢に関連する事象の発現傾向は、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同様であり、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められていないとする申請者の見解に特段の問題はない。肥満症を対象とした臨床試験においても本剤投与

²⁹⁾ 4373、4374、4375 及び 4376 試験の併合解析

時に急性膵炎、胆嚢に関連する事象、膵酵素値の増加が認められていることも踏まえ、既存のセマグルチド製剤と同様に添付文書において膵炎等に関する注意喚起を行う必要がある。

7.R.3.4 糖尿病網膜症

申請者は、以下のように説明している。4382 試験の 2 型糖尿病を有する部分集団及び 2 型糖尿病を有する患者を対象とした 4374 試験において、無作為割付け後から試験終了時までの期間での網膜障害の事象³⁰⁾の発現割合は、4382 試験では、プラセボ群 8.0% (2/25 例)、本剤 1.7 mg 群 8.0% (2/25 例)、本剤 2.4 mg 群 14.3% (7/49 例) と、プラセボ群及び本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で高かった。4374 試験では、プラセボ群 4.2% (17/402 例)、本剤 1.0 mg 群 6.2% (25/402 例)、本剤 2.4 mg 群 6.9% (28/403 例) と、プラセボ群と比較して本剤 1.0 mg 群及び本剤 2.4 mg 群で高かった。認められた事象の大部分は糖尿病網膜症であり、いずれの試験においても重篤な有害事象は認められておらず、大部分の事象の重症度は軽度であった。投与中止に至った事象は、4374 試験の本剤 1.0 mg 群 1 例に認められた。

治験責任医師により糖尿病網膜症の新規発症又は悪化によるものと判断された有害事象の発現割合は、4382 試験ではプラセボ群 8.0% (2/25 例)、本剤 1.7 mg 群 4.0% (1/25 例)、本剤 2.4 mg 群 6.1% (3/49 例)、4374 試験ではプラセボ群 3.0% (12/402 例)、本剤 1.0 mg 群 3.0% (12/402 例)、本剤 2.4 mg 群 4.7% (19/403 例) であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。眼底検査/眼底写真の所見がベースライン時の「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」から投与 68 週時に「異常、臨床的に問題あり」となった被験者は少なく、その割合は投与群間で大きな違いは認められなかった (4382 試験：プラセボ群 0% (0/20 例)、本剤 1.7 mg 群 0% (0/19 例)、本剤 2.4 mg 群 5.4% (2/37 例)、4374 試験：プラセボ群 1.4% (5/345 例)、本剤 1.0 mg 群 1.2% (4/342 例)、本剤 2.4 mg 群 1.7% (6/352 例))。

以上より、プラセボ群と比較して本剤群で網膜障害の事象の発現割合が高かったが、重篤な有害事象は認められず、大部分の事象の重症度は軽度であった。また、治験責任医師により糖尿病網膜症の新規発症又は悪化によるものと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかった。これらの結果は、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤での知見と同様であり、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められていないと考えられた。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病を有する患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で網膜障害の事象の発現割合が高かったが、明らかに用量依存的な増加傾向は認められておらず、大部分の事象の重症度は軽度であった。治験責任医師により糖尿病網膜症の新規発症又は悪化によるものと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められていないこと等を踏まえると、糖尿病網膜症のリスクは 2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同程度であり、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められていないとする申請者の見解に特段の問題はない。

7.R.3.5 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験 (4382、4373 及び 4374 試験) の無作為割付け後から試験終了時までの期間において、専門医から構成されたイベント判定委員会により確定さ

³⁰⁾ SMQ の網膜障害 (狭域)、HLT の視力障害および失明 (色覚異常を除く) に該当する事象

れた心血管系事象の発現割合は、4382 試験では本剤 2.4 mg 群 0.5% (1/199 例、2 件：急性心筋梗塞、冠動脈血行再建)、4373 試験ではプラセボ群 0.6% (4/655 例、4 件：急性心筋梗塞 3 件、脳卒中 1 件)、本剤 2.4 mg 群 0.5% (6/1306 例、8 件：急性心筋梗塞、冠動脈血行再建、各 3 件、不安定狭心症、脳卒中、各 1 件)、4374 試験ではプラセボ群 1.2% (5/402 例、7 件：脳卒中、心不全、各 2 件、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、冠動脈血行再建、各 1 件)、本剤 1.0 mg 群 1.5% (6/402 例、7 件：急性心筋梗塞、冠動脈血行再建、各 3 件、脳卒中 1 件)、本剤 2.4 mg 群 1.5% (6/403 例、6 件：脳卒中 3 件、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、各 1 件) であった。イベント判定委員会により確定された心血管系事象はいずれの試験においても発現が少なく、発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった。

心血管系関連事象³¹⁾の発現状況は表 52 のとおりであり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 52 心血管系関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	4382 試験					
	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)			
心血管系関連事象	6.9 (7) [4.8]	9.0 (9) [7.0]	8.0 (16) [5.9]			
重篤な心血管系関連事象	2.0 (2) [1.4]	0 (0) [0]	0.5 (1) [0.3]			
	4373 試験		4374 試験			
	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)	
心血管系関連事象	11.5 (75) [10.5]	8.2 (107) [7.2]	9.7 (39) [9.7]	8.7 (35) [7.7]	12.4 (50) [12.6]	
重篤な心血管系関連事象	1.8 (12) [1.4]	1.2 (16) [1.2]	3.0 (12) [2.5]	3.0 (12) [2.8]	3.2 (13) [3.1]	

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

第 III 相試験併合解析²⁹⁾において、イベント判定委員会により確定された心血管系事象の発現状況は、プラセボ群 0.7% (11/1529 例)、本剤 2.4 mg 群 0.6% (15/2650 例) であり、各投与群で大きな違いは認められなかった。

脈拍数について、ベースラインから投与 68 週時までの平均変化量の推定値は、4382 試験でプラセボ群 2.43 拍/分、本剤 1.7 mg 群 6.29 拍/分、本剤 2.4 mg 群 4.38 拍/分、4373 試験でプラセボ群 -0.74 拍/分、本剤 2.4 mg 群 3.52 拍/分、4374 試験でプラセボ群 -0.23 拍/分、本剤 1.0 mg 群 1.77 拍/分、本剤 2.4 mg 群 2.49 拍/分であり、本剤群ではプラセボ群と比較して脈拍数が増加する傾向が認められたが、本剤群の用量間で明らかな用量反応関係は認められず、2 型糖尿病において既存のセマグルチド製剤で報告された所見と同様であった。

心電図所見について、4382、4373 及び 4374 試験のいずれの試験でも投与群間で明らかな違いは認められず、ほとんどの被験者においてベースライン時の心電図所見は「正常」であり、治験期間を通して「正常」のままであった。4382 試験の本剤 2.4 mg 群での QTcF 間隔の変化量について、曝露量-反応関係を示す所見は認められず、QTcF 間隔が 450 ms、480 ms 又は 500 ms 超、ベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 30 ms 超の被験者の割合は、ベースライン、投与 20 週時及び投与 68 週時のいずれにおいても低く、投与群間で明らかな違いは認められなかった。なお、本剤 1.7 mg 群の 2 例に QT 延長に関連する事象 (心電図 QT 延長、心電図 QRS 群延長) が認められたが、いずれも非重篤で重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

³¹⁾ SMQ の中枢神経系血管障害、血管炎、虚血性心疾患、不整脈、心不全、心筋症、塞栓および血栓、ショック、トルサード・ド・ポアント/QT 延長に該当する事象

以上の臨床試験成績から、本剤投与時に心血管系事象に関連する事象の発現が増加する傾向は認められず、臨床検査結果からも、心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められなかった。また、本剤群で平均脈拍数の増加が認められたが、2 型糖尿病において既存のセマグルチド製剤で報告された所見と同様であった。したがって、当該リスクは 2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同程度であり、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められていないと考えられた。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、本剤投与により脈拍数の増加が認められているが明らかな用量反応関係は認められていないこと、また臨床的に問題となるような血圧及び脂質パラメータの変化等は認められていないこと（「7.R.2.2 合併症の改善効果について」の項を参照）等を踏まえると、現時点で得られている情報からは、心血管系リスクの増加を示唆する結果は認められないとする申請者の見解に特段の問題はない。

7.R.3.6 腫瘍発生との関連性

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）の無作為割付け後から試験終了時までの期間における新生物に関連する事象³²⁾及び悪性新生物に関連する事象³³⁾の発現状況は表 53 のとおりであり、いずれも発現割合は投与群間で同程度であった。認められた新生物に関連する事象について、発現した器官及び組織に特定の傾向は認められず、特定の種類の悪性新生物の有害事象が多く認められることはなかった。また、甲状腺髄様癌及び膵癌の発現は認められなかった。

表 53 新生物に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4382 試験			4373 試験			4374 試験		
	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)	プラセボ群 (655 例)	本剤 2.4 mg 群 (1306 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)	
新生物に関連する事象	4.0 (4) [3.4]	8.0 (8) [5.6]	5.0 (10) [4.9]	7.5 (49) [6.1]	7.1 (93) [6.0]	7.0 (28) [6.0]	7.2 (29) [6.3]	5.2 (21) [4.7]	
重篤な新生物に関連する事象	1.0 (1) [0.7]	3.0 (3) [2.1]	0.5 (1) [0.3]	0.8 (5) [0.5]	0.9 (12) [0.6]	1.2 (5) [1.1]	2.0 (8) [1.4]	1.0 (4) [0.7]	
悪性新生物に関連する事象	1.0 (1) [0.7]	2.0 (2) [1.4]	0 (0) [0]	1.1 (7) [0.8]	1.1 (14) [0.8]	2.0 (8) [1.6]	1.7 (7) [1.4]	1.2 (5) [1.0]	

発現割合%（発現例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕

第 III 相試験併合解析²⁹⁾において、新生物に関連する事象³²⁾の発現割合は、プラセボ群 7.1% (108/1529 例)、本剤 2.4 mg 群 6.9% (187/2650 例)、重篤な新生物に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 0.8% (13/1529 例)、本剤 2.4 mg 群 1.0% (27/2650 例) であり、いずれも投与群間で大きな違いは認められなかった。

血清カルシトニン値について、4382、4373 及び 4374 試験のいずれの群でもカルシトニンの平均値はわずかに減少したものの変化は小さく、基準範囲上限を超えた被験者の割合は、ベースラインと投与 68 週時で大きな違いは認められなかった。4374 試験では、本剤投与中にカルシトニン値が 50 ng/L 以上と

³²⁾ SOC の良性、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）、SMQ の胆道新生物、悪性および詳細不明の乳房新生物、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性および詳細不明の肝新生物、悪性疾患、悪性リンパ腫、口腔咽頭の新生物、悪性および詳細不明の卵巣新生物、前癌状態、悪性および詳細不明の前立腺新生物、悪性および詳細不明の皮膚新生物、悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物に該当する事象

³³⁾ SMQ の悪性腫瘍に該当する事象

なった被験者が本剤 2.4 mg 群に 1 例認められた。当該被験者は、スクリーニング時のカルシトニン値が 50 ng/L 以上であり、甲状腺乳頭癌と診断された。いずれの試験においても、ベースライン後にカルシトニン値が 100 ng/L 以上を超えた被験者は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同様に、本剤投与と腫瘍発生との関連性は示されなかった。

機構は、臨床試験成績から、現時点において腫瘍発生に関連する事象の発現リスクの上昇を示唆する所見は認められていないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7.R.4 効能又は効果について

申請者は、以下のように説明している。海外における肥満治療は、食事療法及び運動療法を基本とした生活習慣への介入から開始され、生活習慣の改善で十分な肥満改善効果がみられない場合に、薬物療法を考慮するとされている（Obes Facts 2015; 8: 166-74、J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 342-62）。本邦における肥満治療の考えも同様であり、医学的に減量を必要とする病態である肥満症では、食事療法、運動療法及び行動療法からなる生活習慣の改善を 3～6 カ月を目処に実施することが推奨され、生活習慣の改善で有効な減量又は合併症の改善がみられない場合に、薬物療法を考慮することとされている。

本邦の肥満症診療ガイドラインにおいて、肥満症の診断基準は、BMI が 25 kg/m² 以上で、かつ①肥満に起因ないし関連し、減量を要する（減量により改善する又は進展が抑制される）健康障害を有するもの又は②ウエスト周囲長によるスクリーニングで内臓脂肪蓄積が疑われ、腹部 CT 検査によって確定診断された内臓脂肪型肥満とされている。また、BMI 増加と、肥満に関連する合併症数及び死亡率増加に関連が認められており、肥満に関連する合併症の数及び死亡率は BMI が 27 kg/m² を超えると増加する傾向が認められている（BMJ 2016; 353: i2156、N Engl J Med 2011; 364: 719-29、J Epidemiol 2011; 21: 417-30）。さらに、BMI が 27 kg/m² 以上の日本人肥満成人では、心血管系リスク因子が高くなることが示唆されている（Arch Med Res 2007; 38: 337-44、Stroke 2005; 36: 1377-82）。加えて、日本人に多くみられる内臓脂肪型肥満では、耐糖能障害、高血圧、脂質異常症のリスク因子が重複し、心血管疾患の発症や死亡リスクが高いと考えられ、2 つ以上のリスク因子の重複により、心血管疾患の発生する相対リスクが 2.2 倍に増加するとの報告がある（Hypertens Res 2005; 28: 203-8）。以上の報告等を踏まえると、肥満症患者のうち、合併症を有し、かつ BMI が 27 kg/m² 以上の集団では薬物治療の介入の重要性がより高いと考えられた。

以上の本邦の実態を踏まえ、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした 4382 試験を計画して実施した結果、本剤 2.4 mg 群でのベースラインから投与 68 週時までの体重変化率（平均値±標準偏差）は -13.4±8.6% であり、投与 68 週時に 5% 以上の体重減少を達成した被験者の割合は 82.9%（160/193 例）と、臨床的に意味のある体重減少が示された。さらに、血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向も認められた。また、安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同様であった。4373 及び 4374 試験は、海外の肥満治療の実態を踏まえて計画し、4382 試験の対象患者より広く、4373 試験では、①BMI が 27.0 kg/m² 以上で、かつ高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する又は②BMI が 30.0 kg/m² 以上の患者、4374 試験では BMI が 27.0 kg/m² 以上で 2 型糖尿病を有する患者を対象として実施した。有効性及び安全性の傾向は 4382 試

験と 4373 及び 4374 試験で同様であった。なお、4373 及び 4374 試験の対象集団のうち、4382 試験の対象集団に相当する部分集団³⁴⁾の結果は、全集団の結果と同様の傾向であった。

以上より、本邦の実態を踏まえた 4382 試験の対象集団に基づき、本剤の効能・効果を、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者のうち、①BMI が 27 kg/m² 以上で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は②BMI が 35 kg/m² 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有するとすることは妥当と考える。また、肥満症治療における薬物療法の位置付けを踏まえ、本剤の適用にあたっては、食事療法及び運動療法をあらかじめ行っても効果が不十分な肥満症患者を対象とする旨を効能・効果に関連する注意において注意喚起することが適切と考える。

機構は、本剤の臨床試験に組み入れられた被験者の合併症を提示した上で、「肥満に関連する健康障害」とする範囲を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。4382 試験では、本邦の肥満症診療ガイドラインで定義されている肥満症の診断基準において必須とされる 11 の健康障害を「肥満に関連する健康障害」として実施した。4382 試験において、被験者の安全性確保に対する配慮から設定した選択／除外基準により、いくつかの健康障害は、日常診療でみられる割合より低くなった可能性はあるが、11 の健康障害のすべてが組み入れられていた（表 54）。したがって、「肥満に関連する健康障害」は、当該 11 の健康障害とすることが妥当と考える。

表 54 BMI 別の肥満に関する健康障害の種類と数（4382 試験：FAS）

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

割合％（該当例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。4382 試験も含め、3 つの国際共同第 III 相試験において本剤の投与による体重減少効果が認められ、肥満に対する治療として有用と報告されている体重減少率（「7.R.1 臨床的位置付けについて」等の項を参照）、本剤の国際共同第 III 相試験で血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められていること等を踏まえると、本剤投与に一定の臨床的意義があると解釈して差し支えない。本剤の安全性について、既存のセマグルチド製剤と同様の適切な注意喚起がなされることを前

³⁴⁾ 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有し、かつ①BMI が 27.0 kg/m² 以上で高血圧、脂質異常症若しくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する又は②BMI が 35.0 kg/m² 以上の被験者。当該部分集団におけるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率（平均値±標準偏差）は、以下のとおりであった。

4373 試験：プラセボ群－3.0±6.2%（265 例）、本剤 2.4 mg 群－15.1±9.4%（605 例）

4374 試験：プラセボ群－3.2±5.6%（357 例）、本剤 1.0 mg 群－7.4±6.6%（354 例）、本剤 2.4 mg 群－10.1±8.0%（361 例）

提とすれば許容可能であることも踏まえると、本剤の対象疾患を高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症とし、国内の実態を踏まえて計画された4382試験におけるBMI及び肥満に関連する健康障害に関する選択基準を踏まえて効能・効果を設定することに問題はない。また、肥満症治療における薬物療法の位置付けを踏まえ、本剤の適用対象を、食事療法及び運動療法をあらかじめ行っても効果が不十分な患者とすることは適切である。効能・効果及び効能・効果に関連する注意の具体的な内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 用法及び用量について

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与製剤の開発において、血漿中セマグルチド濃度の変動が大きい場合には胃腸障害の副作用が増加する可能性があることが示唆されたことから、肥満患者を対象とした海外第II相用量設定試験(4153試験³⁵⁾)では、血漿中本薬濃度の変動を抑えながら高い総曝露量に到達するように、4週毎に用量を漸増する本薬(0.05、0.1、0.2、0.3又は0.4mg)の1日1回投与、及び2週毎に用量を漸増する本薬(0.3又は0.4mg)の1日1回投与について検討した。本試験の結果、体重減少効果が最も大きかったのは、4週毎に用量を漸増する0.4mgの1日1回投与であった³⁶⁾。また、いずれの本薬群においても安全性は許容可能であった³⁷⁾。

用法について、2型糖尿病患者を対象とした海外第II相試験(4191試験、1日1回投与)及び第III相試験(3623試験、3626試験等、週1回投与)並びに肥満患者を対象とした4153試験の結果から、本薬の1日1回投与と週1回投与で平均血漿中本薬濃度が同程度である場合、用量漸増期間も含め、体重減少効果、胃腸障害及び投与中止に至った有害事象の発現状況に、本薬の週1回投与と1日1回投与で顕著な違いは認められなかったこと等から、患者の投与負担を軽減できる週1回投与を第III相試験の用法とした。用量について、4153試験成績を含む曝露量－反応解析の結果から、本薬の曝露量の増加に伴い胃腸障害の発現割合が高くなったため、PPKモデル解析から、0.4mgの1日1回投与での定常状態におけるC_{max}と同程度の曝露量になることが推定された、2.4mgを第III相試験の維持用量に設定した。また、日本人肥満症患者に対する臨床推奨用量を検討するため、4382試験では1.7mg群も設定した。なお、いずれの第III相試験においても、週1回0.25mgを開始用量とし、4週間の間隔で0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mgまで増量する漸増方法とした。

4382、4373及び4374試験において、体重減少効果に関して本剤2.4mg群のプラセボ群に対する優越性が示され、血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められた。用量別の検討について、本剤2.4mg群以外の用量群も設定された4382及び4374試験では、本剤用量に依存して体重減少の程度が大きくな

³⁵⁾ 糖尿病を有しない外国人肥満患者(BMIが30.0kg/m²以上)を対象に、プラセボ、本薬(0.05、0.1、0.2、0.3若しくは0.4mg)又はリラグルチド3.0mgを1日1回皮下投与したときの安全性及び有効性を検討する、52週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。

³⁶⁾ ベースラインから投与52週時までの体重変化率(平均値±標準偏差)：プラセボ群-2.28±5.67%(103例)、本薬0.05mg群(4週毎漸増)-6.79±5.76%(77例)、本薬0.1mg群(4週毎漸増)-9.76±7.97%(88例)、本薬0.2mg群(4週毎漸増)-13.68±8.94%(87例)、本薬0.3mg群(4週毎漸増)-12.97±8.22%(88例)、本薬0.3mg群(2週毎漸増)-14.95±8.06%(74例)、本薬0.4mg群(4週毎漸増)-16.17±8.37%(82例)、本薬0.4mg群(2週毎漸増)-17.95±9.18%(91例)、リラグルチド3.0mg群-9.20±6.66%(86例)

³⁷⁾ 有害事象の発現割合(発現例数/評価例数)：プラセボ群78.7%(107/136例)、本薬0.05mg群(4週毎漸増)90.3%(93/103例)、本薬0.1mg群(4週毎漸増)92.2%(94/102例)、本薬0.2mg群(4週毎漸増)93.2%(96/103例)、本薬0.3mg群(4週毎漸増)90.3%(93/103例)、本薬0.4mg群(4週毎漸増)96.1%(98/102例)、本薬0.3mg群(2週毎漸増)96.1%(98/102例)、本薬0.4mg群(2週毎漸増)93.2%(96/103例)、リラグルチド3.0mg群85.4%(88/103例)
投与中止に至った事象の発現割合(発現例数/評価例数)：プラセボ群2.9%(4/136例)、本薬0.05mg群(4週毎漸増)6.8%(7/103例)、本薬0.1mg群(4週毎漸増)7.8%(8/102例)、本薬0.2mg群(4週毎漸増)4.9%(5/103例)、本薬0.3mg群(4週毎漸増)3.9%(4/103例)、本薬0.4mg群(4週毎漸増)14.7%(15/102例)、本薬0.3mg群(2週毎漸増)16.7%(17/102例)、本薬0.4mg群(2週毎漸増)7.8%(8/103例)、リラグルチド3.0mg群8.7%(9/103例)

る傾向が認められ、4382 及び 4374 試験の本剤 2.4 mg 群における投与 68 週時までの体重変化率及び 5% 以上の体重減少を達成した被験者の割合は、それぞれ本剤 1.0 mg 群（4374 試験）及び本剤 1.7 mg 群（4382 試験）を上回る傾向が認められた（表 10 及び表 20）。また、両試験の本剤 2.4 mg 群では、それぞれ本剤 1.0 mg 群及び本剤 1.7 mg 群と比較して、10%以上又は 15%以上の体重減少達成割合も高く、腹囲及び BMI の減少の程度も大きかった（表 11 及び表 21）。4382 試験の日本人部分集団で検討された内臓脂肪面積の変化量は、本剤 1.7 mg 群と比較して本剤 2.4 mg 群で大きかった（表 11）。

肥満に対する体重減少の臨床的な意義について、5～10%の体重減少により、肥満に関連する合併症が改善し、重要な健康上のベネフィットが得られるとの報告がある（Arch Intern Med 2009; 169: 1619-26、Ann Intern Med 1992; 116: 535-9 等）。また、10～15%の体重減少により、心血管疾患の改善及びリスク低下につながると報告されている（Endocr Pract 2016; 22(Suppl. 3): 1-203）。15%を超える体重減少は、特に糖尿病の罹病期間が短い場合に 2 型糖尿病の寛解、左室駆出率の保たれた心不全の改善及び心血管死亡率の低下につながる可能性も示唆されている（Lancet 2018; 391: 541-51、Curr Opin Cardiol 2011; 26: 555-61）。本邦における調査研究では、腹腔鏡下スリーブ状胃切除施行後の体重減少率が 20%を超える患者で糖尿病の寛解率が高くなり、体重減少率が 15%を超える患者で脂質異常症の寛解率がやや高くなる傾向がみられた（Ann Gastroenterol Surg 2019; 3: 638-47）。したがって、4382 及び 4374 試験において、本剤 2.4 mg 群では本剤 1.0 mg 群（4374 試験）及び本剤 1.7 mg 群（4382 試験）と比較して大きな体重減少効果及び脂質パラメータの改善傾向や経口血糖降下薬又は降圧薬の減量等が認められたことから、肥満症患者に対する体重減少効果及び合併症改善において、1.7 mg 投与と比べて 2.4 mg 投与の方がより好ましい効果が得られると考える。

本剤投与時の安全性について、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と比較して新たな有害事象の発現等は認められなかった。最も高頻度で発現した有害事象は悪心、下痢、便秘及び嘔吐を含む胃腸障害の有害事象であり、プラセボ群と比較して本剤 2.4 mg 群で有害事象による投与中止が多かった主な理由であった。胃腸障害（SOC）の発現状況は、4382 試験の本剤 2.4 mg 群と本剤 1.7 mg 群で概ね同程度であり、投与中止に至った有害事象の発現割合も同程度であった。また、4382、4373 及び 4374 試験において、全集団と比較して、日本人部分集団で有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかった。

以上、体重及び合併症の改善に対して、4382 試験の本剤 2.4 mg 群では本剤 1.7 mg 群と比較してより好ましい効果が認められた。本剤 2.4 mg 投与時の安全性は、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤の安全性プロファイルと比べて臨床的に問題となるような新たな懸念は認められておらず、本剤 1.7 mg 群と本剤 2.4 mg 群の間で有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。したがって、日本人肥満症患者に対する本剤の臨床推奨用量は 2.4 mg とし、2.4 mg で忍容性が得られない場合に一時的な減量の検討等が推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、本剤 2.4 mg 投与は本剤 1.7 mg 投与と比較してより有効性が期待できる用量であり、本剤 2.4 mg 投与時の安全性は、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考えることから、日本人肥満症患者に対する本剤の臨床推奨用量を 2.4 mg とすることに問題はない。また、用量漸増法について、臨床試験と同様に、週 1 回 0.25 mg を開始用量として、4 週間の間隔で 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg まで増量とすることは適切である。2.4 mg で良好な忍容性が得られない場合の注意喚起の内容も含め、用法・用量の具体的な表記については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 投与継続の判断について

申請者は、以下のように説明している。本剤投与中止後の体重及び合併症に関連するパラメータの推移について、4373 試験の延長期間において検討した。4373 試験の延長期間（投与 68 週～120 週）では、治験薬を投与せず、体系的な生活習慣への介入も行わずに、投与 120 週まで体重並びに血糖、血圧及び脂質パラメータの推移を探索的に検討した。対象は、主要期間においてプラセボ又は本剤 2.4 mg の 68 週間投与を完了した被験者の一部とした。その結果、ベースラインからの体重変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群の投与 68 週時 $-2.0\pm 6.1\%$ （99 例）、投与 120 週時 $-0.1\pm 5.8\%$ （93 例）、本剤 2.4 mg 群の投与 68 週時 $-17.3\pm 9.3\%$ （228 例）、投与 120 週時 $-5.6\pm 8.9\%$ （197 例）であり、投与 68 週から投与 120 週までの非介入期間において、いずれの投与群でも平均体重の増加が認められたが、本剤群ではベースラインと比較して体重減少を維持していた。また、血糖、血圧及び脂質パラメータについて、血圧、総コレステロール及び LDL コレステロールを含む多くのパラメータの値がベースライン付近まで戻っていたが、HbA1c、HDL コレステロール及びトリグリセリドの改善傾向は、プラセボ群と比較して本剤 2.4 mg 群でわずかながら維持されていた。

肥満症は慢性疾患として認識されており、体重減少と合併症に対する治療効果を維持するための継続的な治療が必要とされているが（Obes Rev 2017; 18: 715-23, Endocr Pract 2017; 23: 372-8 等）、4373 試験の延長期間の結果はそれを支持するものであった。また、海外第 III 相試験（4378 試験³⁸⁾）では、過体重又は肥満症患者を対象に、食事療法及び運動療法施行下でプラセボ又は本剤 2.4 mg を 2 年間投与した際の継続治療効果を検討した。平均体重の推移は、プラセボ群では大きな変動はなく、本剤 2.4 mg 群ではベースラインから投与 68 週時まで減少し、その後プラトーに達し、投与 104 週時まで体重減少効果はそのまま維持された（ベースラインからの体重変化率（平均値±標準偏差）：プラセボ群の投与 68 週時 $-2.7\pm 7.4\%$ （89 例）、投与 104 週時 $-1.9\pm 8.9\%$ （128 例）、本剤 2.4 mg 群の投与 68 週時 $-17.4\pm 10.4\%$ （101 例）、投与 104 週時 $-15.9\pm 12.3\%$ （144 例））。血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向も同様に、投与 104 週時まで維持された。

以上より、本剤を継続的に投与することにより、体重減少並びに血糖、血圧及び脂質パラメータに対する持続的な効果が得られ、体重の再増加や肥満に関連する合併症の悪化を避けられると考える。一方で、本剤が明確な治療目標なしに漫然と投与されるべきではないと考えることから、体重の変化及び合併症の改善に対して本剤の効果が十分でない場合には、食事療法及び運動療法の指導の変更又は本剤の投与中止を検討するべきであると考ええる。

機構は以下のように考える。本剤を継続的に投与することにより、体重減少並びに血糖、血圧及び脂質パラメータに対する持続的な効果が得られているものの、漫然と投与が継続されることがないよう、合併症の改善効果も含めて定期的に患者の状態を観察して投与継続の必要性を判断する必要がある、また、本剤投与による十分な効果が得られない場合には投与中止も含めて適切な対応を行うよう、注意喚起する必要がある。具体的な注意喚起の内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

³⁸⁾ 過体重又は肥満患者（目標被験者数 300 例（プラセボ群、本剤 2.4 mg 群：各群 150 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下でプラセボ又は本剤 2.4 mg を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、104 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、BMI が 30.0 kg/m^2 以上、又は BMI が 27.0 kg/m^2 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する 18 歳以上の患者とされ、HbA1c 6.5%以上の患者は除外された。本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg へ増量することとされた。

7.R.6 適正使用について

機構は、肥満症の適応で本剤を投与するに際して適切な患者選択がなされるよう、適正使用に関する方策について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肥満症の適応で本剤を投与するにあたっては、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有する患者である必要があり、これらの疾患はそれぞれ、各関連学会の診断基準³⁹⁾に準じて診断される。BMIが27 kg/m²以上35 kg/m²未満の場合、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を含む肥満に関連する健康障害を2つ以上有する患者が本剤の適応となるが、本邦の肥満症診療ガイドラインで定義されている肥満症の診断基準に必須な11の健康障害である「肥満に関連する健康障害」に関する解説文書や、肥満症の専門医が健康障害について解説する動画を作成し、医療従事者に向けて広く情報提供する。また、食事療法及び運動療法について、本邦の肥満症診療ガイドラインでは、薬物治療に先立って、食事療法及び運動療法を行い、設定した減量目標に対する治療効果を3～6カ月を目安に評価するとされているため、本剤の適応に際しても同様の治療と評価がなされ则认为る。

機構は、医学的に減量を必要とする肥満症患者であって、そのうち薬物治療が必要と考えられる患者に対してのみ本剤の適応が考慮されるよう、医療従事者向け資材等を用いて、本剤の投与対象となる患者の基準等について、適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.7 特別な背景を有する患者集団について

7.R.7.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。4382試験及び第III相試験併合解析²⁹⁾における腎機能の程度別（ベースラインのeGFR⁴⁰⁾（mL/min/1.73 m²）が正常：90以上、軽度障害：60以上90未満、中等度障害：30以上60未満、重度障害：15以上30未満）の有害事象の発現状況は、表55及び表56のとおりであった。重度腎機能障害患者は4382試験では認められず、第III相試験併合解析の本剤2.4 mg群で2例のみであった。中等度腎機能障害患者も少なく、4382試験では本剤1.7 mg群及び本剤2.4 mg群の各1例のみであった。特に重度腎機能障害患者の例数が少ないことから厳密な比較は困難であるが、腎機能の程度に応じて有害事象が大きく増加する傾向は認められなかった。

³⁹⁾ 高血圧治療ガイドライン2019（日本高血圧学会）、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版（日本動脈硬化学会）及び糖尿病治療ガイド2022-2023（日本糖尿病学会）

⁴⁰⁾ KDIGO 2021により定義されたCKD-EPI式を用いて算出

表 55 4382 試験における腎機能の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	腎機能の 程度	プラセボ群 (101 例)	本剤 1.7 mg 群 (100 例)	本剤 2.4 mg 群 (199 例)
すべての有害事象	正常	83.3 (65/78) [177.2]	87.7 (64/73) [382.3]	86.4 (121/140) [318.3]
	軽度障害	65.2 (15/23) [125.9]	65.4 (17/26) [260.0]	84.5 (49/58) [269.4]
	中等度障害	—	100 (1/1) [703.8]	100 (1/1) [140.8]
すべての副作用	正常	19.2 (15/78) [22.7]	71.2 (52/73) [212.6]	53.6 (75/140) [137.5]
	軽度障害	21.7 (5/23) [25.2]	57.7 (15/26) [89.6]	55.2 (32/58) [120.9]
	中等度障害	—	100 (1/1) [492.6]	100 (1/1) [70.4]
重篤な有害事象	正常	6.4 (5/78) [4.5]	8.2 (6/73) [9.0]	3.6 (5/140) [2.6]
	軽度障害	8.7 (2/23) [6.3]	3.8 (1/26) [2.9]	8.6 (5/58) [8.8]
	中等度障害	—	0 (0/1) [0]	0 (0/1) [0]
投与中止に至った 有害事象	正常	1.3 (1/78) [0.9]	1.4 (1/73) [4.0]	0.7 (1/140) [1.0]
	軽度障害	0 (0/23) [0]	7.7 (2/26) [5.8]	6.9 (4/58) [8.8]
	中等度障害	—	0 (0/1) [0]	0 (0/1) [0]
胃腸障害 (SOC)	正常	29.5 (23/78) [30.0]	67.1 (49/73) [214.6]	57.9 (81/140) [130.8]
	軽度障害	30.4 (7/23) [31.5]	53.8 (14/26) [98.2]	62.1 (36/58) [110.8]
	中等度障害	—	100 (1/1) [492.6]	100 (1/1) [70.4]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕、—：該当せず

表 56 第 III 相試験併合解析^{a)}における腎機能の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	腎機能の程度	プラセボ群	本剤 2.4 mg 群
すべての有害事象	正常	83.0 (832/1009) [358.7]	87.6 (1539/1752) [506.8]
	軽度障害	84.8 (405/479) [376.6]	90.6 (753/833) [542.7]
	中等度障害	88.2 (35/41) [399.8]	87.6 (54/63) [739.9]
	重度障害	—	100 (2/2) [214.9]
すべての副作用	正常	40.0 (397/1009) [88.2]	65.0 (1147/1752) [240.8]
	軽度障害	40.7 (193/479) [84.2]	67.4 (558/833) [254.8]
	中等度障害	41.7 (17/41) [82.9]	64.8 (39/63) [313.7]
	重度障害	—	0 (0/2) [0]
重篤な有害事象	正常	5.9 (61/1009) [5.5]	8.3 (146/1752) [8.8]
	軽度障害	7.0 (34/479) [9.1]	10.1 (83/833) [10.9]
	中等度障害	9.8 (5/41) [9.6]	28.9 (17/63) [69.8]
	重度障害	—	0 (0/2) [0]
投与中止に至った有 害事象	正常	3.1 (31/1009) [3.0]	4.9 (88/1752) [5.2]
	軽度障害	3.1 (15/479) [3.1]	6.5 (52/833) [6.8]
	中等度障害	2.9 (1/41) [3.3]	18.0 (9/63) [16.8]
	重度障害	—	0 (0/2) [0]
低血糖 ^{b)}	正常	0.9 (7/750) [0.9]	0.6 (9/1482) [0.9]
	軽度障害	0.3 (1/359) [0.4]	0.6 (4/719) [0.5]
	中等度障害	0 (0/18) [0]	0 (0/45) [0]
	重度障害	—	0 (0/1) [0]
胃腸障害 (SOC)	正常	44.2 (439/1009) [81.1]	66.2 (1172/1752) [217.1]
	軽度障害	41.2 (195/479) [73.7]	69.3 (573/833) [229.9]
	中等度障害	42.6 (17/41) [63.3]	70.8 (41/63) [259.5]
	重度障害	—	0 (0/2) [0]

発現割合%（発現例数/解析対象例数）〔単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）〕、—：該当せず

a) 4373、4374、4375 及び 4376 試験の併合解析

b) 4373、4375 及び 4376 試験の併合解析における低血糖の有害事象

低血糖について、4382 試験の 2 型糖尿病を有する部分集団及び 4374 試験における、ADA 2018 分類によるすべての低血糖（レベル 1～3）の発現状況は表 57 のとおりであり、腎機能の程度の違いによる明らかな傾向は認められなかった。

表 57 腎機能の程度別のすべての低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

腎機能の程度 ^{b)}	4382 試験（2 型糖尿病を有する部分集団）			4374 試験		
	プラセボ群 (25 例)	本剤1.7 mg群 (25 例)	本剤2.4 mg群 (49 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤1.0 mg 群 (402 例)	本剤2.4 mg 群 (403 例)
正常	0 (0/22) 0 [0]	10.0 (2/20) 5 [17.6]	11.9 (5/42) 7 [12.0]	6.2 (16/259) 51 [14.7]	19.6 (52/265) 103 [29.4]	18.9 (51/270) 179 [49.2]
軽度障害	0 (0/3) 0 [0]	0 (0/5) 0 [0]	0 (0/7) 0 [0]	10.0 (12/120) 16 [10.4]	15.0 (18/120) 116 [73.8]	27.2 (31/114) 125 [83.7]
中等度障害	—	—	—	26.1 (6/23) 20 [70.4]	29.4 (5/17) 24 [109.9]	27.8 (5/18) 12 [66.1]

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

a) ADA2018 分類によるレベル 1～3 の低血糖

b) 4382 試験及び 4374 試験における重度腎機能障害患者は、4374 試験の本剤 2.4 mg 群 1 例であり、低血糖の発現は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、腎機能の障害の程度が中等度以上の被験者での検討が限られているが、腎機能障害患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、臨床試験において腎機能の障害の程度が中等度以上の患者における検討が限られている点は考慮する必要があるが、腎機能障害の程度別の部分集団で安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.7.2 高齢者

申請者は、以下のように説明している。4382 試験及び第 III 相試験併合解析²⁹⁾における年齢別の有害事象の発現状況は、表 58 及び表 59 のとおりであった。4382 試験では、65 歳以上の被験者が少なく、第 III 相試験併合解析においても 75 歳以上の例数が少ないことから厳密な比較は困難であるが、年齢が高くなることに伴い有害事象が大きく増加する傾向は認められなかった。

表 58 4382 試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢	プラセボ群 (101 例)	本剤1.7 mg 群 (100 例)	本剤2.4 mg 群 (199 例)
すべての有害事象	65 歳未満	78.9 (75/95) [168.1]	81.1 (73/90) [344.8]	85.5 (142/166) [302.2]
	65 歳以上 75 歳未満	83.3 (5/6) [128.2]	88.9 (8/9) [436.4]	90.0 (27/30) [310.9]
	75 歳以上	—	100 (1/1) [510.1]	66.7 (2/3) [285.4]
すべての副作用	65 歳未満	20.0 (19/95) [23.3]	66.7 (60/90) [183.8]	51.2 (85/166) [126.6]
	65 歳以上 75 歳未満	16.7 (1/6) [23.3]	77.8 (7/9) [187.0]	70.0 (21/30) [160.2]
	75 歳以上	—	100 (1/1) [204.1]	66.7 (2/3) [166.5]
重篤な有害事象	65 歳未満	5.3 (5/95) [3.8]	6.7 (6/90) [7.4]	4.8 (8/166) [4.4]
	65 歳以上 75 歳未満	33.3 (2/6) [23.3]	0 (0/9) [0]	6.7 (2/30) [4.8]
	75 歳以上	—	100 (1/1) [102.0]	0 (0/3) [0]
投与中止に至った有害事象	65 歳未満	1.1 (1/95) [0.8]	2.2 (2/90) [4.1]	1.8 (3/166) [2.2]
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/6) [0]	0 (0/9) [0]	3.3 (1/30) [2.4]
	75 歳以上	—	100 (1/1) [102.0]	33.3 (1/3) [71.3]
胃腸障害 (SOC)	65 歳未満	30.5 (29/95) [30.8]	62.2 (56/90) [187.9]	57.2 (95/166) [124.0]
	65 歳以上 75 歳未満	16.7 (1/6) [23.3]	77.8 (7/9) [194.8]	70.0 (21/30) [129.1]
	75 歳以上	—	100 (1/1) [102.0]	66.7 (2/3) [118.9]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]、—：該当せず

表 59 第 III 相試験併合解析^{a)}における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢	プラセボ群	本剤 2.4 mg 群
すべての有害事象	65 歳未満	83.5 (1132/1362) [368.0]	88.1 (2113/2394) [519.3]
	65 歳以上 75 歳未満	84.5 (129/154) [348.0]	92.0 (213/233) [544.4]
	75 歳以上	85.2 (11/13) [312.3]	94.1 (22/23) [489.8]
すべての副作用	65 歳未満	40.6 (547/1362) [89.1]	65.7 (1577/2394) [247.7]
	65 歳以上 75 歳未満	35.9 (54/154) [68.2]	64.3 (149/233) [232.1]
	75 歳以上	41.1 (6/13) [47.9]	76.5 (18/23) [223.6]
重篤な有害事象	65 歳未満	5.6 (78/1362) [6.1]	8.8 (207/2394) [9.2]
	65 歳以上 75 歳未満	11.4 (18/154) [11.2]	13.9 (35/233) [21.1]
	75 歳以上	33.1 (4/13) [30.0]	17.6 (4/23) [32.1]
投与中止に至った有害事象	65 歳未満	3.0 (40/1362) [3.0]	5.1 (123/2394) [5.5]
	65 歳以上 75 歳未満	4.1 (7/154) [4.2]	10.1 (23/233) [8.9]
	75 歳以上	0 (0/13) [0]	10.8 (3/23) [9.8]
低血糖 ^{b)}	65 歳未満	0.8 (8/1045) [0.8]	0.6 (12/2079) [0.7]
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/77) [0]	0.6 (1/155) [0.5]
	75 歳以上	0 (0/5) [0]	0 (0/13) [0]
胃腸障害 (SOC)	65 歳未満	43.3 (582/1362) [79.4]	66.7 (1605/2394) [222.5]
	65 歳以上 75 歳未満	41.9 (63/154) [71.7]	70.3 (164/233) [210.7]
	75 歳以上	38.5 (6/13) [34.2]	70.5 (17/23) [209.6]

発現割合%（発現例数/解析対象例数） [単位時間あたりの発現件数（発現件数/100 人・年）]

a) 4373、4374、4375 及び 4376 試験の併合解析

b) 4373、4375 及び 4376 試験の併合解析における低血糖の有害事象

低血糖について、4382 試験の 2 型糖尿病を有する部分集団及び 2 型糖尿病を有する患者を対象とした 4374 試験における、ADA 2018 分類によるすべての低血糖（レベル 1～3）の発現状況は表 60 のとおりであり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本剤群で高く、4374 試験における単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも 65 歳未満と比較して 65 歳以上で多い傾向が認められた。

表 60 年齢別のすべての低血糖^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

年齢	4382 試験（2 型糖尿病を有する部分集団）			4374 試験		
	プラセボ群 (25 例)	本剤 1.7 mg 群 (25 例)	本剤 2.4 mg 群 (49 例)	プラセボ群 (402 例)	本剤 1.0 mg 群 (402 例)	本剤 2.4 mg 群 (403 例)
65 歳未満	0 (0/24) 0 [0]	8.3 (2/24) 5 [14.7]	12.2 (5/41) 7 [12.3]	7.6 (24/317) 53 [12.5]	18.2 (58/319) 135 [32.1]	20.0 (63/315) 201 [47.6]
65 歳以上 75 歳未満	0 (0/1) 0 [0]	0 (0/1) 0 [0]	0 (0/7) 0 [0]	13.0 (10/77) 34 [35.7]	20.5 (16/78) 107 [103.6]	29.5 (23/78) 110 [109.5]
75 歳以上	—	—	0 (0/1) 0 [0]	0 (0/8) 0 [0]	20.0 (1/5) 1 [16.8]	10.0 (1/10) 5 [47.8]

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

a) ADA 2018 分類によるレベル 1～3 の低血糖

以上の臨床試験成績より、65 歳以上の部分集団で有害事象の発現状況が一貫して高い傾向は認められず、安全性プロファイルに年齢による明らかな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験では、高齢者において一貫して安全性のリスクが高い傾向が認められているとまでは判断できないものの、一般的に高齢者は生理機能が低下していること、臨床試験では 75 歳以上の患者に対する本剤の投与経験は限られていること等から、添付文書において既存のセマグルチド製剤と同様に高齢者に対しては慎重に投与する旨を注意喚起することが適切である。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。過体重又は肥満症患者を対象とした臨床試験において、本剤 2.4 mg 投与時に認められた事象は、既存のセマグルチド製剤で既知の事象であり、有害事象の発現状況及び事象の重症度は、本剤の用量増加に伴う特定の傾向は認められなかった。胃腸障害は、臨床試験で

最も多く報告された事象であり、本剤 1.0 mg 投与時と比較して本剤 2.4 mg 投与時で発現が多い傾向が認められることを考慮し、胃腸障害の発現状況を中心に、本剤 2.4 mg の使用実態下における安全性を検討するため、特定使用成績調査（観察期間 1 年、調査期間 2.5 年、登録例数 630 例）を実施する。

機構は、以下のように考える。過体重又は肥満症患者を対象とした臨床試験において、発現している主な事象は、既存のセマグルチド製剤で既知の事象であった。一方で、本剤は、セマグルチド製剤の既存の適応症（2 型糖尿病）と比べてさらに多くの患者に用いられる可能性があり、臨床試験における日本人肥満症患者での本剤 2.4 mg 投与時の安全性情報は限られていること等から、使用実態下における本剤 2.4 mg 投与時の安全性等について長期的に広く情報収集することが適切である。また、現時点では本邦において使用可能な肥満症治療薬が限られている状況であること等を考慮すると、本剤の適正使用に関する情報についても収集する必要がある。なお、製造販売後の調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肥満症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は肥満症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 12 月 21 日

申請品目

[販 売 名] ①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
②同皮下注 1.7 mg SD、同皮下注 2.4 mg SD
[一 般 名] セマグルチド（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 8 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。生活習慣の改善だけでは十分な減量効果が得られない肥満症患者に対して、治療選択肢として新たな薬物療法が国内の臨床現場で求められていることは理解できる。3 つの国際共同第 III 相試験（4382 試験、4373 試験及び 4374 試験）において、本剤の体重減少効果は示され、血糖、血圧及び脂質パラメータの改善効果も期待できる結果が得られており（「1.2 有効性について」の項を参照）、また、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える（「1.3 安全性について」の項を参照）。以上を踏まえると、本剤は高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症に対する治療薬となり得る。

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出され、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

- 健康障害を合併している肥満症においては、食事療法・運動療法の生活習慣改善を理解し実践すれば、体重減少及び関連する合併症の改善効果が得られることは肥満診療において十分認知されている。一方、特に高度肥満症や糖尿病合併の肥満症患者においては、生活習慣改善のみでは十分な減量に達しないことや、一時的に体重が減少しても長期的には目標体重の維持が困難なこと等により、生活習慣改善のみでは効果が不十分なことも多い。
- 肥満症患者が増加しているにも関わらず薬物療法が限られており、新規の薬剤、特に長期に渡り体重減少効果が得られる治療薬が求められている。

1.2 有効性について

機構は、以下のように考えた。体重減少効果について、3つの国際共同第III相試験のいずれにおいても、主要評価項目であるベースラインから投与68週時までの体重変化率及び投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、プラセボ群に対する本剤2.4 mg群の優越性が示されている。また、体重に関連する副次評価項目についても、いずれの試験も本剤2.4 mg群ではプラセボ群と比較して体重減少達成割合が高く、腹囲及びBMIの減少等が認められている。日本人における有効性について、肥満の診断及び薬物治療の対象となる患者をBMI及び肥満に関連する合併症により定義すること等は国内外で大きな違いはない。外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い要因の一つとして考えられた体重の違いも含め、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくなく、主要評価項目である体重減少効果について、いずれの試験においても日本人部分集団と全集団で同様の傾向であることを確認した。合併症の改善効果について、3つの国際共同第III相試験において、本剤投与により血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められ、日本人部分集団でも同様に改善傾向が認められていることを確認した。また、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病に対する治療薬について、ベースライン時と比較して投与68週時にこれらの併用薬を増量した被験者の割合はプラセボ群と比較して同程度又は低く、経口血糖降下薬又は降圧薬を減量した被験者の割合はプラセボ群と比較して高かった。以上の試験成績等を踏まえると、本剤投与による体重減少効果は示されていると解釈して差し支えなく、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症患者において、本剤投与による合併症（高血圧、脂質異常症及び2型糖尿病）の改善効果は期待できる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

機構は、以下のように考えた。国際共同第III相試験における有害事象の発現状況を中心に検討した結果、発現した主な事象は、既存のセマグルチド製剤で既知の事象であった。糖代謝の程度、高血圧又は脂質異常症の合併の有無別での検討についても、特定の有害事象の発現が高くなる傾向は認められなかった。本剤の用量間の比較については、4374試験成績から、有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現が本剤1.0 mg群と比較して本剤2.4 mg群で高い傾向にあったが、重篤な有害事象の発現状況は、プラセボ群を含めた投与群間で大きな違いは認められず、4382試験成績から、本剤1.7 mg群と本剤2.4 mg群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。なお、3つの国際共同試験において、全集団と比較して、日本人部分集団において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていないことも確認した。

以上の検討等に加え、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて本剤投与時に注目すべき有害事象に関して、既存のセマグルチド製剤と同様の適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は2.4 mgまでの範囲で許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。4382試験も含め、3つの国際共同第III相試験において本剤の投与による体重減少効果が認められ、肥満に対する治療として有用と報告されている体重減少率、本剤の国際共同第III相試験で血糖、血圧及び脂質パラメータの改善傾向が認められていること等を踏まえると、本剤投与に一定の臨床的意義があると解釈して差し支えない。本剤の安全性について、既存のセマグルチド

製剤と同様の適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能である。したがって、国内の実態を踏まえて計画された 4382 試験の対象患者を踏まえ、本剤の対象疾患を高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症とし、4382 試験における BMI 及び肥満に関連する健康障害に関する選択基準を踏まえて効能・効果を設定することに問題はない。また、肥満症治療における薬物療法の位置付けを踏まえ、本剤の適用対象を、食事療法・運動療法をあらかじめ行っても効果が不十分な患者とすることは適切である。

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出され、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

- ・ 肥満症治療は他の代謝性疾患と同様、食事療法・運動療法が基本である。安易に薬物治療を開始することがないように、薬物治療は、食事療法・運動療法をあらかじめ行った上での位置付けであることを明確にすること、また、本剤の治療効果を得る上でも、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られない患者に限ることは適切である。
- ・ 本剤投与前に実施されるべき食事療法・運動療法の具体的な内容、期間等については、適切な情報提供が必要である。
- ・ 本剤投与中の食事療法・運動療法の継続について、本剤による治療効果を得る上でも重要であるため、本剤投与中は食事療法・運動療法を継続する旨を注意喚起し、臨床試験で実施された食事療法・運動療法の内容も情報提供することが有用と考えられる。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[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/m² 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/m² 以上

[効能・効果に関連する注意]

本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。肥満に関連する健康障害は、臨床試験に組み入れられた患者背景を参考に判断すること。

1.5 用法及び用量について

機構は、以下のように考えた。用法・用量について、臨床試験成績から、本剤 2.4 mg 投与は本剤 1.7 mg 投与と比較してより有効性が期待できる用量であり、本剤 2.4 mg 投与時の安全性は、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考えることから、日本人肥満症患者に対する本剤の臨床推奨用量を 2.4 mg とすることに問題はない。また、用量漸増法について、臨床試験と同様に、週 1 回 0.25 mg を開始用量として、4 週間の間隔で 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg まで増量とすることは適切である。本剤の投与継続の判断について、本剤を継続的に投与することにより、体重減少並びに血糖、血圧及び

脂質パラメータに対する持続的な効果が得られているものの、漫然と投与が継続されることがないように、合併症の改善効果も含めて定期的に患者の状態を観察して投与継続の必要性を判断する必要がある、また、本剤投与による十分な効果が得られない場合には投与中止も含めて適切な対応を行うよう、注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、2.4 mg で良好な忍容性が得られない場合及び投与継続の判断に関する注意喚起等について、以下の意見が出された。

- ・ 2 型糖尿病患者における既存のセマグルチド製剤の使用経験から、胃腸障害の発現状況、有効性等は個々の患者の状態によって異なるため、本剤についても日常診療では患者の状態に応じた用量調節がなされるものとする。4382 試験で検討された本剤 2.4 mg 及び 1.7 mg だけでなく、4374 試験成績を踏まえると、本剤 1.0 mg でも臨床的には十分な体重減少効果が認められている。
- ・ 肥満症は慢性疾患であり継続的な治療が求められる一方、本剤投与により効果を認めない場合や、投与を継続する中で効果が不十分な場合には投与中止も含め治療方法の変更を考慮する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量、用法・用量に関連する注意等を以下のように変更することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[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 0.25 mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg の順に増量し、以降は 2.4 mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[用法・用量に関連する注意]（関連する内容のみ抜粋）

胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合は減量又は漸増の延期を検討すること。

[重要な基本的注意]（関連する内容のみ抜粋）

本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること。定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、3～4 カ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 61 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 62 及び表 63 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血糖 ・胃腸障害	・甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍） ・急性膵炎 ・膵癌 ・腸閉塞 ・インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 ・糖尿病網膜症関連事象 ・胚・胎児毒性 ・急性胆道系疾患	・日本人における心血管系リスクへの影響 ・腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・医療関係者向け資料の作成及び配布 ・患者向け資料の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

表 63 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	肥満症患者
観察期間	2 年
予定症例数	1000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、食事療法・運動療法の内容、安全性評価（有害事象（低血糖、胃腸障害、急性膵炎、糖尿病網膜症、心血管系リスク、急性胆道系疾患等）、臨床検査値等）、有効性評価（HbA1c、体重等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	図 3	◆：本剤 1.0 mg 群	◆：本剤 1.7 mg 群

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新効能及び新用量医薬品であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[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/m² 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/m² 以上

（申請時から下線部変更）

[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 0.25 mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg の順に増量し、以降は 2.4 mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

（申請時から下線部変更）

〔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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
AgRP	Agouti-related peptide	アグーチ関連ペプチド
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CART	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript	コカイン・アンフェタミン調節転写産物
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula	慢性腎臓病疫学共同研究
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DIO	Diet induced obese	食餌誘発性肥満
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL コレステロール	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HLT	High Level Term	高位語
JASSO	Japan Society for the Study of Obesity	日本肥満学会
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	国際的腎臓病ガイドライン機構
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDL コレステロール	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NPY	Neuropeptide Y	ニューロペプチド Y
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝液
POMC	Pro-opiomelanocortin	プロオピオメラノコルチン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	ウゴービ皮下注

本邦の肥満症診療ガイドライン	－（該当なし）	肥満症診療ガイドライン 2016 日本肥満学会編
本薬	－（該当なし）	セマグルチド（遺伝子組換え）
メトホルミン	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩
リラグルチド	－（該当なし）	リラグルチド（遺伝子組換え）