令和 8年 7月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

セマグルチド（遺伝子組換え）の「臨床成績」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	セマグルチド（遺伝子組換え）	リベルサス錠 3 mg、同錠 7 mg、同錠 14 mg（ノボ ノルディスク ファーマ株式会社）
効能・効果	2 型糖尿病	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、プラセボ対照二重盲検比較試験（EX9924-4473 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	心血管系疾患（冠動脈性心疾患、脳血管疾患又は末梢動脈疾患）又は慢性腎臓病（もしくはその両方）を有する 2 型糖尿病患者を対象とした EX9924-4473 試験の結果等を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

別添

【新旧対照表】

下線は変更箇所

<table>
<tr><th>改訂前</th><th>改訂後</th></tr>
<tr><td>17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1～17.1.6（略）
（新設）</td><td>17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1～17.1.6（略）
17.1.7 プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第III相試験）
イベント主導型試験において、心血管系疾患（冠動脈性心疾患、脳血管疾患又は末梢動脈疾患）又は慢性腎臓病（もしくはその両方）注）を有する2型糖尿病の被験者9650例を本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた（本剤群：4825例（日本人：195例）、プラセボ群：4825例（日本人：213例））。

注）6821例（70.7%）が冠動脈性心疾患を有し（冠動脈性心疾患のみを有する被験者は2809例（29.1%））、2042例（21.2%）が脳血管疾患を有し（脳血管疾患のみを有する被験者は519例（5.4%））、1515例（15.7%）が末梢動脈疾患を有し（末梢動脈疾患のみを有する被験者は224例（2.3%））、4092例（42.4%）が慢性腎臓病を有していた（慢性腎臓病のみを有する被験者は1241例（12.9%））。

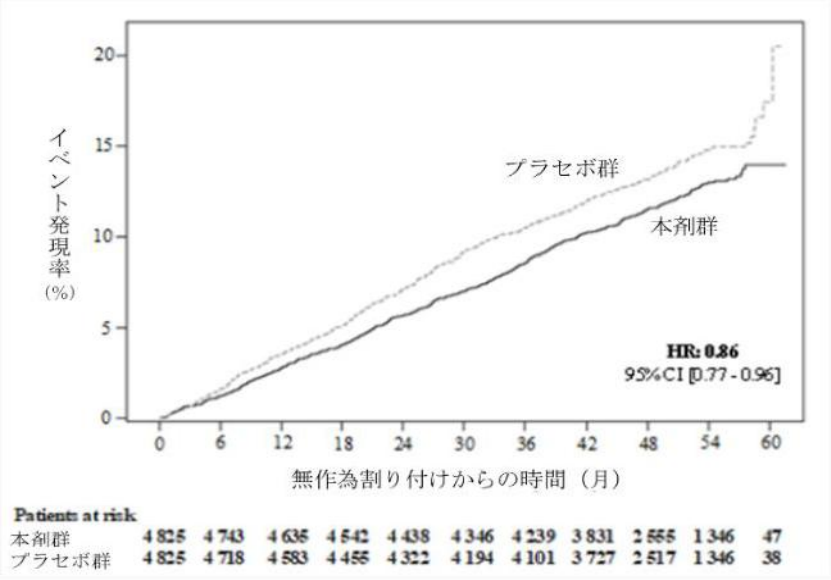
試験期間中、食事・運動療法や、各国のガイドラインに従った薬物療法等の2型糖尿病及び心血管系疾患に対する治療が並行して行われた。本剤は1日1回3 mgで投与を開始し、4週間ごとに段階的に7 mg、14 mgへ増量した。本剤は、空腹状態でその日の最初の食事の30分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口投与した。
試験期間（in-trial観察期間）の中央値は49.5ヵ月であった。
主要評価項目である無作為割り付けから主要な心血管系事象（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中のいずれか）の最初の発現までの時間について、プラセボに対する本剤の優越性が示された（p=0.0028、片側有意水準0.02281、下表及び下図参照）。

<table>
<tr><th></th><th>本剤群
（4825例）</th><th>プラセボ群
（4825例）</th><th>ハザード比
[95%信頼区間]</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">イベント数（/100人・年）</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">主要評価項目</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

改訂前	改訂後

主要な心血管系事象[a)]	579 (3.1)	668 (3.7)	0.86 [0.77; 0.96]
主要な心血管系事象の構成疾患			
心血管死	301 (1.6)	320 (1.7)	0.93 [0.80; 1.09]
非致死性心筋梗塞[a)]	191 (1.0)	253 (1.4)	0.74 [0.61; 0.89]
非致死性脳卒中[a)]	144 (0.8)	161 (0.9)	0.88 [0.70; 1.11]

in-trial観察期間のデータ。各イベントの無作為割り付けから最初の発現に関するハザード比は、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデルにより推定した。該当するイベントを発現しなかった被験者は、in-trial観察期間終了時点で打ち切りとした。主要評価項目については、片側p値をCox比例ハザードモデルに基づくスコア検定により算出し、中間解析と最終解析（主解析）の片側検定における有意水準をα消費関数を用いて調整し、試験全体の第一種の過誤確率を2.5%に制御した。
a) in-trial観察期間中における初回の発現を集計対象とした。



累積発現率プロットー無作為割り付けから主要な心血管系事象の最初の発現までの時間

HbA1c に関する評価項目の結果を下表に示す。

HbA1c（%）	本剤群	プラセボ群
ベースライン	7.96±1.16	7.96±1.13

改訂前	改訂後
	<table><tr><td></td><td>(4736)</td><td>(4749)</td></tr><tr><td>104週までの変化量</td><td>-0.71±1.22 (4076)</td><td>-0.15±1.19 (4004)</td></tr></table> 平均±標準偏差（症例数） 重篤な副作用は、本剤群で225例（4.66%）、プラセボ群で218例（4.52%）に認められた。主な重篤な副作用（発現した被験者の割合0.15%以上）は、本剤群では急性腎障害0.33%、急性心筋梗塞0.31%、急性膵炎0.25%、胆石症0.25%、糖尿病網膜症0.25%、低血糖0.23%、急性胆嚢炎0.19%、プラセボ群では低血糖0.33%、急性心筋梗塞0.27%、急性腎障害0.27%、胆石症0.21%、急性膵炎0.19%であった。また、重大な低血糖は、本剤群で76例88件、プラセボ群で84例121件に認められた。 なお、本試験では、すべての重篤な有害事象、及び事前規定した特定の有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象、COVID-19に関連する有害事象、特定の注目すべき有害事象、イベント判定の対象となる事象及び妊娠に関連する有害事象）のみを収集した[40)]。［11.1.1参照］ 40）社内資料：第3相臨床試験（EX9924-4473）