

オゼンピック皮下注 2mg

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	5
表目次	7
略語一覧	8
2.5.1 製品開発の根拠	10
2.5.1.1 2型糖尿病患者の特徴及び治療実態	10
2.5.1.2 セマグルチド	12
2.5.1.2.1 セマグルチドの背景情報	12
2.5.1.2.2 セマグルチドの臨床的位置付け	13
2.5.1.3 臨床開発プログラム	14
2.5.1.3.1 グローバル臨床開発プログラム	14
2.5.1.3.2 日本における開発経緯	16
2.5.1.3.2.1 3633 試験（第1相：臨床薬理試験）	16
2.5.1.3.2.2 規制当局との協議： ██████████ 相談	16
2.5.1.3.2.3 3634 試験（第1相：臨床薬理試験）	17
2.5.1.3.2.4 3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験（第3相：有効性及び 安全性試験）	17
2.5.1.3.2.5 規制当局との協議： ██████████ 相談	18
2.5.1.4 承認申請臨床データパッケージ	18
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守	27
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	28
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	29
2.5.3.1 臨床薬理プログラム	29
2.5.3.2 薬物動態	29
2.5.3.2.1 セマグルチドの薬物動態プロファイル	29
2.5.3.2.2 サブグループにおけるセマグルチドの薬物動態プロファイル	30
2.5.3.2.3 薬物相互作用	33
2.5.3.3 心室再分極（QT 間隔に基づく）	34
2.5.3.4 薬力学的作用	35
2.5.3.4.1 グルコース代謝に関する薬力学的作用特性	35
2.5.3.4.1.1 空腹時及び食後の血漿グルコース反応	35
2.5.3.4.1.2 β細胞機能及び反応性	36

2.5.3.4.1.3	グルカゴン	38
2.5.3.4.1.4	低血糖時の拮抗反応	39
2.5.3.4.1.5	健康日本人及びコーカシアン被験者におけるグルコース代謝	39
2.5.3.4.2	胃内容排出	39
2.5.3.4.3	体重減少に関する薬力学的作用特性	40
2.5.3.4.3.1	体重及び身体組成	40
2.5.3.4.3.2	食欲、エネルギー摂取量及びエネルギー消費量	40
2.5.3.4.3.3	脂質	41
2.5.3.5	曝露量 - 反応関係解析	41
2.5.4	第 3a 相プログラム	44
2.5.4.1	概要	44
2.5.4.2	試験デザインの主な特徴	46
2.5.4.3	試験対象集団	49
2.5.4.4	併用薬及び対照薬	50
2.5.4.5	被験者の内訳	51
2.5.4.6	国内医薬品承認申請においてグローバル試験の有効性及び安全性の結果を用いること の妥当性	53
2.5.5	有効性の概括評価	54
2.5.5.1	血糖コントロール	54
2.5.5.1.1	血糖コントロール及び体重の評価及び解析方法	54
2.5.5.1.2	HbA1c	56
2.5.5.1.3	血糖値、インスリン及びグルカゴン	65
2.5.5.1.4	β 細胞機能及びインスリン抵抗性	67
2.5.5.2	体重	68
2.5.5.3	その他のパラメータ	74
2.5.5.3.1	血圧	74
2.5.5.3.2	脂質	75
2.5.5.3.3	患者報告アウトカム	76
2.5.6	安全性の概括評価	78
2.5.6.1	安全性の評価方法	78
2.5.6.2	セマグルチドの有害事象プロファイル	80
2.5.6.3	死亡	84
2.5.6.4	特に注目すべき安全性領域	85
2.5.6.4.1	胃腸障害に関する忍容性	85

2.5.6.4.2	心血管に関する安全性.....	86
2.5.6.4.3	糖尿病網膜症.....	88
2.5.6.4.4	腎症.....	89
2.5.6.4.5	腎臓に関する安全性.....	90
2.5.6.4.6	膵炎.....	91
2.5.6.4.7	胆石症.....	92
2.5.6.4.8	肝臓に関する安全性.....	93
2.5.6.4.9	新生物.....	94
2.5.6.4.10	低血糖.....	95
2.5.6.4.11	免疫原性.....	96
2.5.6.4.12	妊娠.....	96
2.5.7	推奨用法・用量.....	98
2.5.8	ベネフィットとリスクに関する結論.....	102
2.5.8.1	治療背景.....	102
2.5.8.2	セマグルチドのベネフィット.....	102
2.5.8.3	セマグルチドのリスク.....	107
2.5.8.4	ベネフィットとリスクに関する評価.....	112
参考文献		113

図目次

	ページ
図 2.5.1-1 セマグルチドの構造	12
図 2.5.1-2 グローバル臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の概要	15
図 2.5.1-3 臨床データパッケージに含まれる臨床試験：評価資料及び参考資料	19
図 2.5.3-1 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における血漿中セマグルチド濃度の推移 (3634 試験)	31
図 2.5.3-2 2型糖尿病患者におけるセマグルチド曝露量の母集団薬物動態解析 (3623、3626、 3624、3744 及び 4091 試験)	32
図 2.5.3-3 非アジア人、アジア人 (非日本人) 及びアジア人 (日本人) における定常状態の 平均セマグルチド曝露量 (推定値)	33
図 2.5.3-4 併用した経口薬の薬物動態に対するセマグルチドの影響 (3817、3818 及び 3819 試 験)	34
図 2.5.3-5 2型糖尿病患者におけるベースライン及び定常状態での血漿中グルコース濃度の 24 時間プロファイル (3635 試験)	36
図 2.5.3-6 2型糖尿病患者における第 1 相 (0～10 分) 及び第 2 相 (10～120 分) のインスリ ン反応 (3635 試験)	37
図 2.5.3-7 2型糖尿病患者及び健康被験者における段階的グルコース注入試験でのインスリン 分泌速度 (3635 試験)	38
図 2.5.3-8 2型糖尿病患者における HbA1c のベースラインからの変化量とセマグルチド曝露 量の関係 (3623、3626、3624 及び 4091 試験)	42
図 2.5.4-1 セマグルチドの週 1 回皮下投与のグローバル第 3a 相開発プログラム (異なるステ ージの 2 型糖尿病治療を含む)	44
図 2.5.5-1 HbA1c のベースラインからの平均変化量 (%) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試 験)	57
図 2.5.5-2 HbA1c のベースラインからの平均変化量 (%) (推定値) (第 3a 相試験)	58
図 2.5.5-3 HbA1c の変化量 (%) の群差 (推定値) (第 3a 相試験)	59
図 2.5.5-4 前治療 (経口糖尿病薬又はインスリン) ごとの平均 HbA1c (%) (推定値) の経 時推移—日本人被験者 (3626 試験、3627 試験及び 4091 試験)	60
図 2.5.5-5 HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (第 3a 相試験)	62
図 2.5.5-6 HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (第 3a 相試験)	63
図 2.5.5-7 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を 達成した被験者の割合 (第 3a 相試験)	64

図 2.5.5-8	空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 (mg/dL) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)	65
図 2.5.5-9	ベースライン及び投与終了時の血糖自己測定値 (mg/dL) の平均プロファイル (第 3a 相試験)	67
図 2.5.5-10	体重のベースラインからの平均変化量 (kg) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)	69
図 2.5.5-11	体重のベースラインからの平均変化量 (kg) (推定値) (第 3a 相試験)	70
図 2.5.5-12	体重のベースラインからの平均変化率 (%) (推定値) (第 3a 相試験)	71
図 2.5.5-13	体重の変化量 (kg) の群差 (推定値) (第 3a 相試験)	72
図 2.5.5-14	前治療 (経口糖尿病薬又はインスリン) ごとの平均体重 (kg) (推定値) の経時推移ー日本人被験者 (3626 試験、3627 試験及び 4091 試験)	73
図 2.5.5-15	収縮期血圧のベースラインからの平均変化量 (mmHg) (推定値) (第 3a 相試験)	75
図 2.5.5-16	糖尿病治療満足度質問票ー治療満足度サマリースコアのベースラインからの変化量 (推定値) (3626 試験及び 3627 試験)	77

表目次

	ページ
表 2.5.1-1	セマグルチド承認申請の臨床データパッケージ：臨床薬理試験（評価資料） 20
表 2.5.1-2	セマグルチド承認申請の臨床データパッケージ：第 3a 相試験（評価資料） 21
表 2.5.4-1	第 3a 相プログラムにおける無作為割り付け及び治験薬曝露被験者数 45
表 2.5.4-2	治験薬の曝露状況－on treatment 期間－安全性解析対象集団（SAS）（3623 試験、 3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 46
表 2.5.4-3	日本人被験者が含まれた第 3a 相試験の試験デザインの主な特徴 47
表 2.5.4-4	全試験における人口統計学的特性及びベースライン特性 50
表 2.5.4-5	日本人被験者が参加した第 3a 相試験における糖尿病に対する併用療法 51
表 2.5.4-6	第 3a 相試験における被験者の内訳 52
表 2.5.6-1	有害事象の概要－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、 3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 81
表 2.5.6-2	いずれかの群の 5%以上の被験者で報告された有害事象－on-treatment 期間－SAS （第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 83

略語一覧

AACE	:	American Association of Clinical Endocrinologists (米国臨床内分泌学会)
ACCORD	:	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	:	American Diabetes Association (米国糖尿病学会)
ADO	:	8-amino-3,6-dioxaoctanic acid (8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸)
ADVANCE	:	Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation
ApoB48	:	apolipoprotein B48 (アポリポタンパク B48)
AUC	:	area under the curve (濃度－時間推移曲線下面積)
AUC _{GIR}	:	area under the glucose infusion rate curve (グルコース注入速度推移曲線下面積)
ANCOVA	:	analysis of covariance (共分散分析)
BMI	:	body mass index [体容量指数：体重(kg)／身長(m) ²]
CI	:	confidence interval (信頼区間)
C _{avg}	:	average concentration in a dosing interval, at steady state (定常状態の1回の投与間隔における平均濃度)
C _{max}	:	maximum concentration (最高血中濃度)
CL/F	:	apparent clearance (見かけの総クリアランス)
CVOT	:	cardiovascular outcomes trial (心血管アウトカム試験)
CYP	:	cytochrome P450 (チトクロム P450)
DCCT	:	Diabetes Control and Complications Trial
DMC	:	data monitoring committee (データモニタリング委員会)
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチジルペプチダーゼ-4)
DTSQ	:	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status (糖尿病治療満足度質問票)
EASD	:	European Association for the Study of Diabetes (欧州糖尿病学会)
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
EOT	:	end of text
EMA	:	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FAS	:	full analysis set (最大の解析対象集団)
FDA	:	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GCP	:	good clinical practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HDL	:	high-density lipoprotein (高密度リポタンパク)
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin (グリコヘモグロビン)
HOMA-B	:	homeostatic model assessment of β -cell function
HOMA-IR	:	homeostatic model assessment of insulin resistance
ICH	:	International Conference on Harmonisation (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
INR	:	international normalised ratio (国際標準比)
ISR	:	insulin secretion rate (インスリン分泌速度)
IVGTT	:	intravenous bolus of glucose (静脈内ブドウ糖負荷試験)
JDDM	:	Japan diabetes clinical data management study group (糖尿病データマネジメント研究会)
LC-MS/MS	:	liquid chromatography with tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法

LOCI	:	luminescence oxygen channelling immunoassay (蛍光酸素チャネルリング免疫測定法)
LDL	:	low-density lipoprotein (低密度リポタンパク)
LOCF	:	last observation carried forward
MACE	:	major adverse cardiovascular event (主要な心血管イベント)
MDRD	:	modification of diet in renal disease
MEN 2	:	multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (多発性内分泌腺腫瘍症 2 型)
MMRM	:	mixed model for repeated measurements (繰り返し測定に対する混合モデル)
MTC	:	medullary thyroid carcinoma (甲状腺髄様癌)
NASH	:	non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪性肝炎)
OAD	:	oral antidiabetic drug (経口糖尿病薬)
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機)
PRO	:	patient reported outcomes (患者報告アウトカム)
PYE	:	patient year of exposure (曝露人・年)
QoL	:	quality-of-life (生活の質)
QTc	:	corrected QT interval (補正した QT 間隔)
RMR	:	resting metabolic rate (安静代謝率)
SAE	:	serious adverse event (重篤な有害事象)
SAP	:	statistical analysis plan (解析計画書)
s.c.	:	sub cutaneous (皮下投与)
sema	:	semaglutide (セマグルチド)
SF-36	:	short form (36) health survey
SGLT-2	:	sodium-dependent glucose transporter two (ナトリウム-グルコース共役輸送体 2)
SU	:	sulphonylurea (スルホニルウレア薬)
SUSTAIN	:	Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes
$t_{1/2}$	:	terminal elimination half-life (消失半減期)
T2D	:	type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)
TG	:	triglyceride (トリグリセリド)
TZD	:	thiazolidinedione (チアゾリジン薬)
UACR	:	urinary albumin-to-creatinine ratio (尿中アルブミン/クレアチニン比)
UKPDS	:	UK prospective Diabetes Study
VLDL	:	very low density lipoprotein (超低密度リポタンパク)
WHO	:	World Health Organization (世界保健機関)
α -GI	:	α -glucosidase inhibitor (α -グルコシターゼ阻害薬)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 2 型糖尿病患者の特徴及び治療実態

糖尿病とは、インスリン感受性又はインスリン分泌、あるいはその両方が低下することによる慢性高血糖を主徴とする、種々の代謝異常を伴う疾患群である¹。2 型糖尿病は進行性の疾患であり、末梢組織におけるインスリン抵抗性の増大及びインスリン分泌の低下の組み合わせにより特徴付けられる。日本人を含むアジア人の 2 型糖尿病患者は、コーカシアン の 2 型糖尿病患者と比較してインスリン分泌障害の程度が大きく、インスリン抵抗性の程度が小さいことが知られている^{2,3,4,5}。

日本において糖尿病患者の大部分（95%以上）は 2 型糖尿病に分類される。この数十年間で、食習慣の変化や身体活動の低下といった生活様式の変化により、日本における糖尿病患者数は増大した。平成 24 年の国民健康・栄養調査（2014 年報告）⁶では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1c が 6.5%以上又は質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人）の数は約 950 万人と推定されている。

2 型糖尿病の治療の目的は、慢性的な高血糖による長期の合併症を予防するため、最適な血糖コントロールを達成し、維持することであり、加えて肥満を解消し、血圧や脂質代謝のコントロールを得ることである⁷。複数の大規模な疫学試験〔熊本スタディ、ADVANCE trial 及び UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) など〕において、長期的な糖尿病合併症のリスクを低減するためには、厳格な血糖コントロールを維持することが重要であると示されている^{8,9,10,11,12,13}。また、本邦で行われた研究で、肥満を有する日本人〔体容量指数（BMI）25 以上〕は、肥満でない日本人と比較して肥満に伴う健康障害（高血糖、高血圧及び高脂血症）を合併しやすいことが報告されている¹⁴。そのため、肥満を有する糖尿病患者においては、血糖コントロールを良好に保つことに加え、体重を減少させることが重要となる⁷。治療目標に関して、日本糖尿病学会「糖尿病治療ガイド」¹では、血糖コントロールについて「合併症予防のための目標」として HbA1c 7.0%未満を、体重については肥満患者（BMI 25 以上）において現体重の 5%減を示している。

2 型糖尿病の治療は、食事療法及び運動療法が基本であり、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始される^{1,7,15}。現在、薬物療法として、経口糖尿病薬、インスリン以外の糖尿病注射薬〔グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬〕又はインスリン製剤を用いた様々な治療法が利用可能である。薬物療法の選択にあたっては、代謝異常の程度、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を総合的に評価して決定する¹。治療は通常、スルホニルウレア薬（SU）、速効型インスリン分泌促進薬（以下、グリニドと表記）、メトホルミン、 α -グルコシターゼ阻害薬（ α -GI）、チアゾリジン薬（TZD）、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬及びナトリウム-グルコース共役輸送体 2（SGLT-2）阻害薬といった経口糖尿病薬、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤による単独療法で開始される。これらの治療で十分な血糖コントロールが得られない場合、経口糖尿病薬の増量、経口

糖尿病薬の多剤併用、GLP-1 受容体作動薬又はインスリンと経口糖尿病薬の併用、インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用、あるいはインスリン療法の導入や強化が行われる。

近年、糖尿病治療は著しく進歩している。これらの進歩には、新しい作用機序を持つ経口糖尿病薬や新規のインスリンアナログあるいは GLP-1 受容体作動薬による治療の導入が含まれる。このような治療の進歩にも関わらず、多くの糖尿病患者において、長期にわたる細小血管合併症及び大血管合併症を最小限に抑えるために推奨される血糖コントロールは達成されていない。糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の最近の報告¹⁶によると、2013 年に研究会に登録された 2 型糖尿病患者（全登録患者数 53664 名）のうち 40%超が 7.0%未満の HbA1c 目標値を達成していなかった。また、2013 年に登録された 2 型糖尿病患者の平均 BMI は 25.0（日本肥満学会による肥満の判定基準は BMI 25.0 以上）であり、平均 BMI は年々増加している¹⁶。このことから、さらに多くの患者で適切な血糖コントロールが得られ、かつ維持できるように幅広い患者で利用できる新たな糖尿病治療オプション、また体重減少が必要な糖尿病患者においても利用できる新たな糖尿病治療オプションが診療現場では望まれている。

糖尿病患者は心血管系疾患発症リスクが高いことが知られている^{17,18,19}。米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン²⁰に従って、このリスクを増加させないことを確認するため、いくつかの糖尿病薬（リラグルチド²¹を含む GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬及び SGLT-2 阻害薬）において心血管アウトカム試験（CVOT）が実施されている。心血管リスクに対するエビデンス（心血管リスクを上昇させない）を持っていることは、治療薬剤選択にあたって重要な点になる。

インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）はグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用と食欲抑制作用を有し、それに伴って低血糖の発現や体重増加のリスクが小さいという点で有用であることから、近年多くの 2 型糖尿病患者によって使用されている。また、生体内 GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は、満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することによりエネルギー摂取量を減少させ、体重を減少させることが知られている^{22,23}。DPP-4 阻害薬は経口薬であり利便性が高く、2016 年に日本において第一選択薬として最も多く処方された糖尿病薬であった。一方、GLP-1 受容体作動薬は、より強力な血糖降下作用や体重減少作用を有しているにもかかわらず、DPP-4 阻害薬ほど広く利用されていない。これは、GLP-1 受容体作動薬が注射薬であることに加え、毎日投与（1 日 1 回又は 2 回）が必要であったり、製剤によっては投与時に薬剤を溶解させる必要があったりと利便性の点で解決すべき問題があるためと考えられる。

GLP-1 受容体作動薬は、生体内 GLP-1 と同様の効果を有するようにデザインされている。生体内 GLP-1 は消失半減期が非常に短い（静脈内投与後 1.5 分未満）ため、治療の選択肢として望ましいとは言えない。GLP-1 が持つ治療上の潜在能力を十分に発揮させるためには、薬物動態及び薬力学的作用の持続性が必要となる。週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬は、1 日 1 回投与の製剤と比較して患者のア

ドヒアランスや健康に関連した生活の質（QoL）を向上させると考えられ²⁴、実際に他の慢性疾患を有する患者において、投与回数の減少によって患者のアドヒアランスや QoL が向上することが認められている²⁵。

ノボ ノルディスク社が開発したセマグルチドは、溶解の必要がなくすぐに使用できる週 1 回皮下投与用の GLP-1 受容体作動薬であり、上述のアンメットメディカルニーズを解消し、より多くの患者に使用され、より多くの患者が適切な血糖コントロールを達成するのに貢献できると考えている。

2.5.1.2 セマグルチド

2.5.1.2.1 セマグルチドの背景情報

セマグルチドは、生体内の GLP-1 と 94%の構造的な相同性を有する GLP-1 アナログである（[図 2.5.1-1](#)）。

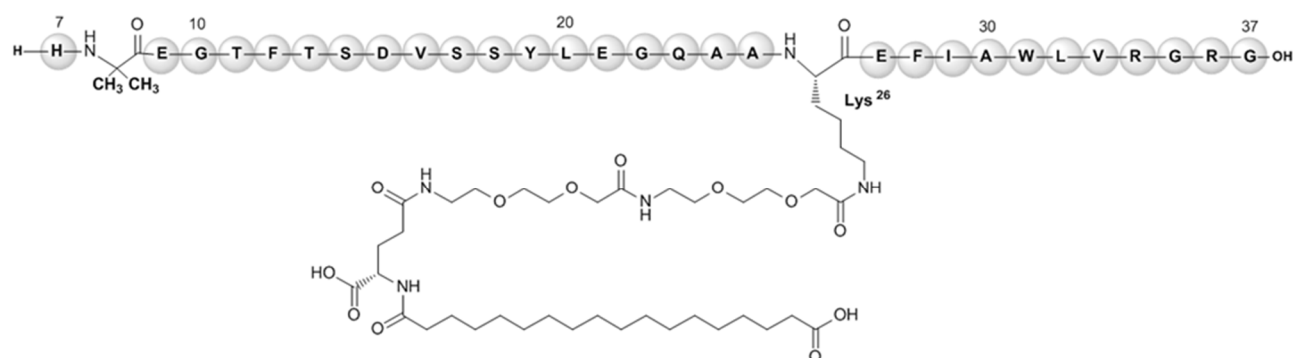


図 2.5.1-1 セマグルチドの構造

セマグルチドは、リラグルチド（ビクトーザ）と同様にアシル化技術に基づいているが、さらにその化学構造に重要な修飾を行うことにより、半減期を延長させ、週 1 回投与に適したものにしている。セマグルチドの半減期延長は、アルブミンにある脂肪酸結合部位に対する特異性と高親和性及び DPP-4 による分解からの保護によるものである。その特異的修飾は以下のとおりである（[図 2.5.1-1](#)）：

1. DPP-4 に対する安定性を向上させるためのペプチド骨格内 8 位のアミノ酸の修飾（アラニンから 2-アミノイソ酪酸）
2. 配列中のリジンの数を 1 個のみとするための 34 位のリジンのアルギニンへの置換
3. 26 位のリジンと末端酸基を有するオクタデカン二酸が結合している γ グルタミン酸との間に存在する高分子親水性リンカー

リンカーと脂肪酸はいずれもアルブミン結合の増加に寄与し、血漿中セマグルチドの分解を遅延させ、結果的に腎クリアランスを低下させる。これによりセマグルチドの半減期は約 1 週間まで延長され、セマグルチドを週 1 回皮下投与に適したものにしている²⁶。

セマグルチドは GLP-1 受容体作動薬として、生体内 GLP-1 の標的受容体に選択的に結合し、活性化する。非臨床試験で得られた成績に基づくと、セマグルチドは GLP-1 を介した効果、すなわちグルコース濃度依存的なインスリン分泌の促進、過剰なグルカゴン分泌の抑制、 β 細胞機能の改善を示し、結果として空腹時及び食後血糖値を低下させる。血糖値低下の作用機序には、胃内容排出のわずかな遅延も含まれており、食後血糖値の低下に貢献する可能性がある。さらに、動物試験において、セマグルチドはエネルギー摂取の制御に重要な脳の領域に到達することが示され、セマグルチドが脳内の GLP-1 受容体を活性化する可能性が示唆された (Module 2.4.2)。また、動物試験ではセマグルチドはアテローム性動脈硬化症の進展及び炎症を抑制し、末梢からのセマグルチド投与により摂餌量の減少及び体重減少が認められた (Module 2.4.2.1)。

臨床成績から、セマグルチドによる GLP-1 受容体を介した効果が確認され、セマグルチドが 2 型糖尿病患者の治療において新たな治療の可能性を有していることが示された。2 型糖尿病患者を対象としたグローバル臨床開発プログラムにおいて、セマグルチドは血糖コントロールを改善し、体重を減少し、心血管リスクを軽減し、さらに不十分な血糖コントロールに伴う大血管及び細小血管合併症に関連するリスク要因に対して有益な効果を提供することが示された。

2.5.1.2.2 セマグルチドの臨床的位置付け

セマグルチドの開発プログラムにおいて、セマグルチドは単独療法で有用性を示した。すなわち低血糖リスクを抑えつつ、血糖コントロールを改善し、体重を減少した。また、既存の GLP-1 受容体作動薬と同様に、胃腸障害の有害事象が最も多く報告された有害事象であった。セマグルチドは週 1 回投与製剤であり、リラグルチド (ビクトーザ)、リキシセナチド (リキスミア) やエキセナチド (バイエッタ) をはじめとする 1 日 1~2 回投与製剤と比較して、投与頻度が少なく利便性が高い。また、セマグルチドは溶解製剤であり、投与時に薬剤を溶解する必要がある製剤と比較して簡便に投与ができる。セマグルチドは用量漸増法を用いて維持用量に到達させる。これは、患者個々の忍容性を確認しながら増量できることから臨床的意義があると考えられ、クラス効果として知られる胃腸障害の有害事象の軽減につながる。このように、これまでの毎日投与が必要な GLP-1 受容体作動薬と比較して薬物治療導入時の障害は小さくなっている。以上より、セマグルチドの週 1 回投与は、2 型糖尿病患者における薬物治療導入時の有力な選択肢の 1 つになると考えられる。

セマグルチドと既存の経口糖尿病薬 (SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD ; ただし、SGLT-2 阻害薬及び DPP-4 阻害薬を除く) との併用療法は、血糖コントロールにおいて上乗せ効果をもたらし、低血糖の発現が単独療法の方がより少なかったものの、単独療法と同程度の安全性を提供できることが示された。よって、セマグルチドを追加投与する併用療法は、経口糖尿病薬の単独療法で十分な血

糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者に対して、有効で安全な治療強化のための選択肢となる。

2015 年の米国糖尿病学会（ADA）と欧州糖尿病学会（EASD）の 2 型糖尿病治療に対するポジションステートメント²⁷では、インスリンの基礎分泌を Basal インスリン製剤で補充し、食後の追加分泌を GLP-1 受容体作動薬で補う治療法の有用性が示され^{28,29,30}、強化療法として Basal インスリンと Bolus インスリンの併用療法とともに推奨されている³¹。セマグルチドの開発プログラムでは、2 型糖尿病患者において、Basal インスリンとセマグルチドの併用療法は、低血糖リスク及び体重を増大させることなく血糖コントロールを改善した。このことから、セマグルチドは、Basal インスリンの 1 日 1 回投与により治療されている 2 型糖尿病患者において簡便に治療強化ができる製剤になり得る。

セマグルチドは、メトホルミン又は TZD の単独療法あるいはその併用下で、最も多く処方されている糖尿病薬である DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンと比較して胃腸障害の有害事象の発現はやや多かったものの、明確なベネフィット、たとえば有意に大きな血糖降下作用及び体重減少作用を提供できることが示された。

また、心血管イベントリスクが高い非日本人 2 型糖尿病患者を対象にセマグルチドを 2 年間投与した結果、心血管リスクを高めることはなかった〔プラセボと比較して主要な心血管イベント（MACE）リスクが有意に低下した〕。このことから、セマグルチドは心血管イベントリスクを有する患者における有益な薬剤選択の 1 つになると考えられる。

以上より、セマグルチドは、その単独療法、及び SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD 又はインスリンとの併用療法により、異なるステージの糖尿病を有する 2 型糖尿病患者、すなわち、糖尿病初期の患者（食事・運動療法で治療中の患者）から比較的後期の患者（インスリンで治療中の患者）にわたって、実臨床において重要な糖尿病治療オプションとなり得る。よって、セマグルチドがインクレチン関連薬のラインナップに加わることで、血糖コントロール、肥満の程度、患者の忍容性、心血管イベントリスク及び患者のアドヒアランスに応じた使い分けの幅が広がると考える。

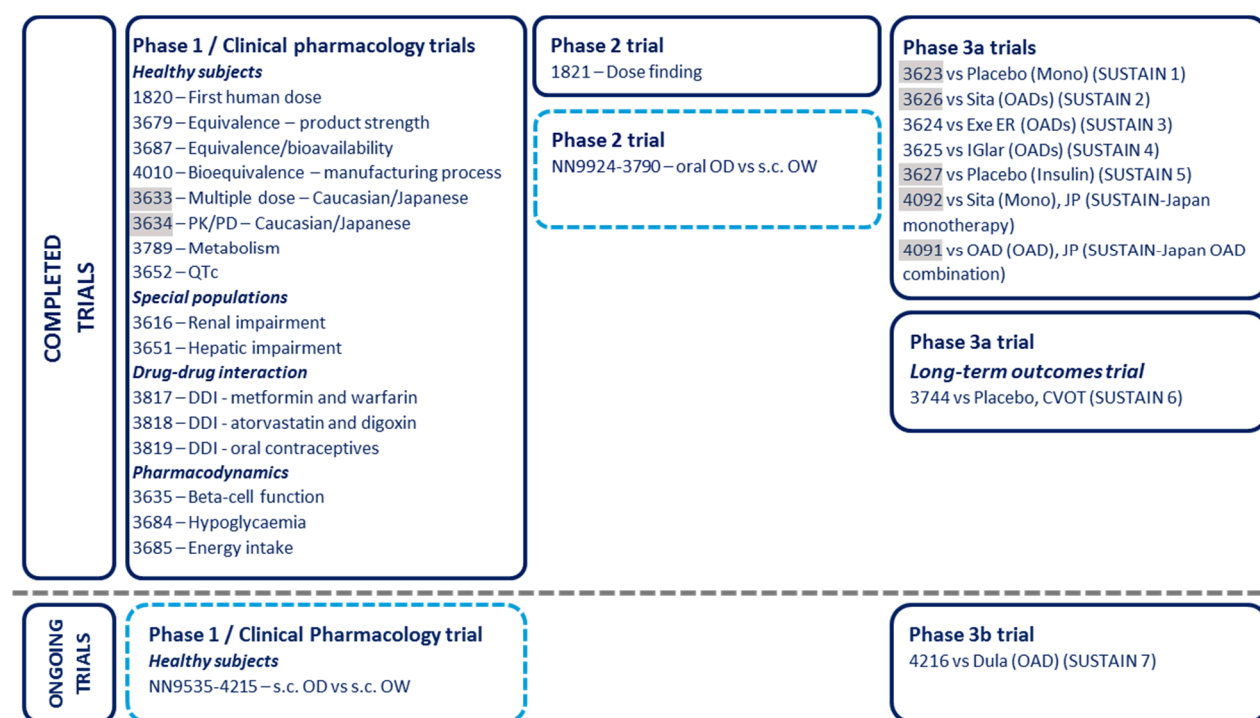
2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 グローバル臨床開発プログラム

新医薬品承認申請のための cut-off date（2016 年 4 月 18 日）時点で、セマグルチドの皮下投与を検討した 25 試験が完了していた。これには臨床薬理試験が 16 試験、用量設定試験が 1 試験及び第 3a 相試験〔104 週間の心血管アウトカム試験（CVOT）を含む〕が 8 試験含まれる（図 2.5.1-2）。また、セマグルチドの週 1 回皮下投与を検討する群を含む 2 つの臨床試験（健康被験者を対象とした臨床薬理試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 3b 相試験）が、新医薬品承認申請のための cut-off date 時点で実施中であった（図 2.5.1-2）。

グローバル臨床開発プログラムに含まれる 8 つの第 3a 相試験のうち、2 試験は国内試験（NN9535-4091 試験及び NN9535-4092 試験）、3 試験は日本人被験者が参加した国際共同治験（NN9535-3623 試験、NN9535-3626 試験及び NN9535-3627 試験）であった。また、グローバル臨床開発プログラムに含まれる 16 の臨床薬理試験のうち 2 試験（NN9535-3633 試験及び NN9535-3634 試験）に日本人被験者が参加した。これらの日本人被験者が参加した試験については、[図 2.5.1-2](#) において灰色で示している。日本における開発経緯については、[2.5.1.3.2](#) に示す。

完了した第 3a 相試験では、8,000 例以上の 2 型糖尿病患者が組み入れられ、このうち 3,297 例（1,648 例がセマグルチドを、1,649 例がプラセボを標準治療に追加して皮下投与した）が 104 週の CVOT に無作為割り付けされた。新医薬品承認申請のための cut-off date（2016 年 4 月 18 日）時点でデータベースロックされた試験は「完了」、cut-off date 時点で最初の被験者の初回来院が終了しているがデータベースロックがされていない試験は「実施中」と定義した。



Notes: Semaglutide s.c. OW trials (solid dark blue); Supportive data trials comparing different administration routes and dosing intervals of semaglutide (dashed light blue). Data from the supportive data trials were relevant for the safety evaluation in Module 2.7.4, but not for the efficacy evaluation in this document. For the phase 3a trials, background anti-hyperglycaemic treatments are indicated in parentheses. Trials including Japanese patients are highlighted in grey.

Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; DDI: drug-drug interaction; Dula: dulaglutide; Exe ER: exenatide extended release; IGlar: insulin glargine; JP: Japanese; Mono: monotherapy; OADs: oral antidiabetics; OD: once-daily; OW: once-weekly; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic; s.c.: subcutaneous; Sita: sitagliptin

図 2.5.1-2 グローバル臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の概要

その他のセマグルチド臨床開発プログラム

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

- 2 型糖尿病に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9535）：第 2 相試験を実施中
(本プログラムのプロジェクト名は、2 型糖尿病に対するセマグルチド週 1 回皮下投与プログラムと同じ NN9535 であるが、この 2 つは別個の開発プログラムである。)
- 2 型糖尿病に対するセマグルチドの 1 日 1 回経口投与（NN9924）：第 3a 相試験を実施中
- 体重管理に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9536）：第 2 相試験を実施中
- 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9931）：第 2 相試験を実施中

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

ノボ ノルディスク社は、欧州及び米国において 2016 年 12 月 5 日に、セマグルチドの新医薬品承認申請／販売認可申請を提出した。

2.5.1.3.2 日本における開発経緯

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

2.5.1.3.2.1 3633 試験（第 1 相：臨床薬理試験）

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

2.5.1.3.2.2 規制当局との協議：[REDACTED] 相談

3633 試験の終了後、それまでに得られた試験結果〔[REDACTED] 試験が 5 試験（[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験及び [REDACTED] 試験）及び [REDACTED] 試験が 1 試験（[REDACTED] 試験）〕を用いて、[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に [REDACTED] 相談を行った。本相談では、[REDACTED] に関し

て [REDACTED] について、また、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」³²及び「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（以下、経口糖尿病薬ガイドライン）³³に基づいて [REDACTED] について相談した。さらに、 [REDACTED] 及び [REDACTED] についても確認した。相談の詳細については、Module 1.13 を参照のこと。

本相談において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、 [REDACTED] が示された。また、 [REDACTED] との意見が示された。

この他に [REDACTED] について得られた助言については、試験デザインに反映し、第 3 相臨床試験を開始した。なお、 [REDACTED] との見解を得た。

また、 [REDACTED] との助言を得た。

2.5.1.3.2.3 3634 試験（第 1 相：臨床薬理試験）

3633 試験の終了後、当該試験を含む開発初期の試験で用いられたセマグルチドのバイオアナリシスである蛍光酸素チャンネル免疫測定法（LOCI 法）の測定値が、マトリックス効果の影響を受けたことが判明した。すなわち、セマグルチドの血漿中濃度の測定値に影響があったことが判明した。よって、異なる測定法である液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いた 3634 試験（2014 年 5 月～2014 年 10 月）を日本で実施した。当該試験では、健康日本人及びコーカシアン被験者を対象に、用量漸増法を用いたセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の反復皮下投与後の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の評価を行った。なお、その後の臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析のための採血を行った第 3a 相試験では、セマグルチドのバイオアナリシスには LC-MS/MS 法が使用された。LOCI 法及び LC-MS/MS 法ならびに測定方法の変更については、Module 2.7.1.1.3.1 を参照のこと。

2.5.1.3.2.4 3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験（第 3 相：有効性及び安全性試験）

日本の開発プログラムでは、セマグルチドを用いた第 3 相試験として、3 つの検証的試験（国際共同治験 3 試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験）及び 2 つの安全性試験（国内試験 2 試験：4091 試験、

4092 試験) が実施された。第 3 相試験で用いた投与量は 0.5 mg 及び 1.0 mg であり、投与期間は 30 又は 56 週間であった。

検証的試験においてセマグルチドの有効性及び安全性は、3623 試験 (2014 年 2 月～2015 年 5 月) では薬物治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象にプラセボと、3626 試験 (2013 年 12 月～2015 年 10 月) ではメトホルミン又は TZD の単独療法あるいはその併用療法で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にシタグリプチンと、3627 試験 (2014 年 12 月～2015 年 11 月) では Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンの併用療法で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にプラセボとそれぞれ比較した。

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

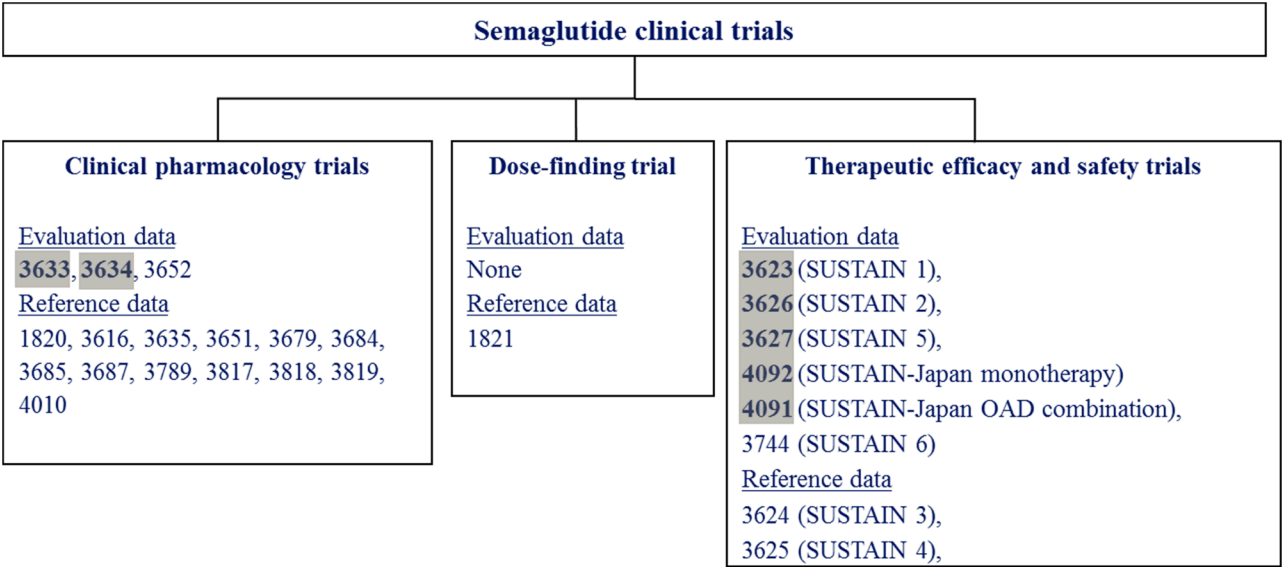
2.5.1.3.2.5 規制当局との協議 : [REDACTED] 相談

上述の第 3 相試験結果が得られた後、[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に [REDACTED] 相談を行った。[REDACTED] [REDACTED] 相談時において PMDA より [REDACTED] が示されたことから、[REDACTED] [REDACTED] について相談した。また、セマグルチドの [REDACTED] との見解を得た。対面助言の相談記録を Module 1.13 に含めた。

2.5.1.4 承認申請臨床データパッケージ

日本での承認申請のための臨床データパッケージ (評価資料) は、日本人被験者を含む 2 つの臨床薬理試験 (3633 試験及び 3634 試験)、非日本人被験者を対象とした 1 つの QT/QTc 試験 (3652 試験)、日本人被験者を含む 3 つの国際共同検証的試験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)、日本人被験者を対象とした 2 つの安全性試験 (4092 試験及び 4091 試験) 及び非日本人被験者を対象とした 1 つの CVOT (3744 試験) から構成される [日本における臨床データパッケージの概要については [図 2.5.1-3](#)、臨床薬理試験 (第 1 相試験) と第 3a 相試験 (いずれも評価資料) の試験デザインについては [表 2.5.1-1](#) と [表 2.5.1-2](#) を参照]。また、日本人におけるセマグルチドの皮下投与の評価にあたって、セマグルチドのグローバル臨床開発プログラム ([図 2.5.1-2](#)) の結果も利用することとした。このため、その他の非日本人被験者を対象とした臨床試験のデータは、臨床データパッケージに参考資料として含まれる ([図 2.5.1-3](#) 参照)。

日本での臨床データパッケージに含まれるすべての臨床試験（評価資料及び参考資料）の詳細については、Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）を参照のこと。



Notes: Safety data from trial 4215 (ongoing; OD vs OW s.c. dosing), trial 4216 (ongoing; vs Dula [OAD]) (SUSTAIN 7) and trial 3790 (completed; Oral OD vs s.c. OW dosing) is included in the data package as reference data. For the ongoing trials (Trials 4215 and 4216), blinded data on deaths, SAEs and pregnancies are provided. For the completed trial (NN9924-3790), the full clinical trial report will be included in the NDA, but only data from the semaglutide s.c. OW treatment group (70 patients) will be presented in-text.

Trials including Japanese patients are presented with bold and grey highlighted.

Abbreviations: OADs: oral anti-glycaemic drugs; OD: once-daily; OW: once-weekly

図 2.5.1-3 臨床データパッケージに含まれる臨床試験：評価資料及び参考資料

表 2.5.1-1 セマグルチド承認申請の臨床データパッケージ：臨床薬理試験（評価資料）

試験 ID (実施国)	目的及び試験デザイン	試験対象集団（被験者数）	1) 被験薬：用量 2) 対照薬 3) 割り付け比／盲検化	投与期間
3634 薬物動態／ 薬力学的作用 - コーカシアン／日本人 (日本)	日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、セマグルチドの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する、1 施設、並行群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	健康男性被験者〔44 例（日本人 22 例及びコーカシアン 22 例）〕	1) セマグルチド：0.5 mg ^a 及び 1.0 mg ^a 2) プラセボ：0.5 mg ^a 及び 1.0 mg ^a 3) 8:3:8:3（各投与群の日本人及びコーカシアン被験者数は同一とした）／二重盲検	13 週間
3633 反復投与 - コーカシアン／日本人 (英国)	日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、セマグルチドの週 1 回皮下投与後における安全性、忍容性、薬物動態プロファイルを検討する、8 週間、無作為割り付け、プラセボ対照、並行群、反復投与、用量漸増法による二重盲検試験	健康男性被験者〔84 例（日本人 42 例及びコーカシアン 42 例）〕	1) セマグルチド：0.1、0.2、0.4、0.8 ^b 及び 1.2 ^b mg 2) プラセボ：0.1、0.2、0.4、0.8 ^b 及び 1.2 ^b mg 3) 6:2（5 用量群内の日本人及びコーカシアン被験者数は同一とした）／二重盲検	8 週間
3652 QTc (ドイツ)	健康被験者を対象としてセマグルチド（1.5 mg までの用量漸増）が心再分極に及ぼす影響を QTc により評価する、モキシフロキサシン投与 ^c を陽性対照とするネステッド・クロスオーバーデザインによる無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、3 群並行群間比較試験	健康被験者（168 例）	1) セマグルチド：0.25、0.5、1.0 及び 1.5 mg 2) セマグルチドプラセボ：0.25、0.5、1.0 及び 1.5 mg、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg（単回投与） ^c 3) 2:1:1／二重盲検	16 週間

Notes: ^a A dose escalation regimen was applied; starting dose of 0.25 mg once weekly for 4 weeks followed by dose escalation to 0.5 mg once weekly for four weeks and finally to 1.0 mg for five weeks if applicable (steady state concentrations of semaglutide); ^b A dose escalation step was included of subject receiving the two highest doses: 0.8 mg (0.4 mg for one week and 0.8 mg for 7 weeks), 1.2 mg (0.4 mg for one week, 0.8 mg for one week and 1.2 mg for 6 weeks); ^c A nested cross-over design was applied to the semaglutide placebo treatment arm for the test of assay sensitivity using moxifloxacin as positive control, moxifloxacin/moxifloxacin placebo was applied as single doses before start of semaglutide placebo treatment and after end semaglutide placebo treatment in a cross over manner.

Abbreviations: QTc: corrected QT interval

表 2.5.1-2 セマグルチド承認申請の臨床データパッケージ：第 3a 相試験（評価資料）

試験 ID (実施国)	目的及び試験デザイン	¹⁾ 試験対象集団 ²⁾ 糖尿病治療歴	¹⁾ 治験薬：維持用量〔被験者数（国際共同治験での日本人被験者数）〕 ²⁾ 対照薬：維持用量〔被験者数（国際共同治験での日本人被験者数）〕 ³⁾ 割り付け比／盲検化	投与期間 ^a
3623 プラセボとの比較（単独療法） （SUSTAIN 1） （カナダ、イタリア、日本、メキシコ、ロシア、南アフリカ、英国及び米国）	薬物治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象としてセマグルチド週 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する、30 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、多国籍、4 群試験	1) 多国籍：HbA1c が 7.0～10.0%、スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬を服用していない、推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) 薬物治療歴なし	1) セマグルチド ^a ：0.5 mg〔128 例（日本人 19 例）〕、1.0 mg〔130 例（日本人 19 例）〕 2) プラセボ：0.5 mg 及び 1.0 mg〔129 例（日本人 23 例）〕 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検	30 週間
3626 シタグリブチンとの比較（経口糖尿病薬との併用療法） （SUSTAIN 2） （アルゼンチン、ブルガリア、チェコ、香港、ハンガリー、インド、日本、メキシコ、ノルウェー、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、タイ、トルコ及びウクライナ）	セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回投与とシタグリブチン 100 mg 日 1 回投与を比較する、56 週間、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群、多施設、多国籍、4 群試験	1) 多国籍：HbA1c が 7.0～10.5%、eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) メトホルミン又は TZD の単独療法、もしくはその併用療法による安定した治療	1) セマグルチド ^a ：0.5 mg〔409 例（日本人 48 例）〕、1.0 mg〔409 例（日本人 43 例）〕、シタグリブチンプラセボ 2) シタグリブチン：シタグリブチン 100 mg とセマグルチドプラセボ 0.5 mg 及びシタグリブチン 100 mg とセマグルチドプラセボ 1.0 mg〔407 例（日本人 49 例）〕 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検／ダブルダミー	56 週間
3627 プラセボとの比較（インスリンとの併用療法） （SUSTAIN 5） （ドイツ、日本、セルビア、スロバキア、米国）	2 型糖尿病患者を対象として Basal インスリン単独又は Basal インスリン＋メトホルミンへの上乗せ治療としてのセマグルチド週 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、30 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、多国籍、4 群試験	1) 多国籍：HbA1c が 7.0～10.0%、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) Basal インスリンの単独療法、もしくは Basal インスリンとメトホルミンの併用療法による安定した治療	1) セマグルチド ^a ：0.5 mg〔132 例（日本人 17 例）〕、1.0 mg〔131 例（日本人 22 例）〕 2) プラセボ：0.5 mg 及び 1.0 mg,〔133 例（日本人 22 例）〕 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検	30 週間

試験 ID (実施国)	目的及び試験デザイン	¹⁾ 試験対象集団 ²⁾ 糖尿病治療歴	¹⁾ 試験薬：維持用量〔被験者数（国際共同試験での日本人被験者数）〕 ²⁾ 対照薬：維持用量〔被験者数（国際共同試験での日本人被験者数）〕 ³⁾ 割り付け比／盲検化	投与期間 ^a
4092 シタグリプチンとの比較（単独療法） （SUSTAIN-Japan monotherapy） （日本）	日本人 2 型糖尿病患者を対象としてセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）週 1 回単独療法とシタグリプチン（100 mg）1 日 1 回単独療法の安全性及び有効性を評価する、30 週間、無作為割り付け（1:1:1）、非盲検、実薬対照、並行群（3 群）、多施設、1 ヶ国（日本）試験	1) 日本：HbA1c が 6.5～9.5%又は 7.0～10.5%、eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) 糖尿病治療薬の最高用量の半分以下の用量による安定した単独療法治療下で HbA1c が 6.5～9.5%、もしくは安定した食事療法及び運動療法下で HbA1c が 7.0～10.5%	1) セマグルチド ^a ：0.5 mg（103 例）、1.0 mg（102 例） 2) シタグリプチン：100 mg（103 例） 3) 1:1:1／非盲検	30 週間
4091 経口糖尿病薬との比較（経口糖尿病との併用療法） （SUSTAIN-Japan OAD combination） （日本）	食事・運動療法又は経口糖尿病薬単独療法で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）週 1 回単独療法又は経口糖尿病薬 1 剤との併用療法の安全性及び有効性を検討する、56 週間、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群（3 群）、多施設、1 ヶ国（日本）試験	1) 日本：HbA1c が 7.0～10.5%、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) 安定した食事・運動療法、もしくは経口糖尿病薬（SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか）による単独療法（日本での承認用法用量に基づく）	1) セマグルチド ^a ：0.5 mg（239 例）、1.0 mg（241 例） 2) 追加の経口糖尿病薬：（120 例） 3) 2:2:1／非盲検	56 週間

試験 ID (実施国)	目的及び試験デザイン	¹⁾ 試験対象集団 ²⁾ 糖尿病治療歴	¹⁾ 試験薬：維持用量〔被験者数（国際共同試験での日本人被験者数）〕 ²⁾ 対照薬：維持用量〔被験者数（国際共同試験での日本人被験者数）〕 ³⁾ 割り付け比／盲検化	投与期間 ^a
3744 プラセボとの比較（CVOT） （SUSTAIN 6） （アルジェリア、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、ブルガリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、イスラエル、イタリア、マレーシア、メキシコ、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾、タイ、トルコ、英国、米国）	セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）投与とプラセボ投与の心血管リスクを比較する、長期（104 週間）、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、4 群並行群、多施設、多国籍、安全性及び有効性試験	1) 多国籍（米国含む）： HbA1c が 7.0%以上、心血管系疾患の臨床的所見がある 50 歳以上又は心血管系疾患の無症候性の所見がある 60 歳以上の 2 型糖尿病患者 2) 標準治療〔例：血糖コントロールの目標値を維持するために用量調整された血糖降下薬（非試験薬）（他の GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬又は pramlintide を除く）〕	1) セマグルチド ^a ：0.5 mg〔826 例（日本人 0 例）〕、1.0 mg〔822 例（日本人 0 例）〕 2) プラセボ：0.5 mg〔824 例（日本人 0 例）〕、1.0 mg〔825 例（日本人 0 例）〕 3) 1:1:1:1／二重盲検	104 週間

Note: Placebo controlled trials: volumes equivalent to the applied semaglutide doses were used for the placebo treatment groups. ^a: The maintenance dose of 0.5 mg was reached after 4 doses (4 weeks) of 0.25 mg. The maintenance dose of 1.0 mg was reached after 4 doses (4 weeks) of 0.25 mg, followed by 4 doses (4 weeks) of 0.5 mg; ^b: Comparator pooled in analyses to support an equal distribution across treatment groups; Data are based on FAS; A 5-week off-drug follow-up period preceded the treatment period.

Abbreviations: α -GI: α -glucosidase inhibitor; CVOT: cardiovascular outcomes trial; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; eGFR: estimated glomerular filtration rate; N: number of patients randomised; SU, sulfonylurea; TZD: thiazolidinedione.

日本人におけるセマグルチドの薬物動態特性は主に 3634 試験により評価した。また、当該試験の結果に基づいて、日本人被験者及びコーカシアン被験者のセマグルチドの薬物動態プロファイルの類似性について検討した。同様に、先行して実施した 3633 試験においても、日本人のセマグルチドの薬物動態プロファイル、ならびに日本人被験者及びコーカシアン被験者におけるセマグルチドの薬物動態プロファイルの類似性の評価が行われた。しかしながら、LOCI 法を用いたバイオアナリシスにおける測定法上の懸念（測定値がマトリックス効果の影響を受けた）から、3633 試験の結果は主に安全性評価に用いることとした。さらに、第 3a 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析によりセマグルチドの薬物動態及び薬力学的作用特性を検討した。

日本人におけるセマグルチドの有効性及び安全性は主に、3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験により評価した。これらすべての試験には日本人被験者が含まれていた。

3623 試験、3626 試験及び 3627 試験は日本人被験者を含めた国際共同治験として実施された。試験に先立って、セマグルチドの国際共同治験への日本人被験者の参加の妥当性を評価するため、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の評価を行った。その結果、体重などの一部の民族的要因に違いがあるものの、有効性及び安全性に大きく影響を与えるような民族的要因の違いはないと考えた（詳細は本項の後ろに記載）。これにより、ノボ ノルディスク社は国際共同治験に日本人被験者を組み入れることは可能であると判断した。さらに得られた試験成績について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（以下、国際共同治験ガイドライン）³⁴に従って、日本人集団と全集団の有効性及び安全性における一貫性を検討した。その結果、日本人集団と全集団の有効性及び安全性における一貫性が確認され、いずれの試験においても全集団の結果を日本人に外挿することが可能であると判断した〔詳細は [Module 2.7.3.3.2.6](#)（有効性）及び [Module 2.7.4.5.1.3](#)（安全性）参照〕。よって、これらの国際共同治験のデータを評価資料として含めることが妥当であると結論づけた。このことは、XXXXXXXXXX相談において XXXXXXXXXXとの見解を得ている（相談の詳細については、Module 1.13 を参照のこと）。

XXXXXXXXXX相談の助言に基づき、非日本人健康被験者を対象とした 3652 試験（QT/QTc 試験）を評価資料とした。ICH-E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」³⁵において、「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないとは考えられている」とされており、さらに、類似薬（GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬）で民族差を示唆する報告は認められていないことから、日本人におけるリスク評価に当該試験の結果を用いることは適切と考えた。

3744 試験（CVOT）では、心血管イベントリスクが高い非日本人 2 型糖尿病患者 3,000 例以上を対象に心血管系事象に対する長期（104 週）の安全性及び有効性を評価した。当該試験は糖尿病薬物療法が直面している重要な課題を検討したことから、評価資料として分類した。

ICH-E1 ガイドライン³²、経口糖尿病薬ガイドライン³³及び[REDACTED]相談における助言に従い、単独療法で必要となる日本人症例数に関するガイドラインの要求事項（6ヵ月間以上投与される症例数が300例以上、及び1年間以上投与される症例数が100例以上）を満たすように日本の臨床開発プログラムを計画した。3623試験、4092試験及び4091試験で、合計350例（セマグルチド0.5 mg群：184例、1.0 mg群：166例）の日本人2型糖尿病患者が、単独療法でセマグルチドを週1回24週間以上投与した。また、合計118例（セマグルチド0.5 mg群：64例、1.0 mg群：54例）の日本人2型糖尿病患者が、単独療法でセマグルチドを週1回54週間以上投与した。このように、本臨床データパッケージはガイドラインで要求されている日本人症例数を満たしている。

また、経口糖尿病薬ガイドライン³³及び前述のPMDA相談での助言に基づき、日本人2型糖尿病患者において実臨床でセマグルチドとの併用が想定される既承認経口糖尿病薬との併用療法を、4091試験及び3626試験にて評価した。両試験では、126例（セマグルチド0.5 mg：66例、1.0 mg：60例）がSUと、65例（0.5 mg：32例、1.0 mg：33例）がグリニドと、78例（0.5 mg：44例、1.0 mg：34例）がメトホルミンと、61例（0.5 mg：32例、1.0 mg：29例）が α -GIと、61例（0.5 mg：30例、1.0 mg：31例）がTZDとの併用療法をすくなくとも1年実施した。よって、本臨床データパッケージは経口糖尿病薬ガイドラインで要求されている日本人症例数（完了例数）を満たしている。なお、4091試験の開始時に国内で発売されていなかったSGLT-2阻害薬との併用療法については検討を行っていない。なお、承認申請後に開始が予定されている第3b相試験に日本人被験者を組み入れて併用の使用経験を得ることを計画している。さらに、経口糖尿病薬ガイドラインでの要求事項ではないが、国内の実臨床において併用が想定されることから、Basal インスリンとの併用療法について、日本人被験者39例（0.5 mg：17例、1.0 mg：22例）を含む3627試験で検討した。

グローバル臨床開発プログラムに基づく安全性の併合データを、セマグルチドの安全性データの一部として本臨床データパッケージに含める。また、日本人でのセマグルチドの評価にあたり、グローバル臨床開発プログラムのうち、日本人で評価していない内容について検討した臨床薬理試験〔例えば、腎・肝機能障害を有する被験者における薬物動態を検討した試験（それぞれ3616試験及び3651試験）〕を参考資料として含めた。さらに、第3a相試験の投与量の設定根拠に使用した非日本人被験者を対象とした用量設定試験（1821試験）も参考資料として含めた。

評価資料及びグローバル臨床開発プログラムからの参考資料に基づいて、日本人におけるセマグルチドの有効性及び安全性が十分に評価されたと考える。これらの結果に基づいて、ノボ ノルディスク社は、セマグルチドについて単独療法及び他の経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法に用いる新規のGLP-1受容体作動薬として「2型糖尿病」の効能・効果を取得する承認申請を行うこととした。

セマグルチドの国際共同治験への日本人被験者の参加の妥当性

日本人 2 型糖尿病患者における国際共同治験の実施の妥当性を評価するために、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の評価を行った。一般に、外因性民族的要因（診断基準、治療法、食事習慣等）及び内因性民族的要因（病態、人種／遺伝多型、年齢、性別、身長、体重等）は、治療に影響を及ぼす可能性がある。

外因性民族的要因

参加各国において、糖尿病の診断は、日本糖尿病学会¹、ADA³⁶及び世界保健機関（WHO）³⁷などの国際的なガイドラインあるいは国内ガイドラインに基づいており、それぞれのガイドラインには大きな違いはない。

治療法についても、食事療法・運動療法から開始し、食事療法・運動療法を継続しても血糖コントロールが得られない場合は薬物療法が開始され、患者の病態や治療薬の特徴を考慮して治療薬が選択される点において参加各国で同様である。ただし、欧米の 2 型糖尿病患者では肥満が多いため、通常第一選択薬がメトホルミンであり、推奨される第一選択薬が特に決まっていない日本とは異なっている。血糖コントロールの治療目標は HbA1c 7.0%未満であり、日本と欧米で大きな違いはない。

一方、食事習慣は参加国間で異なる。日本食は炭水化物の割合が高いことが知られている。しかしながら、近年日本人の食事習慣は急速に欧米化していること、及びセマグルチドが皮下投与薬であることから食事摂取の薬物動態への影響がないことを考慮すると、食事習慣の違いにより有効性及び安全性に大きな影響があるとは考えにくい。

内因性民族的要因

2 型糖尿病は、一般的にインスリン分泌障害及びインスリン抵抗性によって特徴付けられる。日本人の 2 型糖尿病患者は、コーカシアン の 2 型糖尿病患者と比較してインスリン分泌障害の程度が大きく、インスリン抵抗性の程度が小さいことが知られている^{2,3,4,5}。一方で、インスリン感受性及びインスリン分泌能における日本人及びコーカシアン 2 型糖尿病患者の違いの大部分は、日本人及びコーカシアン 2 型糖尿病患者の体重／BMI といった体組成の違いによって説明できるとの報告がある³。

体重／BMI は、民族間で違いがあることがよく知られた内因性民族的要因である。糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の 2013 年の報告¹⁶によると、日本人 2 型糖尿病患者の平均 BMI（kg/m²）は 25.0 であった。一方、National Health and Nutrition Examination Surveys（2005-2010）³⁸によると、米国で糖尿病と診断された患者の平均 BMI（kg/m²）は 32.8 であった。

第 3 相プログラムの開始前、非日本人被験者を対象とした第 2 相試験（1821 試験）のデータを用いてシミュレーションをして検討した結果、体重／BMI の民族間の違いは、セマグルチドの有効性及び安全性の評価に対して大きな影響を与えないことが示唆された（Module 2.7.3.4.1 参照）。

なお、実際にセマグルチドの国際共同治験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）のデータに基づいて、BMI の民族間の違いがセマグルチドの有効性及び安全性の評価に対して影響を与えるかどうかを検討した結果、3 試験のいずれにおいても、ベースラインの BMI の日本人集団と全集団における違いが有効性（投与終了時の HbA1c の変化量）及び安全性（有害事象プロファイル）の評価に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられなかった。BMI カテゴリ別の結果については、Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」を参照のこと。

セマグルチドの臨床薬理試験（3633 試験：LOCI 法により測定）の結果、健康男性日本人被験者及びコーカシアン被験者において、セマグルチドの薬物動態プロファイルに類似性がみられた。この結果は、健康男性日本人被験者及びコーカシアン被験者において薬物動態プロファイルの類似性を検討した 3634 試験（LC-MS/MS 法により測定）においても確認された。さらに同様な結果は、GLP-1 受容体作動薬の 1 つであるリラグルチドにおいても示されている^{39,40}。

インクレチンに関する遺伝子の対立遺伝子頻度⁴¹及び内因性 GLP-1 の分泌^{41,42,43}における民族間の違いについての報告もあるが、これらの臨床上の意味合いについては現時点では明確ではない⁴¹。

非臨床試験成績に基づくと、セマグルチドはチトクロム P450（CYP）酵素及びトランスポーターを阻害又は誘導しないことが示された。

以上より、一部民族的要因に違いがあるものの、有効性及び安全性に大きな影響を与えるような民族的要因はないものと考え、国際共同治験に日本人被験者を組み入れることは可能であると判断した。

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

セマグルチドプロジェクトで実施したすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）⁴⁴及び適用される関連法令を遵守して実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

セマグルチド製剤は、無色又はほぼ無色で、濁りがない、pH 7.4 の皮下注射用溶液である（[Module 2.3.P.5](#) 参照）。すべての第 3a 相試験ならびに第 1 相試験及び第 2 相試験の大部分で使用したセマグルチド製剤は予定市販用製剤と同じである（[Module 2.7.1.1.1](#) 参照）。

臨床開発プログラム中、セマグルチドの原薬の製造工程が「XXXXXXXXXX」から「組換え」へ変更された。この製造工程の変更は第 2 相試験の後に導入されたため、すべての第 3a 相試験と臨床薬理試験の大部分は、組換え技術で製造した原薬を含む製剤を用いて実施した。異なる製造工程（XXXXXXXXXX及び組換え）で製造されたセマグルチドを含む製剤間の生物学的同等性^{45,46,47}は 4010 試験にて示された（[Module 2.7.1.3.2](#) 参照）

臨床開発プログラム中に製剤のセマグルチド濃度に変更された。セマグルチド濃度 1 mg/mL、1.34 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL の注射用製剤が製造された。すべての第 3a 相試験を含む大部分の試験においてセマグルチド濃度 1.34 mg/mL の製剤を使用しており、予定市販用製剤のセマグルチド濃度はこの濃度である（[Module 2.3.P.2](#)、[表 2.3.P.2-2](#) 参照）。セマグルチド濃度が異なる製剤のセマグルチド総曝露量（AUC_{0-inf}）の評価に基づき、製剤間の同等性が示された（[Module 2.7.1.3.3](#)）。

セマグルチドは週 1 回の反復投与用に、使い捨てペン型注入器（PDS290 ペン型注入器）に製剤があらかじめ充填されたプレフィルド製剤として提供される。プレフィルド製剤は 1.34 mg/mL のセマグルチド溶液を 1.5 mL 含有する。注射 1 回につき 0.25 mg、0.5 mg 及び 1.0 mg が注入されるように設計されている。投与経路は皮下である。セマグルチドの皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 89%であった（[Module 2.7.1.3.1](#) 参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理プログラム

16 試験で構成された包括的な臨床薬理プログラムにおいて、セマグルチド週 1 回皮下投与の薬物動態及び薬力学的作用特性を評価した（[Module 2.7.2](#)、[表 2.7.2.1-2](#) 参照）。7 つの単回投与試験及び 9 つの反復投与試験を実施した。単回投与試験の大部分ではセマグルチド 0.5 mg を用いた。セマグルチド 1.0 mg は、反復投与試験の大部分において、第 3a 相試験と同様の用量漸増法（[2.5.7](#) 参照）を用いて約 12 週投与した後評価した。

セマグルチドの薬物動態特性は、2 型糖尿病患者及び健康被験者（健康日本人及び健康コーカシアン被験者を対象とした 2 試験を含む）において評価した。吸収、代謝及び排泄はトリチウムで放射能標識したセマグルチドを用いて評価し、内因性民族的要因及びその他の要因がセマグルチドの曝露量に与える影響については、単回投与試験（腎機能及び肝機能障害）、ならびに母集団薬物動態解析（性別、年齢、人種、民族、体重、腎機能障害、注射部位、初回投与からの時間及び投与量）を用いて評価した。FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに従い、母集団薬物動態解析を実施した[48,49,50](#)。母集団薬物動態解析には、5 つの第 3a 相試験〔4 つの国際共同治験（3623 試験、3626 試験、3624 試験及び 3744 試験：このうち 3623 試験及び 3626 試験には日本人被験者が参加した）ならびに 1 つの国内試験（4091 試験）〕のデータを用い、1612 例の被験者（このうち日本人被験者は 34%）を含めた。また、曝露量 - 反応関係解析では、血糖コントロール、体重及び安全性／忍容性に関する多数の反応パラメータを評価した。さらに、3 つの臨床薬理試験では広く併用される薬剤との薬物相互作用を評価して、併用薬の吸収に対するセマグルチドの影響を検討した。

セマグルチドの薬力学的作用特性を評価するために、当該プログラムにはグルコース代謝、 β 細胞機能、エネルギー摂取量、食欲、体重、身体組成、脂質代謝、胃内容排出及び低血糖時の拮抗反応に対するセマグルチドの影響を検討する試験を含めた。また、QT 試験で心室の再分極（QTc 間隔）に対するセマグルチドの影響を評価した。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 セマグルチドの薬物動態プロファイル

セマグルチドの薬物動態特性は、個々の試験において複数回の採血から得られたプロファイルを用いて評価した。また、セマグルチドの薬物動態プロファイルは、第 3a 相試験で間欠的な採血（被験者あたり 4～7 回）で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析においても評価した（詳細は [Module 2.7.2.3.1.2.4](#) 及び [Module 2.7.2.3.1.6](#) 参照）。健康日本人及びコーカシアン被験者におけるセマグルチド濃度の推移を [図 2.5.3-1](#) に示す。セマグルチドの半減期は約 1 週間であり、週 1 回皮下投与に適したものになっている。その半減期延長の主な機序はアルブミン結合であり、結果として代謝を遅延させ、腎クリアランスを低下させる。また、セマグルチドは DPP-4 による分解に対しても安定している。生体

内 GLP-1 と比較してセマグルチドの曝露が持続化することは、主に全身での分解が遅いことにより、また一部は吸収過程により、引き起こされている。

吸収：皮下投与後 1～3 日で最高血中濃度 ($C_{\max}$) に到達した。セマグルチドの週 1 回投与開始後 4～5 週で定常状態に達した。セマグルチドの定常状態における曝露量 (AUC 及び $C_{\max}$) はセマグルチドの用量に比例して増加し、経時的に変化せず安定しており、また注射部位間で同様であった ([図 2.5.3-1](#) 及び [図 2.5.3-2](#))。母集団薬物動態解析における全被験者の平均血漿中セマグルチド濃度 (C_{avg}) はセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg でそれぞれ 15.8 nmol/L 及び 29.8 nmol/L であった。一方、母集団薬物動態解析に含まれた日本人被験者における C_{avg} はセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg でそれぞれ 17.5 nmol/L 及び 35.3 nmol/L と推定された。全被験者での検討において、薬物動態における被験者内変動及び被験者間変動は小さかった (被験者内変動：5～10%、被験者間変動：17～27%)。絶対的バイオアベイラビリティは 89%と推定された。

分布：トリチウムで放射能標識したセマグルチドを皮下投与して検討した結果、血漿中の主要物質はセマグルチド (未変化体) であった。2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの平均分布容積は約 12.5 L であった。これは、セマグルチドが主に血漿中に存在することを示唆している。このことは血漿タンパク結合率が 99%超であり、血漿中セマグルチドの主要結合血漿タンパクがアルブミンであったことを示した *in vitro* のタンパク結合試験によっても裏付けられている。

代謝：セマグルチドは、排泄される前にペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の連続的 β 酸化により代謝された。

排泄及び消失：セマグルチド関連物質の主要排泄経路は尿及び糞であった。ADO リンカーの未変化体が 2 つの主要な尿中代謝物の一部として尿中に排泄されたことが示された。投与量の約 3% がセマグルチド未変化体として尿中に排泄された。2 型糖尿病患者における見かけの総クリアランス (CL/F) の平均は約 0.05 L/h、平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 1 週間 (149～165 時間) であった。これにより、セマグルチドは最終投与後約 5 週間にわたり循環血液中に存在すると考えられる。

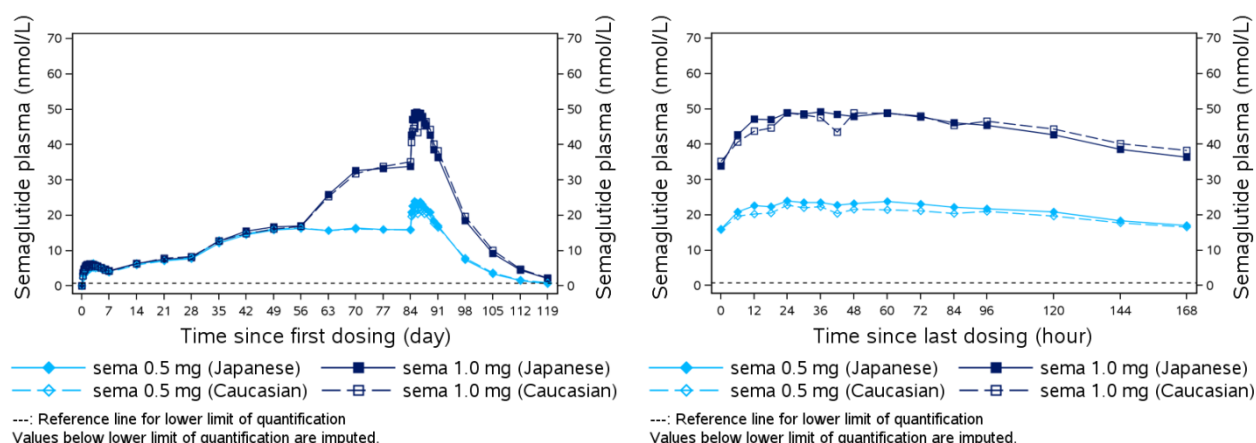
2.5.3.2.2 サブグループにおけるセマグルチドの薬物動態プロファイル

特別な集団である腎機能障害を有する被験者 (3616 試験) 及び肝機能障害を有する被験者 (3651 試験) を対象として、FDA [51.52](#) 及び EMA [53.54](#) のガイドラインに従って単回投与の臨床薬理試験を実施した。

様々な程度の腎機能障害 (軽度の障害から末期腎疾患まで) 及び肝機能障害 (軽度から重度まで) を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態プロファイルは、それぞれ正常な腎機能及び肝機能を有する被験者のプロファイルと同程度であった。腎機能障害を有する被験者の結果については以下

に提示する母集団薬物動態解析の結果（[図 2.5.3-2](#) 及び [Module 2.7.2.3.1.6.5](#) 参照）によって裏付けられた。セマグルチドの薬物動態が腎機能障害の有無にかかわらず同様であったことは、アルブミンとの結合率が高いこと、代謝が1つの臓器だけで行われていないこと、セマグルチド未変化体の尿からの排泄がわずかであったことを反映したものである。

人種（日本人被験者とコーカシアン被験者）がセマグルチドの薬物動態特性にどの程度影響を及ぼすかについて、反復投与の臨床薬理試験（3634 試験及び 3633 試験）で評価した。2つの人種間でセマグルチドの薬物動態特性（AUC 及び C_{max} ）は同様であり、人種間の比はいずれの用量においても1に近かった（[図 2.5.3-1](#) 及び [Module 2.7.2.3.1.3.1](#) 参照）。3634 試験の平均セマグルチド濃度は、健康日本人及び健康コーカシアン被験者において、0.5 mg でそれぞれ 21 nmol/L 及び 20 nmol/L、1.0 mg でそれぞれ 44 nmol/L 及び 45 nmol/L であった。また、母集団薬物動態解析に基づく、セマグルチド曝露量に人種間で違いはみられなかった（[図 2.5.3-2](#) 参照）。



Notes: Left panel shows the concentration versus time profile for the complete treatment duration of trial 3634. Right panel shows concentration versus time profile in a dosing interval (0-168h) following the last 0.5 or 1.0 mg dose of semaglutide. Semaglutide was dose escalated to reach 0.5 mg or 1.0 mg steady state: 0.25 mg OW for 4 weeks, followed by escalation to 0.5 mg OW for 4 weeks, and finally to 1.0 mg (if applicable) for 4 weeks. Blood samples were taken weekly throughout the treatment for assessment of semaglutide plasma concentration at trough and frequently 0-168 hours after first (day 0) and last dose (day 85) of semaglutide. In addition, weekly measurements were performed until 5 weeks after last dose.

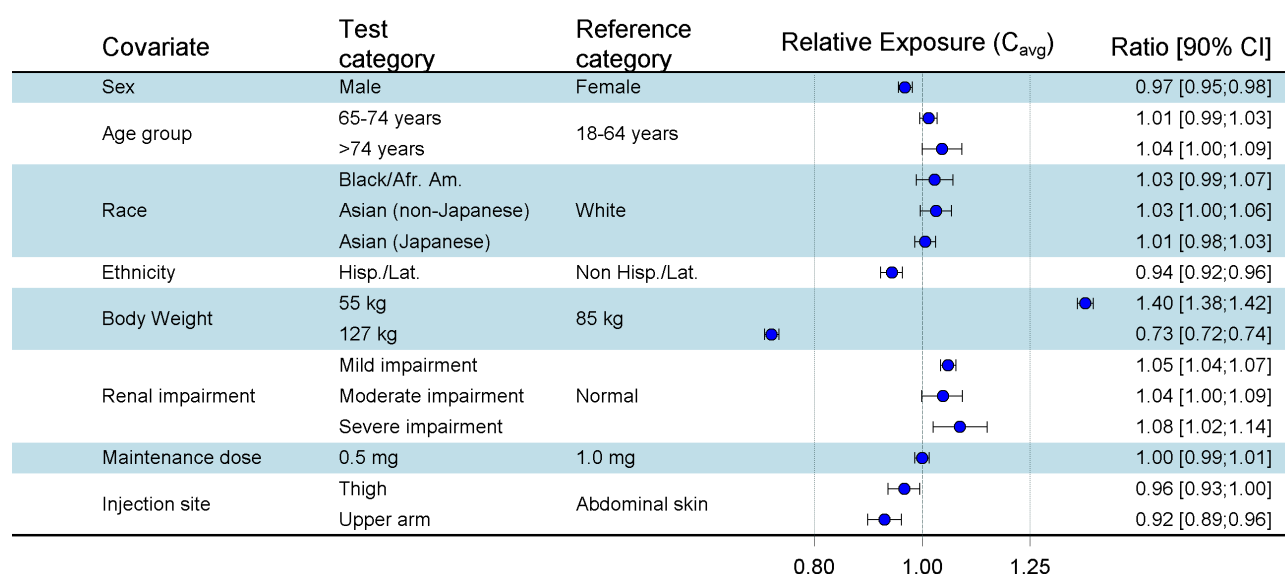
Abbreviations: sema: semaglutide

図 2.5.3-1 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における血漿中セマグルチド濃度の推移 (3634 試験)

母集団薬物動態解析では、セマグルチドの曝露量は体重と逆相関しており、一方、評価した他の共変量においてはセマグルチドの曝露量に対する影響は少ないもしくは無いことが示された（[図 2.5.3-2](#) 参照）。曝露量に関して、曝露量範囲は全体的に重なっていたが、非アジア人と比較してアジア人（日本人）及びアジア人（非日本人）でセマグルチドの平均曝露量がわずかに大きかった（[図 2.5.3-3](#)、左図参照）。この曝露量における差は、母集団薬物動態解析に含まれた共変量で調整するとみられなくなった（[図 2.5.3-3](#)、右図参照）。セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる曝露量範囲において、

すべての被験者が、体重とは関係なく HbA1c の低下作用において十分な曝露量を得た（[2.5.3.5](#) 参照）。総合すると、体重に関わらず、セマグルチドの用量（案）はすべての患者に当てはまると考えられた。

臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果に基づくと、サブグループを通してセマグルチドの曝露量に臨床的に問題となるような違いは認められなかった。このことから、性別、年齢、人種、民族、体重ならびに腎機能及び肝機能の障害の有無によって、セマグルチドの用量を調整する必要はないと考えられる。

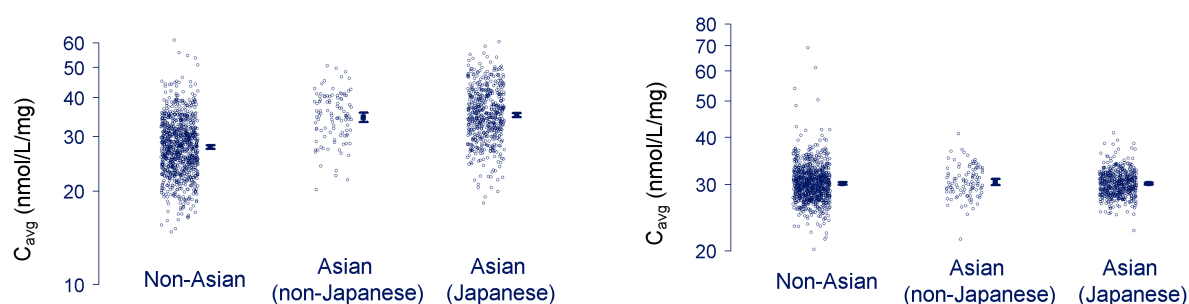


Notes: Data is expressed as steady-state, dose-normalised average semaglutide exposure (C_{avg}) relative to a reference subject profile. The reference subject profile was non-Hispanic/non-Latino, White, female with T2D below 65 years of age, of 85 kg body weight, with normal renal function and dosed subcutaneously with 1.0 mg semaglutide OW in the abdomen. The column to the right shows means and 90% CI for the relative exposures. The reference body weight of 85 kg corresponds to the approximate median weight in the population. Body weight test categories (55 kg and 127 kg) represent the 5% and 95% percentiles, respectively in the data set. Renal impairment was classified according to creatinine clearance according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation [mL/min per 1.73 m²]. For information about demographics, see Japan modelling report (M 5.3.3.5), Table 1.

Abbreviations: CI: confidence interval; OW: once-weekly; T2D: type 2 diabetes

図 2.5.3-2 2 型糖尿病患者におけるセマグルチド曝露量の母集団薬物動態解析（3623、3626、3624、3744 及び 4091 試験）

さらに、母集団薬物動態解析の結果から、注射部位（大腿部、腹部及び上腕部）は自由に変えられること、セマグルチドの定常状態における曝露量が投与量に比例していること、セマグルチドの定常状態における曝露量が経時的に変化せず安定していること、ならびに抗セマグルチド抗体はセマグルチドの曝露量に影響を及ぼさないことが裏付けられた（[図 2.5.3-2](#)、Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1.5、及び Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1.4 参照）。



Notes: Small points are individual exposure estimates. Large points with bars are geometric mean and 95%CI. Left panel: Dose adjusted exposure. Right panel: Dose and covariate adjusted exposure (covariates: sex, age, race [White/Black or African American/Asian], ethnicity, body weight, renal impairment, maintenance dose, and injection site). Data based on trials 3623, 3626, 3624, 3744 and 4091.

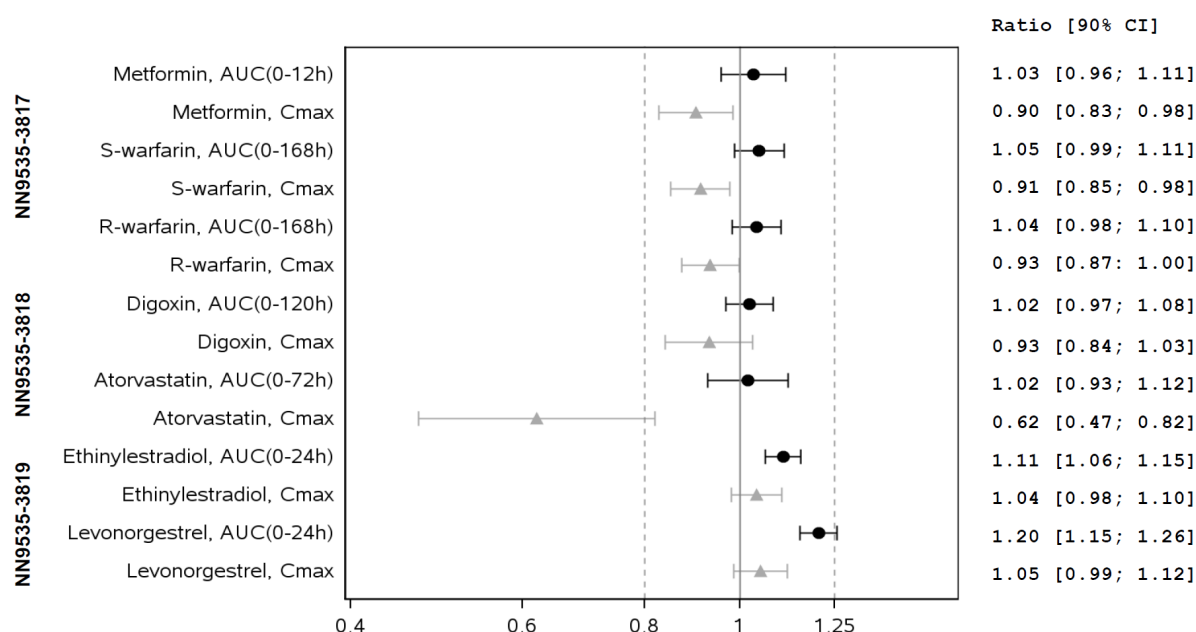
図 2.5.3-3 非アジア人、アジア人（非日本人）及びアジア人（日本人）における定常状態の平均セマグルチド曝露量（推定値）

2.5.3.2.3 薬物相互作用

In vitro 試験では、セマグルチドが CYP 酵素の阻害及び誘導、ならびに薬剤トランスポーターの阻害を引き起こす可能性は低いことが示された。また、セマグルチドは血漿中アルブミンと強く結合しているが、アルブミンの血漿中濃度と比較してセマグルチドの血漿中濃度が非常に低いため、セマグルチドが他の薬物のタンパク結合に影響を及ぼすことはないと考えられている。そのため、セマグルチドの薬物相互作用の可能性については、セマグルチドでみられた胃内容排出の遅延（[2.5.3.4.2](#) 参照）が併用した他の経口薬の吸収に影響を与える可能性に焦点をあてて評価した（[Module 2.7.2.3.1.7.1](#) 参照）。

2 型糖尿病患者が日常的に使用する薬剤で、溶解性及び膜透過性の特性が異なる薬剤、ならびに治療域が狭い薬剤を選択して薬物相互作用試験を実施した。薬物相互作用試験は FDA 及び EMA のガイドライン [55,56,57,58](#) に従って実施し、併用した経口薬の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg（最高臨床用量）の潜在的影響を評価した。

3817 試験、3818 試験及び 3819 試験では、事前に規定した 90%信頼区間（CI）の範囲、ならびに AUC 及び C_{max} のセマグルチド投与時及び非投与時（併用時及び非併用時）の比の推定値により、セマグルチドとメトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン及び配合避妊経口薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の間の薬物相互作用を評価した（[図 2.5.3-4](#) 参照）。セマグルチドと併用した時のアトルバスタチンの C_{max} が低かったが、アトルバスタチンの効果は総曝露量（AUC）に依存するため、この低下は臨床的に問題とならないと判断された。また、セマグルチドと併用した時のワルファリンの抗凝固作用〔国際標準比（INR）により測定〕について臨床的に意味のある変化は認められなかった。さらに、セマグルチドの投与によって併用した経口避妊薬の定常状態における曝露量が減少することはなかったため、セマグルチドが経口避妊薬の効果を減弱させることはないと考えられた。総合すると、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められず、セマグルチドと併用する際に各経口薬の用量を調整する必要はないと考えられた。



Note: Ratio is estimated treatment ratio (with/without semaglutide). Metformin, ethinylestradiol and levonorgestrel were assessed at steady state. Warfarin, digoxin and atorvastatin were assessed after a single dose. Pre-specified limit of 90% CI [0.8; 1.25].

Abbreviations: AUC: area under the curve; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration

図 2.5.3-4 併用した経口薬の薬物動態に対するセマグルチドの影響（3817、3818 及び 3819 試験）

2.5.3.3 心室再分極（QT 間隔に基づく）

セマグルチドが QTc 間隔及び心室再分極に及ぼす潜在的な影響について QTc 試験で評価した。当該試験はガイドライン^{35,59}の推奨に従ってデザインされ、実施された。また、FDA との合意に基づき、セマグルチド 1.5 mg（治療用量を越す用量）までの定常状態において評価が行われた（Module 2.7.2.4.1 参照）。

他の GLP-1 受容体作動薬^{60,61}と同じように、セマグルチドの治療用量及びそれを越す用量において QTc 間隔の延長はみられなかった。また、他の GLP-1 受容体作動薬でもみられるように、セマグルチドのすべての用量において投与後に脈拍数の増加及び PR 間隔の延長がみられた。CVOT で心血管リスクの低下が認められたため（2.5.6.4.2）、脈拍数の増加が心血管系の有害な作用を引き起こすとは考えられなかった。第 3a 相試験において、PR 間隔の延長の結果として第 2 度又は第 3 度の房室ブロックが発現することはない、これに関連する症状も特定されなかった。脈拍数及び PR 間隔の延長に関するセマグルチドの評価については 2.5.6.4.2 を参照のこと。

2.5.3.4 薬力学的作用

臨床薬理プログラムでは、血糖コントロール及び体重減少に関するセマグルチドの薬力学的作用特性を検討する目的で、12週間投与後の定常状態において多数の薬力学的作用パラメータを評価した（[Module 2.7.2.3.2](#) 参照）。

2.5.3.4.1 グルコース代謝に関する薬力学的作用特性

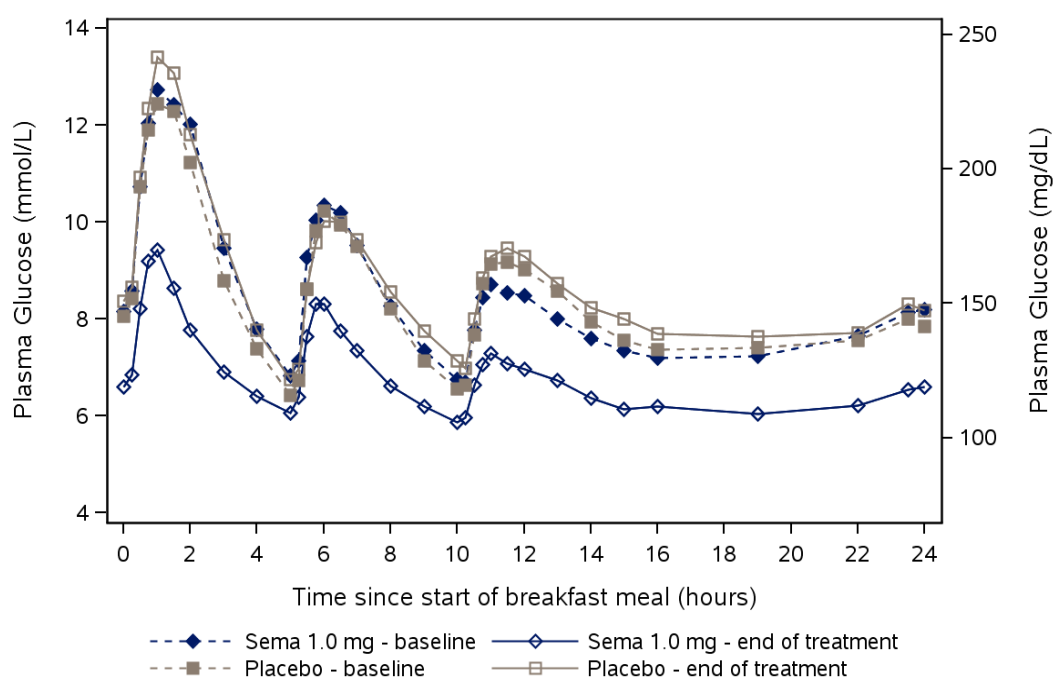
GLP-1 受容体作動薬の血糖コントロールに対する効果の主な作用機序は、グルコース濃度の増加に伴う膵島からのインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制である。薬力学的作用エンドポイントには、膵島機能（主に β 細胞機能）及びグルコース反応に関して様々な側面から評価するための複数の薬力学的作用パラメータを含めた。セマグルチド長期間投与後の β 細胞機能及びインスリン抵抗性に関する評価は、[2.5.5.1.4](#) に提示する。

2.5.3.4.1.1 空腹時及び食後の血漿グルコース反応

セマグルチドは、空腹時及び食後グルコース濃度を下げ、それにより 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する（[図 2.5.3-5](#) 参照）。3635 試験では、プラセボと比較してセマグルチドで、投与後 12 週の空腹時血漿中グルコース濃度が 22% 低下した。1821 試験では、セマグルチド 0.2 mg 以上の用量群で、初回投与後に空腹時血漿中グルコース濃度の低下がみられた。

また、3635 試験で実施した 3 食の標準食〔朝食、昼食及び夕食（高タンパク食）〕を用いた食事試験では、プラセボと比較してセマグルチドで、全般的なグルコース濃度（ AUC_{0-24h} ）が 22% 低下し、3 食すべてにおいて食後反応の絶対値（食後の AUC_{0-5h} ）が 20～29% 低下した。

プラセボと比較してセマグルチドで、3 食すべてにおいてグルコースの平均食後増加量（食後の $iAUC_{(0-5h)/5h}$ ）が 11～20 mg/dL 低下した。また、朝食後 2 時間のグルコース濃度はプラセボと比較してセマグルチドで 37% 低下した（セマグルチド群のベースラインからの低下量は 74 mg/dL であった）。セマグルチド長期間投与後の空腹時血糖値及び食後血糖増加量の詳細については、[2.5.5.1.3](#) を参照のこと。



Note: Plasma glucose profiles after standardised meals at baseline and at steady state after 12 weeks of treatment with semaglutide 1.0 mg (N: 37) or placebo (N: 38).

Abbreviations: N: number of patients; sema: semaglutide

図 2.5.3-5 2 型糖尿病患者におけるベースライン及び定常状態での血漿中グルコース濃度の 24 時間プロファイル (3635 試験)

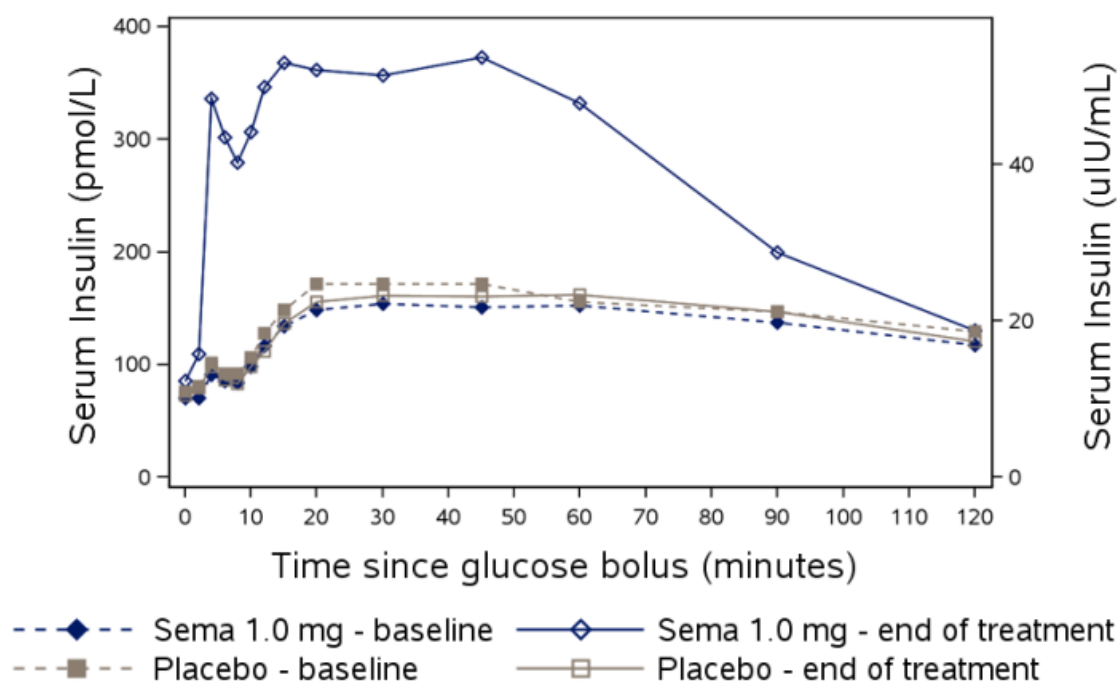
食後初期における胃内容排出の遅延が、プラセボと比較してセマグルチドでグルコースの食後増加量が低下したことに寄与した。胃内容排出の詳細については、[2.5.3.4.2](#)を参照のこと。

2.5.3.4.1.2 β 細胞機能及び反応性

第 1 相及び第 2 相インスリン分泌

2 型糖尿病患者では、糖尿病の進行の初期においてインスリン分泌不全が生じ、初期の観察として第 1 相インスリン分泌機能の低下が生じる。このため、3635 試験では、2 型糖尿病患者を対象として静脈内ブドウ糖負荷試験 (IVGTT) を実施し、セマグルチドによる第 1 相及び第 2 相分泌への影響を評価した。

インスリン濃度及び ISR 反応は、プラセボと比較してセマグルチドで、第 1 相では約 3 倍及び第 2 相では約 2 倍上昇した ([図 2.5.3-6](#) 参照)。



Note: IVGTT at baseline and at steady state after 12 weeks of treatment with semaglutide 1.0 mg (N: 37) or placebo (N:38).

Abbreviations: IVGTT: Intravenous glucose tolerance test; N: number of patients; sema: semaglutide.

図 2.5.3-6 2 型糖尿病患者における第 1 相（0～10 分）及び第 2 相（10～120 分）のインスリン反応（3635 試験）

インスリン分泌のグルコース依存性

生体内 GLP-1 はグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進することが知られている。2 型糖尿病患者を対象に実施した、正常血糖から高血糖までグルコース濃度を段階的に増加させる段階的グルコース注入試験で、インスリン分泌のグルコース依存性に対するセマグルチドの影響を評価した（3635 試験）。当該試験では対照群として健康被験者（セマグルチド非投与）を設定した。

2 型糖尿病患者において、グルコース濃度を 90 mg/dL から 216 mg/dL（5 mmol/L から 12 mmol/L）に上げたときのインスリン濃度及び ISR は、プラセボと比較してセマグルチドで最大で 2.5 倍増加した（[図 2.5.3-7](#) 参照）。セマグルチドの投与を受けた 2 型糖尿病患者におけるインスリン濃度及び ISR は、セマグルチドの投与を受けていない健康被験者と同程度であった。グルコース濃度の上昇に伴ってインスリン分泌が増加したことは、セマグルチドがグルコース濃度依存的なインスリン分泌反応を改善したことを示している。

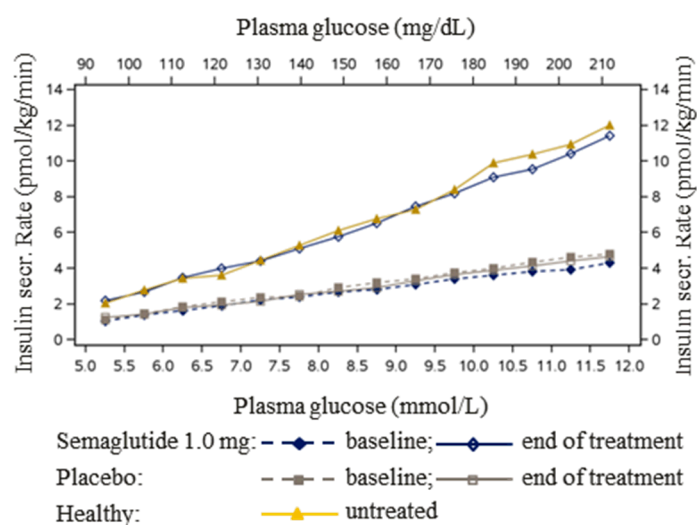


図 2.5.3-7 2 型糖尿病患者及び健康被験者における段階的グルコース注入試験でのインスリン分泌速度（3635 試験）

β 細胞の最大分泌能

3635 試験では、アルギニン負荷試験を実施して高血糖状態での β 細胞の最大分泌能を評価した。プラセボと比較してセマグルチドにより、アルギニン負荷試験後におけるインスリン濃度（AUC_{0-30min}）が約 4 倍増加した。

空腹時インスリン及び C-ペプチド

2 型糖尿病患者を対象とした 3635 試験では、インクレチン作用として予想されたとおり、プラセボと比較してセマグルチドで、投与後 12 週の空腹時インスリン濃度及び C-ペプチド濃度がそれぞれ 30% 及び 23% 上昇した。

2.5.3.4.1.3 グルカゴン

2 型糖尿病患者では、空腹時及び食後のいずれにおいても、グルカゴン分泌が過多になり⁶²、結果として肝臓から多量のグルコースが放出される。GLP-1 受容体作動薬はグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌の低下を誘発し、それにより肝臓からのグルコース放出を抑制する^{63,64}。2 型糖尿病患者を対象として様々なグルコース代謝試験を実施し、セマグルチドのグルカゴン分泌抑制について評価した。3635 試験及び 3684 試験では、プラセボと比較してセマグルチドで、空腹時グルカゴンが 8～21% 低下し、3685 試験では、プラセボと比較してセマグルチドで、食後グルカゴン反応が 14～15% 低下し、また 24 時間平均グルカゴン濃度が 12% 低下した。

3635 試験の段階的グルコース注入試験では、セマグルチド及びプラセボのいずれにおいても、グルコース濃度の上昇に伴い、グルコース濃度依存的にグルカゴン濃度が低下したが、グルカゴン濃度は

プラセボと比較してセマグルチドでより低下した。これにより、インスリン反応及びグルカゴン反応がグルコース濃度依存的であることがさらに裏付けられた。

2.5.3.4.1.4 低血糖時の拮抗反応

2型糖尿病患者を対象とした 3684 試験では、誘発した低血糖状態で、セマグルチドはプラセボと比較して拮抗反応であるグルカゴンの上昇に影響を及ぼさず、血漿中グルコース濃度依存的な C-ペプチド濃度の低下を損なわなかった ([Module 2.7.2.3.2.3.7](#) 参照)。プラセボと比較してセマグルチドで、ノルアドレナリン濃度及びコルチゾール濃度の増加量がわずかに小さかったが、低血糖クランプで規定された血漿中グルコース濃度を保つためのグルコース必要量 (グルコース注入量: AUC_{GIR}) がプラセボと同程度であったことから、セマグルチドの投与により全般的な拮抗反応は影響を受けなかった。

2.5.3.4.1.5 健康日本人及びコーカシアン被験者におけるグルコース代謝

健康日本人及び健康コーカシアン人被験者における空腹時のグルコース、インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴンの値について、いずれの人種及び用量においても臨床的に明らかな変化は認められなかった。このことは、セマグルチドのグルコース濃度依存的な作用から予想されたことであった。

2.5.3.4.2 胃内容排出

GLP-1 は胃内容排出を遅延させ、血漿中グルコース濃度の食後増加量の低下に寄与する。胃内容排出の遅延は生体内 GLP-1 の重要な生理学的作用であるが、エキセナチド及びリキシセナチドのような短時間作用型の GLP-1 受容体作動薬では、リラグルチド、デュラグルチド、albiglutide 及びセマグルチドのような持続性 GLP-1 受容体作動薬と比較してその作用は弱い。胃内容排出に対する定常状態のセマグルチドの影響は、セマグルチドを 12 週間投与した後、肥満被験者 (3685 試験) 及び 2 型糖尿病患者 (1821 試験) において標準食を用いた食事負荷試験により評価した。

セマグルチドの投与によって、肥満被験者では食後最初の 1 時間において胃内容排出の遅延がみられ (パラセタモールの AUC が 27% 低下)、2 型糖尿病患者においても食後初期に胃内容排出の遅延がみられた。一方、肥満被験者では食後期間全体で胃内容排出の遅延は認められず、2 型糖尿病患者では食後期間全体で胃内容排出のわずかな遅延が認められた (セマグルチド 0.2 mg~1.6 mg で認められ、治療間の比の範囲は 0.87~0.96 であった)。食後初期の胃内容排出の遅延が食後の循環血中へのグルコースの移行を抑え、このことが試験でみられたような食後グルコース濃度の低下 ([2.5.3.4.1.1](#) 参照) に寄与したと考えられる。胃内容排出の遅延は併用薬の薬物動態に対して影響を及ぼさなかった ([2.5.3.2.3](#) 参照)。

2.5.3.4.3 体重減少に関する薬力学的作用特性

GLP-1 受容体はヒトの脳の満腹感及び食欲の制御を司る領域に発現し⁶⁵、血漿中 GLP-1 濃度の変化により当該領域での脳の活動を活性化する⁶⁶。GLP-1 はヒトで空腹感の抑制、満腹感の増加、エネルギー摂取量の低下を誘発し、その結果体重を減少させることが知られている^{22,23}。動物試験では、セマグルチドは脳の特定領域に取り込まれ、満腹シグナルを活性化し、空腹シグナルを阻害する。摘出した脳組織切片を用いた検討により、セマグルチドが満腹に関与するニューロンを活性化させ、空腹に関与するニューロンを阻害することが認められた（Module 2.4.2.1 参照）。

2.5.3.4.3.1 体重及び身体組成

すべての臨床薬理試験において、ベースラインから投与終了までの体重の変化量について評価した（Module 2.7.2.3.2.5.1 参照）。セマグルチドによる体重減少は試験及び試験対象集団（2 型糖尿病患者及び肥満被験者）を通して認められ、投与後 12 週の平均体重減少量は 4～5 kg であった。プラセボ投与を受けた被験者（日々の生活で得られる体重に対する一般的な効果）と比較してセマグルチドの投与を受けた被験者で体重減少量は大きかった。2 型糖尿病患者におけるセマグルチド長期間投与の体重に対する効果については 2.5.5.2 を参照のこと。3685 試験では肥満被験者を対象とした空気置換プレチスモグラフィ（air displacement plethysmography）を用いてセマグルチドの身体組成に対する影響を評価した^{67,68}。その結果、セマグルチドの体重減少が主に体脂肪量の減少に起因し、体脂肪量は除脂肪体重と比較して 3 倍低下したことが示された（Module 2.7.2.3.2.5.1 参照）。

健康日本人及び健康コーカシアン被験者の両人種においてプラセボと比較してセマグルチドで用量依存的な体重減少がみられた。コーカシアン被験者と比較して日本人被験者（ベースライン時の体重が低かった）で体重減少の絶対値は小さかったが、体重減少量の相対値（%）を人種間で比較した場合に明らかな差はみられなかった。

2.5.3.4.3.2 食欲、エネルギー摂取量及びエネルギー消費量

肥満被験者を対象とした試験（3685 試験）では、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食欲が抑制され、食行動のコントロールが改善され、食事に対する渴望が低下し、高脂肪食に対する嗜好が低下した（Module 2.7.2.3.2.5 参照）。セマグルチドによりエネルギー摂取量が大きく低下した（Module 2.7.2.3.2.5.2 参照）。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、3 つの自由裁量の食事（*ad libitum meal*）でのエネルギー摂取量が 18～35%（昼食 35%、夕食 18%及び間食 22%）低下した。すべての自由裁量の食事のエネルギー摂取量は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で約 3000 kJ（約 700 kcal）以上低下した。これは、自由裁量のエネルギー摂取量がプラセボと比較してセマグルチドで 24%低下したことに相当する。悪心及び食事のおいしさに関するスコアに基づくと、食事

摂取量及びエネルギー摂取量の顕著な低下が認められた食事において、食物に対する嫌悪及び悪心の兆候は認められなかった。

間接熱量測定法／換気フードシステム（ventilated hood system）⁶⁹を用いて安静時代謝率（RMR）を測定した結果、セマグルチド投与によりエネルギー消費量は増加することなく、むしろプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後でわずかに低かった（Module 2.7.2.3.2.5.3 参照）。この差のうちごく一部は治療間の除脂肪体重の差によって説明ができると考えられた。呼吸商（RQ）に対するセマグルチドの影響はみられなかった。これはセマグルチド投与後に各主要栄養素の酸化において違いがなかったことを示唆している。

セマグルチドによるエネルギー摂取量の減少の結果として誘発された体重減少は、主に食欲の抑制によるものであるが、食行動のコントロールの改善、食事に対する渴望の低下、高脂肪及び高カロリーな食事に対する嗜好の低下などの他のメカニズムもエネルギー摂取量の低下に寄与していた可能性がある。このセマグルチドの効果は、エネルギー消費量ではなく食欲やエネルギー摂取量に対する効果であり、ホメオスタシス的及び快楽的食欲調節機構に対する全般的な効果であり、食物に対する嫌悪及び悪心によるものではないことが示唆された。

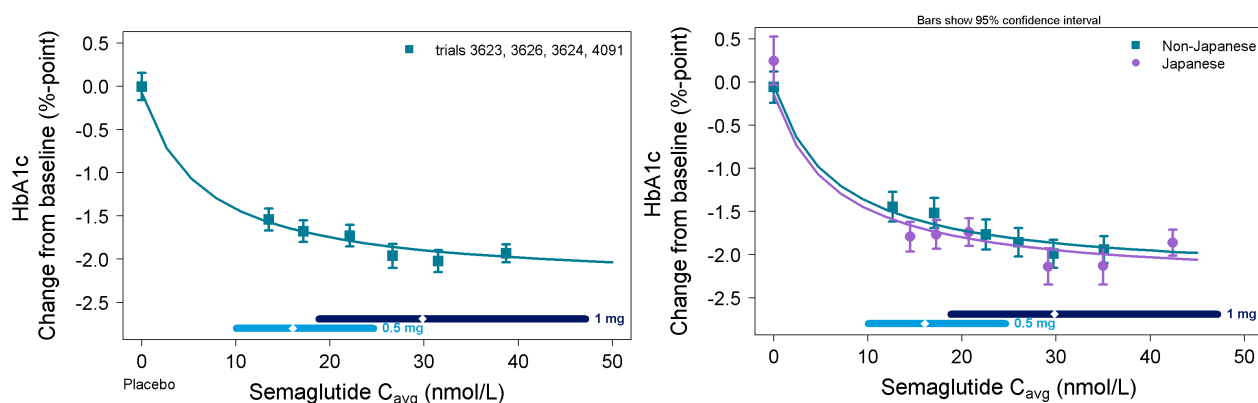
2.5.3.4.3.3 脂質

肥満被験者を対象とした 3685 試験で、8 時間の食事負荷試験（標準高脂肪朝食）の実施前（空腹時の値）及び実施中（食後の値）にセマグルチドの脂質代謝に対する影響を評価した（Module 2.7.2.3.2.6 参照）。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、投与後 12 週の空腹時のトリグリセリド（TG）濃度及び超低密度リポタンパク（VLDL）濃度はそれぞれ 12%及び 21%低かった。高脂肪食摂取後の TG、VLDL 及びアポリポタンパク B48（ApoB48）の食後反応についてはプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後でいずれも 40%以上低かった。これらの結果は、食後の脂質代謝が全般的に改善されたことを示唆している。

2.5.3.5 曝露量 - 反応関係解析

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg が 2 型糖尿病に対する用量として提案されている。用量反応関係は、4 つの第 3a 相試験（3623 試験、3636 試験、3624 試験及び国内で実施した 4091 試験）から得たデータを用いた曝露量-反応関係解析（モデルを用いて、維持用量での C_{avg} を算出し、これを曝露量の変数として用いた）で確認された。曝露量 - 反応関係解析に含めた全被験者のうち 36.4%が日本人被験者であった。グローバルモデルに基づいて行われた曝露量 - 反応関係解析の方法及び結果詳細は Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 3.4 及び 4.2 に、日本人被験者に着目した追加的な解析の方法及び結果は Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 3.3 及び 4.2 を参照のこと。

HbA1c のベースラインからの変化量は曝露量に依存していた。セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる濃度範囲（約 10～50 nmol/L）で効果は一貫して増加した（[図 2.5.3-8](#) 参照）。濃度範囲の下限においてもプラセボと比較して HbA1c の明らかな低下がみられた。第 3a 相試験における HbA1c の低下についての詳細は [2.5.5.1.2](#) を参照のこと。



Notes: Left panel: all patients. Right panel: Japanese vs non-Japanese patients. Data are mean HbA1c values with 95% CI obtained after 30 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nM). The lines through data represent covariate-adjusted model-derived exposure-response relations for each trial population. Horizontal lines with diamonds along the x-axes represent median and 95% exposure ranges.

図 2.5.3-8 2 型糖尿病患者における HbA1c のベースラインからの変化量とセマグルチド曝露量の関係（3623、3626、3624 及び 4091 試験）

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる曝露量範囲において、HbA1c のベースラインからの変化量に関して明らかな曝露量 - 反応関係が認められた。日本人及び非日本人被験者において HbA1c の変化量における曝露量 - 反応関係は同様であった。さらに HbA1c のベースラインからの変化量とセマグルチド曝露量の関係は、性別間で同様であり、体重、年齢、人種、民族、糖尿病罹患歴及び腎機能といったサブグループを通して同様であった。このように、母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析の結果に基づくと、セマグルチドの用量（案）はすべての患者に当てはまると考えられた。また、これらのサブグループを通して、セマグルチド 0.5 mg 投与後と比較して 1.0 mg 投与後で、HbA1c のベースラインからの変化量が全般的に大きかった（[2.5.5.1.2](#) 参照）。このことは、セマグルチドの用量を 0.5 mg から 1.0 mg に増量することで、すべての患者で同様に血糖コントロールのさらなる改善（追加的ベネフィット）を提供できることを裏付けている。

グルコース反応とセマグルチドの曝露量の関係から高濃度ではセマグルチドの効果が横ばいになることが示された。このことはセマグルチド 1.0 mg を超える用量ではさらなるベネフィットには限りがあることを示唆している。HbA1c の低下量は、ベースライン時の HbA1c が高いほど大きいと考えられた（[Module 2.7.2](#)、[図 2.7.2.3-34](#) 参照）。ベースライン時の HbA1c が最も低い四分位グループ（5.9～7.4%）の被験者において高い曝露量での HbA1c の変化量は約 1%であった。一方、ベースライン時の

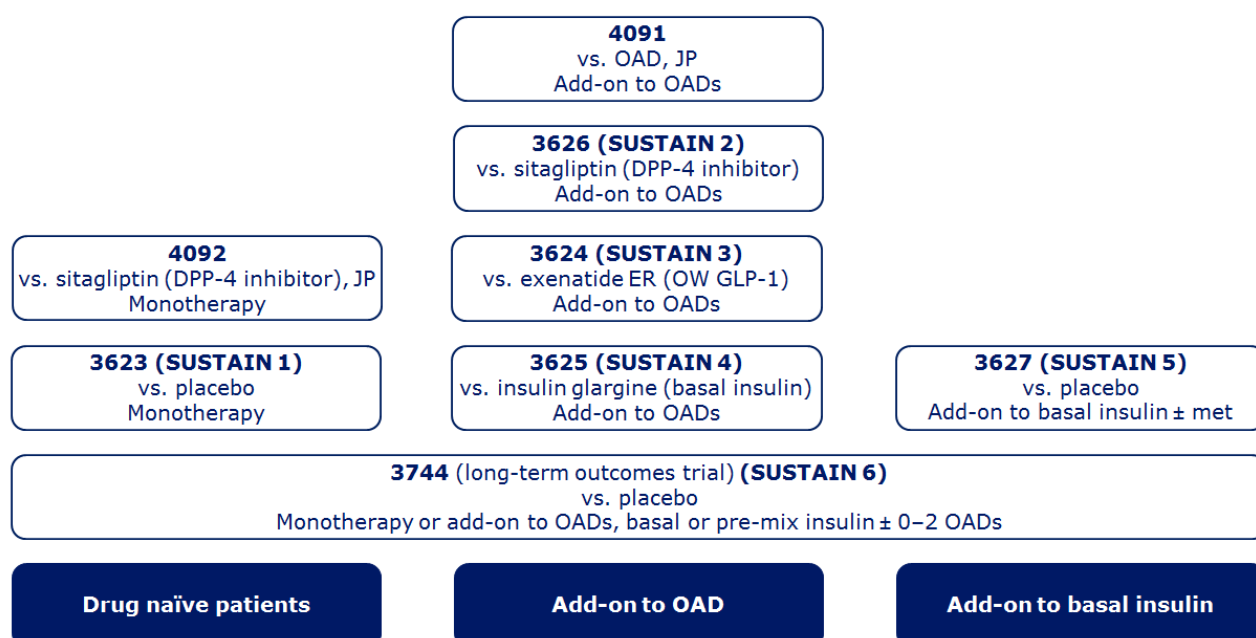
HbA1c が最も高い四分位グループ (8.7~13.1%) の被験者の変化量は約 3%であった〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Figure S6 参照〕。

評価した曝露量範囲内 (約 10~50 nmol/L) において、ベースラインからの体重減少量はセマグルチド曝露量の増加に伴い直線的に増加した (Module 2.7.2、[図 2.7.2.3-35](#) 参照)。曝露量と体重変化量の間の直線的な関係は、より高い曝露量でより大きな体重減少がみられる (つまり、効果は横ばいにはならない) ことを示唆している。4091 試験の結果から、同じ投与量を投与したとき、非日本人被験者と比較して日本人被験者で体重減少量が小さいことが示唆されたが、体重減少量が曝露量に依存的であったという点は両被験者で同様であった。このことは、4091 試験と他の試験の間にみられた差が、試験が異なることによる効果 (試験効果) に起因するものである可能性が示された。このような試験効果は 3623 試験 (プラセボ対照) に基づく感度分析で、日本人及び非日本人被験者において体重減少における曝露量-反応が同様であったことから裏付けられた〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.3 参照〕。セマグルチドの体重に対する効果の詳細については [2.5.5.2](#) を参照のこと。

2.5.4 第 3a 相プログラム

2.5.4.1 概要

セマグルチドのグローバル第 3a 相プログラム（SUSTAIN - Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes）では、臨床的特徴の異なる 2 型糖尿病患者を対象として、2 型糖尿病治療の異なるステージにおいてセマグルチドの有効性及び安全性を評価した（[図 2.5.4-1](#)）。本プログラムでは、セマグルチドの単独療法及び糖尿病治療薬との併用療法（主に以下のいずれか 1 剤との併用：SU、グリニド、 α -GI、TZD、メトホルミン又はインスリン）について評価した。これらの第 3a 相試験では、セマグルチドを、プラセボ又は第 3a 相プログラム開始時に最も一般的に使用されていた糖尿病薬（実対照薬）と比較した。



Abbreviations: Exe ER: exenatide extended release; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; JP: Japan; met: metformin; OAD: oral antidiabetic; OW: once-weekly; T2D: type 2 diabetes.

図 2.5.4-1 セマグルチドの週 1 回皮下投与のグローバル第 3a 相開発プログラム（異なるステージの 2 型糖尿病治療を含む）

セマグルチドのグローバル第 3a 相プログラムには、長期（104 週間）投与を行った心血管系アウトカム試験（CVOT：3744 試験）が含まれた。本 CVOT は、FDA ガイドライン²⁰に基づき、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者（日本人被験者は含まれていない）を対象とし、MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した）の発現に対するセマグルチドの効果を評価することを目的とした、2 用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）のセマグルチド及び同容量のプラセボを用いた、二重盲

検、プラセボ対照試験であった。また、本 CVOT はセマグルチドのグローバル開発プログラムにおける長期安全性及び有効性試験であり、副次的目的として長期安全性及び有効性が検討された。

多くの被験者（計 8093 例、このうち日本人被験者は 1170 例）が、グローバル第 3a 相プログラムに含まれたいずれかの第 3a 相試験で治験薬の投与を受けた。このうち 4,792 例（日本人被験者は 853 例）が少なくとも 1 回セマグルチドの投与を受けた（表 2.5.4-1）。一方、3301 例（日本人被験者は 317 例）が対照薬〔プラセボ：1906 例及び実対照薬：1395 例（追加の経口糖尿病薬：120 例、シタグリプチン：510 例、持続性エキセナチド：405 例、インスリン グラルギン：360 例）〕の投与を受けた。

表 2.5.4-1 第 3a 相プログラムにおける無作為割り付け及び治験薬曝露被験者数

	Total		Semaglutide	
	Randomised	Exposed	Randomised	Exposed
Phase 3a programme incl. CVOT	8,124	8,093	4,806	4,792
Japanese patients in the Phase 3a programme incl. CVOT	1,171	1,170	853	853
CVOT	3,297	3,286	1,648	1,642

日本人に対するセマグルチドの有効性及び安全性は、主に日本人被験者が参加した国際共同検証的試験である 3623 試験、3626 試験及び 3627 試験（以下、グローバル試験）、ならびに国内安全性試験である 4092 試験及び 4091 試験（以下、国内試験）に基づき評価した。安全性評価には、グローバル臨床開発プログラムに基づくグローバルの安全性データ（併合データ及び CVOT データ）も重要な参考情報として用いた。

日本人 2 型糖尿病患者が参加した 3 つのグローバル試験の主要目的は、血糖コントロールに対するセマグルチドの効果を評価することであった。これらの有効性データは、日本人 2 型糖尿病患者を対象としてセマグルチドの安全性評価を主要目的とし、副次的目的として血糖コントロールに対するセマグルチドの効果を評価した国内試験によって補足された。国内試験の試験デザインの主な特徴はグローバル試験と同様であった。

日本人被験者が参加した試験での治験薬の曝露状況を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2 治験薬の曝露状況 — on treatment 期間—安全性解析対象集団 (SAS) (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		Comparator	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
3623 vs Placebo (Mono)	128	80.4	130	82.0	129	81.4
3626 vs Sita (OADs)	409	435.4	409	430.8	407	453.2
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84.2	131	81.9	133	84.1
4092 vs Sita (Mono), JP	103	68.7	102	63.0	103	69.6
4091 vs OAD (OAD), JP	239	270.9	241	256.8	120	135.9

Notes: Comparators: Placebo, Sitagliptin, OAD. The on-treatment observation period denotes the time period from the day of first dose and to the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Patient years of exposure is defined as the time span of the on-treatment observation period.

Abbreviations: JP: Japan, N: Number of subjects, PYE: Patient years of exposure, OAD: Oral antidiabetic drug, Mono: Monotherapy

2.5.4.2 試験デザインの主な特徴

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) は、いずれも無作為割り付け、多施設、並行群間比較試験であり、セマグルチドによる治療反応をプラセボ又は広く使用されていた実対照薬と比較した。これらの試験では、完全な追跡調査ができるように、被験者が同意を撤回した場合又は追跡不能となった場合を除き、試験期間を通してデータ収集を確実にできるデザインとした。

日本人被験者が参加した 5 試験の主な試験デザイン及び試験手順は、試験間で糖尿病治療のための併用薬、対照薬及び投与期間が異なっていたことを除き、非常に類似しており、統一されていた。これら 5 試験の試験デザインの主な特徴の概要を [表 2.5.4-3](#) に示し、以下に簡潔に記述する (試験デザインの特徴の詳細は [Module 2.7.3.1.4](#) を参照のこと)。

日本人被験者が含まれた 5 試験の投与期間は 30～56 週間であった。30 週間の投与期間 (低用量の維持用量で 26 週間又は高用量の維持用量で 22 週間投与) は、血糖コントロールに対するセマグルチドの最大治療効果を示すのに十分な期間と考えられ、3623 試験 (プラセボ対照、単独療法)、3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用) 及び 4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法) の 3 試験において設定された。3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用) 及び 4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用) では、HbA1c の変化量に対する効果の持続性に関するデータを得るとともに、体重減少及び長期安全性の結論を補足するため、56 週間の投与期間を設定した。

日本人被験者が含まれていない試験 (3624 試験及び 3625 試験、ならびに CVOT) の試験デザイン、試験方法、有効性及び安全性の結果については、各試験の臨床試験概要 (Module 2.7.6) 及び治験総括報告書 (Module 5) を参照のこと。

表 2.5.4-3 日本人被験者が含まれた第 3a 相試験の試験デザインの主な特徴

試験 ID 対照薬 (併用療法) (略称)	主要目的 プライマリーエンドポイント	¹⁾ 試験対象集団 ²⁾ 糖尿病治療歴	¹⁾ 被験薬：維持用量 (N) ²⁾ 対照薬：維持用量 (N) ³⁾ 割り付け比／盲検化	投与期間 ^a
グローバル試験				
3623 vs プラセボ (単独療法) (SUSTAIN 1)	主要目的：糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とし、投与後 30 週の血糖コントロールについて、セマグルチド (2 用量、週 1 回投与) のプラセボに対する優越性を検証する。 プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量	1) 多国籍：スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬による治療を受けていない、HbA1c 7.0%以上 10.0%以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者	1) セマグルチド：0.5 mg (128 例)、1.0 mg (130 例) 2) プラセボ ^b ：0.5 mg 及び 1.0 mg (129 例) 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検	30 週間
3626 vs シタグリブチン (経口糖尿病薬との併用療法) (SUSTAIN 2)	主要目的：投与後 56 週の血糖コントロールに対するセマグルチド (2 用量、週 1 回投与) の効果を、シタグリブチン (100 mg、1 日 1 回投与) と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量	1) 多国籍：HbA1c 7.0%以上 10.5%以下、eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) メトホルミン又は TZD の単独療法、もしくはその併用療法による安定した治療	1) セマグルチド：0.5 mg (409 例)、1.0 mg (409 例) 2) シタグリブチン ^b 100 mg + セマグルチドプラセボ 0.5 mg (203 例)、シタグリブチン 100 mg + セマグルチドプラセボ 1.0 mg (204 例) 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検／ダブルダミー	56 週間
3627 vs プラセボ (インスリンとの併用療法) (SUSTAIN 5)	主要目的：Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、血糖コントロールにおけるセマグルチド (2 用量：0.5 mg 及び 1.0 mg、週 1 回投与) のプラセボに対する優越性を検証する。 プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量	1) 多国籍：HbA1c 7.0%以上 10.0%以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) Basal インスリン単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンとの併用療法による安定した治療	1) セマグルチド：0.5 mg (132 例)、1.0 mg (131 例) 2) プラセボ ^b ：0.5 mg 及び 1.0 mg (133 例) 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検	30 週間

試験 ID 対照薬 (併用療法) (略称)	主要目的 プライマリーエンドポイント	¹⁾ 試験対象集団 ²⁾ 糖尿病治療歴	¹⁾ 被験薬：維持用量 (N) ²⁾ 対照薬：維持用量 (N) ³⁾ 割り付け比／盲検化	投与期間 ^a
国内試験				
4092 vs シタグリプチン (単独療法) (SUSTAIN-Japan monotherapy)	主要目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の週 1 回投与 (単独療法) 及びシタグリプチン (100 mg) の 1 日 1 回投与 (単独療法) の 30 週間の安全性を比較検討する。 プライマリーエンドポイント：30 週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数	1) 日本：HbA1c 6.5%以上 9.5%以下又は HbA1c 7.0%以上 10.5%以下、eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) 経口糖尿病薬単剤 (国内で承認されている最高用量の半分以下) による安定した治療 (HbA1c 6.5%以上 9.5%以下)、もしくは安定した食事・運動療法 (HbA1c 7.0%以上 10.5%以下)	1) シタグリプチン：0.5 mg (103 例)、1.0 mg (102 例) 2) シタグリプチン：100 mg (103 例) 3) 1:1:1／非盲検	30 週間
4091 vs 経口糖尿病薬 (経口糖尿病薬との併用療法) (SUSTAIN-Japan OAD combination)	主要目的：食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか) による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg、週 1 回投与) の単独療法及び経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか) との併用療法の 56 週間の安全性を、経口糖尿病薬療法と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：56 週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数	1) 日本：HbA1c 7.0%以上 10.5%以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) 安定した食事療法及び運動療法、もしくは経口糖尿病薬 (SU、グリニド、 α -GI、TZD のいずれか) による単独療法 (日本での承認用法用量に基づく)	1) セマグルチド：0.5 mg (239 例)、1.0 mg (241 例) 2) 追加の経口糖尿病薬：(120 例) 3) 2:2:1／非盲検	56 週間

Note: Placebo controlled trials: volumes equivalent to the applied semaglutide doses were used for the placebo treatment groups. ^a Due to escalation of semaglutide, the maintenance dose was reached after 4 weeks for 0.5 mg, and after 8 weeks for 1.0 mg. Escalation treatment and maintenance dose treatment are both included in the duration of treatment; ^b Comparator pooled in analyses to support an equal distribution across treatment groups;

Abbreviations: α -GI: α -glucosidase inhibitor; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; eGFR: estimated glomerular filtration rate; N: number of patients randomised; OAD: oral antidiabetic drug; SU, sulfonylurea; TZD: thiazolidinedione

グローバル試験及び国内試験では、セマグルチドの2つの維持用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）を検討した。胃腸障害の副作用を軽減するため、セマグルチドの投与を受けるすべての被験者は、事前に規定した用量漸増法に従い、開始用量である 0.25 mg を4週間投与した後に 0.5 mg の維持用量へ漸増、又はさらに 0.5 mg を4週間投与した後に 1.0 mg の維持用量へ漸増した。

グローバル試験は、解釈におけるバイアスを可能な限り排除する目的で、対照薬の性質に応じて、可能な範囲で盲検化した。プラセボ対照試験（3623 試験及び 3627 試験）は、臨床研究のスタンダード及び規制ガイダンスに従って二重盲検化された。二重盲検化は、同一注射容量内で、すなわち同一用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）内で行われた。用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）間で盲検化は行わなかった。3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）では、ダブルダミー法により二重盲検化した。国内試験2試験では、いずれも安全性試験であること及び 4091 試験の対照薬が数種の経口糖尿病薬（追加の経口糖尿病薬）を含むため、非盲検デザインが用いられた。

2.5.4.3 試験対象集団

グローバル試験及び国内試験では、日本人成人2型糖尿病患者においてセマグルチドの使用が想定される治療ステージ（糖尿病治療薬未使用の患者における薬物療法の開始から、経口糖尿病薬又はインスリンで治療中の患者における治療の最適化まで）を網羅した。被験者の適格性基準は実臨床を反映するように設定しており、代表的な2型糖尿病関連併発疾患を有する被験者をはじめとして十分に幅広い被験者を組み入れられるようにした（選択・除外基準は、[Module 2.7.3](#)、[表 2.7.3.1-3](#) 及び [表 2.7.3.1-4](#) 参照）。いずれの試験においても、20歳未満（海外では18歳未満）の被験者は組み入れなかった。一方、高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（ICH-E7）⁷⁰に準じて、65歳以上の被験者を組み入れた。結果として、88歳までの幅広い年齢で、様々な腎機能（正常、軽度及び中等度の腎機能障害）を有する広範な2型糖尿病患者集団が試験に組み入れられた（[表 2.5.4.4](#)）。グローバル試験及び国内試験には計87例の75歳以上の被験者が組み入れられた。

重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有する患者は、5つの第3a相試験のいずれにおいても除外された。他のGLP-1受容体作動薬と同様に、甲状腺髄様癌（MTC）又は多発性内分泌腺腫瘍症2型（MEN 2）の家族歴又は既往歴を有する被験者は、すべての試験から除外された（[Module 2.7.3](#)、[表 2.7.3.1-4](#) 参照）。

2型糖尿病患者集団の治療カスケードにおけるすべての段階を試験対象としたことと一致して、平均糖尿病罹病期間及びベースラインのHbA1cは第3a相試験間で異なった。3623試験（プラセボ対照、単独療法）に組み入れられた被験者は、糖尿病罹病期間が最も短く、ベースラインのHbA1cが低かった。一方、3627試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）に組み入れられた被験者は、糖尿病罹病期間が最も長く、ベースラインのHbA1cはわずかに高かった。すべての試験において、ベースラインの人口統計学的特性及びベースライン特性はセマグルチド群及び対照群の間で同様であった（[Module 2.7.3.3.1.2](#) 参照）。

グローバル試験にはヨーロッパ、アジア（日本を含む）、アフリカ、北米及び南米を含む多くの異なる地域の2型糖尿病患者を含めた。日本人及び非日本人2型糖尿病患者において大きな民族差はないと判断したことから（[2.5.1.4](#)を参照のこと）、日本人2型糖尿病患者もグローバル試験に参加した。すべてのグローバル試験において、被験者の大部分が白人であり、17%～25%がアジア人であった（[表 2.5.4-4](#)）。グローバル試験に参加した日本人被験者数は、3623 試験、3626 試験及び 3627 試験でそれぞれ 61 例、140 例及び 61 例であった。

表 2.5.4-4 全試験における人口統計学的特性及びベースライン特性

Trial/ Characteristic	Global trials			Local trials	
	3623	3626	3627	4092	4091
Sex (% , men/women)	54/ 46	51/ 49	56/ 44	76/ 24	71.5/ 28.5
Age (years) (min-max)	53.7 (18–88)	55.1 (23–83)	58.8 (19–86)	58.3 (22–83)	58.5 (26–83)
Race (% , White/ Black or Afr.Am/ Asian)	64/ 8/ 21	69/ 5/ 25	77.5/ 5/ 17	0/ 0/ 100	0/ 0/ 100
Ethnicity (% , Hisp or Lat/ not Hisp or Lat)	30/ 70	17/ 83	12/ 88	0/ 100	0/ 100
HbA _{1c} (%) (min-max)	8.05 (6.40–10.30)	8.07 (5.90–11.40)	8.37 (6.80–11.10)	8.15 (6.70–11.20)	8.09 (6.70–13.10)
Diabetes duration (years) (min-max)	4.18 (0.10–34.50)	6.58 (0.30–39.20)	13.32 (0.44–39.58)	7.97 (0.15–41.89)	8.85 (0.13–41.71)
Body weight (kg) (min-max)	91.93 (39.80–185.3)	89.48 (43.6–167.0)	91.70 (47.50–165.6)	69.34 (39.10–129.4)	71.53 (39.50–142.0)
BMI (kg/m ²) (min-max)	32.93 (16.35–71.80)	32.46 (19.00–56.44)	32.18 (19.48–51.64)	25.43 (17.15–42.89)	26.41 (16.31–53.47)
Normal renal function, eGFR ≥90 mL/min/1.73 m ² (N (%))	247 (63.8)	803 (65.6)	201 (50.8)	202 (65.6)	412 (68.7)
Mild renal impairment, eGFR 60–<90 mL/min/1.73 m ² (N (%))	121 (31.3)	418 (34.1)	160 (40.4)	106 (34.4)	176 (29.3)
Moderate renal impairment, eGFR 30–<60 mL/min/1.73 m ² (N (%))	19 (4.9)	3 (0.2)	35 (8.8)	0 (0.0)	12 (2.0)
Severe renal impairment, eGFR 15–<30 mL/min/1.73 m ² (N (%))	NA	NA	NA	NA	NA
End stage renal impairment eGFR <15 mL/min/1.73 m ² (N (%))	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: Afr.Am: African American; Hisp or Lat: Hispanic or Latino; BMI: Body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; N: Number of patients; NA: Not applicable.

2.5.4.4 併用薬及び対照薬

日本人被験者が参加した第 3a 相試験における併用療法は、2 型糖尿病患者集団の治療カスケードを反映していた（[表 2.5.4-5](#)）。

表 2.5.4-5 日本人被験者が参加した第 3a 相試験における糖尿病に対する併用療法

Trial	N	No background treatment	Metformin monotherapy	Metformin + SU	SU monotherapy	Basal insulin +/- OADs	Other
Trial 3623	387	99.7%	0%	0%	0%	0%	0.3%
Trial 3626	1225	0.1%	94.2%	0.2%	0%	0%	5.6%
Trial 3627	396	0%	0%	0%	0%	100%	0%
Trial 4092	308	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Trial 4091	600	28.5%	0%	0%	28.3%	0%	43.2%

Notes: N represents number of patients in FAS.

Abbreviations: FAS, full analysis set. N: number of patients; OADs: oral anti-diabetic drugs; SU: sulfonylurea.

3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬併用）では、被験者の大部分がメトホルミン単独療法を受けていた。3627 試験では全被験者がベースライン時にインスリン治療を受けていた。4091 試験では、およそ 70%の被験者がベースライン時に経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI 又は TZD）による治療を受けていた。3623 試験及び 4092 試験の被験者は、ベースライン時には食事・運動療法のみ（つまり糖尿病治療薬の投与なし）を実施することとしていた。3626 試験及び 4091 試験に基づいて、経口糖尿病薬ガイドライン³³に従って、日本人被験者におけるセマグルチドと経口糖尿病薬単剤の併用療法の長期安全性及び有効性を検討した。

すべての試験において、投与期間中、併用薬は試験前の安定した用量及び投与頻度で継続することとした。第 3a 相試験では、容認できない高血糖を示した被験者に対して、無作為割り付けされた治療に追加して、治療の強化（レスキュー治療薬の投与）を行うこととしていた。レスキュー治療の開始後に収集された被験者のデータは、有効性の解析からは除外されたが、安全性の評価には含めた。

日本人被験者が参加した第 3a 相試験では、第 3a 相プログラムの開始時点で最も一般的に使用されていた実薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）を対照薬としてセマグルチドと比較した（[図 2.5.4-1](#) 参照）。

2.5.4.5 被験者の内訳

日本人被験者が含まれた 5 つの第 3a 相試験では、各試験で投与を完了した被験者の割合が 87.9%～93.2%と高く、投与を中止した被験者数は少なかった（[表 2.5.4-6](#)）。投与を完了した被験者の割合が高かったことは、セマグルチドの第 3a 相試験において欠測データを減らすために行われた広範な取り組みによるものであった。

表 2.5.4-6 第 3a 相試験における被験者の内訳

Trial / Patients	Global trials			Local trials	
	Trial 3623	Trial 3626	Trial 3627	Trial 4092	Trial 4091
	Total Sema 0.5 / 1.0 mg / PBO	Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / Sita	Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / PBO	Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / Sita	Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / OAD
FAS	387 128/130/129	1225 409/409/407	396 132/131/133	308 103/102/103	600 239/241/120
Premature treatment discontinuation (%)	12.1 13.3/12.3/10.9	11.9 13.0/14.9/7.9	10.9 10.6/12.2/9.8	6.8 2.9/14.7/2.9	9.3 6.3/14.1/5.8
- GI AEs	1.6 2.3/2.3/0.0	4.2 4.6/7.6/0.2	1.8 1.5/3.8/0.0	3.6 1.0/9.8/0.0	4.2 2.9/7.5/0.0
- Other AEs	3.1 3.9/3.1/2.3	2.8 3.4/2.4/2.7	2.5 3.0/3.8/0.8	1.6 1.9/1.0/1.9	3.2 2.9/3.3/3.3
- Protocol violation (in- or exclusion criteria)	1.8 3.1/1.5/0.8	1.1 1.0/1.0/1.5	0.8 0.8/0.0/1.5	0.3 0.0/1.0/0.0	0.0 0.0/0.0/0.0
- Other reasons	5.7 3.9/5.4/7.8	3.8 3.9/3.9/3.4	5.8 5.3/4.6/7.5	1.3 0.0/2.9/1.0	2.0 0.4/3.3/2.5
Withdrawals (%)	6.7 7.0/5.4/7.8	5.4 5.6/5.1/5.6	3.8 3.0/3.0/5.3	1.6 0.0/2.9/1.9	3.5 2.5/4.1/4.1
Completed treatment with rescue medication (%)	9.6 4.7/3.8/20.2	9.1 5.4/2.2/19.7	5.8 2.3/0.8/14.3	1.9 1.0/0.0/4.9	1.2 0.0/0.0/5.8
Completed treatment without rescue medication (%)	78.3 82.0/83.8/69.0	79.0 81.7/82.9/72.5	83.3 87.1/87.0/75.9	91.2 96.1/85.3/92.2	89.5 93.7/85.9/88.3
Completed treatment (%)	87.9 86.7/87.7/89.1	88.1 87.0/85.1/92.1	89.1 89.4/87.8/90.2	93.2 97.1/85.3/97.1	90.7 93.7/85.9/94.2
Completed trial (%)	92.5 92.2/94.6/90.7	94.5 94.4/94.6/94.4	95.7 96.2/96.2/94.7	98.4 100/97.1/98.1	96.3 97.5/95.9/95.0

Notes: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation include withdrawal by subject, lost to follow-up and missing follow-up information; completed trial includes subjects with a follow-up visit. Events of pregnancies (≤ 2 per trial) and pancreatitis (≤ 6 per trial) are included under other reasons and other AEs, respectively. **Abbreviations:** GI: gastrointestinal; N: number of patients; OAD: oral anti-diabetic drug; PBO: placebo; sema: semaglutide; Sita: Sitagliptin.

被験者が投与を継続するようあらゆる努力をすることとしていた。しかしながら、安全性の懸念（妊娠及び膵炎を含む）又は受け入れがたい非忍容性がみられた場合、もしくは被験者が希望した場合には、治験薬の投与は中止された。

すべての試験において、投与中止の主な理由は、主に「有害事象」又は「その他」に分類されるものであった（投与の中止に至った有害事象の詳細は、[Module 2.7.4.2.2.2.5](#)を参照）。「その他」には、有害事象又は治験実施計画書からの逸脱に関連しない様々な理由が含まれた。投与を中止した被験者の割合は 6.8%～12.1%であり、対照薬と比較してセマグルチドで同様もしくは高かった。セマグルチドとプラセボ及び実対照薬との違いは、主にセマグルチドで胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者が多かったことによるものであった（詳細は [2.5.6.4](#) 参照）。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験の投与完了例のうち、レスキュー治療を開始した被験者の割合は、全体的に対照薬（4.9%～20.2%）と比較してセマグルチド（0%～5.4%）で低かった。第 3a 相試験を通して、被験者が開始又は追加したレスキュー治療薬は、主にインスリン、ビグアナイド及び SU であった。

被験者には、無作為割り付けされた治療へのアドヒアランス（来院スケジュールに対するアドヒアランス、欠測及び治験薬の中止等）に関わらず、試験を継続するように推奨した。各試験において試験を完了した被験者の数及び割合は高く（92.5%～98.4%）、被験者の試験継続率の高さが示された。すなわち、これらの試験は十分に管理されており、また欠測はわずかであった。

2.5.4.6 国内医薬品承認申請においてグローバル試験の有効性及び安全性の結果を用いることの妥当性

2 型糖尿病に関する民族的要因の検討より、セマグルチドの有効性及び安全性の評価に対して大きな影響を与える民族的要因がないことが示唆された（[2.5.1.4](#) 参照）。また、概して、人種間でセマグルチドの薬物動態プロファイル及び曝露量-反応関係に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

（[2.5.3.2](#) 参照）。さらに、セマグルチドは民族的要因による影響を受けにくい薬剤と判断された（[Module 2.7.3.4.1](#) 参照）。

グローバル試験について、日本人集団と全集団におけるベースラインの内因性及び外因性民族的要因の類似性を評価した。すべてのグローバル試験における被験者背景及びベースライン特性は、日本人集団と全集団で概ね同様であった（[Module 2.7.3](#)、[表 2.7.3.3-15](#) 参照）。すべての試験で共通して、全集団と比較して日本人集団で BMI が低かった（日本人集団：25.68～28.13 kg/m²、全集団：32.18～32.93 kg/m²）。検討の結果、ベースラインにおいて認められた日本人集団と全集団の内因性及び外因性民族的要因の違いが、試験結果の評価に臨床的に意味のある影響を与えるとは考えられなかった。

（[Module 2.7.3.3.2.6.2](#) 参照）。

グローバル試験では、日本人集団と全集団の間で有効性及び安全性の結果に関して一貫した傾向がみられた（[Module 2.7.3.3.2.6](#) 及び [Module 2.7.4.5.1](#) 参照）。

結論として、国際共同治験ガイドライン³⁴ 及び ICH-E5⁷¹ に従って、全集団での試験結果を日本人集団に外挿すること、及び 3 つのグローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）を国内での新医薬品承認申請における重要な試験（pivotal 試験）と位置付けることは適切と判断した。

よって、次項以降では、日本人に対する有効性及び安全性評価は、主に 3 つのグローバル試験及び 2 つの国内試験に基づいて行う。

2.5.5 有効性の概括評価

血糖コントロールに対するセマグルチドの有効性評価は、5つの第3a相試験の結果に基づいて行われた。有効性の解析は、予め規定された統計解析に従い、主に日本人被験者が参加した3つの有効性試験（グローバル試験）に基づき行われ、2つの安全性試験（国内試験）のデータにより補足された。各試験の有効性の結果は、[Module 2.7.3.2.1](#)を参照のこと。

2.5.5.1 血糖コントロール

熊本スタディ⁹、UKPDS¹²及びDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁷²を含む複数の大規模な疫学試験において、良好な血糖コントロールが長期的な糖尿病合併症（特に細小血管合併症）のリスクを減少させることが示されている。

2.5.5.1.1 血糖コントロール及び体重の評価及び解析方法

グローバル試験のプライマリーエンドポイントは、HbA1cのベースラインから投与終了時までの変化量であり、血糖コントロールに関する有効性が評価された。HbA1cは糖尿病合併症リスクを評価するにあたって最も広く受け入れられているサロゲートバイオマーカーであり、過去約3ヵ月間の血糖コントロールの平均を反映する⁷³。また、グローバル試験では、体重のベースラインから投与終了時までの変化量（kg）を検証的セカンダリーエンドポイントとして設定した。国内試験2試験では、経口糖尿病薬ガイドライン³³に基づき、有害事象の発現件数をプライマリーエンドポイントとしたものの、他のすべての第3a相試験と同様にHbA1c、体重及びその他の有効性エンドポイントについてもデータを収集し、解析を行った。

いずれのグローバル試験も、セマグルチド両用量のHbA1cのエンドポイントに対する有効性及び体重のエンドポイントにおけるベネフィットを検証するのに十分な検出力を有していた。すべてのグローバル試験では、検証的な検定全体での第一種の過誤を厳格に制御するため（両側5%）、HbA1c及び体重のエンドポイントに対して、事前に規定した階層的な検定手順が用いられた。

階層的な検定を行うことで閉検定手順となることから、有意水準の調整は行わなかった^{74,75}。統計的検定の階層（順序）は、血糖コントロールの有効性は付加的ベネフィット（優越性）の検定を行う前に確立すべきという一般的な原則に基づいて設定された（[Module 2.7.3.1.5.4](#)及び[Module 2.7.3.1.5.5](#)参照）。よって、体重減少やHbA1c低下についてセマグルチドの実対照薬に対する優越性といった付加的ベネフィットは、HbA1c低下に対してセマグルチドが有効であった（すなわち、プラセボに対する優越性又は実対照薬に対する非劣性が示された）場合にのみ結論づけられることとした。実対照薬を含む比較対照試験では、第一段階として、HbA1cの群差に対して、非劣性マージンを0.3%とする非劣性仮説の検定が行われた。実対照薬の確立されたHbA1cに対する効果を考慮すると、0.3%の非劣性マージンは、セマグルチドの血糖コントロールにおける有効性を検証するにあたって十分に小さいものと考えられた。

第 3a 相試験において、有効性はセマグルチドによる治療を開始し、試験の予定された投与期間を通じて治療を継続した時に得られる効果として評価した。治験実施計画書の最初の方針とあわせ、有効性 estimand (*de jure* 効果) をグローバル試験の解析計画書において事前に規定した。主要 estimand を、無作為割り付けされたすべての被験者がレスキュー治療を開始することなく投与終了時まで治験薬の投与を継続したと仮定した場合の HbA1c のベースラインから投与終了時までの変化量のセマグルチドと対照薬の群間差と定義した。個々の患者の治療において、有効性 estimand は、患者及び医師の双方に対して、セマグルチドの投与を開始し、継続した場合の効果に関する重要な情報を提供すると考えられる⁷⁶。完全性のため、ならびにセマグルチド投与のベネフィット及びリスクを十分に評価するため、有効性の結果は投与中止率及び全体的な安全性の結果とあわせて評価されるべきである。

すべての第 3a 相試験において、被験者は治療へのアドヒアランス又はレスキュー治療の開始に関わらず試験を継続した。被験者が試験を継続する場合、治験薬の投与中止後の治験実施医療機関への来院は、最終投与来院を除き電話コンタクトとすることが可能であった。この幅広いデータ収集の結果、解析に含めるデータに関して異なる観点での解析ができ、その結果、試験の結論における安定性を評価することが可能であった。

有効性の解析は、いずれもレスキュー治療を伴わない on-treatment 期間を用い、無作為割り付けされ、治験薬の曝露を受けたすべての被験者に基づいた。したがって、すべての有効性評価はレスキュー治療開始以前に収集されたデータに基づいており、それによってレスキュー治療薬による交絡を回避している。補足的な解析は in-trial 期間に基づいて実施されたため、治療へのアドヒアランス又はレスキュー治療の状況に関わらず、収集されたすべてのデータを含んでいる。

グローバル試験において、HbA1c 及び体重を含む連続値のエンドポイントは繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を用いて解析した。MMRM には、治療、国及び層別因子 (該当する場合) を固定効果、ベースライン値を連続共変量として含め、すべての変数について来院内で入れ子 (nested) にした。同一被験者内の測定値に対し、無構造共分散行列を仮定した。MMRM の特性はよく理解されており、包括的な解説を行った文献がある⁷⁶。本モデルでは欠測データの構造として missing at random (MAR) を仮定する。つまりこの欠測データの解釈においては、主要 estimand に従い、被験者がレスキュー治療を開始することなく、治験薬の投与を継続したという仮定の下で、仮に測定が実施されたとすれば得られたであろう応答データを重要視している。

国内試験における HbA1c 及び体重の解析は、グローバル試験と同じ MMRM モデルを用いて行った。4091 試験では、HbA1c 及び体重の変化量に対する追加解析として、治療と層別因子 (スクリーニング時の前治療) の交互作用を固定効果として追加した MMRM モデルによる解析を行った。

欠測データに関する仮定はいずれも検証が困難であることから、HbA1c 及び体重のエンドポイントに対する効果についての結論の安定性を、事前に規定した一連の感度分析により検討した。この感度分析には、糖尿病の試験のデータ解析でこれまで用いられてきた標準的な手法、すなわち完了例の解析、治験実施計画書に適合した対象集団での解析 (HbA1c における非劣性の検証においてのみ) 及び欠測値の補完に Last observation carried forward (LOCF) 法を用いる解析が含まれる。保守的な感度分析

として、非劣性の検証において、Koch の手法⁷⁷を用いて対照群に基づく多重補完解析を実施した。また、レスキュー治療開始後に収集されたデータも含めた in trial 解析が感度分析として事前規定された。In-trial 解析における HbA1c の結果の解釈は、レスキュー治療に用いられた有効な代替糖尿病治療薬のために複雑である。特にレスキュー治療薬の使用が投与群間で不均衡であった場合に注意が必要である。一般に、各感度分析にはそれぞれ固有の限界があるが、解析方法、解析集団及び用いるデータの違いに対する HbA1c 及び体重の解析結果の感度は、これらの感度分析を総合して評価した。

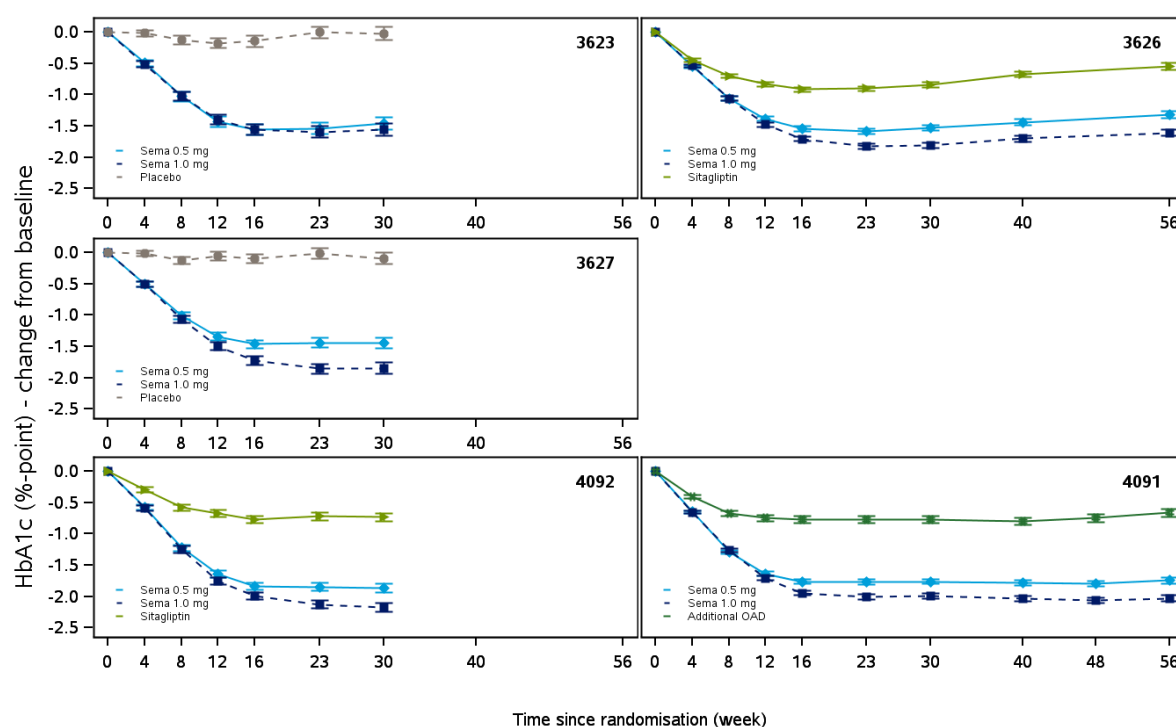
2.5.5.1.2 HbA1c

HbA1c の変化量

グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）ならびに国内試験（4092 試験及び 4091 試験）のベースラインの HbA1c は、8.05%（3623 試験）～8.37%（3627 試験）であった（表 2.5.4-4）。セマグルチドの単独療法を受けた被験者（糖尿病治療薬未使用であった被験者）、セマグルチドと経口糖尿病薬の併用療法を受けた被験者（経口糖尿病薬で十分な血糖コントロールが得られなかった被験者）、ならびにセマグルチドと Basal インスリンの併用療法を受けた患者（Basal インスリンで十分な血糖コントロールが得られなかった被験者）において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg は一貫して HbA1c を低下させた。

すべての試験において、セマグルチドによる HbA1c の低下は、投与後 16～23 週で最大効果に達した。HbA1c の低下は、投与期間全体（最長 56 週間）にわたって維持された。3626 試験では、投与後 30 週以降に HbA1c がわずかに上昇したが、依然としてベースライン値よりも低く、かつ最大効果に近い値を維持していた（図 2.5.5-1）。

また、セマグルチドのグローバル開発プログラムの中で投与期間が最長（2 年間：104 週間）であった CVOT においても、投与後 30 週～104 週で HbA1c のわずかな上昇がみられたものの、投与期間全体にわたって HbA1c の低下が維持された（Module 2.7.3.5 参照）。



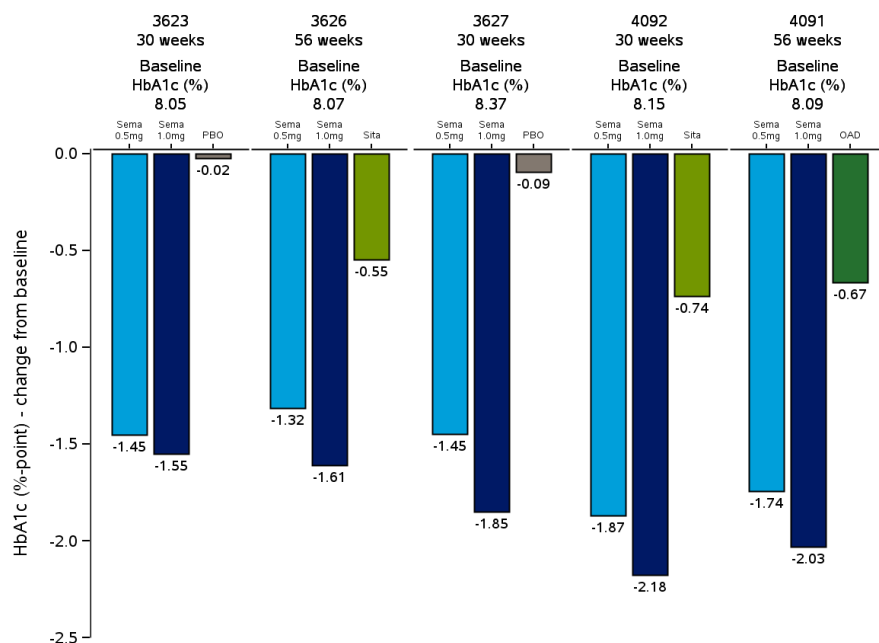
Notes: Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM. On-treatment without rescue medication data. 3623: sema vs placebo (Mono); 3626: sema vs sita (OADs); 3627: sema vs placebo (Insulin); 4092: sema vs Sita (Mono), JP; 4091: sema vs OAD (OAD), JP

Abbreviations: JP: Japan; mono: monotherapy; OAD: oral anti-diabetic drug; SEM: standard error of the mean; sema: semaglutide; sita: sitagliptin.

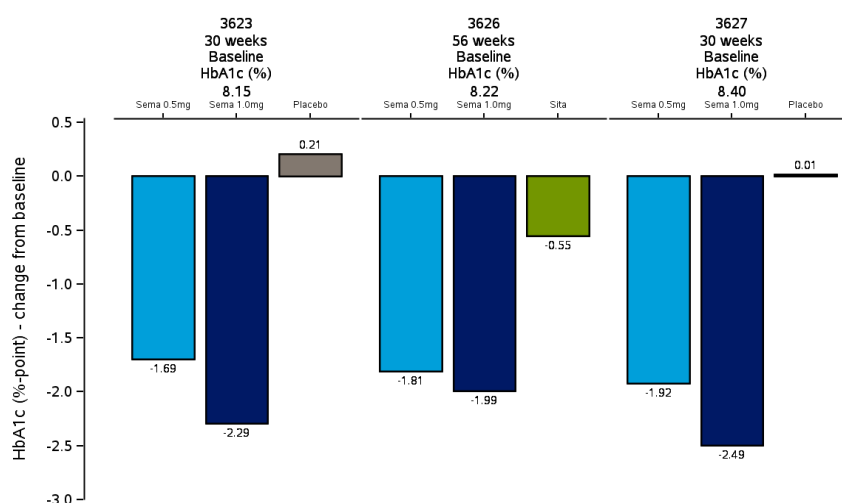
図 2.5.5-1 HbA1c のベースラインからの平均変化量 (%) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg はともに HbA_{1c} を低下させた。セマグルチドによる HbA_{1c} のベースラインから投与終了時までの低下量は、グローバル試験及び国内試験を通して一貫しており、国内試験で最も高い効果が認められた。すべての試験において、セマグルチド 0.5 mg と比較して 1.0 mg でより大きな HbA_{1c} の低下が認められた (図 2.5.5-2)。なお、用量群間の差が最も小さかったのは単独療法を検討した 3623 試験であった。投与終了時の HbA_{1c} は、セマグルチド 0.5 mg で 6.28%~6.92%、セマグルチド 1.0 mg で 5.97%~6.52%であった。

Estimated change from baseline in HbA_{1c} (%-point) – all patients



Estimated change from baseline in HbA_{1c} (%-point) – Japanese patients

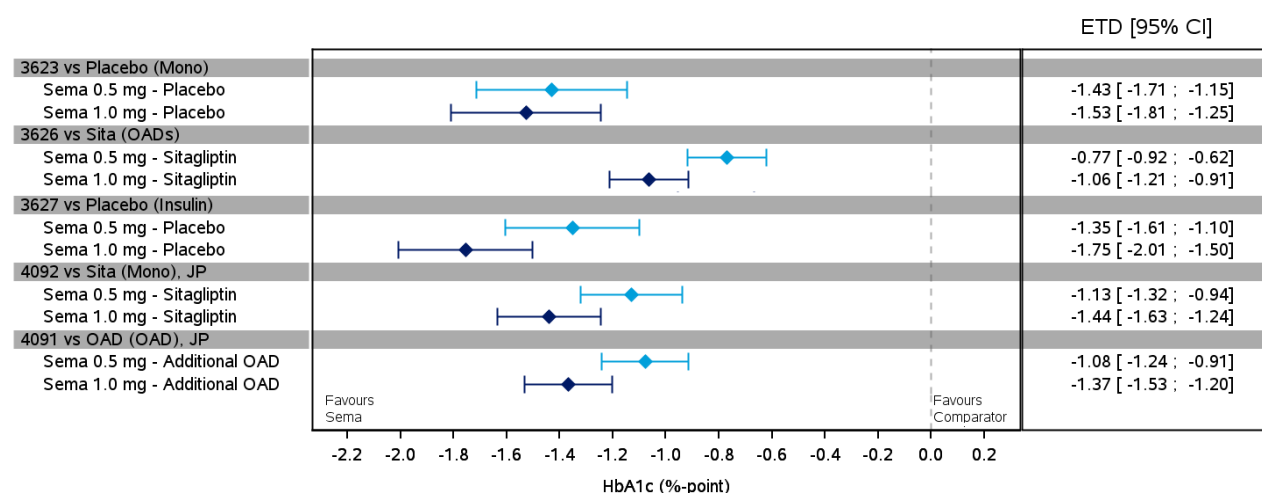


Notes: Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. On-treatment without rescue medication data. Please note that in trials 4092 and 4091 all patients were Japanese.

Abbreviations: OAD: oral anti-diabetic drug; PBO: placebo; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

図 2.5.5-2 HbA_{1c} のベースラインからの平均変化量 (%) (推定値) (第 3a 相試験)

日本人被験者が参加したすべての第 3a 相試験において、セマグルチド両用量 (0.5 mg 及び 1.0 mg) は、各試験の対照薬 [プラセボ (単独療法又はインスリンとの併用療法)、シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬] と比較して、ベースラインから投与終了時にかけて有意に大きな HbA_{1c} の低下をもたらした (図 2.5.5-2、図 2.5.5-3 及び Module 2.7.3、表 2.7.3.3-4 参照)。



Notes: The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit. On-treatment without rescue medication data.

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; ETD: estimated treatment difference; JP: Japan; Mono: monotherapy; OAD: oral anti-diabetic drug; PBO: placebo; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

図 2.5.5-3 HbA1c の変化量 (%) の群差 (推定値) (第 3a 相試験)

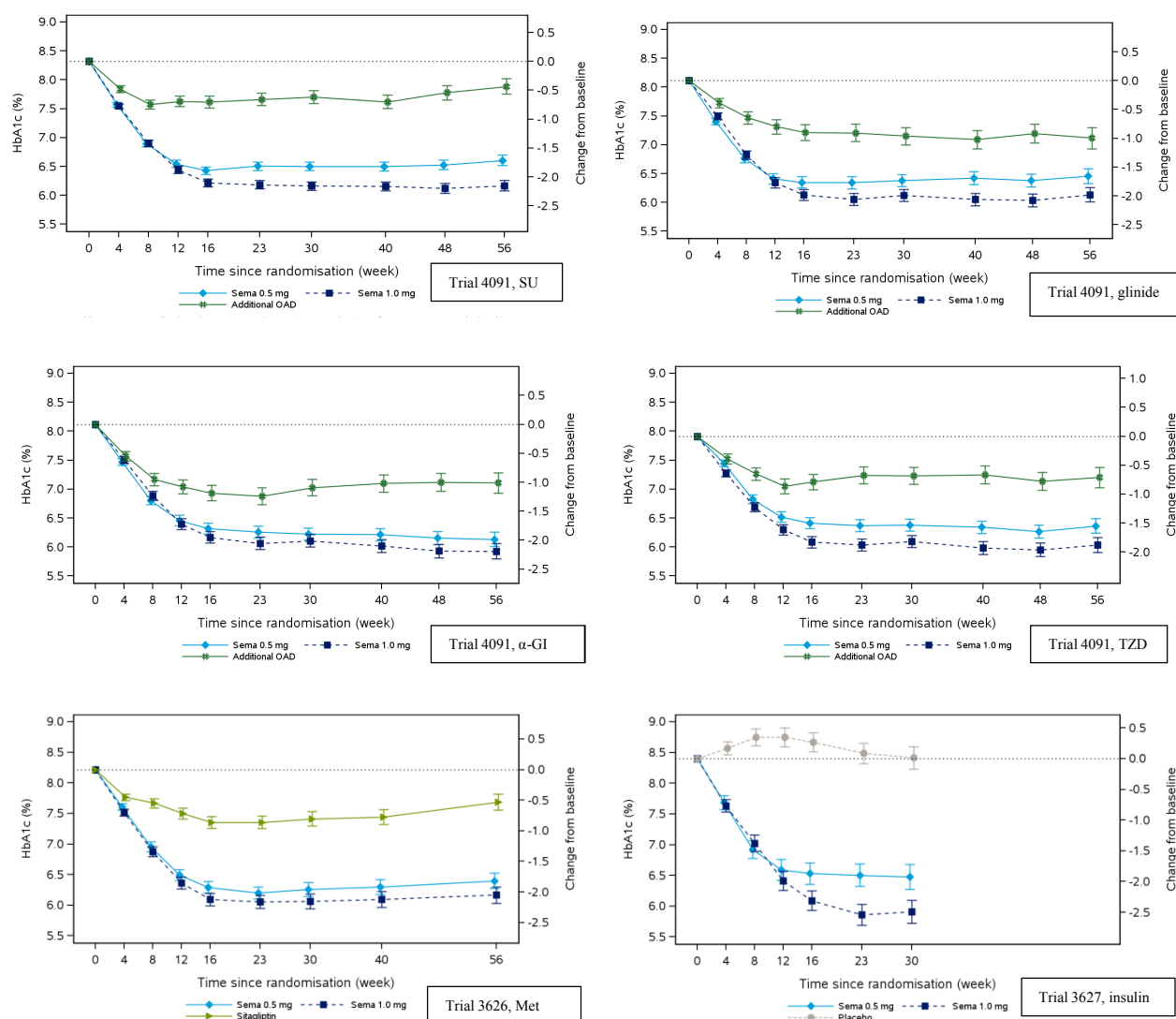
グローバル試験である 3623 試験及び 3627 試験では、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の対照薬（プラセボ）に対する優越性が検証された。また、3626 試験では、セマグルチドの両用量のシタグリプチンに対する非劣性が検証され、さらに優越性が検証された。グローバル試験において、血糖コントロールに関する有効性についてセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が認められたという結論は、すべての感度分析で有意であり、同程度の群差の推定値が示されたことにより支持された（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-5）。国内試験では、検証的な検定は実施されていない。

すべての試験を通じて、ベースラインの HbA1c が高いほど、セマグルチドによる HbA1c の低下の程度は大きかった。すべてのベースラインの HbA1c 区分を通じて、プラセボ又は実対照薬と比較してセマグルチドにおいてより大きな HbA1c の低下が認められた（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.2、表 2.7.3.6.2.13 及び付録 2.7.3.6.2、図 2.7.3.6.2.14～図 2.7.3.6.2.18）。すべてのベースラインの HbA1c 区分を通じて、セマグルチド 0.5 mg と比較して 1.0 mg でより大きな HbA1c の低下が認められた。これらの結果は、曝露量-反応関係解析の結果（ベースラインの HbA1c が高いほど HbA1c の低下量がより大きく、その程度は、セマグルチド曝露量の増加に伴い大きくなった）によって裏付けられた〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Figure 9A 参照〕。

日本人被験者における HbA1c の変化量（経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用療法）

日本人被験者でのセマグルチドと経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）あるいはインスリンとの併用療法における HbA1c の変化量は、3626 試験、3627 試験及び 4091 試験で検討した。検討したすべての併用療法において、セマグルチドの両用量は平均 HbA1c を低下させた。

その低下は投与期間全体（最長 56 週間）にわたって維持され、一貫してセマグルチド 0.5 mg と比較して 1.0 mg でより大きな HbA1c の低下が認められた（[図 2.5.5-4](#)）。



OAD: oral anti-diabetic drug, SU: sulphonylurea, α -GI: α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidinedione, Met: metformin.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from an MMRM analysis. Trial 4091: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3626 and 3627: MMRM with treatment and stratification variable (trial 3627 only) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.5.5-4 前治療（経口糖尿病薬又はインスリン）ごとの平均 HbA1c（%）（推定値）の経時推移—日本人被験者（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験）

HbA1c の目標値

すべての試験においてセマグルチドの投与を受けた被験者の大部分で HbA1c の低下がみられ、HbA1c の低下がみられた被験者の割合は、一貫して対照薬と比較してセマグルチドで高かった

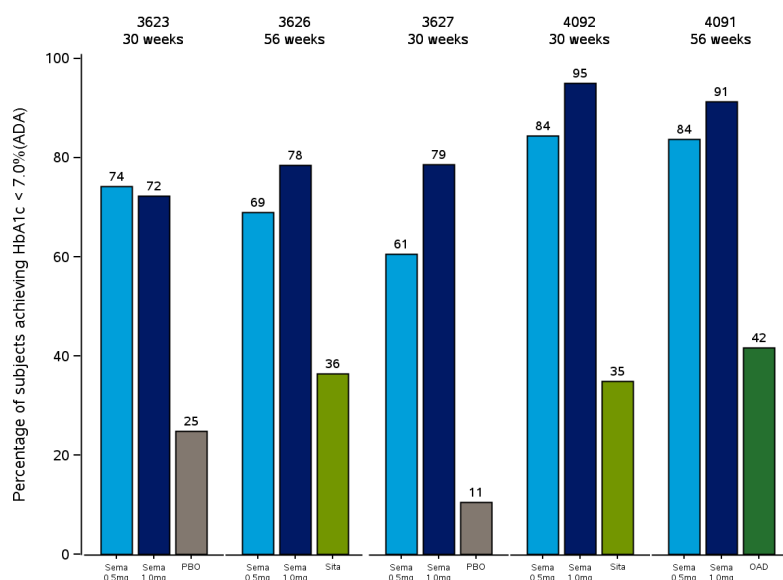
([Module 2.7.3](#)、[付録 2.7.3.6.2](#)、[図 2.7.3.6.2.19](#) 参照)。セマグルチドでみられた平均 HbA1c の低下と一致して、すべての第 3a 相試験において、事前に規定した治療目標値〔HbA1c 7%未満 (ADA 目標値⁷⁸)、HbA1c 6.5%以下 (米国臨床内分泌学会 (AACE) 目標値⁷⁹)、ならびに重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満 (治療の成功を評価する臨床的に意味のある複合エンドポイント) を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチドで有意に高かった ([図 2.5.5-5](#)、[図 2.5.5-6](#) 及び [図 2.5.5-7](#))。

血糖コントロールに影響を及ぼす可能性があるサブグループ

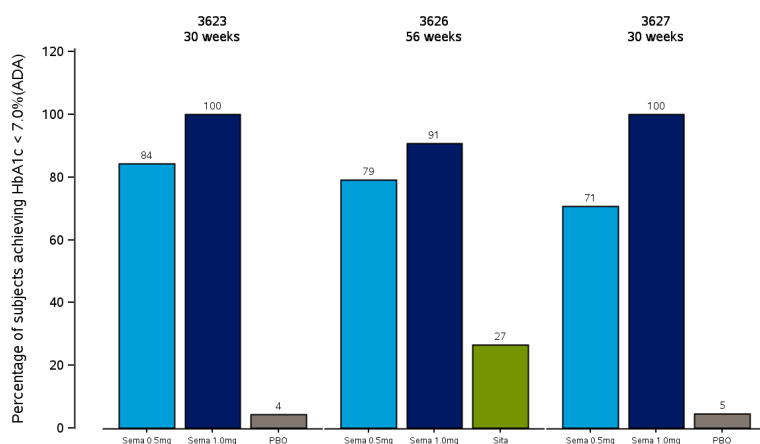
セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の有効性は、主な人口統計学的特性 (年齢及び性別)、ならびに関連する疾患特性 (糖尿病罹病期間、体重、BMI 及び腎機能) のサブグループを通して一貫していた ([Module 2.7.3.3.2.5](#) 参照)。また、ベースラインの HbA1c 別の HbA1c の変化量の評価については、前項を参照のこと。このように、セマグルチドの血糖コントロールに対する有益な効果 (HbA1c の変化量により評価) は、すべてのサブグループにおいて一貫して認められたことから、第 3a 相試験から得られたデータは幅広い 2 型糖尿病患者集団に適用され则认为される。

サブグループを通じた血糖コントロールに対する効果の一貫性は、HbA1c に対する曝露量-反応関係からも裏付けられた [[2.5.3.5](#) 及び Global modelling report (Module 5.3.3.5), Section 4.2.2 参照]。母集団薬物動態解析からは体重の軽い被験者でセマグルチドの曝露量が高くなることが示されたが [[図 2.5.3-2](#) 及び Japanese modelling Report (Module 5.3.3.5), Section 4.1.5 参照]、ベースラインの体重又は BMI 別のサブグループ解析において一貫した HbA1c の反応が示された ([Module 2.7.3.3.2.5](#) 参照)。

Proportion of patients reaching an HbA_{1c} <7.0%(ADA target) – All subjects



Proportion of patients reaching an HbA_{1c} <7.0%(ADA target) – Japanese subjects

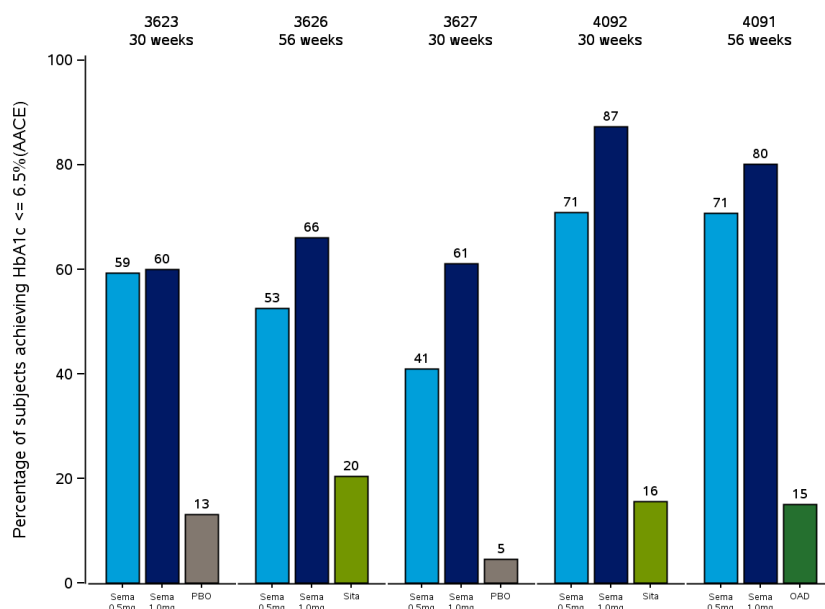


Notes: Missing data are imputed from the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised. All patients were Japanese in trials 4092 and 4091.

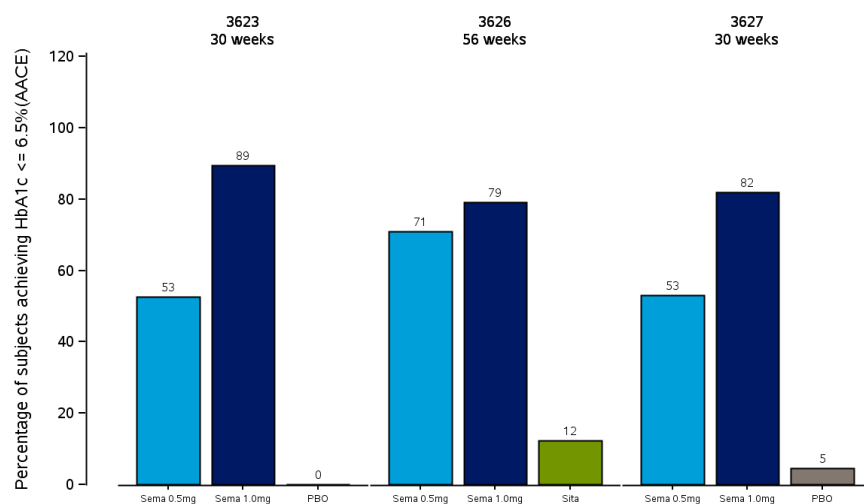
Abbreviations: ADA: American Diabetes association; sema: semaglutide; PBO: placebo; Sita: sitagliptin; OAD: oral anti-diabetic drug.

図 2.5.5-5 HbA_{1c} 7.0%未満を達成した被験者の割合 (第 3a 相試験)

Proportion of patients reaching an $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ (AACE) – All subjects



Proportion of patients reaching an $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ (AACE) – Japanese subjects

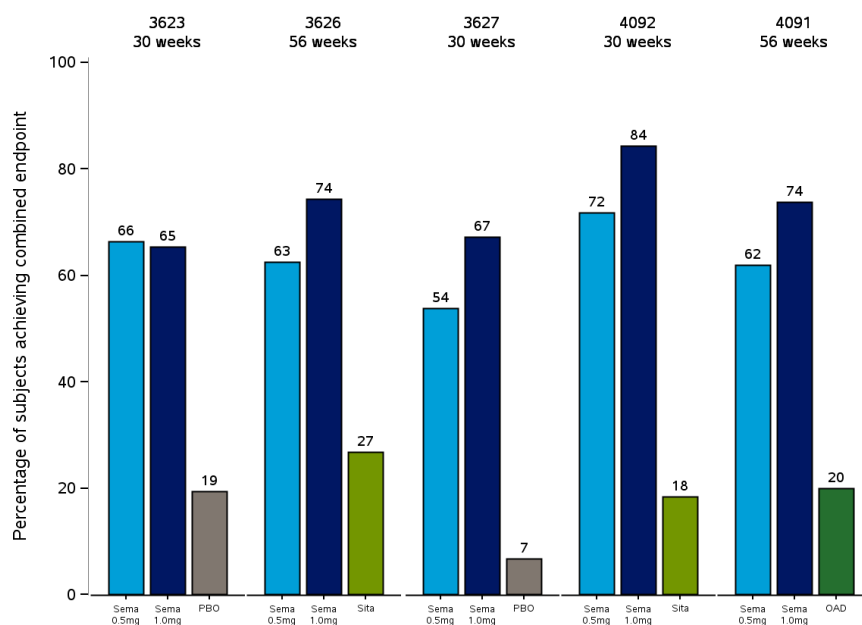


Notes: Missing data are imputed from the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised. All patients were Japanese in trials 4092 and 4091.

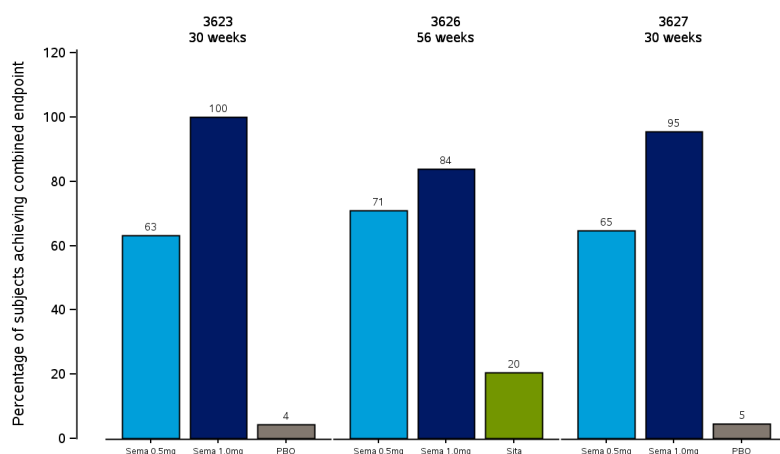
Abbreviations: AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes association; sema: semaglutide; PBO: placebo; Sita: sitagliptin; OAD: oral anti-diabetic drug.

図 2.5.5-6 HbA_{1c} 6.5%以下を達成した被験者の割合 (第 3a 相試験)

Proportion of patients reaching an HbA1c <7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and no weight gain - All subjects



Proportion of patients reaching an HbA1c <7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and no weight gain - Japanese subjects



Notes: Missing data are imputed from the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline value (HbA_{1c} or body weight) as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised. All patients were Japanese in trials 4092 and 4091.

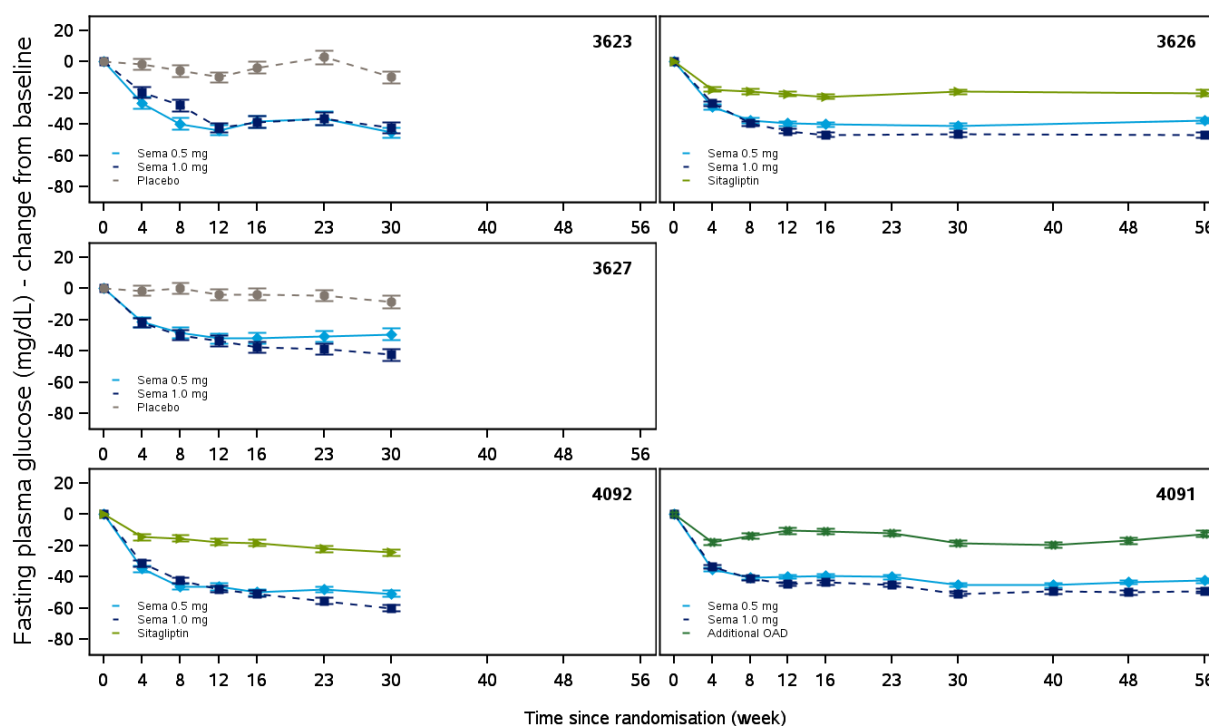
Abbreviations: sema: semaglutide; PBO: placebo; Sita: sitagliptin; OAD: oral anti-diabetic drug

図 2.5.5-7 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合（第 3a 相試験）

2.5.5.1.3 血糖値、インスリン及びグルカゴン

空腹時血糖値

グローバル試験及び国内試験において、プラセボ又は実対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で有意に大きな空腹時血糖値の低下がみられた。投与終了時の空腹時血糖値は、セマグルチド 0.5 mg で 116.8～132.1 mg/dL、1.0 mg で 107.5～133.6 mg/dL であった。非日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相用量設定試験である 1821 試験（参考資料）のデータでは、セマグルチドの初回投与後に既に空腹時血糖値が低下していたことが示された（Module 2.7.2.3.2.3.1 参照）。セマグルチド投与開始直後の速やかな空腹時血糖値の低下は、それにより簡易的に短期間に血糖反応を確認できるため、臨床的観点から重要な所見である。空腹時血糖値の改善は、投与期間全体（最長 56 週間）にわたって維持された（[図 2.5.5-8](#)）。



Note: Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline FPG as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are $\pm 1 \times \text{SEM}$. On-treatment without rescue medication data. 3623: sema vs placebo (Mono); 3626: sema vs sita (OADs); 3627: sema vs placebo (Insulin); 4092: sema vs Sita (Mono), JP; 4091: sema vs OAD (OAD), JP.

Abbreviations: JP: Japan; mono: monotherapy; OAD: oral anti-diabetic drug; SEM: standard error of the mean; sema: semaglutide; sita: sitagliptin.

図 2.5.5-8 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 (mg/dL)（推定値）の経時推移（第 3a 相試験）

血糖自己測定値

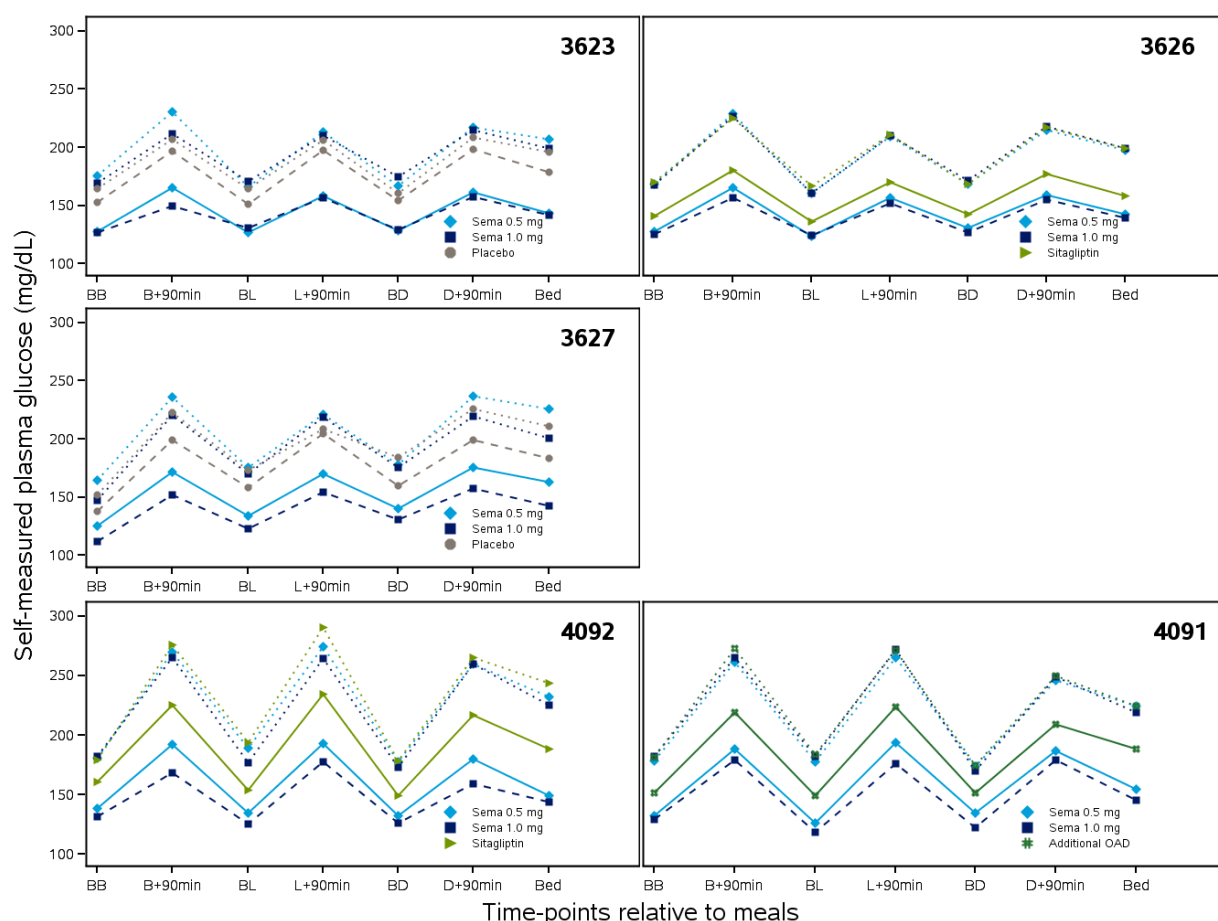
グローバル試験及び国内試験において、1日7点血糖自己測定値のプロファイルの平均値（7点の血糖自己測定値の平均値）及び食後血糖増加量の平均値（3回の食事前後における血糖自己測定値の差の平均値）は、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg においてベースラインから投与終了時にかけて低下し、その低下について用量依存性が認められた（[図 2.5.5-9](#)）。すべての試験において、プロファイルの平均値は、各試験の対照薬と比較してセマグルチド両用量の投与を受けた被験者で有意に低下した。3623 試験及び 3626 試験を除くすべての試験において、食後血糖増加量の平均値は、各試験の対照薬と比較してセマグルチド両用量の投与を受けた被験者で有意に低下した。一方、3623 試験及び 3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg の投与を受けた被験者における低下量は、対照薬（それぞれ、プラセボ及びシタグリプチン）の投与を受けた被験者と同程度であった。食後のグルコース反応についての詳細は、[2.5.3.4.1.1](#) 及び [Module 2.7.2.3.2.3.1](#) を参照こと。

インスリン及びグルカゴン

インスリン及びグルカゴンは、インスリンの投与を行わないグローバル試験（3623 試験及び 3626 試験）、ならびに国内試験（4091 試験）において検討した。

3626 試験において、セマグルチドの投与開始初期にインスリン濃度の一過性の上昇がみられたが、これはインスリンを産生する β 細胞に対する刺激効果に起因するものと考えられた。3623 試験（セマグルチド 1.0 mg のみ）、3626 試験及び 4091 試験（セマグルチド 1.0 mg のみ）では、ベースラインから投与終了時にかけてインスリン濃度は低下した（[Module 2.7.3.3.2.1.5](#)）。これは体重減少によるインスリンの生理的必要量の変化、インスリン抵抗性の改善、ならびに空腹時血糖値及び食後血糖値の低下によるものと考えられた（[2.5.3.4.1](#) 参照）。

また、3623 試験及び 3626 試験では、ベースラインから投与終了時にかけてグルカゴン濃度は低下した。一方、4091 試験では、グルカゴン濃度はセマグルチドと対照薬の両方でベースラインから投与終了時にかけて上昇した。いずれの試験においても、グルカゴン濃度の変化量に明らかな用量依存性は認められなかった。空腹時及び食後グルカゴン濃度を低下させることが、2 型糖尿病患者での GLP-1 受容体作動薬の血糖降下作用の中心的な役割の 1 つであり、肝での糖産生に対する直接効果に寄与する



Note: Dotted lines indicate baseline values.

Abbreviations: OAD: Oral anti-diabetic drug, BB: Before breakfast, B+90min: 90 minutes after breakfast, BL: Before lunch, L+90min: 90 minutes after lunch, BD: Before dinner, D+90min: 90 minutes after dinner, Bed: Bedtime.

On-treatment without rescue medication data is presented.

図 2.5.5-9 ベースライン及び投与終了時の血糖自己測定値 (mg/dL) の平均プロファイル (第 3a 相試験)

2.5.5.1.4 β 細胞機能及びインスリン抵抗性

β 細胞機能に対するセマグルチド投与の効果は、インスリンの投与を行わないグローバル試験 (3623 試験及び 3626 試験)、ならびに国内試験 (4091 試験) において検討された。β 細胞機能に対する有効性の指標として、HOMA-B (β 細胞機能の改善で上昇する) を用いた。すべての試験において、セマグルチドは HOMA-B を上昇させ、その増加量は対照薬と比較してセマグルチド両用量 (0.5 mg 及び 1.0 mg) で有意に大きかった (Module 2.7.3.3.2.1.5 参照)。4091 試験では、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与終了時の平均 HOMA-B は日本人の基準範囲 (40%~60%)¹⁵ に近づいており、それぞれ約 36% 及び約 38% であった。また、β 細胞機能低下の程度を、プロインスリン/インスリン比 (β 細胞機能の低下で上昇する) で評価した。プロインスリン/インスリン比は、GLP-1 受容体作動薬により刺激されたインスリン合成に対する直接効果を反映する。すべての試験において、セマグルチドはプ

ロインスリン／インスリン比を低下させ、その低下量は対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった。セマグルチドを介した HOMA-B 及びプロインスリン／インスリン比の変化に用量依存性はみられなかった。

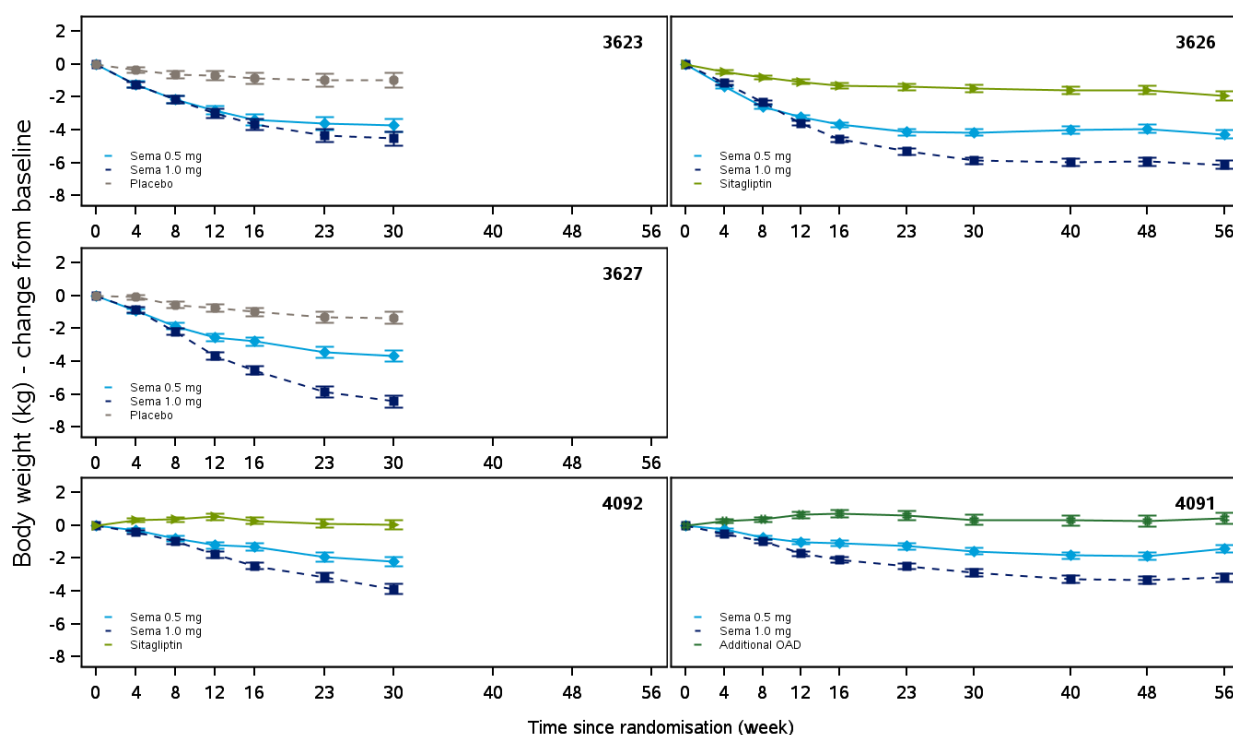
すべての第 3a 相試験の結果から示唆された β 細胞機能の改善は、臨床薬理プログラムで得られた所見（セマグルチドにより 2 型糖尿病患者のインスリン分泌速度が健康被験者に近づいたことなど、セマグルチドにより β 細胞機能及びグルコース反応に関連する複数のパラメータが改善した）により裏付けられている（[2.5.3.4.1.2](#) 及び [Module 2.7.2.3.2.3](#) 参照）。

インスリン抵抗性は、インスリンの投与を行わないグローバル試験（3623 試験及び 3626 試験）、ならびに国内試験（4091 試験）において HOMA-IR（インスリン抵抗性の増大で上昇する）を用いて評価した。セマグルチドは HOMA-IR を用量依存的に低下させた。4091 試験では、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与終了時の HOMA-IR は基準範囲内（1.6%以下）¹⁵ に入っており、それぞれ 1.46%及び 1.25%であった。HOMA-IR の低下量は、3623 試験及び 4091 試験でセマグルチド 0.5 mg と対照薬（各々プラセボ及び経口糖尿病薬）との間で有意差がみられなかったのを除き、対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった。インスリン抵抗性の改善は、セマグルチドによる有意な体重減少によって説明されうるが、その他の要因も改善に寄与した可能性がある。

2.5.5.2 体重

過体重又は肥満を有する 2 型糖尿病患者では、心血管系疾患の発症及び死亡のリスクが上昇する^{14,80,81}。さらに、過体重及び肥満はインスリン抵抗性の増大に関与し、これにより重度の高血糖を引き起こすリスクを高め、結果として治療強化の必要性を早めることにつながる。よって、生活習慣の改善及び体重減少は 2 型糖尿病の管理において重要な要素であり、糖尿病治療薬を選択する際に体重減少への効果を考慮することは、臨床的に意味のあることである。非ヒト霊長類の脳では、GLP-1 受容体は満腹感及び食欲の制御を司る領域に発現しており⁸²、血漿中 GLP-1 濃度の変化は脳のこれらの領域の活動を活性化する^{65,66}。プラセボと比較してセマグルチドにより、食行動のコントロールが改善され、食事に対する渴望が少なくなり、高脂肪食に対する嗜好が低下した（[Module 2.7.2.3.2.5.4](#) 参照）。これらの所見はセマグルチドによるエネルギー摂取量の減少及び体重減少に反映されていた（[Module 2.7.2.3.2.5.2](#) 参照）。セマグルチドによる体重減少は主に脂肪組織の減少によるものであり、脂肪量の減少は除脂肪量の減少の 3 倍であった（[2.5.3.4.3.1](#) 参照）。

グローバル試験及び国内試験を通じて、セマグルチドの単独療法及び他の糖尿病薬との併用療法において、臨床的に意味のある、持続的かつ一貫した体重減少が認められた（[図 2.5.5-10](#) 及び [Module 2.7.3.3.2.2.1](#) 参照）。



Note: Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM. On-treatment without rescue medication data. 3623: sema vs placebo (Mono); 3626: sema vs sita (OADs); 3627: sema vs placebo (Insulin); 4092: sema vs Sita (Mono), JP; 4091: sema vs OAD (OAD), JP.

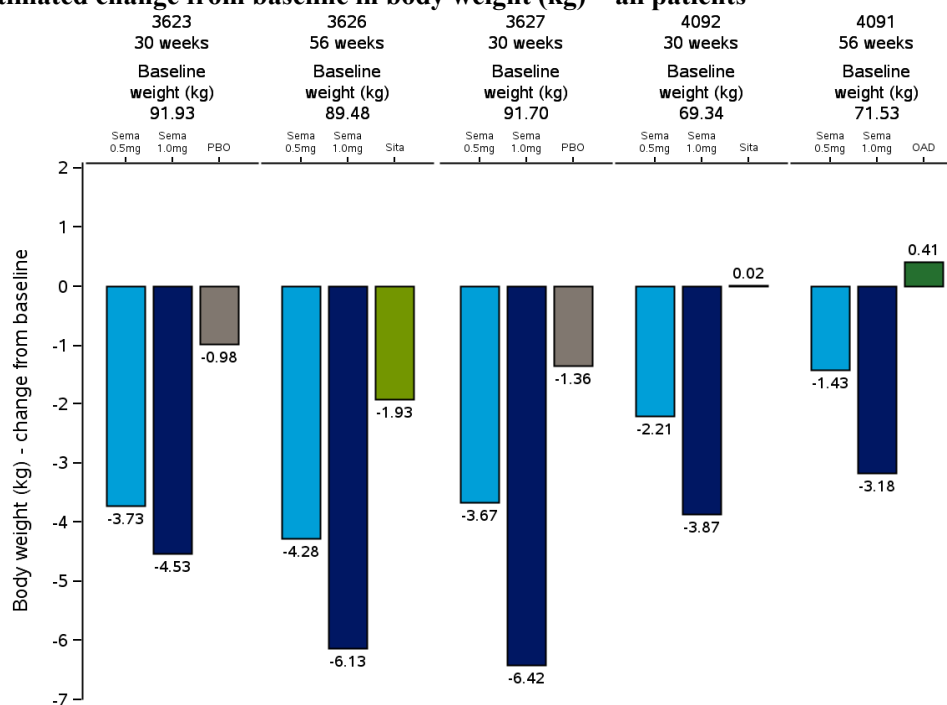
Abbreviations: OAD: oral anti-diabetic drug; Sema: semaglutide, JP: Japan, sita: sitagliptin, SEM: standard error of the mean

図 2.5.5-10 体重のベースラインからの平均変化量 (kg) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)

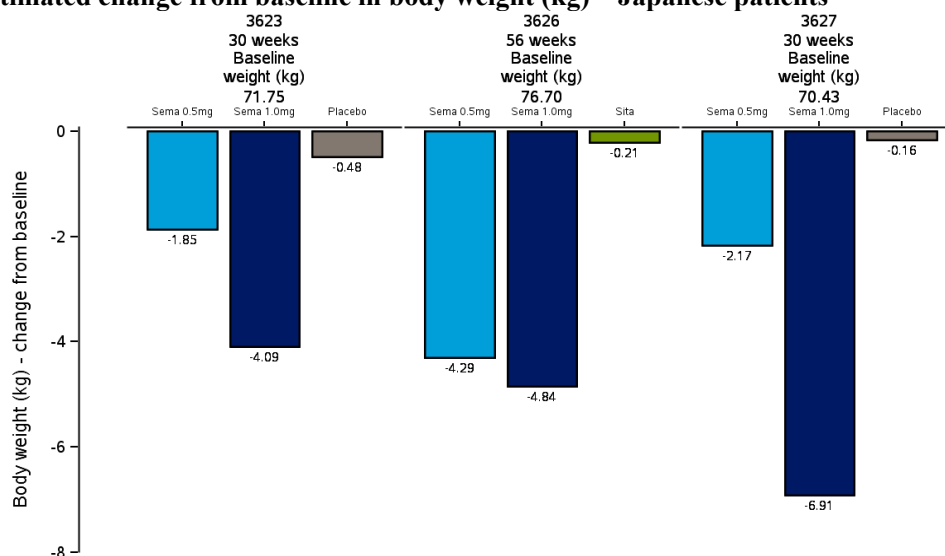
セマグルチドによる体重減少は投与後 4 週には既に認められており、投与後 30 週で最大効果に達した。体重減少は最長 56 週間の長期投与後も維持されており、効果の持続性が示唆された。セマグルチドの体重減少効果は用量依存的と考えられた。

日本人被験者が含まれたすべての第 3a 相試験において、投与終了時に認められたセマグルチドによる体重減少は臨床的に意味のあるものであった (図 2.5.5-11)。国内試験でみられたセマグルチドによる体重減少量 (kg) はグローバル試験と比較して小さかったが、体重減少率 (%) はグローバル試験及び国内試験で同程度であったことから (図 2.5.5-12)、グローバル試験と比較して国内試験のベースラインにおける体重が軽かったためと考えられた。

Estimated change from baseline in body weight (kg) – all patients



Estimated change from baseline in body weight (kg) – Japanese patients

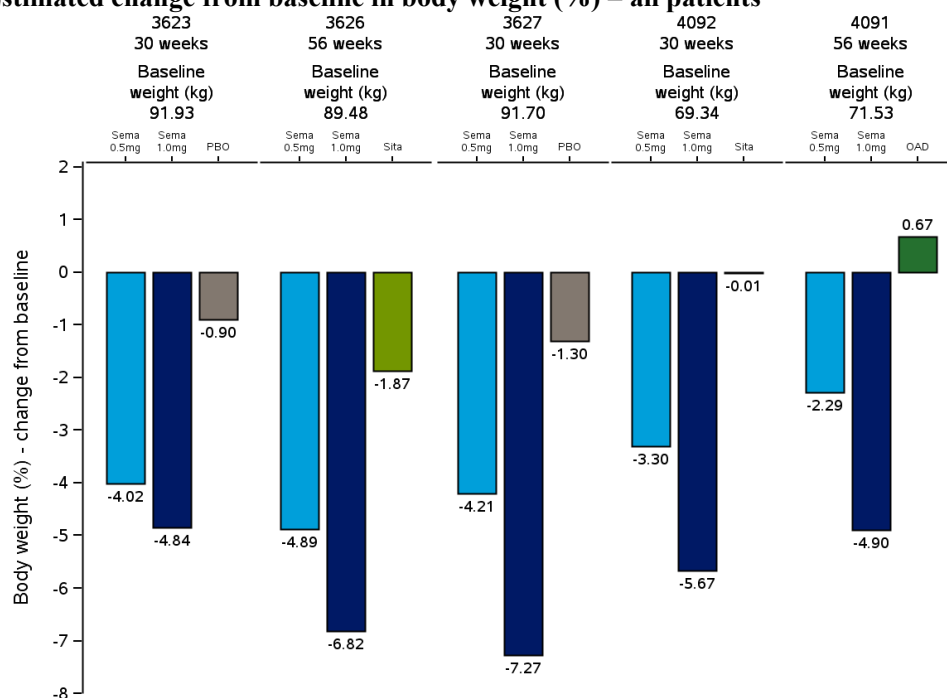


Note: On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

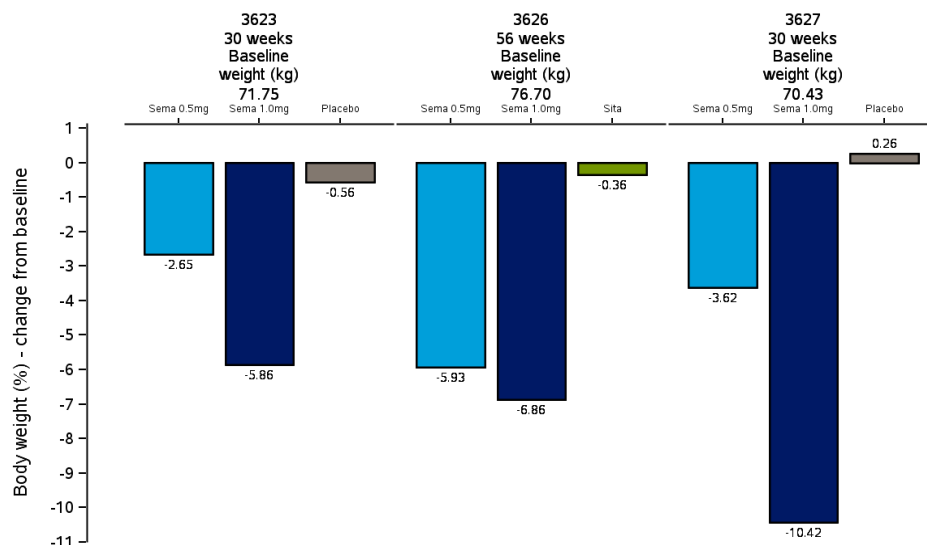
Abbreviations: OAD: oral anti-diabetic drug; PBO: placebo; sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

図 2.5.5-11 体重のベースラインからの平均変化量 (kg) (推定値) (第 3a 相試験)

Estimated change from baseline in body weight (%) – all patients



Estimated change from baseline in body weight (%) – Japanese patients



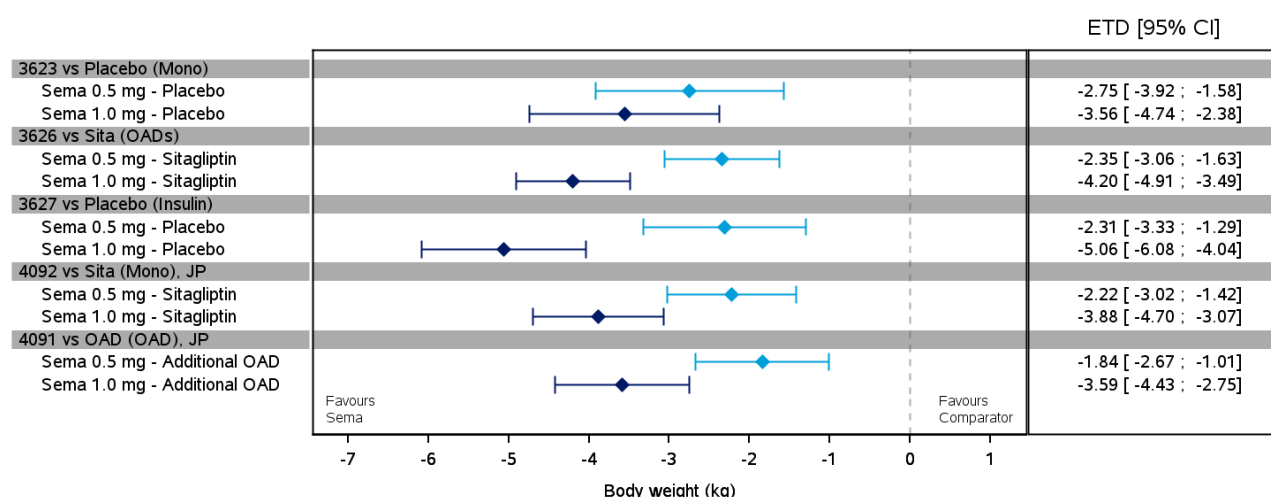
Note: On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

Abbreviations: OAD: oral anti-diabetic drug; PBO: placebo; sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

図 2.5.5-12 体重のベースラインからの平均変化率 (%) (推定値) (第 3a 相試験)

すべての第 3a 相試験の投与終了時において、セマグルチドにより達成した体重減少量は、各試験の対照薬〔プラセボ（単独療法又はインスリンとの併用療法）、シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬〕と比較して有意に大きかった（[図 2.5.5-11](#)）。グローバル試験において、体重減少についてセマグ

ルチドの優越性が検証された (図 2.5.5-13)。すべてのグローバル試験において、体重減少についてセマグルチドのプラセボ及び実対照薬に対する優越性が認められたという結論は、実施された感度分析で MMRM と同様の結果が得られたことから支持され、主要解析から得られた結果の安定性が確認された。国内試験では、検証的な検定は実施されていない。



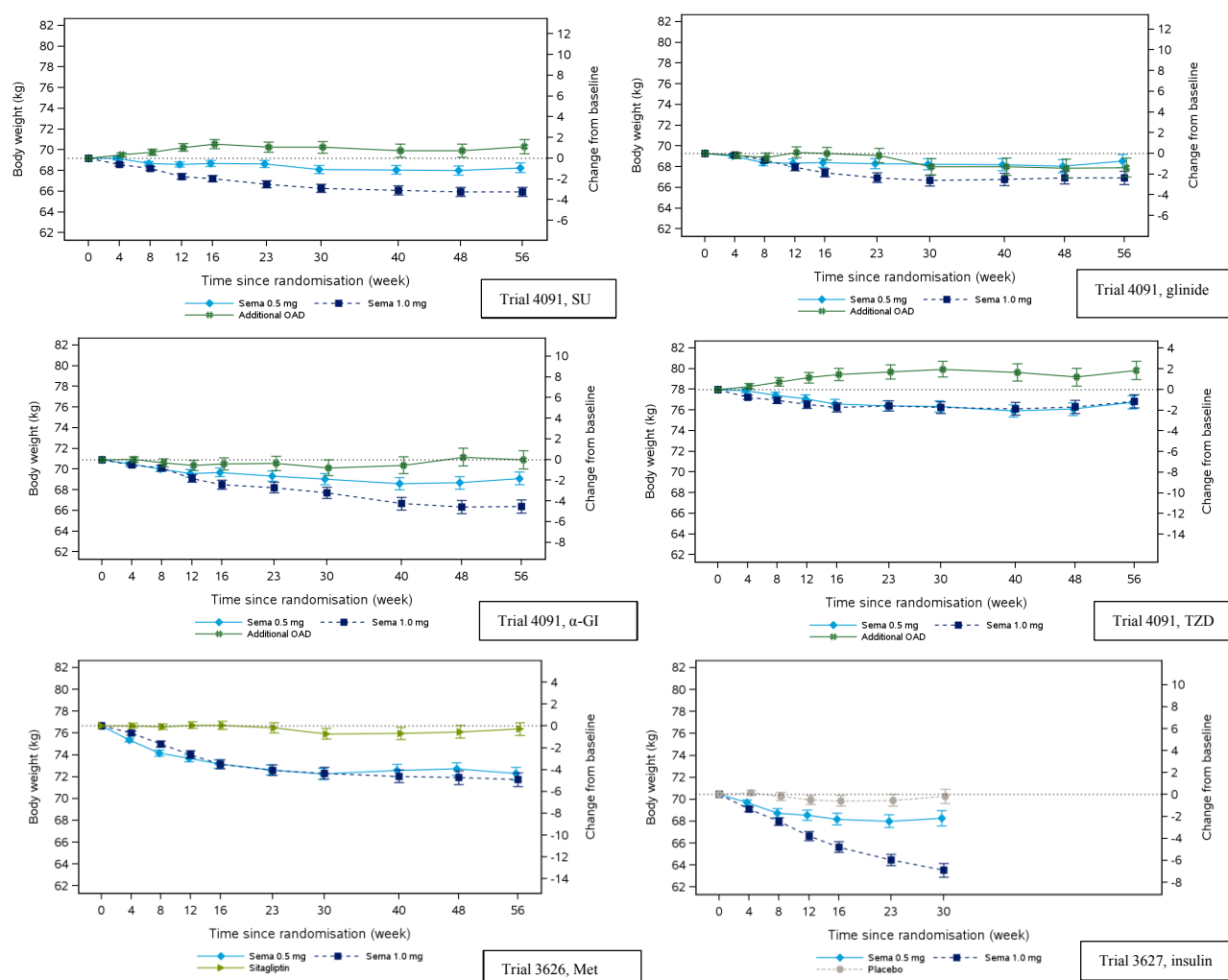
Notes: The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit. On-treatment without rescue medication data.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ETD: estimated treatment difference; JP: Japan; Mono: monotherapy; OAD: oral anti-diabetic drug; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

図 2.5.5-13 体重の変化量 (kg) の群差 (推定値) (第 3a 相試験)

日本人被験者における体重の変化量 (経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用療法)

日本人被験者でのセマグルチドと経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン) あるいはインスリンとの併用療法における体重の変化量は、3626 試験、3627 試験及び 4091 試験で検討した。検討したすべての併用 (経口糖尿病薬又はインスリン) において、一貫したセマグルチドによる平均体重の低下がみられた (図 2.5.5-14)。平均体重の低下量は、概ねセマグルチド 0.5 mg と比べて 1.0 mg で大きかった。



OAD: oral anti-diabetic drug, SU: sulphonylurea, α -GI: α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidinedione, Met: metformin.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from an MMRM analysis. Trial 4091: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3626 and 3627: MMRM with treatment and stratification variable (trial 3627 only) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.5.5-14 前治療（経口糖尿病薬又はインスリン）ごとの平均体重（kg）（推定値）の経時推移—日本人被験者（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験）

体重減少の目標値

グローバル試験及び国内試験において、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ（7%～11%）及び実対照薬（6%～18%）と比較してセマグルチド 0.5 mg（26%～46%）及び 1.0 mg（45%～66%）で高かった（Module 2.7.3.3.2.2.2 参照）。これと一致して、10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ（2%～3%）及び実対照薬（0%～3%）と比較してセマグルチド 0.5 mg（7%～13%）及び 1.0 mg（13%～26%）で高かった（Module 2.7.3、図 2.7.3.3-14 参照）。すべての試験

において、5%以上及び10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で有意に高かった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、表 2.7.3.6.3.9 参照）。

セマグルチドの体重減少効果は用量依存的と考えられ（[図 2.5.5-10](#)、[図 2.5.5-11](#)、[図 2.5.5-12](#) 及び [図 2.5.5-13](#)）、曝露量-反応関係解析の結果〔検討したセマグルチド曝露量の範囲（約 10～50 nmol/L）において、曝露量の増加に伴って体重減少量の直線的な増加がみられた〕と一致している〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）、Section 4.2.3 参照〕。曝露量と体重の変化量との直線的な関係は、より高い曝露量でより大きな体重減少がみられることを示唆しており、最大曝露量においても効果が横ばいになるようにはみえなかった。用量反応関係及び臨床推奨用量の詳細については、[2.5.7](#) 項を参照のこと。

セマグルチドによる体重減少に伴って、すべての第 3a 相試験において BMI 及びウエスト周囲径の有意かつ持続的な改善がみられた（Module 2.7.3.3.2.2.3 参照）。

現在得られている知見に基づくと、セマグルチドの投与で得られる体重減少によって、インスリン抵抗性を含む血糖コントロール、心血管リスク及び患者報告アウトカム（PRO）に関連するパラメータにおいて一貫して良好な効果が得られると期待される。

2.5.5.3 その他のパラメータ

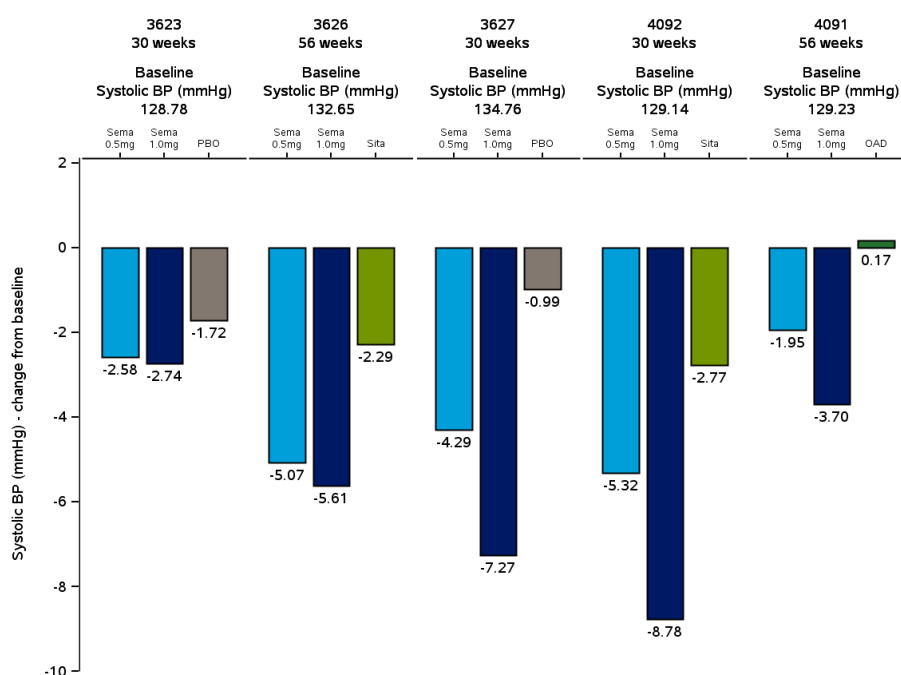
2 型糖尿病及び肥満症は、高血圧及び高脂血症を含む心血管系疾患を引き起こす多くの代謝異常と関連している。セマグルチドは、これらの代謝異常に対して直接効果及び体重減少を介した間接効果⁸³を有する可能性がある。

2.5.5.3.1 血圧

高血圧は心血管系疾患の発症及び死亡の独立したリスク要因であり、2 型糖尿病患者によくみられる併発疾患である。また、高血圧は腎疾患や網膜症といった細小血管合併症を引き起こす可能性がある^{84,85}。そのため、血圧のコントロールは、2 型糖尿病の管理における重要な要素の 1 つである^{1,86}。複数の臨床試験において、GLP-1 受容体作動薬は血圧を低下させることが示されており、高血圧を呈する 2 型糖尿病患者において臨床的に意味のあるものであった^{87,88,89}。その効果は収縮期血圧に対してより顕著であるが、いくつかの試験では拡張期血圧のわずかな低下もみられている⁹⁰。その作用機序は完全には解明されていないが、利尿（ナトリウム利尿）及び血管拡張が関与していると考えられている。血圧低下に対する体重減少の影響は、収縮期血圧の低下の経時推移（投与開始初期に急速に低下）を考慮すると大きくはないと考えられる。

セマグルチドのグローバル開発プログラムでは、高血圧は実臨床に準じて治療することとし、一般的な治療目標やガイダンスがそのまま用いられた。収縮期血圧は、セマグルチドの投与開始後最初の 23～30 週間で着実に低下し、残りの投与期間中は安定していた。収縮期血圧の低下量は対照薬と比較

してセマグルチドで大きかった（3623 試験を除くすべての試験において、収縮期血圧の低下量はセマグルチド 1.0 mg で有意に大きく、さらに 3626 試験ではセマグルチド 0.5 mg においても有意に大きかった）（[図 2.5.5-15](#)）。収縮期血圧の低下量は、セマグルチド 0.5 mg と比較して 1.0 mg で一貫して大きく、用量依存的な効果が示唆された。拡張期血圧の低下について、いずれの試験においてもセマグルチドとプラセボ又は実対照薬の間に有意な差はみられなかった（[Module 2.7.3.3.2.3.1](#) 参照）。



Note: Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline systolic BP as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. On-treatment without rescue medication data.

Abbreviations: BP: blood pressure; OAD: oral anti-diabetic drug; PBO: placebo; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

図 2.5.5-15 収縮期血圧のベースラインからの平均変化量 (mmHg) (推定値) (第 3a 相試験)

2.5.5.3.2 脂質

全体として、すべての第 3a 相試験を通してセマグルチド（特に 1.0 mg）の投与による空腹時血中脂質プロファイルの改善が認められた。しかしながら、それらの改善はわずかであり、臨床的意味合いは明らかではなかった（[Module 2.7.3.3.2.3.2](#) 参照）。一方、セマグルチドによる脂質プロファイルの改善は臨床薬理試験（3685 試験）のデータから裏付けられた。当該試験ではプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で空腹時トリグリセリド（TG）が 12%、超低密度リポタンパク（VLDL）が 21% 低かった。空腹時高密度リポタンパク（HDL）、低密度リポタンパク（LDL）及び総コレステロールについては、セマグルチドとプラセボで同様であった。高脂肪食摂取後の TG、VLDL、Apo B48 の反応は、プラセボと比較してセマグルチドで 40%以上低かった（[2.5.3.4.3.3](#) 及び [Module 2.7.2.3.2.6](#) 参照）。

食後脂質プロファイルの減少の臨床的意義は十分に確立されていないが、いくつかの試験において非空腹時の TG 及び心血管リスクの減少の間には関連があることが示唆されている⁹¹。

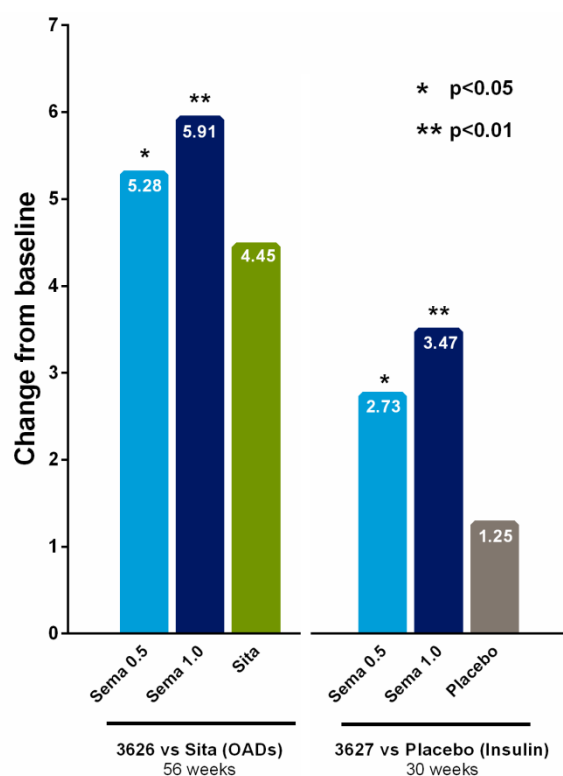
2.5.5.3.3 患者報告アウトカム

セマグルチドの第 3a 相試験（3626 試験及び 3627 試験）には、患者の視点からの評価を取り入れる目的で患者報告アウトカム（PRO）質問票の評価が含まれた（[Module 2.7.3.3.2.4](#) 参照）。

治療満足度

3626 試験及び 3627 試験において、最も臨床的に意味のある質問票である糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）を用いて治療満足度を評価した。本質問票は、治療を行った時に注目すべきポイント（使いやすさ、副作用及び有効性など）に対する患者による評価に着目している⁹²。治療満足度は、個々の患者の治療経験に基づく評価であり、行われた治療に対する主観的なベネフィット-リスクの評価であり、実臨床におけるアドヒアランスに該当するものとする。総合的な治療満足度は、プラセボ及び実対照薬（シタグリプチン）と比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で有意に改善した（[図 2.5.5-16](#)）。

なお、3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）はダブルダミーデザインであるため、被験者は注射と経口剤両方の投与を受けており、治療満足度の違いは投与経路に関係なく薬理作用を反映すると考えられた。



Note: Estimated change from baseline data are shown based on on-treatment without rescue medication data. The DTSQ responses are analysed using an ANCOVA model with treatment, trial-specific stratification, and country as fixed factors and baseline value as covariate. Estimates are adjusted according to observed baseline distribution.

Abbreviations: DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire; OAD: oral anti-diabetics; sema: semaglutide; sita: sitagliptine.

図 2.5.5-16 糖尿病治療満足度質問票—治療満足度サマリースコアのベースラインからの変化量（推定値）（3626 試験及び 3627 試験）

SF-36

3626 試験及び 3627 試験において、Short form (36) health survey (SF-36) version 2 のスコアを評価した。各コンポーネントは 2 つのサマリースコア〔身体的側面（PCS）及び精神的側面（MCS）〕に要約された。3626 試験では、セマグルチド 1.0 mg は PCS における最小重要差（ベースラインからの 2 以上の変化）を超える改善をもたらしたが、いずれの試験でもセマグルチドで MCS の最小重要差（3 以上の変化）を満たすような大きな改善は認められなかった。

総合すると、いずれの試験においてもベースラインからの MCS 及び PCS スコアの変化について、対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg でより大きな改善がみられた（[Module 2.7.3](#), [付録 2.7.3.6.4](#)、[図 2.7.3.6.4.12](#) 及び [図 2.7.3.6.4.13](#) 参照）。

2.5.6 安全性の概括評価

2.5.6.1 安全性の評価方法

セマグルチドの安全性は、2型糖尿病関連の合併症の程度の異なる、様々な治療ステージの広範な2型糖尿病患者（心血管リスクの高い患者を含む）において検討されている。安全性の概括評価は、セマグルチドの開発プログラムにおいて本申請資料の cut-off date 時点（2016年4月18日）で完了又は進行中であったすべての試験に関するデータに基づき行った（[2.5.1.3.1](#) 参照）。

本承認申請における安全性評価は、主に2つの国内第3a相試験（4091試験及び4092試験）及び3つの日本人被験者が参加したグローバル第3a相試験（3623試験、3626試験及び3627試験）の個々の試験の安全性データに基づき行った。また、非日本人被験者を対象とした CVOT（3744試験）から得られたデータ及びセマグルチドの開発プログラムに含まれた CVOT を除く7つの第3a相試験の併合データも安全性評価に含まれた（以降、この併合データを「第3a相試験併合データ」とする）。第3a相試験併合データには、日本人被験者が参加した第3a相試験（5試験）及び日本人被験者が参加していない第3a相試験（2試験：3624試験及び3625試験）が含まれた（本承認申請のデータパッケージについては[2.5.1.4](#)を参照のこと）。第3a相の7試験を併合することで、個々の試験の結果をサポートする参考情報となり、また、発現率の低い有害事象等について、群間で違いが生じる可能性について検討できると考えられた。個々の試験のデザイン及び安全性の結果が概ね同様であることから、この併合は適切であると考えられた。CVOTは、試験デザインの主な特徴がその他の第3a相試験と異なるものであったため、併合データには含まれなかった。試験間の違いの影響（Simpson's paradox）を避けるため、併合データの有害事象の要約表では、事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数については、Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づき調整した値を提示した⁹³。

第3a相試験は、試験の対象被験者がセマグルチドの治療対象となる患者を反映しており、かつ、セマグルチドの総曝露の大部分を占めている。セマグルチドの安全性は、主に第3a相試験におけるプラセボ又は実対照薬との比較により検討した。第3a相試験プログラムでは、広範な長期投与の曝露情報が得られている。なお、第1相試験及び第2相試験から得られた安全性データ、進行中の試験の安全性データ（盲検下）、ならびにセマグルチドの他の開発プログラムの第2相試験（セマグルチド週1回皮下投与を対照群として設定）から得られた安全性データは、参考データとして含めた。

すべての第3a相試験では、治療へのアドヒアランスやレスキュー治療の開始に関わらず、被験者の試験への参加は継続し、継続的にデータを収集することとした。これにより、被験者は同意を撤回しない限り試験期間の終了まで追跡されたため、包括的な安全性評価が可能となった。安全性評価は、治験薬の投与を受けたすべての被験者について、on-treatment 期間（すなわち、治験薬投与下）及び in-trial 期間の両観察期間に基づいて行った。安全性評価項目の大部分について、その評価には、主に治験薬投与下の期間（on-treatment 期間）のデータを用いた。心血管系、細小血管系（腎症及び糖尿病網膜症）、新生物及び死亡に至った有害事象については、潜伏期間が長く、診断に至るまでに時間を要す

る可能性があるため、主に、治療へのアドヒアランスに関わらない全試験期間（in-trial 期間）の結果に基づき評価することとした。

安全性評価は、標準的な安全性パラメータである有害事象（重篤な有害事象及び死亡を含む）、臨床検査項目（抗セマグルチド抗体を含む）、バイタルサイン、心電図及び身体所見に基づき行った（[Module 2.7.4.1.1.4](#) 参照）。

市販の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイル及びよくみられる糖尿病合併症に基づき、特定の有害事象を特に注目すべき安全性領域に設定し、より詳細な検討を行った（[Module 2.7.4.2.1.7](#) 参照）。特に注目すべき安全性領域は、以下の情報に基づき選択した：

- GLP-1 受容体作動薬による治療での所見：消化器系に対する忍容性、脈拍数及び PR 間隔への影響を含む心血管系の安全性、膵酵素の上昇を含む膵外分泌の安全性、C 細胞及びカルシトニン値の上昇を含む甲状腺の安全性、ならびに腎機能の変化
- 治療の対象となる疾患又は患者に関連する重要な安全性パラメータ：心血管アウトカムの評価、新生物、急性胆石症、低血糖、ならびに糖尿病網膜症及び腎症を含む細小血管合併症
- 薬剤の開発における一般的な安全性上の懸念：投与の中止に至った有害事象、肝臓の安全性、抗体産生を含む免疫原性、アレルギー反応、注射部位反応、投薬過誤、治験薬の投与による病原体感染の疑い、稀な有害事象及び妊娠

これらの事象の多くは、治験実施計画書において特に注目すべき医学的事象（MESI）として事前に規定され（[Module 2.7.4.2.1.7.1](#)、[表 2.7.4.2.1](#)）、当該事象が発現した時点で、治験責任医師が注目し、標準化／統一化された詳細な安全性情報の収集を可能とした。また、すべての第 3a 相試験において、死亡、心血管系疾患（選択されたもの）、膵炎、新生物（甲状腺切除を要する甲状腺疾患を含む）及び細小血管合併症（CVOT のみ）については、外部の独立した医療専門家による判定（盲検下）を実施することとした。外部の独立した医療専門家は、カルシトニン濃度及び主な心電図の記録のモニタリングも継続的に行った。詳細については、[Module 2.7.4.2.1.7.2](#) を参照のこと。

外部の独立したデータモニタリング委員会（DMC）を設置し、非盲検の安全性データを評価した。安全性上の懸念が生じた場合には、DMC が治験実施計画書の改訂又は試験終了を治験依頼者に提案し、本試験に登録された被験者の安全を確保することとした。DMC は、ガイドラインに従い、事前に規定した時点又は追加の時点（臨時）で、CVOT の蓄積された安全性データの評価を行った〔3744 試験の治験総括報告書（[Module 5.3.5.1](#)）[Section 6.5](#) 参照〕。DMC では、試験実施に関する変更を要するような安全性上の懸念は認められなかった。また、DMC は、すべての第 3a 相試験において心血管系の安全性のモニタリングを適切に行うこととした。

2.5.6.2 セマグルチドの有害事象プロファイル

有害事象プロファイル（比較的良好とみられる有害事象を含む）

概して、単独療法又はその他の血糖降下薬との併用療法いずれでも、セマグルチドの忍容性は良好であった。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、対照薬と比較してセマグルチドの 2 用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）で同様、又はセマグルチドの 2 用量で高い傾向がみられた（[表 2.5.6-1](#)）。セマグルチドの 2 用量で有害事象を発現した被験者の割合又は発現件数が高い傾向は、主に胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が高かったことに起因していた。3 つの投与群のいずれでも、報告された有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は少なかった。重篤な有害事象の種類及び発現の頻度において、投与群間で明らかな違いは認められなかった。これらの傾向は、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおいても概ね同様であった。

日本人被験者が参加した 5 試験中 4 試験で、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチドの 2 用量（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれか又は両方）で高い傾向がみられた（[表 2.5.6-1](#)）。なお、4091 試験では、対照群については、有害事象の発現による無作為割り付けされた薬剤の変更に関する情報は収集されず、その結果、投与の中止に至った有害事象と判断された事象はない。日本人被験者が参加した 5 試験中 2 試験で、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合が、セマグルチドの用量に依存して増加する傾向がみられた。この傾向は、CVOT

（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおいても認められた。有害事象の発現により投与を中止した被験者は、用量漸増期間を含めた投与開始後早期に多くみられた。これは、投与の中止に至った有害事象の多くが胃腸障害の有害事象であったこと、及び用量漸増期間を含めた投与開始後初期に胃腸障害の有害事象の発現が最も多かったことを反映していた（[2.5.6.4 参照](#)）。

表 2.5.6-1 有害事象の概要—on-treatment 期間—SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
3626 vs Sita (OADs)	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
3627 vs Placebo (Insulin)	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
4092 vs Sita (Mono), JP	77	(74.8)	228	331.8	73	(71.6)	197	312.6	68	(66.0)	186	267.4
4091 vs OAD (OAD), JP	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
Serious												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
3626 vs Sita (OADs)	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
3627 vs Placebo (Insulin)	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
4092 vs Sita (Mono), JP	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	3	4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
Severity												
Severe												
3623 vs Placebo (Mono)	9	(7.0)	13	16.2	8	(6.2)	12	14.6	4	(3.1)	5	6.1
3626 vs Sita (OADs)	26	(6.4)	42	9.6	21	(5.1)	31	7.2	21	(5.2)	27	6.0
3627 vs Placebo (Insulin)	5	(3.8)	10	11.9	10	(7.6)	13	15.9	6	(4.5)	10	11.9
4092 vs Sita (Mono), JP	2	(1.9)	2	2.9	1	(1.0)	1	1.6	2	(1.9)	5	7.2
4091 vs OAD (OAD), JP	10	(4.2)	12	4.4	3	(1.2)	3	1.2	2	(1.7)	3	2.2
Moderate												
3623 vs Placebo (Mono)	35	(27.3)	102	126.8	31	(23.8)	80	97.5	26	(20.2)	80	98.2
3626 vs Sita (OADs)	122	(29.8)	290	66.6	109	(26.7)	300	69.6	114	(28.0)	219	48.3
3627 vs Placebo (Insulin)	42	(31.8)	84	99.8	32	(24.4)	57	69.6	28	(21.1)	55	65.4
4092 vs Sita (Mono), JP	13	(12.6)	23	33.5	9	(8.8)	12	19.0	10	(9.7)	10	14.4
4091 vs OAD (OAD), JP	29	(12.1)	46	17.0	29	(12.0)	37	14.4	15	(12.5)	20	14.7
Mild												
3623 vs Placebo (Mono)	71	(55.5)	249	309.5	60	(46.2)	177	215.8	58	(45.0)	139	170.7
3626 vs Sita (OADs)	268	(65.5)	1121	257.4	265	(64.8)	1027	238.4	260	(63.9)	818	180.5
3627 vs Placebo (Insulin)	81	(61.4)	218	258.9	68	(51.9)	174	212.5	64	(48.1)	158	187.9
4092 vs Sita (Mono), JP	73	(70.9)	203	295.4	68	(66.7)	184	292.0	67	(65.0)	171	245.8
4091 vs OAD (OAD), JP	202	(84.5)	851	314.1	209	(86.7)	914	356.0	80	(66.7)	246	181.0
Leading to premature discontinuation												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	8	(6.3)	16	19.9	7	(5.4)	11	13.4	3	(2.3)	5	6.1
3626 vs Sita (OADs)	33	(8.1)	57	13.1	39	(9.5)	70	16.2	12	(2.9)	21	4.6
3627 vs Placebo (Insulin)	6	(4.5)	8	9.5	8	(6.1)	12	14.7	1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	5	7.3	11	(10.8)	15	23.8	2	(1.9)	4	5.8
4091 vs OAD (OAD), JP	14	(5.9)	16	5.9	26	(10.8)	40	15.6				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan
The relationship and action taken to the randomised treatment were not collected for comparator treatment in Trial 4091.

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）において、対照薬と比較してセマグルチドの 2 用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）で最も高頻度で報告された有害事象は、主に、胃腸障害の有害事象（基本語：「悪心」、「下痢」、「嘔吐」、「便秘」、

「消化不良」又は「腹部不快感」）、「リパーゼ増加」、「アミラーゼ増加」及び「食欲減退」であった。日本人被験者が参加した 5 試験について、いずれかの群の 5%以上の被験者で報告された有害事象（基本語別）を[表 2.5.6-2](#)に示す。胃腸障害の有害事象は、GLP-1 受容体作動薬でよくみられる副作用であり、特に投与開始時に発現することで知られている。有害事象として報告された「リパーゼ増加」及び「アミラーゼ増加」は、セマグルチドの投与でみられた（その他の GLP-1 受容体作動薬でもみられている）臨床検査値のリパーゼ及びアミラーゼの増加に関連して報告されている（[Module 2.7.4.2.2.2](#) 参照）。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データの有害事象プロファイルは、日本人被験者が参加した 5 試験で認められたものと概ね一致していた。

表 2.5.6-2 いずれかの群の 5%以上の被験者で報告された有害事象—on-treatment 期間—SAS
(第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

Trial Duration Treatment	3623 vs Placebo (26 weeks) 0.5/1.0/placebo	3626 vs Sita (52 weeks) 0.5/1.0/sita	3627 vs Placebo (26 weeks) 0.5/1.0/placebo	4092 vs Sita, JP (26 weeks) 0.5/1.0/sita	4091 vs OAD, JP (52 weeks) 0.5/1.0/OAD
Exposure					
N	128/130/129	409/409/407	132/131/133	103/102/103	239/241/120
PYE	80/82/81	435/431/453	84/82/84	69/63/70	271/257/136
Preferred terms (%)					
胃腸障害					
悪心	20.3/23.8/ 7.8	17.8/17.6/ 7.4	11.4/16.8/ 4.5	10.7/12.7/ 0.0	12.1/19.1/ 0.8
下痢	12.5/10.8/ 2.3	13.2/13.0/ 7.1	4.5/ 6.9/ 1.5	6.8/ 8.8/ 1.9	10.0/15.8/ 6.7
便秘	6.3/ 3.8/ 0.8	4.4/ 5.6/ 2.0	3.8/ 2.3/ 2.3	14.6/11.8/ 3.9	18.8/14.9/ 4.2
嘔吐	3.9/ 6.9/ 1.6	8.1/10.0/ 2.7	6.1/11.5/ 3.0	3.9/ 2.0/ 1.0	5.4/ 5.8/ 1.7
消化不良	5.5/ 3.8/ 2.3	6.4/ 4.9/ 2.2	1.5/ 1.5/ 1.5	1.9/ 2.9/ 0.0	2.9/ 4.6/ 0.8
腹部不快感	3.1/ 3.1/ 1.6	3.2/ 1.7/ 0.2	3.0/ 1.5/ 0.8	3.9/ 6.9/ 0.0	6.3/ 6.2/ 0.0
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	4.7/ 4.6/ 5.4	12.2/ 7.1/10.3	8.3/ 4.6/10.5	16.5/17.6/29.1	33.9/31.1/34.2
上気道感染	2.3/ 2.3/ 1.6	3.7/ 3.7/ 3.2	6.1/ 0.8/ 3.0	0.0/ 2.0/ 1.9	2.1/ 2.9/ 2.5
尿路感染	0.8/ 1.5/ 2.3	2.7/ 3.4/ 2.0	1.5/ 3.1/ 6.0	0.0/ 0.0/ 0.0	0.0/ 0.8/ 0.8
胃腸炎	3.9/ 0.8/ 0.8	2.9/ 2.9/ 2.0	3.0/ 2.3/ 0.8	1.0/ 2.0/ 1.9	6.3/ 2.1/ 1.7
インフルエンザ	2.3/ 1.5/ 0.0	4.4/ 5.4/ 6.6	0.8/ 0.0/ 3.0	1.9/ 1.0/ 1.9	0.8/ 2.9/ 2.5
咽頭炎	0.8/ 0.0/ 0.8	1.7/ 2.4/ 4.4	1.5/ 0.8/ 1.5	1.9/ 2.9/ 2.9	5.0/ 3.7/ 1.7
臨床検査					
リパーゼ増加	6.3/ 3.8/ 3.9	8.1/ 7.8/ 7.1	9.1/ 5.3/ 3.0	9.7/ 6.9/ 3.9	8.8/13.7/ 1.7
アミラーゼ増加	3.1/ 1.5/ 0.8	2.9/ 2.2/ 2.9	3.0/ 0.8/ 1.5	5.8/ 2.0/ 1.9	2.9/ 5.4/ 0.8
神経系障害					
頭痛	11.7/ 6.9/ 6.2	6.4/ 7.1/ 4.2	1.5/ 1.5/ 4.5	1.9/ 0.0/ 2.9	2.9/ 4.6/ 0.8
代謝および栄養障害					
食欲減退	2.3/ 1.5/ 0.8	6.6/ 6.6/ 2.7	3.8/ 5.3/ 0.8	8.7/ 7.8/ 0.0	7.5/13.3/ 0.0
筋骨格系および結合組織 障害					
背部痛	1.6/ 1.5/ 0.0	3.9/ 2.0/ 4.2	3.8/ 3.1/ 3.8	2.9/ 1.0/ 1.0	3.8/ 5.4/ 8.3
眼障害					
糖尿病網膜症	0.0/ 0.0/ 0.0	0.2/ 0.0/ 0.7	0.8/ 0.0/ 0.0	3.9/ 2.0/ 3.9	4.6/ 6.6/ 5.0

％: Percentage of subjects experiencing at least one event, OAD: oral antidiabetic drug, sita: sitagliptin, JP: Japan. Upper resp tract inf: Upper respiratory tract infection, Urinary tract inf: Urinary tract infection.

内因性民族的要因及び外因性民族的要因別の有害事象

セマグルチドの有害事象プロファイルは、内因性民族的要因（性別ならびにベースラインの年齢、BMI、体重、高血圧、心血管系疾患の既往歴、腎機能及び肝機能）及び外因性要因（喫煙習慣）に基づくサブグループについても評価した（[Module 2.7.4.5.3](#) 及び [Module 2.7.4.5.4](#) 参照）。概して、サブグル

ープ別の検討では、含まれる被験者数又は有害事象の発現件数が少ない場合があるため、結果の解釈には注意が必要である。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、内因性民族的要因のサブグループ別に検討した結果、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照薬との比較において、内因性民族的要因により有害事象のプロファイルが明らかに異なることはなかった。

内因性民族的要因のサブグループ間でわずかな違いはみられたものの、セマグルチドの投与において、臨床的に問題となる内因性民族的要因による影響は示されなかった。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでも同様の結論が得られており、セマグルチドの安全性プロファイルは、すべてのサブグループで概ね一貫していることが示唆された。

日本人被験者における経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法の有害事象プロファイル

経口糖尿病薬ガイドライン³³に従い、日本人被験者におけるセマグルチドと経口糖尿病薬（又はインスリン）を併用したときの長期安全性を検討した。

セマグルチドを投与した日本人被験者では、各経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI 及び TZD）との併用と単独療法との間で、全般的な有害事象プロファイルの明らかな違いは認められなかった。また、各経口糖尿病薬との併用及び単独療法のいずれにおいても、すべての有害事象の発現の頻度が、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で明らかに高くなることはなかった。4092 試験及び 4091 試験の単独療法では、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者がセマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で多く認められた（[Module 2.7.4.5.2.3.1](#) 参照）。

胃腸障害の有害事象の発現の頻度は、セマグルチド単独療法と比較して各経口糖尿病薬との併用で明らかに増加することはなかった。頻度の高かった胃腸障害の有害事象（基本語別）は、各経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI 及び TZD）との併用及び単独療法で概ね同様であった（[Module 2.7.4.5.2.3.2](#) 参照）。

セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）とインスリン（±メトホルミン）の併用療法の有害事象プロファイルは、他のセマグルチドの治療法でみられた結果と概ね同様であった。

結論として、日本人被験者におけるセマグルチドと経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法では、有害事象に基づく安全性プロファイルに安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.6.3 死亡

日本人被験者が参加した 3623 試験、3627 試験及び 4092 試験において死亡は報告されなかった。3626 試験では、試験期間中に 6 例の死亡が報告された。その内訳は、セマグルチド 0.5 mg で 2 例（「虚血性心筋症」及び「心血管障害」）、セマグルチド 1.0 mg で 1 例（「心肺停止」）及びシタグリプチンで 3 例（「虚血性脳卒中」、「交通事故」及び「死亡」）であった。4091 試験において、2 件

の死亡が報告された〔セマグルチド 0.5 mg 群：1 例（「遠隔転移を伴う乳癌」）、追加の経口糖尿病薬：1 例（「溺死」）〕（[Module 2.7.4.2.2.3](#) 参照）。

セマグルチドの開発プログラム全体では、計 140 例の死亡が報告された。日本人被験者が参加していない 2 つの第 3a 相試験（3624 試験及び 3625 試験）では 8 例の死亡が報告された。その内訳は、セマグルチド 6 例及び対照薬 2 例であった（[Module 2.7.4.2.2.3.3](#) 参照）。心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象とした 2 年間の CVOT（in-trial 期間）では、有害事象により死亡した被験者は計 123 例（3.7%）であった（セマグルチド：62 例、プラセボ：61 例）（[Module 2.7.4.2.2.3.3](#) 参照）。また、3635 試験（臨床薬理試験）において、1 例の 2 型糖尿病被験者が事後調査期間中に「交通事故」により死亡した（[Module 2.7.4.2.2.4.2](#) 参照）。各試験のデータベースロックから本書の cut-off date（2016 年 4 月 18 日）までに死亡の報告はなかった。

セマグルチドの開発プログラムで報告された死亡については、群間で違いは認められず、また、試験に組み入れられた被験者集団において予測されないような発現状況はみられなかった。

2.5.6.4 特に注目すべき安全性領域

市販の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイル及びよくみられる糖尿病合併症に基づき、特定の有害事象を特に注目すべき安全性領域に設定し（[Module 2.7.4.2.1.7](#) 参照）、より詳細な検討を行った。特に注目すべき安全性領域の概要を以下に記載する。

2.5.6.4.1 胃腸障害に関する忍容性

胃腸障害は GLP-1 受容体作動薬で最もよくみられる副作用であり、これらの副作用の持続期間は一般的に短い。セマグルチドの臨床開発プログラム全体で、セマグルチドによる治療で最も高頻度で報告された有害事象は、胃腸障害の有害事象であった。概して、セマグルチドによる治療で報告された胃腸障害の有害事象の種類、発現の頻度、転帰及び重篤性は、他の GLP-1 受容体作動薬による治療でみられたものと同様であった⁹⁴。

日本人被験者が参加した 5 つの試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）のいずれでも、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたり発現件数は、対照薬と比較してセマグルチドの 2 用量で高かった（[Module 2.7.4.2.4.2.1](#) 参照）。胃腸障害の有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象は、「悪心」、「下痢」、「嘔吐」、「消化不良」、「便秘」及び／又は「腹部不快感」であった。投与の中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたものは胃腸障害の有害事象であった。しかしながら、胃腸障害の有害事象全体の中で、投与の中止に至った胃腸障害の有害事象が占める割合は低かった。投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。胃腸障害の有害事象は on-treatment 期間を通して発現がみられたが、その多くは投与開始後約 12 週までに発現していた。

日本人被験者が参加した 5 つの試験では、「悪心」を発現した被験者の割合は最大で 24%であった。また、悪心に関する質問票（3623 試験）の結果から、「悪心」を発現した被験者の多くは、「悪心」が仕事や社会生活に及ぼす影響はない、又は影響の程度は小さいと報告した。

3623 試験、3626 試験、3627 試験（3 試験のセマグルチドの両用量）及び 4092 試験（セマグルチド 1.0 mg のみ）において、投与の中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチドで高い傾向がみられた（なお、4091 試験では、対照群については、有害事象の発現による無作為割り付けされた薬剤の変更に関する情報は収集されず、その結果、投与の中止に至った有害事象と判断された事象はない）。なお、日本人被験者が参加した 5 つの試験において、セマグルチド 1.0 mg で報告された投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分は、用量漸増期間（投与後 8 週間以内）に発現していた点に注意が必要である。セマグルチド 1.0 mg でこれらの事象により投与を中止した被験者には、セマグルチドの用量が 1.0 mg に到達する前に投与を中止した被験者が含まれる（[Module 2.7.4.2.4.2.1](#) 参照）。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおける胃腸障害の有害事象のプロファイルは、日本人被験者が参加した 5 つの試験の結果と同様であった。

GLP-1 受容体作動薬による治療で予想される、セマグルチドと胃腸障害の有害事象との関連が認められた。悪心に関する質問票の結果や、胃腸障害の有害事象を発現した被験者数が経時的に減少するという結果から、セマグルチドの胃腸障害に対する忍容性は許容できると考えられた。

胃腸障害の忍容性に対する用量漸増の影響

用量設定試験である 1821 試験では、用量漸増がセマグルチドによる胃腸障害の副作用を軽減するかどうかを評価することを目的として、セマグルチドの 5 つの異なる用量について 1 週間の用量漸増法を実施及び非実施の両方を検討した。さらに、3819 試験では、より長い 4 週間の用量漸増期間を選択した。セマグルチドの増量に先立ち 4 週間の用量漸増期間を導入したことにより、1 週間の用量漸増法を実施及び非実施の場合と比較して、胃腸障害の有害事象及び投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の発現が低下する傾向が認められた（[Module 2.7.3.4.1](#) 参照）。第 3a 相試験で用いた 4 週間の用量漸増期間の導入により、十分な胃腸障害への忍容性が示された。

2.5.6.4.2 心血管に関する安全性

心血管に関するセマグルチドの安全性評価は、心血管系事象の発現、脈拍、血圧及び脂質に対する影響に基づき行った。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、心血管系事象（イベント判定委員会により確定された心血管系事象及び MedDRA 検索で特定した心血管系事象）の発現において、セマグルチドの 2 用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照薬との間で明らかな違いは認められなかった。イベント判定委員会により確定された心血管系事象は少なく、セマグルチドの投与による心血管系事象の発現リスクの増加

は示唆されなかった（[Module 2.7.4.2.5.2.1](#)、[Module 2.7.4.2.5.3.1](#) 及び [Module 2.7.4.2.5.4.1](#) 参照）。7つの試験の第 3a 相試験併合データにおいても、同様の結果が認められた。

CVOT（非日本人被験者のみ）では、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者において、セマグルチドは心血管イベントのリスクを増加させないにとどまらず、セマグルチドの投与により主要な心血管イベント（MACE：心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義）のリスクが低下することが示された。本試験では、3つの疾患から成る MACE のプライマリーエンドポイントにおいて、セマグルチドのプラセボに対する非劣性を検証するために事前に規定した基準（ハザード比の両側 95%信頼区間の上限 1.8）が満たされた。最初の MACE を発現するまでの時間におけるハザード比（推定値）は 0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）であり、セマグルチドはプラセボと比較して MACE の発現リスクが 26%低く、その差は統計的に有意であった（[Module 2.7.4.2.5.3.2](#) 参照）。この結果には、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中のリスクの低下が寄与しており、心血管死に関してはプラセボとの差は認められなかった。また、セマグルチドの 2つの用量で同様のリスクの低下が認められた。

日本人被験者が参加した 5つの第 3a 相試験では、投与期間中に用量に依存しない脈拍数のわずかな増加が認められた（[Module 2.7.4.2.5.5.2](#) 参照）。この増加は、リラグルチド^{95,96,97,98}及び他の GLP-1 受容体作動薬^{88,89}でみられる増加（2〜3 拍／分の増加）と同様であった。CVOT 及び第 3a 相試験併合データにおいても同様の結果が認められた。セマグルチドの投与でみられた脈拍数の増加について、心血管及び他の器官と関連する問題となる臨床所見はみられなかった。また、セマグルチドの CVOT 及びリラグルチドの LEADER 試験²¹で得られた結果に基づき、脈拍数の増加によって心血管イベントリスクが増加することはないと考えられた。

日本人被験者が参加した 5つの第 3a 相試験、CVOT 又は第 3a 相試験併合データに基づき、セマグルチドの投与により不整脈の報告が増加することはないと考えられた（[Module 2.7.4.2.5.6](#)）。これは、QTc 試験（3652 試験）の結果からも支持されており、QTc 試験では、セマグルチドの治療用量及びそれを超す用量（定常状態で最大 1.5 mg）において QTc 延長はみられなかった（[2.5.3.3](#) 参照）。この結果は、他の GLP-1 受容体作動薬を用いた試験の結果（QTc 延長は示唆されない）とも一致している^{60,61}。

健康被験者を対象として実施した QTc 試験（3652 試験）では、PR 間隔の延長がみられたが、他の GLP-1 受容体作動薬でも同様にみられる所見であり⁹⁹、房室ブロック（第 2 度又は第 3 度）又はこれに関連する症状は認められなかった。日本人被験者が参加した 5つの試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）を含む第 3a 相試験では、主な心電図所見及び報告された有害事象に基づき、房室ブロックの発現リスクの増加は示唆されなかった（[Module 2.7.4.2.5.6.2](#) 参照）。以上より、健康被験者でみられた PR 間隔延長が、2 型糖尿病患者において臨床的に問題となるとは考えられなかった。

日本人被験者が参加した 5つの試験を含む第 3a 相試験いずれでも、セマグルチド投与による血圧の低下が認められており（[2.5.5.3.1](#) 参照）、これは、血圧上昇が認められる 2 型糖尿病患者では臨床的に意味のある変化と考えられた^{87,88,89}。この低下は、拡張期血圧でもわずかにみられたものの、収縮期血圧でより顕著であった。これは、他の GLP-1 受容体作動薬の結果と一致している。セマグルチドの投

与により血圧の低下はみられたが、対照薬と比較してセマグルチドで低血圧に関連する有害事象の発現の頻度が高くなることはなかった。

2.5.6.4.3 糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は、糖尿病患者、中でも血糖コントロール不良で糖尿病罹病期間が長い糖尿病患者でよくみられる合併症である。また、糖尿病網膜症は失明につながる可能性のある進行性疾患である。適切な血糖コントロール、血圧及び脂質の管理により糖尿病網膜症の発症や進行を抑制することができると考えられる^{12,100}。

第 3a 相試験に組み入れられた被験者は、糖尿病未治療の被験者（3623 試験）から糖尿病の病態がより進行した被験者（CVOT）まで、異なる段階の 2 型糖尿病患者層を反映している。CVOT では糖尿病網膜症に関する除外基準は設けなかったが、CVOT を除く第 3a 相試験では、処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者は除外された。また、CVOT では、糖尿病網膜症に関連する合併症（イベント判定委員会にて確定）を複合エンドポイントとしたが、その他の第 3a 相試験では、糖尿病網膜症に関連する合併症についての体系的な評価は行わなかった。そのため、CVOT とその他の第 3a 相試験で得られた結果を直接比較することはできない。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、MedDRA 検索により特定された糖尿病網膜症に関連する有害事象の全体的な発現状況において、セマグルチドの 2 用量と対照薬の間及びセマグルチドの 2 用量の間で違いはみられなかった。同様に、第 3a 相試験併合データ（セマグルチド群：1.7%、対照群：2.0%）でも、糖尿病網膜症に関連する有害事象の発現状況に、群間で明らかな違いはみられなかった（Module 5.3.5.3, Appendix 7.10, Table 7.10.78）。

CVOT では、糖尿病網膜症に関連する合併症（イベント判定委員会により確定）の発現リスクは、プラセボ群〔29 例（1.8%）〕と比較してセマグルチド群〔50 例（3.0%）〕で有意に増加した〔ハザード比：1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78）〕。この群差は試験初期から認められた（Module 2.7.4.2.6.1.4 参照）。セマグルチドの投与によるリスクの増加（プラセボと比較）は、主に、ベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者において認められた。糖尿病網膜症の既往歴のない被験者では、群間差は認められず、2 年間の試験期間全体を通して糖尿病網膜症に関連する合併症の発現リスクは低かった。

血糖降下薬を用いた治療により血糖コントロールを急激に改善することで、一時的に糖尿病網膜症の悪化がみられることがあるが、長期的には、糖尿病網膜症を有する患者にとって、その治療を続けることによるベネフィットは大きい^{9,72,101,102}。また、最近公表された ACCORD 試験のフォローアップ研究（ACCORD Follow-up Eye Study）の結果では、厳格な血糖コントロールによる眼疾患の進行に対するベネフィットが示されている。ACCORD 試験における治療の強化の終了後 4 年に、フォローアップ調査を行ったところ、4 年後の HbA1c は治療強化と標準治療の被験者で同様であったが、過去に治療

の強化を行っていた被験者は、網膜症の進行リスクの約 50%低下が維持されていた。この現象は、高血糖の記憶 (Metabolic Memory) と呼ばれる¹⁰⁰。

概して、セマグルチドによる治療では、初期に血糖値の大きな低下がみられる。CVOTにおいて、糖尿病網膜症のリスクがプラセボと比較してセマグルチドで増加したことは、血糖値の低下がプラセボと比較してセマグルチドで有意に大きかったことによる可能性が考えられた。糖尿病網膜症に関連する合併症に対するセマグルチドの影響が、初期の急激な血糖値の低下によるものかを検討するため、事後的な媒介分析 (mediator analysis) を実施した。本解析では、初期の急激な血糖値の低下を代表する媒介として、「投与後 16 週における HbA1c の変化量」を選択した。これは、直近 3 カ月の血糖値の平均を反映した最も適切で安定した指標と考えられた。最初の糖尿病網膜症に関連する合併症を発現するまでの時間について、事前に規定された解析ではセマグルチド群とプラセボ群の差 (ハザード比に基づく) は有意であった (ハザード比: 1.76) が、投与後 16 週における HbA1c の変化量及び交絡の可能性のある因子 (ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間及び網膜症既往歴) で調整した事後的な媒介分析では、この差は有意ではなかった (ハザード比: 1.22) (Module 2.7.4.2.6.1.4 参照)。この結果は、糖尿病網膜症の既往歴を有する患者において、血糖値の急激な低下は糖尿病網膜症の発現に影響するという見解を支持するものであった。

また、セマグルチド投与による網膜に対する直接的な影響は認められていない。毒性試験では、検討した動物種においてセマグルチドの投与に関連した眼の変化はみられなかった。また、セマグルチドの投与による網膜細胞に対する望ましくない直接的な影響を示唆する臨床所見は認められていない。

日本糖尿病対策推進会議の指針では、「増殖前・増殖網膜症がある場合は低血糖が発現しないように留意し、長期間にわたって著しい高血糖状態が続いていたと考えられる場合は、緩徐なコントロール (HbA1c の低下が 0.5%/月程度) を心掛ける」¹⁰³とされている。この糖尿病治療における一般的な配慮は、セマグルチド投与にも適用されると考える。

2.5.6.4.4 腎症

腎症は糖尿病患者でよくみられる細小血管合併症であり、2 型糖尿病は、腎代替療法を必要とする末期腎疾患に至る要因の一つである。腎機能障害の進行を遅らせるためには血糖値及び血圧の低下が不可欠である。

日本人被験者を対象とした 5 つの第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) では、腎症に関連する有害事象 (MedDRA 検索で特定) の発現件数は少なく (各群に 0~9 例)、セマグルチドの 2 用量と対照薬との間及びセマグルチドの 2 用量の間で明らかに異なる傾向は認められなかった (Module 2.7.4.2.6.2.3 参照)。すべての腎症に関連する有害事象で重症度は軽度又は中等度であった。また、大部分の事象が非重篤であった。第 3a 相試験併合データでも、腎症に関連する有害事象の発現状況に投与群間で違いは認められなかった。

CVOT では、イベント判定委員会により確定した最初の腎症の発症又は悪化が発現するまでの時間 (4 つの疾患を含む複合エンドポイント) をセカンダリーエンドポイントとした。腎症の発症及び悪化

（各被験者で最初に発現した事象及び2回目以降の事象を含む）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ（100例106件）と比較してセマグルチド（62例68件）で低かった（[Module 2.7.4.2.6.2.4](#)、[表 2.7.4.2-39](#)）。

最初の腎症の発症又は悪化の発現までの時間（複合エンドポイント）の解析では、プラセボに対するセマグルチドのハザード比（推定値）は1を下回り〔0.64（95%信頼区間：0.46; 0.88、 $p=0.0054$ ）〕、セマグルチドはプラセボと比較して腎症の発症又は悪化のリスクが36%低いことが示された。この発現リスクの低下は、主に顕性アルブミン尿の発症が少なかったことに起因しており〔0.54（95%信頼区間：0.37; 0.77、 $p=0.0008$ ）〕、セマグルチドはプラセボと比較して顕性アルブミン尿の発症リスクが46%低いことが示されている〔3744試験の治験総括報告書（[Module 5.3.5.1](#)）EOT Table 15.2.676〕。イベント判定委員会により確定された腎症の発症又は悪化に対するセマグルチドの全般的な効果は、eGFR及び尿アルブミン／尿クレアチニン比（UACR）の結果からも支持された（[2.5.6.4.5](#)参照）。

これらの結果に基づき、セマグルチドの投与が腎機能障害の発症及び進行を遅らせる可能性があると考えられた。

2.5.6.4.5 腎臓に関する安全性

日本人被験者が参加した5つの第3a相試験では、MedDRA検索（狭域）で特定された急性腎不全に関連する有害事象の発現件数は非常に少なく（各群0～2件）、セマグルチドの投与による急性腎不全の発現リスクの増加は示唆されなかった（[Module 2.7.4.2.7.3.1](#)参照）。すべての急性腎不全に関連する事象で重症度は軽度又は中等度であり、これらの有害事象の発現により投与を中止した被験者はいなかった。eGFR（腎機能の指標）はセマグルチド投与終了時に低下がみられたが、同程度の低下がシタグリプチン及び経口糖尿病薬を含む実薬対照群でも認められており、eGFRの低下とインクレチン関連薬の作用との関連はないと考えられた（[Module 2.7.4.2.7.4.1](#)参照）。第3a相試験併合データでは、急性腎不全に関連する有害事象は少なく、セマグルチド及び対照薬との間で違いは認められなかった。

CVOTでは、急性腎不全に関連する有害事象（すべての事象及び重篤な有害事象）の発現は、セマグルチド0.5 mg及びプラセボで同様であり、これら2つと比較してセマグルチド1.0 mgで少なかった。これらの事象はいずれも既存の疾患や、胃腸障害の有害事象（腎前性腎不全に至る可能性のある脱水を引き起こす）に関連するものであった。CVOTでは、プラセボの投与において、投与期間を通して一貫した、セマグルチドと比較して大きいeGFRの低下がみられたが、投与終了時のeGFRには、セマグルチドとプラセボとの間に有意差はみられなかった（[Module 2.7.4.2.7.4.2](#)参照）。プラセボでみられた継続的なeGFR低下は、腎機能障害を有する被験者集団では、経時的に腎機能が悪化することを反映していると考えられた。また、CVOTのセマグルチドの投与で同様の変化がみられなかったことから、セマグルチド投与による腎保護作用が示唆された。これは、CVOTの投与終了時に、UACRがセマグルチドでは減少しベースラインを下回ったが、プラセボでは増加したという結果にも支持されている。これらの所見は、最初の腎症の発症又は悪化（イベント判定委員会により確定された事象）の発現までの時間の解析において、発現リスクが36%低いことが示された結果と一致するものであった。

([2.5.6.4.4](#) 参照)。これらの結果に基づき、セマグルチドの投与が 2 型糖尿病患者における腎機能障害の発症及び進行を遅らせる可能性があると考えられた。

結論として、本データにおいて、セマグルチドの投与による腎への副作用は示唆されなかった。

腎機能障害を有する被験者における安全性

特別な患者集団を対象とした試験（3616 試験）の薬物動態の結果及び腎機能の程度を共変量として含めた母集団薬物動態解析の結果に基づき（[2.5.3.2.2](#) 参照）、腎機能障害を有する被験者においてセマグルチドの用量を調節する必要はないと考えられた。これは、ヒトにおいてセマグルチドは消失又は尿中及び糞中への排泄前に広範に代謝され、尿中へのセマグルチド未変化体の排泄は 3%のみであるという結果からも支持され（[Module 2.7.2.3.1.5](#) 参照）、腎機能障害を有する患者でもセマグルチドの蓄積の可能性はないと考えられた。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、除外基準に従い、重度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者（日本人被験者が参加した 5 試験すべて）、及び中等度の腎機能障害を有する被験者（3626 試験及び 4092 試験のみ）は試験に組み入れなかった。CVOT では、腎代替療法（慢性血液透析又は慢性腹膜透析）実施中の被験者のみ除外された。5 つの第 3a 相試験で中等度の腎機能障害を有する被験者は少なかった（各群 0～12 例）。第 3a 相試験のプログラム全体では、900 例以上の中等度の腎機能障害を有する被験者及び約 100 例の重度の腎機能障害を有する被験者が含まれた。末期腎疾患を有する被験者は非常に少なかった。

サブグループ別の検討に基づき、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の安全性プロファイルは、腎機能の程度の異なる被験者及び正常な腎機能を有する被験者との間で同様であると考えられた。

2.5.6.4.6 膵炎

2 型糖尿病患者は、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して急性膵炎の発症リスクが 2～3 倍高いと推定されており^{104,105}、2 型糖尿病患者が急性膵炎の発現率は 0.54～5.63/1000 人・年との報告がある^{105,106,107,108}。FDA 及び EMA は、これまでに得られている非臨床及び臨床のデータに基づき、2 型糖尿病患者におけるインクレチン関連薬の膵臓に関する安全性の評価を行った。その結果、インクレチン関連薬と膵炎との関連を裏付けるデータは得られていないものの、さらなる情報が得られるまで、引き続き膵炎はインクレチン関連薬のリスクとしてみなすと結論した¹⁰⁹。現在は、すべての GLP-1 受容体作動薬について、添付文書等で膵炎に関する何らかの注意喚起がなされている。

これに基づき、ノボ ノルディスク社は、セマグルチド開発プログラムでは、膵炎のリスクの評価及びリスクの最小化のために包括的な情報収集を行った。セマグルチド開発プログラムでは、慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する患者は除外した。また、急性膵炎が疑われる場合はセマグルチドの投与を中断した。膵炎が疑われる事象は外部の独立したイベント判定委員会により評価された。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験のうち 4 試験（3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）で、イベント判定委員会により確定された膵炎は認められなかった。3626 試験では、イベ

ント判定委員会により確定された膵炎は、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）を投与した被験者で 4 件認められた（on-treatment 期間）。その内訳は、軽度の急性膵炎が 2 件、重度の急性膵炎が 1 件及び慢性膵炎が 1 件であった（最新のアトランタ分類¹¹⁰に基づく）。これらの結果からは、セマグルチドによる膵炎の発現リスクの増加は示唆されなかった（Module 2.7.4.2.8.3 参照）。

CVOT では、イベント判定委員会により確定された膵炎を発現した被験者数は、セマグルチド（8 例）及び対照薬（10 例）で同様であり、これらの事象は、いずれも軽度の急性膵炎であった（最新のアトランタ分類¹¹⁰に基づく）。第 3a 相試験併合データでは、イベント判定委員会により確定された膵炎は計 11 件であった。その内訳は、セマグルチドを投与した被験者で 8 件（上述の 3626 試験：4 件、3624 試験：2 件、3625 試験：2 件）及び対照薬を投与した被験者で 3 件（3624 試験の持続性エキセナチド）であった〔Module 2.7.4.2.8.4 及び 3624 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Table 12-21 参照〕。CVOT の結果は、リラグルチドの心血管アウトカム試験の結果²¹（リラグルチドを投与した 18 例及びプラセボを投与した 23 例で急性膵炎が発現）及びリキシセナチドの心血管アウトカム試験の結果¹¹¹（リキシセナチドを投与した 5 例及びプラセボを投与した 8 例で膵炎が発現）からも支持された。マウス、ラット及びサルを用いたセマグルチド反復投与毒性試験ならびにマウス及びラットを用いた 2 年間長期がん原性試験のいずれでも、投与に関連した急性膵炎は示唆されなかった（Module 2.4.2.4.4.1 参照）。

結論として、セマグルチドの投与と膵炎の発現との関連性は示されなかった。

セマグルチドの投与でみられた血清リパーゼ及びアミラーゼの増加の程度は、他のインクレチン関連薬による治療でみられた結果と同程度であった^{89, 112}。日本人被験者が参加した 5 試験では、血清リパーゼ及びアミラーゼは、セマグルチドの 2 つの用量で同程度の増加がみられ、その増加量は対照薬より大きかった。しかしながら、被験者の大部分でこれらの値は試験期間を通して基準範囲上限の 2 倍以下であり、試験期間中に増加がみられた被験者の多くは、外れ値が報告されたのは 1 回のみであった（Module 2.7.4.2.8.3.3 及び Module 2.7.4.2.8.3.4 参照）。CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、ベースライン後の来院時（予定来院及び予定されていない来院）に測定したリパーゼ及びアミラーゼの最大値が基準範囲上限の 3 倍超であった被験者のうち、膵炎を発現した被験者は非常に少なかった（Module 2.7.4.2.9.4 参照）。5 つの第 3a 相試験、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データに基づき、セマグルチド投与でみられたリパーゼ及び／又はアミラーゼの増加が、膵炎の発現を示唆するものではないと考えられた。

2.5.6.4.7 胆石症

インクレチン関連薬と胆嚢の有害事象（胆石症及び胆嚢炎等）との関連性が示唆されている^{113, 114}。胆石症のリスクを増加させる機構として、急激な体重減少、胆嚢の収縮及び排出の障害、胆汁酸量の減少ならびに炎症の変化などが考えられている。非臨床試験では、セマグルチド投与後の胆嚢に関連する所見としては、胆嚢の膨満及び内容物の異常の発生頻度の増加がみられたが、この変化は摂餌量の低下による二次的影響と考えられた（Module 2.6.6.5 参照）。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の投与において、胆嚢に関連する有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は低かった (Module 2.7.4.2.9.3 参照)。3623 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験 (対照薬: シタグリプチン) では、胆嚢の有害事象は報告されなかった。3626 試験では、胆嚢に関連する有害事象の単位時間あたり発現件数は、セマグルチド 1.0 mg とシタグリプチンとの間で同様であった。3623 試験及び 4091 試験において、「胆石症」の発現件数が対照薬と比較してセマグルチド (0.5 mg 又は 1.0 mg) で多い傾向がみられた。他の 3 つの試験 (3626 試験、3627 試験及び 4092 試験) では、「胆石症」の発現状況にセマグルチドと対照薬で明らかな違いはみられなかった。

CVOT (3744 試験) 及び第 3a 相試験併合データでは、セマグルチドの投与と「胆石症」の発現リスクの増加は否定されなかったが、「胆嚢炎」の発現リスクについては、対照薬と比較してセマグルチドで増加する傾向は認められなかった (Module 2.7.4.2.9.4 参照)。セマグルチド投与に伴う急激な体重減少と「胆石症」との間に明らかな関連はみられなかった。

2.5.6.4.8 肝臓に関する安全性

肝障害

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) を含めたセマグルチド開発プログラム全体で、Hy's law¹¹⁵の定義に合致する被験者は認められなかった。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチドの投与において、試験期間中に ALT が基準範囲上限の 3 倍又は 5 倍を超えた被験者はわずかであり、セマグルチドと対照薬との間に明らかな違いは認められなかった。

肝障害に関連する有害事象は比較的少なく、肝障害に関連する有害事象の発現リスクについて、対照薬と比較してセマグルチドで増加する傾向は示されず、また、セマグルチドの 2 つの用量 (0.5 mg 及び 1.0 mg) 間で明らかな違いは認められなかった (Module 2.7.4.2.10.3.1 及び Module 2.7.4.2.10.4.1 参照)。日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験の結果は、CVOT (3744 試験) 及び第 3a 相試験併合データの結果から支持されており (Module 2.7.4.2.10.3.2 及び Module 2.7.4.2.10.4.2 参照)、セマグルチドの肝臓における安全性上の懸念は示唆されなかった。

結論として、日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験、CVOT 及び第 3a 相試験併合データに基づき、セマグルチドの投与と肝障害の発現との関連性は示されなかった。

肝機能障害を有する被験者における安全性

肝機能障害の程度の異なる被験者を対象とした試験 (3651 試験) の結果から (2.5.3.2.2 参照)、肝機能障害を有する被験者においてセマグルチドの用量を調節する必要はないと考えられた。

第 3a 相試験プログラムでは、CVOT を除き (末期肝疾患の被験者を除外)、肝機能に関連する除外基準は設けられなかった。

日本人被験者が参加した 5 試験のセマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) を投与した被験者について、ベースラインの肝機能のサブグループ別の有害事象プロファイルを検討した。その結果、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数について、ベースラインの肝機能値正常 (ALT < 75 パーセンタイルと定義) のサブグループと比較して、ベースラインの肝機能値高値 (ALT ≥ 75 パーセンタイルと定義) のサブグループで一貫して増加する傾向は認められなかった (Module 2.7.4.5.3.2.8 参照)。CVOT 及び第 3a 相試験併合データに基づき、セマグルチド投与により肝機能障害を有する被験者でリスクが増加する傾向は示唆されなかった。

結論として、セマグルチド投与において、肝酵素増加が認められる患者に対する注意喚起の必要はないと考える。

2.5.6.4.9 新生物

2 型糖尿病を有さない場合と比較して¹¹⁶、2 型糖尿病の患者で癌 (特に乳癌^{117,118}、肝臓癌¹¹⁹、大腸癌¹²⁰、膀胱癌¹²¹、子宮癌¹²²及び膵臓癌¹²³) の発現率が高いため、糖尿病及び血糖降下薬と癌の関連性について議論されている。

概して、GLP-1 受容体作動薬によるヒトでの新生物リスクの増加は認められていない¹²⁴。非臨床データでは、セマグルチド (Module 2.6.6.4 参照) 及び他の承認されている GLP-1 受容体作動薬のいずれでも、突然変異又は遺伝毒性の誘発は認められていない^{125,126}。非臨床試験では、げっ歯類で認められた甲状腺 C 細胞腫瘍以外にセマグルチドに関連した癌の兆候は認められなかった。GLP-1 受容体は多数の組織に発現しているといわれている。しかしながら、GLP-1 受容体の特異的に認識する抗体を用いた最近の研究では、特異的でない抗体を用いたことが過去の研究の欠点という見方もある^{127,128}。

セマグルチドの開発プログラムでは、新生物が疑われるすべての事象を特定し、評価できるような手法を採用した。新生物の評価は、主にイベント判定プロセス (盲検下) に基づき行った (Module 2.7.4.2.1.7.2 参照)。治療と関連のある新生物の発現には時間を要すると考えられたことから、セマグルチドの新生物の発現に対する影響については、主に in-trial 期間の結果に基づき評価した。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) では、イベント判定委員会により確定された新生物の発現件数は概して少なく、新生物の種類 (原発組織又は臓器) 及び良悪性 (良性、前悪性又は悪性) について、投与群間で明らかに異なる傾向は示唆されなかった。4091 試験では、イベント判定委員会により確定された新生物で、最も高頻度で報告された事象は結腸直腸の良性新生物であった (すべてセマグルチドの投与で発現)。これらの事象の大部分は、被験者の定期検査に関連して報告されたものであった (Module 2.7.4.2.11.3.1 参照)。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データに基づき、イベント判定委員会により確定された新生物の種類は、対象被験者集団でみられる新生物の発現状況を反映しており¹²⁹、セマグルチドの投与において、予測されないような種類の新生物は特定されなかった。セマグルチドとプラセボ／対照薬との間でわずかな違いはみられたものの、この傾向は試験初期に認められており、新生物の発現に要する時間を考慮

すると、セマグルチドが新生物の発現に影響しているとは考えられなかった（[Module 2.7.4.2.11.3.2](#) 及び [Module 2.7.4.2.11.4](#) 参照）。

新生物の発現件数は少なく発現までの時間が短いこと、生物学的妥当性が示されないこと、広範に使用されている他の GLP-1 受容体作動薬では癌のリスクに対する徴候は認められていないことから、セマグルチドの投与により新生物が誘発又は促進される可能性は低いと考えられた。

2.5.6.4.10 低血糖

低血糖が身体的、精神的及び社会的に患者の生活に与える影響は大きい。2 型糖尿病患者において、低血糖に対する恐れは、最適な血糖コントロール達成における最も大きな障壁の 1 つである [130,131](#)。

セマグルチドは、グルコース濃度依存的に（グルコース濃度の上昇に伴い）空腹時及び食後の血糖値を低下させる（[2.5.3.4.1.1](#) 参照）。セマグルチドは、低血糖のリスクの増加がみられる薬剤（SU やインスリン等）と併用しない場合には、他の多くの血糖降下薬と比べて低血糖のリスクが低いと考えられる。また、HbA1c の低下に伴い低血糖リスクは増加する ⁷²が、SU 又はインスリン非併用時には、GLP-1 受容体作動薬による低血糖リスクの増加はみられない。

セマグルチドのすべての第 3a 相試験において低血糖のリスクを評価した。低血糖は、ADA の低血糖の定義及びノボ ノルディスク社の定義〔重大な低血糖（ADA の分類による。第三者による処置が必要な低血糖）又は低血糖の症状が認められ、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された血糖値確定低血糖〕に従い分類した。

セマグルチドの単独療法又は SU を除く経口糖尿病薬との併用では、低血糖の発現の頻度は全般的に低かった。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、重大な低血糖の報告は少なかった（セマグルチド 1.0 mg とインスリンの併用で 2 件、シタグリプチンで 2 件、プラセボとインスリンの併用で 1 件）。

重大な又は血糖値確定症候性低血糖については、3623 試験、3626 試験、4092 試験及び 4091 試験ではいずれの群でも発現件数は少なく（各群で 0～8 件）、3627 試験では、この低血糖を発現した被験者の割合はプラセボと比較してセマグルチドで高い傾向がみられた（有意差はない）（[Module 2.7.4.2.13.3](#) 参照）。セマグルチドと SU（4091 試験）又はインスリン（3627 試験）との併用では、セマグルチドの他の治療法と比較して、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現が多い傾向がみられた。このような傾向は日本人被験者のみでも認められた（[Module 2.7.4.5.2.3.3](#) 参照）。

上述の傾向は、CVOT（3744 試験）及び他の第 3a 相試験でも同様にみられた（[Module 2.7.4.2.13.4](#) 参照）。

セマグルチドによる治療は、対照薬と比較して有意に HbA1c を低下させ、優れた血糖コントロールが得られるが、単独療法又は SU／インスリン以外の糖尿病薬との併用療法ではリスクは増加しないことが示された。

2.5.6.4.11 免疫原性

セマグルチドはタンパク製剤であり、免疫原性の潜在的リスクがある。

セマグルチドは、内因性ヒト GLP-1 との相同性が高く（94%）、免疫原性のリスクは低いと考えられる。セマグルチドの開発プログラムでは、セマグルチドを投与したすべての被験者において、抗セマグルチド抗体（中和抗体を含む）を測定した。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、抗セマグルチド抗体陽性となった被験者は少なかった（各試験 0～11 例）（[Module 2.7.4.2.14.3.1](#) 参照）。セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。また、抗セマグルチド抗体に起因する HbA1c の上昇は認められなかった。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間に注射部位反応に関連する有害事象（MedDRA 検索で特定）の発現件数は少なかった（各群 5 件未満）。CVOT 及び第 3a 相試験併合データ（プラセボ対照試験を含む）の結果も同様であり、セマグルチドの投与において注射部位反応に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低く（約 1%）、これらの事象を複数回発現する被験者はいなかった。注射部位反応に関連する有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与の中止に至るものではなかった。セマグルチドとプラセボの間、及びセマグルチドとエキセナチド以外の対照薬との間でその発現状況に明らかな違いはみられなかった（[Module 2.7.4.2.14.6](#) 参照）。

さらに、日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験のいずれでも、アレルギー反応及び免疫複合体病に関連する有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 件未満）（[Module 2.7.4.2.14.4.1](#) 及び [Module 2.7.4.2.14.5.1](#) 参照）。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データから、抗セマグルチド抗体産生が低いことが示された（[Module 2.7.4.2.14.3.2](#) 参照）。アレルギー反応の有害事象を発現した被験者の割合は低く（4～6%）、重篤な有害事象又は重度の有害事象として報告された事象は少なかった（[Module 2.7.4.2.14.4.2](#) 参照）。

以上の結果から、セマグルチドの投与による免疫原性のリスクの増加は示唆されなかったが、重大なアレルギー反応の発現を避けるため、セマグルチドの成分に対し過敏症の既往歴のある患者の使用は禁忌とする。

2.5.6.4.12 妊娠

妊婦又は授乳婦を対象としたセマグルチドの試験は行っていないため、セマグルチドの乳汁中への排泄及び授乳中の乳児への影響に関する情報は得られていない。

非臨床試験では、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いて胚・胎児発生に対するセマグルチドの影響を検討した。セマグルチドは、ラット胚の栄養供給に必須である器官形成期に、GLP-1 受容体を介した反転卵黄嚢胎盤の機能不全を誘発することにより、ラットの胚・胎児発生に有害影響を及ぼした。卵黄嚢の解剖学的構造及び機能に種差があること、カニクイザルの卵黄嚢では GLP-1 受容体の発現が認められないことから、このメカニズムは、ヒトに当てはまる可能性は低いものと考えられる。

ウサギ及びサルでは早期妊娠損失及び散発的な胎児異常が認められた。これらの影響は偶発的であるか、母動物への顕著な体重減少に関連したものであると考えられる。しかし、現在利用可能なデータからヒトとの関連性を完全には否定できない。授乳ラットでは、乳汁にセマグルチドが検出された。詳細は [Module 2.4.3.3](#) を参照のこと。

セマグルチドの開発プログラムでは、妊娠の可能性のある女性被験者は避妊することとしていた。妊婦又は妊娠を希望している女性被験者は除外基準に含まれており、試験中に妊娠した女性被験者は直ちに治験薬の投与を中止することとした。

cut-off date 時点（2016 年 4 月 18 日）では、計 8 件の妊娠が報告された（セマグルチド 4 例、対照薬 4 例）。セマグルチドを投与した 4 例及び対照薬を投与した 2 例は健康児を出産し、対照薬を投与した 2 例は人工妊娠中絶を行った。自然流産又は先天性異常は報告されなかった。胎児への曝露期間（最終投与後の 5 週間も含める）は 9 週間以下であった。8 件の妊娠のうち、3 件は日本人被験者が参加した第 3a 相試験で報告された（3623 試験：プラセボで 1 件、3627 試験：セマグルチド 0.5 mg で 1 件、4091 試験：セマグルチド 1.0 mg で 1 件）（[Module 2.7.4.5.6](#)、[表 2.7.4.5-50](#)）。

妊娠に関しては、添付文書において、妊婦又は授乳婦はセマグルチドを投与してはならないこと、妊娠した場合には投与を中止すること、ならびに妊娠を計画する場合は、セマグルチドの半減期を考慮し（[2.5.3.2.1](#) 参照）2 ヶ月以上前に投与を中止することについて、注意喚起を行う。

In vivo の薬物相互作用の評価（3819 試験）では、エチニルエストラジオール又はレボノルゲストレルの曝露量に対して、セマグルチドによる臨床的に問題となる影響は示されなかった。これにより、セマグルチドにより経口避妊薬の効果が減弱することはないと考えられた（[2.5.3.2.3](#) 参照）。

2.5.7 推奨用法・用量

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

用量の選択

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

試験結果及びモデルにより推定された結果から、セマグルチド 1.0 mg が最も優れた HbA1c への作用を有することが予測された。これらの予測された反応に基づくと、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg が事前規定した基準を満たすと考えられ、第 3a 相プログラムにおいて両用量をさらに検討することが支持された〔Global modelling report (Module 5.3.3.5), Appendix Q 参照〕。これに基づき、グローバル第 3a 相プログラムではセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を検討した。体重は民族間で違いがあることがよく知られた内因性民族的要因であるため、用量選択にあたっては、日本人及びコーカシアン患者における体重の違いの影響を検討した。この検討で、日本人集団に対して異なる用量を設定する必要性は示唆されなかった。よって、日本人集団においてもセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いることができると結論づけた ([Module 2.7.3.4.1](#))。日本人被験者を含む 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）から得られた試験ごとの有効性及び安全性データならびに安全性併合データに基づいて、用量設定における検討結果を再確認し、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg がいずれも好ましいベネフィット・リスクプロファイルを有することが確認された。

推奨用量

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

日本人被験者を含む、試験期間が最長 56 週間の 5 つの第 3a 相試験の有効性データから、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0mg の単独療法及び糖尿病治療薬（経口糖尿病薬又はインスリン）との併用療法のいずれにおいても、臨床的に意味のある一貫した HbA1c 低下及び体重減少がみられた ([2.5.5.1](#) 及び [2.5.5.2](#) 参照)。いずれの試験でも、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg において用量依存的な HbA1c 低下及び体重減少がみられた ([図 2.5.5-1](#)、[図 2.5.5-2](#)、[図 2.5.5-10](#)、[図 2.5.5-11](#) 及び [図 2.5.5-12](#))。さらに、

日本人被験者において、単独療法及び併用療法〔経口糖尿病薬 1 剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用〕に関わらず、HbA1c 低下及び体重減少の用量依存性は概ね保たれていた（[Module 2.7.3.3.2.7.3](#) 及び [Module 2.7.3.3.2.7.4](#)）。また、これらの試験では、ADA 及び AACE の HbA1c 目標値（各々 7%未満及び 6.5%以下）を達成した被験者は、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意に多かった。

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

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

セマグルチドの 2 用量の比較では、大部分の安全性評価項目で全体的な安全性プロファイルは同様であった。すなわち、すべての有害事象、重篤な有害事象及び死亡、糖尿病網膜症に関する合併症、腎臓及び肝臓に関する安全性、確定された膵炎、カルシトニン、免疫原性に関連する有害事象ならびに過敏性反応において一貫した用量反応は認められなかった。投与の中止に至った有害事象及び投与の中止に至った胃腸障害の有害事象について、用量に依存した傾向が認められた（[Module 2.7.4.2.18](#)）。

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

CVOT で、最初の MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した）が発現するまでの時間について、セマグルチドのプラセボに対する非劣性が示された。ハザード比（セマグル

チド／プラセボ) の推定値は 0.74 (95%信頼区間 : 0.58; 0.95) であり、このことはセマグルチド [0.5 mg 及び 1.0 mg (併合)] において心血管リスクが 26%低下したことを示している ([2.5.6.4.2](#))。

要約及び結論

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

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

開始用量及び用量漸増法

第 3a 相試験における用量漸増法の選択は、第 2 相用量設定試験 (1821 試験) の有効性及び忍容性データに基づいて行われ、第 3a 相試験の開始前に行った臨床薬理試験 (3819 試験) の結果により再度確認された。セマグルチドの高用量への増量前に 4 週間の用量漸増期間を導入することにより、用量漸増非実施又は 1 週間の用量漸増期間を設定した場合と比較して、胃腸障害の有害事象及び投与の中止に至る胃腸障害の有害事象の発現が減少する傾向がみられた ([Module 2.7.3.4.1](#))。そこで、セマグルチドの開始用量を 0.25 mg (週 1 回) とし、4 週間後に 0.5 mg (週 1 回) へ増量することとした。0.5 mg (週 1 回) を 4 週間以上投与したのちに、さらなる血糖コントロールの改善のために 1.0 mg (週 1 回) へ増量できることとした。セマグルチド 0.25 mg については、治療用量として検討していない。

用法

薬物動態データは、セマグルチドの週 1 回投与を支持するものであった。皮下投与後、セマグルチドはおおよそ 1~3 日後に最高濃度に達し、半減期は約 1 週間であった。セマグルチドは腹部、大腿部又は上腕部へ皮下投与された。母集団薬物動態解析に基づくと、腹部、大腿部及び上腕部の投与部位は用量調整せずに変更が可能である ([図 2.5.3-2](#)) ([Module 2.7.2.3.1.3.6](#))。セマグルチドは、静脈内投与又は筋肉内投与をすべきではない。セマグルチドは、週 1 回食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点で投与する。必要な場合、投与間隔が 2 日間 (48 時間) 以上あれば、週 1 回投与を行う曜日を変更することが可能である。モデルに基づく薬物動態シミュレーションの結果、投与を忘れた場合、5 日間

以内であれば気づいた時点で可能な限り速やかに投与すべきであることが示された ([Module 2.7.2.3.4.1](#))。5日間以上経過していた場合、次回の予定された投与まで投与を行わないこととする。いずれの場合も、患者はその後通常どおりの週1回投与を再開することができる。投与方法に関するこのガイダンスはすべての第3a相試験で用いられ、問題は認められなかった。

特定の集団及びサブグループにおける用法・用量

セマグルチドのHbA1cに対する治療効果について、人口統計学的特性（年齢及び性別）、ベースラインの疾患特性（HbA1c、糖尿病罹病期間、体重、BMI及び腎機能）ならびに併用療法（糖尿病治療薬）に基づくサブグループ解析を行った結果、いずれのサブグループにおいても用量調整の必要性は示唆されなかった ([2.5.5.1.2](#))。この結果は、腎障害又は肝障害を有する被験者を対象に実施した臨床薬理試験（単回投与試験）及びセマグルチドの薬物動態に対する共変量（年齢、性別、人種、民族、体重及び腎障害を含む）の影響の検討 ([2.5.3.2.2](#)) によっても確認された。また、いずれのサブグループ又は集団においても、用量調整を必要とするような安全性の懸念は認められなかった ([2.5.6.2](#)～[2.5.6.4.11](#))。これらの結果に基づき、特定の集団に対する用量調整の必要性は認められていない。

2.5.8 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.8.1 治療背景

2型糖尿病の治療は、通常、経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4 阻害薬及び SGLT-2 阻害薬）、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬の単独療法より開始される。これらの単独療法により、血糖コントロールの目標値を達成できなかった場合、治療法の強化（例えば、経口糖尿病薬 2 剤による併用療法）が求められる。セマグルチドは、2 型糖尿病患者において、良好な血糖コントロールが得られ、臨床的に意味のある体重の減少があり、低血糖リスクが低い糖尿病治療薬として期待されている。この期待されたセマグルチドのベネフィットは、日本における臨床開発プログラムの中で、幅広い潜在的な患者層、すなわち初期の 2 型糖尿病患者から比較的后期の 2 型糖尿病患者において検討された。

2.5.8.2 セマグルチドのベネフィット

血糖コントロールに関するセマグルチドのベネフィット

血糖コントロールに関するセマグルチドのベネフィットは、日本人被験者が参加した 5 試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）に基づき評価した。

セマグルチドは、単独療法及び広く使用されている経口糖尿病薬（SU、グリニド、 α -GI、TZD 及びメトホルミン）又はインスリンとの併用療法のいずれにおいても、血糖コントロールを持続的かつ一貫して改善した。投与終了時の HbA1c は、セマグルチド 0.5 mg で 6.28%~6.92%、セマグルチド 1.0 mg で 5.97%~6.52%に達した。これらの数値は、これまでの大規模な臨床試験プログラムの中で得られた最も良好なものであった。セマグルチドによる HbA1c の低下量は臨床的に意味のあるものであり、その低下量の平均はセマグルチド 0.5 mg で 1.32~1.87%、セマグルチド 1.0 mg で 1.55~2.18%であった。HbA1c の低下量は、各対照薬と比較してセマグルチドで有意に大きかった。グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）では、血糖コントロールに関する有効性についてセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が検証された。この主要解析に基づく結論は、実施されたすべての感度分析により支持された。HbA1c の低下量がセマグルチドで有意に大きかったことは、HbA1c の目標値 7%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合が対照薬と比較してセマグルチドで高かった結果と一致した。HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg でそれぞれ最大で 84%及び 95%であった。血糖コントロールの改善は、低血糖の発現が少なく、体重の増加がない状態で達成された。重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg（最大 72%）及びセマグルチド 1.0 mg（最大 84%）で有意に高かった。セマグルチドの HbA1c に対する効果は 56 週間を通して維持された。また、検討したすべてのサブグループにおいて、一貫してセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の治療効果が認められ、セマグルチドは幅広い 2 型糖尿病患者集団で使用可能であることが支持された。試験期間中にその他の糖尿病治療薬を開始した被験者の割合がプラセボ及び実対照薬と比較してセマグ

ルチドで低かったことは、セマグルチドの HbA1c に対する効果の持続性を裏付けている（表 2.5.4-6 参照）。また、臨床開発プログラムから得られたデータより、セマグルチドは、2 型糖尿病患者の β 細胞機能及びインスリン分泌反応を改善し、健康被験者のレベルに近づけることが示唆された。さらに、HOMA-IR で評価したインスリン抵抗性は、セマグルチドにより、その他の GLP-1 受容体作動薬^{132,133} で得られたことのないほどの改善が認められた。インスリン抵抗性の改善は、セマグルチドにより達成された有意な体重減少の結果である可能性が高いと考えられるが、その他の要因が寄与している可能性もある。

体重及びその関連パラメータに関するセマグルチドのベネフィット

体重及びその関連パラメータに関するセマグルチドのベネフィットは、日本人被験者を含む 5 試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）に基づき評価した。

生活習慣への介入を行ったにもかかわらず体重増加がみられる、又はわずかな体重減少しかみられないことが、患者の治療に対する不満、モチベーションの低下及び服薬コンプライアンスの低下につながる可能性がある¹³⁴。セマグルチドは、臨床的に意味のある体重減少をもたらした。体重減少は最大 56 週間維持され、セマグルチドの効果の持続性が示された。5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、体重の減少量は、プラセボ又は実対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチドで一貫して有意に大きかった。これに一致して、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg でそれぞれ最大で 46% 及び 66% の被験者が 5% 以上の体重減少を達成した。日本糖尿病学会では、肥満を有する糖尿病患者の体重管理の目標として、5% 減を推奨している¹。ベースラインからの体重の減少量は、セマグルチド 0.5 mg で 1.43~4.28 kg（2.29%~4.89%）、セマグルチド 1.0 mg で 3.18~6.42 kg（4.84%~7.27%）であった。この体重減少量は、2 型糖尿病の治療目的で使用された GLP-1 受容体作動薬で報告された体重減少量と比較して大きかった^{135,136,137,138,139,140,141}。ただし、これらの試験には試験デザインの違い及び個々の試験間における患者集団の違いがあるため、直接比較するにあたっては注意が必要である。様々な 2 型糖尿病患者集団において体重減少量がセマグルチドで有意に大きかったことから、インスリン抵抗性及び心血管系疾患を含む合併症のリスクを上げる肥満の割合が高い 2 型糖尿病患者^{142,143}において、セマグルチドは有望な治療薬になると考える。

心血管リスクに関するセマグルチドのベネフィット

セマグルチドの心血管リスクは、日本人被験者が参加した 5 試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）及び日本人被験者が参加していない CVOT に基づき評価した。心血管系事象は糖尿病患者の主要な死因であり、また、糖尿病患者では、冠動脈性心疾患、脳卒中及び血管系障害による死亡リスクがおよそ 2 倍以上増加するとの報告がある^{144,145}。

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、心血管系事象（イベント判定委員会により確定された心血管系事象及び MedDRA 検索で

特定した事象)の発現において、セマグルチド(0.5 mg 及び 1.0 mg)と対照薬との間で明らかな違いは認められず、セマグルチドの投与による心血管系事象の発現リスクの増加は示唆されなかった。

3000 例を超える心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象とした CVOT の主要解析では、プラセボと比較してセマグルチドで MACE (心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中)の発現リスクが 26%低下することが示された [ハザード比の推定値 0.74 (95%信頼区間 : 0.58; 0.95)

($p=0.0167$)]。プラセボと比較して、非致死性脳卒中の発現リスクは 39%低下し [群間に有意差あり : ハザード比の推定値 0.61 (95%信頼区間 : 0.38; 0.99) ($p=0.0438$)]、非致死性心筋梗塞の発現リスクは 26%低下した [群間に有意差なし : ハザード比の推定値 0.74 (95%信頼区間 : 0.51; 1.08)

($p=0.1194$)]。このことから、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中のリスクの低下 (ハザード比が 1.0 を大きく下回る) が、3 疾患から成る MACE におけるセマグルチドの好ましい効果に寄与していることが示された。一方、心血管死リスクについては、プラセボとの差はみられなかった [ハザード比の推定値 0.98 (95%信頼区間 : 0.65; 1.48) ($p=0.9181$)]。

さらに、セマグルチドの投与により、収縮期血圧の有意な低下及び脂質プロファイルの改善が認められた。日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、セマグルチドにより臨床的に意味のある収縮期血圧の低下がみられた。収縮期血圧の低下は、対照薬と比較してセマグルチド (いずれかの用量又は両用量) で有意に大きく、また、この低下は用量に依存する傾向がみられた。この結果は、CVOT 及び第 3a 相試験併合データからも裏付けられた。高血圧は心血管系疾患の発症及び死亡の独立したリスク要因であり、2 型糖尿病患者によくみられる併発疾患である。また、高血圧は腎疾患や網膜症といった細小血管合併症を引き起こす可能性がある^{84,85}。そのため、血圧のコントロールは、2 型糖尿病の管理における重要な要素の 1 つであり⁸⁶、セマグルチドの投与による血圧の低下は臨床的に意味のあるものであった。

結論として、セマグルチドは心血管イベントリスクを有する 2 型糖尿病患者における有益な薬剤選択の 1 つになると考えられる。

セマグルチドのその他のベネフィット

腎症は糖尿病患者でよくみられる細小血管合併症であり、2 型糖尿病は、腎代替療法を必要とする末期腎疾患に至る要因の一つである。腎機能障害の進行を遅らせるためには血糖値及び血圧の低下が不可欠である。しかしながら、糖尿病治療薬の多くは腎臓を介して代謝又は排泄されるため、進行した腎疾患を有する患者に使用可能なものは少ない。日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、MedDRA 検索により特定された腎症に関連する有害事象の発現件数は少なく (各群 0~9 件)、セマグルチドと対照薬の間、ならびにセマグルチドの 2 用量 (0.5 mg 及び 1.0 mg) 間で明らかな違いは認められなかった。腎機能の指標である eGFR は、日本人被験者が参加した 5 試験いずれでも、セマグルチドの投与終了時に低下が認められたが、同程度の低下がシタグリプチン及び経口糖尿病薬を含む実薬対照群でも認められており、eGFR の低下とインクレチン関連薬の作用との関連はないと考えられた。日本人被験者が参加していない CVOT において、セマグルチドはプラセボと比較して腎症の発症又は

悪化のリスクが 36% 低く、その違いは有意であることが示された [ハザード比の推定値 0.64 (95% 信頼区間: 0.46; 0.88) ($p=0.0054$)]。持続的な血清中クレアチニンの 2 倍以上の増加が認められる又は継続的な腎代替療法の実施が必要になるまでには数年かかることから、本試験の試験期間及び試験対象集団 (72% の被験者がベースライン時に正常な腎機能又は軽度の腎障害を有していた) から予想されたとおり、腎症の発症又は悪化のリスクの低下は、主に持続性の顕性アルブミン尿の発症のリスクの低下に起因していた。重要なことに、尿中アルブミンの減少は、末期腎疾患への進行リスクの低下と密接に関連していることが示されている¹⁴⁶。また、eGFR の結果では、プラセボと比較してセマグルチドは腎機能を低下させないことが示唆された。セマグルチドの潜在的な腎保護作用は、セマグルチドの投与による血糖コントロールの改善、収縮期血圧の低下及び体重減少によって間接的にもたらされると考えられるが^{12,147,148}、これに加え、直接的な作用が関与している可能性も考えられる。

セマグルチドの開発プログラム全体を通じて、注射部位反応及び抗セマグルチド抗体陽性の報告は非常に少なく、セマグルチドの免疫原性は低いことが示され、セマグルチドの有効性への明らかな影響は認められなかった。また、セマグルチドは、高齢者、腎障害又は肝障害を有する患者を含め、いずれの部分集団においても用量調節の必要はない。

糖尿病患者において血糖コントロールが不十分な場合、自覚する健康状態及び幸福度に悪影響があることが示されている^{149,150}。一方、血糖コントロールの改善は、自覚する身体的及び精神的健康及び QoL の改善と関連している。2 型糖尿病患者において、QoL に影響を及ぼす主な要因は糖尿病関連合併症の程度及び内容、ならびに糖尿病及び合併症をコントロールする患者の能力である。セマグルチドは、すぐに使用可能なペンを用いて、便利な週 1 回投与により患者に提供される。セマグルチドによる治療法の利便性及び簡便性は、患者及び医療提供者の双方にとって有益であると考えられる。3626 試験及び 3627 試験で DTSQ を用いて評価した治療満足度の総スコアは、プラセボ及びシタグリプチンと比較してセマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) で有意に改善した。

2 型糖尿病の治療におけるセマグルチドのベネフィット

セマグルチドは単独療法及び他の血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても、有意な血糖コントロールの改善及び体重減少をもたらした。セマグルチドの高い有効性及び簡便性、ならびに安全性の点から、セマグルチドの単独療法は、糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者にとって有益な薬剤選択の 1 つになると考えられる。

胃腸障害の有害事象の発現件数はシタグリプチンと比較してセマグルチドで多かったが、HbA1c 低下量及び体重減少量も、現在第一選択薬として最もよく用いられている DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンと比較してセマグルチドで有意に大きく、セマグルチドの明らかなベネフィットが認められた。週 1 回の注射により、低い低血糖発現リスクで血糖コントロールの改善及び体重減少が得られることは、2 型糖尿病患者では過体重及び肥満を有する患者の割合が高いことを考慮すると有用な治療薬になり得ると考えられる。他の多くの治療薬では体重について影響がないか、あるいは低血糖を伴う体重増加がみられ、治療薬によっては毎日の注射が必要となる^{151,152}。

現在国内に、心血管リスクの低下を目的として承認されている糖尿病治療薬はない。スタチン系薬剤による治療は、2型糖尿病患者^{1,79}を含むいくつかの患者集団で心血管リスクを下げるために最も効果的な薬剤の1つとして一般的に受け入れられている。セマグルチドの CVOT で用いた MACE エンドポイントと同様のエンドポイントを用いたメタアナリシスでは、2型糖尿病患者においてスタチン系薬剤による治療で心血管リスクが 21%低下することが示された¹⁵³。MACE の発現リスクが 26%低下することを示したセマグルチドの CVOT の結果はこれらの結果と一致していた。さらに、セマグルチドの心血管系の効果は標準治療（スタチン、抗高血圧薬及び抗血小板薬）との併用において示されており、標準治療により得られた心血管リスクの低下がセマグルチドとの併用によりさらに改善したことは注目に値する。

同一の患者が複数の薬剤を併用すること、すなわち多剤併用（ポリファーマシー）は、2型糖尿病及び合併症を有する患者（特に高齢者）において注目される医療上の課題である。多剤併用によって、副作用、薬物相互作用及び処方カスケードのリスクが上がり、高額のコスト及び生活の質の低下につながる^{154,155,156}。また、多剤併用は、治療に対するアドヒアランス及びコンプライアンスを低下させ、処方された様々な薬剤の保管、整理及び使用、ならびにそれぞれの薬剤に対する理解を要することで個々の患者にとって負担となる。

セマグルチドの投与は、血糖コントロールの改善、臨床的に意味のある体重減少ならびに心血管系及び腎障害の発現リスクの低下をもたらす可能性があるため（心血管系及び腎障害の発現リスクに関するベネフィットは、非日本人集団から得られたデータに基づく）、多剤併用の必要性が低下する可能性がある。このことから、セマグルチドは個々の患者の治療において社会、医師及びその他の医療提供者の負担を減らし、より効果的で安全かつ簡便な利便性の高い治療法を提供でき、その結果として、個々の患者の生活の質を向上すると考える。

要約すると、使用が容易なペン型注入器を用いた GLP-1 受動体作動薬であるセマグルチドの週 1 回皮下投与は、患者及び医師の双方に対して有益な 2 型糖尿病治療の選択肢を提供できる。本開発プログラムでみられたセマグルチドのベネフィットは以下のとおりである。

- HbA1c の低下量は、プラセボ、シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬群と比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で大きかった。
- HbA1c 7.0%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合は、プラセボ、シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬群と比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。
- 体重減少量は、プラセボ、シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬と比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で大きかった。
- セマグルチドで心血管リスクの上昇はみられなかった。
- 低血糖の発現件数は少なかった。

2.5.8.3 セマグルチドのリスク

全般的な安全性

セマグルチドに関連する副作用及びリスクは、主に日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験から得られたデータ及び GLP-1 受容体作動薬に共通した効果に基づいている。また、セマグルチドの総合的なリスク評価のために、CVOT 及び第 3a 相試験併合データから特定された副作用及びリスクについても本項に含めた。

セマグルチドの安全性プロファイルは、他の GLP-1 受容体作動薬（セマグルチドと構造的に類似しているリラグルチドを含む）と概ね一致しており、セマグルチドの投与において高頻度で報告された副作用は、胃腸障害の有害事象、食欲減退ならびに低血糖（SU 又はインスリンとの併用時）であった。セマグルチドの重要な特定されたリスクは、[REDACTED] [REDACTED] として。重要な潜在的リスクは、[REDACTED] [REDACTED] として。

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

他の GLP-1 受容体作動薬による治療と同様、セマグルチドの臨床開発プログラム全体で、セマグルチドによる治療で最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった。日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験の複数の試験において、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチドで高い傾向がみられた。これは、投与の中止に至った有害事象の多くが胃腸障害の有害事象であったことに起因している。

CVOT の被験者集団（合併症が多い患者集団）と他の第 3a 相試験の被験者集団（合併症が少ない患者集団）では、糖尿病網膜症を除き、安全性プロファイルに違いはみられなかった。

副作用及び重要なリスク

胃腸障害の有害事象

セマグルチドの投与で最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった。概して、セマグルチドによる治療で報告された胃腸障害の有害事象の種類、発現の頻度、転帰及び重篤性は、他の GLP-1 受容体作動薬による治療でみられたものと同様であった⁹⁴。

これらの胃腸障害の有害事象の大部分は試験初期に発現し、かつ事象の持続期間は短かった。他の GLP-1 受容体作動薬〔エキセナチド（週 1 回投与）及びリラグルチド（1 日 1 回投与）を含む〕でみられるように^{112,157}、セマグルチドの投与を継続した被験者の多くで、時間の経過とともに胃腸障害の有害事象、特に悪心に対する忍容性の向上がみられている。全体的に、報告された胃腸障害の有害事象の重篤性、重症度及び可逆性から、これらの事象の臨床的影響は予測される範囲内であると考えられる。さらに、3623 試験における悪心に関する質問票の結果から、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の投与で報告された悪心は、許容できないような日常生活への影響はないことが示された。4 週間ごと

のセマグルチドの段階的な用量漸増により、胃腸障害の有害事象は軽減される。また、胃腸障害の有害事象の対処は標準的な臨床診療に取り入れられており、さらなるリスクの低減や安全性監視活動を行う必要はないと考える。

糖尿病網膜症

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験及び第 3a 相試験併合データでは、試験に参加した被験者（ベースライン時に処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者は除外とされた）において、糖尿病網膜症のリスクの増加は示唆されなかった。一方、CVOT では、プラセボと比較してセマグルチドで糖尿病網膜症に関連する合併症（イベント判定委員会により確定された事象）のリスクの有意な増加が認められた〔セマグルチド群：50 例（3.0%）、プラセボ群：29 例（1.8%）、ハザード比：1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78）〕。このセマグルチドの投与でみられたリスクの増加（プラセボとの比較）が認められたのは、主に糖尿病網膜症の既往歴があり（発現した被験者の 83.5%）、糖尿病罹病期間が長く（平均：17.53 年）、ベースライン時の HbA1c が高値（平均：9.37%）の被験者、ならびにベースライン時にインスリンの投与を受けていた被験者（発現した被験者の 75.9%）であった。糖尿病網膜症の既往歴のない被験者では、群間差は認められず、2 年間の試験期間全体を通して糖尿病網膜症に関連する合併症の発現リスクは低かった。糖尿病網膜症に関連する合併症と確定された事象の大部分は、定期的な眼科検査に基づくものであり、症状がみられないものが多かった。群差は試験初期から試験期間を通じて認められた。セマグルチドの投与でもみられる血糖コントロールの急激な改善が、糖尿病網膜症の悪化を引き起こす可能性が示唆されている^{9,72,101,102}。媒介分析から、このセマグルチドの影響の大部分は投与後 16 週における HbA1c の低下により説明され、初期における血糖値の急激な低下がこの影響を引き起こす要因であることが示唆された。血糖コントロールの急激な改善により、一時的に糖尿病網膜症が悪化する可能性があることが知られている。糖尿病網膜症悪化のリスクの高い患者では、定期的な眼検査及びその後の治療（必要な場合）により、そのリスクを低減することができる。糖尿病治療における糖尿病網膜症に対する一般的な配慮をセマグルチドの投与にも適用し、添付文書の「重要な基本的注意」には糖尿病網膜症に関する適切な注意事項を含めることとする。糖尿病網膜症は重要な特定されたリスクとし、通常及び追加の医薬品安全性監視活動により調査する予定である。

SU 又はインスリンとの併用時の低血糖

セマグルチド及び GLP-1 受容体作動薬のグルコース濃度依存的な作用と一致して、低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は低かった。重大な低血糖は、インスリン及び SU でよく知られたリスクである¹⁵⁸。日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験において、セマグルチドと SU 又はインスリンとの併用療法では、セマグルチドの他の治療法と比較して重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現が多い傾向がみられた。また、第 3 相試験プログラム全体でも、セマグルチドと SU 又はインスリンとの併用時に低血糖の発現の頻度が高くなる傾向がみられた。そのため、添付文書では、

セマグルチドと SU 又はインスリンを併用する場合は、これらの薬剤の減量を検討すること、としている。SU 又はインスリンとの併用療法における低血糖のリスクはよく知られており、他の GLP-1 受容体作動薬におけるリスクと同様である。

胆石症

日本人被験者が参加した 3623 試験及び 4091 試験では、「胆石症」について、その発現件数は少なかったものの（各群 5 件以下）、対照薬と比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で多い傾向がみられた。第 3 相試験プログラム全体において、「胆石症」を発現する絶対リスクは低かったが、対照薬と比較してセマグルチドでより高頻度に報告された。重篤な有害事象として報告された「胆石症」は少なく、また、これらの事象が、複数の GLP-1 受容体作動薬において報告されているような¹⁵⁹、急激かつ大きな体重減少に起因することは示唆されなかった。なお、日本人被験者において、因果関係が否定されない「胆石症」は報告されなかった。報告された「胆石症」は、胆嚢炎や膵炎といった合併症のリスクの増加には繋がらなかった。胆石症は重要な潜在的リスクとし、通常及び追加の医薬品安全性監視活動により調査する予定である。

急性膵炎

イベント判定委員会により確定された膵炎は、日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験のうち、3626 試験で数件のみ報告され（各群 5 件以下）、4 試験（3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では認められなかった。また、CVOT（長期投与、プラセボ対照）では、急性膵炎（イベント判定委員会により確定された事象）の発現状況に群間で違いはなく、さらに、第 3a 相試験併合データでは、セマグルチドの投与と膵炎の発現時期との関連は示されなかった。これらの結果からも、膵炎の安全性に関する懸念は認められなかった。しかしながら、膵炎はその重篤性から個々の患者に対する影響が大きく、市販の GLP-1 受容体作動薬に共通する注意事項でもあるため、急性膵炎を重要な潜在的リスクとした。患者に対して膵炎の特徴的症状を知らせ、膵炎が疑われる場合にはセマグルチドの投与を中止するよう説明するため、セマグルチドの添付文書の「重要な基本的注意」には膵炎に関する適切な記載を含める。また、膵炎の既往歴がある患者での検討は行っていないため、そのような患者にセマグルチドを使用する際には注意が必要である。セマグルチドの投与における膵癌の発現の頻度は低く、セマグルチドと対照薬との間に違いはみられなかった。また、セマグルチドの投与でみられた急性膵炎の徴候及び症状を伴わないリパーゼ及びアミラーゼの増加は、その後の急性膵炎の発現を示唆するものではないため、安全性上の懸念とはならないと考える。

甲状腺髄様癌

非臨床データに基づき、ならびに転帰が重篤となる可能性や患者個人及び社会全体の健康に与える影響を考慮し、他の GLP-1 受容体作動薬と同様、甲状腺髄様癌はセマグルチドの重要な潜在的リスクとした。セマグルチドの開発プログラムにおいて、セマグルチドを投与した被験者で甲状腺髄様癌は

報告されなかった。他の持続性 GLP-1 受容体作動薬と同様、ラットを用いたがん原性試験でみられたセマグルチドの影響は、サルを用いた毒性試験又はヒトの臨床試験では認められていない。ノボ ノルディスク社は、他の持続性 GLP-1 受容体作動薬と同様、甲状腺に関するセマグルチドの安全性の監視活動を行う予定である。甲状腺髄様癌は重要な潜在的リスクとし、通常及び追加の医薬品安全性監視活動により調査する予定である。

免疫原性

アレルギー反応のリスクは、皮下投与のタンパク製剤及びペプチド製剤でよく知られている。アナフィラキシー反応は、迅速に適切な治療を行わないと死に至る特に重要な事象であるため、重要な潜在的リスクとする。日本人被験者が参加した臨床試験では、セマグルチドの投与においてアナフィラキシー反応は報告されていない。

セマグルチドに対する免疫原性反応は認められなかった。日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験では、抗セマグルチド抗体陽性となった被験者は少なく（各試験 0～11 例）、アレルギー反応、免疫複合体病又は注射部位反応に関連する有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 件未満）。CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、抗セマグルチド抗体を発現した被験者の割合は低く（1～2%）、中和抗体及び IgE 抗体は認められなかった。また、アレルギー反応（4～6%）及び注射部位反応（～1%）を発現した被験者の割合は低く、これらの事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。全身性アレルギー反応は、GLP-1 受容体作動薬を含むすべてのタンパク製剤に関連するリスクである。セマグルチドの投与によるリスク増加は示唆されなかったが、転帰が重篤となる可能性や患者個人に与える影響を考慮し、全身性アレルギー反応は、セマグルチドの投与で起こりうる副作用と考えている。

脈拍数増加

日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験、CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、GLP-1 受容体作動薬と同様に、セマグルチドの投与により持続的な安静時脈拍数の増加がみられた。セマグルチドの開発プログラムでは、脈拍数増加による重大な臨床症状（狭心症、心不全、動悸、MACE 又は投与の中止に至った頻脈）は認められず、セマグルチドによる脈拍数増加と心血管リスク増加との関連は示唆されなかった。

2 型糖尿病の治療におけるセマグルチドのリスク

セマグルチドの安全性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと概ね一致していた。セマグルチドの投与で認められた胃腸障害の有害事象（投与の中止に至った事象を含む）及び脈拍数の変化は、他の GLP-1 受容体作動薬で認められているものと同様であった。

定期的な眼底検査及びイベント判定委員会による糖尿病網膜症の判定を実施した CVOT では、糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者において、糖尿病網膜症に関連する合併症の発現リスクの増加が認

められた。エキセナチドを投与した少数例の報告もあるように¹⁶⁰、投与初期の血糖コントロールの急激な改善が、糖尿病網膜症に関連する合併症を引き起こした可能性あると考えられた。このメカニズムはインスリン治療でよく知られており^{72,102}、添付文書にも反映されている。糖尿病網膜症に関連する適切な注意事項は、インスリン製剤の添付文書の「重要な基本的注意」に含まれている¹⁶¹。

グルコース濃度依存的な作用を有する製剤で期待されたとおり、セマグルチドによる低血糖の発現は少なかった。1日1回投与の GLP-1 受容体作動薬¹⁶²と同様、セマグルチドの SU 又はインスリンとの併用療法では、セマグルチドの他の治療法と比較して低血糖の発現が多い傾向がみられた。

概して、ヒトのアミノ酸配列からなる他の GLP-1 受容体作動薬と同様、セマグルチドの開発プログラムでは、セマグルチドの投与による免疫原性に関連する事象及び注射部位反応の発現は少なかった。また、セマグルチドの投与における抗セマグルチド抗体の発現リスクも低かった。セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。抗セマグルチド抗体に起因するセマグルチドの曝露量、HbA1c、又はセマグルチドの安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。また、セマグルチド抗体陽性であった被験者において、抗体陽性と免疫原性に関連する有害事象の発現との関連は示されなかった。これらの結果は、高抗体価による効果の減弱がみられる（HbA1c の低下量により評価）他の GLP-1 受容体作動薬〔持続性エキセナチド（ビデュリオン）、バイエッタ及びリキスミア〕とは異なる結果であった。

リスク管理計画

安全性監視活動及びリスク最小化活動の計画は、セマグルチドの医薬品リスク管理計画（Module 1.11）に詳述する。セマグルチドの副作用の多くは、GLP-1 受容体作動薬でよくみられるクラス効果と一致していた。セマグルチドの重要な特定されたリスクは、[REDACTED]とした。重要な潜在的リスクは、[REDACTED]とした。[REDACTED]について、長期使用に関する特定使用成績調査を含む通常及び追加の医薬品安全性監視活動により調査する予定である（詳細は、Module 1、医薬品リスク管理計画を参照）。

要約すると、セマグルチドは、その安全性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、重要な特定されたリスク（[REDACTED]）は少なく、また、抗体産生及び過敏症の発現リスクが低い。このことから、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与は、2 型糖尿病患者において、メディカルニーズを満たす週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬の選択肢の 1 つになると考えられる。

2.5.8.4 ベネフィットとリスクに関する評価

結論として、日本人被験者が参加した 5 つのセマグルチドの第 3a 相臨床試験から得られたデータから、糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの単独療法及びその他の 2 型糖尿病患者における他の糖尿病治療薬との併用療法のいずれにおいても、血糖コントロールの有意な改善及びその維持、ならびに臨床的に意味のある体重減少及びその維持が示された。セマグルチドによる心血管リスクの上昇はみられなかった。セマグルチドの安全性プロファイルの概要は、十分に確立されている GLP-1 受動体作動薬の安全性プロファイルと一致していた。ノボ ノルディスク社は、セマグルチドのリスクとベネフィットに関する現在の知見から、セマグルチドのリスクとベネフィットのバランスは明らかに良好であると評価した。したがって、セマグルチドは、患者及び医師の双方に対して 2 型糖尿病治療に対して、安全性、有効性、利便性といった様々な面で有益で新たな選択肢を提供できると考える。

参考文献

- [1](#) 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂; 2016.
- [2](#) Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Dec;66 Suppl 1:S37-43.
- [3](#) Møller JB, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Overgaard RV, Lynge J et al. Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians. *Diabetes Care*. 2014;37(3):796-804.
- [4](#) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:1789–1796.
- [5](#) Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care*. 1997 Oct;20(10):1562-8.
- [6](#) 厚生労働省健康局. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2014 年 12 月.
- [7](#) 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南江堂; 2013.
- [8](#) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
- [9](#) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2):103-117.
- [10](#) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590):829-840.
- [11](#) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405-412.
- [12](#) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
- [13](#) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.
- [14](#) 吉池信男ら. Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連: 多施設共同研究による疫学的検討. *肥満研究* 2000; 6(1), 4-17
- [15](#) 日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 6 版. 診断と治療社 2014

- ¹⁶ JDDM.jp [homepage on the internet]. Tokyo: 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) ; 2009 [updated 1 Sep 2015 ; cited 9 Dec 2016] Available from <http://jddm.jp/index.html>
- ¹⁷ Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:164.
- ¹⁸ Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2010;41(2):203-9.
- ¹⁹ Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, Framingham Offspring S. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1845-50.
- ²⁰ Food and Drug Administration C. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Trial Type 2 Diabetes. Dec 2008.
- ²¹ Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016.
- ²² Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515-20.
- ²³ van Can JG, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):784-93.
- ²⁴ Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011. 2011;13(2):144-9.
- ²⁵ Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15(6):e22-33.
- ²⁶ Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(2):231-41.
- ²⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):140-9.
- ²⁸ Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 11 September 2014

- ²⁹ Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al., 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763–2773
- ³⁰ Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103–112
- ³¹ 坂口一彦. ADA/EASD 2015 ポジションステートメント改訂に伴う GLP-1 受容体作動薬の新たな位置付けとその有用性について考える. *Pharma Medica* 2015;4:101-4.
- ³² International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E1. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions, Step 4 Version. 27 Oct 1994.
- ³³ 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添）
- ³⁴ 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ³⁵ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs, Step 4 Version. 12 May 2005.
- ³⁶ American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S8-S16.
- ³⁷ WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland. 2006.
- ³⁸ Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. *Ann Intern Med*. 2014;160(8):517-25.
- ³⁹ Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Nov 23.
- ⁴⁰ Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M, Jacobsen LV, Kageyama S. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the once-daily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jun;46(6):273-9.
- ⁴¹ Cho YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. *J Diabetes Investig*. 2015 Sep;6(5):495-507.
- ⁴² Yabe D, Kuroe A, Lee S, et al. Little enhancement of meal-induced glucagon-like peptide 1 secretion in Japanese: comparison of type 2 diabetes patients and healthy controls. *J Diabetes Invest* 2010; 1: 56–59.
- ⁴³ Lee S, Yabe D, Nohtomi K, et al. Intact glucagon-like peptide-1 levels are not decreased in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010; 57: 119–126.

- [44](#) 医薬品の臨床試験の実施の基準：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年厚生省令第 28 号（平成 9 年 3 月 27 日）
- [45](#) 生物学的同等性試験のガイドライン〔後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付、医薬審第 487 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）〕
- [46](#) Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. July 21, 2016.
- [47](#) European Medicines Agency. Guideline on the the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.
- [48](#) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. 1999.
- [49](#) EMEA, CHMP. Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. 2/6/2007 2007.
- [50](#) Hu C, Zhou H. An improved approach for confirmatory phase III population pharmacokinetic analysis. J Clin Pharmacol. 2008;48(7):812-22.
- [51](#) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 1998.
- [52](#) FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 2003.
- [53](#) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 2004.
- [54](#) EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.
- [55](#) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis and recommendations for dosing and labelling. Nov 1999.
- [56](#) U.S., Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. Draft Guidanec. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). September. 2006.
- [57](#) FDA Guidance for Industry - Drug Interaction Studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance. 2012.
- [58](#) European Medicines Agency. EMA – Guideline on the Investigation of Drug Interactions. London, 2012. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2012.

- ⁵⁹ U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 5/12/2005 2005.
- ⁶⁰ Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(11):1353-62.
- ⁶¹ Darpo B, Sager P, MacConell L, Cirincione B, Mitchell M, Han J, et al. Exenatide at therapeutic and supratherapeutic concentrations does not prolong the QTc interval in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):979-89.
- ⁶² Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3717-23.
- ⁶³ Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4053-9.
- ⁶⁴ Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes*. 2010;59(7):1765-70.
- ⁶⁵ Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gisbert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem*. 2005;92(4):798-806.
- ⁶⁶ Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage*. 2007;35(2):511-7.
- ⁶⁷ Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(3):453-67.
- ⁶⁸ Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, et al. Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. *Obes Res*. 2005;13(7):1232-7.
- ⁶⁹ Nicholson MJ, Holton J, Bradley AP, Beatty PC, Campbell IT. The performance of a variable-flow indirect calorimeter. *Physiol Meas*. 1996;17(1):43-55.
- ⁷⁰ International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 4 Version. 24 Jun 1993.
- ⁷¹ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Step 4 Version. 11 Aug 1998.

- [72](#) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- [73](#) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). Adoption by CHMP. 14 May 2012.
- [74](#) Hung HM, Wang SJ. Multiple testing of noninferiority hypotheses in active controlled trials. *J Biopharm Stat*. 2004;14(2):327-35.
- [75](#) European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medical Products (CPMP): Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/EWP/482/99). 2000.
- [76](#) National Academy of Sciences (NAS). The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. Washington D.C.: The National Academies Press. 2010.
- [77](#) Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, *Statistics in Medicine*, DOI: 10.1002/sim.2855. *Stat Med*. 2008;27(3):333-42.
- [78](#) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care*. 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.
- [79](#) Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
- [80](#) Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;129(25 Supplement 2):S102-40.
- [81](#) Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S4-5.
- [82](#) Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (*Macaca mulatta*) brain. *Endocrinology*. 2015;156(1):255-67.
- [83](#) Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1744-66.
- [84](#) Mancina G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122(8):847-9.

- [85](#) Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-9.
- [86](#) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:Suppl.1: S13-S22.
- [87](#) Victoza (liraglutide) US prescribing information, 22 April 2016.
- [88](#) Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-57.
- [89](#) Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2234-43.
- [90](#) Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26-37.
- [91](#) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
- [92](#) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
- [93](#) Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. *Pharm Stat*. 2011;10(1):3-7.
- [94](#) Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1065-74.
- [95](#) Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473-81.
- [96](#) Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
- [97](#) Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26(3):268-78.

- ⁹⁸ Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):84-90.
- ⁹⁹ Eli Lilly. Trulicity[®] (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). 09 Mar 2015.
- ¹⁰⁰ The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089-100.
- ¹⁰¹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874-86.
- ¹⁰² Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6471):811-5.
- ¹⁰³ 糖尿病治療のエッセンス 2017 年版. 日本糖尿病対策推進会議.
- ¹⁰⁴ Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32(5):834-8.
- ¹⁰⁵ Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2010;12(9):766-71.
- ¹⁰⁶ Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2011;13(6):559-66.
- ¹⁰⁷ Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2349-54.
- ¹⁰⁸ Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2580-5.
- ¹⁰⁹ Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-7.
- ¹¹⁰ Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
- ¹¹¹ Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.

- [112](#) Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381(9861):117-24.
- [113](#) Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2016.
- [114](#) Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, Russo GT, Smits M, Cutroneo PM, et al. Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):116-8.
- [115](#) Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluations. 01 Jul 2009.
- [116](#) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(4):207-21.
- [117](#) Hicks BM, Yin H, Yu OH, Pollak MN, Platt RW, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ*. 2016;355:i5340
- [118](#) Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2007;121(4):856-62.
- [119](#) El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(3):369-80.
- [120](#) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1679-87.
- [121](#) Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2006;49(12):2819-23.
- [122](#) Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-74.
- [123](#) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2076-83.
- [124](#) Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S245-52. doi: 10.2337/dcS13-2004.
- [125](#) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Bydureon® (exenatide), US Prescribing Information (PI). 24 Sep 2015.
- [126](#) Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 04 May 2016.

- [127](#) Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes*. 2013;62(10):3316-23.
- [128](#) Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology*. 2014;155(4):1280-90.
- [129](#) Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia*. 2012;55(4):948-58.
- [130](#) Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937-48.
- [131](#) Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*. 2008;24(2):87-92.
- [132](#) Kalra S, Kalra B, Kumar S, Sharma A. Managing insulin resistance: role of liraglutide. *Clin Pharmacol*. 2010;2:131-4.
- [133](#) Edwards KL, Minze MG. Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evid*. 2015;10:11-21.
- [134](#) Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009;121(5):94-107.
- [135](#) Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76.
- [136](#) Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):252-8.
- [137](#) Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*. 2016;59(2):266-74.
- [138](#) Kaku K, Kiyosue A, Ono Y, Shiraiwa T, Kaneko S, Nishijima K, et al. Liraglutide is effective and well tolerated in combination with an oral antidiabetic drug in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 52-week, open-label, parallel-group trial. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):76-84.
- [139](#) Onishi Y, Koshiyama H, Imaoka T, Haber H, Scism-Bacon J, Boardman MK. Safety of exenatide once weekly for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2013;4(2):182-9.

- [140](#) Okuda I, Wilson TH, Yue L, Nakajima H, Carr MC, Tsuboi M, et al. Albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, improves glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes over 1 year when added to single oral antidiabetic drugs. *Curr Med Res Opin.* 2016;1-8.
- [141](#) Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):249-57.
- [142](#) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
- [143](#) Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J.* 2006;82(966):280-4.
- [144](#) Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ.* 2011;20(10):647-54.
- [145](#) Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
- [146](#) Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D, Consortium R. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):2055-64.
- [147](#) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(5):383-93.
- [148](#) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53, Erratum 1999; 354: 602.
- [149](#) Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(3):205-18.
- [150](#) Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuys PA, Bouter LM, et al. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19(3):204-10.
- [151](#) Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3080-6.

- [152](#) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43.
- [153](#) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
- [154](#) Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):62-9.
- [155](#) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(4):761-2.
- [156](#) 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 2015.
- [157](#) Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-32.
- [158](#) UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
- [159](#) Novo Nordisk A/S. Saxenda[®] (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 27 Mar 2015.
- [160](#) Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Varughese GI. The impact of improved glycaemic control with GLP-1 receptor agonist therapy on diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):e37-9.
- [161](#) Novo Nordisk A/S. Tresiba[®] (insulin degludec), JP Prescribing Information (PI), Chu Package Insert, version 4. Sep 2016.
- [162](#) Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K. Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with sulfonylurea safely improves blood glucose measures vs sulfonylurea monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of a 52-week, randomized, multicenter trial. *J Diabetes Investig*. 2011; 2(4): 280-286.