

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	3
表目次	3
略語及び定義一覧	4
2.7.1.1 背景及び概観	5
2.7.1.1.1 製剤開発	5
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性を検討する試験の根拠及び全般的なアプローチ	6
2.7.1.1.2.1 臨床開発プログラムの概要	6
2.7.1.1.2.2 バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性試験	7
2.7.1.1.3 測定法	10
2.7.1.1.3.1 血漿中セマグルチド濃度の測定	10
2.7.1.1.3.1.1 測定法の変更	14
2.7.1.1.3.2 抗セマグルチド抗体の測定	14
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	18
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ	18
2.7.1.3.1.1 その他の投与経路	18
2.7.1.3.2 異なる製造工程間の生物学的同等性	18
2.7.1.3.3 セマグルチド濃度が異なる製剤間の同等性	19
参考文献	21
2.7.1.4 付録	
2.7.1.4.1 生物学的同等性、バイオアベイラビリティ及び同等性試験の叙述	
2.7.1.4.2 セマグルチドバイオアナリシスのバイオアナリティカルレポート	

図目次

	ページ
図 2.7.1.1-1 臨床試験の概要	7

表目次

	ページ
表 2.7.1.1-1 セマグルチド製剤の組成	6
表 2.7.1.1-2 臨床試験とセマグルチド治験用製剤	9
表 2.7.1.1-3 測定法	12
表 2.7.1.3-1 健康被験者におけるセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ - 3687 試験	18
表 2.7.1.3-2 健康被験者における異なる製造工程間の生物学的同等性	19
表 2.7.1.3-3 健康被験者における製剤濃度の間の同等性	20

略語及び定義一覧

AUC _{0-inf}	:	area under the curve from zero to infinity (投与後 0 時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積)
AUC _{0-last}	:	area under the curve from zero to last quantifiable concentration (投与後 0 時間から最後に定量可能であった時点までの濃度 - 時間曲線下面積)
BHK	:	Baby Hamster Kidney (仔ハムスター腎臓)
C _{max}	:	maximum concentration (最高血中濃度)
CI	:	confidence interval (信頼区間)
CFR	:	United States Code of Federal Regulation (連邦規則集)
EDTA	:	ethylenediaminetetraacetic acid (エチレンジアミン四酢酸)
EMA	:	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FDA	:	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GIAE	:	gastrointestinal adverse event (胃腸障害の有害事象)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
IgE	:	immunoglobulin E (免疫グロブリン E)
ISR	:	incurred sample reanalysis (分析済みサンプルの再分析)
i.v.	:	intravenous(ly) [静脈内投与]
LC-MS/MS	:	Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Detection (液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法)
LLOQ	:	lower limit of quantification (定量下限値)
LOCI	:	luminescent oxygen channeling immunoassay (蛍光酸素チャンネルング免疫測定法)
OW	:	once weekly (週 1 回)
PK	:	pharmacokinetic(s) (薬物動態)
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
PEG	:	poly ethylene glycol (ポリエチレングリコール)
QC	:	quality control (品質管理)
q.s.	:	quantum satis (amount as needed) [適量 (必要量)]
RIA	:	radioimmunoassay (放射免疫測定)
RLU	:	Relative Luminescence Units (相対発光量)
s.c.	:	subcutaneous(ly) [皮下投与]

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発

セマグルチド製剤は、無色又はほぼ無色な皮下注射用溶液であり、ペン型注入器と一体化した週 1 回投与用の使い捨てプレフィルド製剤として提供される。

臨床開発プログラム中、セマグルチドの製剤処方に変更はなかったため、すべての臨床試験において同一処方の注射用製剤が用いられた。しかし、臨床開発プログラム中に製剤のセマグルチド濃度が変更された。加えて、臨床開発プログラム中に原薬の製造工程が「XXXXXXXXXX」から「組換え」へと変更された。製剤開発の目的は、患者の利便性のために製品の有効期間を 2～8°C に保存するときに 36 ヶ月まで、使用時では 30°C 以下で 8 週間までとすることであった。

臨床開発プログラムにおいて使用された濃度の異なる製剤の概要を[表 2.7.1.1-1](#)に示す。製剤開発過程の詳細については、Module 3.2.P.2.2 製剤を参照のこと。

セマグルチド濃度が 1 mg/mL、1.34 mg/mL（市販用製剤）、3 mg/mL 及び 10 mg/mL の注射用製剤が製造された。大部分の試験ではセマグルチド濃度 1.34 mg/mL の製剤が用いられたが、いくつかの初期の臨床薬理試験及び第 2 相用量設定試験ではセマグルチド濃度 1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL 製剤が用いられた。第 3a 相試験では、セマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤のみが用いられた（[表 2.7.1.1-2](#)）。

XXXXXXXXXXした原薬は、初期の臨床薬理試験及び第 2 相試験で使用された製剤で用いられた。組換え技術で製造した原薬は、第 3a 相試験及び第 3a 相試験と並行して実施した臨床薬理試験で使用された製剤に用いられた（[表 2.7.1.1-2](#)）。

第 3a 相試験のためのロットは、いずれも 100 L のバッチサイズで生産された。臨床薬理試験及び第 2 相試験のロットは、小規模のバッチサイズで生産された。各ロットのバッチサイズの概要は[表 2.7.1.1-1](#)を参照のこと。

表 2.7.1.1-1 セマグルチド製剤の組成

Name of ingredients		Quantity per mL used in formulation			
Semaglutide	1.0 mg	3.0 mg	10 mg	1.34 mg	
Disodium phosphate dihydrate	1.42 mg	1.42 mg	1.42 mg	1.42 mg	
Propylene glycol	14.0 mg	14.0 mg	14.0 mg	14.0 mg	
Phenol	5.50 mg ^a	5.50 mg ^a	5.50 mg ^a	5.50 mg ^a	
Hydrochloric acid	q.s. ^b	q.s. ^b	q.s. ^b	q.s. ^b	
Sodium hydroxide	q.s. ^b	q.s. ^b	q.s. ^b	q.s. ^b	
Water for injection	To make 1.00 mL	To make 1.00 mL	To make 1.00 mL	To make 1.00 mL	
Relevant information to drug product formulation					
pH	7.4	7.4	7.4	7.4	
Drug product batch size	0.04 L	3.5 L	2.0 L	3.0 L	
	2.0 L	5.5 L	2.75 L	100 L	
	2.4 L	9.4 L	5.5 L		
	5.5 L		6.5 L		
	7.0 L				
Packing size and device	1.5 mL cartridge in Nordipen [®] or NovoPen [®] 4	1.5 mL cartridge in Nordipen [®] or NovoPen [®] 4	1.5 mL cartridge in Nordipen [®] or NovoPen [®] 4	1.5 mL cartridge in PDS290 Pen-injector	

Notes: Grey shading denotes proposed commercial product of semaglutide (product to be marketed); a An overage of 2 % phenol is added to compensate for loss during manufacturing; b To reach pH 7.4.

Abbreviation: q.s.; quantum satis (amount as needed)

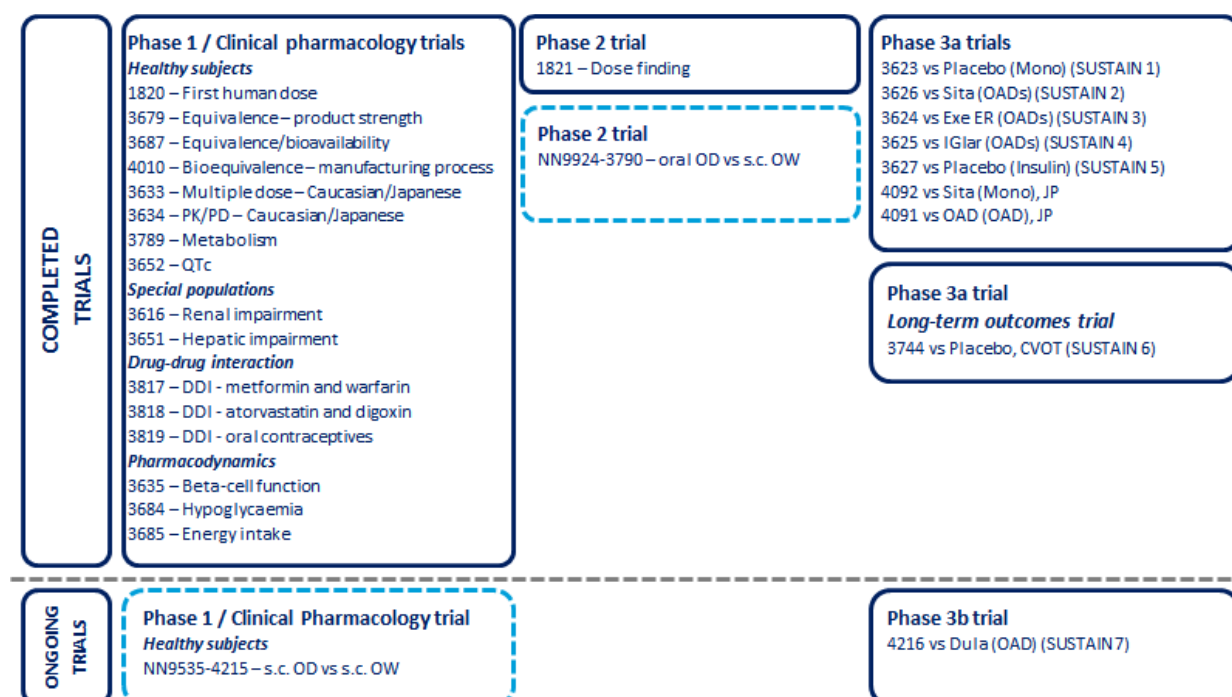
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性を検討する試験の根拠及び全般的なアプローチ

2.7.1.1.2.1 臨床開発プログラムの概要

セマグルチド週 1 回皮下投与の臨床開発プログラムに含まれた臨床試験及び補足的なデータを得た臨床試験の概要を [図 2.7.1.1-1](#) に示す。

セマグルチド週 1 回皮下投与の臨床開発プログラムの臨床試験で使用されたセマグルチド製剤の濃度について、その概要を [表 2.7.1.1-2](#) に示す。

セマグルチド（週 1 回皮下投与）を用いた臨床試験は、プロジェクト名（NN9535）及び 4 桁の固有番号で識別される（例：NN9535-1820）。本 Module では、臨床試験は 4 桁の固有番号（XXXX）を用いて「XXXX 試験」と表記する（例：1820 試験）。



Notes: Semaglutide s.c. OW trials (solid dark blue); Supportive data trials comparing different administration routes and dosing intervals of semaglutide (dashed light blue). For the phase 3a trials, background anti-hyperglycaemic treatments are indicated in parentheses.

Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; DDI: drug-drug interaction; Dula: dulaglutide; Exe ER: exenatide extended release; IGlir: 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 2.7.1.1-1 臨床試験の概要

2.7.1.1.2.2 バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性試験

計 3 つの臨床薬理試験が実施され、バイオアベイラビリティの検討 (3687 試験)、濃度が異なる製剤間の同等性の検討 [総曝露量が事前に規定した範囲に含まれるかどうかの検討 (3679 試験及び 3687 試験)] 及び 2 つの異なる製造工程で製造された製剤間の生物学的同等性の評価 (4010 試験) が行われた。3 試験は、いずれも健康被験者を対象とした、無作為割り付け、二重盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。4010 試験は、米国食品医薬品局 (FDA)¹、欧州医薬品庁 (EMA)² 及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)³ のガイドラインにおいて生物学的同等性試験に対して一般的に認められている原則に従って計画及び実施された。3679 試験及び 3687 試験では、不完備型クロスオーバーデザインが採用された。すなわち各被験者は、評価すべき濃度が異なる 3 つの製剤 (1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL) のうち 2 つの製剤の投与を受けた。セマグルチドの半減期は長く、各被験者の参加期間が長期にわたることから完備型クロスオーバーデザインは選択されなかった。バイオアベイラビリティ (皮下投与及び静脈内投与の比較) の検討においては、完備型クロスオーバー法が用いられた (3687 試験)。詳細は、付録 2.7.1.4.1 を参照のこと。

臨床開発プログラムで使用された、濃度が異なる 4 つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、1.34 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の違いを検討する目的で、3679 試験及び 3687 試験において濃度が異なる 3 つの製剤間（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の同等性が評価された（[表 2.7.1.1-2](#)）。セマグルチド濃度が 1.34 mg/mL の製剤（市販用製剤）は、すべての第 3a 相試験及び開発後期に実施した臨床薬理試験で使用された。セマグルチド濃度 1.34 mg/mL は 3679 試験及び 3687 試験で検討された濃度範囲（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）に含まれる。

3679 試験は、異なる濃度のセマグルチド製剤間の同等性が最初に評価された試験であった。本試験では、血漿中セマグルチド濃度はバリデーションされた蛍光酸素チャンネル免疫測定法（LOCI 法）を用いて分析された。その後、この測定法はマトリックス効果（血漿）の影響を受けることが判明し、血漿中セマグルチド濃度の測定値が影響を受けた可能性があることが判明した（[2.7.1.1.3.1.1](#)を参照）。このため、3679 試験から得られた結果を確認するため、マトリックス効果に対する感受性が低い、バリデーションされた液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いて 3687 試験を実施した。また、3687 試験ではセマグルチド皮下投与とセマグルチド静脈内投与を行い、絶対的バイオアベイラビリティが検討された。

セマグルチド原薬の製造工程は、第 2 相試験（1821 試験）の後に「XXXXXXXXXX」から「組換え」に変更された（[表 2.7.1.1-2](#)）。このため、4010 試験では、この 2 つの異なる製造工程で製造されたセマグルチド（皮下投与）製剤間で生物学的同等性が評価された。

3 つの臨床試験（3679 試験、3687 試験及び 4010 試験）では、エンドポイントを対数変換し、正規線形モデルを用いて解析した。ガイドライン²に従って、4010 試験のモデルには製剤、時期、投与順序及び投与順序内の被験者を固定効果として含めた。不完備型クロスオーバー試験（3679 試験及び 3687 試験）では、製剤及び時期を固定効果ならびに被験者間情報を考慮するために被験者を変量効果として含めたモデルにより、濃度が異なる製剤間の比較を行った。3687 試験のバイオアベイラビリティの評価では、エンドポイントを解析前に用量で補正した。モデルには投与、被験者及び時期を固定効果として含めた。

表 2.7.1.1-2 臨床試験とセマグルチド治験用製剤

Phase	Trial	Synthetic manufacturing process: Strength (mg/mL)				Recombinant manufacturing process: Strength (mg/mL)			
		1	3	10	1.34	1	3	10	1.34 ^a
Phase 1	1820 ^{b,c}	x		x					
	3679 ^b	x	x	x					
	4010				x				X
	3687					x	x	x	
	3633 ^b		x						
	3634								X
	3789 ^c								X
	3652								X
	3616			x					
	3651								X
	3817								X
	3818								X
	3819		x						
	3635								X
	3684								X
	3685								X
Phase 2	1821 ^{b,d}	x		x					
Phase 3a	3623								X
	3626								X
	3624								X
	3625								X
	3627								X
	4092								X
	4091								X
	3744								X
Supportive data NN9924	3790 ^f								X

Notes: a Proposed commercial product of semaglutide (product to be marketed) b Semaglutide in plasma was analysed by LOCI assay in trials 1820, 1821, 3633 and 3679. In the remaining trials, LC-MS/MS was used; c 1 mg/mL used for the lower doses (0.625, 1.25, 2.5, 5 µg/kg) and 10 mg/mL for the higher doses (5, 10, 15 and 20 µg/kg). Both 1 and 10 mg/mL was used for 5 µg/kg, depending on body weight; d 1 mg/mL used for 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg and 10 mg/mL used for 0.8 mg or 1.6 mg; e The final trial product (1.0 mg [3H]-semaglutide/mL/up to 1000 µCi/mL) was manufactured at the trial site by the CRO by mixing semaglutide 1.34 mg/mL, [3H]-semaglutide drug substance and semaglutide placebo; f an oral formulation of semaglutide is currently under investigation. Therefore the relative bioavailability of oral versus s.c. administration of semaglutide was investigated in subjects with type 2 diabetes in trial NN9924-3790. However, this route of administration is not part of the current application, and therefore not reported here.

2.7.1.1.3 測定法

2.7.1.1.3.1 血漿中セマグルチド濃度の測定

臨床開発プログラムの初期において、血漿中セマグルチド濃度は LOCI 法により測定された（1820 試験、1821 試験、3633 試験及び 3679 試験）。その後、測定法は LC-MS/MS 法に変更された（[表 2.7.1.1-2](#)）。いずれの測定法も、総セマグルチド濃度を測定した。尿中セマグルチド濃度は LC-MS/MS 法により測定された。

LOCI 法及び LC-MS/MS 法は、いずれも関連する現行のガイドライン^{4,5,6,7,8}及び推奨^{4,5,6,7,8}に従い、正確度、精度、選択性、感度、再現性及び安定性についてバリデーションされた（[表 2.7.1.1-3](#)）。分析済みサンプルの再分析（ISR）が概ね臨床試験を通じて実施された。当初、血漿を用いた LC-MS/MS 法がバリデーションされたとき、定量下限値（LLOQ）は 1.94 nmol/L であった。薬物動態評価を行うためにさらなる測定感度が必要とされたため、測定法は最適化され、LLOQ はより低い 0.729 nmol/L で再度バリデーションされた。

同じ測定法（LOCI 法及び LC-MS/MS 法）が、非臨床試験にも使用された（Module 2.6.4.2.6.4.2 を参照のこと）。

LOCI 法

血漿中セマグルチド濃度は、ノボ ノルディスク社が開発し、バリデーションした LOCI 法を用いた測定法により測定された。LOCI 法は、ユウロピウムでコートされたアクセプタービーズ及びストレプトアビジンでコートされたドナービーズの 2 種類のビーズの近接に基づく、ホモジニアスな近接アッセイである。セマグルチドに対する特異的な抗体（GLPb-7F1）をアクセプタービーズに結合することにより、特異性を持った試薬とした。ストレプトアビジンでコートされたドナービーズは非特異的である。セマグルチドに対するビオチン化抗体（GLP162-3F15）が、免疫反応によるサンドイッチ形成のために加えられた。レーザー励起により、ドナービーズにおいて一重項酸素が発生し、それによって化学発光シグナルがアクセプタービーズから放出される。この蛍光シグナルは Envision[®]リーダーで読み取られた。血漿試料、検量線用試料及び品質管理（QC）検体はエチレンジアミン四酢酸（EDTA）加血漿として採取又は調製され、2 回検査された。血漿検体の濃度は、weighted logistic fitting を用いて算出された。

LC-MS/MS 法

血漿中セマグルチド濃度は、血漿中タンパク質を沈殿させた後に LC-MS/MS（エレクトロスプレーイオン化、ポジティブ MRM モード、 m/z : 1029.5 $\rightarrow$ 136.3）を用いて測定された。本測定法の開発及びバリデーションは Celerion Switzerland AG で行われた。最も強力で選択的なイオンである 4 価の荷電分子イオン（ m/z : 1029.5）及びそのフラグメント（ m/z : 136.3）が、定量化のために選択された。セマグルチドの構造類似体（NNC0113-0000-0679）又は安定な標識類似体（NNC0113-0000-4168）が、測

定法の内部標準物質（それぞれ m/z : 1106.6 $\rightarrow$ 123.2、 m/z : 1033.5 $\rightarrow$ 136.3）として使用された。未知試料、検量線用試料及び QC 検体は、 K_3EDTA 加血漿として採取又は調製された。血漿検体の濃度は、**weighted linear regression fitting (1/x)**を用いて算出された。

尿中セマグルチド濃度は、血漿と同様の測定法を用いて LC-MS/MS により測定された。セマグルチドの採尿容器への非特異的結合を防ぐため、尿試料の調製において Triton™ X-100 が添加された（尿／1% Triton™ X-100 9/1 v/v）。本測定法の開発及びバリデーションは Celerion Switzerland AG で行われた。

表 2.7.1.1-3 測定法

Assay	Matrix	Parameter	Results	Cross-reference Study ID
LOCI	Plasma	Range	0.500 – 50.0 nmol/L	M 5.3.1.4, 207163
		Accuracy	81.4% – 114.1%	M 5.3.1.4, 207163
		Precision	4.1% – 4.8%	M 5.3.1.4, 207163
		Dilution	Dilution 1:2, 1:4, 1:16, 1:60, 1:150 and 1:600 within acceptance	M 5.3.1.4, 207163
		Sensitivity	LLOQ = 0.500 nmol/L	M 5.3.1.4, 207163
		Plasma Stability	24 hours at room temperature and at 4°C	M 5.3.1.4, 207163
		Freeze/thaw plasma stability	12 months at -20°C	M 5.3.1.4, 209082
		Freeze/thaw plasma stability	5 cycles	M 5.3.1.4, 207163
		Interference	Sensitive to haemolysis in samples	M 5.3.1.4, 207163
		ISR	Within acceptance. Samples from trial 1821	M 5.3.1.4, 208465
		ISR	Within acceptance. Samples from trial 3679	M 5.3.1.4, 209099
		ISR	Within acceptance. Samples from trial 3633	M 5.3.1.4, 209507
LC-MS/MS	Plasma	Range	1.94 – 194 nmol/L	M 5.3.1.4, AA91659
		Accuracy	93.6% – 119.6%	M 5.3.1.4, AA91659
		Precision	3.7% – 18.1%	M 5.3.1.4, AA91659
		Dilution	Dilution 1:20 within acceptance	M 5.3.1.4, AA91659
		Sensitivity	LLOQ = 1.94 nmol/L	M 5.3.1.4, AA91659
		Plasma Stability	24 hours at room temperature	M 5.3.1.4, AA91659
		Plasma Stability	582 days at -20°C	M 5.3.1.4, AA91659 and AA95112
		Plasma Stability	322 days at -80°C	M 5.3.1.4, AA95112
		Freeze/thaw plasma stability	3 cycles at -20°C and at -80°C	M 5.3.1.4, AA91659
		Whole blood stability	2 hours at room temperature	M 5.3.1.4, AA91659
		Interference	Minor impact of haemolysis at LLOQ NNC0113-0000-3363: None	M 5.3.1.4, AA91659
		ISR	Within acceptance in all trials	
LC-MS/MS	Plasma	Range	0.729 – 60.8 nmol/L	M 5.3.1.4, AA95860 and CA11388
		Accuracy ^a	85.2% – 96.5%	M 5.3.1.4, AA95860
			96.1% – 100.2%	M 5.3.1.4, CA11388
			90.0% – 107.7%	M 5.3.1.4, ZZ44775
		Precision ^a	2.7% – 15.3%	M 5.3.1.4, AA95860
			2.2% – 6.8%	M 5.3.1.4, CA11388
			2.9% – 12.5%	M 5.3.1.4, ZZ44775
		Dilution	Dilution 1:5 within acceptance	M 5.3.1.4, AA95860
		Sensitivity	LLOQ = 0.729 nmol/L	M 5.3.1.4, AA95860 and CA11388
		Plasma Stability	72 hours at room temperature	M 5.3.1.4, AA95860 and CA12337
		Plasma Stability	1021 days at -20°C	M 5.3.1.4, AA95860, CA11388 and CA17145
			351 days at -80°C	M 5.3.1.4, AA95860 and CA17145

Assay	Matrix	Parameter	Results	Cross-reference Study ID
LC-MS/MS	Urine ^b	Freeze/thaw plasma stability	7 cycles at -20°C 2 cycles at -80°C	M 5.3.1.4, AA95860 and CA17145 M 5.3.1.4, AA95860
		Whole blood stability	2 hours at room temperature	M 5.3.1.4, AA95860
		Interference	No impact of haemolysis NNC0113-0000-3363: No impact Atorvastatin: No impact Digoxin: No impact Metformin: No impact Warfarin: No impact Ethinylestradiol: No impact Levonorgestrel: No impact Paracetamol: No impact Acetylsalicylic acid: No impact	M 5.3.1.4, AA95860 and CA11388 M 5.3.1.4, AA95860 and CA11388 M 5.3.1.4, CA17145 M 5.3.1.4, CA17145 M 5.3.1.4, CA17145 and AA98749 M 5.3.1.4, CA17145 Trial 3819 (M5.3.3.4), Appendix 16.1.10 Trial 3819 (M5.3.3.4), Appendix 16.1.10 M 5.3.1.4, AA98749 M 5.3.1.4, AA98749
		ESRD patient plasma	No impact assay valid	M 5.3.1.4, CA17145
		ISR	Within acceptance in all trials	
		Range	0.729 – 60.8 nmol/L	M 5.3.1.4, CA11773
		Accuracy	99.0% – 105.0%	M 5.3.1.4, CA11773
		Precision	2.2% – 5.0%	M 5.3.1.4, CA11773
		Dilution integrity	Dilution 1:5 within acceptance	M 5.3.1.4, CA11773
		Sensitivity	LLOQ = 0.729 nmol/L	M 5.3.1.4, CA11773
		Urine Stability	24 hours at room temperature 225 days at -20°C 105 days at -80°C	M 5.3.1.4, CA11773 M 5.3.1.4, CA11773 M 5.3.1.4, CA17145
		Freeze/thaw plasma stability	3 cycles at -20°C 2 cycles at -80°C	M 5.3.1.4, CA11773 M 5.3.1.4, CA11773
		Interference	None	M 5.3.1.4, CA11773
		ISR	Not relevant ^c	

Notes: ^a Assay validated using analogue Internal Standard (AA95860), assay validated using stable labeled Internal Standard (CA11388) and assay validated using stable labeled Internal Standard and automatic sample preparation (ZZ44775); ^b Matrix defined as urine/1% Triton X-100 (9/1 v/v) (Assay range corresponds to 0.810 – 67.6 nmol/L in urine); ^c Semaglutide concentrations below assay LLOQ in all samples. ISR not carried out.

Abbreviations: LLOQ: Lower limit of quantification; ISR: Incurred Sample Reproducibility; ESRD: End Stage Renal Disease

セマグルチドバイオアナリシスの個々のバイオアナリティカルレポートは、Module 5.3 の個々の試験の治験総括報告書への参照先とともに付録 2.7.1.4.2 に一覧表示した。

2.7.1.1.3.1.1 測定法の変更

1820 試験（ヒト初回投与、単回投与）、1821 試験（第 2 相用量設定）、3633 試験（反復投与 - コーカシアン／日本人）及び 3679 試験（同等性 - 製剤濃度）におけるセマグルチドのバイオアナリシスは、LOCI 法により行った。その後、本測定法はマトリックス効果の影響を受けることが判明し、血漿中セマグルチド濃度の測定値が影響を受けた可能性があることが判明した。このため、セマグルチドのバイオアナリシスのための代替の測定法が LC-MS/MS 法に基づいて開発された。LC-MS/MS 法では、バリデーション時又は定期的なバイオアナリシスにおいてマトリックス効果は認められなかった。このため、その後の臨床薬理試験及び第 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。

3616 試験（腎機能障害）において検体は、LOCI 法及び LC-MS/MS 法の両方で分析された。この比較から得られた全体的な結論は以下のとおりであった。

- 血漿中セマグルチド濃度の測定値は、LOCI 法と比較して LC-MS/MS 法で高かった。この違いについては、検体中のセマグルチド濃度に依存した傾向がみられた。すなわち、高濃度よりも低濃度でより影響が認められた。血漿中セマグルチド濃度の測定値は、濃度範囲を通じて、LOCI 法と比較して LC-MS/MS 法で平均して 2 倍高かった。
- 時間曲線下面積（AUC）の被験者間変動は、LOCI 法（29～50%）と比較して LC-MS/MS（17～27%）法で小さかった。

平均セマグルチド曝露量は、LC-MS/MS 法により得られたデータと比較して LOCI 法により低く推定された可能性があった。特に薬物動態プロファイルの裾（tail）にみられるような低濃度でより大きな影響があったと考えられる。よって LOCI 法によるバイオアナリシスに基づく薬物動態の結果の解釈にあたっては注意が必要であり、これらのデータを LC-MS/MS 法によるバイオアナリシスのデータと直接比較すべきではない。

臨床開発プログラムでは、LOCI 法によるバイオアナリシスに基づく薬物動態の結果については、新たに臨床試験を実施し、LC-MS/MS 法によるバイオアナリシスに基づいて再評価した。このため、3634 試験及び 3687 試験（LC-MS/MS 法によるバイオアナリシス）で得られた薬物動態の結果をもって、それぞれ 3633 試験及び 3679 試験（LOCI 法によるバイオアナリシス）で得られた薬物動態の結果と差し替える。

2.7.1.1.3.2 抗セマグルチド抗体の測定

抗セマグルチド抗体の産生は、初回ヒト投与試験（1820 試験）、第 2 相用量設定試験（1821 試験）、いくつかの臨床薬理試験及び第 3a 相試験プログラムで検討された。抗セマグルチド抗体の分析は、段階的なアプローチ〔1 段階目がスクリーニング分析、2 段階目が確認分析、3 段階目が内因性グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）との交叉反応分析及び 4 段階目が *in vitro* での中和抗体分析〕を用いて実施さ

れた。測定に関する簡潔な説明を以下に示す。また、詳細な説明については Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3) を参照のこと。

抗セマグルチド抗体 RIA 法

検体の前処理を行わない抗体放射免疫測定 (RIA) 法は、1820 試験、1821 試験、3633 試験及び 3819 試験において内因性 GLP-1 との交叉反応の分析を含む抗セマグルチド抗体産生の分析のために用いられた。本測定法の開発及びバリデーションはノボ ノルディスク社で行われた (Module 5.3.1.4、Study 207194)。本測定法では、¹²⁵I で標識されたセマグルチドを使用し、測定する検体に存在する抗セマグルチド抗体と結合させた。測定方法、測定パラメータ、QC 検体及びバリデーションの結果についての詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3) を参照のこと。

改良された抗体 RIA 法 (マトリックスと薬剤の干渉を減らすための検体の前処理を含む) が、第 3a 相試験プログラム及び残りの臨床薬理試験において、内因性 GLP-1 との交叉反応の分析を含む抗セマグルチド抗体産生の分析のために用いられた。バリデーションは Celerion Switzerland AG で行われた (Module 5.3.1.4、Study 212541 及び 216098)。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーションの結果についての詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3.2.2) を参照のこと。

中和抗体の測定法

In vitro における抗セマグルチド抗体の中和作用の評価は、薬剤をウォッシュアウトした後の事後調査期間に採取された検体を用いて、細胞を用いた抗セマグルチド中和抗体測定法により行われた。*In vitro* における抗セマグルチド-GLP-1 交叉抗体の中和作用の評価は、薬剤をウォッシュアウトした後の事後調査期間に採取された検体を用いて、細胞を用いた抗 GLP-1 中和抗体測定法により行われた。

1821 試験における *in vitro* の中和作用の評価は、事後調査期間に採取された検体を用いて、仔ハムスター腎臓 (BHK) 細胞を利用した中和抗体測定法により行われた。細胞へは、ヒト GLP-1 受容体及びルシフェラーゼレポーター遺伝子がトランスフェクトされた。本測定法では、セマグルチドによる細胞刺激を阻害する抗セマグルチド抗体作用を相対発光量 (RLU) として測定した。本測定法の開発及びバリデーションは、ノボ ノルディスク社で行われた (Module 5.3.1.4、Study 207300)。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーションの結果についての詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3.2.4.1) を参照のこと。

第 3a 相試験プログラムでは、マトリックス干渉を取り除くためのポリエチレングリコール (PEG) による検体の前処理を含む改良した測定法を用いて、*in vitro* における抗セマグルチド抗体の中和作用を評価した。本測定法は 1821 試験で用いられた測定法と同様に BHK 細胞に基づいて行われた。本測定法の開発及びバリデーションは、ノボ ノルディスク社で行われた (Module 5.3.1.4、Study 214429)。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーションの結果についての詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3.2.4.2) を参照のこと。

事後調査期間に採取された検体のうち、内因性 GLP-1 との交叉反応を有する抗セマグルチド抗体が陽性であった検体については、検体の前処理を行い、同じ細胞を用いた測定法を用いて *in vitro* における中和作用が評価された。ただし、細胞の刺激はセマグルチドではなく GLP-1 で行った。本測定法の開発及びバリデーションは、ノボ ノルディスク社で行われた (Module 5.3.1.4、Study 214422 及び 216154)。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーションの結果についての詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3.2.4.3) を参照のこと。

セマグルチド特異的 IgE 抗体検出のための ImmunoCAP 法

ImmunoCAP 法は、治験薬に起因する重度の急性過敏症の疑いのため収集された検体に対して、セマグルチド特異的免疫グロブリン E (IgE) 抗体の検出のために用いられた。本測定法の開発及びバリデーションは、ノボ ノルディスク社で行われた (Module 5.3.1.4、Study 213540)。この測定法は、3627 試験及び 3744 試験で使用された。測定方法、測定パラメータ、QC 検体及びバリデーションの結果についての詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3、Section 3.2.3) を参照のこと。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性を検討した試験の一覧を、個々の試験の特徴及び結果についての簡単な説明とともに付録 2.7.1.4.1 に示す。Module 5 の個々の試験の治験総括報告書への参照もあわせて付録 2.7.1.4.1 に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者を対象として、セマグルチド静脈内投与に対するセマグルチド皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの検討を 3687 試験で行った。

セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティは、セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与後及びセマグルチド 0.25 mg 静脈内投与後の AUC_{0-inf} の比として推定した (表 2.7.1.3-1)。静脈内投与後の AUC については、実際の用量である 0.25 mg から 0.5 mg に用量補正した。 AUC_{0-inf} の幾何平均の比 (皮下投与／静脈内投与) から推定されたセマグルチド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。

表 2.7.1.3-1 健康被験者におけるセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ - 3687 試験

Trial	Dose (Strength)	Administration	ratio AUC_{0-inf}	Ratio	95% CI
3687	s.c.: 0.5 mg (1 mg/mL) i.v.: 0.25 mg (1 mg/mL)	s.c./i.v.		0.89	[0.83; 0.94]

Note: In the i.v. treatment group the AUC was dose-adjusted from the actual dose of 0.25 mg to 0.5 mg

Abbreviations: CI: Confidence interval; s.c.: subcutaneous; i.v.: intravenous

大腿部、上腕部及び腹部に皮下投与した後のセマグルチドの相対的バイオアベイラビリティは、母集団薬物動態解析を用いて評価した (Module 2.7.2.3.1.3.6 及び Module 2.7.2.3.1.6 を参照のこと)。

腹部投与に対する、大腿部及び上腕部投与の定常状態における平均曝露量の比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲 (0.80; 1.25) に入る場合に、3 ヶ所の投与部位はすべて同等であると考えられた。曝露量 (定常状態) の比は、大腿部／腹部で 0.97 (90%信頼区間 : 0.93; 1.00) 及び上腕部／腹部で 0.93 (90%信頼区間 : 0.90; 0.96) であった。このことから、セマグルチド投与には、3 ヶ所の投与部位を区別することなく用いることができる。

2.7.1.3.1.1 その他の投与経路

経口投与のセマグルチド (NN9924) は現在開発中であり、当該投与経路は本申請の対象ではない。よって、経口投与に関する情報は本 Module に含めない。

2.7.1.3.2 異なる製造工程間の生物学的同等性

すべての臨床試験において、同一処方のセマグルチド製剤 (注射液) が使用された。しかし、臨床開発プログラムの途中で原薬の製造工程が変更された (2.7.1.1.1 を参照)。

4010 試験 (セマグルチド 0.5 mg の単回投与) において、2 つの異なる製造工程 (組換え及び █████) 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が評価された。 AUC_{0-last} 及び最高血中濃度 (C_{max}) の比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲 (0.80; 1.25) ^{2,9} に入る場合に生物学的同等性が示さ

れることとした。結果として、4010 試験では~~████~~的に製造した原薬及び組換え技術で製造した原薬を含む製剤間で生物学的同等性が示された（表 2.7.1.3-2）。

表 2.7.1.3-2 健康被験者における異なる製造工程間の生物学的同等性

Trial	Semaglutide	Dose	AUC _{0-last} Ratio [90% CI]	C _{max} Ratio [90% CI]
4010	Recombinant manufactured drug substance versus synthetically manufactured drug substance	0.50 mg		
	Treatment ratio Recombinant / Synthetic		1.04 [1.02; 1.06]	1.04 [0.99; 1.08]

Notes: AUC_{0-last} and C_{max} were primary endpoints

Abbreviation: CI: Confidence interval; AUC: area under the curve; C_{max}: maximum concentration

2.7.1.3.3 セマグルチド濃度が異なる製剤間の同等性

すべての臨床試験において、同一処方のセマグルチド製剤（注射液）が使用された。しかし、臨床開発プログラムの途中で製剤中のセマグルチド濃度が変更された（2.7.1.1.1を参照）。3687 試験（セマグルチド 0.5 mg の単回投与）において、セマグルチド濃度が異なる製剤間〔1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL（対比較）〕の同等性が評価された。AUC_{0-inf}の比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲（0.80; 1.25）に含まれる場合に同等性が示されることとした（多重性の調整は行わなかった）。

3687 試験において、総曝露量（AUC_{0-inf}）の対比較により 3 濃度間の同等性が示された。これにより、セマグルチドの総曝露量は、1～10 mg/mL の範囲において製剤中のセマグルチド濃度の影響を受けないことが示唆された。C_{max}を比較したところ、セマグルチド濃度が 1 mg/mL と 3 mg/mL の製剤間では同等性の基準を満たしたが、1 mg/mL と 10 mg/mL の製剤間及び 3 mg/mL と 10 mg/mL の製剤間では同等性は示されなかった（表 2.7.1.3-3）。セマグルチド濃度が異なる 3 つの製剤投与後の C_{max}の幾何平均（実測値）は、濃度の上昇に伴って増加した〔1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL でそれぞれ 11.3 nmol/L、13.1 nmol/L 及び 16.2 nmol/L（付録 2.7.1.4.1）〕。

3687 試験から得られた結果は、概して 3679 試験（LOCI 法によりセマグルチドのバイオアナリシスを行った）の結果を支持するものであった（付録 2.7.1.4.1 を参照のこと）。

表 2.7.1.3-3 健康被験者における製剤濃度の間の同等性

Trial	Semaglutide	Dose (Injection volume)	AUC _{0-inf}		C _{max}	
			Ratio [90% CI]		Ratio [90% CI]	
3687	Strengths					
	1 mg/mL	0.50 mg (500 µL)				
	3 mg/mL	0.51 mg ^a (170 µL)				
	10 mg/mL	0.50 mg (50 µL)				
	Treatment ratio					
	1 mg/mL / 3 mg/mL		1.02	[0.99; 1.05]	0.91	[0.84; 1.00]
	1 mg/mL / 10 mg/mL		0.97	[0.94; 1.01]	0.71	[0.65; 0.78]
	3 mg/mL / 10 mg/mL		0.96	[0.92; 0.99]	0.78	[0.72; 0.85]

Notes: ^a For semaglutide strength of 3 mg/mL, 0.51 mg was administered due to increments in the device. For the statistical evaluation the endpoint was dose-adjusted from 0.51 mg to 0.5 mg.

AUC was a primary endpoint and C_{max} was a supportive secondary endpoint.

Abbreviation: CI: Confidence interval; AUC: area under the curve; C_{max}: maximum concentration

予定市販用製剤であるセマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤は、主要な第 3a 相試験を含む臨床試験の大部分で用いられた（表 2.7.1.1-2）。3687 試験において、1 mg/mL と 3 mg/mL 製剤間の AUC 及び C_{max} で同等性の基準が満たされた。市販用製剤の濃度である 1.34 mg/mL はこの濃度範囲内であることから、1 mg/mL 及び 3 mg/mL 製剤から得られたデータが、1.34 mg/mL 製剤にもあてはまると考えるのは妥当である。10 mg/mL と 1 mg/mL 製剤間及び 10 mg/mL と 3 mg/mL 製剤間の比較では、総曝露量（AUC）では同等性が示されたが、C_{max} については同等性が示されなかった（表 2.7.1.3-3）。なお、セマグルチド濃度 10 mg/mL 製剤は、2 つの初期の臨床薬理試験（1820 試験及び 3616 試験）及び第 2 相用量設定試験（1821 試験）で使用され、本臨床開発プログラムにおける安全性及び有効性の全体的な結論は、セマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤を使用した主要な第 3a 相試験に基づいている。

参考文献

- ¹ Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. July 21, 2016.
- ² EMEA. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 - Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010 2010.
- ³ 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）〕
- ⁴ Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. Aaps Journal. 2007;9(1):E30-E42.
- ⁵ Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al. Workshop report and follow-up--AAPS Workshop on current topics in GLP bioanalysis: Assay reproducibility for incurred samples--implications of Crystal City recommendations. AAPS J. 2009;11(2):238-41.
- ⁶ Nowatzke W, Woolf E. Best practices during bioanalytical method validation for the characterization of assay reagents and the evaluation of analyte stability in assay standards, quality controls, and study samples. AAPS J. 2007;9(2):E117-22.
- ⁷ Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM). May, (2001).
- ⁸ European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. 21 July 2011. 21 Jul 2011.
- ⁹ Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 4/1/2008 2008.

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.1.4. 付録

1. 生物学的同等性、バイオアベイラビリティ及び同等性試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
略語及び定義一覧	3
国別コード一覧	3
2.7.1.4.1.1 バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性試験の要約	4

略語及び定義一覧

AUC	:	area under the curve
$C_{\max}$	:	maximum concentration
CI	:	confidence interval
CL/F	:	total apparent clearance
F	:	female
F_{rel}	:	relative bioavailability
i.v.	:	intravenous
LC-MS/MS	:	Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Detection
LOCI	:	luminescent oxygen channeling immunoassay
M	:	male
s.c.	:	subcutaneous
$t_{1/2}$	:	terminal elimination half-life
$t_{\max}$	:	time to maximum concentration
vs.	:	versus
V_z/F	:	the apparent volume of distribution
λ_z	:	terminal rate constant

国別コード一覧

DE	:	Germany
----	---	---------

2.7.1.4.1.1 バイオアベイラビリティ、同等性及び生物学的同等性試験の要約

Trial ID, Report Location, Region, Analysis Method	Trial Design and Objectives	Subjects Exposed (M/F)	Treatment and Dose	Results and Conclusions
4010 M 5.3.1.2 DE LC-MS/MS	A single centre, randomised, double-blind, two-period, cross-over trial in healthy subjects investigating the bioequivalence between s.c. injections of semaglutide produced by two manufacturing processes	Healthy 28 (12/16)	Semaglutide: single s.c. dose of 0.5 mg synthetic (semaglutide A) or 0.5 mg recombinant semaglutide (semaglutide B) Strength: 1.34 mg/mL	- Bioequivalence was demonstrated between semaglutide produced by two different manufacturing processes (recombinant [B] and synthetic [A]) as the 90% CI for the ratio of both the primary pharmacokinetic endpoints AUC_{0-last} and C_{max} was fully contained within the limits of 0.80–1.25. - The estimated ratio (semaglutide B vs. semaglutide A) and the corresponding CI of AUC_{0-last} was 1.04 [1.02; 1.06]_{90%CI} - The estimated ratio (semaglutide B vs. semaglutide A) and the corresponding CI of C_{max} was 1.04 [0.99; 1.08]_{90%CI} - No relevant difference between synthetic and recombinant semaglutide were seen for the other secondary pharmacokinetic or pharmacodynamic endpoints. - No apparent or unexpected safety or tolerability issues were observed for either synthetic semaglutide or recombinant semaglutide.

Trial ID, Report Location, Region, Analysis Method	Trial Design and Objectives	Subjects Exposed (M/F)	Treatment and Dose	Results and Conclusions
3687 M 5.3.1.2 DE LC-MS/MS	Single-centre, randomised, incomplete two-period cross-over trial to investigate the pharmacokinetics of s.c. injection of semaglutide with different strengths and the absolute bioavailability, safety and tolerability of semaglutide in healthy subjects Group A: Investigating equivalence Group B: Investigating absolute bioavailability	Healthy Group A: 32 (20/12) Group B: 10 (5/5)	Group A: Semaglutide: single s.c. doses of 0.5 mg Group B: Strengths (s.c.): 1 mg/mL; 3 mg/mL; 10 mg/mL Group B: Semaglutide: single i.v. dose of 0.25 mg and single s.c. dose of 0.5 mg Strength (i.v. and s.c.): 1 mg/mL	Equivalence (group A) - Equivalence was demonstrated for semaglutide total exposure after a single 0.5 mg dose for the pairwise comparison between the three strengths of s.c. semaglutide; as the 90% CI for the estimated treatment ratio of $AUC_{0-\infty}$ was fully contained within the limits of 0.80–1.25. 1 mg/mL vs. 3 mg/mL: 1.02 [0.99; 1.05]_{90%CI} 1 mg/mL vs. 10 mg/mL: 0.97 [0.94; 1.01]_{90%CI} 3 mg/mL vs. 10 mg/mL, 0.96 [0.92; 0.99]_{90%CI} Bioavailability (group B) - The absolute bioavailability after single 0.5 mg dose of s.c. semaglutide was 89%; estimated treatment ratio, s.c. vs. i.v., 0.89 [0.83; 0.94]_{95%CI} Pharmacokinetics (group A) - The observed geometric mean C_{max}, following single s.c. dosing of three different strengths of semaglutide increased with increasing strengths (11.3 nmol/L, 13.1 nmol/L and 16.2 nmol/L for the 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL strengths respectively). - Overall, equivalence was not shown with regards to the C_{max}. The comparison between the s.c. semaglutide strengths 1 mg/mL vs. 3 mg/mL met the equivalence criterion, as the 90% CI for the estimated treatment ratio was fully contained within the limits of 0.80–1.25, (0.91 [0.84; 1.00]_{90%CI}). Equivalence was not shown between the 1 mg/mL vs. 10 mg/mL (treatment ratio, 0.71 [0.65; 0.78]_{90%CI}) and the 3 mg/mL vs. 10 mg/mL (0.78 [0.72; 0.85]_{90%CI}) comparisons. - The median t_{max} decreased with increasing strengths of s.c. semaglutide (60.0 hours for the 1 mg/mL, 41.9 hours for the 3 mg/mL and 12.0 hours for the 10 mg/mL strength). - The terminal $t_{1/2}$ of semaglutide remained constant across the three strengths of s.c. semaglutide with geometric mean ranging from 147 to 152 hours. Pharmacokinetics (group B) - The geometric mean of terminal half-life following s.c. and i.v. dosing of semaglutide (1 mg/mL) was comparable, 143 and 137 hours respectively. - The estimated mean absorption time of s.c. semaglutide was 37.6 hours, [28.5; 46.7]_{95%CI} Safety - No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide

Trial ID, Report Location, Region, Analysis Method	Trial Design and Objectives	Subjects Exposed (M/F)	Treatment and Dose	Results and Conclusions
3679 M 5.3.1.2 DE LOCI	Single-centre, randomised, double- blind, two-period incomplete cross- over trial to test for equivalence between s.c. injection of semaglutide with different strengths, and assess safety in healthy male subjects	Healthy 44 (44/0)	Semaglutide: single s.c. doses of 0.8 mg. Strengths: 1 mg/mL; 3 mg/mL; 10 mg/mL.	- Equivalence was demonstrated for semaglutide total exposure after a single 0.8 mg dose for the pairwise comparison between the three strengths of s.c. semaglutide; as the 90% CI for the estimated treatment ratio of the primary endpoint $AUC_{0-\infty}$, was fully contained within the limits of 0.80–1.25. 1 mg/mL vs. 3 mg/mL comparison: 1.00 [0.86; 1.16]_{90%CI} 1 mg/mL vs. 10 mg/mL comparison: 1.00 [0.86; 1.17]_{90%CI} 3 mg/mL vs. 10 mg/mL comparison: 1.00 [0.86; 1.16]_{90%CI} - For the secondary endpoint, C_{max}, equivalence was demonstrated between the 1 mg/mL vs. 3 mg/mL and between 3 mg/mL vs. 10 mg/mL semaglutide concentrations, but not between the 1 mg/mL vs. 10 mg/mL semaglutide concentrations. The estimated ratios and the corresponding 90% CIs were: 1 mg/mL vs. 3 mg/mL comparison: 0.93 [0.80; 1.10]_{90%CI} 1 mg/mL vs. 10 mg/mL comparison: 0.88 [0.75; 1.03]_{90%CI} 3 mg/mL vs. 10 mg/mL comparison: 0.94 [0.80; 1.11]_{90%CI} - The observed geometric mean C_{max}, following single s.c. dosing of three different strengths of semaglutide increased with increasing strengths (5.2 nmol/L, 5.7 nmol/L and 6.0 nmol/L for the 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL strengths respectively). - The t_{max} was reached earlier with increasing strength of semaglutide (63 h for 1 mg/mL, 48 h for 3 mg/mL and 30 h for 10 mg/mL) - The endpoints $t(h)$, AUC_{last}, $AUC_{\%extra}$, $AUC_{0-29\text{ days}}$, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F and V_z/F were comparable for semaglutide 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL F_{rel} was close to 1 for all three comparisons (semaglutide 1 mg/mL vs. 3 mg/mL, 3 mg/mL vs. 10 mg/mL and 1 mg/mL vs. 10 mg/mL). - No safety concern was raised after a single administration of semaglutide 1 mg/mL, 3 mg/mL or 10 mg/mL

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.1.4. 付録

2. セマグルチドバイオアナリシスのバイオアナリティカルレポート

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
略語及び定義一覧.....	3
2.7.1.4.2.1 セマグルチドバイオアナリシスのバイオアナリティカルレポート	4

略語及び定義一覧

GLP-1	:	glucagon like protein -1
LC-MS/MS	:	Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Detection
LOCI	:	luminescent oxygen channeling immunoassay
TZD	:	thiazolidinedione

2.7.1.4.2.1 セマグルチドバイオアナリシスのバイオアナリティカルレポート

Trial ID and Report Location Phase	Protocol Title	Matrix	Assay Principle	Assay ID (SOP ID)	Laboratory	BAR ID
Trial 1820 (M 5.3.3.1), Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose escalation trial of single subcutaneous doses of NNC 0113-0217 to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male subjects	Plasma	LOCI	117686	Novo Nordisk A/S	207203
Trial 1821 (M 5.3.5.1), Appendix 16.1.10 Phase 2	Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise. A 12 week multi-centre, multi national, doubleblind, placebo-controlled, randomised, nine armed parallel group, dose finding trial	Plasma	LOCI	117686	Novo Nordisk A/S	208329
Trial 3616 (M 5.3.3.3), Appendix 16.1.10 Phase 1	An open-label trial investigating the pharmacokinetics and the tolerability of NNC 0113-0217 in subjects with normal renal function and various degrees of impaired renal function	Plasma	LC-MS/MS	SM1-346A	Celerion Switzerland AG	AA94707
			LOCI	117686	Novo Nordisk A/S	209059
Trial 3623 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.8 Phase 3a	SUSTAIN™ 1 – Monotherapy. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10562
Trial 3624 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.8 Phase 3a	SUSTAIN™ 3 – vs. QW GLP-1. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10567
Trial 3626 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.8 Phase 3a	SUSTAIN™ 2 – vs. DPP-4 inhibitor. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10572

Trial ID and Report Location Phase	Protocol Title	Matrix	Assay Principle	Assay ID (SOP ID)	Laboratory	BAR ID
Trial 3633 (M 5.3.3.3), Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, double blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple doses, dose escalation study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics profiles of NNC 0113-0217 in healthy male Japanese and Caucasian subjects after weekly subcutaneous injections	Plasma	LOCI	117686	Novo Nordisk A/S	209058
Trial 3634 (M 5.3.3.3), Appendix 16.1.10 Phase 1	A single-centre, parallel-group, randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the safety and tolerability of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA13875-01
Trial 3635 (M 5.3.4.2), Appendix 16.2.8 Phase 1	A single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, parallel-group trial investigating the effects of semaglutide on β -cell function in subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10579
Trial 3651 (M 5.3.3.3), Appendix 16.2.8 Phase 1	A multi-centre, open-label, parallel-group trial investigating the pharmacokinetics, safety and tolerability after a single subcutaneous injection of semaglutide in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10577-01
		Urine	LC-MS/MS	SM1-395A	Celerion Switzerland AG	CA10577-02
Trial 3652 (M 5.3.4.1), Appendix 16.2.8 Phase 1	A thorough QTc evaluation of the effect of semaglutide on cardiac repolarisation in healthy subjects: A randomised, double-blind, placebo-controlled, three-arm parallel trial with a nested cross-over design for positive control with moxifloxacin administration	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10576-01
Trial 3679 (M 5.3.1.2), Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, single centre, double-blind, incomplete block trial to test for equivalence between subcutaneous injections of the GLP-1 analogue NNC 0113-0217 in 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL concentrations in healthy male subjects	Plasma	LOCI	117686	Novo Nordisk A/S	209051
Trial 3684 (M 5.3.4.2), Appendix 16.2.8 Phase 1	A randomised, single-centre, double-blind cross-over trial investigating the effect of semaglutide on hypoglycaemic counter-regulation compared to placebo in subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10583

Trial ID and Report Location Phase	Protocol Title	Matrix	Assay Principle	Assay ID (SOP ID)	Laboratory	BAR ID
Trial 3685 (M 5.3.4.1), Appendix 16.2.8 Phase 1	A single-centre, randomised, double-blind two-period cross-over trial investigating the effect of semaglutide on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying in obese subjects compared with placebo	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10580
Trial 3687 (M 5.3.1.2), Appendix 16.2.8 Phase 1	A randomised, single centre, two period, incomplete cross over trial in healthy subjects investigating the pharmacokinetics of subcutaneous injections with 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL semaglutide strengths and the absolute bioavailability of semaglutide	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA14454
Trial 3744 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.8 Phase 3a	SUSTAIN™ 6 – Long term outcomes A long-term, randomised, double-blind, placebo controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide (NNC0113-0217) in subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	AA99768
Trial 3789 (M 5.3.3.1), Appendix 16.1.10 Phase 1	A single centre, open label trial investigating the absorption, metabolism and excretion after a single subcutaneous dose of [3H]–semaglutide in healthy male subjects	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10578
Trial 3817 (M 5.3.3.4), Appendix 16.1.10 Phase 1	An open-label, one-sequence cross over, single centre trial, investigating the influence of semaglutide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin and pharmacokinetics of metformin in healthy subjects	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10581-01
Trial 3818 (M 5.3.3.4), Appendix 16.2.8 Phase 1	An open-label, one-sequence cross over, single centre trial, investigating the influence of Semaglutide on the pharmacokinetics of single doses of atorvastatin and digoxin in healthy subjects	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA10582
Trial 3819 (M 5.3.3.4), Appendix 16.1.10 Phase 1	An open-label, one-sequence cross-over, single centre trial investigating the influence of semaglutide on pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel in an oral contraceptive combination drug after multiple dose administration of semaglutide in subjects with type 2 diabetes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	AA96048

Trial ID and Report Location Phase	Protocol Title	Matrix	Assay Principle	Assay ID (SOP ID)	Laboratory	BAR ID
Trial 4010 (M 5.3.1.2), Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, single centre, double-blind, two-period, cross-over trial in healthy subjects investigating the bioequivalence between subcutaneous injections of semaglutide produced by two manufacturing processes	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	AA99458
Trial 4091 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.8 Phase 3a	SUSTAIN™ – Japan OAD Combination Safety and efficacy of semaglutide once weekly in monotherapy or in combination with one OAD in Japanese subjects with type 2 diabetes who are insufficiently controlled on diet/exercise therapy or OAD monotherapy	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA14330-01
NN9924-3790 Trial 3790 (M 5.3.5.4), Appendix 16.2.8 Phase 2	Determination of semaglutide in human plasma (K3EDTA) samples derived from the clinical trial “multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes” by LC-MS/MS	Plasma	LC-MS/MS	SM1-385B	Celerion Switzerland AG	CA12337

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.2 臨床薬理試験

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	8
略語一覧	11
2.7.2.1 背景及び概観	13
2.7.2.1.1 背景	13
2.7.2.1.2 概観	15
2.7.2.1.2.1 セマグルチドの薬物動態特性及び薬力学的作用特性の評価に用いた臨床試験	16
2.7.2.1.2.2 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観	17
2.7.2.1.3 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴	19
2.7.2.1.3.1 試験デザイン	24
2.7.2.1.3.2 試験対象集団	25
2.7.2.1.3.3 投与量	26
2.7.2.1.3.4 エンドポイント	27
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	29
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	30
2.7.2.3.1 薬物動態	30
2.7.2.3.1.1 セマグルチドの薬物動態試験の概観	30
2.7.2.3.1.2 試験方法	30
2.7.2.3.1.2.1 バイオアナリシス	30
2.7.2.3.1.2.2 薬物動態エンドポイント	32
2.7.2.3.1.2.3 薬物動態エンドポイントの統計解析	33
2.7.2.3.1.2.4 母集団薬物動態解析	36
2.7.2.3.1.3 吸収及び血漿中薬物濃度	38
2.7.2.3.1.3.1 定常状態における薬物動態	38
2.7.2.3.1.3.2 単回投与後の薬物動態	44
2.7.2.3.1.3.3 変動	47
2.7.2.3.1.3.4 薬物動態の時間依存性	49
2.7.2.3.1.3.5 薬物動態の用量依存性	49
2.7.2.3.1.3.6 様々な注射部位	51
2.7.2.3.1.3.7 吸収及び薬物濃度に関する要約	51
2.7.2.3.1.4 分布	52

2.7.2.3.1.5	代謝、排泄及び消失.....	54
2.7.2.3.1.5.1	代謝及び排泄.....	54
2.7.2.3.1.5.2	消失.....	56
2.7.2.3.1.5.3	代謝、排泄及び消失に関する要約.....	58
2.7.2.3.1.6	内因性要因.....	58
2.7.2.3.1.6.1	性別.....	60
2.7.2.3.1.6.2	年齢.....	60
2.7.2.3.1.6.3	人種及び民族.....	60
2.7.2.3.1.6.4	体重.....	61
2.7.2.3.1.6.5	腎機能障害.....	62
2.7.2.3.1.6.6	肝機能障害.....	65
2.7.2.3.1.6.7	抗セマグルチド抗体.....	67
2.7.2.3.1.6.8	内因性要因に関する要約.....	67
2.7.2.3.1.7	外因性要因.....	68
2.7.2.3.1.7.1	薬物相互作用.....	68
2.7.2.3.1.7.2	外因性要因に関する要約.....	72
2.7.2.3.1.8	薬物動態に関する要約.....	73
2.7.2.3.2	薬力学的作用.....	74
2.7.2.3.2.1	セマグルチドの薬力学的作用特性の評価のための試験の概観.....	74
2.7.2.3.2.2	試験方法.....	76
2.7.2.3.2.2.1	バイオアナリシス.....	76
2.7.2.3.2.2.2	薬力学的作用の評価法.....	78
2.7.2.3.2.2.3	薬力学的作用エンドポイント.....	81
2.7.2.3.2.2.4	薬力学作用エンドポイントの統計解析.....	83
2.7.2.3.2.3	グルコース代謝.....	85
2.7.2.3.2.3.1	グルコース反応.....	87
2.7.2.3.2.3.2	インスリン及びC-ペプチド反応.....	93
2.7.2.3.2.3.3	第1相及び第2相のインスリン反応.....	97
2.7.2.3.2.3.4	インスリン評価のためのアルギニン負荷試験.....	99
2.7.2.3.2.3.5	インスリン分泌のグルコース依存性.....	100
2.7.2.3.2.3.6	グルカゴン反応.....	101
2.7.2.3.2.3.7	低血糖時の拮抗反応.....	107
2.7.2.3.2.3.8	グルコース代謝に関する要約.....	113
2.7.2.3.2.4	胃内容排出.....	114

2.7.2.3.2.5	エネルギーバランス及び食欲.....	116
2.7.2.3.2.5.1	体重及び身体組成.....	116
2.7.2.3.2.5.2	エネルギー摂取量.....	119
2.7.2.3.2.5.3	エネルギー消費量.....	120
2.7.2.3.2.5.4	食欲に関する主観的スコア.....	120
2.7.2.3.2.5.5	食行動のコントロール、食事に対する渴望及び食物の嗜好.....	123
2.7.2.3.2.5.6	エネルギーバランス及び食欲に関する要約.....	125
2.7.2.3.2.6	脂質代謝.....	125
2.7.2.3.2.7	ホルモン - ペプチド YY.....	126
2.7.2.3.2.8	薬力学的作用に関する要約.....	127
2.7.2.3.3	曝露量 - 反応関係の評価.....	127
2.7.2.3.3.1	曝露量 - 反応関係の評価方法.....	127
2.7.2.3.3.2	HbA1c に対するセマグルチド曝露量の影響.....	129
2.7.2.3.3.3	体重に対するセマグルチド曝露量の影響.....	131
2.7.2.3.3.4	胃腸障害の有害事象に対するセマグルチド曝露量の影響.....	132
2.7.2.3.4	用法・用量に関する検討.....	134
2.7.2.3.4.1	投与忘れ.....	135
2.7.2.3.4.2	用量（案）.....	135
2.7.2.4	特別な試験.....	137
2.7.2.4.1	QTc による心室再分極.....	137
2.7.2.4.1.1	QTc に関するエンドポイント.....	137
2.7.2.4.1.2	QTc に関するエンドポイントの統計解析.....	137
2.7.2.4.1.3	QTc の結果.....	138
2.7.2.4.2	免疫原性.....	141
参考文献		143
2.7.2.5	付録	
2.7.2.5.1	個々の臨床薬理試験の叙述	
2.7.2.5.2	臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント	
2.7.2.5.3	その他の薬物動態及び薬力学的作用に関する解析	

図目次

	ページ
図 2.7.2.1-1 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.....	17
図 2.7.2.3-1 2型糖尿病患者におけるセマグルチド 1.0 mg の定常状態の血漿中セマグルチド濃度の推移（投与間隔 0～168 時間）（3635 試験）	40
図 2.7.2.3-2 2型糖尿病患者及び2型糖尿病ではない被験者における定常状態のセマグルチドの AUC _{0-168h} と試験終了時の体重（3635、3684、3819 及び 3685 試験） の関係.....	41
図 2.7.2.3-3 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）	42
図 2.7.2.3-4 健康日本人被験者及び健康コーカシアン被験者における 0.25 mg 単回投与後の血漿中セマグルチド濃度の推移（投与間隔 0～168 時間）（3634 試験）	45
図 2.7.2.3-5 定常状態のセマグルチドの個々の AUC _{0-168h} －用量比例性－（3652 試験）	50
図 2.7.2.3-6 ヒトの血漿中（P）及び尿中（U）で同定されたセマグルチド及びセマグルチド代謝物.....	56
図 2.7.2.3-7 2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの曝露量の母集団薬物動態解析（3623、3626、3624、3744 及び 4091 試験）	59
図 2.7.2.3-8 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）	61
図 2.7.2.3-9 非アジア人、アジア人（非日本人）及びアジア人（日本人）における用量で補正した定常状態の平均セマグルチド曝露量と体重の関係	62
図 2.7.2.3-10 各腎機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の平均血中セマグルチド濃度の経時的変化（3616 試験）	63
図 2.7.2.3-11 各肝機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の平均血漿中セマグルチド濃度の経時的変化（3651 試験）	66
図 2.7.2.3-12 生物薬剤学的分類（BCS）	68
図 2.7.2.3-13 メトホルミン（反復投与・健康被験者）、S-ワルファリン（単回投与・健康被験者）、ジゴキシシン（単回投与・健康被験者）、アトルバスタチン（単回投与・健康被験者）、レボノルゲストレル（反復投与・2 型糖尿病患者）及びエチニルエストラジオール（反復投与・2 型糖尿病患者）のセマグルチド非併用時／併用時における濃度の推移（3817、3818 及び 3819 試験）	70
図 2.7.2.3-14 2 型糖尿病患者及び健康被験者における、併用した経口薬に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット - （3817、3818 及び 3819 試験）	72

図 2.7.2.3-15	2 型糖尿病患者におけるベースライン及びセマグルチド 1.0 mg／プラセボの 12 週間投与後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度の 24 時間プロファイル〔朝食、昼食及び夕食（高タンパク食）を含む〕（3635 試験）	87
図 2.7.2.3-16	2 型糖尿病患者における空腹時血漿中グルコース濃度（mmol/L 及び mg/dL）（1821 試験）	89
図 2.7.2.3-17	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の朝食後のグルコース濃度の変化量（3635 試験）	91
図 2.7.2.3-18	日本人及びコーカシアン被験者における空腹時インスリン及び C-ペプチド（3634 試験）	95
図 2.7.2.3-19	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT 実施時の血清インスリン濃度（左）及び ISR（右）（3635 試験）	98
図 2.7.2.3-20	2 型糖尿病患者における投与後 12 週のアルギニン負荷試験時のインスリン濃度（左）及び ISR（右）（3635 試験）	99
図 2.7.2.3-21	2 型糖尿病患者及び健康被験者における投与後 12 週の段階的グルコース注入試験でのグルコース濃度とインスリン濃度（左）及びインスリン分泌速度（右）の関係（3635 試験）	101
図 2.7.2.3-22	健康日本人及び健康コーカシアン被験者における空腹時グルカゴン（3634 試験）	103
図 2.7.2.3-23	2 型糖尿病患者における投与後 12 週での夕食（高タンパク食）時の食後グルカゴンの変化（3635 試験）	104
図 2.7.2.3-24	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT での血漿中グルカゴン濃度（3635 試験）	106
図 2.7.2.3-25	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでのグルカゴン濃度（左）及び C-ペプチド濃度（3684 試験）	108
図 2.7.2.3-26	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプ試験でのアドレナリン濃度（左上）、ノルアドレナリン濃度（右上）、コルチゾール濃度（左下）及び成長ホルモン濃度（右下）（3684 試験）	109
図 2.7.2.3-27	胃内容排出－投与後 12 週における肥満被験者の血清パラセタモール（アセトアミノフェン）濃度の推移（3685 試験）	115
図 2.7.2.3-28	健康日本人及び健康コーカシアン被験者の体重（3634 試験）	118
図 2.7.2.3-29	肥満被験者における投与後 12 週の自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響－フォレストプロット（3685 試験）	120
図 2.7.2.3-30	肥満被験者における投与後 12 週の空腹感、満腹感、飽満感及び予想食事摂取量の VAS のプロファイル（3685 試験）	121

図 2.7.2.3-31	肥満被験者における投与後 12 週の空腹時の食欲、口渇、健康状態及び悪心（VAS 法による測定）に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット - （3685 試験）	122
図 2.7.2.3-32	肥満被験者における投与後 12 週の食行動のコントロールに関する質問項目（CoEQ）に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット - （3685 試験）	124
図 2.7.2.3-33	肥満被験者における投与後 12 週の食事負荷試験（高脂肪朝食）での TG、VLDL、FFA 及び ApoB48 の血清濃度の推移（3685 試験）	126
図 2.7.2.3-34	2 型糖尿病患者における HbA1c のベースラインから投与後 30 週までの変化量及びセマグルチド曝露量の関係（3623、3626、3624 及び 4091 試験）	130
図 2.7.2.3-35	2 型糖尿病患者における体重のベースラインから投与後 30 週までの変化率及びセマグルチド曝露量の関係（3623、3626、3624 及び 4091 試験）	132
図 2.7.2.3-36	いずれかの時点で胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び曝露量の関係：（A）悪心、（B）嘔吐、（C）下痢、（D）便秘	133
図 2.7.2.3-37	2 型糖尿病患者における投与忘れ（左）又は 5 日遅れの投与（右）時のその後のセマグルチド濃度の推移 - シミュレーション（3623、3626、3624 及び 4091 試験）	135
図 2.7.2.4-1	ベースラインで調整した QTc 間隔の治療間差（セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg - プラセボ）の推定値（3652 試験）	139
図 2.7.2.4-2	QTc 間隔及び血漿中セマグルチド濃度 - 散布図 - （3652 試験）	140
図 2.7.2.4-3	ベースラインで調整した心拍数（左）及び PR 間隔（右）の治療間差（セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg - プラセボ）の推定値（3652 試験）	141

表目次

	ページ
表 2.7.2.1-1	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観..... 18
表 2.7.2.1-2	臨床薬理試験..... 20
表 2.7.2.3-1	セマグルチドの薬物動態特性を検討した臨床薬理試験..... 30
表 2.7.2.3-2	薬物相互作用試験で用いる経口薬のバイオアッセイ..... 31
表 2.7.2.3-3	定常状態におけるセマグルチドの薬物動態（2型糖尿病患者、肥満被験者及び健康被験者）..... 39
表 2.7.2.3-4	健康被験者の定常状態における薬物動態（3634 試験）..... 43
表 2.7.2.3-5	定常状態における薬物動態エンドポイント - 人種間の比（3633 試験）..... 44
表 2.7.2.3-6	健康日本人被験者及び健康ユーカシアン被験者における単回投与後の薬物動態..... 45
表 2.7.2.3-7	健康被験者におけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の薬物動態（4010、3789、3687、3616 及び 3651 試験）..... 46
表 2.7.2.3-8	健康被験者におけるセマグルチド単回投与後の薬物動態（1820 試験）..... 47
表 2.7.2.3-9	健康被験者における定常状態のセマグルチドの薬物動態の変動（3652 試験）..... 48
表 2.7.2.3-10	健康被験者におけるセマグルチド単回投与後の薬物動態の変動（4010 試験）..... 48
表 2.7.2.3-11	健康被験者における用量で補正した累積率（ $R_{acc, DC}$ ）（3634 試験）..... 51
表 2.7.2.3-12	2型糖尿病患者及び健康被験者におけるセマグルチドの分布容積..... 53
表 2.7.2.3-13	2型糖尿病患者及び健康被験者におけるセマグルチドの消失..... 57
表 2.7.2.3-14	アジア人（日本人）、アジア人（非日本人）及び非アジア人における定常状態のセマグルチド曝露量（推定値）..... 61
表 2.7.2.3-15	各腎機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の AUC_{0-inf} 及び C_{max} （3616 試験）..... 64
表 2.7.2.3-16	各肝機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の AUC_{0-inf} 及び C_{max} （3651 試験）..... 67
表 2.7.2.3-17	2型糖尿病患者及び健康被験者における、併用した経口薬の AUC 及び C_{max} に対するセマグルチドの影響（3817、3818 及び 3819 試験）..... 71
表 2.7.2.3-18	薬力学的作用パラメータを評価した臨床薬理試験..... 75
表 2.7.2.3-19	薬力学的作用の評価に用いたバイオアッセイ..... 77
表 2.7.2.3-20	2型糖尿病患者における投与後 12 週の HbA1c（%）に対するセマグルチドの影響（3635、3684 及び 3819 試験）..... 86
表 2.7.2.3-21	2型糖尿病患者における投与後 12 週の空腹時血漿中グルコース濃度（mg/dL）に対するセマグルチドの影響（3635、3684 及び 3819 試験）..... 88

表 2.7.2.3-22	健康日本人及び健康コーカシアン被験者における投与後 12 週の空腹時血漿中グルコース濃度 (mg/dL) に対するセマグルチドの影響 (3634 試験)	90
表 2.7.2.3-23	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルコースパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	92
表 2.7.2.3-24	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の空腹時インスリン (pmol/L) に対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	93
表 2.7.2.3-25	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の空腹時 C-ペプチド (nmol/L) に対するセマグルチドの影響 (3635 及び 3684 試験)	93
表 2.7.2.3-26	健康日本人及び健康コーカシアン被験者における投与後 12 週の空腹時インスリン及び C-ペプチドに対するセマグルチドの影響 (3634 試験)	94
表 2.7.2.3-27	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後インスリンパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	96
表 2.7.2.3-28	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後 C-ペプチドパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	97
表 2.7.2.3-29	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT でのインスリン濃度及び ISR に対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	98
表 2.7.2.3-30	2 型糖尿病患者における投与後 12 週のアルギニン負荷試験でのインスリン及び ISR に対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	100
表 2.7.2.3-31	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的グルコース注入試験でのインスリン分泌速度に対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	101
表 2.7.2.3-32	健康日本人及び健康コーカシアン被験者における投与後 12 週のグルカゴンに対するセマグルチドの影響 (3634 試験)	102
表 2.7.2.3-33	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルカゴンパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	105
表 2.7.2.3-34	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験でのグルカゴンに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)	107
表 2.7.2.3-35	低血糖時のグルカゴン、C-ペプチド、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモンに対するセマグルチドの影響 : 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の平均変化量 [血漿中グルコース 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値まで] (3684 試験)	110
表 2.7.2.3-36	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでの AUC _{GIR} に対するセマグルチドの影響 (3684 試験)	111
表 2.7.2.3-37	2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでの低血糖症状スコア及び認知機能テストに対するセマグルチドの影響 (3684 試験)	112

表 2.7.2.3-38	胃内容排出に対するセマグルチドの影響 - 投与後 12 週における肥満被験者のパラセタモール（アセトアミノフェン）濃度プロファイルから得た AUC 及び C _{max} （3685 試験）	116
表 2.7.2.3-39	2 型糖尿病患者及び肥満被験者におけるベースラインから投与終了までの体重の変化量（kg）	117
表 2.7.2.3-40	健康日本人及び健康コーカシアン被験者における体重に対するセマグルチドの影響（3634 試験）	118
表 2.7.2.3-41	肥満被験者におけるベースラインから投与後 12 週までの身体組成の変化量（3685 試験）	119
表 2.7.2.3-42	日本人及び非日本人被験者において予想される HbA1c の用量反応関係（グローバルの曝露量 - 反応関係モデルに基づく）	131
表 2.7.2.4-1	ベースラインで調整した QTc 間隔の治療間差（セマグルチド 1.5 mg－プラセボ）の推定値（3652 試験）	138

略語一覧

AACE	:	American Association of Clinical Endocrinologists (米国臨床内分泌学会)
ADA	:	American Diabetes Association (米国糖尿病学会)
ADO	:	8-amino-3,6-dioxaoctanic acid (8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸)
AME	:	absorption, metabolism, elimination (吸収・代謝・排泄)
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 _{0-last}	:	area under the curve from zero to last quantifiable measurement (投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積)
AUC _{0-inf}	:	area under the curve from zero to infinity (投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積)
AUC _{GIR}	:	area under the glucose infusion rate curve (グルコース注入速度曲線下面積)
iAUC	:	incremental area under the curve (増加量に対する曲線下面積)
BCS	:	biopharmaceutics classification system (生物薬剤学分類システム)
BMI	:	body mass index [体容量指数: 体重(kg)/身長(m) ²]
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)
CV	:	coefficient of variation (変動係数)
CI	:	confidence interval (信頼区間)
CL/F	:	apparent clearance (見かけの総クリアランス)
CYP	:	cytochrome P450 (チトクロム P450)
C _{max}	:	maximum concentration (最高血中濃度)
E%	:	energy percentage (エネルギー比率)
EC ₅₀	:	exposure inducing half-maximal effect (50%有効濃度)
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
EMA	:	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
E _{max}	:	maximal drug effect (最大効果)
ESRD	:	end-stage renal disease (末期腎疾患)
ETD	:	estimated treatment difference (治療間差の推定値)
ETR	:	estimated treatment ratio (治療間比の推定値)
FDA	:	Food and Drug administration (米国食品医薬品局)
FFA	:	free fatty acid (遊離脂肪酸)
f _u	:	fraction of unbound protein
GCP	:	good clinical practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
GC-MS	:	gas chromatography- mass spectrometry (ガスクロマトグラフィー質量分析法)
GFR	:	glomerular filtration rate (糸球体濾過量)
GIR	:	glucose infusion rate (グルコース注入速度)
GLP-1	:	glucagon like protein -1 (グルカゴン様ペプチド-1)
GLP-1 RA	:	GLP-1 receptor agonist (GLP-1 受容体)
HPLC	:	high performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
HSS	:	hypoglycaemic symptoms score (低血糖症状スコア)
ID	:	identification (識別番号)
INR	:	international normalised ratio (国際標準比)

INR _{max}	:	maximum INR response (最大 INR 反応)
ISR	:	insulin secretion rate (インスリン分泌速度)
i.v.	:	intravenous(-ly) (静脈内)
IVGTT	:	intravenous glucose tolerance test (静脈内ブドウ糖負荷試験)
LC-MS/MS	:	liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection (液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法)
LLOQ	:	lower limit of quantification (定量下限)
LOCI	:	luminescent oxygen channeling assay (蛍光酵素チャネリング免疫測定法)
MAT	:	mean absorption time (平均吸収時間)
MDRD	:	modification of diet in renal disease
MMRM	:	mixed model for repeated measurement (繰り返し測定に対する混合モデル)
MRT	:	mean residence time (平均滞留時間)
NEP	:	neutral endopeptidase (中性エンドペプチダーゼ)
OAS	:	overall appetite suppression score (総合的食欲スコア)
PD	:	pharmacodynamic(s) (薬力学的作用)
PK	:	pharmacokinetic(s) (薬物動態)
QT	:	interval in the ECG; from the start of the QRS complex to the end of the T wave (心電図における間隔; QRS 波の最初から T 波の最後までの時間)
QTc	:	heart rate corrected QT interval (心拍数で補正した QT 間隔)
QTcB	:	Bazett heart rate corrected QT interval (Bazett 法で補正した QT 間隔)
QTcF	:	Fridericia heart rate corrected QT interval (Fridericia 法で補正した QT 間隔)
QTcL	:	Linear regression heart rate corrected QT interval (線形回帰補正した QT 間隔)
R _{acc}	:	accumulation ratio (累積率)
R _{acc,DC}	:	dose corrected accumulation ratio (用量で補正した累積率)
RMR	:	resting metabolic rate (安静代謝率)
RQ	:	respiratory quotient (呼吸商)
s.c.	:	subcutaneous(-ly) (皮下)
SD	:	single dose (単回投与)
t _{1/2}	:	terminal elimination half-life (消失半減期)
t _{max}	:	time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
TG	:	triglyceride (トリグリセリド)
VAS	:	visual analogue scale (視覚的アナログスケール)
VLDL	:	very low density lipoprotein (超低密度リポタンパク)
V _z /F	:	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase (終末相における見かけの分布容積)

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

本臨床概要では、2型糖尿病患者の血糖コントロールを目的としたセマグルチド週1回皮下投与に関する薬物動態及び薬理学的作用のデータを示す。

2 型糖尿病患者の負担

2型糖尿病は、糖代謝異常を主な特徴とする進行性の慢性代謝性疾患である。その発症機序には環境要因、生活習慣及び遺伝子的要因を含む様々な要因が関与することが示されており、末梢組織におけるインスリン抵抗性、膵β細胞におけるインスリン分泌量の低下及び肝での糖放出量の増加により慢性的な高血糖が引き起こされる¹。

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。ここ数十年で、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）²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型糖尿病の管理において、糖尿病合併症のリスクを低減するにあたって血糖管理が基本となる^{3,4,5}。糖尿病治療薬の数は増えてきたものの、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⁶によると、2013年に研究会に登録された日本人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。

高血糖及び2型糖尿病、最終的には心血管系疾患の発症につながるよく知られたリスク要因として肥満があげられる⁷。肥満は日本が直面している公衆衛生上の課題である²。本邦で行われた研究で、肥満を有する日本人（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⁸。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、減量することが重要となる⁹。日本糖尿病学会（JDS）の「糖尿病治療ガイド」¹⁰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%減が推奨されている。したがって、HbA1cの低下に加えて体重減少作用を有する糖尿病治療薬は、心血管系のリスクを有する2型糖尿病患者においてさらなる臨床的有益性をもたらす。

日本において心血管系疾患は糖尿病患者における主要な死因の1つであり、また糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して心血管系疾患の発症率が高い^{11,12,13}。糖尿病は喫煙、肥満、高コレステロール血症及び高血圧とともに、心疾患及び脳卒中の主たるリスク要因となっている¹⁴。2型糖尿病患者における心血管系アウトカムの改善は、血圧、脂質及び血糖管理を含む様々なリスク要因に対処することによって達成される¹⁵。

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、また脳内で産生される神経ペプチドである。このホルモンはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するとともに膵島のグルカゴン分泌を抑制する^{16,17}。2 型糖尿病患者では内因性インクレチン〔GLP-1 及びその他のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) 〕に対する反応性が低下するが、生理的濃度を上回る量の GLP-1 を投与すると血糖降下作用が示される¹⁸。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^{19,20}。このエネルギー摂取量の減少機序は多く研究されており、視床下部（食事摂取量の低下につながる満腹感及び食欲の制御を司る領域）に発現する GLP-1 受容体が関与していると考えられている^{21,22,23}。

GLP-1 受容体は膵臓や視床下部だけでなく心臓、血管、免疫系の細胞、及び腎臓にも発現しており、このことから心血管系及び細小血管系における作用についても GLP-1 受容体が仲介している可能性がある²⁴。マウスを使用したモデルでは、GLP-1 受容体作動薬の心臓保護作用が認められ、アテローム性動脈硬化の改善、プラーク安定性の強化及び血小板機能の減弱がみられた^{25,26,27,28}。いくつかの糖尿病治療薬（スルホニルウレア薬及びチアゾリジン薬など）では心血管リスクが増加する可能性がある^{29,30,31}。一方、2016 年には空腹時血糖値の低下、2 型糖尿病発症リスクの軽減、ならびに冠動脈系心疾患の保護に関与するヒト GLP-1 受容体の遺伝子多様体が同定された³²。ヒトにおいて GLP-1 受容体作動薬は収縮期血圧を低下させ、脈拍数を増加させるが^{33,34}、2016 年に公表されたデータでは臨床試験において 3 年間の投与によって心血管アウトカムの改善がみられた³⁵。以上のことから、GLP-1 受容体作動薬を用いて GLP-1 受容体を活性化することにより心血管リスクが低下する可能性があることが示唆された。

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

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

セマグルチド

セマグルチドは、ノボ ノルディスク社により開発中の次世代 GLP-1 受容体作動薬である。その構造はリラグルチドに類似しているが、セマグルチドは消失半減期をより長くするために改良されたもの

で、週 1 回投与に適している。セマグルチドの半減期延長は、主に 26 位のリジンに結合した長鎖脂肪酸由来の化学構造によって促進されるアルブミン結合によるものである。分子内の特異的修飾は次のとおりである³⁶：1) ジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) に対する安定性をさらに向上させるためのペプチド骨格内 8 位のアミノ酸の修飾（アラニンから 2-アミノイソ酪酸）、及び配列中のリジンの数を 1 個のみとするための 34 位のリジンのアルギニンへの置換、2) 26 位のリジンと脂肪酸が結合している γ グルタミン酸との間に存在する高分子親水性リンカー、3) 末端酸基を有するオクタデカン二酸。これらのうち後者 2 つの修飾はアルブミン結合の増加に寄与し、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。

セマグルチドの治療上の有用性については大規模な開発プログラムで評価され、一連の 2 型糖尿病治療を通じて検討された。セマグルチドの第 3a 相臨床開発プログラムの目的は、2 型糖尿病治療の臨床現場及び利用できる治療の選択肢に基づいて、単独療法及び 2～3 剤の併用療法におけるセマグルチド（週 1 回皮下投与）の有効性及び安全性を評価することであった。また、国外のガイドラインに基づいて、心血管イベントリスクが高い成人 2 型糖尿病患者を対象とした心血管系アウトカム試験（CVOT）を実施し、主要な心血管イベント（MACE）の複合エンドポイントを用いてセマグルチドの心血管リスクに対する影響を評価した。

2.7.2.1.2 概観

セマグルチドの週 1 回皮下投与の薬物動態及び薬力学的作用特性の評価のため、またセマグルチドの代謝、薬物相互作用の可能性及び心拍数で補正した QT (QTc) 間隔への影響の可能性を検討するため、包括的な臨床薬理プログラムを実施した。当プログラムはヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験でのデータによって裏付けられた。また、当プログラムには 2 型糖尿病患者を対象とした 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3624 試験、3744 試験及び 4091 試験）の結果に基づいた母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析が含まれた（[図 2.7.2.1-1](#) 参照）。

セマグルチドの週 1 回皮下投与を検討した臨床試験は、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。本臨床概要では、臨床試験を XXXX 試験（XXXX は固有の 4 桁の番号）と表記する。たとえば、NN9535-3634 は 3634 試験と表記する。

当臨床薬理プログラムの目的は以下について検討することであった。

- 2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの薬物動態特性
- 健康日本人及び健康コーカシアン被験者におけるセマグルチドの薬物動態の類似性
- セマグルチドの薬物動態に対する腎機能障害及び肝機能障害の影響
- セマグルチドの吸収、代謝及び排泄（AME）
- 母集団薬物動態解析に基づく、セマグルチドの薬物動態に対する内因性要因（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、投与量）の影響

- 濃度及び製造方法が異なるセマグルチド製剤における曝露量の同等性
- 胃内容排出及び併用する経口薬の吸収に対するセマグルチドの影響
- グルコース代謝及び β 細胞機能に対するセマグルチドの影響
- 誘発した低血糖への拮抗反応（カウンターレギュレーション）に対するセマグルチドの影響
- エネルギー摂取量及び食欲に対するセマグルチドの影響
- 身体組成に対するセマグルチドの影響
- 脂質代謝に対するセマグルチドの影響
- 心室再分極（QTc）に対するセマグルチドの影響
- 曝露量 - 反応関係モデリングを用いた、特定の有効性（HbA1c 及び体重）及び安全性（胃腸障害の有害事象、カルシトニン及び脈拍数）パラメータにおける曝露量 - 反応関係、ならびにそれに基づく用量

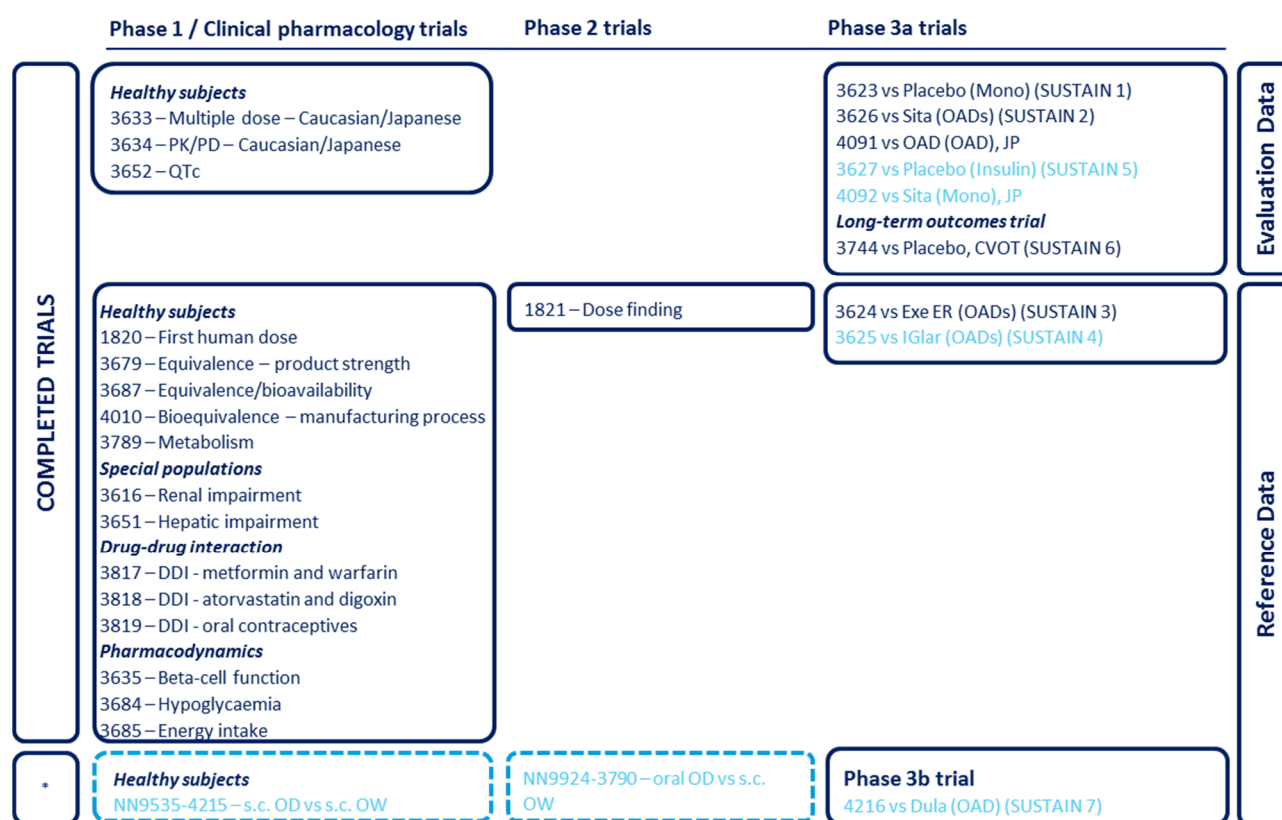
2.7.2.1.2.1 セマグルチドの薬物動態特性及び薬力学的作用特性の評価に用いた臨床試験

セマグルチドの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を評価するために計 16 の臨床薬理試験が国内外で実施された〔[図 2.7.2.1-1](#)を参照のこと（なお、当該図において評価資料及び参考資料に含まれる試験を提示した）〕。これらのうち 2 つの臨床薬理試験（3634 試験及び 3633 試験）では、日本人及びコーカシアン被験者の両方が含まれた。

健康日本人及び健康コーカシアン被験者におけるセマグルチドの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を比較した 3634 試験及び 3633 試験を評価資料とした。QTc に対するセマグルチドの影響及びセマグルチドの薬物動態特性を検討した 3652 試験を評価資料とした。また、2 型糖尿病患者を対象とした 5 つの第 3a 相試験からの薬物動態サンプルを用いた母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析のデータはセマグルチドの臨床薬理学的特性の評価に用いたことから、重要な情報と考え、本臨床概要に含めた。なお、これらの 5 試験のうち 4 試験は国際共同治験（3624 試験、3744 試験、3623 試験及び 3626 試験。このうち 3623 試験及び 3626 試験には日本人被験者が含まれる）であり、4091 試験は日本人被験者のみが含まれる国内試験であった。

個々の試験の治験総括報告書は Module 5.3.1、5.3.3、5.3.4 及び 5.3.5、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は Module 5.3.2 を参照のこと。Module 5 の個々の試験及び *in vitro* 試験の参照先はそれぞれ[付録 2.7.2.5.1.2](#) 及び [付録 2.7.2.5.1.1](#) を参照のこと。後述の文中では、特定の試験における Module 5 の治験総括報告書の参照先は、例えば「1820 試験（Module 5.3.3.1）, Section 9.1」のように記載する。

本臨床概要の薬物動態（[2.7.2.3.1](#)）及び薬力学的作用（[2.7.2.3.2](#)）の項では、概ね最初に 2 型糖尿病患者のデータを示し、次に肥満被験者のデータ（該当するものがある場合）、最後に健康被験者のデータを示す。健康日本人及び健康コーカシアン被験者を比較した評価資料については各項の健康被験者に関する記載の最初に提示する。



Notes: Semaglutide s.c. OW trials (solid dark blue outline); Supportive data trials comparing different administration routes and dosing intervals of semaglutide (dashed light blue outline). For the phase 3a trials, background anti-hyperglycaemic treatments are indicated in parentheses. Data from trials in dark blue are presented in this summary, trials in light blue are presented in other summaries. From the phase 3a trials in dark blue, only data contributing to the population pharmacokinetic and exposure-response analyses are presented. For trials 3679, 3687 and 4010 (equivalence and bioavailability trials), see also [Module 2.7.1. 3](#). *On-going trials.

Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; DDI: drug-drug interaction; Dula: dulaglutide; Exe ER: exenatide extended release; IGlur: 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 2.7.2.1-1 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

2.7.2.1.2.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

臨床薬理プログラムの基盤形成の一部として、*in vitro* 試験の包括的プログラムにおいてセマグルチドを評価した。これらの試験のうち9つはヒト生体試料の *in vitro* 試験であり、ヒト細胞、血漿及び尿検体を用いて実施した。これらの試験の概要を[表 2.7.2.1-1](#)で示す。主な結果及び結論について以下に要約し、さらに[付録 2.7.2.5.1.1](#)、ならびに [Module 2.6.4.4.3](#)、[2.6.4.5.1](#)、[2.6.4.5.2](#) 及び [2.6.4.7](#) に示す。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

試験種類	試験番号	Module 2.6.5 参照先
Plasma protein binding	208380, 213228	Module 2.6.5.6
<i>In vitro</i> metabolism in hepatocytes	206642, 214064	Module 2.6.5.10.A 及び 2.6.5.10.B
<i>In vitro</i> metabolism NEP	215514	Module 2.6.5.10.C
Metabolite identification	214379	Module 2.6.5.9.I
<i>In vitro</i> CYP inhibition	214196	Module 2.6.5.15.C
<i>In vitro</i> CYP induction	215048	Module 2.6.5.15.B
<i>In vitro</i> transporter inhibition	215026	Module 2.6.5.15.D

Note: References to the individual study reports in Module 5 can be found in Appendix 5.1, Section 1

Abbreviations: NEP: neutral endopeptidase; CYP: cytochrome P450

血漿タンパク結合 (208380, 213228)

セマグルチドの非結合型分率は 1%未満であった。よって、*in vitro* における血漿タンパク結合率は 99%超であった。このことは検討した種を通して同様であった。血漿中セマグルチドの主要結合部位はアルブミンであった。

代謝

In vitro : 肝細胞による代謝 (206642, 214064)

In vitro で [³H]Tyr-セマグルチド及び [³H]Oct-セマグルチドとラット、サル及びヒトの肝細胞をインキュベーションした結果、わずかな代謝がみられた。*In vitro* でヒト特有の代謝物は生成されなかった。

In vitro : 中性エンドペプチダーゼによる代謝 (215514)

セマグルチドと中性エンドペプチダーゼ (NEP) のインキュベーションにより計 19 種類の代謝物が構造的に特定された。6 時間の時点で 10 種類の代謝物が認められ、そのうち 4 種類は Ser¹⁸-Tyr¹⁹、Tyr¹⁹-Leu²⁰、Glu²⁷-Phe²⁸ 及び Trp³¹-Leu³² のいずれか 1 ヲ所でのタンパク質分解切断による産生物であった。セマグルチドにおけるこれらの部位は NEP による最初の切断部位であることが示された。24 時間の時点では、より広範囲な分解によって産生された、より小さな 15 種類の代謝物が特定された。

代謝物同定 (214379)

3789 試験 [(Module 5.3.3.1) , Section 11.1] で採取されたヒトの血漿及び尿検体で示されたように、セマグルチドはペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の連続的 β 酸化により代謝された (図

[2.7.2.3.6](#) 参照)。血漿中に最も多く認められた代謝物である P3 は 3 つ以上の物質を含んでいた。P3B はセマグルチドの 20 - 37 位のアミノ酸を有するペプチド配列（最初の 13 個のアミノ酸が切断されたもの）と同定された。尿中に最も多く認められた 2 種類の代謝物 U6 及び U7 は、それぞれブタン二酸及びヘキサン二酸のアミノ酸側鎖と結合する 26 位のリジンの遊離体と同定された。詳細については [2.7.2.3.1.5.1](#) を参照のこと。

In vitro : 薬物相互作用

臨床的に意味のある濃度でのヒト肝細胞におけるチトクロム P450 (CYP) 酵素及びトランスポーターに関する *in vitro* 試験の結果に基づくと、セマグルチドが臨床的に意味のある薬物相互作用を起こすことは予想されなかった。

酵素活性誘導 (215048)

CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性、もしくは mRNA 発現量は変化が認められないか、非常にわずかであった。

酵素活性阻害 (214196)

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 といった臨床的に問題となるチトクロム P450 酵素に対する、セマグルチドによる直接的な阻害作用、もしくは時間及び代謝に依存的な阻害作用は認められなかった。

トランスポーター阻害 (215026)

排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP、ならびに取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 に関する阻害は認められなかった。OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターで部分的な阻害がみられた〔OATP1B1 及び OATP1B3 での 50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 3500 nmol/L 及び 2950 nmol/L であった〕。IC₅₀ 値は定常状態のセマグルチドで予想される C_{max} 値 (1.0 mg 週 1 回投与で約 33 nmol/L) の約 100 倍以上であったことから、セマグルチドによって、検討された薬剤トランスポーターで臨床的に問題となる阻害作用が引き起こされる可能性は低いと考えられる ([2.7.2.3.1.3.1](#) 参照)。

2.7.2.1.3 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴

セマグルチド週 1 回皮下投与の臨床薬理試験の主な特徴の概要を [表 2.7.2.1-2](#) に示す。

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験

試験 ID 投与期間	主要目的及びプライマリーエンドポイント	¹⁾ 試験対象集団 (N) ²⁾ 割り付け比／盲検化	¹⁾ 治験薬 (用量) ²⁾ 試験デザイン
評価資料			
3634 日本人及びコーカシアンにおける薬物動態／薬力学的作用 13 週間	主要目的：日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の曝露量を比較検討する。 プライマリーエンドポイント：AUC _{0-168h} （1 回の投与間隔；投与後 0～168 時間における定常状態でのセマグルチドの AUC）	1) 健康男性被験者〔44 例（日本人 22 例及びコーカシアン 22 例）〕 2) 8:3:8:3（各用量群の日本人及びコーカシアン被験者数は同一）／二重盲検	1) セマグルチド／プラセボ：0.5 mg ^a 及び 1.0 mg ^a 2) 並行群
3633 反復投与－コーカシアン／日本人 8 週間	主要目的：日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の安全性及び忍容性を、有害事象を指標として比較検討する。 プライマリーエンドポイント：有害事象	1) 健康男性被験者〔84 例（日本人 42 例及びコーカシアン 42 例）〕 2) 3:1（各用量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	1) セマグルチド／プラセボ：0.1、0.2、0.4、0.8 ^b 及び 1.2 ^b mg 2) 反復投与、用量漸増試験（5 用量群：日本人 8 例及びコーカシアン 8 例）
3652 QTc 16 週間	主要目的：セマグルチドの投与によりプラセボと比較して許容できない再分極遅延がみられないことを確認する。そのために時間を一致させたセマグルチド 1.5 mg とプラセボの QT 間隔（ベースラインで調整し、被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔）の差の平均の最大値について、片側 95%信頼区間の上限が 10 msec を下回ることを示す。 プライマリーエンドポイント：セマグルチド／セマグルチドプラセボ 1.5 mg の 4 回目の投与後 0～48 時間において 11 時点で測定した心電図記録に基づく QTc 間隔	1) 健康被験者（168 例） 2) 2:1:1／二重盲検 ^c	1) 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 2) 並行群 ^c
参考資料			
1820 ヒトへの初回投与 単回投与	主要目的：健康男性被験者を対象として、用量漸増法によるセマグルチド単回皮下投与後の安全性及び忍容性（最大耐用量）を検討する。 プライマリーエンドポイント：有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固及び尿検査）、身体所見、バイタルサイン、心電図及び最大耐用量	1) 健康男性被験者（58 例） 2) 3:1／二重盲検	1) セマグルチド／プラセボ：0.625、1.25、2.5、5.0、10.0、15.0 及び 20.0 µg/kg 2) 単回投与、用量漸増試験（7 用量：各用量につき 8 例）
3679 同等性 - 製剤濃度 単回投与	主要目的：健康男性被験者を対象として、モル用量が同じで濃度の異なる 3 つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の同等性を AUC _{0-inf} を指標として検討する。 プライマリーエンドポイント：AUC _{0-inf} （セマグルチド投与後 0 時間～	1) 健康男性被験者（44 例） 2) 1:1:1:1:1:1 ^d ／二重盲検	1) セマグルチド：0.8 mg（製剤濃度 1、3 又は 10 mg/mL のいずれか） 2) 2 期、不完備型クロスオーバー

試験 ID 投与期間	主要目的及びプライマリーエンドポイント	1) 試験対象集団 (N) 2) 割り付け比／盲検化	1) 治験薬 (用量) 2) 試験デザイン
	無限大時間の濃度－時間曲線下面積)		試験 ^d
3687 同等性／バイオアベ ラビリティ 単回投与	主要目的：モル用量が同じで濃度の異なる3つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の単回皮下投与後の総曝露量が生物学的同等性の基準を満たすかどうかを検討する。 プライマリーエンドポイント：AUC _{0-inf}	1) 健康被験者〔42 例（グループ A ^e ：32 例及びグループ B ^e ：10 例）〕 2) グループ A ^e ：1:1:1:1:1:1 ^d ／二重盲検、グループ B ^e ：1:1／非盲検	1) グループ A ^e ：セマグルチド 0.5 mg（製剤濃度 1、3 又は 10 mg/mL のいずれか）、グループ B ^e ：セマグルチド 0.5 mg（皮下投与）及び 0.25 mg（静脈内投与） 2) グループ A ^e ：2 期、不完備型クロスオーバー ^d 、グループ B ^e ：2 期、完備型クロスオーバー
4010 生物学的同等性 - 製造 工程 単回投与	主要目的：セマグルチド（ XXXX 製剤）及びセマグルチド（組換え製剤）の単回皮下投与後の生物学的同等性を証明する。 プライマリーエンドポイント： - AUC_{0-last}（セマグルチド単回皮下投与後0時間～最終測定時点までのAUC） - C_{max}（単回皮下投与後のセマグルチドの最高血漿中濃度）	1) 健康被験者（28 例） 2) 1:1／二重盲検	1) セマグルチド：0.5 mg（2 種類の製造法） 2) 2 期クロスオーバー試験
3789 代謝 単回投与	主要目的：ヒトにおける[³ H]-セマグルチド単回皮下投与後の吸収、代謝及び排泄を検討する。 プライマリーエンドポイント：[³ H]-セマグルチド 0.5 mg 単回投与後の血漿中、尿中及び糞中の[³ H]-セマグルチドの主代謝物の濃度（最大 9 週間にわたり評価）	1) 健康被験者（7 例） 2) N/A／非盲検	1) [³ H]-セマグルチド：0.5 mg 2) 単回投与試験
3616 腎機能障害 単回投与	主要目的：〔ステージ 1〕重度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度の AUC _{0-inf} を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。〔ステージ 2〕軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度の AUC _{0-inf} を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：AUC _{0-inf}	1) 健康被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者〔56 例 ^f （正常：14 例、軽度：11 例、中等度：11 例、重度：10 例、末期腎疾患：10 例）〕 2) N/A／非盲検	1) セマグルチド：0.5 mg ^f 2) 単回投与試験
3651 肝機能障害 単回投与	主要目的：軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後の曝露量を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：AUC _{0-inf}	1) 健康被験者及び異なる程度の肝機能障害を有する被験者〔44 例（正常：19 例、軽度：8 例、中等度：10 例、重度：7 例）〕 2) N/A／非盲検	1) セマグルチド：0.5 mg 2) 単回投与試験

試験 ID 投与期間	主要目的及びプライマリーエンドポイント	1) 試験対象集団 (N) 2) 割り付け比／盲検化	1) 治験薬 (用量) 2) 試験デザイン
3817 – 薬物相互作用 – メトホルミン／ワルファリン 14 週間	主要目的：定常状態のセマグルチド 1.0 mg により、定常状態のメトホルミン及び単回投与時のワルファリンの曝露量が変化するかどうかを検討する。 プライマリーエンドポイント： • AUC_t [メトホルミンの7回の反復投与後、1回の投与間隔（投与後0～12時間）でのAUC] • AUC_{0-168h} (単回投与後0～168時間のS-ワルファリンのAUC) • AUC_{0-168h} (単回投与後0～168時間のR-ワルファリンのAUC)	1) 健康被験者 (24 例) 2) N/A／非盲検	1) セマグルチド：1.0 mg^a、メトホルミン：500 mg (3.5 日間にわたり 1 日 2 回投与)、ワルファリン：25 mg (単回投与) 2) 1 つの投与順序によるクロスオーバー試験
3818 薬物相互作用 – アトルバスタチン／ジゴキシン 14 週間	主要目的：定常状態のセマグルチド 1.0 mg により、単回投与時のアトルバスタチン及びジゴキシンの曝露量が変化するかどうかを検討する。 プライマリーエンドポイント： • AUC_{0-72h} (単回投与後0～72時間のアトルバスタチンのAUC) • AUC_{0-120h} (単回投与後0～120時間のジゴキシンのAUC)	1) 健康被験者 (31 例) 2) N/A／非盲検	1) セマグルチド：1.0 mg^a、アトルバスタチン：40 mg (単回投与)、ジゴキシン：0.5 mg (単回投与) 2) 1 つの投与順序によるクロスオーバー試験
3819 薬物相互作用 – 経口避妊薬 13 週間	主要目的：定常状態のセマグルチド (1.0 mg、週 1 回投与) が、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの定常状態での曝露量に与える影響の有無を検討する。 プライマリーエンドポイント： AUC_t；1回の投与間隔（投与後0～24時間）における両薬剤のAUC	1) 2 型糖尿病を有する閉経後の女性被験者 (43 例) 2) N/A／非盲検	1) セマグルチド：1.0 mg^a、エチニルエストラジオール：0.03 mg／レボノルゲストレル：0.15 mg (両薬剤とも 8 日間にわたり 1 日 1 回投与) 2) 1 つの投与順序によるクロスオーバー試験
3635 β 細胞機能 13 週間	主要目的：2 型糖尿病患者を対象として、定常状態のセマグルチドが第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に与える影響を静脈内ブドウ糖負荷試験 (IVGTT) により評価する。 プライマリーエンドポイント： • 第 1 相インスリン分泌の変化量 [IVGTT 後 0～10 分のインスリンの AUC ($AUC_{0-10min, insulin}$)] • 第 2 相インスリン分泌の変化量 [IVGTT 後 10～120 分のインスリンの AUC ($AUC_{10-120min, insulin}$)]	1) メトホルミン及び／又は食事・運動療法の治療歴のある 2 型糖尿病患者 (75 例) (健康被験者 12 例が追加で組み入れられた。) 2) 1:1／二重盲検	1) セマグルチド／プラセボ：1.0 mg^a 2) 並行群
3684 低血糖 13 週間	主要目的：2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチドが低血糖中のグルカゴン反応に与える影響をプラセボと比較検討する。 プライマリーエンドポイント：低血糖中のグルカゴン濃度の平均変化量 [目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から底値レベル (2.5 mmol/L) までの変化量]	1) メトホルミン治療歴のある 2 型糖尿病患者 (38 例) 2) 1:1／二重盲検	1) セマグルチド／プラセボ：1.0 mg^a 2) 2 期クロスオーバー試験

試験 ID 投与期間	主要目的及びプライマリーエンドポイント	1) 試験対象集団 (N) 2) 割り付け比／盲検化	1) 治験薬 (用量) 2) 試験デザイン
3685 エネルギー摂取 13 週間	主要目的：セマグルチドが自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に及ぼす影響をプラセボと比較する。 プライマリーエンドポイント：自由裁量の昼食によるエネルギー摂取量	1) 肥満被験者 (30 例) 2) 1:1／二重盲検	1) セマグルチド／プラセボ：1.0 mg ^a 2) 2 期クロスオーバー試験
進行中の第 1 相：週 1 回皮下投与試験			
4215 1 日 1 回皮下投与 vs 週 1 回皮下投与 13 週間	主要目的：定常状態におけるセマグルチドの曝露量について、1 日 1 回皮下投与と週 1 回皮下投与（週あたりの合計投与量は同一）を比較検討する。 プライマリーエンドポイント：AUC _{0-168h}	1) 健康被験者 (114 例) 2) 1:1:1 ^g ／二重盲検	1) セマグルチド／プラセボ週 1 回投与：0.35、0.70 及び 1.40 mg、セマグルチド／プラセボ 1 日 1 回投与：0.05、0.10 及び 0.20 mg 2) 並行群、ダブルダミー

Notes: Trial population: total number of subjects enrolled, including replaced subject; Placebo controlled trials: volumes equivalent to the applied semaglutide doses were used for the placebo treatment groups.

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 four 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; d An incomplete trial design was applied i.e. one subject received equimolar doses from two out of the possible three strengths of semaglutide at two separate dosing visits, thus the subjects were randomised to one of 6 possible treatment sequences; e Group A: assessment of equivalence between product strengths; group B: assessment of bioavailability (i.v. vs s.c. administrations); f An additional 6 subjects received 10 µg/kg; g Subjects were randomised to one of the three treatment arms: 1) semaglutide OD + semaglutide placebo OW, 2) semaglutide placebo OD + semaglutide placebo OW, 3) semaglutide placebo OD + semaglutide OW. Dose escalation was applied weekly.

Abbreviations: N: number of subjects randomised; N/A: not applicable;

2.7.2.1.3.1 試験デザイン

薬物相互作用試験、吸収・代謝・排泄試験及び特別な集団でのセマグルチド薬物動態試験を除くほとんどの試験は、無作為割り付けによる二重盲検試験であった（表 2.7.2.1-2 参照）。ヒトへの初回投与試験、日本人被験者における薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験、QTc 試験及びセマグルチドの薬力学的作用を評価するすべての試験はプラセボ対照で実施した。実施した試験は、単回投与試験又は最大 16 週間の反復投与試験であり、並行群又はクロスオーバーデザインが採用された。反復投与試験では、定常状態のセマグルチドの薬物動態及び薬力学的作用の評価を確実に行うために、検討するセマグルチドの用量で週 1 回 4 週間以上の投与を行った後に大部分の評価を行った。投与開始初期及び長期における消化器系の忍容性を向上させるため、反復投与試験では事前に規定した用量漸増法が採用された。詳細については 2.7.2.1.3.3 参照のこと。

薬物相互作用を検討した 3817 試験、3818 試験及び 3819 試験は、併用した経口薬の吸収動態に対する定常状態のセマグルチドの影響を評価するためにデザインされた 1 つの投与順序によるクロスオーバー試験であった。セマグルチドの投与前、続いてセマグルチド 1.0 mg（第 3a 相試験の最高用量）の定常状態で、併用した経口薬の薬物動態を評価した。これらの試験は米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の薬物相互作用試験に関するガイドラインを遵守して行った^{37,38,39,40,41}。

腎機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態を検討した 3616 試験は、FDA⁴²及び EMA⁴³のガイドラインの記載に従って実施した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害ならびに末期腎疾患（ESRD）を有する被験者における薬物動態特性を正常な腎機能を有する被験者と比較した。

肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態を検討した 3651 試験は、FDA⁴⁴及び EMA⁴⁵からの推奨に従って実施した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における薬物動態特性を正常な肝機能を有する被験者と比較した。

QTc 評価を行った 3652 試験は、ガイドラインの推奨^{46,47,48}に従って実施した。当該試験では並行群デザインが採用された。セマグルチドプラセボ群に対してはネステッドクロスオーバーデザインを採用し、モキシフロキサシン（陽性対照）を用いて測定法の分析感度を評価した。

単回投与の同等性試験（3687 試験及び 3679 試験）、生物学的同等性試験（4010 試験）及びバイオアベイラビリティ試験（3687 試験）の試験デザインの詳細については、Module 2.7.1.1.2 を参照のこと。

本臨床概要では、第 2 相用量設定試験（1821 試験）における空腹時血糖値、胃内容排出及び食欲に関するデータを示す。当該試験は二重盲検（セマグルチドに対して）、プラセボ対照、非盲検（リラグルチドに対して）、無作為割り付け、層別、9 群並行群間比較による用量反応試験であった〔1821 試験（Module 5.3.5.1）参照〕。

2 型糖尿病患者を対象とした 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3624 試験、3744 試験及び 4091 試験）から得られたデータに基づいて母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析を行った。これらの試験はいずれも無作為割り付け試験であり、事前に規定した用量漸増法を用いて実施した（2.7.2.1.3.3 参照）。3624 試験を除いたすべての試験でセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の評価を行っ

た。3624 試験では、セマグルチド 1.0 mg のみが評価された。第 3a 相試験の詳細は [Module 2.7.3.2.1](#) 及び [Module 2.7.6](#) を参照のこと。母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析の結果ならびに日本人被験者に関連する追加解析結果は、それぞれ Global modelling report (Module 5.3.3.5) 及び Japan modelling report (Module 5.3.3.5) を参照のこと。両モデリングレポートの要約を [2.7.2.3.1.3.3](#)～[2.7.2.3.1.3.6](#)、[2.7.2.3.1.6](#) 及び [2.7.2.3.3](#) に記載する。

すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) ガイドラインを遵守して実施した。

2.7.2.1.3.2 試験対象集団

セマグルチドの薬物動態特性は、2 型糖尿病患者 (3 つの反復投与試験)、肥満被験者 (1 つの反復投与試験)、健康被験者 (5 つの単回投与試験及び 5 つの反復投与試験)、腎機能障害を有する被験者 (1 つの単回投与試験) 及び肝機能障害を有する被験者 (1 つの単回投与試験) を対象として評価した ([表 2.7.2.1-2](#) 参照)。

腎機能障害を有する被験者は糸球体濾過量 (GFR) を計算するための Cockcroft - Gault 式を用いて推算したクレアチニンクリアランスによって分類し、肝機能障害を有する被験者は Child-Pugh 分類に従って分類した ([2.7.2.3.1.2.3](#) 参照)。

薬物相互作用試験の 3 試験中 2 試験 (3817 試験及び 3818 試験) 及び QTc 試験は、セマグルチドの比較的長い曝露期間 (最大 16 週間) にもかかわらず、健康被験者を対象に実施した。その理由は、他の薬剤による相互作用を避け、併発疾患による交絡を防ぐためであった。経口避妊薬の曝露量に対するセマグルチドの影響を評価した薬物相互作用試験 (3819 試験) は、2 型糖尿病を有する閉経後の女性被験者を対象に実施した。

セマグルチドの薬力学的作用特性を評価した試験は主に、食事・運動療法、及び／又はメトホルミンの治療歴のある 2 型糖尿病患者 (HbA1c が 6.5～10.0%)、ならびに肥満被験者を対象に実施した。

臨床薬理プログラムにおいて設定された成人の年齢の下限は、18 歳 (日本人被験者を含む試験では 20 歳、3789 試験では 45 歳) であり、上限は 45 歳 (3633 試験) から 75 歳 (3616 試験) であった。3651 試験では年齢の上限は設定されなかった。大部分の試験では男女ともに組み入れられた。ヒトへの初回投与試験 (1820 試験)、代謝試験 (3789 試験)、異なる濃度の製剤間の同等性試験 (3679 試験) 及び日本人被験者を含めた 2 試験 (3633 試験及び 3634 試験) においては男性被験者のみ、経口避妊薬に対する薬物相互作用試験 (3819 試験) では女性被験者のみを対象とした。

体容量指数 (BMI) に関しては、世界保健機関の分類に基づくと、健康被験者を対象としたすべての試験で、被験者は普通体重から過体重であった (ヒトへの初回投与試験である 1820 試験では BMI 35 未満の被験者を対象とした)。日本人被験者を含めた試験 (3633 試験及び 3634 試験) では普通体重の被験者のみを組み入れ、エネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響を評価した試験 (3685 試験) では肥満被験者を対象とした。2 型糖尿病患者を含めたすべての試験、腎機能障害を有する被験者を含

めた試験（3616 試験）及び肝機能障害を有する被験者を含めた試験（3651 試験）では、普通体重から肥満の被験者を組み入れた。

大部分の臨床薬理試験において、白人の割合が高かった。また、健康日本人及び健康コーカシアン（白人）被験者を含めた 2 試験（3633 試験及び 3634 試験）ではそれぞれ 1 : 1 の割合で組み入れた。

第 2 相用量設定試験（1821 試験）は成人（18 歳以上）で、体重が 60 kg 以上 110 kg 以下、2 型糖尿病と診断され（HbA1c が 7～10%）、食事・運動療法のみ、もしくは食事・運動療法に加えてメトホルミンによる治療を行っていた被験者を含めた。

セマグルチドの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響については、2 型糖尿病患者を対象とした 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3624 試験、3744 試験及び 4091 試験）から得たデータに基づいた母集団薬物動態解析により評価した（[2.7.2.3.1.2.4](#) 参照）。これらの試験の被験者は成人（18 歳以上、日本人被験者では 20 歳以上）の男女で、2 型糖尿病と診断され（HbA1c が 7.0% 超）、様々な糖尿病治療を行っていた被験者であった。3744 試験の被験者は、50 歳以上で心血管系疾患の臨床的所見がある被験者、もしくは 60 歳以上で心血管系疾患の潜在的所見がある被験者であった。

2.7.2.1.3.3 投与量

最初の臨床薬理試験（1820 試験）では、体重あたりの用量（ $\mu\text{g/kg}$ ）でセマグルチドを単回投与した。他のすべての試験では、セマグルチドを固定用量（mg）で投与した。異なる濃度の製剤の同等性を評価した最初の試験（3679 試験、[表 2.7.2.1-2](#) 参照）及び最初の反復投与試験（3633 試験、[表 2.7.2.1-2](#) 参照）以外のすべての試験では、第 3a 相試験（[Module 2.7.3.1.4.3](#) 参照）と同じ用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）を設定した。

1820 試験では、0.625 $\mu\text{g/kg}$ ～20 $\mu\text{g/kg}$ （平均 0.06 mg～1.68 mg に相当）でセマグルチドを単回投与した（[付録 2.7.2.5.3](#)、[表 2.7.2.5.3.1](#) 参照）。このヒトへの初回投与試験における単回投与時の最大耐用量は、15 $\mu\text{g/kg}$ （平均 1.25 mg に相当）であり、15 $\mu\text{g/kg}$ 以下の用量の忍容性は良好と考えられた。3616 試験では 0.5 mg の単回投与で薬物動態特性を評価するのに十分に高い曝露量を得ることができ、忍容性は良好であった。3679 試験及び第 2 相用量設定試験（1821 試験）では 0.8 mg の単回投与から投与を開始したが、胃腸障害の有害事象の発現が多くみられた。これらの所見に基づき、それ以降のすべての単回投与の臨床薬理試験において 0.5 mg を用いた（[表 2.7.2.1-2](#) 参照）。個々の試験の詳細は[付録 2.7.2.5.1.2](#)を参照のこと。

第 3a 相試験（[Module 2.7.3.1.4.3](#) 参照）の投与方法と同様に、反復投与の臨床薬理試験（最初の反復投与試験である 3633 試験を除く）では週 1 回 0.25 mg を 4 週間投与した後、週 1 回 0.5 mg に漸増して 4 週間投与し、さらに週 1 回 1.0 mg を 4 週間投与して、定常状態に到達した。3633 試験では 1 週間ごとに増量する漸増法により 0.8 mg 及び 1.2 mg にまで増量した。

薬力学的作用試験（3685 試験、3635 試験及び 3684 試験）及び薬物相互作用試験（3819 試験、3817 試験及び 3818 試験）では、セマグルチドの最高治療用量である週 1 回 1.0 mg での定常状態で評価を行

った。日本人及びコーカシアン被験者の薬物動態試験であった 3634 試験では週 1 回 0.5 mg 及び 1.0 mg の両用量を含めた。QTc 試験 (3652 試験) では、ガイドラインの推奨 [46.47.48](#) に基づいて、治療用量を超えた用量の評価が行われた。すなわち、週 1 回 1.0 mg の定常状態での評価に加えて、週 1 回 1.5 mg ま で増量した。各試験での用量の概要については[表 2.7.2.1-2](#)を参照のこと。

第 2 相用量設定試験 (1821 試験) では、0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg、0.8 mg (0.4 mg を 1 週間投与後に 0.8 mg に増量) 及び 1.6 mg (0.4 mg を 1 週間、0.8 mg を 1 週間投与後に 1.6 mg に増量) の用量を設定した (いずれも週 1 回投与)。

セマグルチドの開発中にセマグルチド製剤の処方に変更はなかった。よって、すべての臨床試験において同じ処方のセマグルチド製剤が使用された。開発中に製剤濃度に変更されたが、大部分の臨床薬理試験は第 3a 相試験で用いられた製剤濃度と同じ濃度 (1.34 mg/mL) の製剤で実施した ([Module 2.7.1](#)、[表 2.7.1.1-2](#) 参照)。

2.7.2.1.3.4 エンドポイント

セマグルチドの薬物動態特性は、主にセマグルチド濃度の推移から得られる標準的な薬物動態エンドポイント (AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 、 AUC_{0-168h} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 V_z/F 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F) を用いて評価した。薬物動態エンドポイントの詳細については[2.7.2.3.1.2.2](#)を参照のこと。また、定常状態のセマグルチドの平均曝露量 (C_{avg}) は、第 3a 相試験の薬物動態データをもとに母集団薬物動態解析により算出した。詳細については[2.7.2.3.1.2.4](#)を参照のこと。

セマグルチドの薬力学的作用特性の大部分は、空腹時及び食後 (食事負荷試験を含む) 状態、ならびに幅広い種類の試験 (IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験) において測定された、グルコース、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、トリグリセリド (TG)、遊離脂肪酸 (FFA)、超低密度リポタンパク (VLDL)、アポリポタンパク B48 (ApoB48) 及びパラセタモール/アセトアミノフェン (胃内容排出を評価するため) の濃度の推移、ならびに視覚的アナログスケール (VAS) 法スコア (食欲パラメータを評価するためのスコア) の推移に基づいて評価した。低血糖時の拮抗反応の評価にあたっては、グルカゴン濃度、C-ペプチド濃度、アドレナリン濃度、ノルアドレナリン濃度、コルチゾール濃度、成長ホルモン濃度及び設定した血漿中グルコース濃度を維持するためのグルコース注入量 (AUC_{GIR}) が含まれた。薬力学的作用エンドポイントに関する詳細は[2.7.2.3.2.2.3](#)を参照のこと。

4 つの第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3624 試験及び 4091 試験。[図 2.7.2.1-1](#) 参照) から得たデータに基づいて曝露量 - 反応関係解析を実施した。評価したエンドポイントは、ベースラインからの HbA1c 及び体重の変化量、HbA1c 7%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合、悪心、嘔吐、下痢及び便秘を発現した被験者の割合、ならびに中等度又は重度な胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合であった。詳細については[2.7.2.3.3.1](#)を参照のこと。

心電図記録からの QT 及び心拍数、ならびに算出された QTc（心拍数で補正した QT 間隔）により心室再分極を評価した。詳細については [2.7.2.4.1](#) を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

セマグルチド開発プログラムの *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の特徴及び結果の叙述を、[付録 2.7.2.5.1.1](#) 及び [付録 2.7.2.5.1.2](#) に示す。母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析に用いた薬物動態データは 2 型糖尿病患者を対象とした第 3a 相試験から得られた。これらの第 3a 相試験に関する詳細については [Module 2.7.3.2.1](#) を、母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析の詳細については Global modelling report (Module 5.3.3.5) を、日本人被験者に着目して追加で実施した母集団薬物動態解析及び曝露量 - 反応関係解析の詳細については Japan modelling report (Module 5.3.3.5) を参照のこと。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 セマグルチドの薬物動態試験の概観

セマグルチドの薬物動態特性を検討した臨床薬理試験の概要を[表 2.7.2.3-1](#)に示す。

表 2.7.2.3-1 セマグルチドの薬物動態特性を検討した臨床薬理試験

試験種類	試験 ID ^a
2 型糖尿病患者の薬物動態	3635, 3684, 3819
肥満被験者の薬物動態	3685
健康被験者の薬物動態	3616, 3634 ^b , 3651, 3652, 3687, 3789, 3817, 3818, 4010
代謝	3789 ^c
内因性要因	
腎機能	3616
肝機能	3651
薬物相互作用	3817, 3818, 3819
QTc (心拍数で補正した QT 間隔)	3652
健康被験者の薬物動態：セマグルチドのバイオアナリシスとして LOCI 法を使用	1820, 3633 ^b , 3679

Notes: ^a for trials except 1820, 3633 and 3679 semaglutide bioanalysis was performed using LC-MS/MS; ^b includes healthy Japanese and Caucasian subjects; ^c [³H]-semaglutide

薬物動態特性の評価は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）法を用いたセマグルチドのバイオアナリシスの結果に基づく。よって、健康日本人及び健康コーカシアン被験者のデータについては 3634 試験の結果を提示する。健康日本人及び健康コーカシアン被験者の定常状態における薬物動態パラメータは 3633 試験でも評価しているが、当該試験ではセマグルチドのバイオアナリシスとして蛍光酵素チャネリング免疫測定法（LOCI）法を用いており、そのデータは該当する各項の最後に参考として示した。

2 型糖尿病患者を対象とした 5 つの第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析は、セマグルチドの薬物動態特性の評価に寄与した。第 3a 相試験に関する詳細は [2.7.2.1.3](#) 及び [Module 2.7.3.2](#) を参照のこと。

2.7.2.3.1.2 試験方法

2.7.2.3.1.2.1 バイオアナリシス

セマグルチドの測定法

3633 試験、3679 試験及び 1820 試験では血漿中セマグルチド濃度を LOCI 法により測定したが、上記以外のすべての臨床薬理試験では LC-MS/MS 法を用いて測定した。詳細は [Module 2.7.1.1.3.1.1](#) 参照のこと。

すべての測定法バリデーションレポートは Module 5.3.1.4 に含める。バイオアナリティカルレポートの試験ごとの参照先一覧を [Module 2.7.1](#)、[付録 2.7.1.4.2](#) に示す。

本臨床概要は主に LC-MS/MS 法を用いて得られた薬物動態データを示している。また、完全を期すために LOCI 法に基づいたデータは各項の最後に簡潔に記載する。LOCI 法はマトリックス効果の影響を受けることが判明し、血漿中セマグルチド濃度の測定値が影響を受けた可能性がわかったことから、LOCI 法に基づいたデータは慎重に解釈する必要がある。また LC-MS/MS 法に基づいたデータと直接比較すべきではない ([Module 2.7.1.1.3.1.1](#) 参照)。

尿中セマグルチド濃度は血漿中セマグルチド濃度の測定法と類似した測定法を用いて LC-MS/MS 法により測定した。この測定法の開発及びバリデーションは Celerion Switzerland AG で行われた ([Module 2.7.1.1.3.1](#) 参照)。

タンパク結合

In vitro のセマグルチドのタンパク結合の評価は、3616 試験及び 3651 試験にて表面プラズモン共鳴の技術を用いて行われ、タンパク非結合画分を測定した。詳細は 3616 試験 (Module 5.3.3.3) , Appendix 16.1.10 及び 3651 試験 (Module 5.3.3.3) , Appendix 16.1.10 を参照のこと。

薬物相互作用試験で用いる薬剤測定法

併用する経口薬の吸収に対するセマグルチドの影響を 3 試験 (3817 試験、3818 試験及び 3819 試験) にて評価した。用いたバイオアナリシス及び測定法バリデーションレポートの参照先を [表 2.7.2.3-2](#) に示す。バイオアナリティカルレポートは各試験の治験総括報告書に含めた。

表 2.7.2.3-2 薬物相互作用試験で用いる経口薬のバイオアッセイ

薬剤名	分析手法	参照先
エチニルエストラジオール	GC-MS	3819 試験 (Module 5.3.3.4) , Appendix 16.1.10
レボノルゲストレル	GC-MS	3819 試験 (Module 5.3.3.4) , Appendix 16.1.10
メトホルミン	LC-MS/MS	3817 試験 (Module 5.3.3.4) , Appendix 16.1.10
ワルファリン	LC-MS/MS	3817 試験 (Module 5.3.3.4) , Appendix 16.1.10
アトルバスタチン ^a	LC-MS/MS	3818 試験 (Module 5.3.3.4) , Appendix 16.1.10
ジゴキシン	LC-MS/MS	3818 試験 (Module 5.3.3.4) , Appendix 16.1.10

Note: ^a including the metabolites para- and ortho-hydroxy-atorvastatin

Abbreviations: GC-MS: gas chromatography mass spectrometry; LC-MS/MS: liquid chromatography and tandem mass spectrometry

2.7.2.3.1.2.2 薬物動態エンドポイント

臨床薬理試験の個々の薬物動態エンドポイントの結果については付録 2.7.2.5.2.1 に記載している。本臨床概要の作成にあたって追加的に行った統計解析は、個々の治験総括報告書には含まれておらず、[2.7.2.3.1.2.3](#) に詳細を示す。

単回投与後のセマグルチドの薬物動態特性は概ね以下のエンドポイントを用いて評価した。

- AUC_{0-inf} ：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
- AUC_{0-last} ：投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの濃度 - 時間曲線下面積
- AUC_{t1-t2} ：事前に規定した投与後時間 $t1$ から $t2$ までの濃度 - 時間曲線下面積
- C_{max} ：最高血中濃度
- t_{max} ：最高血中濃度到達時間
- V_z/F ：見かけの分布容積
- $t_{1/2}$ ：終末相の消失半減期
- CL/F ：見かけのクリアランス

また、特定の試験では以下のエンドポイントを用いて単回投与後のセマグルチドの薬物動態特性を評価した。

- V_z ：（静注後の）分布容積
- MRT ：平均滞留時間
- MAT ：平均吸収時間
- f_u ：セマグルチドの非結合型分率

定常状態のセマグルチドの薬物動態特性は概ね以下のエンドポイントを用いて評価した。

- AUC_{0-168h} ：1 回の投与間隔の投与後 0 時間から 168 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
- C_{max} ：最高血中濃度
- t_{max} ：最高血中濃度到達時間
- V_z/F ：見かけの分布容積
- $t_{1/2}$ ：終末相の消失半減期
- CL/F ：見かけのクリアランス

また、特定の試験では、以下のエンドポイントを用いて定常状態のセマグルチドの薬物動態特性を評価した。

- R_{acc} ：累積率

薬物動態エンドポイントの計算にはノンコンパートメント法を用いた。 AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{t1-t2} といったエンドポイントは、観測された濃度及び実際の観測時点に基づいて、線形台形法を用

いて計算した。 AUC_{0-inf} は AUC_{0-last} と消失速度定数（推定値）を用いて算出した定量可能な最終観測時点から無限大までの曲線下面積の値の合計として計算した。

皮下投与後のクリアランス（CL/F）は、単回投与後では「用量/ AUC_{0-inf} 」及び定常状態では「用量/ AUC_{0-168h} 」として計算した。単回投与後の平均滞留時間は「 $AUMC_{0-inf}/AUC_{0-inf}$ 」（AUMCは一次モーメントの濃度曲線下面積）として計算した。

終末相の消失半減期 $t_{1/2}$ は $\log(2)/\lambda_z$ （ λ_z は濃度の対数を目的変数、時点を説明変数とした線形回帰により算出した消失速度定数）として計算した。曲線の最終部分で直線に近い部分からの少なくとも3点の適切な観測値を解析に使用した。

分布容積 V_z/F は $(CL/F)/\lambda_z$ として計算した。

2.7.2.3.1.2.3 薬物動態エンドポイントの統計解析

個々の試験で実施された統計解析

個々の試験で実施された解析では、薬物動態エンドポイントである AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 、 AUC_{t1-t2} 及び C_{max} は、対数変換されたエンドポイントを目的変数とした正規線形モデル（共分散分析）を用いて解析した。また、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、CL/F及び V_z/F は記述統計量を用いて要約した。日本人及びコーカシアン被験者の薬物動態特性を評価する3634試験では、定常状態のエンドポイント（ AUC_{0-168h} 及び C_{max} ）を対数変換し、人種（日本人又はコーカシアン）、用量群（0.5 mg又は1.0 mg）及び人種と用量群間の交互作用を固定効果とする正規線形モデルを用いて解析した。また、用量間の比及び人種間の比をそのモデルから推定した。

統計解析では全般的に有意水準5%が適用され、治療間差がないという仮説を検定した試験では95%信頼区間を算出した。同等性が検討された試験では90%信頼区間を算出した。

3634試験ではセマグルチドの累積性を評価した。0.5 mg及び1.0 mgの用量で補正した累積率は、初回投与（0.25 mg）後の1回の投与間隔における曝露量及び定常状態（0.5 mg及び1.0 mg）の1回の投与間隔における曝露量に基づいて算出した。

$$R_{acc,DC} = (AUC_{0-168h,SS}/0.5 \text{ mg 又は } 1.0 \text{ mg}) / (AUC_{0-168h,SD}/0.25 \text{ mg})$$

用量で補正した累積率について、対数変換し、人種（日本人又はコーカシアン）、用量群（0.5 mg又は1.0 mg）及び人種と用量群の交互作用を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。また、人種と用量群の交互作用を除いたモデルに基づいて、共通の効果（人種又は用量の違いによらない）を推定した。

他の経口薬の薬物動態に対するセマグルチドの影響を評価した3817試験、3818試験及び3819試験は、1つの投与順序によるクロスオーバー試験であった。これらの試験のモデルには治療及び被験者を固定効果として含めた。標準的な同等性の基準である0.80～1.25を適用した。

正常な腎機能の被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象として、薬物動態の比較を行った 3616 試験では、糸球体濾過量（GFR）を計算するための Cockcroft - Gault 式を用いて推算したクレアチニンクリアランスを用いて腎機能障害を有する被験者を分類した。

$$\text{GFR (mL/min)} = ([140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 [kg]}) / (\text{血清クレアチニン [mg/dL]} \times 72)$$

(女性被験者には補正係数 0.85 を用いた⁴⁹)

3616 試験では、試験計画時に有効であったガイドラインに従って腎機能グループを定義づけ、正常な腎機能グループ（80 mL/min 超）、軽度の腎機能障害グループ（50 mL/min 超 80 mL/min 以下）、中等度の腎機能障害グループ（30 mL/min 超 50 mL/min 以下）、重度の腎機能障害グループ（30 mL/min 以下）、末期腎疾患グループ（血液透析が必要）を設定した^{42,43}。

統計モデルには上記の腎機能グループを固定効果として含めた。正常な腎機能グループの被験者は、年齢、性別及び体重の分布が腎機能障害グループの被験者の分布と可能な限り等しくなるように組み入れることとした。しかしながら、末期腎疾患を有する被験者は概して腎機能障害（軽度、中等度、重度の腎機能障害）を有する被験者と比較して体重が重かった。正常な腎機能を有する被験者は、概して末期腎疾患を有する被験者と比較して体重が軽く、かつ軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者と比較して体重が重かった。そのため、グループ間でみられたこれらの違いを調整した解析を事後的に行った。このモデルには、腎機能グループ及び性別を分類変数の固定効果、年齢及び対数変換した体重を連続変数の共変量として含めた。AUC_{0-inf}とクレアチニンクリアランス、ならびに C_{max}とクレアチニンクリアランスの関連を検討した。モデルには対数変換したクレアチニンクリアランスを共変量として含めた。腎機能グループに関する解析と同様に、ベースライン特性でみられた違いを調整した感度分析を行った。

この試験は 2 ステージ試験としてデザインされた。プライマリーエンドポイントの比較において 95%信頼区間を用い、ステージ 2 の比較では階層的検定手順を用いることにより多重性の調整を行った。セマグルチドの治療域が広いいため、0.70～1.43 の範囲を「影響なし」の基準（‘no-effect’ criterion）として適用した。

3651 試験では、肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象として、薬物動態の比較を行った。この試験では、肝機能障害を有する被験者を脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値及びプロトンビン活性値の評価に基づく Child - Pugh 分類に従って分類した^{44,45}。正常な肝機能グループの被験者は、年齢、性別及び体重の分布が肝機能障害グループの被験者の分布と可能な限り等しくなるように組み入れることとした。統計モデルには、肝機能グループ及び性別を分類変数の固定効果、年齢及び対数変換した体重を連続変数の共変量として含み、肝機能グループごとに異なるばらつきを仮定した。この試験は 1 ステージ試験としてデザインされ、プライマリーエンドポイントの比較において階層的検定手順を用いて多重性を調整した。セマグルチドの治療域が広いいため、0.70～1.43 の範囲を「影響なし」の基準として適用した。

3652 試験では、定常状態のセマグルチドにおける AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-48h} 及び C_{max} の用量比例性を検討した。これらのエンドポイントを対数変換し、対数変換した用量を連続変数の共変量、被験者を変量効果として含めた線形混合モデルを用いて解析した。

薬物動態に関するすべての解析を、初期の試験（1820 試験、3633 試験、3679 試験及び 3616 試験）では薬物動態解析対象集団、後期の試験では最大の解析対象集団に基づいて行った。各試験で行われた解析の詳細、薬物動態解析対象集団及び最大の解析対象集団の詳細な定義、ならびに追加解析の詳細については Module 5 の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

追加で実施した計算及び統計解析

本臨床概要を作成するにあたり、数試験の報告書の記述統計量について、試験間で小数点を合わせるために再計算を行った。また、体重あたりの用量で投与した 1820 試験では実投与量の平均とその範囲の計算を行った。

3652 試験では、定常状態における薬物動態エンドポイントの変動、及びその変動に対する被験者特有の共変量（体重、年齢及び性別）の依存性を探索的に検討するために追加的な統計解析を行った。また、4010 試験では単回投与後の変動を探索的に検討した。統計解析の詳細を以下及び付録 2.7.2.5.3 に示す。

定常状態における薬物動態の変動

3652 試験では定常状態における薬物動態エンドポイント（ AUC_{0-168h} 及び C_{max} ）の変動の解析を行った。当該試験では、健康被験者に対して、セマグルチドの用量を 0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg と段階的に増量し、1.5 mg の最終用量まで到達させた。被験者は各用量段階において 4 回投与を受け、4 回目の投与後に 168 時間プロファイルのための採血を行った。

対数変換したエンドポイントについて、線形混合モデルを用いて解析した。このモデルではまず用量を固定効果、被験者を変量効果として含めた。このモデルから、総変動だけでなく被験者間変動及び被験者内変動を算出して、変動係数（CV）として提示した。次に、年齢及び対数変換した体重（定常状態の各用量段階の投与時に測定）を連続変数の共変量、性別を固定効果としてモデルに含めた。この調整されたモデルを用いて、総変動、被験者間変動及び被験者内変動の CV を推定した。被験者特性の共変量の推定値を 95%信頼区間とともに算出し、提示した。

単回投与後の薬物動態の変動

単回投与後の薬物動態エンドポイント（ AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 及び C_{max} ）については、健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（4010 試験）のデータを用いて解析した。当該試験は、製造方法が異なる 2 種類のセマグルチド製剤の生物学的同等性を示すためのクロスオーバー試験であり、セマグルチド 0.5 mg が投与された。

対数変換したエンドポイントを線形混合モデルで解析した。このモデルでは被験者を変量効果として含めた。このモデルから、総変動ならびに被験者間変動及び被験者内変動を推定し、CVとして提示した。

2.7.2.3.1.2.4 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析（グローバルモデル及び日本用モデル）には、Hu et al.⁵⁰による記載のとおりフルモデルアプローチのプロセスを用いた。このアプローチは、共変量を含まないベースモデルでの推定及び検討したすべての共変量を含むフルモデルでの推定で構成されている。

ベースモデルは、吸収速度定数（ k_a ）、クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）をパラメータとした、一次吸収を伴う一次消失の1-コンパートメントモデルである。ヒトを対象とした過去のセマグルチドを用いた試験での結果に基づき、このモデル構造を選択した。なお、吸収プロセスに関する情報が限られていたため、吸収速度定数は 0.0286 h^{-1} に固定した。この数値は、糖尿病を有していない被験者及び2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験で得られた薬物動態プロファイルに基づいた薬物動態モデルから算出されたものである。

2型糖尿病患者を対象とした5つの第3a相試験（3623試験、3626試験、3624試験、3744試験及び4091試験）で、各被験者につき4～7回、血漿中セマグルチド濃度の測定のための採血を行った。これら5つの試験のデータに基づき、一次吸収を伴う一次消失の1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析で、事前に規定した複数の共変量がセマグルチドの曝露量に与える影響を評価した。グローバルモデルの詳細については Global modelling report（Module 5.3.3.5）を参照のこと。日本人及び非日本人被験者における薬物動態を比較検討するために、グローバルモデルに基づいた、追加の母集団薬物動態モデル（日本人と非日本人被験者の比較のための追加の共変量を含む）を開発した。これらの結果は本臨床概要及び Japan modelling report（Module 5.3.3.5）に提示する。

フルモデルにはクリアランスに対する共変量の効果のみを含めた。第3相試験では薬物動態の評価のための血液サンプリングポイントがまばらであったため、分布容積に対する共変量の効果を推定することができなかった。各共変量の効果は、アロメトリックアプローチ⁵⁰を用いて解析した体重を除き、分類変数の効果として解析した。

事前に規定した共変量は以下のとおり：

- 性別
- ベースライン時の年齢（65歳未満／65歳～74歳／74歳超）
- 人種〔白人（「その他」を含む）／黒人又はアフリカ系アメリカ人／アジア人（日本人）^a／アジア人（非日本人）^a〕

- 民族（非ヒスパニック・非ラテン／ヒスパニック・ラテン）
- ベースライン時の体重
- ベースライン時の腎機能〔正常な腎機能（eGFR 値 90 mL/min/1.73 m² 以上）／軽度の腎機能障害（eGFR 値 60 mL/min/1.73 m² から 89 mL/min/1.73 m²）／中等度の腎機能障害（eGFR 値 30 mL/min/1.73 m² から 59 mL/min/1.73 m²）／重度の腎機能障害（eGFR 値 30 mL/min/1.73 m² 未満）〕
- 維持用量（セマグルチド 0.5 mg／1.0 mg）
- 注射部位^b（腹部／大腿部／上腕）

^a：Japan modelling report（Module 5.3.3.5）において、日本人被験者特有の影響について特定するために、人種の影響を、アジア人（日本人）とアジア人（非日本人）で別途推定した。Global modelling report（Module 5.3.3.5）では、日本人と非日本人が同じであるとして、事前に規定した共変量の人種としては「アジア人」として推定した。

^b：投与期間中に注射部位を変更した被験者に関しては、期間中最も頻繁に注射した部位を解析に使用した。

分類変数の共変量では、各カテゴリに 20 例以上を必須とした。

フルモデルはすべての共変量を一度で推定し、続いて各共変量の信頼区間を尤度プロファイリングを用いて算出した。個々の CL/F（推定値）を用いて、定常状態の 1 回の投与間隔における曝露量〔平均セマグルチド濃度（C_{avg}）〕を算出した。その結果は、各共変量カテゴリについて、参照被験者に対する用量で補正した定常状態の平均曝露量の比の平均とその 90%信頼区間で示した。参照被験者は、非ヒスパニック・非ラテン系の白人女性で 65 歳未満、体重 85 kg であり、正常な腎機能を有し、定常状態においてセマグルチド 1.0 mg を週 1 回腹部に投与した被験者とした。90%信頼区間が同等性を示す範囲（0.80; 1.25）に含まれない場合に、その共変量は曝露量に影響があったと考えることとした⁵⁰。

2 つの母集団薬物動態モデル（グローバルモデル及び日本用モデル）は同一のデータセットを用いて推定を行った。両モデルを用いた推定には 3623 試験、3626 試験、3624 試験、3744 試験及び 4091 試験で得られたデータを用いた。3623 試験及び 3626 試験は、日本人、コーカシアン人、黒人、アジア人（非日本人）、及び人種不明の被験者が、3624 試験及び 3744 試験は、コーカシアン人、黒人、アジア人（非日本人）、及び人種不明の被験者が含まれた。4091 試験は、日本人被験者のみが含まれた。被験者の人口統計学的特性の詳細については、Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Table 4 及び Appendix B を参照のこと。

グローバルモデルではアジア人（1 グループ）として検討されたが、日本用モデルではアジア人を 2 つの共変量グループに分け、アジア人（日本人）とアジア人（非日本人）を別々に評価した。日本用モデルでは人種としてアジア人（日本人）を検討したのに加えてさらに 2 つの特定の日本人用共変量を検討したが、その共変量は有意ではなく、因子効果が小さかったため、最終の日本用モデルには含まれていない。

抗セマグルチド抗体の有無、及び初回投与からの時間がセマグルチドの曝露量に与える影響については、個々の被験者から事後的に推定した CL/F の比較により探索的に解析した。

詳細については、Japan modelling Report (Module 5.3.3.5) , Section 3.2 及び Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 3.3.2 を参照のこと。

2.7.2.3.1.3 吸収及び血漿中薬物濃度

2.7.2.3.1.3.1 定常状態における薬物動態

セマグルチドの定常状態における薬物動態の評価は、2 型糖尿病患者 (3819 試験、3684 試験及び 3635 試験)、2 型糖尿病ではない肥満被験者 (3685 試験)、健康日本人及び健康コーカシアン被験者 (3634 試験及び 3633 試験)、及び健康被験者 (3652 試験、3817 試験及び 3818 試験) を対象に行った。2 型糖尿病患者及び肥満被験者を含めた試験では、セマグルチド 1.0 mg での定常状態において薬物動態の評価を行った。また健康被験者を対象とした試験ではセマグルチドの 0.25 mg (3652 試験)、0.5 mg (3652 試験及び 3634 試験)、1.0 mg (3634 試験、3652 試験、3817 試験及び 3818 試験) 及び 1.5 mg (3652 試験) での定常状態における薬物動態の評価を行った。3633 試験では、セマグルチド 0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg 及び 1.2 mg 投与後の定常状態の薬物動態の評価を行った。

薬物動態に関するエンドポイントは[表 2.7.2.3-3](#)、[付録 2.7.2.5.2.1.1.1](#)、[付録 2.7.2.5.2.1.2.1](#) 及び [付録 2.7.2.5.2.1.3.1](#) を参照のこと。

表 2.7.2.3-3 定常状態におけるセマグルチドの薬物動態（2 型糖尿病患者、肥満被験者及び健康被験者）

	Trial	N	Dose	AUC _{0-168h} (nmol·h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)
			(mg)	geometric mean (CV [%])	geometric mean (CV [%])	median (min-max)
T2D	3819 (a)	40	1.0	4602 (16.8)	33.8 (15.5)	36 (12-167)
	3635	36	1.0	4684 (18.8)	32.2 (19.1)	36 (4-165)
	3684	37	1.0	4811 (20.2)	33.3 (20.8)	60 (18-121)
Obesity	3685	30	1.0	4467 (17.7)	32.0 (19.1)	35 (12-84)
Healthy	3652	82 (b)	0.25	1589 (18.0)	11.9 (19.3)	26 (12-48) (c)
	3652	81	0.5	3081 (20.0)	22.1 (20.7)	27 (12-48) (c)
	3634-Cau	7	0.5	3371 (2.4)	23.7 (7.5)	36 (24-72)
	3634-Jap	8	0.5	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)
	3634-Cau	6	1.0	7490 (17.9)	50.6 (17.5)	30 (24-72)
	3634-Jap	8	1.0	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)
	3817	22	1.0	5877 (31.5)	43.1 (31.3)	36 (12-72)
	3818	26	1.0	7020 (20.9)	48.6 (22.4)	36 (12-96)
	3652	80 (d)	1.0	6077 (20.0)	42.7 (20.9)	27 (12-48) (c)
	3652	76	1.5	9928 (18.0)	72.6 (20.8)	27 (12-48) (c)

Notes: ^a postmenopausal women only; ^b N=81 for AUC; ^c No samples between 48 and 168 hours post dose; ^d N=79 for AUC

Abbreviations: AUC: area under the curve; Cau: healthy Caucasian subjects; C_{max}: maximum concentration; CV; coefficient of variation; Jap: healthy Japanese subjects; N: number of subjects; T2D: type 2 diabetes mellitus; t_{max}: time to reach maximum concentration

2 型糖尿病患者

概して、2 型糖尿病患者におけるセマグルチド 1.0 mg の定常状態における薬物動態は試験間で一致しており（表 2.7.2.3-3 参照）、平均 AUC_{0-168h} は約 4700 nmol·h/L（範囲：4602～4811 nmol·h/L）であり、平均濃度（AUC_{0-168h}/168h）28 nmol/L に相当した。平均 C_{max} は約 33 nmol/L（範囲：32.2～33.8 nmol/L）、t_{max} の中央値は 36～60 時間であった。t_{max} の範囲（最小値～最大値）が広がった理由は血漿中濃度プロファイルが比較的平坦であったためであった（図 2.7.2.3-1 参照）。

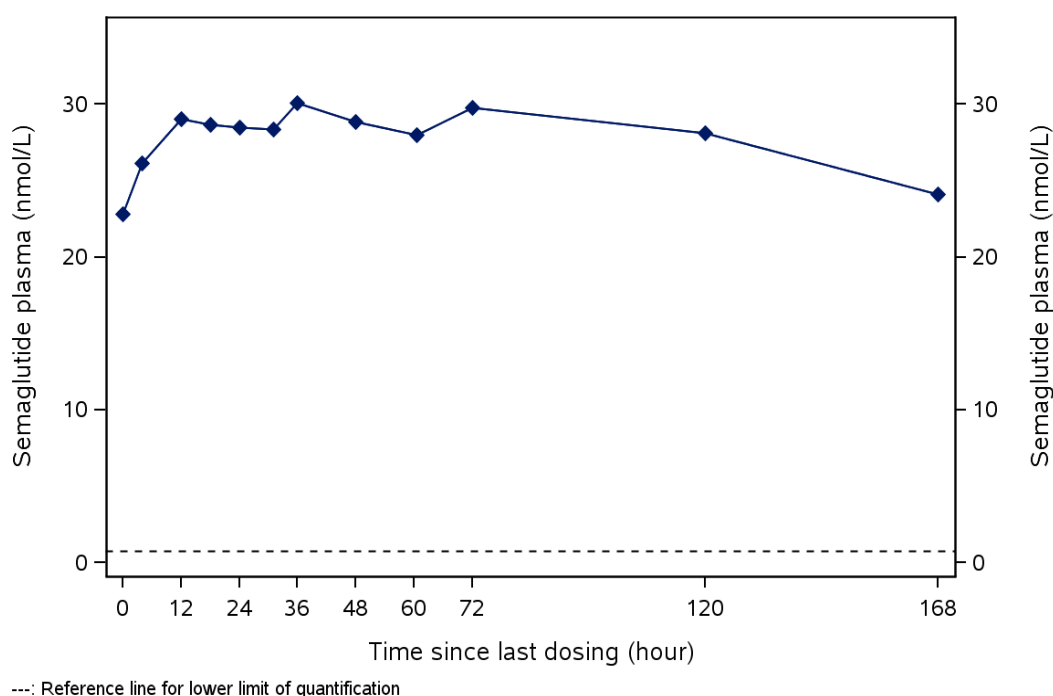


図 2.7.2.3-1 2 型糖尿病患者におけるセマグルチド 1.0 mg の定常状態の血漿中セマグルチド濃度の推移（投与間隔 0～168 時間）（3635 試験）

2 型糖尿病患者を含めた臨床薬理試験でみられたセマグルチド 1.0 mg の平均濃度（約 28 nmol/L）と合致して、母集団薬物動態解析で推定した平均 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〔Global modelling report (Module 5.3.3.5), Section 4.1.7 参照〕。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〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5), Section 4.1.5 参照〕。異なる人種におけるセマグルチドの曝露量の比較については [2.7.2.3.1.6.3](#) を参照のこと。

2 型糖尿病患者及び肥満被験者

体重が同程度である場合、2 型糖尿病を有する被験者及び 2 型糖尿病を有さない被験者の定常状態のセマグルチド曝露量は同様であった（[表 2.7.2.3-3](#)、[図 2.7.2.3-2](#) 参照）。すなわち、セマグルチドの曝露量（ AUC_{0-168h} ）は 2 型糖尿病患者及び肥満被験者の集団を通して一致しており、 C_{max} についても同じ傾向がみられた（[付録 2.7.2.5.3](#)、[図 2.7.2.5.3.7](#) 参照）。

2 型糖尿病患者におけるセマグルチド曝露量に対する体重の影響は、[2.7.2.3.1.6.4](#) に記載する。

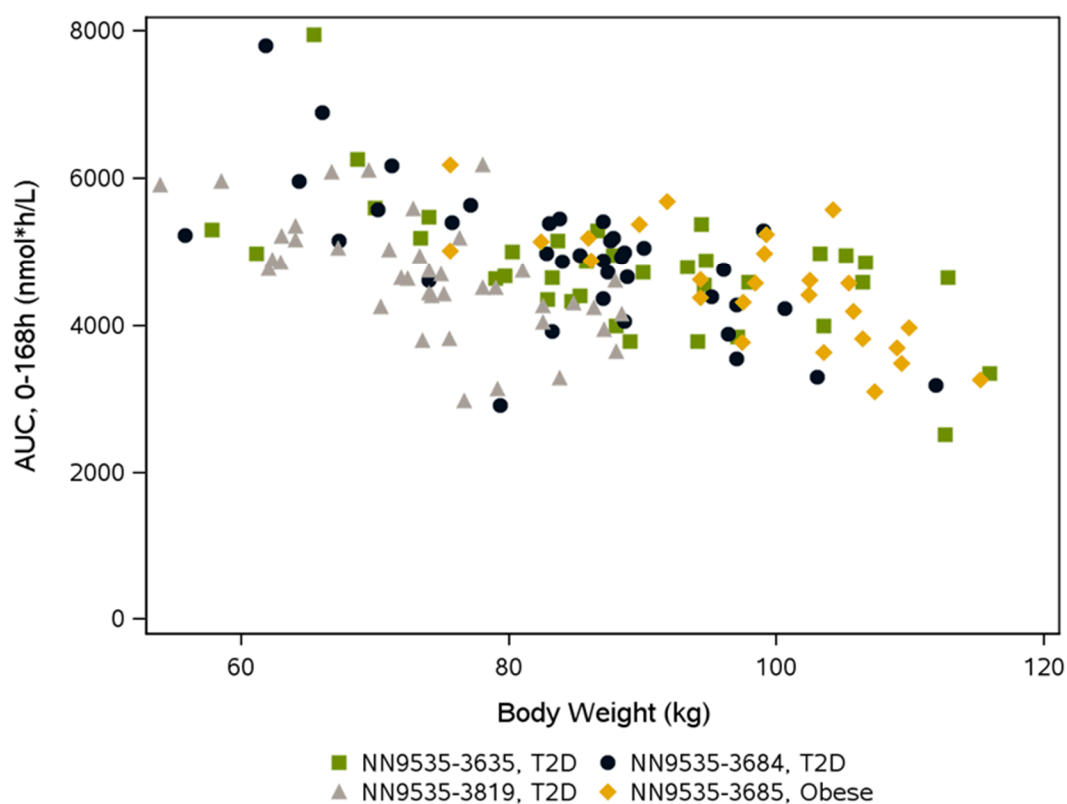
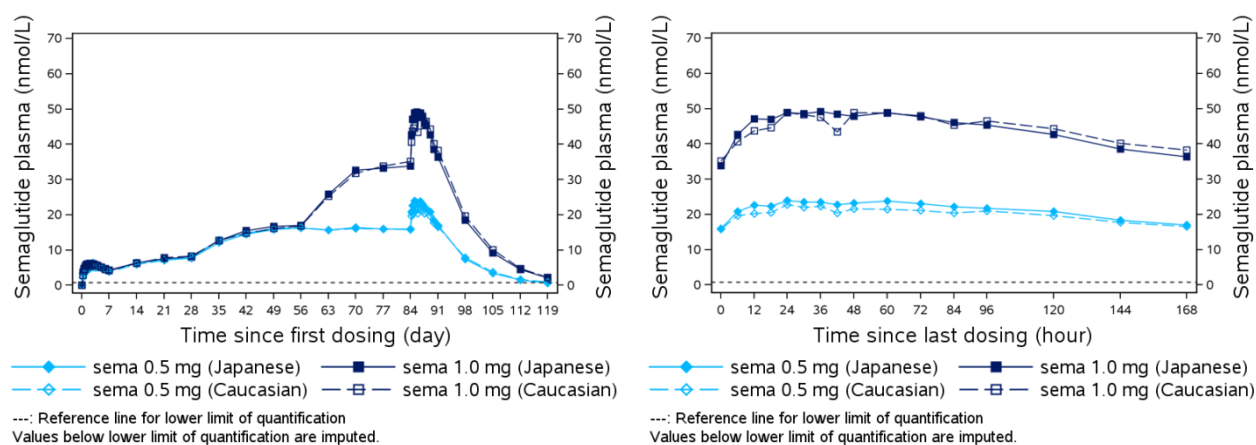


図 2.7.2.3-2 2 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病ではない被験者における定常状態のセマグルチドの AUC_{0-168h} と試験終了時の体重（3635、3684、3819 及び 3685 試験）の関係

健康日本人被験者及び健康コーカシアン被験者（3634 試験及び 3633 試験）

日本人被験者において、セマグルチドの AUC_{0-168h} 及び C_{max} は用量増加に伴って増加し、一方 t_{max} は異なる用量間で比較的安定していた（表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 参照）。

3634 試験の全投与期間中のセマグルチド濃度の経時的推移を図 2.7.2.3-3（左図）に示す。いずれの用量群においても Day 28 の直後に 0.25 mg から 0.5 mg への漸増に伴うセマグルチド濃度の上昇がみられた。同様に、セマグルチド 1.0 mg 群では、用量を 1.0 mg に漸増したことを反映してセマグルチド濃度の上昇がみられた。最終投与後には、両用量群ともにセマグルチド濃度の緩徐な低下がみられた。



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.

図 2.7.2.3-3 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)

3634 試験における、健康日本人及び健康コーカシアン被験者の定常状態のセマグルチド濃度の 7 日間の推移 (1 回の投与間隔) を図 2.7.2.3-3 (右図) に示す。セマグルチド濃度は、同じ用量において日本人及びコーカシアン被験者の間で同様であった。

セマグルチドの総曝露量及び最高血中濃度は日本人及びコーカシアン被験者の間で同様であり、両用量群において人種間の比は 1 に近かった (表 2.7.2.3-4 参照)。セマグルチド 0.5 mg での平均セマグルチド濃度 ($AUC_{0-168h}/168h$) は健康日本人及び健康コーカシアン被験者でそれぞれ 21 nmol/L 及び 20 nmol/L と推定された。セマグルチド 1.0 mg で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でそれぞれ 44 nmol/L 及び 45 nmol/L と推定された。

表 2.7.2.3-4 健康被験者の定常状態における薬物動態 (3634 試験)

	Number of subjects in full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
AUC, 0-168h (nmol*h/L)					
Mean for Japanese					
sema 0.5 mg	8	8	3583	[3239 ; 3965]	
sema 1.0 mg	8	8	7449	[6732 ; 8242]	
Mean for Caucasian					
sema 0.5 mg	8	7	3371	[3026 ; 3757]	
sema 1.0 mg	8	6	7490	[6664 ; 8418]	
Test of race-by-dose group interaction					0.5284
Treatment ratio for Japanese sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			2.08	[1.80 ; 2.40]	
Treatment ratio for Caucasian sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			2.22	[1.89 ; 2.60]	
Race ratio for sema 0.5 mg Japanese / Caucasian			1.06	[0.92 ; 1.23]	
Race ratio for sema 1.0 mg Japanese / Caucasian			0.99	[0.85 ; 1.16]	
Combined treatment ratio sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			2.14	[1.93 ; 2.38]	
Combined race ratio Japanese / Caucasian			1.03	[0.93 ; 1.14]	
Cmax (nmol*h/L)					
Mean for Japanese					
sema 0.5 mg	8	8	25.1	[22.7 ; 27.8]	
sema 1.0 mg	8	8	51.6	[46.6 ; 57.1]	
Mean for Caucasian					
sema 0.5 mg	8	7	23.7	[21.3 ; 26.5]	
sema 1.0 mg	8	6	50.6	[45.0 ; 56.9]	
Test of race-by-dose group interaction					0.7319
Treatment ratio for Japanese sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			2.06	[1.78 ; 2.38]	
Treatment ratio for Caucasian sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			2.13	[1.82 ; 2.50]	
Race ratio for sema 0.5 mg Japanese / Caucasian			1.06	[0.91 ; 1.23]	
Race ratio for sema 1.0 mg Japanese / Caucasian			1.02	[0.87 ; 1.19]	
Combined treatment ratio sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			2.09	[1.88 ; 2.32]	
Combined race ratio Japanese / Caucasian			1.04	[0.93 ; 1.15]	

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval,

The endpoint is logarithmic transformed and analysed in a linear normal model with race, dose group and race-by-dose group interaction as fixed factors. The combined treatment ratio and race ratio were additionally estimated based on the model without race-by-dose group interaction.

健康日本人被験者の定常状態における薬物動態パラメータは 3633 試験においても評価した。当該試験ではセマグルチドのバイオアナリシスは LOCI 法を用いて実施したが、その結果は 3634 試験の結果と一致していた〔3633 試験 (Module 5.3.3.3) Section 11.4.1.2 参照〕。3633 試験において、セマグルチドの曝露量 (AUC 及び $C_{\max}$) は、健康日本人及び健康コーカシアン被験者で同様であった ([表 2.7.2.3-5](#) 参照)。

表 2.7.2.3-5 定常状態における薬物動態エンドポイント - 人種間の比 (3633 試験)

Endpoint	Race-ratio (Japanese/ Caucasian)	95% Confidence Interval
AUC, 0-168h ($h \cdot \text{nmol/L}$)	1.06	(0.93 - 1.21)
$C_{\max}$ (nmol/L)	1.07	(0.96 - 1.19)

Note: Results were generated by the LOCI assay. Estimates are based on the selected model, see Trial 3633 (Module 5.3.3.3), Section 9.7.1.1 for more details.

健康被験者 (3634 試験及び 3633 試験を除く全試験)

予想されたとおり、セマグルチドの AUC_{0-168h} 及び $C_{\max}$ は用量の増加に伴って増加し、一方 $t_{\max}$ は異なる用量間で同様な値を示した ([表 2.7.2.3-3](#) 参照)。 $t_{\max}$ の範囲 (最小値～最大値) が広がった理由は、血漿中濃度プロファイルが比較的平坦であったためであった〔3652 試験 (Module 5.3.4.1), Figure 11-14、3817 試験 (Module 5.3.3.4), Figure 11-5 及び 3818 試験 (Module 5.3.3.4), Figure 11-5 参照〕。定常状態の用量比例性の詳細については 2.7.2.3.1.3.5 を参照のこと。

健康被験者における AUC_{0-168h} 及び $C_{\max}$ は、2 型糖尿病患者及び肥満被験者と比較して全般的に高かった ([表 2.7.2.3-3](#) 参照)。ベースライン時の平均体重は、2 型糖尿病患者及び肥満被験者と比較して健康被験者で軽かった〔3652 試験 (Module 5.3.4.1), Table 10-2、3817 試験 (Module 5.3.3.4), Table 10-2、3818 試験 (Module 5.3.3.4), Table 10-2 及び [表 2.7.2.3-39](#) 参照〕。

2 型糖尿病患者において体重がセマグルチドの曝露量に与える影響について [2.7.2.3.1.6.4](#) に記載した。

2.7.2.3.1.3.2 単回投与後の薬物動態

3634 試験において、健康日本人及び健康コーカシアン被験者におけるセマグルチド単回投与後の薬物動態特性を、セマグルチド 0.25 mg で評価した。また、単回投与後の薬物動態特性は、健康日本人及び健康コーカシアン被験者を対象とした 3633 試験ではセマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg の単回皮下投与後に、4010 試験、3789 試験、3687 試験、3616 試験及び 3651 試験ではセマグルチド 0.5 mg の単回皮下投与後に評価した。

健康日本人被験者及び健康コーカシアン被験者（3634 試験及び 3633 試験）

セマグルチド 0.25 mg の単回投与後の曝露量 ($AUC_{0-168h,SD}$)、最高血中濃度 ($C_{max,SD}$) 及び最高血中濃度到達時間 ($t_{max,SD}$) を算出した。単回投与後 0～168 時間におけるセマグルチド濃度 - 時間曲線を [図 2.7.2.3-4](#) に示す。

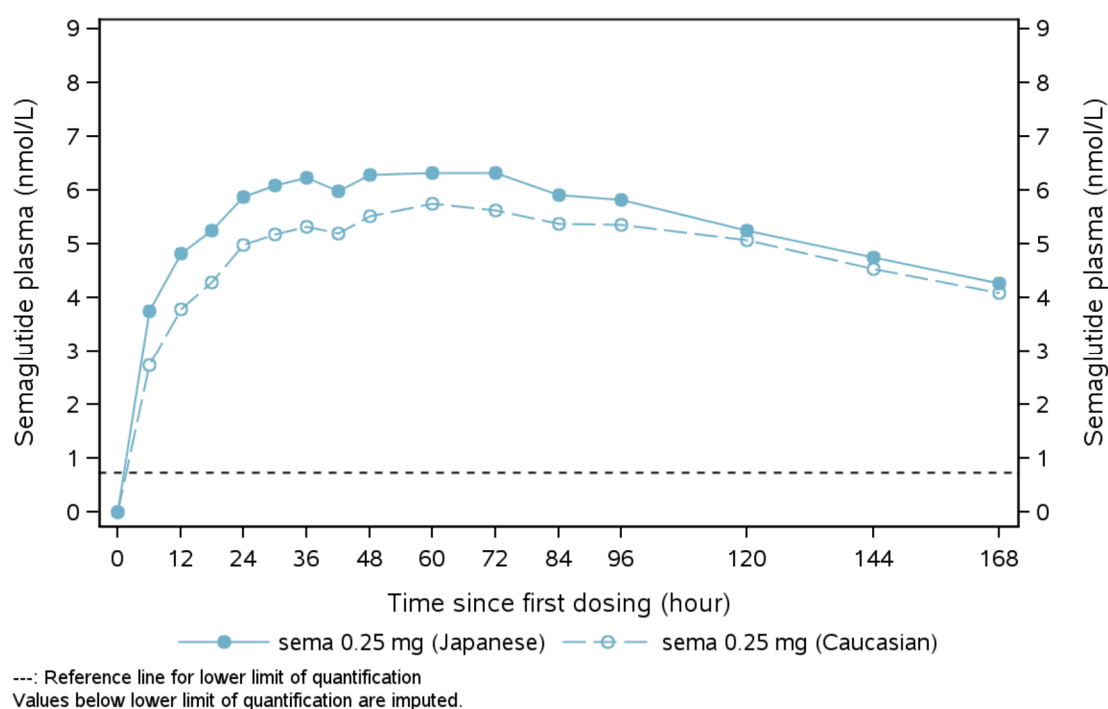


図 2.7.2.3-4 健康日本人被験者及び健康コーカシアン被験者における 0.25 mg 単回投与後の血漿中セマグルチド濃度の推移（投与間隔 0～168 時間）（3634 試験）

コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で、単回投与後の $AUC_{0-168h,SD}$ 及び $C_{max,SD}$ がわずかに大きかった（[表 2.7.2.3-6](#) 参照）。 $AUC_{0-168h,SD}$ の人種間の比（日本人／コーカシアン）の推定値は 1.11（95%信頼区間：0.99; 1.25）であり、 $C_{max,SD}$ の人種間の比の推定値は 1.14（95%信頼区間：1.00; 1.30）であった〔3634 試験（Module 5.3.3.3）, Table 11-6 参照〕。

表 2.7.2.3-6 健康日本人被験者及び健康コーカシアン被験者における単回投与後の薬物動態

Trial	N	Dose (mg)	AUC_{0-168h} (nmol · h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)
			geometric mean (CV [%])	geometric mean (CV [%])	median (min-max)
3634-Jap	16	0.25	895 (14.6)	6.8 (17.2)	48 (24- 84)
3634-Cau	16	0.25	804 (17.7)	6.0 (20.4)	60 (36-144)

Abbreviations: AUC: area under the curve; Cau: healthy Caucasian subjects; C_{max} : maximum concentration; CV; coefficient of variation; Jap: healthy Japanese subjects; N: Number of subjects; t_{max} : time to reach maximum concentration

健康日本人被験者の単回投与後の曝露量は 3633 試験でも評価した。当該試験でのセマグルチドのバイオアナリシスは LOCI 法を用いて行った。健康日本人及び健康コーカシアン被験者で AUC_{0-168h} 、 C_{max} 及び t_{max} の結果は同様であった〔3633 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 11.4.1.1 参照〕。

健康被験者 (3634 試験及び 3633 試験を除く全試験)

健康被験者における単回投与後の曝露量は試験間で概ね同様であった。薬物動態に関するエンドポイントを表 2.7.2.3-7、付録 2.7.2.5.2.1.3.2 及び付録 2.7.2.5.2.1.4.1 に要約した。

セマグルチドの皮下投与と静脈内投与 (いずれも濃度 1 mg/mL) の平均滞留時間 (MRT) の差である平均吸収時間 (MAT) は 37.6 時間 (95%信頼区間 : 28.5; 46.7) であった〔3687 試験 (Module 5.3.1.2) , Table 11-6 参照〕。この時間はセマグルチド皮下投与の MRT である 229 時間 (3687 試験で評価) と比較して短かった。このことは、生体内 GLP-1 と比較したセマグルチドの曝露の持続化 (2.7.2.3.1.5.2 参照) 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ことを示唆している。

3687 試験に基づくセマグルチド 0.5 mg の単回投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 89%〔皮下投与／静脈内投与の比の推定値 : 0.89 (95%信頼区間 : 0.83; 0.94) 〕であった〔3687 試験 (Module 5.3.1.2) , Table 11-2 及び Module 2.7.1.3.1 参照〕。

セマグルチドの製剤濃度 1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL における単回投与後の薬物動態パラメータは 3687 試験で評価した。これらの結果は LOCI 法を用いた 3679 試験の結果と一致した (付録 2.7.2.5.2.1.3.2 参照)。異なる濃度の製剤の比較については、Module 2.7.1.3.3 を参照のこと。

表 2.7.2.3-7 健康被験者におけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の薬物動態 (4010、3789、3687、3616 及び 3651 試験)

Trial ^a	N	AUC_{0-inf} (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)
		geometric mean (CV [%])	geometric mean (CV [%])	median (min-max)
4010 (b)	27	3540 (24.2)	11.1 (21.4)	95 (54-122)
4010	27	3670 (23.5)	11.5 (18.9)	96 (24-122)
3789	7	3123 (12.0)	10.9 (18.2)	56 (32- 96)
3687 (c)	20	3274 (20.2)	11.3 (24.0)	60 (30- 96)
3687 (d)	18	3542 (24.9)	13.1 (25.9)	42 (16- 72)
3687 (e)	20	3453 (20.9)	16.2 (22.7)	12 (6- 48)
3616 (f)	14	2600 (27.3)	10.3 (35.1)	24 (8- 66)
3651 (g)	17	3035 (32.8)	9.6 (34.1)	66 (30-168)

Notes: ^a unless stated otherwise, recombinant semaglutide with a strength of 1.34 mg/mL was used ^b synthetic semaglutide; ^c semaglutide: 1 mg/mL; ^d semaglutide: 3 mg/mL; ^e semaglutide: 10 mg/mL; ^f subjects with normal renal function, synthetic semaglutide of 10 mg/mL; ^g subjects with normal hepatic function

Abbreviations: AUC: area under the curve; C_{max} : maximum concentration; CV; coefficient of variation; N: Number of subjects; t_{max} : time to reach maximum concentration

ヒトへの初回投与試験（1820 試験）におけるセマグルチドの単回投与の用量範囲は 0.625～20 µg/kg であった。0.625 µg/kg の用量では、血中濃度が定量下限値（LLOQ）を超えた検体がわずかであったため、この用量におけるエンドポイントの算出は行わなかった。セマグルチドのバイオアナリシスは LOCI 法を用いて評価したため、当該試験の結果は LC-MS/MS 法を用いて測定したデータと直接比較することができない（[Module 2.7.1.1.3.1.1](#) 参照）。薬物動態に関するエンドポイントの要約は [表 2.7.2.3-8](#) 及び [付録 2.7.2.5.2.1.3.2](#) に示す。

予想されたとおり、 AUC_{0-168h} 及び C_{max} は用量の増加に伴って増加した（[表 2.7.2.3-8](#) 参照）。

表 2.7.2.3-8 健康被験者におけるセマグルチド単回投与後の薬物動態（1820 試験）

Dose (µg/kg)	Dose (mg) ^b		N	AUC _{0–168} (nmol·h/L)		C _{max} (nmol/L)		t _{max} (h)	
	mean	(min–max)		Geometric mean (CV [%])		Geometric mean (CV [%])		median (min–max)	
1.25	0.11	(0.10–0.11)	4	(c)	114 (12.5)	0.9 (33.4)		48 (48– 48)	
2.5	0.20	(0.16–0.22)	6		242 (10.9)	1.8 (12.0)		60 (48–108)	
5	0.47	(0.40–0.50)	6		601 (21.4)	4.8 (28.0)		30 (16– 84)	
10	0.85	(0.70–0.90)	6		1591 (14.1)	12.5 (24.4)		19 (16– 96)	
15	1.25	(1.10–1.40)	6		2423 (16.6)	19.4 (24.0)		16 (6– 72)	
20	1.68	(1.40–2.10)	6		3331 (10.9)	25.7 (17.2)		20 (10– 60)	

Notes: ^a Semaglutide bioanalysis performed using the LOCI assay; ^b calculation of mean absolute dose with range was performed for this summary; ^c N=3 for AUC_{0-168}

Abbreviations: AUC: area under the curve; C_{max} : maximum concentration; CV: coefficient of variation; N: number of subjects; t_{max} : time to reach maximum concentration

2.7.2.3.1.3.3 変動

母集団薬物動態解析では、ベースモデル（共変量を除く）及びフルモデル（事前に規定した共変量で調整）を用いて、2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの薬物動態の変動を評価した〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 3.3.1 及び 3.3.2 参照〕。また、健康被験者については、3652 試験（定常状態における薬物動態の変動）及び 4010 試験（単回投与後の薬物動態の変動）のデータを用いて評価した（[2.7.2.3.1.2.3](#) 参照）。

2 型糖尿病患者

定常状態における薬物動態

グローバルモデルに基づいた母集団薬物動態解析の結果から、セマグルチドの曝露量の被験者間変動はベースモデル及びフルモデルに基づくそれぞれ 26.6%及び 12.9%であった。このことから、分散を指標として、75.8%の変動は共変量によって説明された〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1.3 参照〕。

健康被験者

定常状態における薬物動態

健康被験者における被験者内変動は AUC_{0-168h} 及び C_{max} で同様に小さく、範囲は 9～10%であった（表 2.7.2.3-9 参照）。

被験者固有の共変量（性別、年齢及び体重）による調整をしない解析と比較して調整した解析において被験者間変動が小さかったことから示唆されるように、被験者間変動の一部はこれらの共変量の違いに起因するものであった（表 2.7.2.3-9 参照）。

表 2.7.2.3-9 健康被験者における定常状態のセマグルチドの薬物動態の変動（3652 試験）

	AUC_{0-168h}	C_{max}
Within-Subject Coefficient of Variation (%)		
Unadjusted analysis	8.9	10.4
Adjusted analysis	8.9	10.4
Between-Subject Coefficient of Variation (%)		
Unadjusted analysis	16.9	17.6
Adjusted analysis	8.9	9.3

Note: Number of subjects contributing to analysis: 81 for AUC_{0-168h} , 82 for C_{max} . The endpoint was logarithmic transformed and analysed in a linear mixed model with dose level as fixed effect and subject as random effect. Estimated variance components were expressed as coefficient of variation assuming log-normal distribution, $CV = \sqrt{\exp[\text{variance component}] - 1} \times 100\%$. Adjusted analysis further includes sex as a fixed effect and age and $\log(\text{body weight})$ as continuous covariates. Body weight was assessed at steady state dosing visit at each dose level.

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

単回投与後の薬物動態

いずれのエンドポイント（ AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} ）においても変動は同程度であり、被験者間と比較して被験者内で小さかった（表 2.7.2.3-10 参照）。

表 2.7.2.3-10 健康被験者におけるセマグルチド単回投与後の薬物動態の変動（4010 試験）

	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{0-last}	C_{max}
Within-Subject Coefficient of Variation	5.2	5.5	9.0
Between-Subject Coefficient of Variation	23.4	23.5	18.1

Note: Number of subjects contributing to analysis: 27. The endpoint was logarithmic transformed and analysed in a linear mixed model with subject as random effect. Estimated variance components were expressed as coefficient of variation assuming log-normal distribution, $CV = \sqrt{\exp(\text{variance component}) - 1} \times 100\%$.

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

2.7.2.3.1.3.4 薬物動態の時間依存性

2 型糖尿病患者において初回投与からの時間がどの程度セマグルチド濃度に影響を及ぼすかについて、5 つの第 3a 相試験の薬物動態データを用いて探索的にグラフによる分析を行った〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.2 参照〕。用量補正したセマグルチド濃度は 2 年間にわたって安定しており、それによりセマグルチドの薬物動態は経時的に変化しないことが示唆された〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Appendix C, Figure 22 参照〕。

2.7.2.3.1.3.5 薬物動態の用量依存性

2 型糖尿病患者及び健康被験者を対象として、セマグルチドの曝露量の用量依存性を評価した。2 型糖尿病患者における曝露量に対する維持用量 (0.5 mg 又は 1.0 mg) の影響を母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.1.2.4 参照) で評価し、健康被験者における用量比例性及び累積率を 3634 試験及び 3652 試験 (2.7.2.3.1.2.3 参照) で評価した。

2 型糖尿病患者

母集団薬物動態解析に基づくと、セマグルチドの曝露量は投与量に比例しており、セマグルチド 1.0 mg に対するセマグルチド 0.5 mg の用量補正後の曝露量の比の推定値は 1.00 (90%信頼区間 : 0.98; 1.01) であった (図 2.7.2.3-7 参照)。

健康被験者

3652 試験では、セマグルチド 0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の定常状態におけるデータを用いて AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-48h} 及び C_{max} といったエンドポイントの解析により、セマグルチドの薬物動態の用量比例性を評価した。統計解析により、用量増加に伴う AUC_{0-48h} 及び C_{max} の増加に用量比例性が示された。Doubling constant (用量を 2 倍にした時の増加率を表す定数) の推定値は AUC_{0-48h} 及び C_{max} でそれぞれ 2.01 (95%信頼区間 : 1.99; 2.04) 及び 2.00 (95%信頼区間 : 1.97; 2.03) であった〔3652 試験 (Module 5.3.4.1) , Table 11-11 参照〕。用量増加に伴う AUC_{0-168h} の増加は用量比例性からわずかな乖離が認められ、doubling constant の推定値は 2.02 [(95%信頼区間 : 2.00; 2.04) 、 $p=0.0474$] であった〔3652 試験 (Module 5.3.4.1) , Table 11-11 参照〕が、この乖離は臨床的に問題とは考えられなかった (図 2.7.2.3-5 参照)。個々の薬物動態プロファイルに基づき投与スケジュールを遵守しなかったと疑われた 7 例の被験者を除いた感度分析では、用量増加に伴う AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-48h} 及び C_{max} の増加について用量比例性が示された〔3652 試験 (Module 5.3.4.1) , Table 11-12 参照〕。

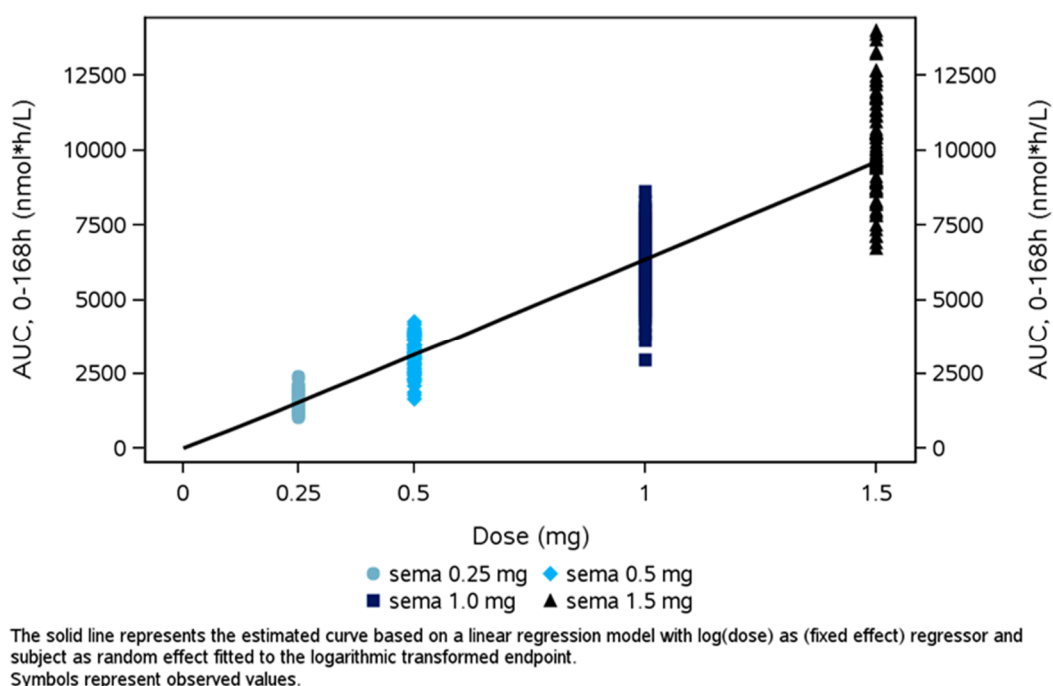


図 2.7.2.3-5 定常状態のセマグルチドの個々の $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ —用量比例性— (3652 試験)

日本人及びコーカシアン被験者を含めた 3634 試験では、用量間の比 (セマグルチド 1.0 mg/0.5 mg) の推定値は日本人及びコーカシアン被験者のいずれにおいても 2 に近かったことから、 $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ の用量に伴う増加は用量比例性を支持するものであった [3634 試験 (Module 5.3.3.3), Table 11-2 参照]。

3634 試験では単回投与後及び定常状態において薬物動態のための採血を行ったことから、セマグルチドの単回投与及び反復投与の薬物動態の比較 (累積率の算出) が可能となった。さらに定常状態において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与を行ったことから、累積率における用量依存性の評価を行うことも可能となった。

いずれの人種のいずれの用量においても $R_{\text{acc,DC}}$ は 2 に近かった (表 2.7.2.3-11 参照)。

概して、セマグルチドの累積率は、 $t_{1/2}$ が約 1 週間 (2.7.2.3.1.5.2 参照) であること、及び投与間隔が週 1 回であることを反映していた。

表 2.7.2.3-11 健康被験者における用量で補正した累積率 ($R_{acc, DC}$) (3634 試験)

	Number of subjects in full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
R_{acc} , 0-168h					
Mean for Japanese					
sema 0.5 mg	8	8	1.99	[1.87 ; 2.13]	
sema 1.0 mg	8	8	2.09	[1.95 ; 2.24]	
Mean for Caucasian					
sema 0.5 mg	8	7	2.30	[2.14 ; 2.48]	
sema 1.0 mg	8	6	2.31	[2.14 ; 2.50]	
Test of race-by-dose group interaction					0.5439
Treatment ratio for Japanese sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			1.05	[0.95 ; 1.15]	
Treatment ratio for Caucasian sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			1.00	[0.90 ; 1.12]	
Race ratio for sema 0.5 mg Japanese / Caucasian			0.87	[0.78 ; 0.96]	
Race ratio for sema 1.0 mg Japanese / Caucasian			0.90	[0.82 ; 1.00]	
Combined treatment ratio sema 1.0 mg / sema 0.5 mg			1.03	[0.96 ; 1.10]	
Combined race ratio Japanese / Caucasian			0.88	[0.82 ; 0.95]	

Note: The endpoint is logarithmic transformed and analysed in a linear normal model with race, dose group and race-by-dose group interaction as fixed factors. The combined treatment ratio was additionally estimated based on the model without race-by-dose group interaction.

Abbreviations: N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, R_{acc} : dose-corrected accumulation ratio; sema: semaglutide.

2.7.2.3.1.3.6 様々な注射部位

2 型糖尿病患者における母集団薬物動態解析の一環で、セマグルチドの曝露量に対する様々な注射部位（腹部、大腿部及び上腕部）の影響を評価した（[2.7.2.3.1.2.4](#) 参照）。

腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態のセマグルチドの平均曝露量の比の 90%信頼区間は、適用した同等性の基準の範囲内であった。このことは、注射部位は投与量の調節を行わずに自由に変えられることを示唆している（[図 2.7.2.3-7](#) 参照）。

2.7.2.3.1.3.7 吸収及び薬物濃度に関する要約

皮下投与後のセマグルチドの平均吸収時間は約 38 時間であり、セマグルチド皮下投与後の平均滞留時間（229 時間）と比較して短かった。平均吸収時間は定常状態における t_{max} の中央値 1~3 日（範

囲：26～60時間）と一致している。2型糖尿病患者におけるセマグルチド 1.0 mg での定常状態の平均濃度 $AUC_{0-168h}/168h$ 及び C_{max} はそれぞれ 28 nmol/L 及び 33 nmol/L であった。2型糖尿病患者における母集団薬物動態解析でこの平均濃度は再確認され、0.5 mg 及び 1.0 mg での C_{avg} はそれぞれ 15.8 nmol/L 及び 29.8 nmol/L であった。健康日本人被験者における 0.5 mg 及び 1.0 mg での C_{avg} はそれぞれ 17.5 nmol/L 及び 35.3 nmol/L であった。

定常状態における曝露量は、体重が同程度である場合、2型糖尿病を有する被験者及び2型糖尿病を有さない被験者の間で同程度であった。定常状態のセマグルチドの曝露量は、用量比例的に増加し、経時的に安定しており、注射部位間で同様であった。日本人及びコーカシアン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 投与後の累積率は2に近く、これは半減期及び投与頻度（週1回）を反映していた。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%）。

臨床薬理試験に基づく、健康日本人及び健康コーカシアン被験者の間で薬物動態パラメータは同様であった。3634試験では、セマグルチド 0.5 mg での定常状態の $AUC_{0-168h}/168h$ は、健康日本人及び健康コーカシアン被験者でそれぞれ 21 nmol/L 及び 20 nmol/L、またセマグルチド 1.0 mg 投与後の $AUC_{0-168h}/168h$ はそれぞれ 44 nmol/L 及び 45 nmol/L であった。同試験において人種間の比（日本人／コーカシアン）の推定値は両用量において1に近かった。

2.7.2.3.1.4 分布

2型糖尿病患者（セマグルチド 1.0 mg の定常状態）及び健康被験者（セマグルチド 0.5 mg の単回投与又は 0.5 mg 及び 1.0 mg での定常状態）を対象としてセマグルチドの皮下投与後の分布容積を評価した。また、健康被験者を対象としてセマグルチド 0.25 mg の静脈内単回投与後の分布容積（ V_z ）も評価した。それらのエンドポイントの要約を[表 2.7.2.3-12](#)、[付録 2.7.2.5.2.1.1.1](#)、[1.3.1～1.3.3](#) 及び [1.4.1](#) に示す。

2型糖尿病患者において、平均 V_z/F は約 12.5 L（平均範囲は 11.2～13.9 L）であった（[表 2.7.2.3-12](#) 参照）。これは2型糖尿病患者における母集団薬物動態解析（共変量による調整を含めた）を用いた分布容積の推定値 12.2 L（95%信頼区間：12.1; 12.4）と一致した〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1.5 参照〕。

健康日本人被験者における平均 V_z/F （0.5 mg 及び 1.0 mg の定常状態）は約 7.4 L（0.5 mg で 7.1 L、1.0 mg で 7.7 L）であった（[表 2.7.2.3-12](#) 参照）。

2型糖尿病患者と比較して平均体重が軽い健康被験者で、 V_z/F が2型糖尿病患者と比較してやや小さかったが、投与間（単回投与又は反復投与）及び用量間（0.5 mg 又は 1.0 mg）では同様であった。平均 V_z/F の範囲は単回投与後で 7.4～12.4 L、定常状態（0.5 mg 及び 1.0 mg の両用量を含む）で 7.1～9.3 L であった。

セマグルチド 0.25 mg の静脈内単回投与後の平均分布容積 (CV%) は 6.2 L (22.1%) であり、これは血漿量に近い分布容積であった。このことはセマグルチドが高い比率で血漿中に存在することを示唆している (表 2.7.2.3-12 参照)。

表 2.7.2.3-12 2 型糖尿病患者及び健康被験者におけるセマグルチドの分布容積

	Trial ^a	N	Dose (mg)	V _z /F (L) geometric mean (CV [%])
Type 2 diabetes				
Steady state, s.c. administration	3635	34	1.0	11.2 (18.6)
	3684 (b)	37	1.0	13.9 (23.7)
	3819 (c)	40	1.0	12.4 (22.4)
Healthy				
Steady state	3634-Cau	7	0.5	8.3 (11.1)
s.c. administration	3634-Jap	8	0.5	7.1 (12.8)
	3634-Cau	6	1.0	7.8 (19.6)
	3634-Jap	8	1.0	7.7 (14.0)
	3817	22	1.0	9.3 (28.4)
	3818	26	1.0	8.0 (18.7)
Single dose	4010 (d)	27	0.5	7.7 (18.9)
s.c. administration	4010	27	0.5	7.4 (17.7)
	3687 (e)	20	0.5	7.9 (23.1)
	3687 (f)	18	0.5	7.5 (21.2)
	3687 (g)	20	0.5	7.6 (18.4)
	3789	7	0.5	9.4 (15.3)
	3616 (h)	14	0.5	12.4 (34.1)
Single dose	3687	10	0.25	6.2 (22.1) (i)
i.v. administration				

Notes: ^a unless stated otherwise, recombinant semaglutide with a strength of 1.34 mg/mL was used; ^b V_{ss}/F calculated as mean residence time (MRT)*apparent clearance (CL/F); ^c synthetic semaglutide, 3.0 mg/mL; ^d synthetic semaglutide; ^e semaglutide: 1 mg/mL; ^f semaglutide: 3 mg/mL; ^g semaglutide: 10 mg/mL; ^h subjects with normal renal function, synthetic semaglutide, 10 mg/mL; ⁱ V_z (L)

Abbreviations: Cau: healthy Caucasian subjects; CV: coefficient of variation; i.v.: intravenous; Jap: healthy Japanese subjects N: number of subjects; s.c.: subcutaneous; V_z/F: volume of distribution

これらのデータは *in vitro* での血漿タンパク結合試験及びタンパク結合率を評価した 3616 試験及び 3651 試験によってさらに裏付けられた。3616 試験及び 3651 試験において、検討したすべての被験者 (健康な被験者ならびに様々な肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者) の血漿タンパク結合率は 99%超であった [3616 試験 (Module 5.3.3.3), Table 11-12 及び 3651 試験 (Module 5.3.3.3), Table 11-5 参照]。 *In vitro* 試験により、セマグルチドの主要な結合血漿タンパクはアルブミンであることが示された (Module 2.6.4.4.3、Module 2.6.5.6 参照)。

これに一致して、放射能標識された [³H]-セマグルチド関連物質の血漿中放射能の血中放射能に対する比の平均値より、 [³H]-セマグルチドが主に血漿中に分布することが示唆された。これは、 [³H]-セマ

グルチド関連物質の血漿中濃度／血中濃度比が 0.51～0.57 の範囲であったこと、及び血漿中に循環する主な物質がセマグルチド未変化体であったこと、またヘマトクリットにおける平均値が 0.45 であり、血液量の約 55%が血漿であることに基づいたものであった〔3789 試験 (Module 5.3.3.1) , Section 11.2.1.2 参照〕。

上述の分布容積に関するデータは、LOCI 法 (Module 2.7.1.1.3.1.1 参照) を用いてセマグルチドのバイオアナリシスを行った 1820 試験、3679 試験及び 3633 試験の測定結果でも裏付けされた。

要約すると、2 型糖尿病患者における皮下投与後の平均セマグルチド分布容積 (V_z/F) は約 12.5 L であった。健康被験者では平均 V_z/F が比較的小さかったが、人種間 (日本人被験者及びコーカシアン被験者) ならびに用量間では同様であった。健康被験者における静脈内投与後のセマグルチド分布容積は 6.2 L であった。これはセマグルチドが血漿中に主に分布することを示唆しており、アルブミン結合率が 99%超であった *in vitro* でのタンパク結合試験によってさらに裏付けられた。

2.7.2.3.1.5 代謝、排泄及び消失

2.7.2.3.1.5.1 代謝及び排泄

セマグルチドの代謝及び排泄は、3789 試験で評価した。この試験では脂肪酸側鎖をトリチウムで放射能標識したセマグルチドを用いており、このセマグルチドの標識化合物はセマグルチドの非臨床試験でも用いられた。7 例の健康被験者に [^3H]-セマグルチドの単回皮下投与を行った。投与後最大 42～56 日まで血漿、尿、糞及び呼気を採取した。代謝物の同定及びセマグルチド関連物質の排泄に関する 3789 試験の結果、ならびに関連する非臨床試験の結果については、3789 試験 (Module 5.3.3.1) , Section 11、Module 2.6.4.5.2 及び 2.6.4.6、Module 2.6.5.9.G、2.6.5.9.H 及び 2.6.5.9.I を参照のこと。要約を以下に示す。

尿及び糞がセマグルチド関連物質の主な排泄経路であることが示された。総放射能の累積回収率は投与量の 75%であった。その内訳は、尿検体で投与量の 53.0%、糞検体で 18.6%、呼気検体で 3.2%であった。投与量の 18%はトリチウム水として排泄された。トリチウム水の生成は予想されていた。 [^3H]-セマグルチドは脂肪酸側鎖を標識化しており、 β 酸化中にトリチウム水が生成されることが考えられた。それは脂肪酸残基の完全分解を示している。

血漿中において、セマグルチド未変化体はすべての観察時点で主要物質として検出され、AUC に基づくと総放射能の 83%を占めた。最も多く認められた代謝物は P3 であり、総放射能の 7.7%を占めた。さらに 5 つの代謝物が検出され、それぞれ総放射能の 0.4～3.9%を占めた。また、さらなる解析により血漿中の最も大きな代謝物である P3 には少なくとも 3 つの物質 (P3A、P3B 及び P3C) が含まれていることが明らかとなった。血漿中の代謝物である P3B はセマグルチドの 20 - 37 位のアミノ酸を有するペプチド配列 (最初の 13 個のアミノ酸が切断されたもの) と同定された。詳細については [図 2.7.2.3-6](#) 参照のこと。この代謝物はタンパク質分解切断後に生成されることが予想されており、セマグルチド

と NEP の *in vitro* のインキュベーションの結果から、NEP が P3B を生成することが示された。P3C はセマグルチドの異性体と考えられたが、血漿中の P3A 及び P3C の量が限られていたことから、これら 2 つの物質の構造に関するさらなる情報を得ることはできなかった。

尿中において、セマグルチド未変化体が同定され、投与量の 3.1% を占めた。また、Day 0 から Day 42 までの検体において 21 もの代謝物が検出された。尿中の 2 つの主要代謝物〔U6 及び U7 (図 2.7.2.3-6 参照)〕はそれぞれ投与量の約 14% を占めたが、他のすべての代謝物はいずれも投与量の 2% にも満たなかった。糞検体では、7 つの代謝物が検出された。それぞれの代謝物は投与量の 0.1~1.5% であり、セマグルチド未変化体は検出されなかった。

尿中の 2 つの主要代謝物 (U6 及び U7) はブタン二酸又はヘキサン二酸のアミノ酸側鎖を有する ADO リンカー (親水性リンカー) と結合する 26 位のリジンの遊離体として同定された (図 2.7.2.3-6 参照)。これらはペプチド骨格のタンパク質分解と二脂肪酸側鎖の連続的 β 酸化により生成される代謝物である。

ヒトにおけるセマグルチドの代謝及び排泄に関するプロファイルは、ラット及びカニクイザルのプロファイル (詳細については Module 2.6.4.5.2 及び 2.6.4.6 参照) と同程度であった。また、異なる種の肝細胞を用いた *in vitro* 試験ではわずかな代謝物しか認められず、ヒト特有の代謝物は同定されなかった。

尿中へのセマグルチド未変化体の排泄が少なかったことと一致して、健康被験者及び異なる程度の肝機能障害を有する被験者を対象としてセマグルチド単回投与後の薬物動態を評価した 3651 試験では、いずれの尿検体においてもセマグルチドは定量できなかった〔LC-MS/MS 法で測定したすべての検体が定量下限値 (LLOQ) 未満であった。3651 試験 (Module 5.3.3.3) , EOT Table 14.2.10 参照〕。

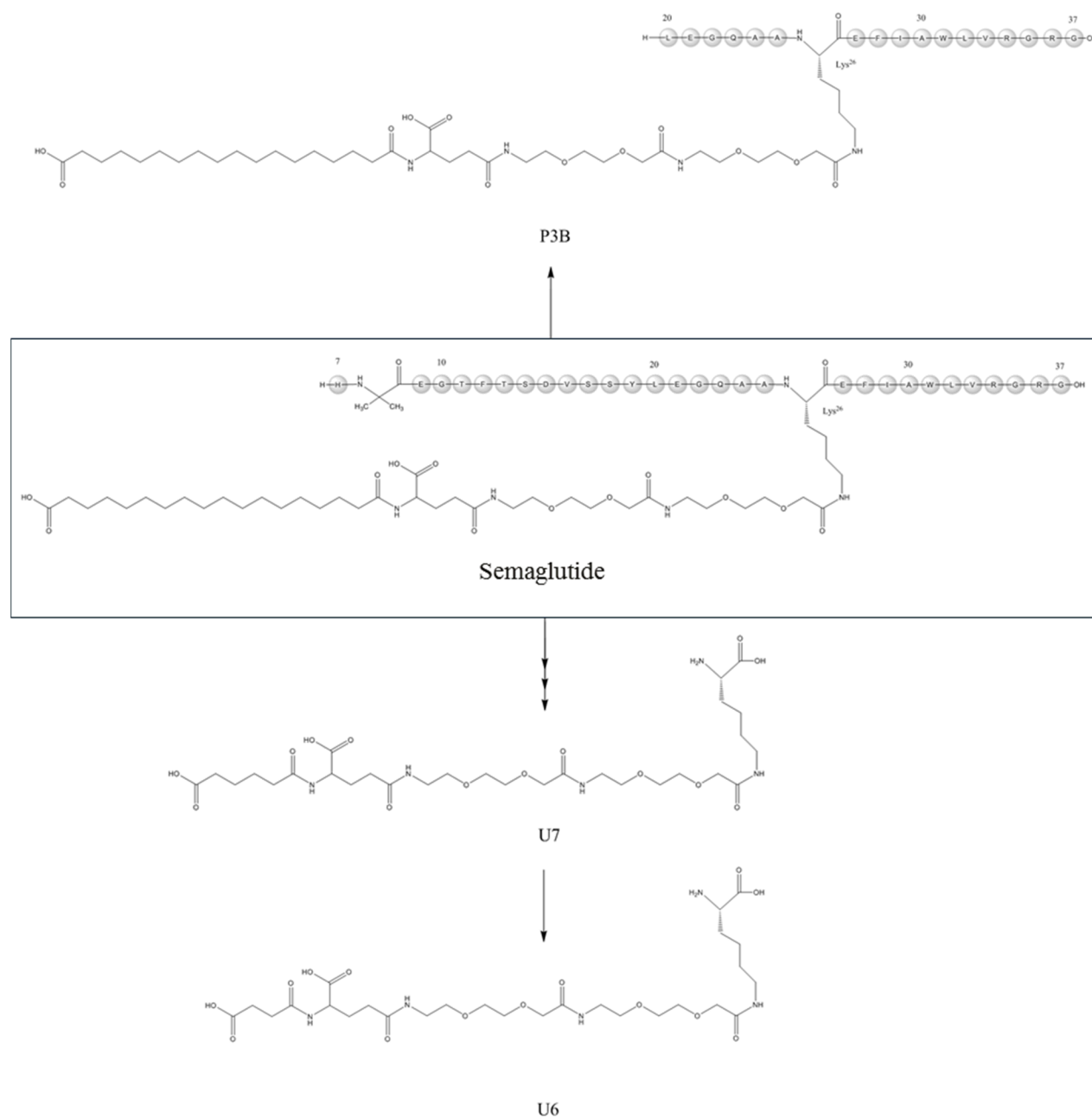


図 2.7.2.3-6 ヒトの血漿中（P）及び尿中（U）で同定されたセマグルチド及びセマグルチド代謝物

2.7.2.3.1.5.2 消失

皮下投与後のセマグルチドの消失（CL/F 及び $t_{1/2}$ ）は、2 型糖尿病患者を対象とした試験（1.0 mg の定常状態）、健康日本人及び健康コーカシアン被験者を比較した試験（0.5 mg 及び 1.0 mg の定常状態）、ならびに健康被験者を対象とした他の試験（0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg での定常状態、ならびに 0.5 mg の単回投与後）において評価した。そのエンドポイントの要約を以下の[表 2.7.2.3-13](#)及び[付録](#)

2.7.2.5.2.1.1.1、付録 2.7.2.5.2.1.3.1～1.3.3 及び付録 2.7.2.5.2.1.4.1 に示す。さらに、健康被験者を対象として 0.25 mg の静脈内投与後の $t_{1/2}$ を算出し、また 2 型糖尿病患者を対象とした第 3a 相試験に基づく母集団薬物動態解析から CL/F を推定した (2.7.2.3.1.2.4 参照)。

表 2.7.2.3-13 2 型糖尿病患者及び健康被験者におけるセマグルチドの消失

	Trial ^a	N	Dose (mg)	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)
				geometric mean (CV [%])	geometric mean (CV [%])
Type 2 diabetes					
Steady state	3635	36 (b)	1.0	0.052 (18.8)	149 (10.9)
s.c. administration	3684	37	1.0	0.051 (20.2)	150 (11.0)
	3819 (c)	40	1.0	0.052 (17.5)	165 (14.1)
Healthy					
Steady state	3634-Cau	7	0.5	0.036 (2.4)	159 (9.0)
s.c. administration	3634-Jap	8	0.5	0.034 (17.8)	145 (8.0)
	3634-Cau	6	1.0	0.032 (17.9)	167 (13.2)
	3634-Jap	8	1.0	0.033 (12.2)	163 (10.9)
	3817	22	1.0	0.041 (31.5)	156 (12.1)
	3818	26	1.0	0.035 (20.9)	160 (11.5)
	3652	76	1.5	0.037 (17.7)	- (d)
Single dose	4010 (e)	27	0.5	0.034 (24.2)	156 (10.6)
s.c. administration	4010	27	0.5	0.033 (23.5)	155 (10.3)
	3687 (f)	10	0.5	0.035 (21.9)	143 (10.4)
	3687 (g)	20	0.5	0.037 (20.2)	147 (7.6)
	3687 (h)	18	0.5	0.034 (24.9)	152 (9.6)
	3687 (i)	20	0.5	0.035 (20.9)	149 (8.8)
	3789	7	0.5	0.039 (12.0)	168 (6.3)
	3616 (j)	14	0.5	0.047 (27.3)	183 (14.8)
	3651 (k)	17	0.5	0.040 (32.8)	150 (8.7)

Notes: ^a unless stated otherwise, recombinant semaglutide with a strength of 1.34 mg/mL was used; ^b N=34 for $t_{1/2}$; ^c synthetic semaglutide, 3.0 mg/mL; ^d not estimated; ^e synthetic semaglutide; ^f group B, s.c. administration, 1 mg/mL; ^g group A, 1 mg/mL; ^h group A, 3 mg/mL; ⁱ group A, 10 mg/mL; ^j subjects with normal renal function, synthetic semaglutide, 10.0 mg/mL; ^k subjects with normal hepatic function.

Abbreviations: Cau: healthy Caucasian subjects; CL/F: clearance; CV: coefficient of variation; Jap: healthy Japanese subjects; N: number of subjects; $t_{1/2}$: elimination half-life.

概して、2 型糖尿病患者における CL/F 及び $t_{1/2}$ の推定値は試験間で一致しており、平均 CL/F は 0.052 L/h (範囲 : 0.051～0.052 L/h) 、平均 $t_{1/2}$ は 149～165 時間であった。

母集団薬物動態解析 (共変量による調整を含む) で推定した平均 CL/F は 0.0478 L/h (95%信頼区間 : 0.0468; 0.0488) であった [Global modelling Report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.5 参照] 。日本人被験者において推定した CL/F もほぼ同じであった [Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Table 4 参照] 。

3634 試験では、日本人被験者の平均 CL/F は 0.033 L/h、平均 $t_{1/2}$ は 145～163 時間であった。単回投与／反復投与及び用量の違いに関わらず、健康被験者の CL/F 及び $t_{1/2}$ の推定値は試験間で一貫していた。健康被験者の CL/F は 2 型糖尿病患者と比較してやや低かったが、 $t_{1/2}$ は集団に関わらず同程度であった。健康被験者全体の平均 CL/F は 0.036 L/h（範囲：0.032～0.047 L/h）、平均 $t_{1/2}$ は皮下投与で 143～183 時間であった。

皮下投与後及び静脈内投与後のセマグルチドの半減期は同様であった（皮下投与で 143 時間、静脈内投与で 137 時間であった）〔3687 試験（Module 5.3.1.2）, Table 11-5 参照〕。これは消失半減期が吸収速度の影響を受けないことを示しており、非 flip-flop の薬物動態であることが示唆された。

以上に示した消失に関するデータは、3633 試験（健康日本人及び健康コーカシアン被験者の比較）、1820 試験及び 3679 試験によって裏付けられた。なお、これらの試験ではセマグルチドのバイオアナリシスは LOCI 法を用いて実施した（Module 2.7.1.1.3.1.1 参照）。

2.7.2.3.1.5.3 代謝、排泄及び消失に関する要約

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。セマグルチドは排泄される前にタンパク質分解切断及び β 酸化を通して代謝され、代謝物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。ヒト特有の代謝物は認められなかった。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 型糖尿病患者のクリアランスは健康被験者と比較してやや大きかった一方、 $t_{1/2}$ は集団に関わらず同程度であった。2 型糖尿病患者の平均 CL/F は約 0.05 L/h（臨床薬理試験：0.052 L/h、母集団薬物動態解析：0.0478 L/h）、平均 $t_{1/2}$ は約 1 週間（149～165 時間）であった。健康日本人及び健康コーカシアン被験者における CL/F 及び $t_{1/2}$ は同様であった。

2.7.2.3.1.6 内因性要因

セマグルチドの曝露量が内因性要因（性別、年齢、人種、民族、体重及び腎機能）、投与量及び注射部位によってどの程度影響を受けるかという点について、2 つの母集団薬物動態解析で検討した〔詳細は [2.7.2.3.1.2.4](#)、Global modelling report（Module 5.3.3.5）及び Japan modelling report（Module 5.3.3.5）参照〕。本項では日本用モデルからの結果を示す。この解析は 2 型糖尿病患者を対象とした 5 つの第 3a 相試験〔4 つのグローバル試験（3623 試験、3626 試験、3624 試験及び 3744 試験）ならびに日本で実施した試験（4091 試験）〕のデータに基づいている。日本人被験者は母集団薬物動態解析の対象となった被験者の約 35% を占めた〔Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Table 1 参照〕。

母集団薬物動態解析の結果は、各共変量のカテゴリごとに、参照被験者の曝露量に対する曝露量の比として [図 2.7.2.3-7](#) に提示する。個々の共変量の結果の要約は以下の [2.7.2.3.1.6.1](#)～[2.7.2.3.1.6.5](#) に示す。結果の詳細については Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1.を参照のこと。

維持用量、初回投与からの時間、注射部位及び抗体（抗セマグルチド抗体の有無）（[2.7.2.3.1.2.4](#) 参照）がセマグルチドの曝露量に与える影響について、要約を [2.7.2.3.1.3.4](#)～[2.7.2.3.1.3.6](#) 及び [2.7.2.3.1.6.7](#) に示す。

有効性及び安全性の内因性要因に関するサブグループの解析についてはそれぞれ [Module 2.7.3.3.2.5](#) 及び [Module 2.7.4.5.3](#) を参照のこと。

Covariate	Test category	Reference category	Relative Exposure (C_{avg})	Ratio [90% CI]
Sex	Male	Female		0.97 [0.95; 0.98]
Age group	65-74 years	18-64 years		1.01 [0.99; 1.03]
	>74 years			1.04 [1.00; 1.09]
Race	Black/Afr. Am.	White		1.03 [0.99; 1.07]
	Asian (non-Japanese)			1.03 [1.00; 1.06]
	Asian (Japanese)			1.01 [0.98; 1.03]
Ethnicity	Hisp./Lat.	Non Hisp./Lat.		0.94 [0.92; 0.96]
Body Weight	55 kg	85 kg		1.40 [1.38; 1.42]
	127 kg			0.73 [0.72; 0.74]
Renal impairment	Mild impairment	Normal		1.05 [1.04; 1.07]
	Moderate impairment			1.04 [1.00; 1.09]
	Severe impairment			1.08 [1.02; 1.14]
Maintenance dose	0.5 mg	1.0 mg		1.00 [0.99; 1.01]
Injection site	Thigh	Abdominal skin		0.96 [0.93; 1.00]
	Upper arm			0.92 [0.89; 0.96]

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 MDRD equation [mL/min per 1.73 m²]. For information about demographics, see Japan modelling report (Module 5.3.3.5), Table 1.

Abbreviations: OW: once-weekly; T2D: type 2 diabetes

図 2.7.2.3-7 2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの曝露量の母集団薬物動態解析（3623、3626、3624、3744 及び 4091 試験）

総合すると、セマグルチドの曝露量に関連する唯一の重要な共変量は体重であった。他の内因性要因に関しては、曝露量の比の 90%信頼区間が同等性を示す範囲（0.80; 1.25）内に含まれていたため（比の範囲は 0.93～1.09：図 [2.7.2.3-7](#) 参照）、意味のある影響はなかったと判断された（[2.7.2.3.1.2.4](#) 及び図 [2.7.2.3-7](#) 参照）。

人種がセマグルチドの薬物動態特性にどの程度影響するかという点については、日本人及びコーカシアン被験者の比較を目的とした臨床薬理試験（3634 試験及び 3633 試験）においても評価した。結果の要約は以下の [2.7.2.3.1.6.3](#) に示す。

また、腎機能及び肝機能がセマグルチドの薬物動態特性にどれだけ影響するかという点についてはその検討を目的とした臨床薬理試験である 3616 試験（腎機能）及び 3651 試験（肝機能）で評価した。結果の要約は以下の [2.7.2.3.1.6.5](#) 及び [2.7.2.3.1.6.6](#) に示す。

2.7.2.3.1.6.1 性別

母集団薬物動態解析に含めた被験者において、男女の例数は比較的均衡が取れていた〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Table 1 参照〕。

女性被験者と比較した男性被験者の定常状態のセマグルチドの平均曝露量の比の 90%信頼区間は、同等性を示す範囲内にあった（[図 2.7.2.3-7](#) 参照）。これにより、母集団薬物動態解析に基づくと、男女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〔用量（案）の詳細については [Module 2.7.3.4.2](#) 参照のこと〕。

2.7.2.3.1.6.2 年齢

母集団薬物動態解析に含まれた被験者の年齢は 20 歳から 86 歳であり、大部分（74.6%）が 65 歳超であった〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.2 参照〕。

65 歳未満の被験者と比較した 65 歳～74 歳及び 74 歳超の被験者における定常状態のセマグルチドの平均曝露量の比の 90%信頼区間は、同等性を示す範囲内にあった（[図 2.7.2.3-7](#) 参照）。これにより、母集団薬物動態解析に基づくと、年齢に関わらず、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〔用量（案）の詳細については [Module 2.7.3.4.2](#) 参照のこと〕。なお、84 歳超の被験者は大変少なく（2 例）、意義のある評価ができないため、74 歳超の被験者のカテゴリに含めた〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Table 1 参照〕。

2.7.2.3.1.6.3 人種及び民族

母集団薬物動態解析の被験者の大部分は白人（52%）又は日本人（34.4%）であった。また、大部分（85%）は非ヒスパニック／非ラテン系であった〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Table 1 参照〕。

白人被験者と比較したアジア人（日本人）、アジア人（非日本人）、黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者における定常状態のセマグルチドの平均曝露量の比の 90%信頼区間は、同等性を示す範囲内にあった。同様に、非ヒスパニック／非ラテン系と比較したヒスパニック／ラテン系の被験者の定常状態のセマグルチド平均曝露量の比の 90%信頼区間は、同等性を示す範囲内にあった（[図 2.7.2.3-7](#) 参照）。

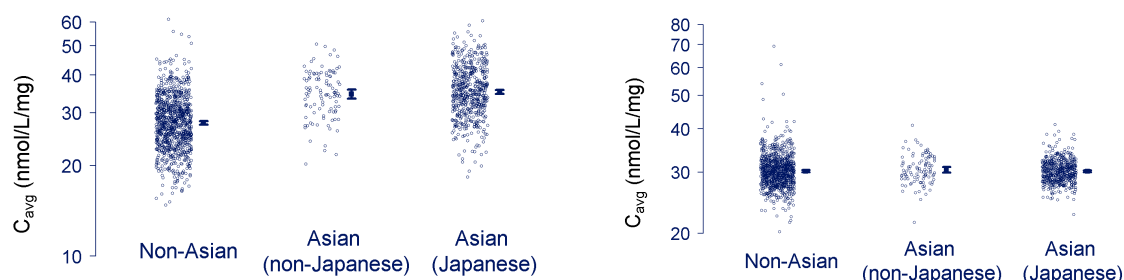
曝露量に関して、曝露量範囲は全体的に重なっていたが、非アジア人と比較してアジア人（日本人）及びアジア人（非日本人）でセマグルチドの平均曝露量がわずかに大きかった（[表 2.7.2.3-14](#) 及び [図 2.7.2.3-8](#)、左図参照）。共変量で調整した曝露量は、人種を通して同様であった（[図 2.7.2.3-8](#)、右図参

照)。このことは、共変量が曝露量の差を適切に調整していることを示唆している。この曝露量の差については、体重によって大部分が説明できると考えられる。詳細については[図 2.7.2.3-9](#)及び[2.7.2.3.1.6.4](#)を参照のこと。

表 2.7.2.3-14 アジア人（日本人）、アジア人（非日本人）及び非アジア人における定常状態のセマグルチド曝露量（推定値）

Race	Dose (mg)	N	C _{avg} (nM) geometric mean (95% CI)	Covariate adjusted C _{avg} (nM) geometric mean (95% CI)
Japanese	0.5	280	17.5 (17.1–17.9)	15.0 (14.9–15.1)
	1.0	275	35.3 (34.5–36.1)	30.3 (30.1–30.6)
Asian (non-Japanese)	0.5	45	17.3 (16.2–18.4)	15.3 (14.9–15.8)
	1.0	58	34.6 (33.2–36.1)	30.4 (29.6–31.2)
Non-Asian	0.5	309	14.3 (14.0–14.6)	15.2 (15.0–15.3)
	1.0	645	27.3 (26.9–27.8)	30.1 (29.9–30.4)

Abbreviations: N: number of subjects included in the analysis. C_{avg}: model-derived, steady state semaglutide exposure.
Notes: Covariates: sex, age, race, ethnicity, body weight, renal impairment, maintenance dose, and injection site.



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).

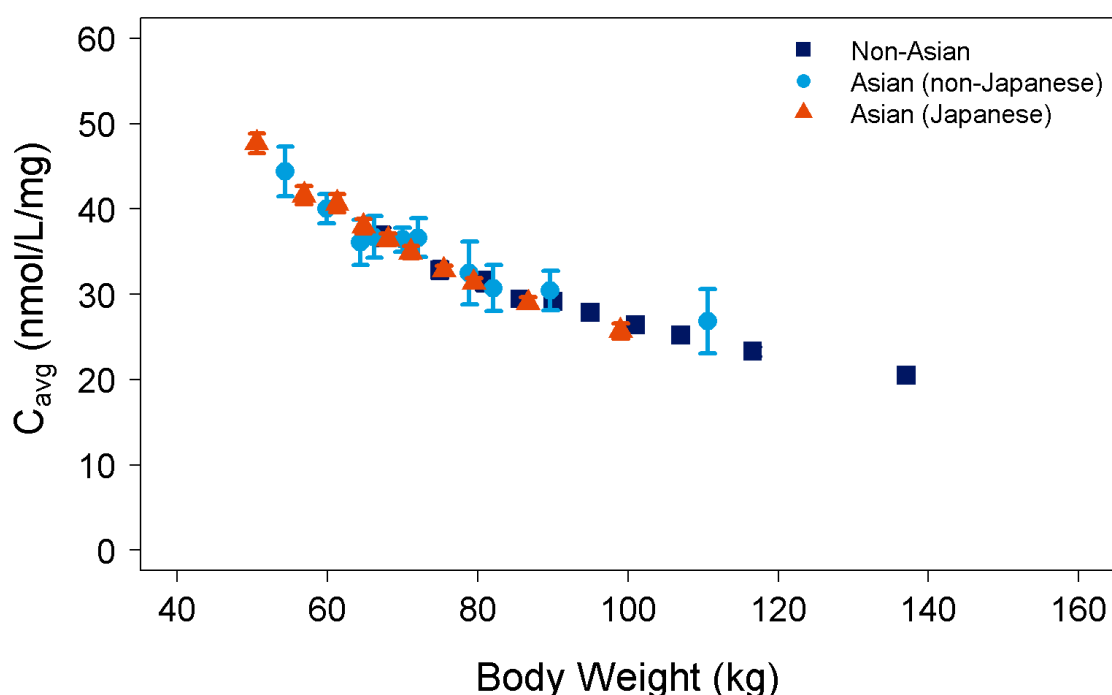
図 2.7.2.3-8 非アジア人、アジア人（非日本人）及びアジア人（日本人）における定常状態の平均セマグルチド曝露量（推定値）

2.7.2.3.1.6.4 体重

セマグルチドの曝露量に対する唯一の重要な共変量として体重が特定された。事前に規定した参照体重（85 kg）の被験者と比較した、低体重（55 kg：データセットの 5 パーセンタイル値）及び高体重（127 kg：データセットの 95 パーセンタイル値）の被験者における定常状態の平均セマグルチド曝露量の比の 90%信頼区間は、同等性を示す範囲に含まれなかった（[図 2.7.2.3-7](#) 参照）。セマグルチドの曝露量は体重と反対の関係にあり、すなわち体重が重い場合には曝露量が小さかった（[図 2.7.2.3-7](#) 参照）。この体重に対する逆相関は健康被験者（3652 試験）においても認められた（[付録 2.7.2.5.3](#)、[表 2.7.2.5.3.10](#)）。母集団薬物動態モデルに基づき、他の人口統計学的要因が同じであると仮定した場合、

10%体重が重い被験者の曝露量は体重が軽い被験者と比較して 7%低くなることが予想される〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.5 参照〕。

母集団薬物動態解析に含まれた被験者の体重の範囲は 39.7 kg～198.3 kg であり、ベースライン時の平均体重は 86.2 kg であった。一方、日本人被験者の平均体重は 72 kg であった〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Table 1 及び Appendix 3 参照〕。日本人及び非アジア人の曝露量の差は、その大部分がこれらの人種における体重の差によって容易に説明することができた。同じ体重を有する被験者の曝露量は、人種に関係なく同様であった (図 2.7.2.3-9 参照)。



Notes: Data are geometric mean exposure with 95 % CI expressed in quantiles of baseline body weight by race category.

図 2.7.2.3-9 非アジア人、アジア人（非日本人）及びアジア人（日本人）における用量で補正した定常状態の平均セマグルチド曝露量と体重の関係

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる曝露範囲において、すべての被験者が体重とは関係なく HbA1c の低下作用に対して十分な曝露量が得られた (2.7.2.3.3.2 参照)。総合的に考えると、セマグルチドの用量（案）は、体重に関わらずすべての患者に当てはまると考えられた〔用量（案）の詳細については Module 2.7.3.4.2 参照のこと〕。

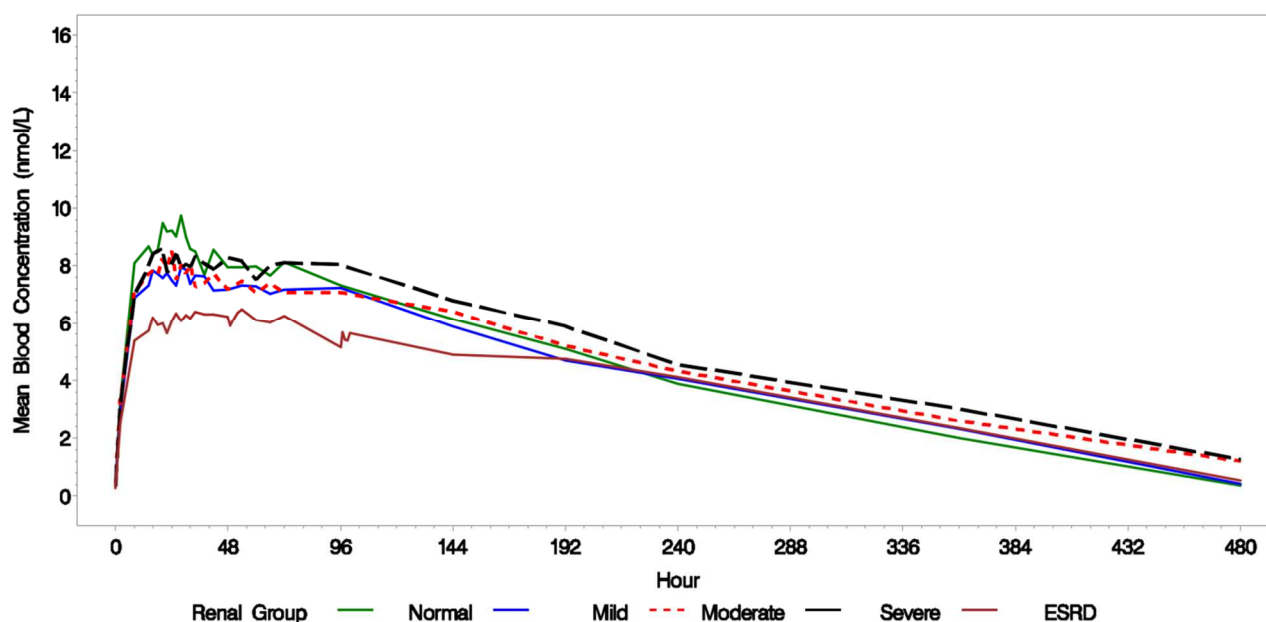
2.7.2.3.1.6.5 腎機能障害

単回投与の臨床薬理試験（3616 試験）でセマグルチドの曝露量に対する腎機能障害の影響を評価した。評価には、軽度、中等度及び重度の各腎機能障害ならびに末期腎疾患を有する被験者（Cockcroft-Gault 式によって推算したクレアチニンクリアランスに基づいた分類）ならびに正常な腎機能を有する

被験者から得られた薬物動態プロファイルを用いた（[2.7.2.3.1.2.3](#) 参照）。また、腎機能〔modification of diet in renal disease（MDRD）式により推算されたクレアチニンクリアランスにより分類〕が曝露量に対してどれだけ影響を及ぼすかを母集団薬物動態解析で評価した（[2.7.2.3.1.2.4](#) 参照）。

セマグルチド曝露量に対する腎機能障害の影響を評価した単回投与の臨床薬理試験

セマグルチド 0.5 mg の単回投与後の平均セマグルチド濃度は、いずれの腎機能グループにおいても同様の推移を示した（[図 2.7.2.3-10](#) 参照）。末期腎疾患を有する被験者でセマグルチド濃度が明らかに低かったことは、当該被験者の平均体重が他の被験者と比較して重かったことから説明が可能と考えられる（末期腎疾患グループで 97.2 kg、正常な腎機能グループで 84.9 kg、軽度の腎機能障害グループで 80.1 kg、中等度の腎機能障害グループで 78.7 kg 及び重度の腎機能障害グループで 78.1 kg）〔3616 試験（Module 5.3.3.3）, Table 10-3 参照〕。



Notes: Renal function was defined according to creatinine clearance (mL/min) according to the Cockcroft & Gault formula: normal renal function: >80 mL/min; mild renal impairment: >50–≤80 mL/min; moderate renal impairment: >30–≤50 mL/min; severe renal impairment: ≤30 mL/min; ESRD: requiring dialysis

図 2.7.2.3-10 各腎機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の平均血中セマグルチド濃度の経時的変化（3616 試験）

各グループのプロファイルが同様であったことと一致して、年齢、性別及び対数変換した体重で調整した解析により、各腎機能障害グループと正常な腎機能グループの間における AUC_{0-inf} の比の 95% 信頼区間が事前に定義した範囲（0.70; 1.43）内に含まれたことから、すべての腎機能障害（軽度、中等度及び重度の腎機能障害ならびに末期腎疾患）を有する被験者において AUC_{0-inf} について「影響なし」の基準を満たした（[表 2.7.2.3-15](#) 及び [付録 2.7.2.5.3](#)、[図 2.7.2.5.3.11](#) 参照）。調整を行わない解析では、

重度な腎機能障害を有する被験者を除くすべての被験者で「影響なし」の基準を満たした（詳細は 3616 試験（Module 5.3.3.3）, Tables 11-2 を参照のこと）。この結果は、グループ間でベースライン特性に違いがみられたことにより説明できると考えられる（[2.7.2.3.1.2.3](#) 参照）。

$C_{\max}$ についても、年齢、性別及び対数変換した体重で調整した解析により、軽度の腎機能障害グループと正常な腎機能グループの間の $C_{\max}$ の比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲内であったため、軽度の腎機能障害を有する被験者で「影響なし」の基準を満たした。中等度及び重度の腎機能障害グループならびに末期腎疾患グループの $C_{\max}$ は正常な腎機能グループと比較して低かった（[表 2.7.2.3-15](#) 及び [付録 2.7.2.5.3](#)、[図 2.7.2.5.3.11](#) 参照）。調整を行わない解析については 3616 試験（Module 5.3.3.3）, Table 11-5 を参照のこと。

表 2.7.2.3-15 各腎機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ (3616 試験)

		N	Estimates	95% CI	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (nmol*h/L)					
Ratio					
Mild	/ Normal	9	0.994	[0.849 ; 1.163]	
Moderate	/ Normal	10	1.074	[0.912 ; 1.265]	
Severe	/ Normal	10	1.135	[0.974 ; 1.322]	
ESRD	/ Normal	9	1.096	[0.937 ; 1.283]	
$C_{\max}$ (nmol/L)					
Ratio					
Mild	/ Normal	10	0.902		[0.73 ; 1.11]
Moderate	/ Normal	11	0.794		[0.64 ; 0.99]
Severe	/ Normal	10	0.859		[0.70 ; 1.06]
ESRD	/ Normal	9	0.818		[0.66 ; 1.01]

Notes: The pre-specified no-effect limit interval is [0.70, 1.43] for both AUC and $C_{\max}$. The CIs of the estimated ratios were based on the *post hoc* analysis of covariance (ANCOVA) in log-transformed scale with renal group as a fixed effect and age, sex, and log(weight) as explanatory variables. The model included 14 subjects with normal renal function for estimating $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ ratios.

Abbreviations: N: Number of renally impaired subjects contributing to analysis; CI: Confidence interval; PK: pharmacokinetic; $AUC_{0-\infty}$: area under the curve from time 0 to infinity; $C_{\max}$: maximum concentration

各腎機能グループのクレアチンクリアランス (CL_{CR}) とセマグルチドの曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) 又は $C_{\max}$ との間で線形関係はみられなかった [3616 試験 (Module 5.3.3.3) , Figure 11-2、Figure 11-3 及び Table 11-13 参照]。年齢、性別及び対数変換した体重で調整した解析で、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ に対する傾き（それぞれ約-0.06 及び約 0.08）は調整を行わない解析と同様であったが、 CL_{CR} と $AUC_{0-\infty}$ の間には統計的に有意な関連が認められた [3616 試験 (Module 5.3.3.3) , Table 11-13 参照]。対数変換した AUC に対する対数変換した CL_{CR} の傾き-0.06（推定値）は、 AUC に関して CL_{CR} が正常範囲の 90 mL/min の被験者と比較して CL_{CR} が 10 mL/min の被験者で 14%高いことを示しており、 CL_{CR} と $AUC_{0-\infty}$ との関連に臨床的な意味はないと考えられた [3616 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 13.1 参照]。血液

透析はセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた〔3616 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 11.2.3 参照〕。

各腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者におけるセマグルチドの血漿タンパク結合率を測定した。セマグルチドの非結合型分率は各腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者で同様であった〔3616 試験 (Module 5.3.3.3) , Table 11-12 参照〕。すべての被験者で血漿タンパク結合率が 99%以上であった。

母集団薬物動態解析 - 腎機能

母集団薬物動態解析に含まれた被験者の大部分 (61.8%) が正常な腎機能を有しており、残りは軽度 (33.1%)、中等度 (3.0%) 及び重度 (2.0%) の腎機能障害を有していた〔Japan modeling report (Module 5.3.3.5) , Table 1 参照〕。解析に含まれた被験者のうち計 600 例以上がいずれかの程度の腎機能障害を有していた。

正常な腎機能を有する被験者と比較した、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の定常状態のセマグルチド平均曝露量の比の 90%信頼区間は、同等性を示す範囲内にあった ([図 2.7.2.3-7](#) 参照)。

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる曝露量の範囲において、正常な腎機能及び軽度／中等度の腎機能障害の被験者いずれにおいても、HbA1c 低下作用に対して十分な曝露量が得られた ([2.7.2.3.3.2](#) 参照)。

総じて、臨床薬理試験での各腎機能障害の被験者に対する薬物動態の評価、2 型糖尿病患者における母集団薬物動態解析、及び曝露量 - 反応関係解析に基づくと、腎機能障害の有無に関わらず、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〔用量 (案) の詳細については [Module 2.7.3.4.2](#) 参照のこと〕。

2.7.2.3.1.6.6 肝機能障害

軽度、中等度、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類に従って定義) 及び正常な肝機能を有する被験者を対象とした単回投与の臨床薬理試験 (3651 試験) で、セマグルチドの曝露量に対する肝機能障害の影響を評価した ([2.7.2.3.1.2.3](#) 参照)。セマグルチド 0.5 mg 単回投与後の平均セマグルチド濃度は、いずれの肝機能グループにおいても同様の推移を示した ([図 2.7.2.3-11](#) 参照)。

各グループのプロファイルが同様であったことと一致して、各肝機能障害グループと正常な肝機能グループの間における AUC_{0-inf} の比の 90%信頼区間が事前に定義した範囲 (0.70; 1.43) 内に含まれたことから、すべての肝機能障害 (軽度、中等度及び重度の肝機能障害) を有する被験者において、 AUC_{0-inf} について「影響なし」の基準を満たした ([表 2.7.2.3-16](#) 及び [付録 2.7.2.5.3](#)、[図 2.7.2.5.3.11](#) 参照)。

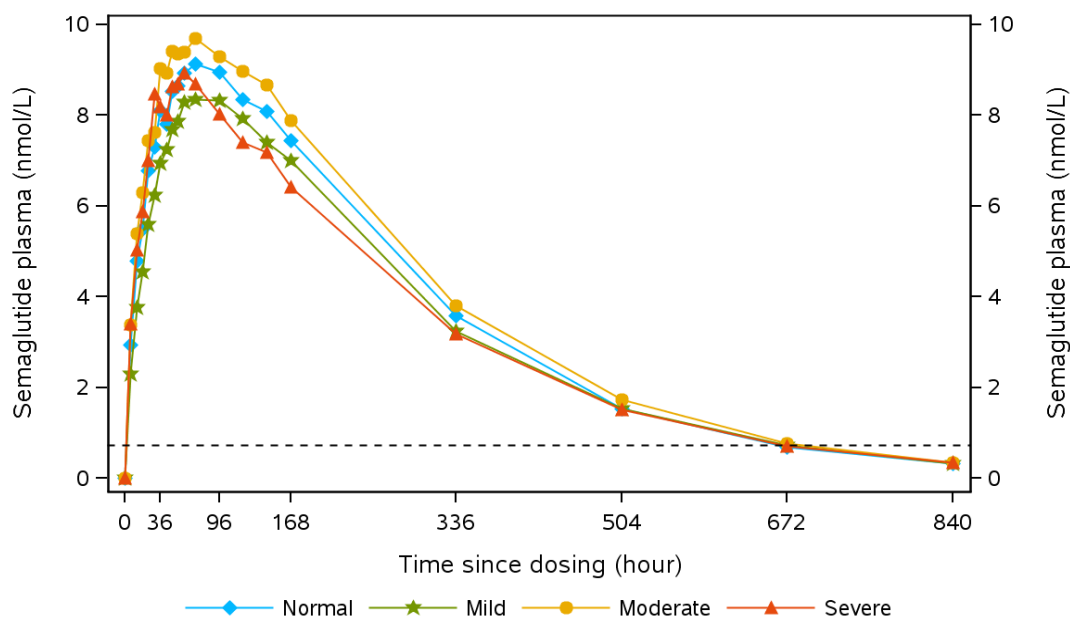


図 2.7.2.3-11 各肝機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の平均血漿中セマグルチド濃度の経時的変化 (3651 試験)

C_{max} については、正常な肝機能を有する被験者に対する重度の肝機能障害を有する被験者の比の 90%信頼区間の上限が事前に規定した範囲 (0.70; 1.43) を超えた (表 2.7.2.3-16 及び付録 2.7.2.5.3、図 2.7.2.5.3.11 参照)。しかし、この比は、重度の肝機能障害グループの被験者 1 例で認められた薬物動態に関する 1 つの極端な外れ値に起因していた。統計解析に用いるプロファイルからこの 1 つの外れ値を除外して感度分析を行った結果、重度の肝機能障害グループと正常な肝機能グループの C_{max} の比は 1 に近づき、90%信頼区間は規定した範囲に含まれた [1.05 (90%信頼区間 : 0.88; 1.25)] [3651 試験 (Module 5.3.3.3), EOT Table 14.2.4 参照]。

各肝機能障害及び正常な肝機能を有する被験者を対象にセマグルチドの血漿タンパク結合率を測定した。非結合型分率はグループを通じて非常に低かった。[3651 試験 (Module 5.3.3.3), Table 11-5 参照]。すべての被験者で血漿タンパク結合率は 99%以上であった。

表 2.7.2.3-16 各肝機能グループにおけるセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の AUC_{0-inf} 及び C_{max} (3651 試験)

		N	Estimates	90% CI
AUC, 0-inf (nmol*h/L)				
Ratio				
Mild	/ Normal	8	0.95	[0.77 ; 1.16]
Moderate	/ Normal	10	1.02	[0.93 ; 1.12]
Severe	/ Normal	7	0.97	[0.84 ; 1.12]
C_{max} (nmol/L)				
Ratio				
Mild	/ Normal	8	0.99	[0.80 ; 1.23]
Moderate	/ Normal	10	1.02	[0.88 ; 1.18]
Severe	/ Normal	7	1.15	[0.89 ; 1.48]

Notes: The pre-specified no-effect limit interval is [0.70, 1.43] for both AUC and C_{max}. The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of covariance model with hepatic impairment group, including normal, and sex as categorical factors. Age and log(weight) are included as continuous covariates. The model will allow for different variation in the different hepatic impairment groups. The model included 18 subjects with normal hepatic function for estimating C_{max} ratios, and 17 subjects for estimating AUC_{0-∞} ratios.

Abbreviations: N: Number of hepatically impaired subjects contributing to analysis; CI: Confidence interval; AUC_{0-∞}/AUC_{0-inf}: area under the curve from time 0 to infinity; C_{max}: maximum concentration

3651 試験の薬物動態の評価に基づく、肝機能の状態に関係なく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〔用量（案）の詳細については [Module 2.7.3.4.2](#) 参照のこと〕。

2.7.2.3.1.6.7 抗セマグルチド抗体

抗セマグルチド抗体の存在はセマグルチドの曝露量に影響を及ぼさなかった〔Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) , Section 4.2、Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.4 参照〕。

2.7.2.3.1.6.8 内因性要因に関する要約

母集団薬物動態解析及び臨床薬理試験に基づく、体重がセマグルチドの曝露量に対する唯一の重要な内因性要因であった。セマグルチドの曝露量は体重と逆相関しており、つまり体重が重い場合に、セマグルチドの曝露量は小さくなった。非アジア人被験者と比較して日本人被験者で平均セマグルチド曝露量が大きかったが、体重差の調整後においては、曝露量は両者で同様であった。すべての体重範囲において、すべての被験者で HbA1c の低下作用が得られた。以上より、性別、年齢、人種、民族、体重、腎機能及び肝機能、ならびに抗セマグルチド抗体の有無に関わらず、セマグルチドの用量（案）はすべての 2 型糖尿病患者に当てはまると考えられた。

2.7.2.3.1.7 外因性要因

2.7.2.3.1.7.1 薬物相互作用

In vitro 試験の結果に基づき、CYP 酵素及び薬剤トランスポーターの阻害及び誘導に関連するセマグルチド投与による臨床的に問題となる薬物相互作用はないと予想されている（[2.7.2.1.2.2](#) 参照）。また、セマグルチド 1.0 mg 投与後の血漿中濃度（ $C_{\max}$ 平均値は約 33 nmol/L : [2.7.2.3.1.3.1](#) 参照）はアルブミンの血漿中濃度（500～700 $\mu\text{mol/L}$ ）と比較して低く、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。しかし、セマグルチドでみられたわずかな胃内容排出の遅延（[2.7.2.3.2.4](#) 参照）が、併用した経口薬の吸収に影響を与える可能性がある。2型糖尿病患者が日常的に使用する薬剤で、溶解度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、生物薬剤学的分類（BCS）（[図 2.7.2.3-12](#)）に基づいて選択し、薬物相互作用試験を行いセマグルチドによる影響の可能性を検討した。

Class I High solubility High permeability	Class II Low solubility High permeability
Class III High solubility Low permeability	Class IV Low solubility Low permeability

図 2.7.2.3-12 生物薬剤学的分類（BCS）

3817 試験ではメトホルミン（500 mg の 1 日 2 回投与を 3.5 日間）及びワルファリン（25 mg の単回投与）の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg（定常状態）の影響を、3818 試験ではジゴキシン（0.5 mg の単回投与）及びアトルバスタチン（40 mg の単回投与）に対する影響を評価した。これらの薬剤とセマグルチドの間の薬物相互作用は、健康被験者を対象に評価した。各薬剤の特性は以下のとおりであった。

- メトホルミン：経口糖尿病薬として広く使用されており、溶解性は高く、膜透過性は低い。
- ワルファリン：抗凝固剤として広く使用されており、治療域が狭く、膜透過性は高い。溶解性は条件により低い又は高い。
- ジゴキシン：様々な心臓疾患で広く使用されており、治療域が狭く、溶解性は低い。膜透過性は確定していない。
- アトルバスタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害薬として広く使用されており、溶解性が低く、膜透過性は高い。

ワルファリンの単回投与後の血液凝固時間〔国際標準比（INR）〕をセマグルチド投与時及び非投与時において測定した。

また、3819 試験では配合経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg）の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg（定常状態）の影響を評価した。この薬剤は、低用量で投与され、溶解性が低く、膜透過性が高い経口避妊薬の代表として選択した。分泌される内因性ホルモンの潜在的な影響を最小限に抑えるために、閉経後の 2 型糖尿病の女性被験者を対象として、これらの薬剤とセマグルチドの間の薬物相互作用を検討した。

結果の要約を以下の表 2.7.2.3-17、図 2.7.2.3-14 及び付録 2.7.2.5.2.1.5.1 に示す。

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、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール

セマグルチド非投与時及び定常状態における、経口薬の濃度の推移を図 2.7.2.3-13 に示す。

ワルファリンは、異なるチトクロム P450 酵素で代謝される 2 つの鏡像異性体、R-ワルファリン及び S-ワルファリンで構成されている。図 2.7.2.3-13 には、S-ワルファリンのデータのみを示す。R-ワルファリンの平均曝露量は S-ワルファリンと同様の傾向を示した〔3817 試験（Module 5.3.3.4）, Table 11-2 及び 11-3 参照〕。S-ワルファリンを代謝する酵素である CYP2C9 の遺伝子型は、IM 型（intermediate metabolisers : 11 例）と EM 型（extensive metabolisers : 12 例）で均等な分布がみられた〔3817 試験（Module 5.3.3.4）, Table 10-2 参照〕。

メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン及びアトルバスタチンのいずれの薬剤でも、セマグルチド投与時／非投与時の AUC の比の 90%信頼区間は、事前に規定した同等性の範囲（0.80; 1.25）内に完全に入ったため、曝露量（AUC_{0-t}）の点で相互作用は認められなかった（表 2.7.2.3-17 及び図 2.7.2.3-14 参照）。

アトルバスタチンを除くすべての薬剤において C_{max} に関する相互作用は認められなかった。セマグルチド投与時／非投与時におけるアトルバスタチンの C_{max} の比の推定値は、セマグルチド非投与時と比較してセマグルチド併用時で、アトルバスタチンの最高血中濃度が 38%低かった（表 2.7.2.3-17 及び図 2.7.2.3-14 参照）。しかし、セマグルチドとの併用によりアトルバスタチンの曝露量は変化しなかったため、この低下は臨床的に問題とならないと判断された。

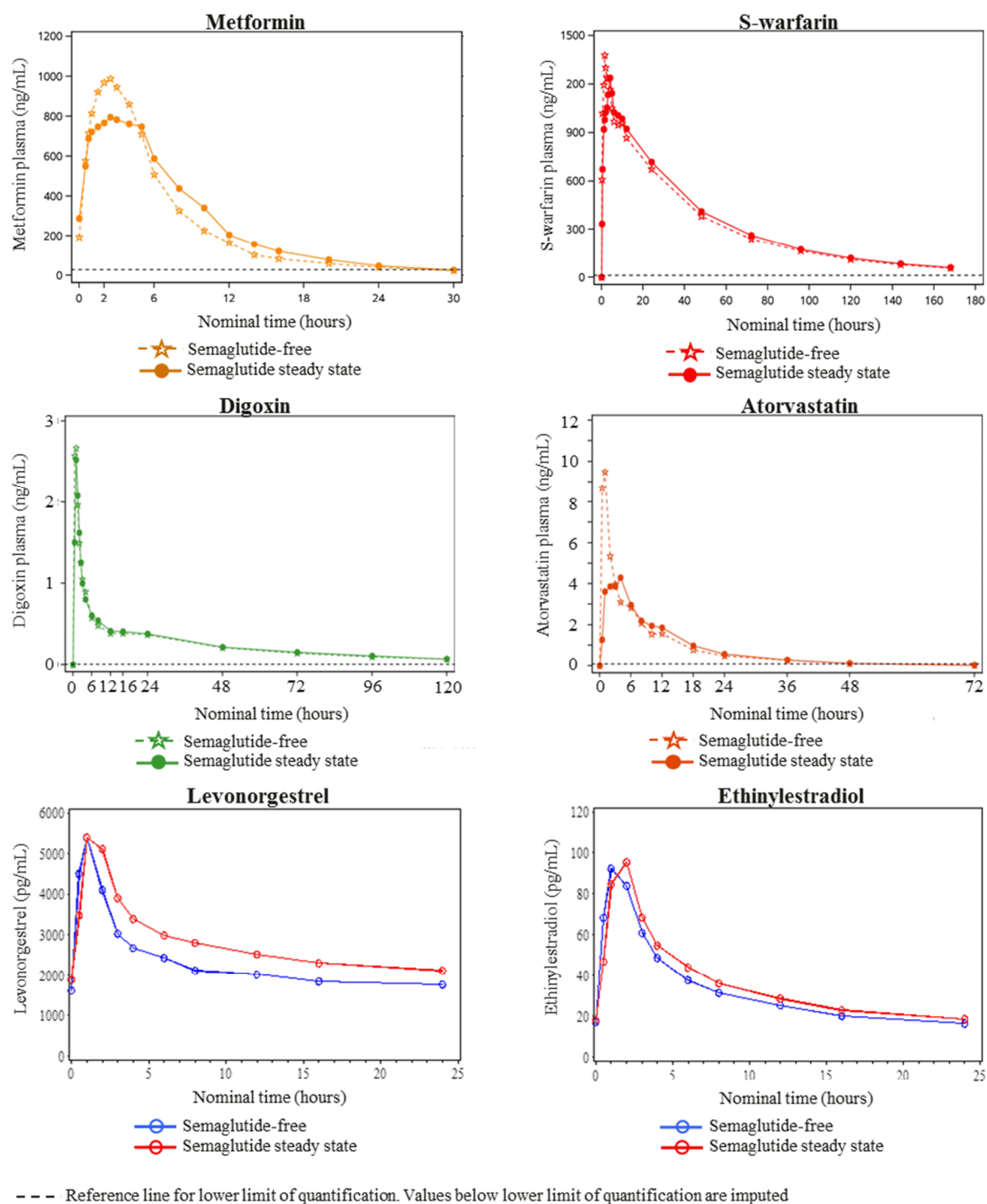


図 2.7.2.3-13 メトホルミン（反復投与・健康被験者）、S-ワルファリン（単回投与・健康被験者）、ジゴキシン（単回投与・健康被験者）、アトルバスタチン（単回投与・健康被験者）、レボノルゲステレル（反復投与・2型糖尿病患者）及びエチニルエストラジオール（反復投与・2型糖尿病患者）のセマグルチド非併用時／併用時における濃度の推移（3817、3818 及び 3819 試験）

表 2.7.2.3-17 2 型糖尿病患者及び健康被験者における、併用した経口薬の AUC 及び C_{max} に対するセマグルチドの影響 (3817、3818 及び 3819 試験)

Oral drug	Dose ^a (mg)	Trial ID	Population	N	AUC ^b	C _{max}
					Ratio ^c [90% CI]	Ratio ^c [90% CI]
Metformin	500	3817	Healthy	22	1.03 [0.96; 1.11]	0.90 [0.83; 0.98]
S-warfarin	25	3817	Healthy	22	1.05 [0.99; 1.11]	0.91 [0.85; 0.98]
R-warfarin	25	3817	Healthy	22	1.04 [0.98; 1.10]	0.93 [0.87; 1.00]
Digoxin	0.5	3818	Healthy	26	1.02 [0.97; 1.08]	0.93 [0.84; 1.03]
Atorvastatin	40	3818	Healthy	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]
Ethinylestradiol	0.03	3819	T2D	43	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]
Levonorgestrel	0.15	3819	T2D	43	1.20 [1.15; 1.26]	1.05 [0.99; 1.12]

Notes: ^a single doses for warfarin, digoxin and atorvastatin, multiple doses for metformin, ethinylestradiol and levonorgestrel; ^b AUC_{0-12h} for metformin, AUC_{0-168h} for S- and R-warfarin, AUC_{0-120h} for digoxin, AUC_{0-72h} for atorvastatin, AUC_{0-24h} for ethinylestradiol and AUC_{0-24h} for levonorgestrel; ^c ratio with/without semaglutide

Abbreviations: AUC: area under the curve; CI: confidence interval; N: number of subjects

セマグルチド投与時及び非投与時に、ワルファリン単回投与後 168 時間にわたって INR を測定した。INR の上昇は血液凝固時間の延長を示す。ワルファリン投与後の血液凝固時間の平均増加量はセマグルチド投与時と非投与時で同様であった。治療間の比 (セマグルチド投与時/非投与時) の推定値は、iAUC_{INR, 0-168h} (増加量に対する曲線下面積) 及び INR_{max} でそれぞれ 1.05 (90%信頼区間: 0.87; 1.28) 及び 1.04 (90%信頼区間: 0.99; 1.10) であった [3817 試験 (Module 5.3.3.4), Table 11-10 参照]。

AUC_{0-24h} の点でエチニルエストラジオールとの相互作用は認められなかったが、レボノルゲストレルの AUC_{0-24h} は増加した (表 2.7.2.3-17 及び図 2.7.2.3-14 参照)。しかし、この AUC の増加は臨床的には問題とならないと判断された。どちらの薬剤においても C_{max} に関して相互作用は認められなかった (表 2.7.2.3-17 及び図 2.7.2.3-14 参照)。

薬物相互作用試験で用いた薬剤における t_{max} (時間) の中央値の差 (セマグルチド併用時-非併用時) の推定値及び 90%信頼区間は以下のとおりであった:

- メトホルミン: 0.50 時間 (90%信頼区間: -0.38; 1.25)
- S-ワルファリン: 2.00 時間 (90%信頼区間: 1.25; 2.75)
- R-ワルファリン: 1.75 時間 (90%信頼区間: 0.88; 2.50)
- アトルバスタチン: 1.75 時間 (90%信頼区間: 1.00; 2.50)
- ジゴキシシン: 0.25 時間 (90%信頼区間: 0.00; 0.25)
- レボノルゲストレル: 0.50 時間 (90%信頼区間: 0.25; 0.75)
- エチニルエストラジオール 0.50 時間 (90%信頼区間: 0.00; 0.50)

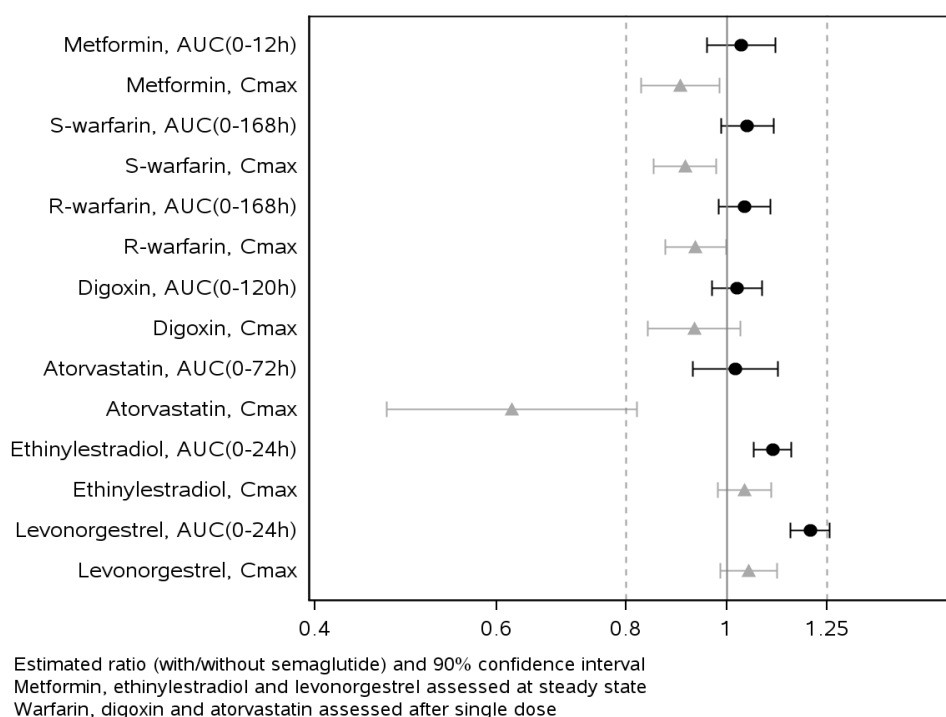


図 2.7.2.3-14 2 型糖尿病患者及び健康被験者における、併用した経口薬に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット - (3817、3818 及び 3819 試験)

パラセタモール（アセトアミノフェン）

3685 試験では、セマグルチド 1.0 mg 又はプラセボを投与した被験者において、食事負荷試験の一部としてパラセタモール（アセトアミノフェン）の吸収に対するセマグルチドの影響を評価した（[2.7.2.3.2.2.2](#) 参照）。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後でパラセタモールの最高血中濃度は低かったが、曝露量（AUC_{0-5h}）について違いは認められなかった。治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の推定値は C_{max} で 0.77（95%信頼区間：0.67; 0.88）、AUC_{0-5h} で 0.94（95%信頼区間：0.88; 1.01）であった〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Table 11-14 参照〕。セマグルチド併用時／非併用時の血漿中パラセタモールの t_{max} の中央値の差（併用時－非併用時）の推定値は、0.25 時間（90%信頼区間：0.13; 0.25）であった。このことは、パラセタモールの全体的な吸収が、セマグルチドとの併用によって臨床的に問題となるような影響を受けていないことを示唆している。なお、胃内容排出の評価で利用したパラセタモールの吸収に関する詳細については [2.7.2.3.2.4](#) を参照のこと。

2.7.2.3.1.7.2 外因性要因に関する要約

セマグルチドと他の経口薬を併用したときに、セマグルチドは経口薬の曝露量に臨床的に問題となるような影響を及ぼさなかった。このことから、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。また、セマグルチドが併用する経口避妊薬の曝露量を低下させなかったことから、その効果が減弱することはないと考えられる。

2.7.2.3.1.8 薬物動態に関する要約

セマグルチドは週 1 回投与に適した薬物動態を有しており、最高血中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 1~3 日、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 1 週間である。2 型糖尿病患者におけるセマグルチド皮下投与後の定常状態の平均濃度 (C_{avg}) の推定値は、セマグルチド 0.5 mg で 15.8 nmol/L、1.0 mg で 29.8 nmol/L であった。また、日本人 2 型糖尿病患者の C_{avg} の推定値は、セマグルチド 0.5 mg で 17.5 nmol/L、1.0 mg で 35.3 nmol/L であった。生体内 GLP-1 と比較したセマグルチドの曝露の持続化は、主に全身からの消失が遅いことにより、また一部は吸収が遅いことにより引き起こされた。このことは、セマグルチドが血漿中アルブミンと広く結合する (99%超) ことと一致した。代謝試験の結果に基づく、セマグルチドは血漿中の主要物質であり、排泄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。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。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。ヒト特有の代謝物は認められなかった。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。

用量増加に伴うセマグルチドの曝露量及び最高血漿中濃度 (C_{max}) の増加に用量比例性が認められた。このことは、累積率が半減期及び用法 (週 1 回投与) から予測される値 (約 2) であったことにより裏付けられた。2 型糖尿病を有する被験者及び 2 型糖尿病を有さない被験者において、体重が同様である場合、定常状態の曝露量は同程度であった。薬物動態における被験者内変動及び被験者間変動はそれぞれ 10% 未満及び 27% 未満と小さかった。セマグルチド皮下投与時における絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 89% であった。

臨床薬理試験に基づく、健康日本人及び健康コーカシアン被験者における薬物動態は同様であった。3634 試験では、セマグルチド 0.5 mg での定常状態の健康日本人及び健康コーカシアン被験者の $AUC_{0-168h}/168h$ はそれぞれ 20 nmol/L 及び 21 nmol/L であり、セマグルチド 1.0 mg での定常状態の $AUC_{0-168h}/168h$ はそれぞれ 44 nmol/L 及び 45 nmol/L であった。また、同試験では、用量間の比 (セマグルチド 1.0 mg vs. 0.5 mg) の推定値は両人種において 2 に近く、また人種間の比 (日本人 vs. コーカシアン) の推定値は両用量において 1 に近かった。

母集団薬物動態解析に基づく、体重がセマグルチドの曝露量に対して唯一の重要な内因性要因であった。つまり体重が重い場合に、セマグルチドの曝露量が小さくなった。しかし、すべての被験者において、体重の軽重に関わらず HbA1c の低下作用が得られた。共変量 (性別、年齢、人種、民族、体重、腎機能、投与量及び注射部位) で調整すると、日本人及び非アジア人被験者における C_{avg} の推定値は同様であった。日本人及び非アジア人被験者における調整後の C_{avg} の推定値は、セマグルチド 0.5 mg において、日本人及び非アジア人でそれぞれ 15 nmol/L 及び 15.2 nmol/L であり、セマグルチド 1.0 mg においてはそれぞれ 30.3 nmol/L 及び 30.1 nmol/L であった。

異なる程度の腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの曝露量は、それぞれ正常な腎機能及び肝機能を有する被験者と同様であった。このことは腎機能障害を有する被験者を含めた母集団薬物動態解析によって裏付けられた。

以上を総合すると、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に関わらず、セマグルチドの用量（案）はすべての2型糖尿病患者に当てはまると考えられた。また、定常状態のセマグルチドの曝露量は経時的に安定しており、注射部位間で同様であり、抗セマグルチド抗体の有無に影響されなかった。

セマグルチドと併用した他の経口薬との間に臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかったため、経口薬の用量調整は必要がないと考えられた。

2.7.2.3.2 薬力学的作用

2.7.2.3.2.1 セマグルチドの薬力学的作用特性の評価のための試験の概観

生体内 GLP-1 は2型糖尿病治療の魅力的な薬剤候補になり得る多面的な生理的作用を有する。その効果には、インスリン分泌を促進し、血糖値の上昇時にグルカゴン分泌を抑え¹⁶、食欲及び食事摂取量を減少させる¹⁹ことが含まれる。また、GLP-1 が食後の TG 値を改善させることが認められた⁵¹。さらに、生体内 GLP-1 は胃内容排出を遅延させることでも知られている。

セマグルチドの薬力学的作用特性を明らかにするため、臨床薬理プログラムの一環で、空腹時及び食後のグルコース、インスリン及びグルカゴン反応、ならびにβ細胞機能に対するセマグルチドの影響を検討した。特に、これらの影響におけるグルコース濃度依存性（低血糖時の反応を含む）を評価した。また、セマグルチドの胃内容排出及び脂質代謝に対する影響についても評価した。

さらに、セマグルチドが体重減少作用を有する（[Module 2.7.3.3.2.2](#) 参照）ことから、食欲、エネルギー摂取量及びエネルギー消費量に対するセマグルチドの影響を評価することによって、体重減少の作用機序を検討した。また、身体組成、食行動のコントロール及び食物の嗜好に対するセマグルチドの影響を評価した。

9つの臨床薬理試験（反復投与）及び1つの第2相用量設定試験（1821 試験）でセマグルチドの薬力学的作用特性の評価を行った。臨床薬理試験のうち3つの試験は2型糖尿病患者、1つの試験は肥満被験者を対象とした試験であった。全般的に、セマグルチド 1.0 mg の定常状態（投与後 12 週）で薬力学的作用特性の評価を行った。第 3a 相試験で用いられたものと同様に、事前に規定した用量漸増法、つまりセマグルチド 0.25 mg を4週間投与した後に 0.5 mg を4週間投与する方法を用いた。また、5つの健康被験者を対象とした試験を実施したが、それらの試験の血糖関連データはここには要約しない。個々の試験については、3633 試験（[Module 5.3.3.3](#)）、3634 試験（[Module 5.3.3.3](#)）、3817 試験

（[Module 5.3.3.4](#)）、3818 試験（[Module 5.3.3.4](#)）及び3652 試験（[Module 5.3.4.1](#)）の治験総括報告書を参照のこと。個々の試験のデザイン及び薬力学的作用パラメータの概要については[表 2.7.2.3-18](#)を参照のこと。

表 2.7.2.3-18 薬力学的作用パラメータを評価した臨床薬理試験

試験 ID	N	用量	試験デザイン／投与期間 ^a ／主な評価法	本臨床概要で提示する薬力学的作用パラメータ
2 型糖尿病患者				
3635	75	1.0 mg	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／13 週間／ ● 静脈内ブドウ糖負荷試験 (IVGTT) ● 24 時間食事負荷試験 ● アルギニン負荷試験 ● 段階的グルコース注入試験	● グルコース (空腹時及び食後) ● インスリン (空腹時及び食後) ● C-ペプチド (空腹時及び食後) ● グルカゴン (空腹時及び食後) ● インスリン分泌速度 ● HbA1c ● 体重
3684	38	1.0 mg	2 期クロスオーバー、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験／13 週間／ ● 低血糖クランプ	● グルカゴン (空腹時及びクランプ時) ● C-ペプチド (空腹時及びクランプ時) ● アドレナリン (クランプ時) ● ノルアドレナリン (クランプ時) ● コルチゾール (クランプ時) ● 成長ホルモン (クランプ時) ● グルコース注入速度 (クランプ時) ● 低血糖症状スコア (クランプ時) ● 低血糖に対する自覚 (クランプ時) ● 認知機能 (クランプ時) ● 血糖値 (空腹時) ● HbA1c ● 体重
3819	43	1.0 mg	1 つの投与順序によるクロスオーバー ^b 、非盲検、反復投与試験／13 週間	● 血糖値 (空腹時) ● HbA1c ● 体重
1821 (第 2 相)	415	0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6 mg	二重盲検 (セマグルチド)、プラセボ対照、非盲検 (リラグチド)、無作為割り付け、層別、9 群並行群／12 週間	● 胃内容排出 ● 食欲 ● 血糖値 (空腹時)
肥満被験者				
3685	30	1.0 mg	2 期クロスオーバー、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験／13 週間 ● 食事負荷試験 (標準食／高脂肪食)、及び自由裁量の食事 ● Control of Eating Questionnaire (COEQ) ● Leeds Food Preference Task (LFPT) ● 間接熱量測定法 ● 空気置換プレチスモグラフィー	● グルコース (空腹時及び食後) ● インスリン (空腹時及び食後) ● C-ペプチド (空腹時及び食後) ● グルカゴン (空腹時及び食後) ● 胃内容排出 ● 食欲 ● エネルギー摂取量 ● エネルギー消費量 ● 食行動のコントロール／食事に対する渴望 ● 食物の嗜好

試験 ID	N	用量	試験デザイン／投与期間 ^a ／主な評価法	本臨床概要で提示する薬力学的作用パラメータ
健康被験者				- 脂質 - ペプチド YY (PYY) - 体重 - 身体組成
3633	84	0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg 0.8 mg 1.2 mg	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／8 週間	- 体重 - グルコース（空腹時） - インスリン（空腹時） - C-ペプチド（空腹時） - グルカゴン（空腹時）
3634	44	0.5 mg 1.0 mg	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／13 週間	- 体重 - グルコース（空腹時） - インスリン（空腹時） - C-ペプチド（空腹時） - グルカゴン（空腹時） - プロインスリン（空腹時）
3817	24	1.0 mg	1 つの投与順序によるクロスオーバー ^b 、非盲検、反復投与試験／14 週間	体重
3818	31	1.0 mg	1 つの投与順序によるクロスオーバー ^b 、非盲検、反復投与試験／14 週間	体重

Notes: ^a assessments performed after 12 weeks except for trial 3652 in which assessments were performed after 16 weeks; ^b cross-over design with regards to oral drug investigated for drug interaction

Abbreviations: N: number of subjects

2.7.2.3.2.2 試験方法

2.7.2.3.2.2.1 バイオアナリシス

薬力学的作用の評価において用いたバイオアナリシスの一覧を[表 2.7.2.3-19](#)に示す。

表 2.7.2.3-19 薬力学的作用の評価に用いたバイオアッセイ

Parameter	Analysis method	Medium	Trial ID
Glucose Metabolism			
Glucose	SuperGL glucose analyser	Blood ^a	3635
	SuperGL glucose analyser	Plasma	3684 ^b
	Hexokinase method, Roche	Serum	3684, 3685,
	Hexokinase method, Roche	Plasma	3819, 1821
	Hexokinase method, Roche	Plasma	3634 ^c
	Hexokinase method, Cobas	Serum	3633 ^c
Insulin	ECLIA, Roche	Serum	3635, 3684
	ECLIA, Siemens	Serum	3685
	Chemiluminescent immunometric assay, Siemens	Serum	3634 ^c
	ECLIA, Cobas	Serum	3633 ^c
C-peptide	ECLIA, Roche	Serum	3635, 3684
	ECLIA, Siemens	Serum	3685
	Chemiluminescent immunometric assay, Siemens	Serum	3634 ^c
	ECLIA, Cobas	Serum	3633 ^c
Glucagon	RIA, Eurodiagnostica	Plasma	3635
	ELISA, Mercodia	Plasma	3684
	RIA, Millipore	Plasma	3685
	RIA, PerkinElmer	Plasma	3634 ^c
	ECLIA, Cobas	Serum	3633 ^c
Pro-insulin	ELISA, Mercodia	Serum	3634 ^c
HbA _{1c}	HPLC, Tosoh / G8	EDTA-blood	3635
	Immunoturbidimetry, Roche	EDTA-blood	3684, 3819
Gastric emptying			
Paracetamol (acetaminophen)	LC-MS/MS	Plasma	1821, 3685
Lipids			
Triglyceride	Enzymatic, Roche Modular	Serum	3685
FFA	Enzymatic, ILAB 650	Serum	3685
Apolipoprotein B48	ELISA, BioVendor	Serum	3685
Total cholesterol	Enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular	Serum	3685
VLDL cholesterol	lipoprotein separation by ultracentrifugation followed by enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular	Serum	3685

Parameter	Analysis method	Medium	Trial ID
LDL cholesterol	lipoprotein separation by ultracentrifugation followed by enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular	Serum	3685
HDL cholesterol	chemical precipitation followed by enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular	Serum	3685
Hormones			
Adrenaline	ELISA, DRG Instruments GmbH	Plasma	3684
Noradrenaline	ELISA, DRG Instruments GmbH	Plasma	3684
Cortisol	ECLIA, Roche	Serum	3684
Growth hormone	CLIA, IDS-iSYS	Serum	3684
Peptide YY (PYY)	PYY (3-36) Specific RIA, Millipore	Plasma	3685

Note: ^a automatically calculated to plasma glucose; ^b used during the hypoglycaemic clamp; ^c trial included healthy Japanese and Caucasian subjects

Abbreviations: CLIA: Chemiluminescence Immunoassay; ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent assay; ECLIA: Electrochemiluminescence Immunoassay; HPLC: High Pressure Liquid Chromatography; LC-MS/MS: liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection; RIA: radioimmunoassay;

2.7.2.3.2.2.2 薬力学的作用の評価法

食事負荷試験

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、ベースライン時及び投与終了時に 24 時間の食事負荷試験（複数回の食事を含む）を実施し、空腹時及び食後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度に対するセマグルチドの影響を評価した。食事負荷試験は朝食、昼食及び高タンパクの夕食（35 E%タンパク含有）の 3 つの標準食で構成された。血液検体採取及び食事時間の詳細については、3635 試験（Module 5.3.4.2）, Table 9-6 を参照のこと。

3685 試験では肥満被験者を対象として、食事負荷試験（標準朝食）の実施前及び実施中におけるグルコース代謝及びペプチド YY（PYY）反応に対するセマグルチドの影響を評価した。血液検体は朝食後、5 時間にわたって頻回採取した。詳細については 3685 試験（Module 5.3.4.1）, Table 9-5 を参照のこと。また、高脂肪朝食（66 E%脂肪含有）を用いた食事負荷試験の実施前及び実施中における脂質代謝に関する評価も行った。血液検体は朝食後、8 時間にわたって頻回採取した。詳細については 3685 試験（Module 5.3.4.1）, Table 9-6 を参照のこと。食事負荷試験の開始前に、空腹時の HDL コレステロール、LDL コレステロール及び総コレステロールの測定のための採血を行った。

インスリン分泌

静脈内ブドウ糖負荷試験

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) を実施して第 1 相 (0~10 分) 及び第 2 相 (10~120 分) のインスリン分泌反応を評価した。グルコース 25 g を 2 分間で急速静注した後、2 時間にわたって頻回採血し、グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチド濃度を測定した。C-ペプチド濃度に基づいてインスリン分泌速度 (ISR) を算出した。詳細については 3635 試験 (Module 5.3.4.2) , Section 9.5.2.1 を参照のこと。

アルギニン負荷試験

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、アルギニン負荷試験を実施して β 細胞の最大分泌能を評価した。負荷試験は高血糖状態で行った。グルコース静注を調整し、2 時間以内に血漿中グルコース濃度を目標値の 16 mmol/L (288 mg/dL) に到達させた。2 時間のグルコース注入後、アルギニン 5 g を 30 秒以内に急速静注した後、35 分間にわたって頻回採血を行い、グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチド濃度を測定した。C-ペプチド濃度に基づいて ISR を算出した。詳細については 3635 試験 (Module 5.3.4.2) , Section 9.5.2.3 を参照のこと。

段階的グルコース注入試験

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、段階的グルコース注入試験 [3 時間以上の静注で血漿中グルコース濃度を 5 mmol/L から 12 mmol/L (90 から 216 mg/dL) に上昇させた] を行い、インスリン及びグルカゴン分泌のグルコース濃度依存性を評価した。5~12 mmol/L (90~216 mg/dL) のグルコース濃度間隔におけるインスリン、ISR 及びグルカゴンの AUC のセマグルチドとプラセボの比、ならびに ISR-グルコース濃度曲線の傾きを算出して評価した。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。採血時点及び設定した血漿中グルコース濃度の目標値の詳細については 3635 試験 (Module 5.3.4.2) , Table 9-9 を参照のこと。

低血糖クランプ

3684 試験では 2 型糖尿病患者を対象とした低血糖クランプを実施して、低血糖時のグルカゴン反応及び他の拮抗ホルモン反応に対するセマグルチドの影響を評価した。

一晩のクランプを実施し、グルコース及びインスリン静注を調整することにより、血漿中グルコース濃度を 5.5 mmol/L (100 mg/dL) に到達させた。翌朝に血漿中グルコース濃度の目標値を 5.5 mmol/L (100 mg/dL) 、3.5 mmol/L (63 mg/dL) 及び 2.5 mmol/L (45 mg/dL) とした段階的な低血糖クランプを実施した。継続的なインスリン注入 (2.5 mU/kg/分) とグルコース注入の調節によって血漿中グルコース濃度の各目標値を達成させた。インスリン注入を終了させて、血漿中グルコース濃度が 3.9

mmol/L (70 mg/dL) を超えたときに低血糖からの回復とした〔3684 試験 (Module 5.3.4.2) , 9.5.2.1 参照〕。

血漿中グルコース濃度が各目標値に達した時点で、拮抗ホルモン（グルカゴン、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモン）、インスリン及び C-ペプチドの測定のために血液検体を採取した。また、異なる血漿中グルコース濃度において、低血糖症状スコア、低血糖に関する自覚テスト及び認知機能テストによる評価も行った〔3684 試験 (Module 5.3.4.2) , Section 9.5.2.2 参照〕。

胃内容排出

3685 試験では肥満被験者を対象として、パラセタモール（アセトアミノフェン）吸収法^{52,53}により胃内容排出を評価した。被験者は食事負荷試験の標準朝食のはじめに、献立の中のヨーグルトに溶解させたパラセタモール 1500 mg を摂取した。食後 5 時間にわたってパラセタモール測定のための血液検体を採取し、胃内容排出速度を評価した〔3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.1 参照〕。

1821 試験では 2 型糖尿病患者を対象としてパラセタモール吸収法により胃内容排出を評価した。食事負荷試験の標準朝食時にパラセタモール 1500 mg 錠を水とともに投与した〔1821 試験 (Module 5.3.5.1) , Section 9.5.1.1 参照〕。

身体組成

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ー（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^{54,55}。

エネルギー摂取量

3685 試験では肥満被験者を対象として、自由裁量の食事〔600 kcal (2512 kJ) 相当の朝食（標準食）〕後のエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響を評価した。標準朝食の約 5 時間後に、自由裁量による同一の昼食、そのさらに約 5 時間後に自由裁量によるbuffet形式の夕食を提供した。夕食時には被験者に心地よい飽満感を得るまで食事をするように指示した。夕食後 1 時間には各被験者に自由裁量の間食（スナックボックス）を提供し、食物の嗜好を測定した。スナックボックスには 4 つの食物カテゴリ（高脂肪で甘い／低脂肪で甘い／高脂肪で甘くない／低脂肪で甘くない）から異なる種類の食物が入れられた。スナックボックスは、食物カテゴリにおける各被験者の嗜好に基づいて組み合わせられ、最大 5 時間自由に摂取することができた。詳細については 3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.1 を参照のこと。

エネルギー消費量

3685 試験では肥満被験者を対象として、安静時代謝率（RMR）及び呼吸商（RQ）を用いてエネルギー消費量に対するセマグルチドの影響を評価した。換気フードシステム（ventilated hood system）⁵⁶を用

いた間接熱量測定法で空腹時に 30 分にわたって測定し、測定結果は 24 時間あたりのエネルギー消費量で表した。RQ は個々の主要栄養素の酸化を評価する方法である。RQ 比が 1 とは純粋な糖質の酸化から予想される値を表し、0.7 は純粋な脂質酸化から予想される概値を表している。詳細については 3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.7 を参照のこと。

食欲、渴望、健康状態、悪心及び食事のおいしさ (palatability)

3685 試験では肥満被験者を対象として、被験者の食欲パラメータ (空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量)、渴望、健康状態及び悪心に対するセマグルチドの影響を評価した。100 mm の視覚的アナログスケール (VAS) 法⁵⁷を用いて、標準朝食の摂取前と摂取後 5 時間まで実施された [3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.1 参照]。また、自由裁量の昼食時、夕食時及び間食時の食事のおいしさ (味、見た目及び全体的な楽しさ) も VAS 法を用いて測定した。

1821 試験では 100 mm の VAS 法⁵⁷を用いて、食欲に関するパラメータの主観的な感覚に対するセマグルチドの影響も評価した。標準朝食の摂取前及び摂取後 4 時間まで評価が行われた [1821 試験 (Module 5.3.5.1) , Section 9.5.1.1 参照]。

食行動のコントロール及び食物の嗜好

3685 試験では肥満被験者を対象として、セマグルチド 1.0 mg の定常状態における 1 週間の食行動のコントロール及び食事への渴望に対するセマグルチドの影響を Control of Eating Questionnaire (CoEQ) 法⁵⁸を用いて評価した。詳細については 3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.3 を参照のこと。食物の嗜好は Leeds Food Preference Task (LFPT) 法^{59,60,61,62}及び間食の選択傾向から評価した。詳細については 3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.4 を参照のこと。

2.7.2.3.2.2.3 薬力学的作用エンドポイント

薬力学的作用エンドポイントの一般的側面

グルコース代謝、脂質代謝、胃内容排出及び食欲におけるセマグルチドの薬力学的作用特性は、主にグルコース、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、TG、VLDL、FFA、ApoB48 及びパラセタモール／アセトアミノフェン (胃内容排出の評価のため) の濃度推移、ならびに VAS スコア (食欲に関するパラメータの評価のため) の推移により評価した。

濃度の推移を評価するために用いた主な薬力学的作用エンドポイントを以下に示す。

- 空腹時の値
- AUC_{t1-t2} : 投与後時間 $t1$ から $t2$ の間の反応曲線下面積 (食事負荷試験において、本エンドポイントは絶対値としての食後反応を意味する)
- $iAUC_{t1-t2}/(t2-t1)$: 単位時間あたりの投与後時間 $t1$ から $t2$ の間の増加量の反応曲線下面積 (食事負荷試験において、本エンドポイントは平均食後増加量を意味する)
- AUC_{c1-c2} : 濃度 $c1$ から $c2$ の間の反応曲線下面積

健康日本人及び健康コーカシアン被験者を対象とした 3634 試験及び 3633 試験において、空腹時のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度が測定された。さらに健康日本人及び健康コーカシアン被験者を対象とした 3634 試験において、空腹時のプロインスリン濃度が測定された。

個々の試験におけるエンドポイント

β 細胞機能の評価に関するエンドポイント

2 コンパートメントモデル及び母集団に基づく C-ペプチド動態パラメータを用いて、C-ペプチド濃度の数学的な解析（deconvolution 法）により、インスリン分泌速度（ISR）を推定した^{63,64}。2 つの隣接した時点を用いて各 ISR を算出し、データベース上は、これらの 2 時点のうち後ろの時点のデータとして取り扱った。ISR の前値（時間=0）は C-ペプチド濃度の前値に基づいて算出した。

グルコース濃度と β 細胞機能の関連は、対数変換した値に基づき、段階的グルコース注入試験時の ISR-グルコース濃度の曲線の傾きを算出して評価した。

低血糖中の拮抗反応の評価に関するエンドポイント

グルカゴン、C-ペプチド、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモンの測定により、低血糖中の拮抗反応を評価した。このうち、グルカゴンが主要パラメータであった。グルコース濃度の目標値 [5.5 mmol/L (100 mg/dL)] から事前に規定した低血糖のグルコース濃度 [3.5 mmol/L (63 mg/dL) 及び底値 2.5 mmol/L (45 mg/dL)] までの平均濃度の変化量をエンドポイントとして評価した。

また、低血糖の自覚は被験者へ「低血糖を感じますか (Do you feel hypo?)」と質問することにより行われた。また、低血糖症状スコア (HSS) は Edinburgh Hypoglycaemia Scale^{65,66}を用いて測定した。低血糖症状スコアは、各血漿中グルコース濃度において、自律的神経症状 (autonomic symptoms)、中枢神経症状 (neuroglycopenic symptoms) 及び全身けん怠感 (general malaise) のカテゴリに基づいて記録された。さらに、3 つの認知機能テスト [トレイルメイキングテストパート B (Trail Making B) ^{46,67}、精神運動検査 (Digit Symbol Substitution Test) (ウェクスラー成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale) 改定版のサブテスト) ⁶⁸、及び 4-選択反応時間 (Four-choice Reaction Time) ⁶⁹] を、規定した血漿中グルコース濃度の時点で実施した。詳細については 3684 試験 (Module 5.3.4.2), Section 9.7.4 を参照のこと。

身体組成の評価に関するエンドポイント

身体組成については、体脂肪量 (body fat mass)、除脂肪体重 (body lean mass) 及び体脂肪率 (body fat percentage %) といったエンドポイントを算出した。

エネルギー摂取量及び食欲の評価に関するエンドポイント

自由裁量による同一の昼食、自由裁量による異なる食品を含む夕食及び4つの異なる食物カテゴリから被験者ごとに選択して組み合わせた自由裁量による間食〔3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.5.2.1 参照〕におけるエネルギー摂取量を食物摂取量の記録に基づいて測定した。

食欲に関する評価については、複合エンドポイントである総合的な食欲スコア (OAS) を4つの食欲に関するスコア (それぞれ VAS 法により評価) の平均値として算出した。

$$\text{OAS} = (\text{満腹感} + \text{飽満感} + [100 - \text{空腹感}] + [100 - \text{予想食事摂取量}]) / 4$$

高い OAS は食欲が抑制されている状態を示す。

エネルギー消費量の評価に関するエンドポイント

エネルギー消費量については、エンドポイントである24時間あたりの安静時代謝率 (RMR) 及び呼吸商 (RQ) を算出した。

食行動のコントロール及び食物の嗜好の評価に関するエンドポイント

食行動のコントロール及び食事への渴望については、VAS スコアに基づく質問票により評価した。

自由裁量の間食時には、4つの異なる食物カテゴリからの食事摂取量の記録に加えて、LFPT 法に基づき、以下の4つの異なる食物カテゴリに対する食物の嗜好を評価した。

- 高脂肪で甘い食物
- 高脂肪で甘くない食物
- 低脂肪で甘い食物
- 低脂肪で甘くない食物

VAS スコア (各食物カテゴリにおいてその食物をどの程度好んでいるか) により測定した顕在嗜好 (explicit liking) 、及び異なる2つの食物カテゴリからの二者択一方式によって測定した潜在欲求 (implicit wanting) は、食物カテゴリごとに計算した。詳細については 3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 9.7.4 参照のこと。

2.7.2.3.2.2.4 薬力学作用エンドポイントの統計解析

概して、薬力学的作用エンドポイントは、正規線形モデル (ANCOVA) を用いて、エンドポイント又は対数変換したエンドポイントを目的変数、治療を説明変数として含めて解析した。クロスオーバー試験である 3684 試験及び 3685 試験では、同一被験者の薬力学的反応を異なる条件下で比較したが、その比較では、時期を固定効果、被験者を変量効果又は固定効果として含めて調整を行った。3633 試験及び 3635 試験では、薬力学的作用エンドポイントのベースライン値を投与開始前に測定し、ベース

ラインからの変化量を、ベースライン値（又はそれを対数変換した値）を共変量として含めて解析した。3634 試験では、薬力学的作用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、ベースライン後のすべての値を目的変数として含めて解析した。説明変数は来院、用量群、人種及び人種と用量群の交互作用（固定効果）、ならびにベースライン値（共変量）であった。さらに、来院と用量群、来院と人種、来院と人種と用量群、及び来院とベースライン値の交互作用項を含めた。同一被験者の測定値に対して無構造共分散行列を用いた。

薬力学的作用エンドポイントの解析に適用した有意水準は 5%であった。治療間差がないという仮説を検定した試験では 95%信頼区間を算出した。多重性の調整は行わなかった。

薬力学的作用に関するすべての解析は、各試験における最大の解析対象集団〔無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者。被験者は「治療されたとおり（as treated）」の評価に寄与する。〕に基づいて行った。個々の試験で実施した解析の詳細及び最大の解析対象集団に関する試験固有の定義、ならびに追加解析に関する詳細については、Module 5 の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

追加で実施した計算及び統計解析

本臨床概要の作成にあたり、数試験の報告書の記述統計量について、試験間で小数点を合わせるために再計算を行った。解釈をしやすくするために、3685 試験のエネルギー摂取量、グルコース代謝及び脂質代謝のパラメータについて再度解析を行い、相対的な治療間差を算出した。

3635 試験ではグルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチドの食後反応を探索的に検討するため、また、3685 試験では胃内容排出に対するセマグルチドの影響と血漿中グルコース濃度の関連を探索的に検討するため、それぞれ追加の統計解析を実施した。また、本臨床概要を作成するにあたり完全を期すため、3684 試験での空腹時グルカゴン及び 3635 試験での IVGTT 実施中のグルコースに対する解析を行った。

統計解析について以下及び付録 2.7.2.5.3 に示す。

グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチドの食後反応

3635 試験では定常状態のグルコース、グルカゴン、インスリン、C-ペプチドの食後反応を探索的に検討するために追加の統計解析を行った。

各パラメータについて、平均食後増加量を $iAUC_{t1-t2}/(t2-t1)$ として計算した〔増加量に対する AUC は、 $AUC_{t1-t2} - C(t_1)(t2-t1)$ 、すなわち濃度 - 時間曲線下の総面積から、同じ期間の食前濃度に基づく濃度 - 時間曲線下の面積を引いたものとして算出された〕。平均食後増加量は、食事ごと（0～5 時間、5～10 時間及び 10～15 時間）に計算した。

平均食後増加量について、ベースラインから投与終了までの変化量を、治療を固定効果、ベースライン値を連続変数の共変量として含む正規線形モデルを用いて解析した。

また、朝食後 2 時間のグルコース濃度を解析した。ベースラインから投与終了までの変化量を、対数変換した値を用いて、正規線形モデルにより解析した。モデルには治療を固定効果、対数変換したベースライン値を連続変数の共変量として含めた。

グルコースの食後反応の記述統計量を再計算した。解釈をしやすくするため、AUC のエンドポイントに対応する時間で割り、 $AUC_{t1-t2}/(t2-t1)$ として平均食後濃度を算出した。

胃内容排出及びグルコース反応

クロスオーバー試験である 3685 試験では、食事負荷試験においてパラセタモール（アセトアミノフェン）吸収法を用いてセマグルチドの胃内容排出に対する影響を評価した。本臨床概要を作成するにあたり、試験でみられた胃内容排出に対するセマグルチドの影響（パラセタモールの AUC_{0-1h} にて評価）と血漿中グルコース濃度（ $iAUC_{0-1h}$ ）の関連を探索的に検討するために追加解析を実施した。

3685 試験では、血漿中グルコース濃度の増加量の AUC について、治療及び時期を固定効果、空腹時濃度を連続変数の共変量、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。本臨床概要を作成するにあたり、試験でみられた胃内容排出に対するセマグルチドの影響の大きさを探索的に検討するため、パラセタモールの AUC の対数変換値を被験者ごとの平均を用いて中心化した値を連続変数の共変量としてさらに調整した解析を実施した。

IVGTT 実施中のグルコース反応

3635 試験では IVGTT 実施中のグルコースの AUC をエンドポイントとして定義しなかったが、本臨床概要を作成するにあたり完全を期すため、このエンドポイントを計算し、解析した。ベースラインから投与終了までの変化量は、対数変換した値を用いて、正規線形モデルにより解析した。このモデルでは治療を固定効果、対数変換したベースライン値を連続変数の共変量として含めた。

空腹時グルカゴン

3684 試験では空腹時血漿中グルカゴン濃度（ベース濃度）の解析は行わなかったが、本臨床概要を作成するにあたり完全を期すために解析を行った。血漿中グルカゴン濃度を対数変換し、治療、時期及び被験者を固定効果として含めた正規線形モデルを用いて解析した。

2.7.2.3.2.3 グルコース代謝

グルコース代謝及び膵島細胞機能に対するセマグルチドの影響は 2 型糖尿病患者のデータに基づいて評価し、肥満被験者における空腹時及び食後反応の結果により裏付けした。また、健康日本人及び健康コーカシアン被験者における空腹時グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンを 3634 試験及び 3633 試験で、空腹時プロインスリンを 3634 試験で評価した。

HbA1c

臨床薬理試験では、セマグルチドの投与を受けた 2 型糖尿病患者において、投与後 12 週の HbA1c はベースライン時の 7.3～7.6% から約 1% 減少した。一方、プラセボの投与を受けた被験者の HbA1c についての明らかな変化は認められなかった（表 2.7.2.3-20 参照）。

表 2.7.2.3-20 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の HbA1c（%）に対するセマグルチドの影響（3635、3684 及び 3819 試験）

Trial ID	Treatment	N at baseline	Baseline	End of treatment	Change from baseline
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
3635	Semaglutide 1.0 mg	37	7.3 (0.8)	6.4 (0.7)	-0.9 (0.4)
	Placebo	38	7.3 (0.7)	7.4 (0.9)	0.1 (0.5)
3684	Semaglutide 1.0 mg	38 (b)	7.6 (1.0)	6.5 (0.6)	-1.1 (0.7)
	Placebo (a)	37 (b)	7.3 (1.1)	7.6 (1.0)	0.4 (0.8)
3819	Semaglutide 1.0 mg	43	7.3 (0.8)	6.2 (0.3)	-1.1 (0.6)

Notes: ^a The change in HbA_{1c} levels for subjects when treated with placebo should be interpreted with caution due to the carry over effect of subjects treated with semaglutide in the first treatment period; there appeared to be a minor increase in HbA_{1c} level during treatment with placebo for subjects when treated with semaglutide in the first treatment period; ^b Trial 3684 was a cross-over trial, a total of 38 subjects were enrolled.

Abbreviation: SD: standard deviation

2 型糖尿病患者におけるセマグルチド長期間投与後の HbA1c の結果の詳細については、[2.7.2.3.3.2](#) 及び [Module 2.7.3.3.2.1.1](#) を参照のこと。

グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの 24 時間推移

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、ベースライン時及びセマグルチド 1.0 mg/ プラセボの定常状態において、グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの 24 時間の平均濃度プロファイルを得た。このプロファイルは 3 食の標準食〔朝食、昼食及び夕食（高タンパク食）〕で得られたものであった（[2.7.2.3.2.2.2](#) 参照）。詳細は[図 2.7.2.3-15](#)を参照のこと。

全般的に、グルコース濃度及びグルカゴン濃度は、プラセボと比較してセマグルチドの投与後で低い傾向がみられた。グルコース濃度及びグルカゴン濃度の低下は初回の採血時点（空腹状態。名目時間：0）でみられ、24 時間の食事負荷試験の実施中も継続してみられた。セマグルチドの投与によって、空腹時インスリン濃度及び C-ペプチド濃度は上昇する傾向がみられたが、食後インスリン濃度及び C-ペプチド濃度のピーク値は低下する傾向がみられた（[図 2.7.2.3-15](#) 参照）。

空腹時及び食後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度に対するセマグルチドの影響の詳細は以下の [2.7.2.3.2.3.1](#) から [2.7.2.3.2.3.6](#) に記載する。

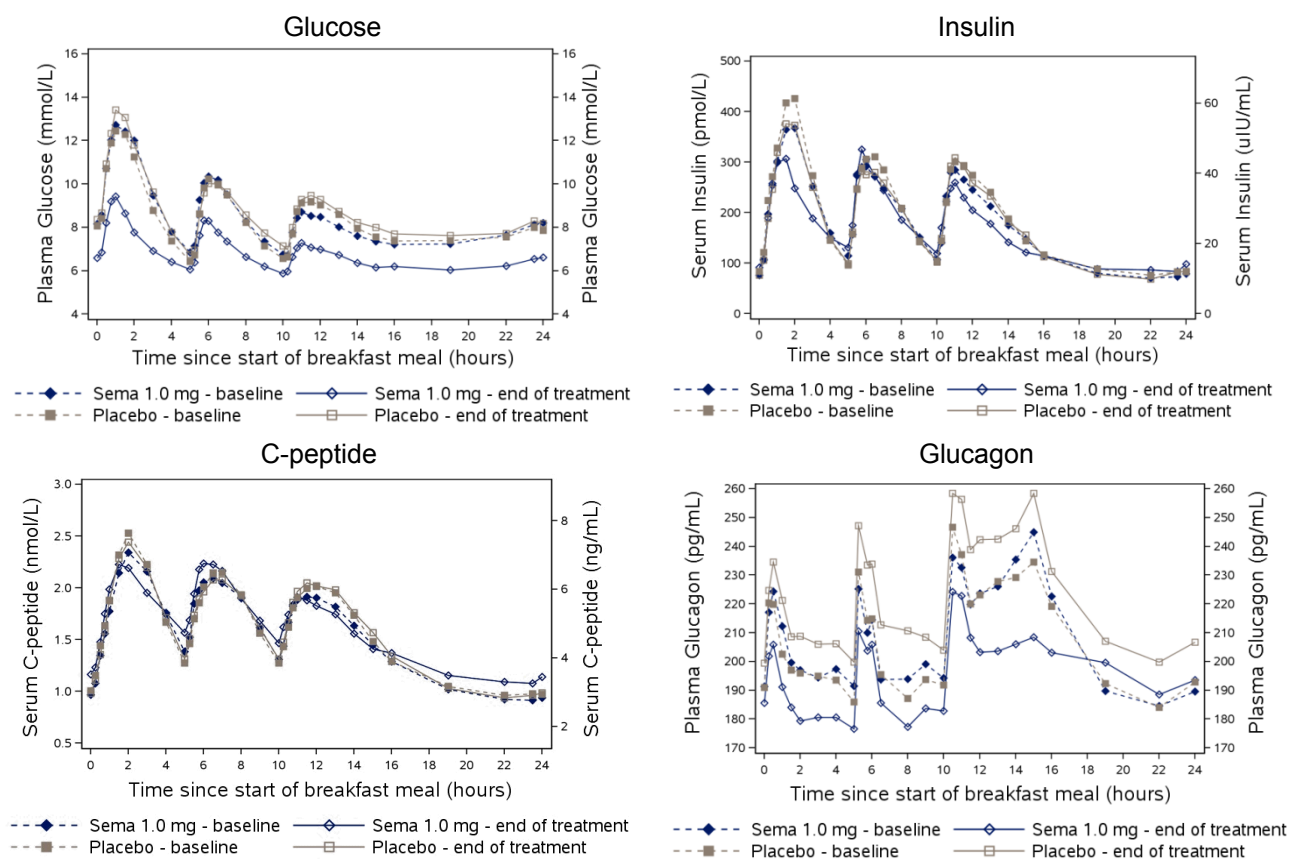


図 2.7.2.3-15 2 型糖尿病患者におけるベースライン及びセマグルチド 1.0 mg／プラセボの 12 週間投与後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度の 24 時間プロファイル〔朝食、昼食及び夕食（高タンパク食）を含む〕（3635 試験）

2.7.2.3.2.3.1 グルコース反応

空腹時グルコース

2 型糖尿病患者及び肥満被験者を対象として、空腹時グルコース濃度に対するセマグルチドの影響を評価した。2 型糖尿病患者では、セマグルチドによる空腹時血漿中グルコース濃度の低下作用がみられ、その作用は試験間で一貫しており、投与終了時の値は約 120 mg/dL であった（表 2.7.2.3-21 参照）。3635 試験ではセマグルチドで空腹時血漿中グルコース濃度が 1.6 mmol/L（29 mg/dL）低下した一方、プラセボではグルコース濃度の低下作用はみられなかった（付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.35 及び 36 参照）。空腹時血漿中グルコース濃度はプラセボと比較してセマグルチドで 22%低下した〔治療間の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.74; 0.83）〕〔3635 試験（Module 5.3.4.2）, EOT Table 14.2.313 参照〕。

表 2.7.2.3-21 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の空腹時血漿中グルコース濃度 (mg/dL) に対するセマグルチドの影響 (3635、3684 及び 3819 試験)

Trial ID	Treatment	N at baseline	Baseline	End of treatment
			Geometric mean (CV)	Geometric mean (CV)
3635	Semaglutide 1.0 mg	37	147 (19.5)	119 (18.1)
	Placebo	38	145 (16.9)	152 (19.2)
3684	Semaglutide 1.0 mg	38 (a)	162 (23.9)	121 (18.5)
	Placebo	37 (a)	159 (26.5)	157 (26.0)
3819	Semaglutide 1.0 mg	43	149 (20.0)	115 (16.6)

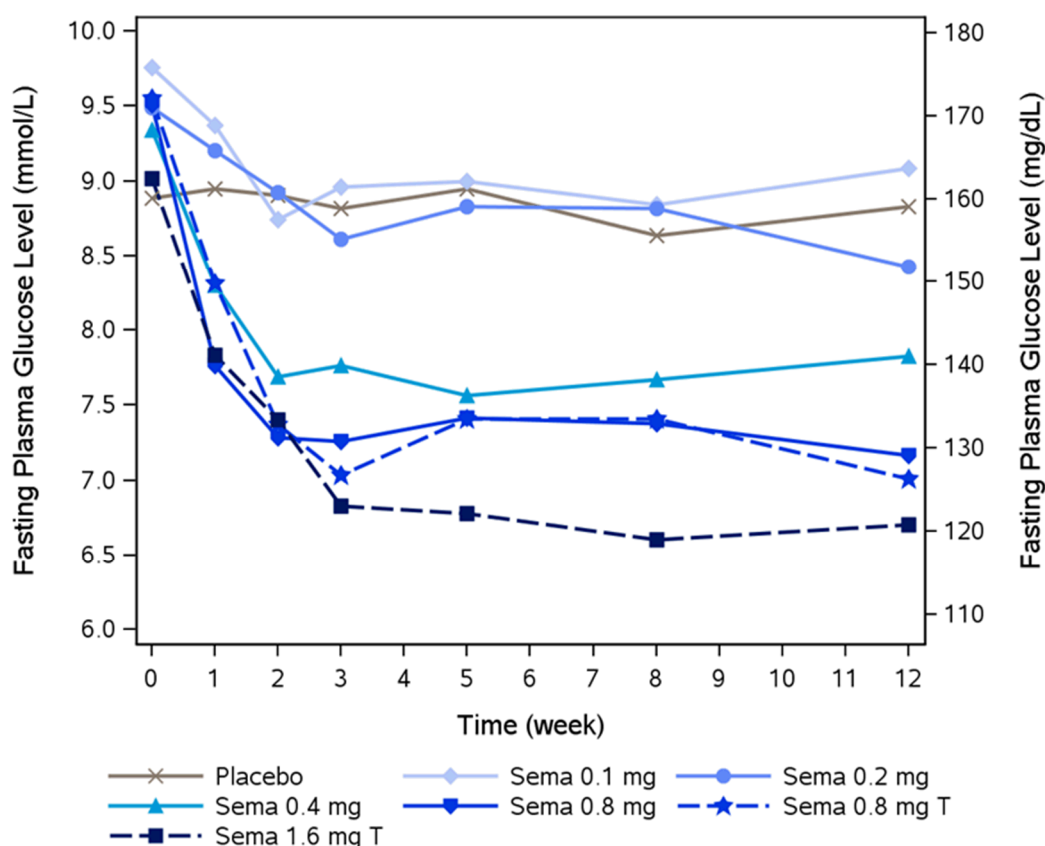
Notes: ^a Trial 3684 was a cross-over trial, a total of 38 subjects were enrolled.

Abbreviation: CV: coefficient of variation

セマグルチド初回投与後に、空腹時血漿中グルコース濃度の低下作用が認められた ([図 2.7.2.3-16](#) 参照)。このことは 3819 試験で空腹時の血糖自己測定値によって裏付けられた [3819 試験 (Module 5.3.3.4) EOT Figure 14.3.6.13 参照]。

2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの空腹時血漿中グルコース濃度の低下作用の裏付けとして、肥満被験者においても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血漿中グルコース濃度の低下がみられた。投与後 12 週の空腹時血漿中グルコース濃度は、セマグルチド投与後及びプラセボ投与後でそれぞれ 96.2 mg/dL 及び 101.4 mg/dL であり、治療間の比 (セマグルチド/プラセボ) の推定値は 0.95 (95%信頼区間: 0.91; 0.98)、 $p=0.0079$ であった。この空腹時血漿中グルコース濃度のわずかな低下に伴って血糖値確定症候性低血糖が発現することはなかった [3685 試験 (Module 5.3.4.1), Section 12.7.4 参照]。

2 型糖尿病患者におけるセマグルチド長期間投与後の空腹時血糖値の結果の詳細については、[Module 2.7.3.3.2.1.3](#) を参照のこと。



Notes: Subjects randomised to 0.8 mg semaglutide with titration (semaglutide 0.8 mg T) were administered an initial 0.4 mg semaglutide dose at Week 1, followed by an 11-week treatment period of fixed 0.8 mg semaglutide doses, administered once-weekly. Similarly, subjects randomised to 1.6 mg semaglutide with titration (semaglutide 1.6 mg T) commenced a 2-week dose escalation period (0.4 mg semaglutide at Week 1 and 0.8 mg at Week 2), followed by a 10-week treatment period with fixed 1.6 mg once-weekly doses of semaglutide.

図 2.7.2.3-16 2 型糖尿病患者における空腹時血漿中グルコース濃度 (mmol/L 及び mg/dL) (1821 試験)

予想されたとおり、普通体重であった健康日本人及び健康コーカシアン被験者では、ベースラインから投与終了までの空腹時血漿中グルコース濃度の変化量について、いずれの用量群においても臨床的に明らかな変化はみられず、人種間で違いはなかった〔表 2.7.2.3-22、3634 試験 (Module 5.3.3.3) , EOT Figure 14.2.73 及び 14.2.80 参照〕。詳細については 3634 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 11.2.5.2 及び 3633 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 11.4.1.3 を参照のこと。

表 2.7.2.3-22 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における投与後 12 週の空腹時血漿中グルコース濃度 (mg/dL) に対するセマグルチドの影響 (3634 試験)

	Treatment	ETD [95% CI]
Japanese	Sema 0.5 mg - placebo	-10.8 [-19.7 ; -1.9]
	Sema 1.0 mg - placebo	-12.9 [-21.7 ; -4.1]
Caucasian	Sema 0.5 mg - placebo	- 0.8 [-9.4 ; 7.8]
	Sema 1.0 mg - placebo	- 9.7 [-18.8 ; -0.5]

Note: Treatment difference in change in fasting plasma glucose from baseline to end-of-treatment compared to placebo within both race groups.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; sema: semaglutide.

食後グルコース反応

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、24 時間食事負荷試験 (3 食を含む) を行い、セマグルチドの食後グルコース濃度に対する影響を評価した。24 時間のグルコース濃度プロファイル (空腹時及び食後のグルコース濃度を含む) については[図 2.7.2.3-15](#)を参照のこと。

セマグルチドは食事負荷試験の 3 食すべての食後〔朝食後 (0～5 時間)、昼食後 (5～10 時間) 及び夕食後 (10～15 時間)〕で食後グルコース反応を低下させ ([図 2.7.2.3-15](#) 及び [表 2.7.2.3-23](#) 参照)、結果として全般的なグルコース濃度 (AUC_{0-24h}) がプラセボと比較してセマグルチドで 22% 低下した ([表 2.7.2.3-23](#) 参照)。セマグルチドを投与した被験者における 24 時間の平均グルコース濃度の低下量は 1.7 mmol/L (30 mg/dL) であったが、プラセボでは低下作用はみられなかった (付録 2.7.2.5.3、[表 2.7.2.5.3.35](#) 及び [表 2.7.2.5.3.36](#) 参照)。セマグルチドにおける食後反応 (絶対値) はいずれの食事においても同様であった。これらの傾向と一致して、平均食後増加量は 3 食すべてにおいてプラセボと比較してセマグルチドで低下した ([図 2.7.2.3-17](#)、付録 2.7.2.5.3、[図 2.7.2.5.3.14](#)～[図 2.7.2.5.3.15](#) 及び [表 2.7.2.3-23](#) 参照)。

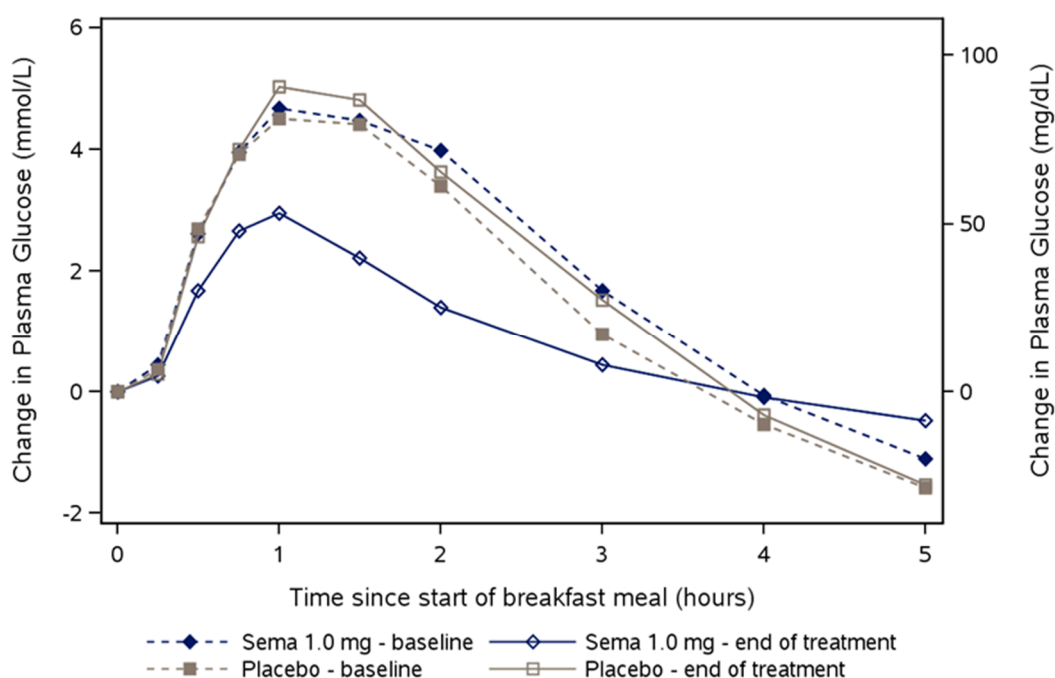


図 2.7.2.3-17 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の朝食後のグルコース濃度の変化量 (3635 試験)

また、プラセボと比較してセマグルチドで、朝食後 2 時間のグルコース濃度が 37%低下した ([表 2.7.2.3-23](#) 参照)。セマグルチドを投与した被験者では、朝食後 2 時間のグルコース濃度が、ベースライン値の約 12 mmol/L (216 mg/dL) [3635 試験 (Module 5.3.4.2) , EOT Table 14.2.74 参照] から、4.1 mmol/L (74 mg/dL) 低下したが、プラセボを投与した被験者では低下作用はみられなかった ([付録 2.7.2.5.3](#)、[表 2.7.2.5.3.32](#) 参照)。

表 2.7.2.3-23 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルコースパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)

Parameter	N at baseline (semaglutide 1.0 mg /placebo)	Treatment effect	95% CI	p-value
Absolute response				
		ETR semaglutide 1.0 mg /placebo		
AUC _{0-24h}	37/38	0.78	[0.74; 0.82]	<0.0001
AUC _{0-5h} (breakfast)	37/38	0.71	[0.67; 0.76]	<0.0001
AUC _{5-10h} (lunch)	37/38	0.79	[0.74; 0.85]	<0.0001
AUC _{10-15h} (dinner)	37/38	0.80	[0.75; 0.86]	<0.0001
Concentration (a)				
2 hour postprandial	37/38	0.63	[0.58; 0.70]	<0.0001
Mean postprandial increment				
		Treatment difference semaglutide 1.0 mg - placebo (mg/dL)		
iAUC _{(0-5h)/5h} (breakfast)	37/38	-20.1	[-27.4 ; -12.8]	<0.0001
iAUC _{(5-10h)/5h} (lunch)	37/38	-16.7	[-23.5 ; -9.8]	<0.0001
iAUC _{(10-15h)/5h} (dinner)	37/38	-10.8	[-16.7 ; -5.0]	0.0004

Notes: ^a glucose concentration 2 hours following breakfast; postprandial endpoints were added *post hoc*.

Abbreviations: AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; iAUC: incremental AUC relative to the pre-meal concentration.

2 型糖尿病患者を対象とした試験の結果は、肥満被験者の結果 (3685 試験) により裏付けられた。当該試験では、セマグルチド 1.0 mg 及びプラセボでの定常状態において、標準朝食後 0~5 時間のグルコース代謝を評価した。グルコースの食後増加量 (iAUC_{0-5h, glucose} 及び iAUC_{0-1h, glucose}) は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、それぞれ 38.5% 及び 37.8% 低かった (付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.46 参照)。

食事負荷試験 (朝食) 実施中のグルコースの食後増加量 (iAUC_{0-1h, glucose}) に関する統計解析で胃内容排出を共変量として含めた場合、セマグルチドとプラセボの治療間差は小さくなり、-0.56 mmol*h/L (95%信頼区間: -0.88; -0.23) から -0.33 mmol*h/L (95%信頼区間: -0.70; 0.05) になった。このことは、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食後グルコース増加量が低下したことに寄与していたことを示唆している (付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.43 参照)。胃内容排出の詳細については、2.7.2.3.2.4 を参照のこと。

静脈内ブドウ糖負荷試験（IVGTT）実施中のグルコース反応

2型糖尿病患者を対象とした IVGTT でグルコース 25 g を急速静注した結果、平均グルコース濃度（AUC_{glucose, 0-10min} 及び AUC_{glucose, 10-120min}）が、プラセボと比較してセマグルチドで、それぞれ 13% 及び 25% 低下した（付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.40 参照）。平均グルコース濃度の推移については、3635 試験（Module 5.3.4.2）, EOT Figure 14.2.53 を参照のこと。

2.7.2.3.2.3.2 インスリン及び C-ペプチド反応

空腹時インスリン及び C-ペプチド

2型糖尿病患者における空腹時のインスリン濃度及び C-ペプチド濃度を表 2.7.2.3-24 及び表 2.7.2.3-25 に示す。プラセボと比較してセマグルチドで、空腹時インスリン濃度及び空腹時 C-ペプチド濃度はそれぞれ 30% 及び 23% 上昇した〔空腹時インスリン及び C-ペプチドにおける治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の推定値はそれぞれ 1.30（95%信頼区間：1.11; 1.53） $p=0.0019$ 及び 1.23（95%信頼区間：1.14; 1.32） $p<0.0001$ であった（3635 試験（Module 5.3.4.2）, EOT Tables 14.2.314-315 参照）〕。

表 2.7.2.3-24 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の空腹時インスリン（pmol/L）に対するセマグルチドの影響（3635 試験）

Trial ID	Treatment	N at baseline	Baseline	End of treatment
			Geometric mean (CV)	Geometric mean (CV)
3635	Semaglutide 1.0 mg	37	76.61 (61.4)	91.93 (62.1)
	Placebo	38	83.71 (51.0)	76.61 (53.1)

Abbreviation: CV: Coefficient of variation in %.

表 2.7.2.3-25 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の空腹時 C-ペプチド（nmol/L）に対するセマグルチドの影響（3635 及び 3684 試験）

Trial ID	Treatment	N at baseline	Baseline	End of treatment
			Geometric mean (CV)	Geometric mean (CV)
3635	Semaglutide 1.0 mg	37	0.97 (28.3)	1.16 (28.9)
	Placebo	38	1.01 (33.5)	0.98 (30.7)
3684	Semaglutide 1.0 mg	37 (a)	1.00 (43.3)	1.22 (43.2)
	Placebo	37 (a)	1.04 (50.2)	0.91 (52.4)

Note: ^a Trial 3684 was a cross-over trial, a total of 38 subjects were enrolled.

Abbreviation: CV: Coefficient of variation in %.

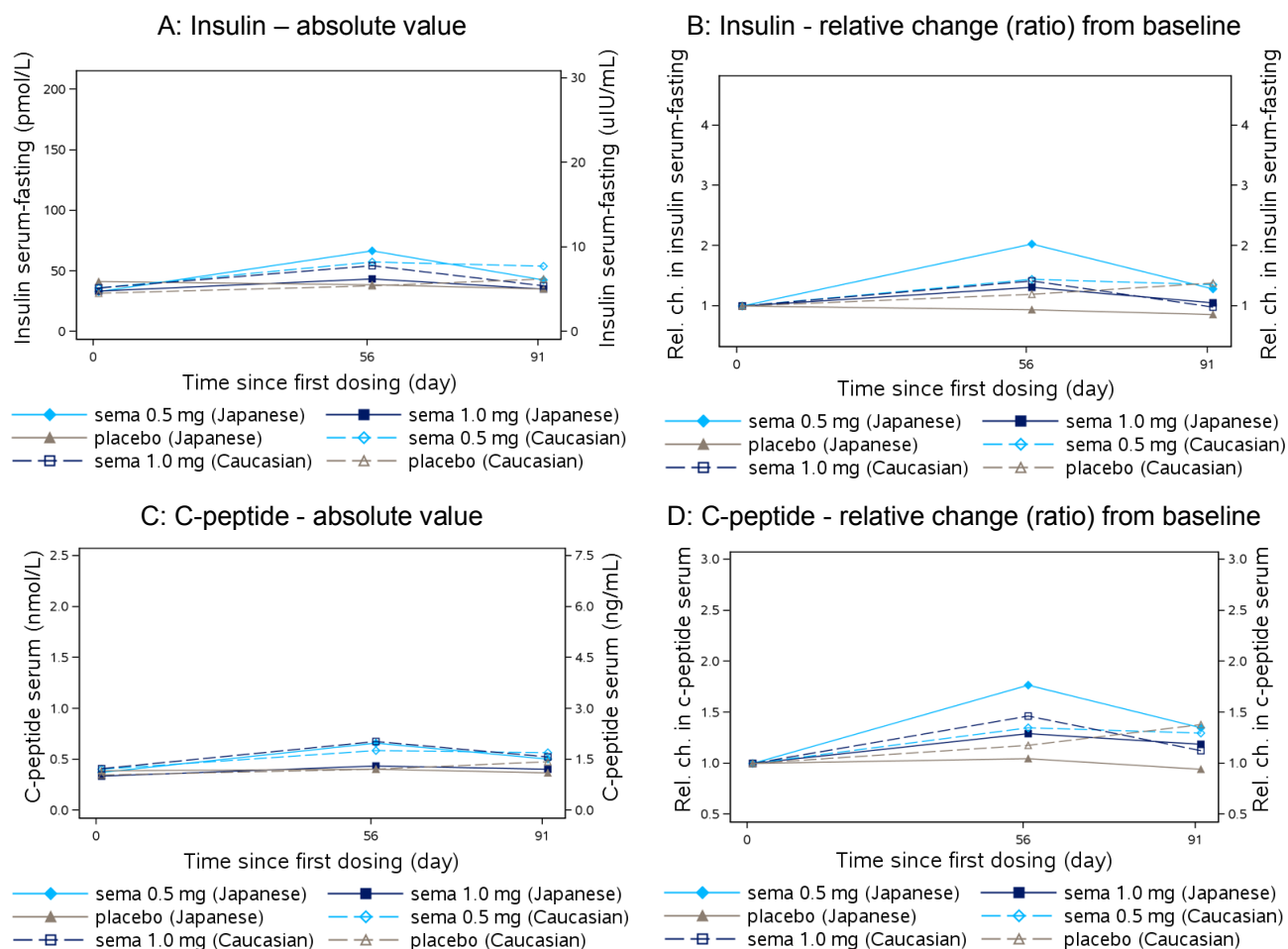
これらの結果は、肥満被験者を対象とした試験結果によって裏付けられた。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、空腹時インスリン及び C-ペプチドはそれぞれ 45% 及び 35% 高かった〔治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の推定値は、空腹時インスリン及び C-ペプチドでそれぞれ 1.45（95%信頼区間：1.20; 1.75） $p=0.0005$ 及び 1.35（95%信頼区間：1.20; 1.52） $p<0.0001$ であった（3685 試験（Module 5.3.4.1）, Table 11-10 参照）〕。

健康日本人及び健康コーカシアン被験者において空腹時のインスリン及びC-ペプチドの値は、セマグルチド及びプラセボのいずれにおいても投与期間中比較的安定していた。いずれの人種又は用量群においても明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.2.3-26 及び図 2.7.2.3-18 参照）。詳細については、3634 試験（Module 5.3.3.3）、Section 11.2.5.3-4 及び 3633 試験（Module 5.3.3.3）、Section 11.4.1.3 を参照のこと。また、プロインスリンの値は投与期間中比較的安定しており、いずれの人種又は用量群においてもセマグルチドとプラセボの間に統計的に有意な差は認められなかった。詳細については 3634 試験（Module 5.3.3.3）、Section 11.2.5.6 を参照のこと。

表 2.7.2.3-26 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における投与後 12 週の空腹時インスリン及び C-ペプチドに対するセマグルチドの影響（3634 試験）

Treatment		Fasting insulin	Fasting C-peptide
		ETR [95% CI]	ETR [95% CI]
Japanese	Sema 0.5 mg / placebo	1.38 [0.77 ; 2.47]	1.43 [0.95 ; 2.14]
	Sema 1.0 mg / placebo	1.13 [0.63 ; 2.03]	1.26 [0.83 ; 1.89]
Caucasian	Sema 0.5 mg / placebo	1.07 [0.59 ; 1.96]	0.94 [0.61 ; 1.45]
	Sema 1.0 mg / placebo	0.77 [0.41 ; 1.43]	0.82 [0.52 ; 1.29]

Abbreviations: CI: confidence interval; ETR: estimated treatment ratio; sema: semaglutide.



Notes: Panel A shows absolute value of fasting insulin. Panel B shows the relative change (ratio) compared to baseline value of fasting insulin. Panel C shows absolute value of fasting C-peptide. Panel D shows relative change (ratio) compared to baseline value of fasting C-peptide.

図 2.7.2.3-18 日本人及びコーカシアン被験者における空腹時インスリン及び C-ペプチド (3634 試験)

食後インスリン反応及び C-ペプチド反応

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、24 時間食事負荷試験を行い食後インスリン濃度及び C-ペプチド濃度に対するセマグルチドの影響を評価した [3635 試験 (Module 5.3.4.2) 参照]。24 時間プロファイル (空腹時濃度及び食後濃度を含む) の詳細については、[図 2.7.2.3-15](#) を参照のこと。

プラセボと比較してセマグルチドで、食事負荷試験実施中の全般的なインスリン濃度 (AUC_{0-24h}) に影響は認められなかった ([表 2.7.2.3-27](#) 参照)。これはセマグルチドの投与を受けた被験者において全般的にグルコース濃度が低下し、インスリン感受性 (HOMA-IR により測定。Module 2.7.3.3.2.1.5 参照) が上昇したことにより、インスリンの全般的な要求量の低下につながったことに起因すると考えられる。インスリンの食後反応 (絶対値) はいずれの食事においても同様であった。

プラセボと比較してセマグルチドで、朝食及び夕食後のインスリンの平均食後増加量は低下したが、昼食後の差については統計的に有意ではなかった（表 2.7.2.3-27 及び付録 2.7.2.5.3、図 2.7.2.5.3.22～24 参照）。

表 2.7.2.3-27 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後インスリンパラメータに対するセマグルチドの影響（3635 試験）

Parameter	N at baseline (semaglutide 1.0 mg /placebo)	Treatment effect	95% CI	p-value
Absolute response				
		ETR semaglutide 1.0 mg/ placebo		
AUC _{0-24h}	37/38	1.01	[0.93; 1.10]	0.8243
AUC _{0-5h} (breakfast)	37/38	0.95	[0.84; 1.07]	0.4032
AUC _{5-10h} (lunch)	37/38	1.05	[0.94; 1.18]	0.3921
AUC _{10-15h} (dinner)	37/38	0.90	[0.81; 1.01]	0.0770
Mean postprandial increment				
		Treatment difference semaglutide 1.0 mg - placebo (pmol/L)		
iAUC _{(0-5h)/5h} (breakfast)	37/38	-43.47	[-73.06; -13.89]	0.0046
iAUC _{(5-10h)/5h} (lunch)	37/38	-15.33	[-50.80; 20.15]	0.3918
iAUC _{(10-15h)/5h} (dinner)	37/38	-42.90	[-81.81; -3.99]	0.0312

Note: postprandial endpoints were added *post hoc*

Abbreviations: AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; iAUC: incremental AUC relative to the pre-meal concentration.

プラセボと比較してセマグルチドで全般的に C-ペプチド濃度（AUC_{0-24h}）が上昇したが、各食事における食後反応（絶対値）は治療間で同様であった。

プラセボと比較してセマグルチドで、朝食及び夕食後の C-ペプチドの平均食後増加量は低下したが、昼食後の差については統計的に有意ではなかった（表 2.7.2.3-28 及び付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.27～29 参照）。これらのデータにより、グルコース濃度が低下してインスリン感受性（HOMA-IR により測定。Module 2.7.3.3.2.1.5 参照）が上昇したことによって食後のインスリンの要求量が低下したことが裏付けられた。

表 2.7.2.3-28 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後 C-ペプチドパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)

Parameter	N at baseline (semaglutide 1.0 mg /placebo)	Treatment effect	95% CI	p-value
Absolute response				
		ETR semaglutide 1.0 mg/ placebo		
AUC _{0-24h}	37/38	1.05	[1.00; 1.10]	0.0458
AUC _{0-5h} (breakfast)	37/38	1.03	[0.96; 1.10]	0.3941
AUC _{5-10h} (lunch)	37/38	1.06	[0.99; 1.14]	0.0738
AUC _{10-15h} (dinner)	37/38	0.97	[0.91; 1.04]	0.3827
Mean postprandial increment				
		Treatment difference semaglutide 1.0 mg - placebo (pmol/L)		
iAUC _{(0-5h)/5h} (breakfast)	37/38	-0.19	[-0.32; -0.07]	0.0030
iAUC _{(5-10h)/5h} (lunch)	37/38	-0.09	[-0.23; 0.06]	0.2309
iAUC _{(10-15h)/5h} (dinner)	37/38	-0.28	[-0.42; -0.13]	0.0004

Note: postprandial endpoints were added *post hoc*

Abbreviations: ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration.

以上の 2 型糖尿病患者における結果は、肥満被験者を対象とした試験結果により裏付けられた。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食事負荷試験における標準朝食後のインスリン及び C-ペプチドへの食後反応 (iAUC_{0-5h, insulin} 及び iAUC_{0-5h, C-peptide}) は、それぞれ 43.4% 及び 28.7% 低かった (付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.48 及び 49 参照)。

2.7.2.3.2.3.3 第 1 相及び第 2 相のインスリン反応

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、セマグルチドによる第 1 相インスリン分泌への影響を評価した。さらに、第 2 相インスリン反応についても評価した。

3635 試験では、2 型糖尿病患者における IVGTT (グルコース 25 g を 2 分間で急速静注) 実施中のインスリン反応を、投与開始前及び投与終了後に評価した。第 1 相及び第 2 相におけるインスリン反応 (インスリン濃度及び ISR) をそれぞれ AUC_{0-10min} 及び AUC_{10-120min} として評価した。

第 1 相及び第 2 相の両相において、プラセボと比較してセマグルチド投与後でインスリン濃度及び ISR が上昇した (図 2.7.2.3-19 参照)。IVGTT 中の ISR の全体的な傾向は、インスリン濃度の変化を反

映しており、これらはセマグルチドの投与によって急速な静脈内グルコース注入に対するインスリン反応が上昇したことを裏付けている。

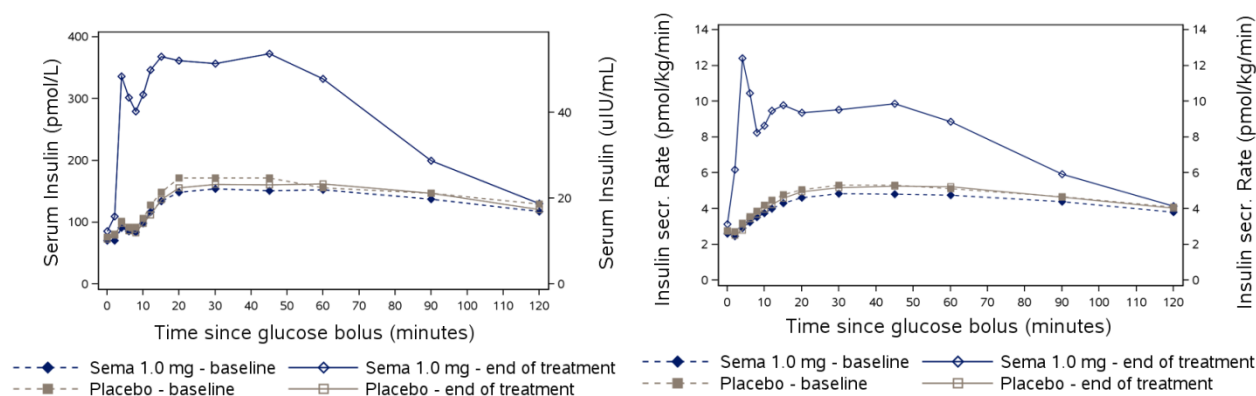


図 2.7.2.3-19 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT 実施時の血清インスリン濃度（左）及び ISR（右）（3635 試験）

プラセボと比較してセマグルチド投与後で、IVGTT 後の第 1 相のインスリン濃度及び ISR 反応、ならびに第 2 相のインスリン濃度及び ISR 反応が、それぞれ約 3 倍及び約 2 倍上昇した（表 2.7.2.3-29 参照）。

表 2.7.2.3-29 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT でのインスリン濃度及び ISR に対するセマグルチドの影響（3635 試験）

	Parameter	Treatment	Mean ratio to baseline	ETR [95% CI]	p-value
Insulin					
First phase	AUC _{0-10min}	Semaglutide 1.0 mg	2.91	3.02 [2.53; 3.60]	<0.0001
		Placebo	0.96		
Second phase	AUC _{10-120min}	Semaglutide 1.0 mg	2.03	2.10 [1.86; 2.37]	<0.0001
		Placebo	0.97		
ISR					
First phase	AUC _{0-10min}	Semaglutide 1.0 mg	2.85	2.93 [2.50; 3.43]	<0.0001
		Placebo	0.97		
Second phase	AUC _{10-120min}	Semaglutide 1.0 mg	1.74	1.75 [1.60; 1.91]	<0.0001
		Placebo	1.00		

Abbreviations: AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; ISR: insulin secretion rate

2.7.2.3.2.3.4 インスリン評価のためのアルギニン負荷試験

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、高血糖状態（[2.7.2.3.2.2.2](#) 参照）でアルギニン負荷試験を実施して β 細胞の最大分泌能に対するセマグルチドの影響を評価した。

インスリン濃度及び ISR の平均プロファイルを図 [2.7.2.3-20](#) に示す。

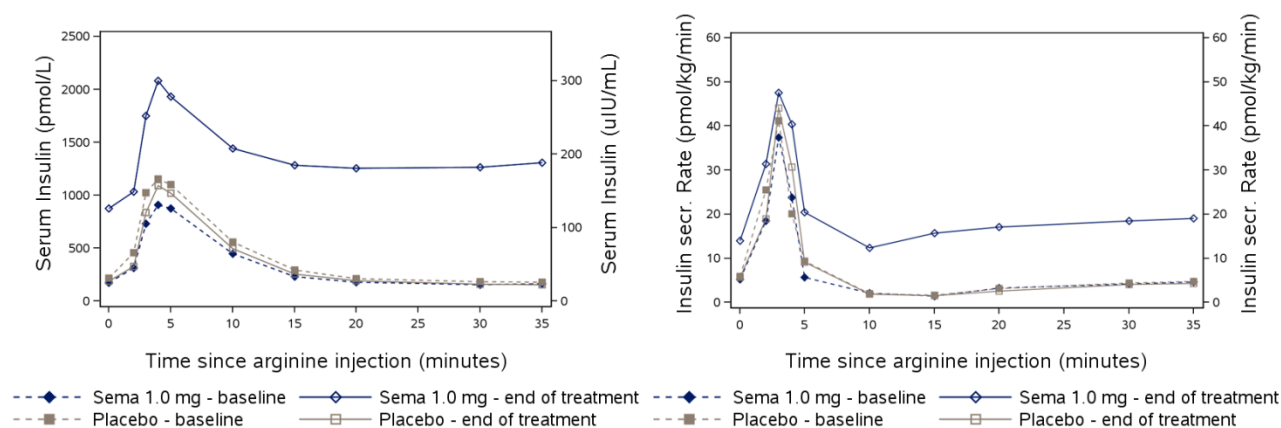


図 2.7.2.3-20 2 型糖尿病患者における投与後 12 週のア르기ニン負荷試験時のインスリン濃度（左）及び ISR（右）（3635 試験）

セマグルチドを投与した被験者で、0 分時点（アルギニン注入前）の高血糖状態においてインスリン濃度及び ISR が上昇したことは、血糖値が高い状況において β 細胞機能が改善していたことを示唆している。0 分時点でインスリン濃度及び ISR の値が上昇しているにもかかわらず、アルギニンに対する相対的な反応（すなわちインスリン濃度及び ISR の増加量）は、プラセボとセマグルチドで同程度であった（[図 2.7.2.3-20](#) 参照）。ISR は、アルギニン注入後 5～10 分でアルギニン注入前の値まで戻り、引き続きプラセボと比較してセマグルチドで高い値が維持された。インスリン濃度においても同様の傾向がみられた。インスリン濃度はプラセボではアルギニン注入後 15～20 分で注入前の値まで戻った一方、セマグルチドではわずかに高い濃度で維持された（[図 2.7.2.3-20](#) 参照）。

プラセボと比較したセマグルチドのインスリン濃度及び ISR に対する影響（AUC により測定）は、アルギニン負荷試験の最初の 10 分間と比較して負荷試験の全期間において、より大きかった（[表 2.7.2.3-30](#) 参照）。プラセボと比較してセマグルチドの投与により、アルギニン負荷試験後におけるインスリン濃度の $AUC_{0-10min}$ 及び $AUC_{0-30min}$ はそれぞれ 2.8 倍及び 4.4 倍増加し、ISR の $AUC_{0-10min}$ 及び $AUC_{0-30min}$ はそれぞれ 1.7 倍及び 2.7 倍増加した（[表 2.7.2.3-30](#) 参照）。

表 2.7.2.3-30 2 型糖尿病患者における投与後 12 週のア르기ニン負荷試験でのインスリン及び ISR に対するセマグルチドの影響 (3635 試験)

	Parameter	Treatment	Mean ratio to baseline	ETR [95% CI]	p-value
Insulin	AUC _{0-10min}	Semaglutide 1.0 mg	2.52	2.82 [2.39; 3.32]	<0.0001
		Placebo	0.89		
	AUC _{0-30min}	Semaglutide 1.0 mg	3.91	4.42 [3.74; 5.22]	<0.0001
		Placebo	0.89		
ISR	AUC _{0-10min}	Semaglutide 1.0 mg	1.71	1.69 [1.49; 1.92]	<0.0001
		Placebo	1.01		
	AUC _{0-30min}	Semaglutide 1.0 mg	2.67	2.69 [2.38; 3.05]	<0.0001
		Placebo	0.99		

Abbreviations: ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval

要約すると、セマグルチドは 2 型糖尿病患者の β 細胞の最大分泌能を改善した。

2.7.2.3.2.3.5 インスリン分泌のグルコース依存性

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、グルコース注入速度を調節しながら血中グルコース濃度を漸増する段階的グルコース注入試験で、ISR 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。当該試験では、セマグルチドの投与を受けない健康被験者を対照群として設定した (2.7.2.3.2.2.2 参照)。

2 型糖尿病患者において、グルコース濃度を 5 mmol/L から 12 mmol/L (90 から 216 mg/dL) に上げたときの ISR の曲線下面積 (AUC_{ISR, 5-12 mmol/L}) はプラセボと比較してセマグルチドで大きかった。その値はセマグルチド非投与の健康被験者と同様であった (図 2.7.2.3-21 及び表 2.7.2.3-31 参照)。

また、ISR-グルコース濃度曲線の傾きは、プラセボと比較してセマグルチドで大きく、セマグルチド非投与の健康被験者の傾きとほぼ同じであった (図 2.7.2.3-21 及び表 2.7.2.3-31 参照)。

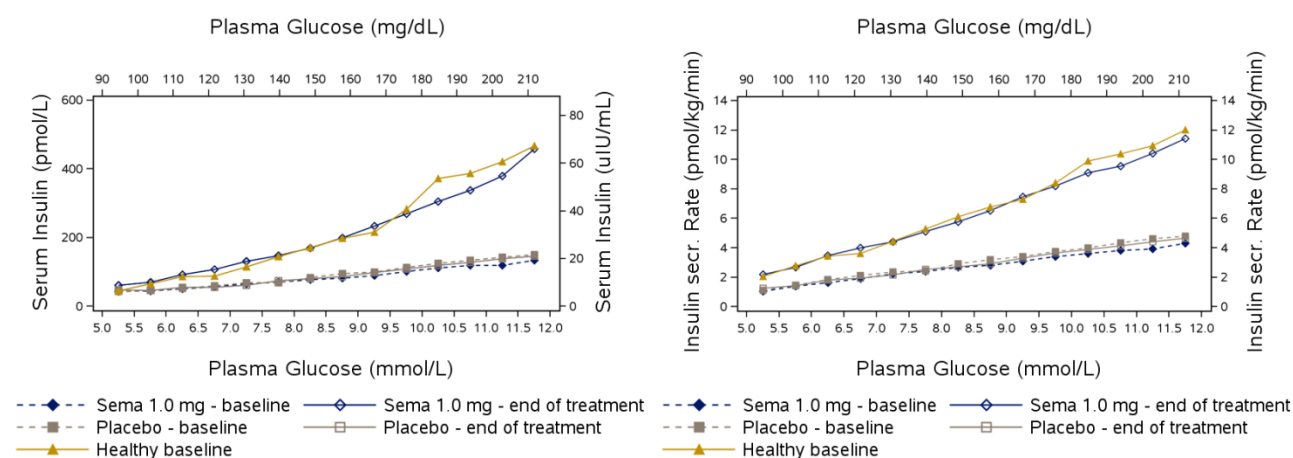


図 2.7.2.3-21 2 型糖尿病患者及び健康被験者における投与後 12 週の段階的グルコース注入試験でのグルコース濃度とインスリン濃度（左）及びインスリン分泌速度（右）の関係（3635 試験）

表 2.7.2.3-31 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的グルコース注入試験でのインスリン分泌速度に対するセマグルチドの影響（3635 試験）

Parameter	Treatment	Geometric mean (CV)	MRT (a)	ETR [95% CI] (b)	p-value
AUC, ISR, 5-12 mmol/L glucose (pmol/kg)	Healthy	45.72 (31.0)			
	Semaglutide 1.0 mg	43.89 (44.6)	2.32		
	Placebo	19.48 (43.3)	0.95	2.45 [2.16; 2.77]	<0.0001
Slope ISR vs glucose (pmol×l/(min×mmol×kg))	Healthy	1.42 (35.8)			
	Semaglutide 1.0 mg	1.33 (53.7)	2.76		
	Placebo	0.56 (41.2)	0.99	2.78 [2.44; 3.16]	<0.0001

Notes: ^a Mean ratio to baseline at end of treatment; ^b ETR is between semaglutide 1.0 mg and placebo in subjects with type 2 diabetes

Abbreviations: CV: Coefficient of variation in %; ETR: estimated treatment ratio; ISR: insulin secretion rate

この結果から、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させ、その反応は正常な血糖反応を有する人と同程度であることが示された。

グルコース濃度が低い場合のインスリン分泌（C-ペプチドにより評価）については [2.7.2.3.2.3.7](#) を参照のこと。

2.7.2.3.2.3.6 グルカゴン反応

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⁷⁰、結果として肝臓から多量のグルコースが放出される。この好ましくない状況に対するセマグルチドの影響について、2 型糖尿病患者を対象とした複数のグルコース代謝試験で評価した。

空腹時グルカゴン

2型糖尿病患者、肥満被験者、健康日本人被験者及び健康コーカシアン被験者を対象として、空腹時グルカゴンに対するセマグルチドの影響を評価した。

3635 試験では、プラセボと比較してセマグルチド投与で空腹時グルカゴンが 8%低下した〔空腹時グルカゴンの治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の推定値：0.92（95%信頼区間：0.86; 0.99） $p=0.0172$ （3635 試験（Module 5.3.4.2）, EOT Table 14.2.316 参照）〕。これは、プラセボと比較してセマグルチド投与で空腹時グルカゴンの 21%の低下がみられた 3684 試験での結果により裏付けられた〔空腹時グルカゴンの治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の推定値：0.79（95%信頼区間：0.67; 0.94） $p=0.010$ （付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.41 参照）〕。

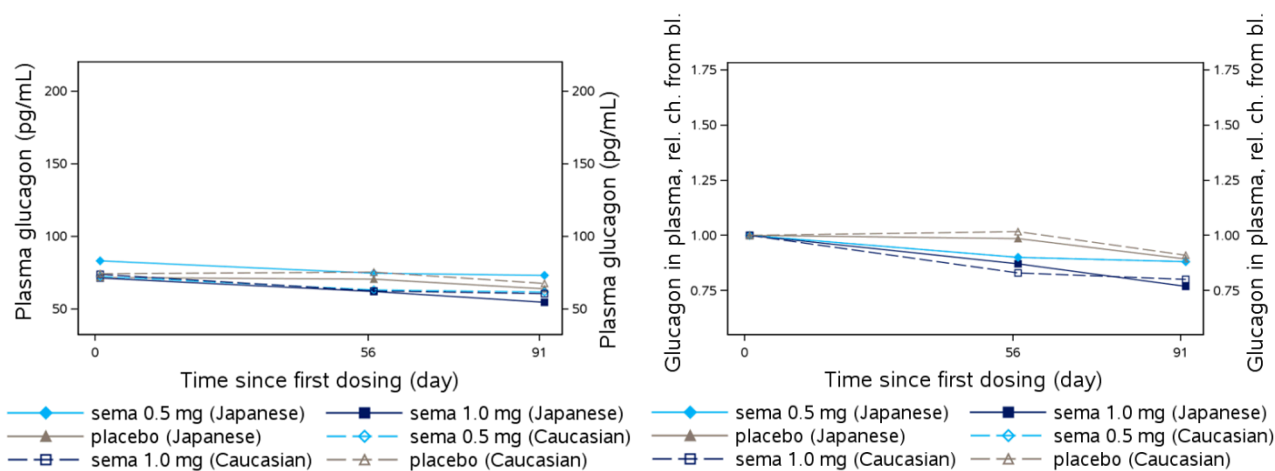
2型糖尿病患者におけるセマグルチドの空腹時グルカゴンの低下作用を裏付けるように、肥満被験者においても空腹時グルカゴン濃度はプラセボと比較してセマグルチドで低かった。空腹時グルカゴンの治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の推定値は 0.86（95%信頼区間：0.75; 0.98） $p=0.0224$ であった〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Table 11-10 参照〕。

健康日本人及び健康コーカシアン被験者を対象とした 3634 試験では、セマグルチドの空腹時グルカゴンに対する影響はいずれの用量及び人種においてもないと考えられた（表 2.7.2.3-32 及び図 2.7.2.3-22 参照）。詳細については 3634 試験（Module 5.3.3.3）, Section 11.2.5.5 及び 3633 試験（Module 5.3.3.3）, Section 11.4.1.3 を参照のこと。

表 2.7.2.3-32 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における投与後 12 週のグルカゴンに対するセマグルチドの影響（3634 試験）

	Treatment	ETR [95% CI]
Japanese	Sema 0.5 mg - placebo	1.02 [0.78 ; 1.33]
	Sema 1.0 mg - placebo	0.86 [0.66 ; 1.12]
Caucasian	Sema 0.5 mg - placebo	0.96 [0.73 ; 1.26]
	Sema 1.0 mg - placebo	0.88 [0.67 ; 1.17]

Abbreviations: CI: confidence interval; ETR: estimated treatment ratio; sema: semaglutide.



Notes: Left panel shows absolute value of glucagon. Right panel shows glucagon levels as relative change from baseline as a ratio.

図 2.7.2.3-22 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における空腹時グルカゴン（3634 試験）

高血糖状態におけるグルカゴン反応

3635 試験では 2 型糖尿病患者を対象として、夕食（高タンパク食）を含めた 24 時間食事負荷試験を行い、食後グルカゴン濃度に対するセマグルチドの影響を評価した。グルカゴン濃度の 24 時間推移（空腹時及び食後の濃度を含む）については[図 2.7.2.3-15](#)を参照のこと。投与開始前及び投与終了時の IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験の実施中にグルカゴン反応についても評価した。

24 時間食事負荷試験

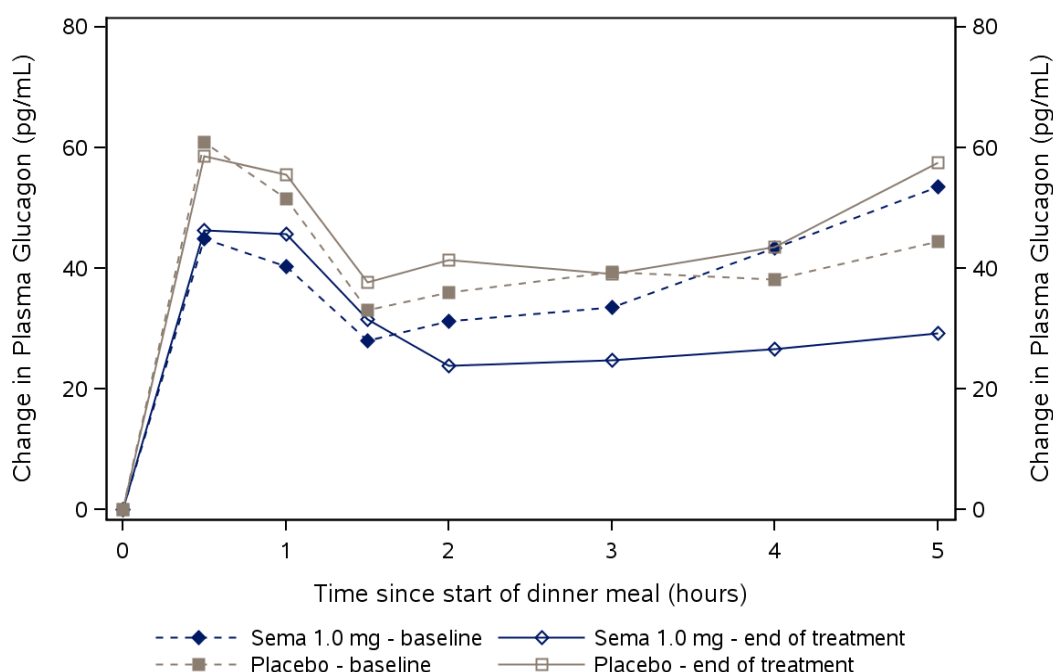


図 2.7.2.3-23 2 型糖尿病患者における投与後 12 週での夕食（高タンパク食）時の食後グルカゴンの変化（3635 試験）

セマグルチドは、食事負荷試験の 3 食すべて（朝食、昼食及び夕食）の食後で食後グルカゴン反応（絶対値）を低下させ（[図 2.7.2.3-15](#) 及び [表 2.7.2.3-33](#) 参照）、結果的に全般的なグルカゴン濃度（ AUC_{0-24h} ）の低下（12%）につながった（[表 2.7.2.3-33](#) 参照）。食後グルカゴン反応に対するセマグルチドの影響は、食事の種類に関わらず同様であった。これらの結果と一致して、プラセボと比較してセマグルチドで、朝食後及び夕食（高タンパク食）後の平均食後増加量は低下した。一方、昼食後の差については統計的に有意ではなかった（[表 2.7.2.3-33](#)、[付録 2.7.2.5.3](#)、[図 2.7.2.5.3.18](#) 及び [19](#) ならびに [図 2.7.2.3-23](#) 参照）。

表 2.7.2.3-33 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルカゴンパラメータに対するセマグルチドの影響 (3635 試験)

Parameter	N at baseline (semaglutide 1.0 mg /placebo)	Treatment effect	95% CI	p-value
Absolute response				
		ETR semaglutide 1.0 mg/ placebo		
AUC _{0-24h}	37/38	0.88	[0.83; 0.93]	<0.0001
AUC _{0-5h} (breakfast)	37/38	0.86	[0.82; 0.91]	<0.0001
AUC _{5-10h} (lunch)	37/38	0.86	[0.81; 0.91]	<0.0001
AUC _{10-15h} (dinner)	37/38	0.85	[0.79; 0.91]	<0.0001
Mean postprandial increment				
		Treatment difference semaglutide 1.0 mg - placebo (pg/mL)		
iAUC _{(0-5h)/5h} (breakfast)	37/38	-12.86	[-23.38; -2.34]	0.0173
iAUC _{(5-10h)/5h} (lunch)	37/38	-5.82	[-13.86; 2.23]	0.1538
iAUC _{(10-15h)/5h} (dinner)	37/38	-11.49	[-21.91; -1.06]	0.0314

Note: postprandial endpoints were added *post hoc*

Abbreviations: AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; iAUC: incremental AUC relative to the pre-meal concentration.

肥満被験者においても標準朝食を用いた 5 時間の食事負荷試験を行い、食後グルカゴンに対するセマグルチドの影響を評価した。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食後グルカゴン濃度は低い傾向がみられたが〔3685 試験 (Module 5.3.4.1) , EOT Figure 14.2.111 参照〕、食事負荷試験 (標準朝食) 実施中の平均食後増加量 (iAUC_{0-5h, glucagon}) について治療間で統計的に有意な差は認められなかった (付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.47 参照)。

グルカゴン評価のための静脈内ブドウ糖負荷試験 (IVGTT)

2 型糖尿病患者におけるグルコース急速静注後の平均グルカゴン濃度の推移を [図 2.7.2.3-24](#) に示す。

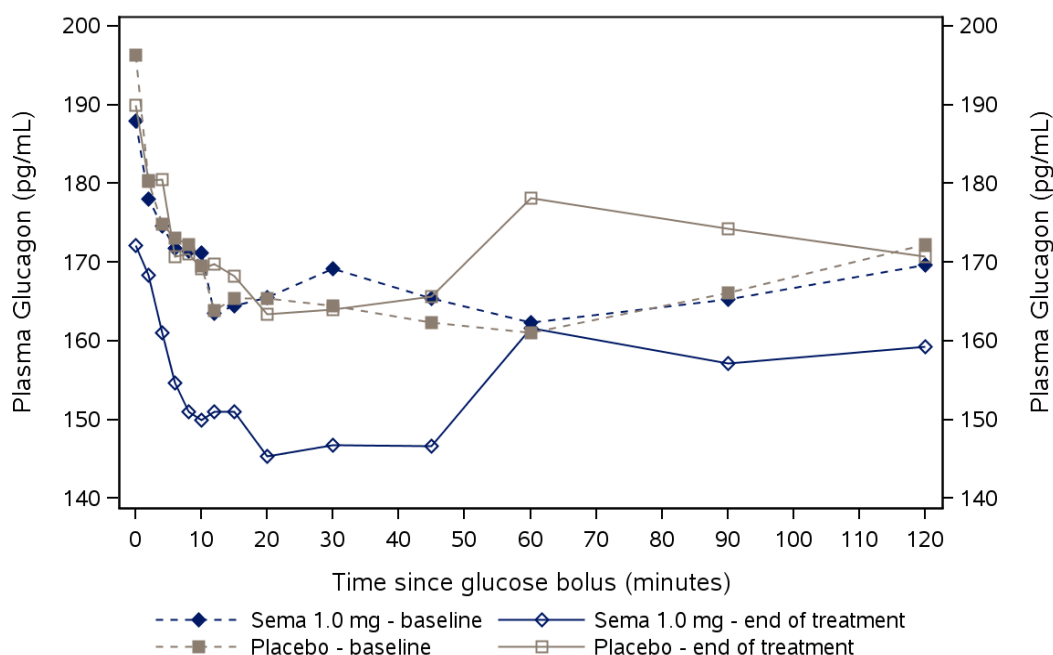


図 2.7.2.3-24 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT での血漿中グルカゴン濃度（3635 試験）

プラセボと比較してセマグルチドの投与により、空腹時グルカゴン濃度（時間=0）は低下した。グルコース急速静注（時間=0）後の高血糖により誘発されたグルカゴン濃度の低下は、セマグルチド及びプラセボ投与で同程度であった。セマグルチド投与により誘発されたグルカゴン濃度の低下は 120 分まで継続した（[図 2.7.2.3-24](#) 参照）。

プラセボと比較してセマグルチド投与でグルカゴン分泌が 10%低下した（[表 2.7.2.3-34](#) 参照）。セマグルチド投与後のグルカゴン分泌の低下量は、第 1 相（0～10 分）と第 2 相（10～120 分）の間で同様であった。

グルカゴン評価のためのアルギニン負荷試験

プラセボと比較してセマグルチドで、0 分（アルギニン注入の前）の高血糖状態でグルカゴン値の低下がみられた。セマグルチド及びプラセボ投与の両方においてアルギニン刺激後にグルカゴン濃度の上昇がみられたが、セマグルチドで増加量はより小さかった。グルカゴン濃度はアルギニン負荷試験実施中セマグルチドで継続して低かった〔3635 試験（Module 5.3.4.2）, EOT Figure 14.2.186 参照〕。

平均濃度の推移と一致して、プラセボと比較してセマグルチド投与でグルカゴン濃度が低下することが統計解析により確認された。また、グルカゴン濃度の低下作用は、アルギニン負荷試験の最初の 10 分間及び全期間（0～30 分）で同様であった（[表 2.7.2.3-34](#) 参照）。

段階的グルコース注入試験

グルコース注入試験では、両投与群において、グルコース濃度の上昇に伴い、血漿中グルコース濃度依存的なグルカゴン濃度の低下がみられた。しかし、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。グルカゴン濃度は、最初の採血時（時間=0）においてプラセボと比較してセマグルチドで低く、試験期間中継続して低かった〔3635 試験（Module 5.3.4.2）, EOT Figure 14.2.231 参照〕。このことは、プラセボと比較してセマグルチドでグルカゴン濃度に対する AUC がより小さかったことで裏付けられた（表 2.7.2.3-34 参照）。

表 2.7.2.3-34 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験でのグルカゴンに対するセマグルチドの影響（3635 試験）

Test	Parameter	Treatment	N at baseline	ETR semaglutide 1.0 mg/ placebo	95% CI	p-value
IVGGT						
	AUC _{0-120min}	Semaglutide 1.0 mg	36	0.90	[0.85; 0.95]	0.0002
		Placebo	36			
	AUC _{0-10min}	Semaglutide 1.0 mg	36	0.90	[0.85; 0.96]	0.0009
		Placebo	36			
	AUC _{10-120min}	Semaglutide 1.0 mg	36	0.90	[0.85; 0.95]	0.0002
		Placebo	36			
Arginine stimulation test						
	AUC _{0-10min}	Semaglutide 1.0 mg	36	0.80	[0.75; 0.87]	<0.0001
		Placebo	37			
	AUC _{0-30min}	Semaglutide 1.0 mg	36	0.82	[0.78; 0.87]	<0.0001
		Placebo	37			
Graded glucose infusion test						
	AUC _{glucagon, 5-12 mmol/L glucose interval}	Semaglutide 1.0 mg	37	0.87	[0.82; 0.93]	<0.0001
		Placebo	38			

Abbreviations: AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval

2.7.2.3.2.3.7 低血糖時の拮抗反応

2 型糖尿病患者を対象として、低血糖クランプを用いて低血糖時の拮抗反応に対するセマグルチドの影響を評価した。クランプ実施中は拮抗ホルモン及び C-ペプチドに加え、低血糖の症状及び自覚、認知機能の評価も行った（2.7.2.3.2.2.2 参照）。

すべての被験者において、血漿中グルコース濃度の底値〔2.5 mmol/L（45 mg/dL）〕に達することができなかった。そのため、両時期において底値における平均血漿中グルコース濃度は目標値よりわずかに高く、2.9 mmol/L（52 mg/dL）であった。重要なこととして、被験者の大部分において、セマグルチド投与後とプラセボ投与後の底値における被験者内の差は小さかった。そのため、底値での平均血

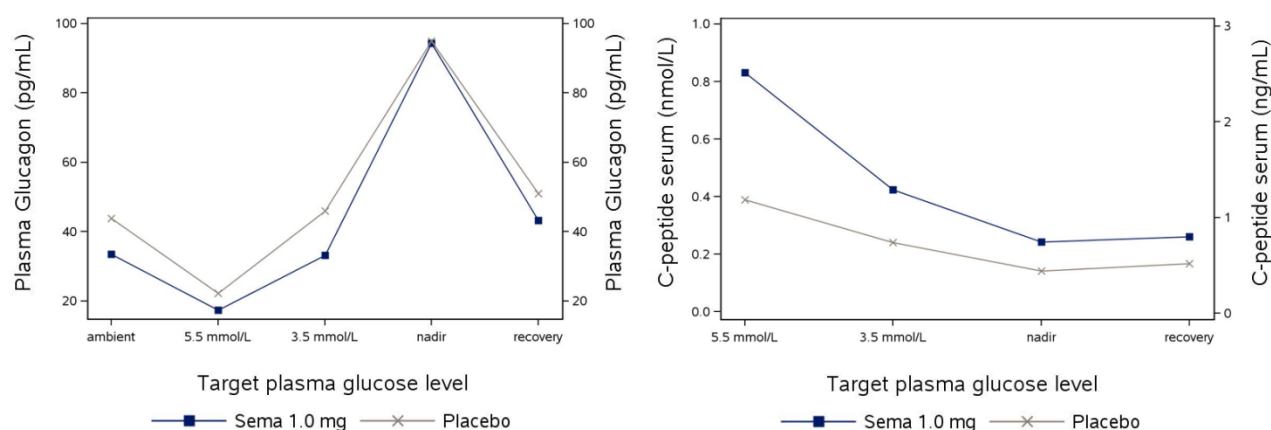
漿中グルコース濃度は治療の影響を受けているとは考えられなかった〔3684 試験 (Module 5.3.4.2) , Section 11 参照〕。

低血糖時のグルカゴン反応及び C-ペプチド反応

平均グルカゴン濃度及び平均 C-ペプチド濃度の推移を [図 2.7.2.3-25](#) に示す。[2.7.2.3.2.3.6](#) に記載したとおり、セマグルチドにより空腹時グルカゴン濃度が低下し、血漿中グルコースのベース濃度（クランプ実施前日の空腹時）においても低下がみられた。血漿中グルコース濃度の目標値 5.5 mmol/L

(100 mg/dL) ではプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後でグルカゴン値が低く、底値でのグルカゴン濃度は治療間で同程度であった。そのため、5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値までの平均グルカゴン濃度の増加量（相対値）の推定値はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で 28% 高かった〔3684 試験 (Module 5.3.4.2) , Section 11.1 参照〕。

血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値までの平均グルカゴン濃度の増加量（絶対値）の推定値は、セマグルチド投与後及びプラセボ投与後で同様であった（[表 2.7.2.3-35](#) 参照）。



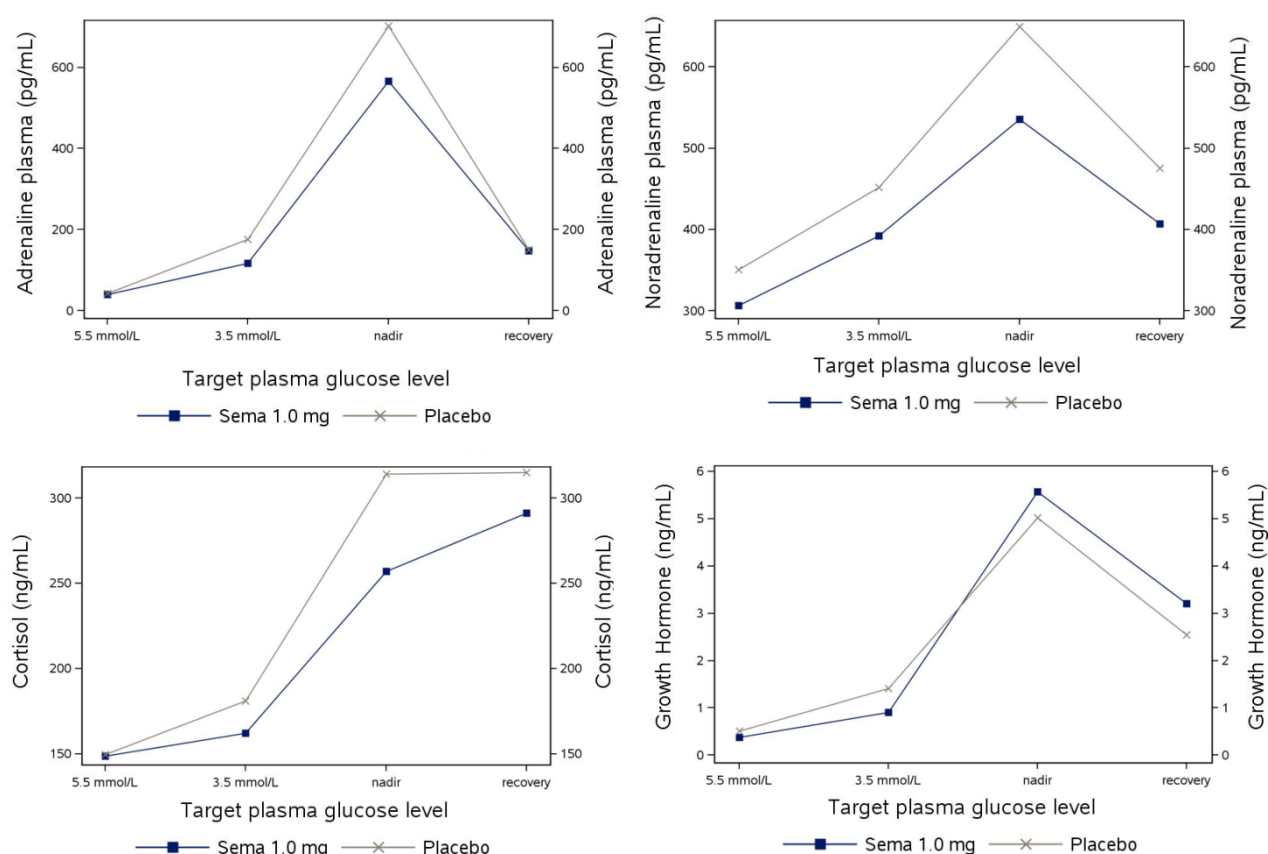
Notes: Plasma glucose levels of 5.5, 3.5 and 2.5 mmol/L (target nadir) corresponds to 100, 63 and 45 mg/dL

図 2.7.2.3-25 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでのグルカゴン濃度（左）及び C-ペプチド濃度（3684 試験）

[2.7.2.3.2.3.2](#) で記載したとおり、セマグルチドにより空腹時 C-ペプチド濃度が上昇した。血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) での C-ペプチド濃度もプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった（[図 2.7.2.3-25](#) 参照）。血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値までの平均 C-ペプチド濃度の低下量（絶対値）の推定値は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で大きかった（[表 2.7.2.3-35](#) 参照）。これらの結果は、低血糖時のインスリン分泌抑制がセマグルチド投与後も維持されたことを示唆している。

アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモンの低血糖時反応

グルカゴン及びC-ペプチドだけでなく、他の拮抗ホルモンの反応についても段階的な低血糖クランプを用いて評価した（[図 2.7.2.3-26](#) 参照）。アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモンの平均濃度の変化量〔5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値まで〕の統計解析の詳細については[表 2.7.2.3-35](#)を参照のこと。



Notes: Plasma glucose levels of 5.5, 3.5 and 2.5 mmol/L (target nadir) corresponds to 100, 63 and 45 mg/dL

図 2.7.2.3-26 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプ試験でのアドレナリン濃度（左上）、ノルアドレナリン濃度（右上）、コルチゾール濃度（左下）及び成長ホルモン濃度（右下）（3684 試験）

概して、セマグルチド投与後及びプラセボ投与後のいずれにおいても、すべてのホルモン濃度は血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値にかけて上昇した（[表 2.7.2.3-35](#) 参照）。しかし、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後でノルアドレナリン及びコルチゾール濃度の増加量が小さかった。

表 2.7.2.3-35 低血糖時のグルカゴン、C-ペプチド、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモンに対するセマグルチドの影響：2 型糖尿病患者における投与後 12 週の平均変化量〔血漿中グルコース 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値まで〕 (3684 試験)

	N	Estimate	Treatment difference semaglutide 1.0 mg - placebo [95% CI]	p-value
glucagon (pg/mL)				
Semaglutide 1.0 mg	35	88.28		
Placebo	35	83.07	5.21 [-7.72; 18.14]	0.418
C-peptide (nmol/L)				
Semaglutide 1.0 mg	35	-0.683		
Placebo	35	-0.283	-0.400 [-0.491; -0.309]	<0.001
adrenaline (pg/mL)				
Semaglutide 1.0 mg	35	667.7		
Placebo	35	795.9	-128.2 [-279.0; 22.6]	0.093
noradrenaline (pg/mL)				
Semaglutide 1.0 mg	35	246.0		
Placebo	35	316.4	-70.4 [-136.8; -4.1]	0.038
cortisol (ng/mL)				
Semaglutide 1.0 mg	35	125.5		
Placebo	35	172.7	-47.2 [-80.7; -13.7]	0.007
growth hormone (ng/mL)				
Semaglutide 1.0 mg	35	6.146		
Placebo	35	4.866	1.280 [-0.136; 2.697]	0.075

Abbreviations: N: Number of subjects contributing to the analysis; CI: confidence interval

クランプ実施中のグルコース注入

低血糖クランプは、高い一定の速度でインスリンを注入することで行った。規定された血漿中グルコース濃度でのクランプ中（約 30 分間）、グルコース濃度を安定化させるためにグルコース注入を行った。クランプ中のグルコース注入量を AUC_{GIR} として示した。

血漿中グルコース濃度を一定に保つための拮抗反応が全体的に低下した場合、AUC_{GIR} が大きくなる（グルコース必要量が多い）と期待された。プラセボ投与後及びセマグルチド投与後で、すべての規定された血漿中グルコース濃度における平均 AUC_{GIR} の推定値は同様であった（表 2.7.2.3-36 参照）。すなわち、アドレナリン（p=0.093）、ノルアドレナリン及びコルチゾールの拮抗ホルモン反応はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で減少したものの、全般的な拮抗ホルモン反応は影響を受けなかった。

表 2.7.2.3-36 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでの AUC_{GIR} に対するセマグルチドの影響 (3684 試験)

	N	Estimate (mg/kg)	Treatment difference semaglutide 1.0 mg - placebo [95% CI]	p- value
AUC _{GIR} at target level 100 mg/dL				
Semaglutide 1.0 mg	35	137.2		
Placebo	35	150.1	-12.8 [-31.9; 6.2]	0.179
AUC _{GIR} at target level 63 mg/dL				
Semaglutide 1.0 mg	32	99.0		
Placebo	32	92.8	6.2 [-14.9; 27.3]	0.552
AUC _{GIR} at nadir level				
Semaglutide 1.0 mg	35	29.4		
Placebo	35	30.9	-1.5 [-10.5; 7.5]	0.737

Notes: The response is analysed by an ANCOVA model with treatment, period, and subject as fixed factors. Plasma glucose levels of 100, 63 and 45 mg/dL (target nadir) correspond to 5.5, 3.5 and 2.5 mmol/L.

Abbreviations: N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence Interval

低血糖時の低血糖症状、自覚及び認知機能

クランプ実施中、血漿中グルコース濃度の目標値 5.5 mmol/L (100 mg/dL)、3.5 mmol/L (63 mg/dL) 及び底値の 2.5 mmol/L (45 mg/dL) において、低血糖症状スコア (HSS)、認知機能テスト及び低血糖に関する自覚テストを実施した。目標値 5.5 mmol/L (100 mg/dL) 及び底値における結果を以下に示す。3.5 mmol/L (63 mg/dL) における結果については 3684 試験 (Module 5.3.4.2), Sections 11.2.1.12–14 を参照のこと。

HSS は 11 の質問に対する被験者の回答に基づいており、総スコア (11~77) を算出した。血漿中グルコース濃度の目標値 5.5 mmol/L (100 mg/dL) における平均 HSS の推定値はセマグルチド投与後及びプラセボ投与後で同様であったが、底値 [目標値 2.5 mmol/L (45 mg/dL)] における平均 HSS の推定値はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で 12%低かった (症状が少なかった) (表 2.7.2.3-37 参照)。

表 2.7.2.3-37 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでの低血糖症状スコア及び認知機能テストに対するセマグルチドの影響 (3684 試験)

Test	Target level	Treatment	N	Estimate	ETR semaglutide 1.0 mg/ placebo	95% CI	p- value
Hypoglycaemic symptoms score (a)							
5.5 mmol/L		Semaglutide 1.0 mg	35	12.62	0.99	[0.94; 1.03]	0.514
		Placebo	35	12.81			
nadir		Semaglutide 1.0 mg	35	16.10	0.88	[0.79; 0.98]	0.019
		Placebo	35	18.36			
Trail Making B (time used)							
5.5 mmol/L		Semaglutide 1.0 mg	35	46.46	1.03	[0.95; 1.13]	0.443
		Placebo	35	44.91			
nadir		Semaglutide 1.0 mg	35	56.81	1.01	[0.90; 1.15]	0.835
		Placebo	35	56.09			
Digit Symbol Substitution Test Score (number of correct responses)							
5.5 mmol/L		Semaglutide 1.0 mg	35	43.74	1.01	[0.97; 1.06]	0.603
		Placebo	35	43.23			
nadir		Semaglutide 1.0 mg	35	36.17	0.98	[0.92; 1.05]	0.603
		Placebo	35	36.83			
4-Choice Reaction Time (reaction time)							
5.5 mmol/L		Semaglutide 1.0 mg	35	623.94	0.99	[0.94; 1.03]	0.545
		Placebo	34	632.97			
nadir		Semaglutide 1.0 mg	35	669.05	0.97	[0.89; 1.06]	0.499
		Placebo	35	688.92			
4-Choice Reaction Time (number of hits)							
5.5 mmol/L		Semaglutide 1.0 mg	35	99.27	1.00	[0.99; 1.00]	0.269
		Placebo	34	99.48			
nadir		Semaglutide 1.0 mg	35	99.16	1.01	[1.00; 1.03]	0.063
		Placebo	35	97.84			

Note: ^a based on 11 questions and results in a total score between 11 and 77

Abbreviations: ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; N: number of subjects contributing to the analysis.

被験者に「低血糖を感じますか (Do you feel hypo?) 」と質問することにより行われた低血糖の自覚に関する評価では、血漿中グルコース濃度が目標値の 5.5 mmol/L (100 mg/dL) において、プラセボ投与時の 1 例を除くすべての被験者が「いいえ」と回答した。プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、低血糖中に「はい」と回答した被験者の割合は低く、血漿中グルコース濃度 3.5 mmol/L (63 mg/dL) においてセマグルチド投与後及びプラセボ投与後でそれぞれ 2.9%及び 15.6%、底値レベルにおいてそれぞれ 32.4%及び 51.4%であった [3684 試験 (Module 5.3.4.2) , Section 11.2.1.13 参照]。

認知機能〔トレイルメイキングテストパート B (Trail Making B)、精神運動検査 (Digit Symbol Substitution Test) 及び 4-選択反応時間 (4-Choice Reaction Time) 〕において、プラセボと比較してセマグルチドで違いはみられなかった (表 2.7.2.3-37 参照)。

第 3a 相プログラムにおいて、全般的にセマグルチド投与群において低血糖の発現は稀であった。詳細については Module 2.7.4.2.13 を参照のこと。このことは、セマグルチドがグルコース濃度依存的にインスリン分泌を制御するという機序より予想されたことであった。3684 試験では、HSS 及び低血糖の自覚テストを低血糖クランプ実施中に実施した。クランプ開始前において、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血漿中グルコース濃度が低く、つまり、プラセボ投与後では低血糖時の血漿中グルコース濃度への低下量が大きかったことになる。

2.7.2.3.2.3.8 グルコース代謝に関する要約

2 型糖尿病患者では、セマグルチドの投与により、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することにより、プラセボと比較してより低い血糖値を達成した。

セマグルチドにより、空腹時血漿中グルコース濃度 (絶対値) がベースラインの 147 mg/dL から 29 mg/dL 低下した。プラセボと比較してセマグルチドで、空腹時の血漿中グルコース濃度が 22% 低下した。3 食の標準食〔朝食、昼食及び夕食 (高タンパク食) 〕を含む 24 時間食事負荷試験の実施中に、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、食後反応 (絶対値) が 20~29% 減少した。またセマグルチドにより、24 時間の平均グルコース濃度がベースラインから 30 mg/dL 低下した。また、プラセボと比較してセマグルチドで、グルコースの平均食後増加量が 11~20 mg/dL 低下し、朝食後 2 時間のグルコース濃度が 37% 低下した。セマグルチドのベースラインからの減少量は 74 mg/dL であった。

セマグルチドの投与により β 細胞機能の多くの側面が改善された。プラセボと比較してセマグルチドで、IVGTT 実施後のインスリン反応が第 1 相及び第 2 相でそれぞれ約 3 倍及び約 2 倍上昇し、アルギニン負荷試験の反応が約 4 倍増大し、段階的グルコース注入試験の反応が約 2.5 倍増大した。段階的グルコース注入試験では、セマグルチドの投与を受けた被験者のインスリン反応は、セマグルチド投与を受けていない健康被験者のインスリン反応と同程度であった。さらに、空腹時グルコース濃度が低下したものの、プラセボと比較してセマグルチドで、空腹時インスリン濃度が 30% 上昇した。

セマグルチド投与により空腹時グルカゴンが 8~21% 低下した。プラセボと比較してセマグルチドで、高血糖時のグルカゴン濃度 (食事摂取又は他の負荷試験によって生じた) がグルコース濃度依存的に低下した。

24 時間食事負荷試験の実施中において、セマグルチドにより全般的にグルカゴン濃度 (AUC_{0-24h}) が 12% 低下し、プラセボと比較して食後反応 (絶対値) が 14~15% 低下した。さらにセマグルチド投与により朝食及び夕食における平均食後グルカゴン増加量が低下した。

セマグルチド投与により、低血糖時のグルコース濃度に対するグルカゴン反応、全般的な拮抗反応又はC-ペプチド濃度の低下は阻害されなかった。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のわずかな低下がみられたが、クランプ時に必要となるグルコース注入量 (AUC_{GIR}) がプラセボと同程度であったことから、セマグルチド投与後の全般的な拮抗ホルモン反応が損なわれたとは考えられなかった。プラセボと比較してセマグルチドで、低血糖クランプ実施中における被験者の低血糖の自覚が低かった一方、認知機能はプラセボ投与後とセマグルチド投与後で同様であった。

健康日本人及び健康コーカシアン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、グルカゴン及びプロインスリンの値について、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。

2.7.2.3.2.4 胃内容排出

胃内容排出に対する定常状態のセマグルチドの影響は、肥満被験者（3685 試験：セマグルチド 1.0 mg を投与する 1 施設試験）及び 2 型糖尿病患者〔1821 試験（第 2 相）：セマグルチド 0.1 mg～1.6 mg を投与する多施設試験〕において、標準食を用いた食事負荷試験により評価した。

プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、パラセタモール（アセトアミノフェン）の C_{max} 及び AUC_{0-1h} は低かった。一方、 AUC_{0-5h} についてセマグルチド投与後とプラセボ投与後の間に違いはみられなかった（[図 2.7.2.3-27](#) 及び [表 2.7.2.3-38](#) 参照）。これらの結果は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で食後初期に胃内容排出が遅延したが、食後期間全体を通して胃内容排出の遅延はなかったことを示している。

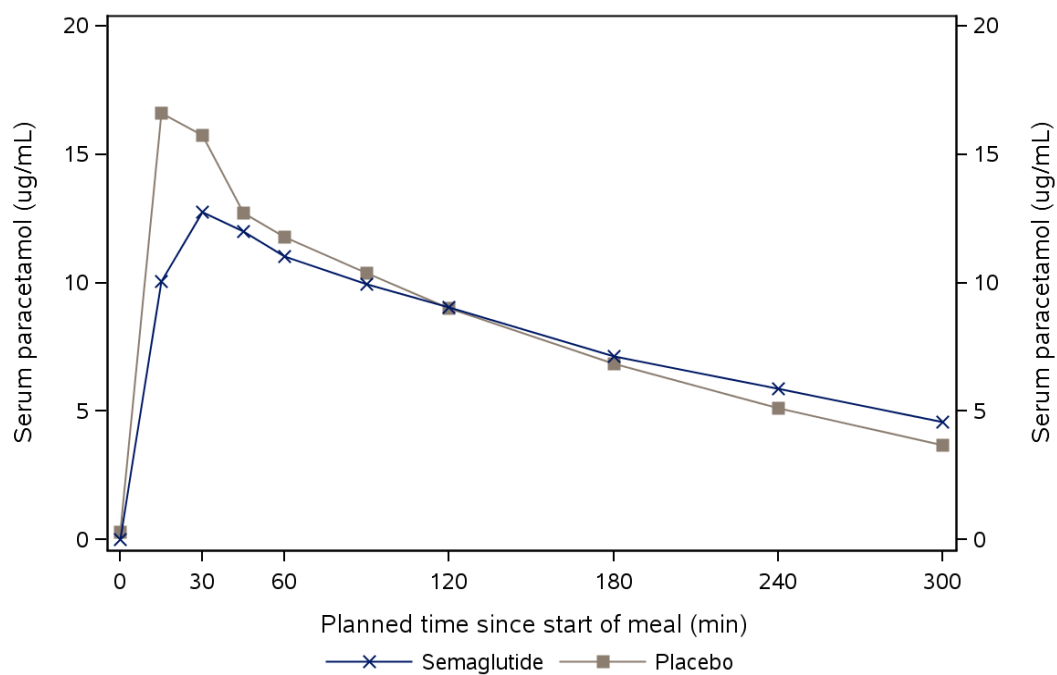


図 2.7.2.3-27 胃内容排出—投与後 12 週における肥満被験者の血清パラセタモール（アセトアミノフェン）濃度の推移（3685 試験）

表 2.7.2.3-38 胃内容排出に対するセマグルチドの影響 - 投与後 12 週における肥満被験者のパラセタモール（アセトアミノフェン）濃度プロファイルから得た AUC 及び C_{max}（3685 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
AUC paracetamol, 0-1h (ug*h/mL)					
Mean					
Sema 1.0 mg	30	28	8.68	[7.26 ; 10.38]	
Placebo	28	28	11.94	[9.98 ; 14.28]	
Treatment ratio					
Sema 1.0 mg / placebo			0.73	[0.61 ; 0.87]	0.0012
AUC paracetamol, 0-5h (ug*h/mL)					
Mean					
Sema 1.0 mg	30	28	37.94	[34.35 ; 41.91]	
Placebo	28	28	40.24	[36.43 ; 44.44]	
Treatment ratio					
Sema 1.0 mg / placebo			0.94	[0.88 ; 1.01]	0.1081
Cmax paracetamol, 0-5h (ug/mL)					
Mean					
Sema 1.0 mg	30	28	13.44	[11.74 ; 15.38]	
Placebo	28	28	17.43	[15.23 ; 19.95]	
Treatment ratio					
Sema 1.0 mg / placebo			0.77	[0.67 ; 0.88]	0.0006

Notes: The estimates derive from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effect. Subjects received 1500 mg paracetamol (acetaminophen) as part of the standardised breakfast.

Abbreviations: AUC: area under the curve, CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; FAS: Number of subjects in full analysis set; N: number of subjects contributing to analysis

肥満被験者を対象とした試験の結果は、2 型糖尿病患者を対象とした試験の結果によって裏付けられた。プラセボ投与後と比較して 0.2 mg～1.6 mg のセマグルチド投与後で食後初期に胃内容排出のわずかな遅延（AUC_{0-1h} 及び C_{max} の低下）がみられ、食後期間全体においてもやや遅延（AUC_{0-4h} の低下）〔治療間の比（セマグルチド／プラセボ）の範囲：0.87～0.96〕が認められた〔1821 試験（Module 5.3.5.1）, Section 11.4.1.7 参照〕。

2.7.2.3.2.5 エネルギーバランス及び食欲

2.7.2.3.2.5.1 体重及び身体組成

体重

すべての臨床薬理試験でベースラインから投与終了までの体重の変化量を評価した。食事及び生活習慣の改善といった減量を目的とした指示は出されなかった。2 型糖尿病患者又は肥満被験者を対象とした反復投与試験〔投与期間：約 3 ヶ月（1.0 mg を 4 週間投与）〕の結果について、集団ごとの要約を表 2.7.2.3-39 に示す。体重に対するセマグルチドの影響は、これらの試験間で一致していた（平均減少量：4～5 kg）。普通体重の健康被験者における体重のデータ（セマグルチド 1.0 mg で平均減少量が

5.3 kg～7.0 kg) は、2 型糖尿病患者及び肥満被験者での結果を裏付けた〔3634 試験 (Module 5.3.3.3) , EOT Table 14.2.46、3817 試験 (Module 5.3.3.4) , EOT Table 14.3.6.19 及び 3818 試験 (Module 5.3.3.4) , EOT Table 14.3.6.14 参照〕。

2 型糖尿病患者におけるセマグルチド長期間投与後の体重に対する効果の詳細については、[2.7.2.3.3.3](#) 及び [Module 2.7.3.3.2.2](#) を参照のこと。

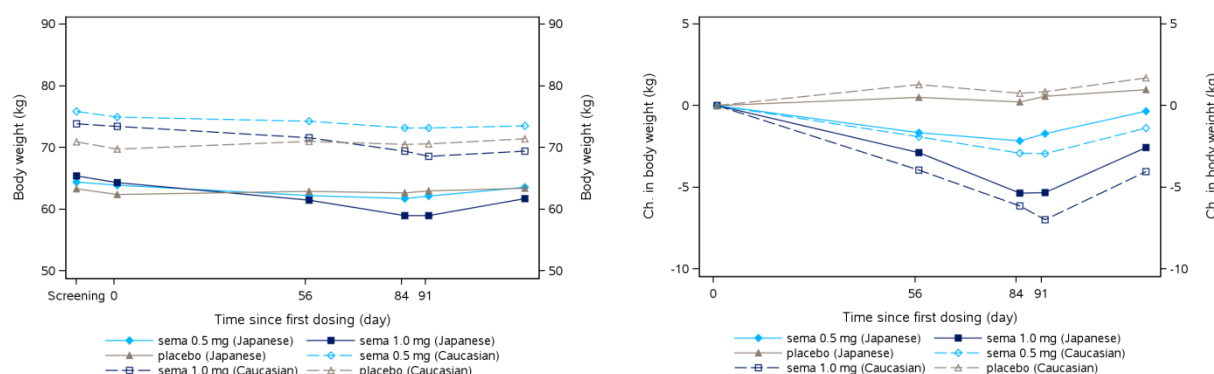
表 2.7.2.3-39 2 型糖尿病患者及び肥満被験者におけるベースラインから投与終了までの体重の変化量 (kg)

	Trial ID	N	Treatment	Baseline	Change from baseline
				Mean (SD)	Mean (SD)
T2D	3635	75	Semaglutide 1.0 mg	93.2 (14.2)	-4.2 (2.5)
			Placebo	90.0 (14.6)	-0.1 (1.6)
	3684 (a)	38	Semaglutide 1.0 mg	88.5 (11.0)	-3.7 (2.7)
			Placebo	86.9 (11.4)	0.3 (2.8)
	3819 (b)		Semaglutide 1.0 mg	77.5 (9.3)	-4.3 (3.1)
Obesity	3685 (a)	30	Semaglutide 1.0 mg	101.7 (10.5)	-5.0 (2.4)
			Placebo	100.8 (11.3)	1.0 (2.4)

Notes: ^a Trials 3684 and 3685 are cross-over trials and the increased body weight for placebo should be interpreted with caution due to possible carry over effect of subjects treated with semaglutide in the first treatment period; ^b Trial 3819 was an open-label trial

Abbreviation: SD: standard deviation

3634 試験では、セマグルチドの投与を受けた健康日本人及び健康コーカシアン被験者の両人種ともに体重の減少がみられた ([図 2.7.2.3-28](#) 及び [表 2.7.2.3-40](#) 参照)。コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で体重減少量の絶対値は小さかったが、ベースラインから投与終了までの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。3634 試験の投与期間は 13 週間であり、セマグルチド 1.0 mg 群の被験者はセマグルチド 1.0 mg を 4～5 週間投与した。詳細については 3634 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 11.2.5.1 及び 3633 試験 (Module 5.3.3.3) , Section 11.4.1.3 を参照のこと。



Notes: Left panel shows absolute value of body weight. Right panel shows body weight as change from baseline.

図 2.7.2.3-28 健康日本人及び健康コーカシアン被験者の体重 (3634 試験)

表 2.7.2.3-40 健康日本人及び健康コーカシアン被験者における体重に対するセマグルチドの影響 (3634 試験)

		Body weight (kg)	
Treatment		ETD [95% CI]	
Japanese	Sema 0.5 mg - placebo	-2.42	[-4.46 ; -0.39]
	Sema 1.0 mg - placebo	-6.06	[-8.10 ; -4.02]
Caucasian	Sema 0.5 mg - placebo	-4.30	[-6.52 ; -2.08]
	Sema 1.0 mg - placebo	-8.28	[-10.55 ; -6.01]

		Body weight (%)	
Treatment		Mean [SD]	
Japanese	Sema 0.5 mg	-2.78	[4.33]
	Sema 1.0 mg	-8.33	[2.84]
	Placebo	0.97	[2.53]
Caucasian	Sema 0.5 mg	-3.91	[2.06]
	Sema 1.0 mg	-9.43	[3.48]
	Placebo	1.21	[1.06]

Notes: Absolute change in body weight compared to placebo, and relative change (%) in body weight from baseline to end of treatment.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; sema: semaglutide.

身体組成

3685 試験で肥満被験者を対象として、ベースライン時及び投与終了時の測定に基づいてセマグルチドの身体組成に対する影響を評価した。

セマグルチド投与後では、体脂肪量、除脂肪体重及び体脂肪率 (%) の平均値はベースラインから投与後 12 週にかけて低下した (表 2.7.2.3-41 参照)。除脂肪体重と比較して体脂肪量で大きな低下がみられた〔絶対値で約 3 倍 (表 2.7.2.3-41 参照) 及び相対値で約 5 倍 (表 2.7.2.3-41 及び 3685 試験

(Module 5.3.4.1) , EOT Table 14.2.220 参照)]。プラセボ投与後では、体脂肪量、除脂肪体重及び体脂肪率はベースラインから投与後 12 週にかけていずれも比較的安定して維持された (表 2.7.2.3-41 参照)。しかし、この試験はクロスオーバー試験であり、第 1 期投与期間においてセマグルチドの投与を受けた被験者では持ち越し効果があった可能性があるため、これらの結果の解釈には注意が必要である [3685 試験 (Module 5.3.4.1) , EOT Figures 14.2.213~14.2.215 参照]。

表 2.7.2.3-41 肥満被験者におけるベースラインから投与後 12 週までの身体組成の変化量 (3685 試験)

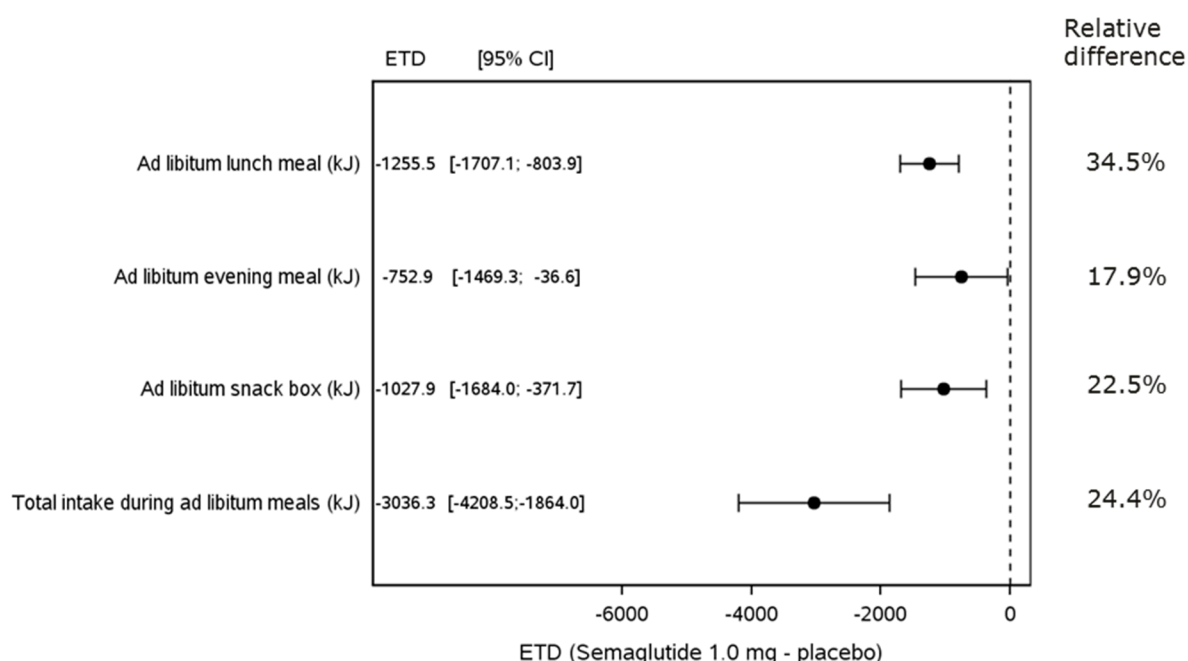
	Sema 1.0 mg	Placebo
Number of subjects	30	28
Body fat mass (kg)		
N	28	28
Mean (SD)	-3.52 (2.10)	0.30 (2.72)
Min ; Max	-10.2 ; 0.0	-7.2 ; 4.7
Body lean mass (kg)		
N	28	28
Mean (SD)	-1.11 (1.14)	0.50 (1.08)
Min ; Max	-4.1 ; 0.8	-1.9 ; 3.6
Body fat percentage (%)		
N	28	28
Mean (SD)	-1.66 (1.46)	0.20 (1.65)
Min ; Max	-5.8 ; 0.7	-4.0 ; 3.2

Abbreviations: N: number of subjects in summary statistics; SD: standard deviation

2.7.2.3.2.5.2 エネルギー摂取量

各試験でみられた体重減少 (2.7.2.3.2.5.1 参照) の作用機序を検討するために、肥満被験者を対象として、自由裁量の食事でのエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響を評価した (3685 試験)。

食事負荷試験 (標準朝食) 後、その日の残りの食事 (自由裁量の昼食、自由裁量の夕食及び自由裁量の間食) 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低下した (17.9~34.5%) (図 2.7.2.3-29 参照)。結果として、すべての自由裁量の食事での平均エネルギー摂取量の治療間差 (セマグルチドープラセボ) は 3036.3 kJ (725.5 kcal 相当。付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.45 参照) となり、これはプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で自由裁量のエネルギー摂取量が 24.4% 低下したことに相当する (図 2.7.2.3-29 参照)。



ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval.

図 2.7.2.3-29 肥満被験者における投与後 12 週の自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット (3685 試験)

2.7.2.3.2.5.3 エネルギー消費量

各試験でみられたセマグルチドによる体重減少の作用機序に関する検討の一環として、3685 試験で肥満被験者を対象として、安静時代謝率 (RMR) 及び基質 (主要栄養素) の酸化を評価する呼吸商 (RQ) を用いてエネルギー消費量に対するセマグルチドの影響を検討した (2.7.2.3.2.2.2 参照)。

プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で RMR はわずかに低かった。治療間差の推定値は、-601.9 kJ/24 時間 (95%信頼区間: -958.9; -244.9) であった。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 [除脂肪体重を調整した解析での治療間差の推定値は -507.5 kJ/24 時間 (95%信頼区間: -1060.6; 45.6) であった] [3685 試験 (Module 5.3.4.1), Table 11-3 参照]。

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 [3685 試験 (Module 5.3.4.1), EOT Table 14.2.232-234 参照]。

2.7.2.3.2.5.4 食欲に関する主観的スコア

3685 試験では肥満被験者を対象として、空腹状態及び食後期間における食欲 [空腹感 (hunger)、満腹感 (satiety)、飽満感 (fullness) 及び予想食事摂取量 (prospective food consumption)]、渴望 (thirst)、悪心 (nausea) 及び健康状態 (well-being)、ならびに食事のおいしさ (味、見た目、全体

的な食事に対する楽しみ) に対するセマグルチドの影響を評価した (2.7.2.3.2.2.2 及び 2.7.2.3.2.2.3 参照)。複合エンドポイントである総合的な食欲スコア (OAS) は、以下のとおり 4 つの食欲に関する個々のスコアの平均値として計算した。

$$(\text{満腹感} + \text{飽満感} + [100 - \text{空腹感}] + [100 - \text{予想食事摂取量}]) / 4$$

このエンドポイントについては図 2.7.2.3-31 で「総合的な食欲 (overall appetite)」として提示した。高い OAS スコアは、被験者の満腹感スコア及び飽満感スコアが高く、空腹感スコア及び予想食事摂取量スコアが低い、つまり食欲の抑制を意味している。

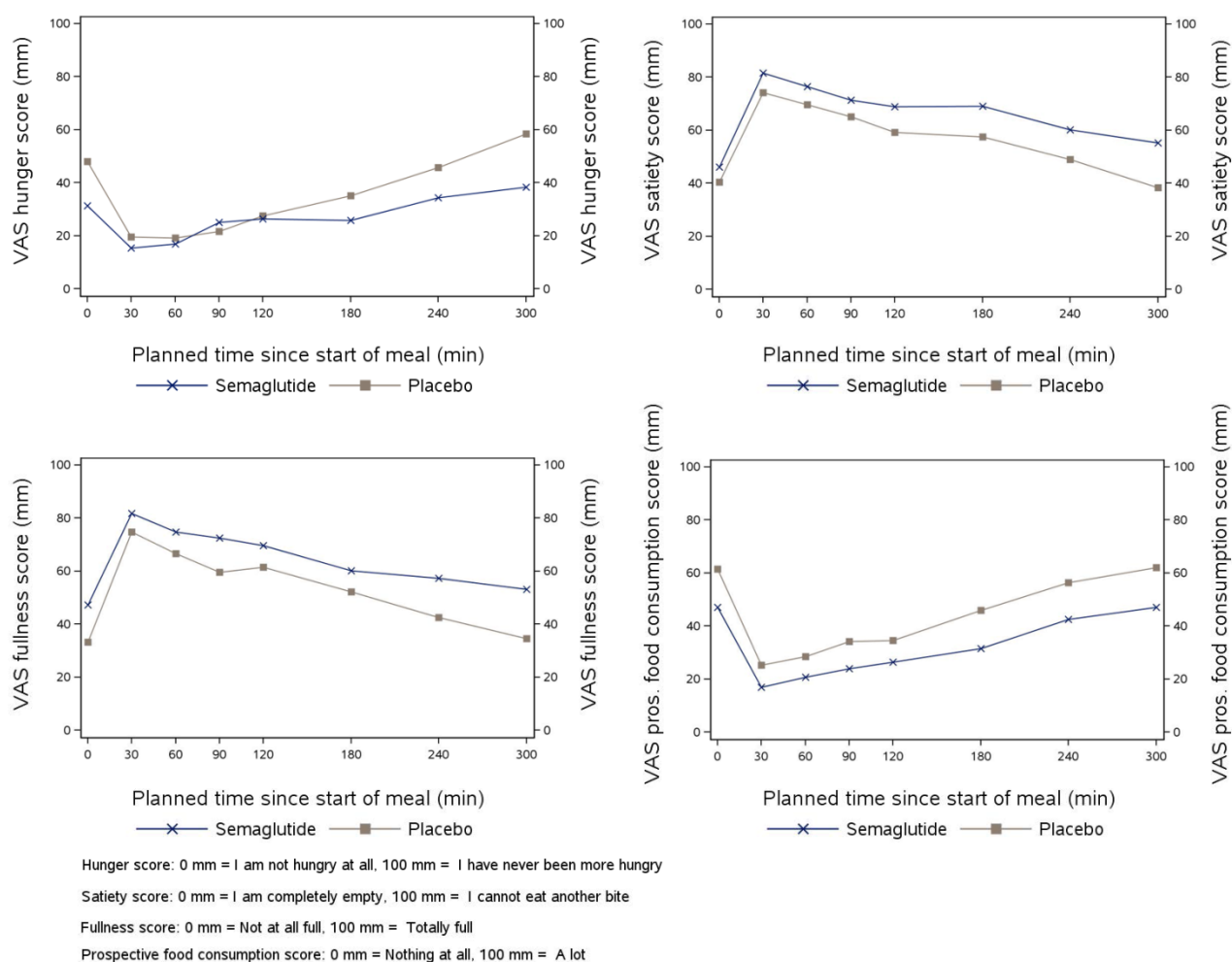


図 2.7.2.3-30 肥満被験者における投与後 12 週の空腹感、満腹感、飽満感及び予想食事摂取量の VAS のプロファイル (3685 試験)

空腹時のスコア (時間=0) に基づくと、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で全般的な食欲抑制の傾向が認められた (図 2.7.2.3-30 参照)。すなわち、OAS スコアが高く、空腹感スコア及び

予想食事摂取量スコアが低く、飽満感スコア及び満腹感スコアが高かった。しかし、満腹感スコアにおける差については統計的に有意ではなかった（[図 2.7.2.3-31](#) 参照）。

空腹時の渴望スコア、健康状態スコア及び悪心スコアについてはプラセボ投与後及びセマグルチド投与後で差は認められなかった〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Figure 11-6 及び[図 2.7.2.3-31](#) 参照〕。

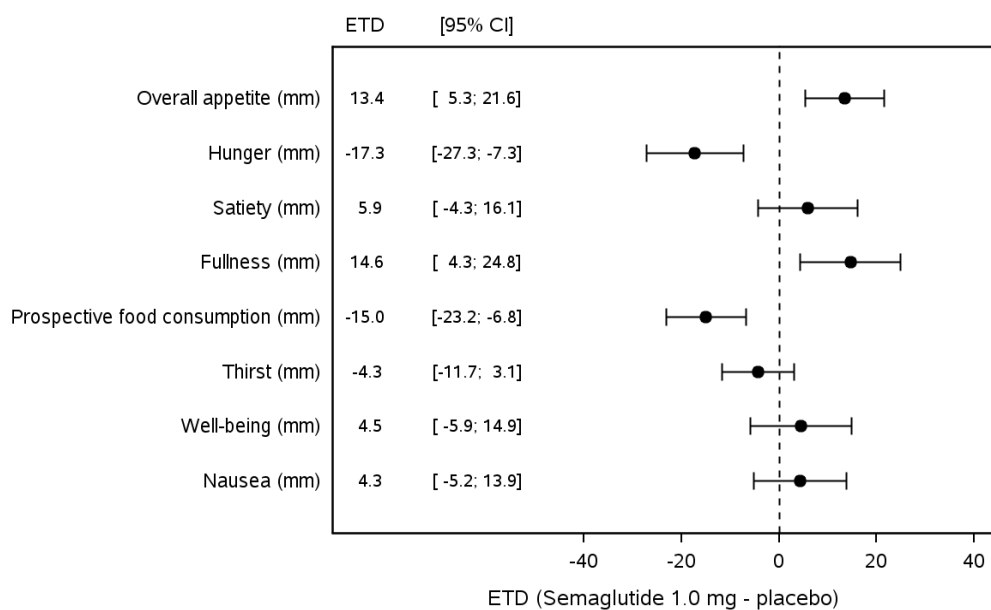


図 2.7.2.3-31 肥満被験者における投与後 12 週の空腹時の食欲、口渇、健康状態及び悪心（VAS 法による測定）に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット - （3685 試験）

OAS スコア（絶対値）は、5 時間の食後期間中のすべての時点において、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Figure 11-4 参照〕。スコアの平均食後増加量においても、空腹時のスコアと同様な傾向が認められたが、満腹感スコアの増加量のみがプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で統計的に有意に高かった〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Figure 11-8 参照〕。これらの結果は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食事によって引き起こされる効果ではなく、全般的な食欲抑制効果（高い OAS スコア）があることを示唆している。

渴望、健康状態及び悪心に関するスコアの平均食後増加量について差は認められなかった〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Figure 11-8 参照〕。食後の悪心スコアは、食事の影響を受けなかった（食事負荷試験中のいずれの時点においても平均悪心スコアは 25 mm 未満であった）〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Figure 11-6 参照〕。

自由裁量の昼食における「味」及び自由裁量の夕食における「見た目」を除き、3 つすべての自由裁量における食事において、食事のおいしさに関するスコアはセマグルチド投与後及びプラセボ投与後と同様であった。自由裁量の昼食における「味」及び自由裁量の夕食における「見た目」の平均スコア

アは、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった（悪かった）〔3685 試験（Module 5.3.4.1）, Table 11-5 参照〕。

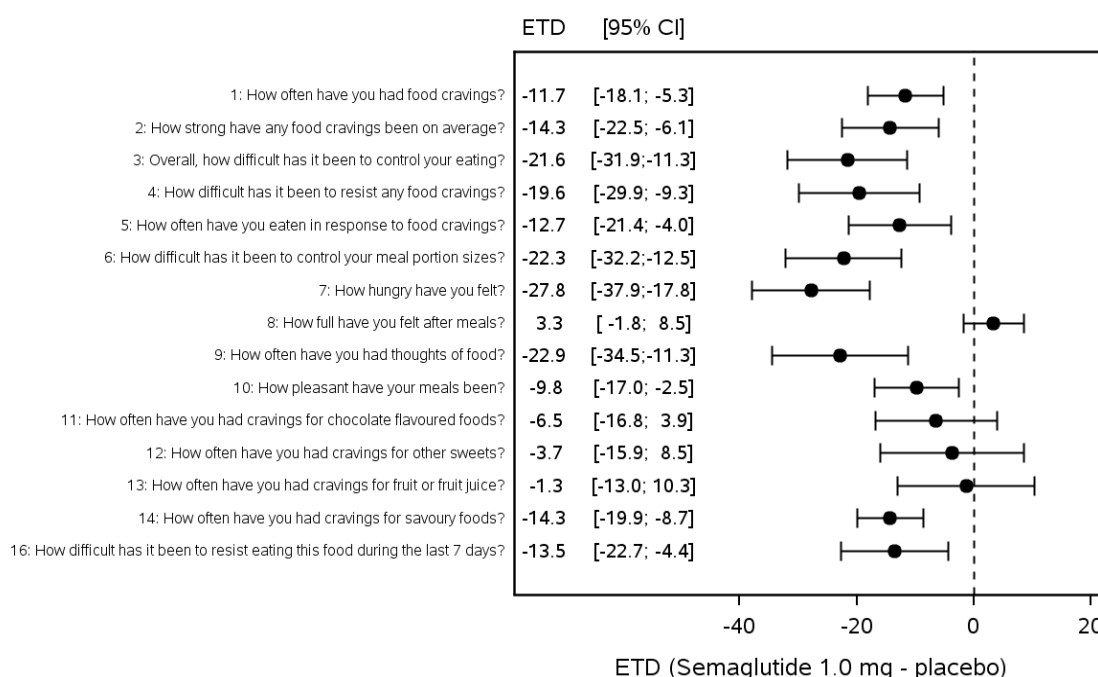
食事負荷試験後の食欲、渴望、健康状態及び悪心に関する検討は、2 型糖尿病患者を対象にした第 2 相用量設定試験（1821 試験）においても実施した。1821 試験の結果は肥満被験者を対象に実施した試験結果と一致した。投与後 12 週における飽満感の食後の平均スコアは、プラセボ投与群と比較してセマグルチド 0.8 mg 投与群で高く、予想食事摂取量の食後の平均スコアは、プラセボ投与群と比較してセマグルチド 0.8 mg 投与群及びセマグルチド 1.6 mg（用量漸増法実施）投与群で低かった〔1821 試験（Module 5.3.5.1）, Section 11.4.1.5 参照〕。

2.7.2.3.2.5.5 食行動のコントロール、食事に対する渴望及び食物の嗜好

肥満被験者を対象として、食行動のコントロール及び食事に対する渴望（CoEQ 法により測定）、ならびに食物の嗜好（自由裁量の間食でのエネルギー摂取量及び LFPT 法により測定）に対するセマグルチドの影響を評価した（3685 試験）（[2.7.2.3.2.2.2](#) 及び [2.7.2.3.2.2.3](#) 参照）。

食行動のコントロール及び食事に対する渴望

セマグルチド 1.0 mg での定常状態における被験者の 7 日間の行動経験に基づいて評価した結果、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食行動への全体的なコントロールは良好で、食事に対する渴望は小さかった（[図 2.7.2.3-32](#) 参照）。CoEQ の測定結果によると、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食事に対する渴望が小さく（質問 1～5 及び 16）、空腹感が少なく、食事量コントロールにおける難しさが少なく（質問 6～7）、食事のことを考える頻度が低く（質問 9）、塩味の効いた食物に対する渴望が少なく（質問 14）、食事に対する楽しみが低い（質問 10）という結果となった。食後の飽満感（質問 8）及び甘い食物への渴望（質問 11～13）においては治療間で統計的に有意な差は認められなかった。



ETD: Estimated treatment difference in mm, CI: Confidence interval.

図 2.7.2.3-32 肥満被験者における投与後 12 週の食行動のコントロールに関する質問項目 (CoEQ) に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット - (3685 試験)

食物の嗜好

被験者の嗜好に基づいて組み合わせられた間食でのエネルギー摂取量、ならびに 4 つの異なる食物カテゴリ (高脂肪で甘い食物、高脂肪で甘くない食物、低脂肪で甘い食物、低脂肪で甘くない食物) の LFPT から得た顕在嗜好 (explicit liking) スコア及び潜在欲求 (implicit wanting) スコアにより、食物の嗜好に対するセマグルチドの影響を評価した ([2.7.2.3.2.2.2](#) 参照)。

間食からのエネルギー摂取量について、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、4 種類すべての食物カテゴリを通して平均エネルギー摂取量が全般的に低い傾向がみられ、高脂肪で甘くない食物カテゴリにおいて治療間で統計的に有意な差が認められた [3685 試験 (Module 5.3.4.1), Figure 11-9 参照]。

それに合わせて、LFPT から得た顕在嗜好 (explicit liking) スコアについて、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、すべての食物カテゴリを通して全般的にスコアが低い傾向 (主観的な嗜好が低いことを示す) がみられ、高脂肪で甘くない食物カテゴリにおいて治療間で統計的に有意な差が認められた [3685 試験 (Module 5.3.4.1), Table 11-8 参照]。

LFPT から得た潜在欲求 (implicit wanting) スコアは上記の結果と一致した。すべての被験者において、他の食物カテゴリと比較して高脂肪で甘くない食物及び低脂肪で甘い食物の 2 つの食物カテゴリに対する一般的嗜好があった。高脂肪で甘くない食物カテゴリでのスコアはプラセボ投与後と比較し

てセマグルチド投与後で低く、低脂肪で甘い食物カテゴリでのスコアはプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった〔3685 試験 (Module 5.3.4.1) , Table 11-8 参照〕。この結果は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、高脂肪で甘くない食物に対する嗜好が比較的 low、低脂肪で甘い食物に対する嗜好が比較的高かったことを示している。

要約すると、セマグルチドの食物の嗜好に対する影響は、食物の甘さという特質よりも脂肪という特質に対して顕著に認められた。これらは CoEQ でも示された。

2.7.2.3.2.5.6 エネルギーバランス及び食欲に関する要約

セマグルチドの投与を受けた 2 型糖尿病患者及び肥満被験者の体重は、投与後 12 週で約 4~5 kg 減少した。プラセボの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。この体重減少は主に体脂肪の減少に起因するものであった。セマグルチドにより健康日本人及び健康コーカシアン被験者で用量に依存した体重減少がみられた。

体重減少に対する影響は、食欲及びエネルギー摂取量の減少との関係性が強く、エネルギー消費量の増加によるものではないと考えられた。自由裁量の食事による 1 日の総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 24%）少なかった。しかし、エネルギー消費量（安静時代謝率；RMR）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、24 時間あたり約 600 kJ 少なかった。摂取量と消費量を合わせて考えると、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で総エネルギーの減少量（エネルギー摂取量の減少量－RMR の減少量）は約 2.5 MJ であり、これはセマグルチド投与後で体重減少がみられたことと一致した。

セマグルチドの体重及びエネルギー摂取量に対する影響と一致して、主観的な食欲スコアの結果から、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、空腹時及び食後のいずれにおいても全般的な食欲抑制効果が認められた。悪心スコアはセマグルチド投与によって影響を受けず、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後において、食物に対する嫌悪の兆候は認められなかった。

概して、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、食行動へ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。

2.7.2.3.2.6 脂質代謝

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（高脂肪朝食）の実施前及び実施中にセマグルチド 1.0 mg の脂質代謝に対する影響を評価した（[2.7.2.3.2.2.2](#) 参照）。

空腹時の HDL コレステロール、LDL コレステロール及び総コレステロールの濃度はセマグルチド投与後及びプラセボ投与後で同様であった〔3685 試験 (Module 5.3.4.1) , EOT Table 14.2.141 参照〕。

TG、VLDL、FFA 及び ApoB48 の濃度 - 時間曲線を [図 2.7.2.3-33](#) に示す。これらのプロファイルと一致して、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、空腹時の TG 濃度及び VLDL 濃度はそれぞ

れ 12%及び 21%低かった（付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.51 及び 53 参照）。空腹時の FFA 濃度及び ApoB48 濃度は、治療間で差は認められなかった（付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.52 及び 54 参照）。iAUC_{0-8h} を指標とした食後反応に関しては、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、TG、VLDL 及び ApoB48 はそれぞれ 40.7%、42.8%及び 49.6%低かった。一方 FFA は治療間で差が認められなかった（付録 2.7.2.5.3、表 2.7.2.5.3.51～54 参照）。

総合すると、これらの結果は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で食後の脂質代謝が改善されたことを示唆している。

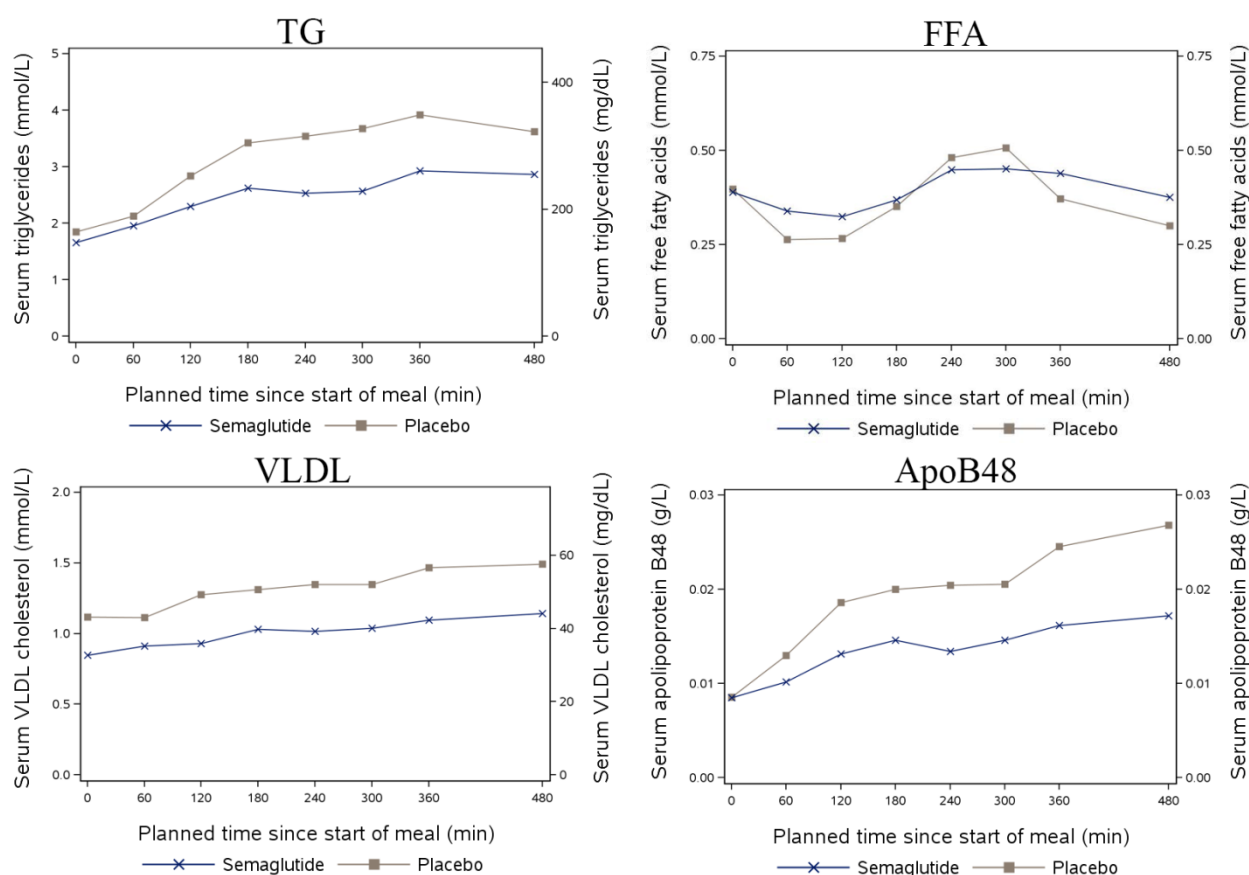


図 2.7.2.3-33 肥満被験者における投与後 12 週の食事負荷試験（高脂肪朝食）での TG、VLDL、FFA 及び ApoB48 の血清濃度の推移（3685 試験）

2.7.2.3.2.7 ホルモン - ペプチド YY

3685 試験では肥満被験者を対象として、5 時間の食事負荷試験（標準朝食）の実施前及び実施中の PYY（食欲抑制に関与する消化管ホルモン）に対するセマグルチドの影響を評価した（[2.7.2.3.2.2.2](#) 参照）。

プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で、空腹時 PYY 濃度及び食事負荷試験期間中の食後増加量 (iAUC_{0-5h}) が、それぞれ 28%及び 46.3%低かった。食後負荷試験の最初の 1 時間における食後増加量 (iAUC_{0-1h}) について治療間で差は認められなかった (付録、2.7.2.5.3 表 2.7.2.5.3.50 参照)。

2.7.2.3.2.8 薬力学的作用に関する要約

2 型糖尿病患者において、プラセボと比較してセマグルチドで、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を含む β 細胞機能の複合的な側面を改善させ、また空腹時及び食後のグルカゴン濃度を低下させることにより、空腹時及び食後グルコース濃度を低下させた。胃内容排出の遅延も食後グルコース濃度の低下に寄与した。

2 型糖尿病患者における低血糖時の拮抗反応は、セマグルチド投与後もプラセボ投与後も同程度であった。これは、グルカゴン濃度及び C-ペプチド濃度、ならびにクランプ実施中のグルコース注入量 (AUC_{GIR}) の反応の結果に基づいている。低血糖に関する自覚の低下が認められた。しかし、セマグルチド投与中における低血糖リスクはその作用機序から考えて低いと考えられた。

セマグルチドでみられた体重減少は主に体脂肪量の減少によるものであった。体重減少の作用機序は空腹時及び食後における食欲抑制作用であり、1 日のエネルギー摂取量の約 24%低下につながった。一方、セマグルチドによるエネルギー消費量の増加はみられなかった。さらに、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。

プラセボと比較してセマグルチドにより、空腹時の TG 濃度及び VLDL コレステロール濃度が低下した。また、高脂肪食に対する食後の TG 反応及び VLDL コレステロール反応はセマグルチドにより低下した。

健康日本人及びコーカシアン被験者のいずれの人種でも、0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれの用量でも、空腹時のグルコース、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴンについて、セマグルチドで臨床的に明らかな影響はみられなかった。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。プラセボと比較してセマグルチドで、両人種において用量に依存した体重減少がみられたが、ベースライン時の体重が軽かった日本人被験者において体重減少量は小さかった。

2.7.2.3.3 曝露量 - 反応関係の評価

2.7.2.3.3.1 曝露量 - 反応関係の評価方法

曝露量 - 反応関係解析は、グローバルモデルに基づいて行われた [Global modelling report (Module 5.3.3.5) 参照]。さらに日本人被験者に着目した追加的な解析 [Japan modelling report (Module 5.3.3.5) 参照] も行われた。日本用モデルでは、共変量「アジア人」を「アジア人 (日本人)」及び「アジア人 (非日本人)」に置き換えた。この 2 つのモデルは 2 型糖尿病患者を対象にセマグルチドを投与し

た4つの第3a相試験（3623試験、3626試験、3624試験及び日本人患者を対象とした4091試験。[図2.7.2.1-1](#)参照）に基づいており、母集団薬物動態解析に含められた被験者のうち、2つ以上の有効な薬物動態サンプルを有する被験者（計1552例）のデータが含まれた（Japan modelling report, Appendix 3参照）。曝露量 - 反応関係解析に含めた全集団の36.4%が日本人被験者であった。また、プラセボの投与を受けた129例が含まれた。

Global modelling report からの全般的な曝露量 - 反応関係及びサブグループ解析を最初に示し、次に Japanese modelling report での解析に基づいた日本人及び非アジア人被験者の比較に関する追加的な結果を示す。

モデルを用いて、維持用量での平均血漿中セマグルチド濃度（ C_{avg} ）を算出し、これを曝露量として用いた。 C_{avg} はグローバルの薬物動態モデルから得た〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1 参照〕。なお、各被験者の C_{avg} の推定値について、日本とグローバルの薬物動態モデルの間に差はみられなかった〔Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Figure 1 参照〕。

ベースラインから投与後30週（投与期間が一番短い3623試験の期間）までのHbA1c及び体重の変化量を解析した。投与期間中の任意の時点における脈拍数及びカルシトニン値の上昇に対する曝露量 - 反応関係解析を実施した〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 3.4.4 及び Section 3.4.5 参照〕。最後に、すべての程度の悪心、嘔吐、下痢、便秘、及び中等度又は重度の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合に関する曝露量 - 反応関係を評価した。

曝露量 - 反応関係解析方法については、Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.2 及び Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 3.3 を参照のこと。

本臨床概要では、全集団に対して、ならびに日本人及び非日本人の比較〔Japan modelling report（Module 5.3.3.5）参照〕に対して、以下の反応パラメータを提示する。

- HbA1cのベースラインからの変化量
- 体重のベースラインからの変化量
- 胃腸障害の有害事象（悪心、嘔吐、下痢及び便秘）を発現した被験者の割合
- 中等度又は重度の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合

この他にもグローバルモデルを用いた解析が行われた。その結果の参照先を関連項内に示す。それには、HbA1c7%未満又は6.5%以下を達成した被験者の割合に関する曝露量 - 反応関係、ならびにベースラインからの脈拍数の変化量及びカルシトニンの上昇量と曝露量との関係が含まれる。

有効性に関する曝露量 - 反応関係は、グローバルモデリング〔日本人及び非日本人で同じ最大効果（ E_{max} ）及び50%有効濃度（ EC_{50} ）値を仮定〕ならびに、日本人及び非日本人被験者の間で曝露量 - 反応関係が異なる可能性を検討した感度分析に基づいて提示する〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）及び Japan modelling report（Module 5.3.3.5）参照〕。グローバルモデルでは、各胃腸障害の有害事象に

対する曝露量 - 反応関係について日本人及び非日本人の違いを検討するために、両人種を共変量として含めた。そのため、Japan modelling report でさらなるモデルによる検討は行われなかった。

HbA1c に関する曝露量 - 反応関係解析に寄与している集団において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 投与後でみられた曝露量の範囲を [図 2.7.2.3-34](#) に示す。95%濃度範囲は約 10~50 nmol/L であった [Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.2 参照]。

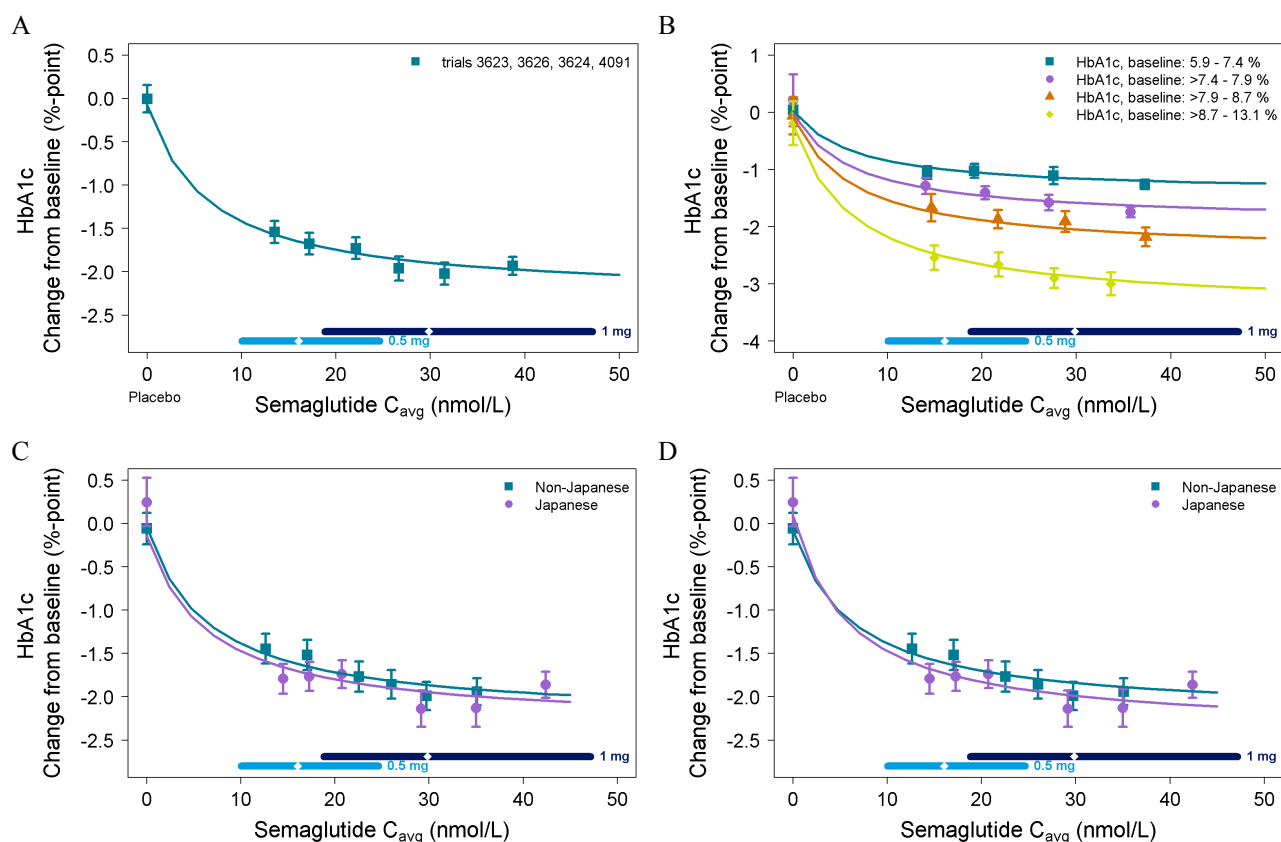
2.7.2.3.3.2 HbA1c に対するセマグルチド曝露量の影響

曝露量 - 反応関係解析に寄与している集団において、ベースラインからの HbA1c 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、濃度範囲の下限においてもプラセボと比較して明らかな効果がみられた。反応とセマグルチドの曝露量の関係から、高濃度では効果が横ばいになることが示唆された ([図 2.7.2.3-34](#)、パネル A 参照)。

米国糖尿病学会 (ADA) の目標値 (7%未満) 及び米国臨床内分泌学会 (AACE) の目標値 (6.5%以下) の HbA1c を達成した被験者の割合をグローバルモデルで評価した。治療目標値を達成した被験者の割合は、曝露量の増加とともに高くなった [Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Figure 10 参照]。

HbA1c のベースラインからの変化量は、ベースライン時の HbA1c が高いほど大きかった ([図 2.7.2.3-34](#)、パネル B 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 (8.8~13.1%) の被験者では約 3%であった [Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.2 参照]。

HbA1c の変化量に関する曝露量 - 反応関係は日本人及び非日本人被験者で同様であった ([図 2.7.2.3-34](#)、パネル C、D 及び [表 2.7.2.3-42](#) 参照)。人種間の差は試験間の差より小さかった [Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.2 参照]。 [図 2.7.2.3-34](#) のパネル C で示すグローバルモデル (日本人及び非日本人で同じ E_{max} 及び EC_{50} 値を仮定) に基づく図は、日本人及び非日本人被験者における HbA1c に関する曝露量 - 反応関係を正しく表現するにあたり、 E_{max} 及び EC_{50} を分ける必要がないことを示唆している。これは、グローバルモデルで日本人及び非日本人に同じ E_{max} 及び EC_{50} 値を使用することが妥当であることを示している。パネル D に、感度分析 (E_{max} 及び EC_{50} について日本人及び非日本人で異なるパラメータを仮定) における曝露量 - 反応関係の違いを図示する。パラメータの推定値により、 E_{max} は非日本人被験者と比較して日本人被験者で 18%高かったが、 EC_{50} は日本人被験者と非日本人被験者でほぼ同じ (日本人被験者で 6%高い) であった。



Notes: Panel A: all subjects. Panel B: subjects stratified by baseline HbA_{1c}. Panel C: subjects divided into Japanese and non-Japanese. Panel D: Sensitivity analysis for Japanese subjects. Data are mean HbA_{1c} 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 2.7.2.3-34 2 型糖尿病患者における HbA_{1c} のベースラインから投与後 30 週までの変化量及びセマグルチド曝露量の関係 (3623、3626、3624 及び 4091 試験)

グローバルモデルにおける他の共変量に対しても、HbA_{1c} のベースラインからの変化量に関する曝露量 - 反応関係を検討した。HbA_{1c} 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 [Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.2 参照]。

総合すると、日本人及び非日本人 2 型糖尿病患者において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる濃度範囲内でセマグルチド曝露量の増加に応じて血糖低下作用が増大した。このことは、セマグルチドの用量を 0.5 mg から 1.0 mg に増やすことにより、セマグルチド 0.5 mg と比較して血糖コントロールが改善する可能性があることを示唆している (図 2.7.2.3-34 及び表 2.7.2.3-42 参照)。

表 2.7.2.3-42 日本人及び非日本人被験者において予想される HbA_{1c} の用量反応関係（グローバルの曝露量 - 反応関係モデルに基づく）

Treatment	HbA _{1c} change from baseline (%-points) Japanese	HbA _{1c} change from baseline (%-points) non-Japanese
Placebo	-0.15	-0.05
Semaglutide 0.5 mg	-1.74	-1.57
Semaglutide 1.0 mg	-1.99	-1.86

Notes: Data are summaries of individual concentrations in subjects from trials 3623, 3626, 3624 and 4091 obtained from the full population PK model.

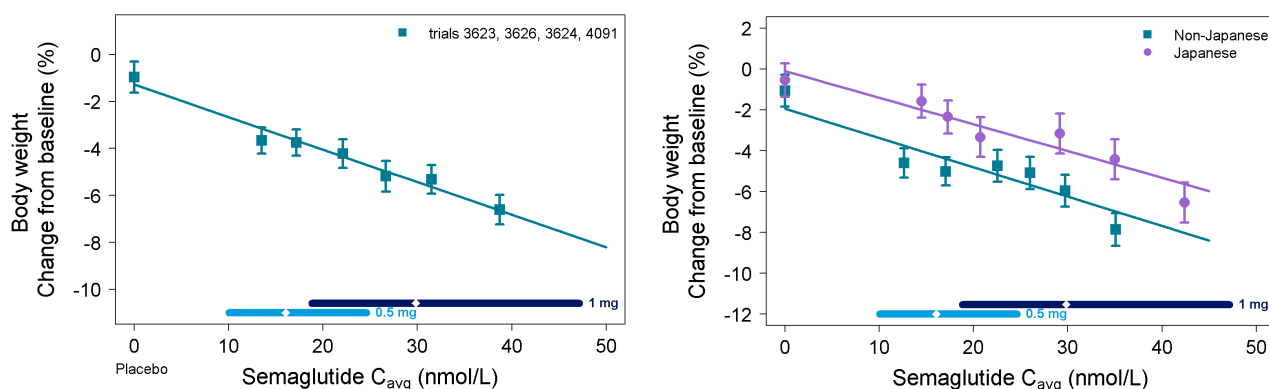
HbA_{1c} に対するセマグルチドの効果に関する詳細については、[Module 2.7.3.3.2.1.1](#) を参照のこと。

2.7.2.3.3.3 体重に対するセマグルチド曝露量の影響

ベースラインから投与後 30 週までの体重減少は、セマグルチド曝露量の増加に伴い直線的に大きくなり、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる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（[図 2.7.2.3-35](#) 参照）。同じ曝露量では、非日本人被験者と比較して日本人被験者で体重の減少率が低かったが、体重減少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。

3623 試験に基づく感度分析で、日本人及び非日本人被験者における体重減少に統計的に有意な違いは認められなかった。このことは、4091 試験と他の試験の間にみられた差は、試験が異なることによる効果に起因している可能性を示唆している [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、[Module 2.7.3.3.2.2.1](#) を参照のこと。



Notes: Plots are based on data from trials 3623, 3624, 3626 and 4091. For each population, subjects were grouped in quantiles based on individual exposures with placebo represented by a separate point at C_{avg} of 0 nmol/L; points are mean weight change with 95% CI versus median exposure. Solid lines represent model-based estimates for each population. Horizontal bars along the x-axis with diamonds represent the median and 95% exposure ranges for each dose level.

図 2.7.2.3-35 2 型糖尿病患者における体重のベースラインから投与後 30 週までの変化率及びセマグルチド曝露量の関係 (3623、3626、3624 及び 4091 試験)

2.7.2.3.3.4 胃腸障害の有害事象に対するセマグルチド曝露量の影響

GLP-1 受容体作動薬による治療と胃腸障害の有害事象との関係はよく知られている。胃腸障害の有害事象は、投与開始初期において最も多く、それ以降時間経過とともに減少する²¹。セマグルチドの第 3a 相試験では胃腸障害の有害事象を軽減させるために、0.25 mg から投与開始し、4 回 (4 週間) 投与後に 0.5 mg の維持用量へ増量した。1.0 mg への増量は、0.5 mg で 4 週間投与した後、1.0 mg の維持用量へ増量した。

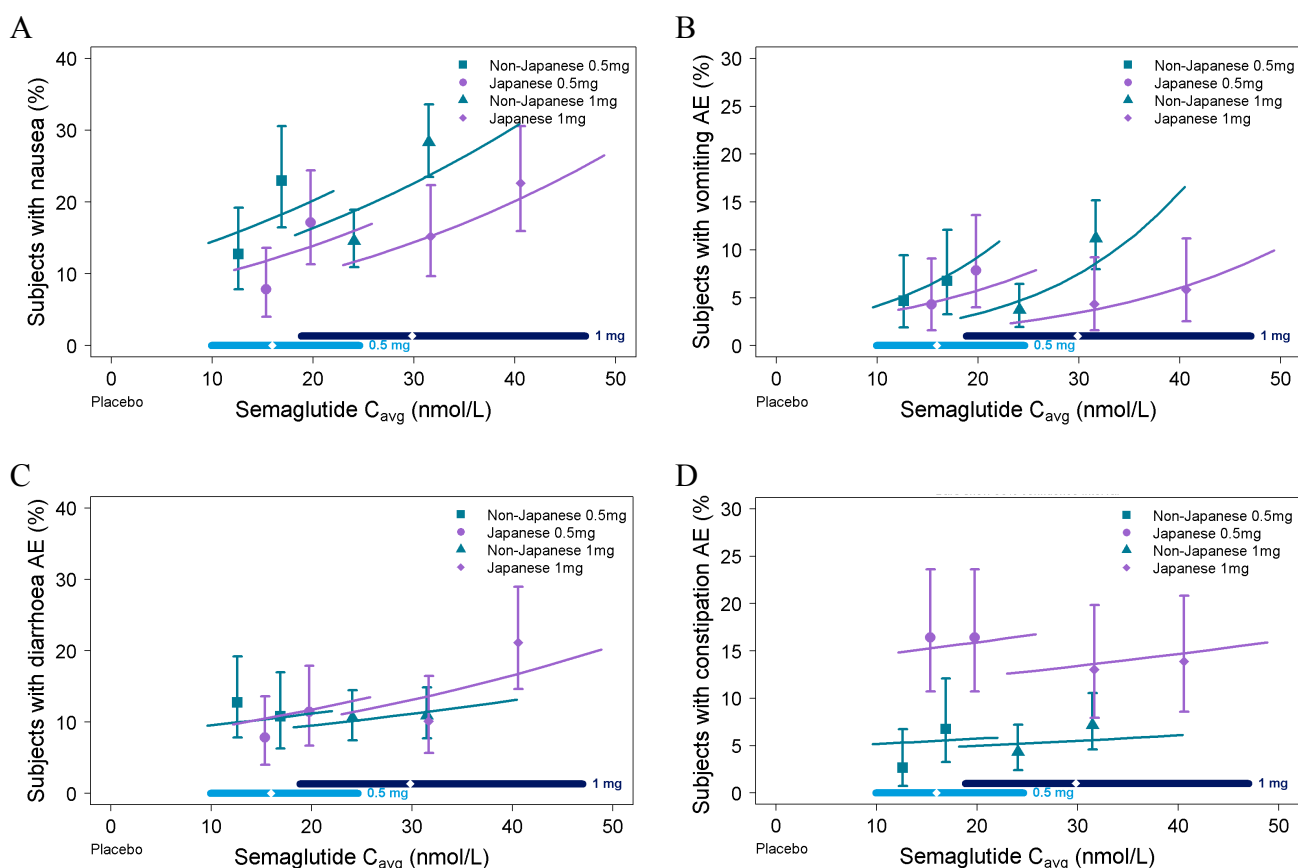
悪心、嘔吐、下痢及び便秘

曝露量 - 反応関係の解析に基づくと、各用量漸増後、つまり投与後 4 週で 0.5 mg に増量した後及び (セマグルチド 1.0 mg 群において) 投与後 8 週で 1.0 mg に増量した後に、悪心を発現した被験者の割合が増えた。同じ用量群において曝露量が小さかった被験者と比較して曝露量が大きかった被験者で、悪心の発現の割合が高かった。悪心を発現した被験者の割合は、用量によって異なるが、投与後 8~12 週において減少し始め、忍容性の向上が示唆された。この忍容性の向上は、投与後 12 週において悪心を発現した被験者の割合が、同じ曝露量の投与後 30 週と比較して高かった (両時点ともにそれぞれの投与群の維持用量による定常状態) という結果によってさらに裏付けられた [Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.6 参照]。

嘔吐についても忍容性の向上の兆候があったが、下痢及び便秘に対する忍容性の向上はわずかであった [Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.6 参照]。

全集団において、悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合はセマグルチド曝露量に伴って増加した (図 2.7.2.3-36 のパネル A 及び B 参照) 一方、下痢又は便秘を発現した被験者の割合は曝露量とはほぼ

無関係にみられた〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Figure 18C 及び 19C 参照〕。さらに、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群の被験者で、同じ曝露量において悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合がわずかに低かった。これは、2つの用量群で漸増回数異なることに起因していると考えられ、このことは、より段階的に曝露量を増加させることでこれらの有害事象の発現を軽減できることを示唆している。



Notes: Plots are based on data from trials 3623, 3624, 3626 and 4091. For each population, subjects were grouped in quantiles based on individual exposures with placebo represented by a separate point at C_{avg} of 0 nmol/L; points are proportion of subjects with 95% CI vs median exposure. Solid lines represent model-based estimates for each population/dose group (global model). Horizontal bars along the x-axis with diamonds represent the median and 95% exposure ranges for each dose level.

図 2.7.2.3-36 いずれかの時点で胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び曝露量の関係： (A) 悪心、(B) 嘔吐、(C) 下痢、(D) 便秘

日本人及び非日本人被験者の間に胃腸障害の発現に違いがみられた。同じ曝露量においては、日本人被験者で悪心又は嘔吐の発現が少なかった (図 2.7.2.3-36 のパネル A 及び B 参照)。下痢を発現した被験者の割合は日本人及び非日本人被験者で同様であったが、便秘を発現した被験者の割合は日本人

被験者で高かった（[図 2.7.2.3-36](#) のパネル C 及び D 参照）。詳細については、Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.4 を参照のこと。

中等度又は重度の複合的な胃腸障害の有害事象

中等度又は重度の胃腸障害の有害事象（悪心、嘔吐、下痢及び便秘）を発現した被験者の割合を複合的なアウトカムとして検討した。中等度又は重度の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は曝露量に伴って増加した。曝露量が大きいかにも関わらず、非日本人被験者と比較して日本人被験者で、中等度又は重度の胃腸障害の有害事象を発現した割合は低かった〔Japan modelling report (Module 5.3.3.5) , Figure 10E 参照〕。

要約すると、セマグルチド投与後に胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、用量漸増期間中の投与開始初期に高く、忍容性の向上により段階的に低くなった。一般的に、事象を発現した被験者の割合は曝露量とともに増加した。この傾向は悪心及び嘔吐において明らかであったが、下痢及び便秘においては明らかではなかった。投与後 30 週までの間に中等度又は重度の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、曝露量に伴い増加した。日本人被験者では悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合も、中等度又は重度の胃腸障害の有害事象の総件数も少なかったが、非日本人被験者と比較して日本人被験者で便秘を発現した割合は高かった。

その他の安全性パラメータ

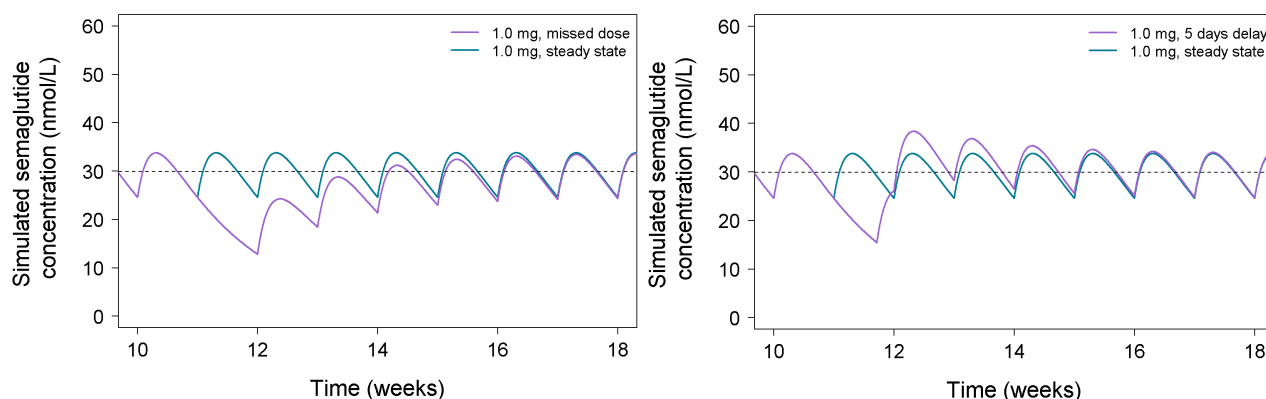
ベースラインからの脈拍数の変化量及びカルシトニンの上昇量について Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2.4 及び 4.2.5 で評価した。安静時脈拍数のベースラインからの変化量（2～4 拍/分）、及びセマグルチド投与期間中にカルシトニンが上昇した被験者の割合は、いずれもセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で得られる濃度範囲内において、セマグルチド曝露量と関連がなかった。セマグルチドの脈拍数及びカルシトニンに対する影響の詳細は、それぞれ [Module 2.7.4.2.5.5](#)（脈拍数）及び [Module 2.7.4.2.11.4.1](#)（カルシトニン）を参照のこと。

2.7.2.3.4 用法・用量に関する検討

セマグルチド 0.5 mg は 2 型糖尿病患者に対して提案する維持用量である。週 1 回 0.25 mg の皮下投与から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 0.5 mg に増量する。血糖コントロールのさらなる改善を要する患者については、週 1 回 0.5 mg を 4 週間以上投与した後、週 1 回 1.0 mg に増量できる。日本人患者では非日本人患者と同様の用量反応が応予想され、日本人患者においても非日本人患者と同様にセマグルチドを 1.0 mg に増量することにより HbA1c のさらなる低下がみられると予想される（[表 2.7.2.3-42](#) 参照）。用量（案）の妥当性については、[2.7.2.3.4.2](#) 及び [Module 2.7.3.4.2](#) を参照のこと。

2.7.2.3.4.1 投与忘れ

上述のガイダンスに従ってセマグルチドを投与している状態で、患者が投与を忘れた場合の影響を、セマグルチドの最低濃度及び最高濃度に基づいて検討するため、セマグルチド濃度のシミュレーションを行った（[図 2.7.2.3-37](#) 参照）。



Notes: Data are simulated concentrations during once-weekly dosing at steady-state with one missed dose at Week (A) and for a dose 5 days delay week 11 (B), compared to a steady-state profile for semaglutide dosed at weekly intervals. Simulations are for a reference subject profile (non-Hispanic or Latino, White female below 65 years, with a body weight of 85 kg, with normal renal function, dosed in the abdomen with semaglutide 1.0 mg).

図 2.7.2.3-37 2 型糖尿病患者における投与忘れ（左）又は 5 日遅れの投与（右）時のその後のセマグルチド濃度の推移 - シミュレーション（3623、3626、3624 及び 4091 試験）

1 回分の投与を完全に忘れた場合、その後 3 週間のトラフ濃度は、忘れずに投与した場合の定常状態のトラフ濃度と比較して低くなることが予想される〔低下量は最大 48%。Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.7 参照〕。セマグルチド濃度は投与し忘れた日の 3 週間後に通常の定常状態の濃度に近づくことになる（[図 2.7.2.3-37](#)、左図参照）。

予定された日の投与を忘れて投与予定日から 5 日間遅れて投与した場合、翌週以降の濃度は、忘れずに投与した場合の定常状態の濃度よりわずかに高くなるが〔上昇量は最大 14%。Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.7 参照〕、投与予定日から 2 週間が経過すると、通常の定常状態の濃度に近づく（[図 2.7.2.3-37](#)、右図参照）。

これらのシミュレーションによって、提案している投与を忘れた場合の推奨案が裏付けられている。

2.7.2.3.4.2 用量（案）

本項では用量（案）に対する裏付け的根拠を要約する。

セマグルチドは週 1 回投与に適した薬物動態を有し、その最高血中濃度到達時間（ t_{max} ）の中央値は 1～3 日であり、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 1 週間である。

母集団薬物動態解析及び臨床薬理試験の結果に基づくと、体重がセマグルチドの曝露量に対して唯一の重要な内因性要因であった。しかし、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 の低下作用に対して十分な曝露量を得た。

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg での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 - 反応関係がみられた。その関係は、性別間で、また体重、年齢、人種、民族、糖尿病罹患歴及び腎機能に関するサブグループ間で同様であった。それに伴い、日本人被験者を含むすべてのサブグループにおいて、HbA1c のベースラインからの低下量はセマグルチド 0.5 mg 投与後と比較して 1.0 mg 投与後で大きかった。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 0.5 mg と比較して血糖コントロールが改善することを示唆している。

体重減少量はセマグルチド濃度の上昇に対して平坦化はせず直線的に増加した。このことはセマグルチド 0.5 mg 投与後と比較して 1.0 mg 投与後で、体重に対してより大きな効果を与えることを示唆している。

全般的に、悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合はセマグルチドの曝露量に伴って増加した。一方、下痢及び便秘は曝露量とは関係がないと考えられた。悪心及び嘔吐に対する忍容性の向上が示唆された。

日本人被験者は非日本人被験者と比較して平均曝露量が大きかったが、非アジア人被験者でみられた曝露量の範囲内であった。この平均曝露量の違いは主に日本人被験者の体重が軽かったことに起因していた。曝露量が大きいは胃腸障害の有害事象の発現頻度の増加にはつながらなかった。日本人被験者では便秘を発現する被験者の割合が比較的高かった一方、悪心及び嘔吐、ならびに中等度又は重度の胃腸障害の有害事象を発現する割合は比較的低かった。

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、患者背景に関わらず、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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QTcによる心室再分極

健康被験者を対象として、セマグルチド投与後に許容できない心室再分極遅延がみられないことを確認するため、プラセボを比較対照とする QT/QTc 試験 [3652 試験 (Module 5.3.4.1) , Figure 9-1 参照] を実施した。当該試験は適切なガイドラインを遵守して行われた^{46,47,48}。GLP-1 の薬剤クラスにおいて QT 間隔の延長作用を示すデータは存在していない^{72,73}。

2.7.2.4.1.1 QTcに関するエンドポイント

当該試験のプライマリーエンドポイントは、セマグルチド 1.5 mg (治療用量を超過用量) 又はプラセボの定常状態における、投与後 48 時間までの 11 時点について時間を一致させた心電図記録に基づく QTc 間隔 (心拍数で個別に補正した QT 間隔) であった。

2.7.2.4.1.2 QTcに関するエンドポイントの統計解析

プライマリーエンドポイントは、11 の測定時点について時間を一致させた QTc 間隔を目的変数とした MMRM を用いて解析した。このモデルでは、治療 (セマグルチド 1.5 mg 又はプラセボ) を固定効果、ベースライン時の QTc 間隔の測定値を共変量として含め、無構造共分散行列を仮定した。また、治療効果及び共変量を測定した時点内で入れ子にした。このモデルを用い、QTc 間隔における治療間差 (セマグルチド 1.5 mg - プラセボ) の平均 (推定値) が 10 msec より大きいとする帰無仮説に対して有意水準 5% を適用した 11 回の片側検定を行い、治療間差の平均 (推定値) を算出し、片側 95% 信頼区間とともに示した (完全を期するため両側 90% 信頼区間も示した)。

11 の測定時点の p 値がすべて統計的有意性を示した場合 (つまり 5% 未満)、すなわち 11 の測定時点の片側 95% 信頼区間 (又は両側 90% 信頼区間) の上限がすべて 10 msec を下回った場合に、許容できない再分極遅延がみられないことが確認されることとした。

同じように、補足的なセカンダリーエンドポイントとして、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg ならびにプラセボの定常状態における、投与後 48 時間までの 11 時点について時間を一致させた心電図記録に基づく QTc 間隔を含めた。

セマグルチドプラセボ群に対してネステッドクロスオーバーデザインを採用し、モキシフロキサシン 400 mg の単回投与を陽性対照として用いて解析を行い、QT 間隔測定法の分析感度を確認した。

QT 間隔測定法の分析感度を確立するために解析したエンドポイントは、モキシフロキサシン/モキシフロキサシンプラセボ投与後 24 時間までの 8 時点の時間を一致させた QTc 間隔であった。投与後 3 時間及び 6 時間の 2 つの確認時点を検証的とした。

各時点において、QTc 間隔における治療間差 (モキシフロキサシン - モキシフロキサシンプラセボ) の平均値を、治療 (モキシフロキサシン/モキシフロキサシンプラセボ)、時期及び被験者を固定効

果、投与前の QTc 間隔を共変量とした分散分析を用いて推定した。QTc 間隔の治療間差（モキシフロキサシン - モキシフロキサシンプラセボ）の平均（推定値）の 95%信頼区間の下限が、2 つの確認時点のうち少なくとも 1 つの時点で 5 msec を超えた場合に、QT 間隔測定法の分析感度が確立されたとした。これは多重比較に Bonferroni 補正を用いることとに相当した。

2.7.2.4.1.3 QTc の結果

結果として QT 間隔測定法の分析感度が確立された。治療間差の推定値は 3 時間の時点で 12.29 msec（95%信頼区間：10.97; 13.61）、6 時間の時点で 8.87 msec（95%信頼区間：7.12; 10.61）であった。予想されたとおりモキシフロキサシンの単回投与で投与後 2～3 時間でピークに達する QTc 間隔の急速な延長がみられ、その後ベースライン値まで戻った〔3652 試験（Module 5.3.4.1）, Section 11.2.1 及び 11.2.2.1 参照〕。

セマグルチド 1.5 mg の定常状態で QTc 間隔の延長はみられなかった。治療間差の平均（推定値）の 11 の測定時点の両側 90%信頼区間の上限（又は片側 95%信頼区間の上限）がすべて 10 msec を下回った。時間を一致させた QTc 間隔における治療間差の平均（推定値）の最大値に対する両側 90%信頼区間の上限は 0.29 msec であった。治療間差の平均（推定値）の範囲は、-6.56 msec～-3.16 msec であった（表 2.7.2.4-1 及び図 2.7.2.4-1 参照）。

表 2.7.2.4-1 ベースラインで調整した QTc 間隔の治療間差（セマグルチド 1.5 mg－プラセボ）の推定値（3652 試験）

	Estimate	90% CI	p-value
Treatment difference, sema 1.5 mg - placebo			
0 hour	-3.16	[-6.62 ; 0.29]	<.0001
12 hours	-3.38	[-7.03 ; 0.26]	<.0001
18 hours	-5.15	[-8.84 ; -1.45]	<.0001
24 hours	-4.80	[-8.33 ; -1.28]	<.0001
25 hours	-4.26	[-7.75 ; -0.77]	<.0001
26 hours	-5.81	[-9.16 ; -2.45]	<.0001
27 hours	-5.29	[-8.75 ; -1.83]	<.0001
30 hours	-3.88	[-7.14 ; -0.63]	<.0001
36 hours	-5.89	[-9.50 ; -2.28]	<.0001
42 hours	-6.56	[-10.14 ; -2.98]	<.0001
48 hours	-5.13	[-8.27 ; -1.99]	<.0001

Note: The p-value is for the one-sided test of a mean difference greater than 10 msec.

Abbreviations: N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval

セマグルチド 1.5 mg のデータから得られた結果と同様に、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg でも QTc 間隔の延長はみられなかった。プラセボと比較した QTc 間隔の治療間差の平均（推定値）の範囲は、0.5 mg で -9.61 msec（90%信頼区間：-12.96; -6.25）～-4.50 msec（90%信頼区間：-8.00; -1.01）、1.0 mg

で-9.04 msec (90%信頼区間: -12.64; -5.44) ~ -2.33 msec (90%信頼区間: -5.96; 1.31) であった。QTc 間隔の治療間差の平均 (推定値) は、3 つすべての用量において同様であり、用量及び時間に依存しないことが示唆された。詳細については [図 2.7.2.4-1](#) 及び 3652 試験 (Module 5.3.4.1), Section 11.2.2.2 を参照のこと。

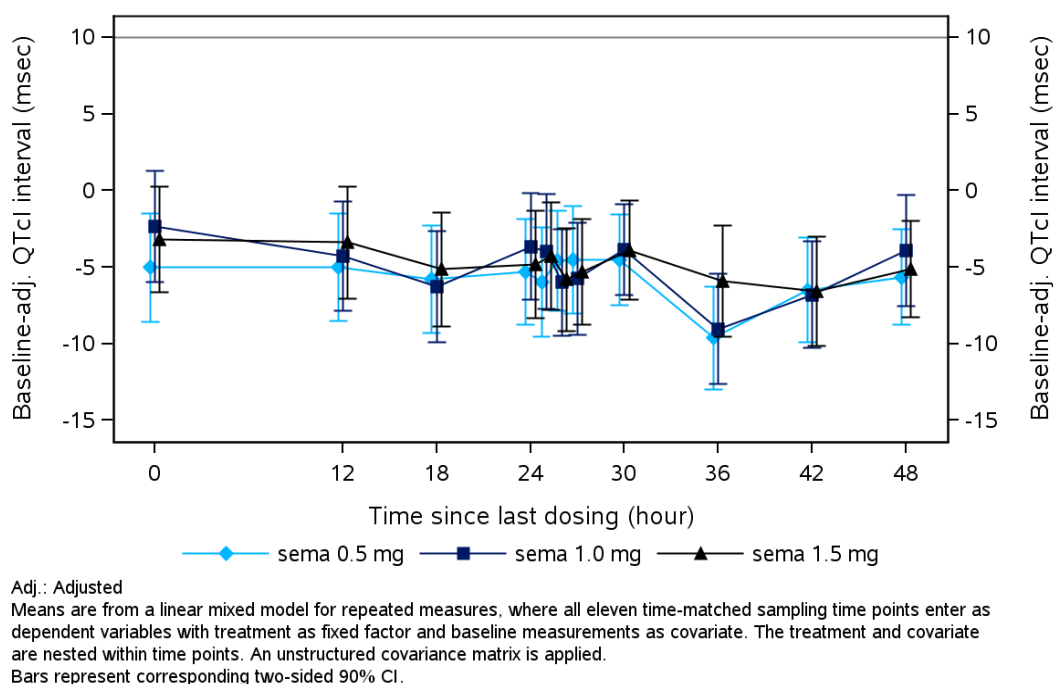


図 2.7.2.4-1 ベースラインで調整した QTc 間隔の治療間差 (セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg - プラセボ) の推定値 (3652 試験)

QTc 間隔に加え、3 用量の定常状態において投与後 48 時間までに記録した Fridericia 法で補正した QT 間隔 (QTcF)、Bazett 法で補正した QT 間隔 (QTcB) 及び線形回帰補正した QT 間隔 (QTcL) の評価も行った。詳細については 3652 試験 (Module 5.3.4.1), EOT Tables 14.2.2~14.2.13 を参照のこと。

QTc 間隔での結果と同様に、3 ついずれの用量の投与後でも QTcL 及び QTcF の延長はみられなかった。しかし、すべての用量において QTcB の延長がみられた。つまり、11 の測定時点の治療間差の平均 (推定値) のうち 1 つ以上の時点で両側 90%信頼区間の上限が 10 msec を上回った。心拍数が増加すると Bazett の補正が QT 間隔を過大に補正してしまうこと⁴⁸、また GLP-1 のクラス効果として心拍数の増加がみられることはよく知られた所見であり、セマグルチドでそれが起こったこと ([図 2.7.2.4-3](#) 参照) を考慮すると、この結果は予想の範囲内であり、臨床的な問題ではないと評価した。詳細については 3652 試験 (Module 5.3.4.1), Section 11.2.2.3 参照のこと。

セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の定常状態でのベースライン及びプラセボで調整した QTc 間隔、ならびに対応する血漿中セマグルチド濃度について、曝露量 - 反応関係を評価した ([図 2.7.2.4-2](#)

参照)。セマグルチド濃度と QTc 間隔との間に関連性は認められず、傾きの推定値は 0.43 (95%信頼区間：-0.03; 0.89) であった。詳細については 3652 試験 (Module 5.3.4.1) , Section 11.2.2.7 を参照のこと。

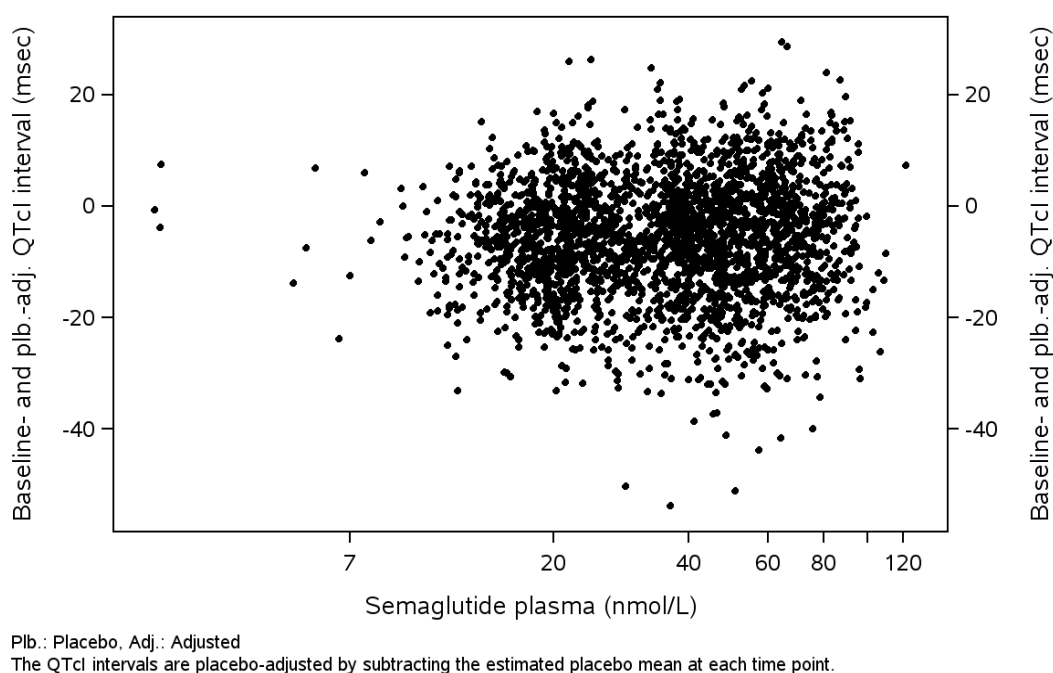
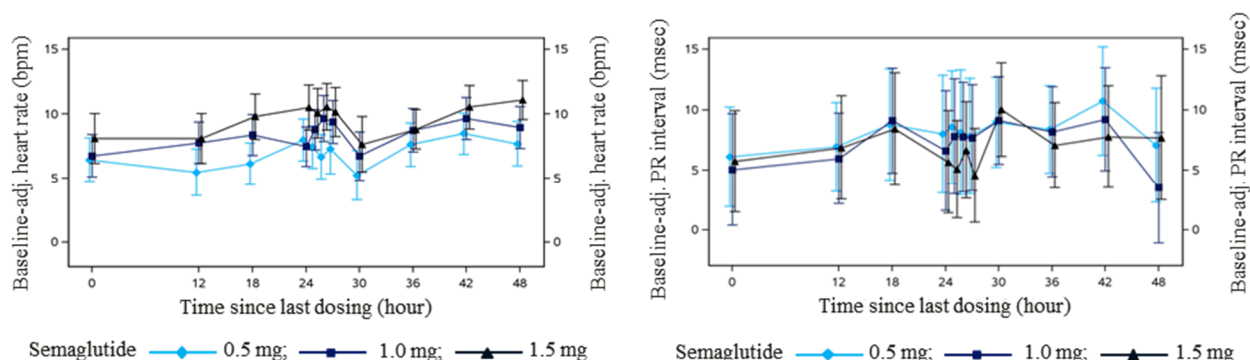


図 2.7.2.4-2 QTc 間隔及び血漿中セマグルチド濃度 - 散布図 - (3652 試験)

投与後 48 時間までの記録時点のベースラインで調整した心拍数及び PR 間隔における治療間差 (セマグルチド - プラセボ) の平均 (推定値) を [図 2.7.2.4-3](#) に示す。セマグルチドのすべての用量で心拍数が増加した。心拍数における治療間差の推定値は用量依存的であると考えられた。ベースラインで調整した心拍数における治療間差の平均 (推定値) を以下に示す [3652 試験 (Module 5.3.4.1) , EOT Tables 14.2.17-19 参照]。

- 0.5 mg: 5.25 拍/分 (90%信頼区間：3.32; 7.18) ～8.48 拍/分 (90%信頼区間：6.87; 10.09)
- 1.0 mg: 6.74 拍/分 (90%信頼区間：4.87; 8.62) ～9.66 拍/分 (90%信頼区間：8.04; 11.29)
- 1.5 mg: 7.66 拍/分 (90%信頼区間：5.52; 9.80) ～11.10 拍/分 (90%信頼区間：9.58; 12.62)



Notes: Means are from a linear mixed model for repeated measures, where all eleven time-matched sampling time points enter as dependent variables with treatment as fixed factor and baseline measurements as covariate. The treatment and covariate are nested with time points. An unstructured covariance matrix is applied. Bars represent corresponding two-sided 90% CI.

Abbreviations: adj.: adjusted; bpm: beats/min; CI: confidence interval

図 2.7.2.4-3 ベースラインで調整した心拍数（左）及び PR 間隔（右）の治療間差（セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg - プラセボ）の推定値（3652 試験）

セマグルチドのすべての用量で PR 間隔が延長した。用量依存性及び時間依存性は示されなかった。ベースラインで調整した PR 間隔における治療間差（セマグルチド - プラセボ）の平均（推定値）を以下に示す〔3652 試験（Module 5.3.4.1）, EOT Tables 14.2.20-22 参照〕。

- 0.5 mg : 6.11 msec (90%信頼区間 : 1.98; 10.23) ~ 10.72 msec (90%信頼区間 : 6.25; 15.20)
- 1.0 mg : 3.53 msec (90%信頼区間 : -1.08; 8.15) ~ 9.22 msec (90%信頼区間 : 4.96; 13.47)
- 1.5 mg : 4.56 msec (90%信頼区間 : 0.65; 8.46) ~ 10.02 msec (90%信頼区間 : 6.15; 13.89)

当該試験の安全性の評価に関して、セマグルチド 1.5 mg までの各用量の皮下投与に関連した安全性上の懸念点は認められなかった。安全性の評価の詳細及び心電図パラメータに対するセマグルチドの影響については、Module 2.7.4.2.5.6 参照のこと。

2.7.2.4.2 免疫原性

週 1 回皮下投与のセマグルチドを開発する際に用いられた免疫原性プログラムに関する記載（免疫原性リスクファクター、測定法、解析方法及び臨床試験における免疫原性に関するデータを含む）は Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) を参照のこと。主な所見の要約を以下に示す。

概して、セマグルチドの免疫原性は低く、ヒトアミノ酸配列由来の他の GLP-1 アナログと一致している。

抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者の割合は、投与開始後のいずれの時点においても低く（1 ~ 2%）、試験終了時に、中和作用のある抗セマグルチド抗体又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗セマグルチド抗体を産生した被験者は認められなかった。抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者の大部分において、抗体産生は一過性なものであった。

抗セマグルチド抗体陽性であった少数の被験者から得られたデータに基づき、抗セマグルチド抗体の産生は血漿中セマグルチド濃度に大きな影響を及ぼすことはないと考えられた。

抗セマグルチド抗体の産生は、セマグルチドの有効性（HbA1cの低下）に影響を及ぼさなかった。

セマグルチドの臨床開発プログラムを通して、発現した有害事象の頻度及び種類に基づく全般的な安全性プロファイルは、抗セマグルチド抗体を産生した被験者及び抗体を産生しなかった被験者で同様であった。

結論として、セマグルチド投与後の抗セマグルチド抗体の産生は低頻度（1～2%）であり、これらの反応はいずれも一過性であり薬物動態、有効性及び安全性に関するパラメータに影響を及ぼすものではないと考えられた。そのため、抗セマグルチド抗体を産生した被験者においてもベネフィット・リスクの割合は変わらないと考えられる。

参考文献

- ¹ DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787-835, ix
- ² 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.
- ³ 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53, Erratum 1999; 354: 602.
- ⁴ The Diabetes Control and Complications trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
- ⁵ 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):854-65.
- ⁶ 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>
- ⁷ Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345(11):790-7.
- ⁸ 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
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂; 2016.
- ¹¹ Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Nov 7;12:164.
- ¹² Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke.* 2010;41:203–209.
- ¹³ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care.* 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.
- ¹⁴ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
- ¹⁵ 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.

- ¹⁶ Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- ¹⁷ Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913.
- ¹⁸ Hojberg PV, Vilsboll T, Rabol R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulintropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(2):199-207.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2456-63.
- ²² Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
- ²³ Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem.* 2005;92(4):798-806.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58(4):975-83.
- ²⁶ Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2013;10(4):353-60.
- ²⁷ Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016.
- ²⁸ Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
- ²⁹ Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71..

- [30](#) Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30(10):1160-71.
- [31](#) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900-8.
- [32](#) Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med*. 2016;8(341):341ra76.
- [33](#) 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.
- [34](#) Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32(7):1224-30.
- [35](#) 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.
- [36](#) 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.
- [37](#) 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.
- [38](#) 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.
- [39](#) FDA Guidance for Industry - Drug Interaction Studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance. 2012.
- [40](#) EMA – Guideline on the Investigation of Drug Interactions. London, 2012. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2012.
- [41](#) EMA, (CHMP) Cfmpfh. Draft Guideline on on the Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1). 2010.

- [42](#) 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.
- [43](#) 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). 6/23/2004 2004.
- [44](#) FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 2003.
- [45](#) EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.
- [46](#) FDA Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. October 2005.
- [47](#) CHMP/ICH/2/04 Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and pro arrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. November 2005.
- [48](#) ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, 12 May 2005.
- [49](#) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- [50](#) Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. *Pharm Stat*. 2011;10(1):14-26.
- [51](#) Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*. 2006;49(3):452-8.
- [52](#) Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig Dis Sci*. 2001;46(10):2256-62.
- [53](#) Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. *Journal of Gastroenterology*. 1998;33(6):785-91.
- [54](#) 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.
- [55](#) 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.
- [56](#) 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.

- [57](#) Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(1):38-48.
- [58](#) Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. *Eur J Clin Nutr*. 2015;10.
- [59](#) Finlayson G, King N, Blundell J. The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. *Appetite*. 2008;50(1):120-7.
- [60](#) Griffioen-Roose S, Mars M, Finlayson G, Blundell JE, de Graaf C. The effect of within-meal protein content and taste on subsequent food choice and satiety. *Br J Nutr*. 2011;106(5):779-88.
- [61](#) Verschoor E, Finlayson G, Blundell J, Markus CR, King NA. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. *Br J Nutr*. 2010;104(4):595-602.
- [62](#) Finlayson G, Arlotti A, Dalton M, King N, Blundell JE. Implicit wanting and explicit liking are markers for trait binge eating. A susceptible phenotype for overeating. *Appetite*. 2011;57(3):722-8.
- [63](#) Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes*. 1992;41(3):368-77.
- [64](#) Hovorka R, Soons PA, Young MA. ISEC: a program to calculate insulin secretion. *Comput Methods Programs Biomed*. 1996;50(3):253-64.
- [65](#) McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(9):690-705.
- [66](#) Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia*. 1993;36(8):771-7.
- [67](#) Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2277-81.
- [68](#) Wechsler D. Manual of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. New York: The Psychological Corporation Ltd. 1981 1981.
- [69](#) Wilkinson RT, Houghton D. Portable 4-Choice Reaction-Time Test with Magnetic-Tape Memory. *Behavior Research Methods & Instrumentation*. 1975;7(5):441-6.
- [70](#) 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.

- [71](#) Ahluwalia RV, Jiten. Safety and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* Br J Diabetes Vasc Dis. 2012;12:6-16.
- [72](#) 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.
- [73](#) 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.

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.2.5. 付録

1.個々の臨床薬理試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
略語及び定義一覧.....	3
国別コード一覧.....	5
2.7.2.5.1.1 ヒト生体試料を用いた各 <i>in vitro</i> 試験の要約.....	6
2.7.2.5.1.2 個々の臨床薬理試験の要約.....	14

略語及び定義一覧

AE	: adverse event (有害事象)
AUC	: area under the curve (濃度 - 時間推移曲線下面積)
BSA	: bovine serum albumin (ウシ血清アルブミン)
C _{max}	: maximum concentration (最高血中濃度)
CI	: confidence interval (信頼区間)
CL/F	: clearance following s.c. administration (皮下投与後のクリアランス)
CYP	: cytochrome P450 (チトクロム P450)
DMSO	: dimethyl sulfoxide (ジメチル・スルホキシド)
ECG	: Electrocardiogram (心電図)
EDTA	: ethylenediaminetetraacetic acid (エチレンジアミン四酢酸)
ESRD	: end-stage renal disease (末期腎疾患)
ETD	: estimated treatment difference (治療間の差の推定値)
ETR	: estimated treatment ratio (治療間の比の推定値)
F	: Female (女性)
F _{rel}	: relative bioavailability (相対的バイオベイラビリティ)
f _u	: percentage fraction unbound (非結合画分率)
FAS	: full analysis set (最大の解析対象集団)
GLP-1	: glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HAS	: human serum albumin (ヒト血清アルブミン)
HPLC	: high performance liquid chromatography (高性能液体クロマトグラフィー)
ISR	: insulin secretion rate (インスリン分泌速度)
i.v.	: intravenous (静脈内の)
IVGTT	: intravenous glucose tolerance test (静脈内ブドウ糖負荷試験)
KD	: dissociation constant (解離定数)
λ _z	: terminal rate constant (消失速度定数)
M	: male (男性)
M 5.X.X.X	: Module 5.X.X.X (e.g. Module 5.3.3.1) (Module 5.X.X.X (例: Module 5.3.3.1))
m/z	: mass-charge ratio (質量電荷比)
NADPH	: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (ニコチン・アミドアデニンジヌクレオチドリン酸)
OATP	: organic anion-transporting polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)
PK	: pharmacokinetic (薬物動態)
PR	: interval in the ECG; from the start of the P-wave to the start of the QRS complex (心電図の間隔; P波のはじまりからQRS波のはじまりまでの時間)
QT	: time between the start of the Q wave and the end of the T wave (心電図のQ波のはじまりからT波のおわりまでの時間)
QTc	: QT interval corrected for rate (脈拍数で補正されたQT間隔)
RNA	: ribonucleic acid (リボ核酸)
s.c.	: subcutaneous (皮下投与)
SAE	: serious adverse event (重篤な有害事象)
SD	: standard deviation (標準偏差)
T2D	: type 2 diabetes (2型糖尿病)

$t_{1/2}$	:	terminal elimination half-life (終末相消失半減期)
$t_{\max}$	:	time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
V_z/F	:	volume of distribution based on terminal phase following s.c. administration (皮下投与後の終末相における分布容積)

国別コード一覧

AT	Austria
DE	Germany
GB	United Kingdom
JP	Japan
NL	The Netherlands
PL	Poland
SK	Slovakia
US	United States

Report Location: Study NN215026 (M 5.3.2.2)

Results	Transporter	Test system	Substrate	Semaglutide conc. evaluated (μM)	Percent of control at highest concentration evaluated (%)		IC ₅₀ (μM)
					Without BSA	With BSA	
	P-gp	Caco-2	Digoxin	0.6, 6	113	118	NA
	BCRP	MDCKII	Prazosin	0.6, 6	89.0	95.3	NA
	OATP1B1	HEK293	Estradiol glucuronide	0.5, 5	55.8	107	NA
				0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 10	39.9	56.4 ^a	3.50
	OATP1B3	HEK293	Estradiol glucuronide	0.5, 5	32.7	78.4	NA
				0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 10	28.3	57.1 ^a	2.95
	OAT1	HEK293	<i>p</i> -Aminohippurate	0.05, 0.5	81.8	62.7 ^b	NA
	OAT3	HEK293	Estrone sulfate	0.05, 0.5	91.5	151 ^b	NA
	OCT2	HEK293	Metformin	0.05, 0.5	95.9	99.3	NA

^bUptake was low in the presence of BSA, possibly due to binding of the probe substrate to BSA. Inhibition evaluated only in incubations without BSA.
NA=Not applicable

NN206642: *In vitro* cross species metabolism of [³H]Tyr-semaglutide in hepatocytes**Report Location:** Study NN206642 (M 5.3.2.2)

Species/strain:	Hepatocytes: Rat / Wistar Monkey / Cynomolgus Human / Caucasian		
Dose:	10 nM and 1000 nM (37 kBq/mL)		
Analyte	[³ H]Tyr-semaglutide		
Assay:	Liquid Chromatography; Radiochemical detection		
Sampling time:	4 and 24 hours		
Species	Rat	Monkey	Human
Time (h)	4 and 24	4 and 24	4 and 24
Concentrations (nM)	10 and 1000	10 and 1000	10 and 1000
Compounds			
(% of total concentration)^a			
Parent	>99	100	100
H1	<1	ND	ND

^aBased on total peak areas in HPLC radiochromatograms following subtraction of control values.

ND = not detected

Additional Information: High metabolic stability was observed at both tested concentrations. In human and monkey incubations no metabolites could be detected and in the rat hepatocyte incubations one peak was detected at a very low level.

214064: *In vitro* cross species metabolism of [³H]Oct-semaglutide in hepatocytes**Report Location:** Study NN214064 (M 5.3.2.2)

Species/strain:	Cryopreserved pooled hepatocytes: Sprague Dawley rat, male Cynomolgus monkey, male human, mixed gender			
Dose:	10 nM (0.011 MBq/mL) and 1000 nM (0.067 MBq/mL))			
Analyte:	[³ H]Oct-semaglutide			
Assay:	Liquid Chromatography; Radiochemical detection			
Sampling time:	4 hours			
		1000 nM^c		
Peak/Region	Retention time interval (min)	Rat	Monkey	Human
H1^a	3.53	+	ND	ND
H2	34.67	+	ND	ND
H3	35.60-35.73	+	ND	+
H4	36.07	+	ND	ND
H5	37.20	+	ND	ND
H6	38.07	+	ND	+
H7	39.27	+	ND	ND
H8^b	39.93	+	+	+
semaglutide (H9)	41.20-41.27	+	+	+
H10	43.07	+	ND	ND

ND = not detected

^aexpected to be tritiated water^bimpurity, not of metabolic origin^cno metabolites were observed in the 10 nM incubations

208380/213228: *In vitro* plasma protein binding**Report Location:** Study NN208380 (M 5.3.2.1), Study NN213228 (M 5.3.2.1)

Species/strain:	CD-1 mice, Wistar rats, Sprague Dawley rats, New Zealand White rabbit, Göttingen minipigs, Cynomolgus monkeys and humans
Analyte:	Semaglutide
Test system:	Pooled EDTA plasma from at least five male and five female and human serum albumn (HSA)
Method.	SPR technology, using a Biacore T100 instrument, was used to investigate binding between semaglutide and plasma proteins. Flow cells of CM5 sensor chips were immobilised with semaglutide. Plasma was passed over the flow cells in nine dilutions in the range of 0.01%-10%. Binding assays were run at 37°C. A kinetic analysis based on the 1:1 binding model was performed to determine the dissociation constant, K_D , and percentage fraction unbound (f_u) of semaglutide in each pool of plasma

	Study No. 208380				Study No. 213228			
Species	Sex	% f_u Mean $\pm$SD		Plasma albumin K_D (μM)	Sex	% f_u Mean $\pm$SD		Plasma albumin K_D (μM)
Mouse (CD-1)	M	0.56	$\pm$ 0.23	2.21 $\pm$ 0.93	M/F	0.28	$\pm$ 0.05	1.07 $\pm$ 0.19
	F	0.36	$\pm$ 0.16	1.36 $\pm$ 0.60	-	-	- -	- - -
Rat (Wistar)	M	0.65	$\pm$ 0.23	2.86 $\pm$ 1.03	-	-	- -	- - -
	F	0.60	$\pm$ 0.16	2.77 $\pm$ 0.77	-	-	- -	- - -
Rat (Sprague Dawley)	M	0.59	$\pm$ 0.25	2.42 $\pm$ 1.05	M/F	0.19	$\pm$ 0.04	0.80 $\pm$ 0.14
	F	0.67	$\pm$ 0.12	3.14 $\pm$ 0.55	-	-	- -	- - -
Rabbit (NZ White)	F	0.036	$\pm$ 0.011	0.14 $\pm$ 0.05	F	0.07	$\pm$ 0.01	0.27 $\pm$ 0.05
Minipig (Göttingen)	F	0.22	$\pm$ 0.19	1.37 $\pm$ 1.19	-	-	- -	- - -
Monkey (cynomolgus)	M	0.19	$\pm$ 0.05	0.94 $\pm$ 0.26	M/F	0.46	$\pm$ 0.09	2.19 $\pm$ 0.45
	F	0.10	$\pm$ 0.02	0.49 $\pm$ 0.08	-	-	- -	- - -
Human	M	0.18	$\pm$ 0.05	1.06 $\pm$ 0.30	M/F	0.36	$\pm$ 0.05	2.10 $\pm$ 0.31
	F	0.19	$\pm$ 0.04	1.08 $\pm$ 0.21	-	-	- -	- - -
HSA	-	-	- -	- - -	-	0.17	$\pm$ 0.02	1.09 $\pm$ 0.10
HSA (fatty acid free)	-	-	- -	- - -	-	0.04	$\pm$ 0.002	0.27 $\pm$ 0.02

Additional Information: In general the plasma protein binding was comparable between species and the observed difference between the assays was 2-3 fold. The f_u was < 1% for all species investigated

214379: Metabolite ID on samples collected from trial NN9535-3789**Report Location:** Study NN214379 (M 5.3.2.3)

Gender:	Males						
Formulations:	Described in trial NN9535-3789						
Method of Administration:	Subcutaneous						
Dose:	0.5 mg and 450 µCi per subject of [³ H]Oct-semaglutide						
Sampling times:	Plasma and urine collected 96 and 192-216 h post dose, respectively						
Assays/Methods:	Analysis of HPLC fractions of biological samples with UPLC-MS and UPLC-RAM, and processing of mass spectrometry data with MassLynx v4.1 SCN851 software for calculation of the mono isotopic molecular weights						
Biological sample	Biological components	Mass of ion ^a (g/mol)	Type of ion ^b	Mass of neutral molecule ^c (g/mol)	Chemical formula	Mass of chemical formula (g/mol)	Mass Accuracy ^d (ppm)
Plasma	Semaglutide (P4)	4112.1328	[M+H] ⁺	4111.1255	C ₁₈₇ H ₂₉₁ N ₄₅ O ₅₉	4111.1154	2.5
		4165.0454	[M-2H ⁺ +Fe ³⁺] ⁺	4111.1251			2.4
	P3B	2716.5317	[M+H] ⁺	2715.5244	C ₁₂₆ H ₂₀₆ N ₃₀ O ₃₆	2715.5211	1.2
		2769.4463	[M-2H ⁺ +Fe ³⁺] ⁺	2715.5260			1.8
	P3C-I	4112.1187	[M+H] ⁺	4111.1114	C ₁₈₇ H ₂₉₁ N ₄₅ O ₅₉	4111.1154	-1.0
	P3C-II	4112.1167	[M+H] ⁺	4111.1094			-1.5
	P3C-III	4112.1250	[M+H] ⁺	4111.1177			0.6
		4165.0259	[M-2H ⁺ +Fe ³⁺] ⁺	4111.1056			-2.4
Urine	Semaglutide (U22)	4112.1191	[M+H] ⁺	4111.1118	C ₁₈₇ H ₂₉₁ N ₄₅ O ₅₉	4111.1154	-0.9
		4165.0273	[M-2H ⁺ +Fe ³⁺] ⁺	4111.1070			-2.0
	U6	666.3265	[M+H] ⁺	665.3192	C ₂₇ H ₄₇ N ₅ O ₁₄	665.3120	10.8
	U7	694.3484	[M+H] ⁺	693.3411	C ₂₉ H ₅₁ N ₅ O ₁₄	693.3432	-3.0

^aMonoisotopic masses of ions from UPLC-MS-peaks with matching retention times to UPLC-RAM-peaks (peaks in radiochromatography)^bThe monoisotopic masses of H⁺ (1.0073) and Fe³⁺ (55.9349 g/mol) were used in the calculation of M^cObtained monoisotopic mass in neutral state (M) = m/z value x charge - mass of H⁺ or [Fe³⁺ - 2H⁺]^dMass accuracy = [(matched mass- M)/matched mass] x 1x10⁶

215514: Structure characterisation following in vitro incubation with human neutral endopeptidase 24.11 (NEP)**Report Location:** Study NN215514 (M 5.3.2.3)

Species:				Human																																							
Test System:				Neutral endopeptidase 24.11 (NEP or Neprilysin)																																							
Concentrations and buffer:				5 µM semaglutide and 25 µg/mL NEP in 40 mM potassium phosphate, pH 7.2																																							
Assays/Methods:				Incubation with NEP (6 and 24h) and analysis with UPLC-MS and processing of mass spectrometry data with GPMaw v9.51 software for matching of molecular masses (<i>m/z</i> values) to masses of proteolytic products from semaglutide																																							
Time (h)	Observed <i>m/z</i> value ^b	Type of ion ^a	Obtained mass (g/mol)	Matched mass (g/mol)	Mass accuracy (ppm)	Peptide sequences of formed metabolites																																					
						7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37							
6	1158.5759	[M+3H] ³⁺	3472.7058	3472.7178	3.5	H	X	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	A	*K	E	F	I	A	W													
6	986.1599	[M+3H] ³⁺	2955.4578	2955.4489	-3.0	H	X	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	A	*K	E																	
6	960.5378	[M+3H] ³⁺	2878.5915	2878.5844	-2.5													Y	L	E	G	Q	A	A	*K	E	F	I	A	W	L	V	R	G	R	G							
6	906.1758	[M+3H] ³⁺	2715.5055	2715.5211	5.7														L	E	G	Q	A	A	*K	E	F	I	A	W	L	V	R	G	R	G							
24	936.0005	[M+2H] ²⁺	1869.9864	1869.9863	-0.1													Y	L	E	G	Q	A	A	*K	E	F																
24	862.4724	[M+2H] ²⁺	1722.9302	1722.9179	-7.1													Y	L	E	G	Q	A	A	*K	E																	
24	^B 854.4684	[M+2H] ²⁺	1706.9222	1706.9230	0.5															E	G	Q	A	A	*K	E	F	I															
																			L	E	G	Q	A	A	*K	E	F																
24	780.9377	[M+2H] ²⁺	1559.8608	1559.8546	-4.0														L	E	G	Q	A	A	*K	E																	
24	^B 1318.7419	[M+H] ⁺	1317.7346	1317.7279	-5.1															E	G	Q	A	A	*K	E																	
																					G	Q	A	A	*K	E																	
24	1133.6533	[M+H] ⁺	1132.6460	1132.6479	1.7																		A	A	*K	E																	
24	1209.6895	[M+H] ⁺	1208.6822	1208.6792	-2.5																			A	*K	E	F																
24	1138.6545	[M+H] ⁺	1137.6472	1137.6421	-4.5																				*K	E	F																
24	1062.616	[M+H] ⁺	1061.6087	1061.6108	2.0																			A	*K	E																	
24	991.5803	[M+H] ⁺	990.5730	990.5736	0.6																				*K	E																	
24	933.5721	[M+H] ⁺	932.5648	932.5682	3.6																			A	*K																		
24	665.3356	[M+H] ⁺	664.3283	664.3221	-9.3																					E	F	I	A	W													
24	536.2881	[M+H] ⁺	535.2808	535.2795	-2.4																						F	I	A	W													
Conclusion: At 6 h, the metabolites characterised were products from one proteolytic cleavage at one of the following sites: Ser ¹⁸ -Tyr ¹⁹ , Tyr ¹⁹ -Leu ²⁰ , Glu ²⁷ -Phe ²⁸ and Trp ³¹ -Leu ³² . At 24 h, the metabolites characterised was smaller products with molecular masses in the range 500-2000 g/mol, and were products from more extensive degradation																																											

Conclusion: At 6 h, the metabolites characterised were products from one proteolytic cleavage at one of the following sites: Ser¹⁸-Tyr¹⁹, Tyr¹⁹-Leu²⁰, Glu²⁷-Phe²⁸ and Trp³¹-Leu³². At 24 h, the metabolites characterised were smaller products with molecular masses in the range 500-2000 g/mol, and were products from more extensive degradation

^aThe most abundant ions in the MS spectra, ^b*m/z* values with two matching peptide sequences

*K = Lys²⁶ with intact side chain and X = Aib,

2.7.2.5.1.2 個々の臨床薬理試験の要約

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
1820 ^a M 5.3.3.1 DE	Single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-escalation trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics and to explore the effect of appetite sensations, energy intake and diuresis of semaglutide in healthy male subjects Primary endpoints: Adverse events, clinical laboratory tests (haematology, biochemistry, lipid and coagulation parameters and urinalysis), physical examination, vital signs, ECGs and maximum tolerated dose	Healthy 56 (56/0) (42 semaglutide, 14 placebo)	Semaglutide: Six single s.c. doses of 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 15 and 20 µg/kg	• No clinically relevant safety signals were identified with this trial and tolerability of semaglutide (NNC 0113 0217) was acceptable at doses up to the maximum tolerated dose of 15 µg/kg body weight. No serious adverse events were reported. • There were 57 TEAEs experienced by approximately half of all subjects, the most common of which were nausea, dyspepsia, vomiting, headache and decreased appetite. • The demonstrated PK properties were compatible with once-weekly dosing of semaglutide. In healthy subjects, the harmonic mean elimination half-life of semaglutide was approximately 5 days for the 5 µg/kg dose and between 6½ and 7 days for the 10, 15 and 20 µg/kg dose. • Although no dose proportionality for AUC_{0-48h}, AUC_{0-168h}, AUC_{0-∞} and C_{max} was demonstrated over the entire dose interval 0.625-20 µg/kg, dose-proportionality was shown for these endpoints for 10, 15 and 20 µg/kg doses in an exploratory analysis. • Effects on fasting plasma glucose and insulin were observed 1 day after dosing. • Mean energy intake at a dinner meal both 1 and 7 days after dosing was notably decreased for the 10, 15 and 20 µg/kg dose groups compared to baseline; energy intake 1 day after dosing was likely confounded by nausea. • Hunger and prospective food consumption were generally reduced for the 10, 15 and 20 µg/kg groups compared with placebo 1 day after dosing, and fullness and satiety were generally increased. No treatment effect on these appetite ratings 7 days after dosing was apparent. • No dose-related increase in diuresis was observed during the trial.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3616 M 5.3.3.3 US	Multi-centre, open-label, parallel-group trial to investigate pharmacokinetics, safety and tolerability of semaglutide in subjects with normal renal function and in subjects with impaired renal function Primary endpoints: AUC_{0-∞} of semaglutide Stage 1: Comparison between subjects with normal renal function and subjects with severe renal impairment Stage 2: Comparison between subjects with normal renal function and subjects with mild renal impairment and between subjects with normal renal function and subjects with moderate renal impairment	Total: 56^b (34/22); Healthy: 14 (9/5); Subjects with renal impairment: Mild: 11 (6/5); Moderate: 11 (6/5) Severe: 10 (6/4) ESRD: 10 (7/3)	Semaglutide: single s.c. dose of 0.5 mg	Following dosing with a single dose of 0.5 mg semaglutide: • The pre-specified ‘no effect’ criterion ([0.70; 1.43]_{95%CI}) was met for all renal impairment groups, except for the severe renal impairment group, as compared to the group with normal renal function. The AUC_{0-∞} for the group with severe renal impairment was approximately 22% higher than for the group with normal renal function. • A sensitivity analysis, adjusting for age, sex and body weight, demonstrated that each of the 95%CI for the ratio of AUC_{0-∞} between each renal impairment group, including the severe renal impairment group, and the group with normal renal function was contained within the ‘no effect’ boundary. • No clinically relevant relationship was found between creatinine clearance (CL_{CR}) and either exposure (AUC_{0-∞}) or maximum concentration (C_{max}). • The unbound fraction for semaglutide was low across the renal impairment groups and for those with normal renal function. • Semaglutide was well tolerated in all renal groups and no safety concerns were raised. • Based on these results, a dose adjustment of semaglutide may not be warranted in subjects with renal impairment.
3633^a M 5.3.3.3 GB	Single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects Primary endpoint: Adverse events	Healthy: 84 (84/0); Caucasian: 42 (42/0) (32 semaglutide, 10 placebo) Japanese: 42 (42/0) (32 semaglutide, 10 placebo)	Semaglutide: single s.c. doses of 0.1, 0.2 and 0.4 mg; multiple s.c. doses of 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 and 1.2 mg.	• No safety issues were identified in this trial, and the safety and tolerability profile appeared similar between Caucasian and Japanese subjects. • No deaths, medical events of special interest or severe adverse events were reported. • No differences in pharmacokinetic properties between Caucasian and Japanese subjects. • Similar treatment effects on determinants of glycaemic control (glucose, insulin, glucagon) and on body weight in Caucasian and Japanese subjects. • Results from this trial do not support differential dosing in Japanese and Caucasian subjects in future clinical trials.
3634 M 5.3.3.3 JP	Single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects	Healthy: 44 (44/0); Caucasian: 22 (16 semaglutide, 6 placebo); Japanese: 22	Semaglutide: single s.c. doses of 0.25 mg; multiple s.c. doses of 0.5 and 1.0 mg	• The exposure of semaglutide at steady state (AUC_{0-168h}) was comparable between Japanese and Caucasian subjects in both dose groups. The estimated race ratios (Japanese/Caucasian) were: 0.5 mg semaglutide 1.06 [0.92; 1.23]_{95%CI}; 1.0 mg semaglutide 0.99 [0.85; 1.16]_{95%CI}. • C_{max,sema,SS} was comparable between Japanese and Caucasian subjects in both

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
	Primary endpoint: AUC _{0–168h} , area under the plasma semaglutide concentration–time curve during a dosing interval (0–168 hours) at steady state	(16 semaglutide, 6 placebo)		dose groups. • There was an expected dose-dependent increase in AUC_{0–168h} for both race groups. The estimated treatment ratios (1.0 mg/0.5 mg) were: Japanese: 2.08 [1.80; 2.40]_{95%CI} Caucasian: 2.22 [1.89; 2.60]_{95%CI}. • A dose-dependent weight loss was shown for semaglutide at steady state for both Japanese and Caucasian subjects. • No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide. The overall safety profile was comparable between Japanese and Caucasian subjects.
3635 M 5.3.4.2 DE	Single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, parallel-group trial to investigate the pharmacodynamics, pharmacokinetics, effect on β -cell function, as well as safety, and tolerability of semaglutide in subjects with T2D	T2D: 75 (51/24) (37 semaglutide, 38 placebo) Healthy: 12 (8/4) (no treatment)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 1.0 mg	• Insulin secretion in both the first and the second insulin secretion phase was increased in subjects with T2D treated with semaglutide as compared to placebo as measured by the IVGTT: AUC_{0–10min}; ETR [95% CI]: 3.02 [2.53; 3.60]; AUC_{10–120min}; ETR [95% CI]: 2.10 [1.86; 2.37]. • Semaglutide increased the maximal insulin secretory capacity as compared to placebo as measured by the arginine stimulation test • Semaglutide reduced postprandial glucose and glucagon, and increased C-peptide as compared to placebo in the 24-hour profiles • β-cell responsiveness was increased after treatment with semaglutide compared to placebo, and at end-of-treatment it closely resembled that of healthy subjects as measured by the graded glucose infusion test • Semaglutide PK profiles were as expected • No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3651 M 5.3.3.3 PL SK	Multi-centre, open-label, parallel-group trial to investigate pharmacokinetics, safety and tolerability of semaglutide in subjects with impaired hepatic function compared to subjects with normal hepatic function Primary endpoint: AUC_{0-∞}, area under the semaglutide plasma concentration-time curve from time 0 to infinity after a single dose of semaglutide	Total: 44 (21/23); Healthy: 19 (9/10) Subjects with hepatic impairment: Mild: 8 (5/3) Moderate: 10 (2/8) Severe: 7 (5/2)	Semaglutide: single s.c. doses of 0.5 mg	- Exposure of semaglutide was not affected by the hepatic impairment. The pre-specified ‘no effect’ criterion ([0.70; 1.43]_{95%CI}) was met for all hepatic impairment groups as compared to the group with normal hepatic function. The estimated ratios of mean AUC_{0-∞} in each hepatic impairment group to the group with normal hepatic function were: mild 0.95 [0.77; 1.16], moderate 1.02 [0.93; 1.12] and severe 0.97 [0.84; 1.12]. - Pharmacokinetic properties for the subjects with hepatic impairment were similar to those of the subjects with normal hepatic function. - Fraction unbound of semaglutide assessed with <i>in vitro</i> assay was less than 0.5% for all subjects. - No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide.
3652 M 5.3.4.1 DE	Single-centre, randomised, double-blind, placebo controlled, parallel-group trial with a nested cross-over design for positive control to assess effect on cardiac repolarisation, pharmacokinetics, safety and tolerability of semaglutide in healthy subjects Primary endpoint: QTcI, based on ECG recordings obtained at 11 time points 0–48 hours after the fourth dose of semaglutide/semaglutide placebo at the 1.5 mg dose level	Healthy: 166 (99/67) (83 semaglutide, 83 placebo)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 0.25, 0.50, 1.0 and 1.5 mg.	- There was no unacceptable prolongation of QTcI at steady state of semaglutide 1.5 mg. - The upper limits of the 11 two-sided 90% CIs for the estimated mean treatment differences were all below 10 msec - A shortening of the QTcI was indicated - Estimated mean treatment differences between subjects treated with semaglutide 1.5 mg and placebo in baseline-adjusted QTcI ranged from –6.56 msec [–10.14; –2.98]_{90% CI} to –3.16 msec [–6.62; 0.29]_{90% CI}. - QT assay sensitivity was established; a prolongation in cardiac repolarisation was demonstrated after administration of a positive control (moxifloxacin) compared to placebo - Heart rate was increased on all dose levels of semaglutide compared to placebo - PR interval was prolonged on all dose levels of semaglutide compared to placebo - Changes in QTcI intervals seemed independent of semaglutide concentration - The increase in semaglutide exposure (AUCs and C_{max}) with increasing dose was consistent with dose-proportionality - No new safety or tolerability findings were observed for semaglutide.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3679 ^a M 5.3.1.2 DE	Single-centre, randomised, double-blind, two-period incomplete cross-over trial to test for equivalence between s.c. injection of semaglutide with different strengths, and assess safety in healthy male subjects Primary endpoint: AUC_{0-∞}, the area under the plasma semaglutide plasma-concentration-time curve in the interval 0-∞ after investigational medicinal product administration	Healthy: 44 (44/0)	Semaglutide: single s.c. doses of 0.8 mg. Strengths: 1 mg/mL; 3 mg/mL; 10 mg/mL	- Equivalence was demonstrated for the primary endpoint AUC_{0-∞} between semaglutide 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL. The estimated ratios and the corresponding 90% CIs were: 1 mg/mL versus 3 mg/mL comparison: 1.00 (CI: [0.86; 1.16]) 1 mg/mL versus 10 mg/mL comparison: 1.00 (CI: [0.86; 1.17]) 3 mg/mL versus 10 mg/mL comparison: 1.00 (CI: [0.86; 1.16]). - Equivalence was demonstrated for C_{max} between semaglutide 1 mg/mL and 3 mg/mL and between 3 mg/mL and 10 mg/mL, but not between semaglutide 1 mg/mL and 10 mg/mL - The time to maximum concentration (t_{max}) was reached earlier with increasing strength of semaglutide, but there were no difference between semaglutide 1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL for the PK parameters: t, AUC_{last}, AUC_{%extra}, AUC_{0-29 days}, λ_z, t_{1/2}, CL/F and V_{Z/F} - F_{rel} was close to 1 for all three comparisons (semaglutide 1 mg/mL versus 3 mg/mL, 3 mg/mL versus 10 mg/mL and 1 mg/mL versus 10 mg/mL). - No safety concern was raised after a single administration of semaglutide 1 mg/mL, 3 mg/mL or 10 mg/mL
3684 M 5.3.4.2 AT	Single-centre, randomised, double-blind, placebo controlled, cross-over trial to investigate effect of semaglutide on hypoglycaemic counter-regulation, pharmacokinetics, safety and tolerability in subjects with T2D Primary endpoint: The endpoint was derived from the mean of three measurements (10, 20, and 30 minutes) at target plasma glucose clamp levels 5.5 mmol/L and nadir after 12 weeks treatment in each treatment period. Change in mean glucagon concentration during hypoglycaemia (change from target level 5.5 mmol/L to nadir [target 2.5 mmol/L])	T2D: 37 ^c (25/12)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 1.0 mg	- During hypoglycaemia, treatment with semaglutide compared with placebo in subjects with T2D did not compromise the increase in glucagon concentration: - The estimated absolute increase in mean glucagon level during hypoglycaemia (change from target level 5.5 mmol/L to nadir [target 2.5 mmol/L]) was comparable between the two treatments: ETD (semaglutide-placebo): 5.2 pg/mL [-7.7; 18.1]_{95%CI} - The estimated relative increase in mean glucagon during hypoglycaemia was 28% higher for subjects when treated with semaglutide than with placebo: ETR (semaglutide/placebo): 1.28 [1.04; 1.56]_{95%CI}. The treatment difference in the relative increase was primarily driven by a lower glucagon level at 5.5 mmol/L for subjects when treated with semaglutide than with placebo. - During hypoglycaemia, treatment with semaglutide compared with placebo in subjects with T2D: - trended to diminish the increase in concentrations of adrenaline, noradrenaline and cortisol, but did not change the increase in growth hormone concentration

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3685 M 5.3.4.1 GB	Single-centre, randomised, double-blind, placebo controlled two-period cross-over trial to investigate the effect on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying, and the pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability, of semaglutide in subjects with obesity Primary endpoint: <i>Ad libitum</i> energy intake during a lunch meal (following a standardised breakfast meal) after 12 weeks of treatment	Subjects with obesity but without T2D: 30 (20/10)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 1.0 mg	• did not compromise the plasma glucose dependent decrease in C-peptide concentration • resulted in a similar AUC_{GIR}, indicating an overall comparable counterregulation • lowered the overall hypoglycaemic symptoms score and hypoglycaemic awareness • did not affect the cognitive function • Treatment with semaglutide did not affect the ability to recover from hypoglycaemia compared with placebo treatment • Semaglutide pharmacokinetics were as expected • No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide • Mean energy intake during <i>ad libitum</i> lunch was lower for subjects when treated with semaglutide compared with placebo: -1255.5 kJ [-1707.1; -803.9]_{95% CI}. • Fasting and postprandial appetite sensations were lower for subjects when treated with semaglutide compared with placebo. Postprandial increments of the composite endpoint, overall appetite score, was however not significantly different between treatments. • Control of eating and food cravings was overall improved for subjects when treated with semaglutide compared with placebo. • Relative preference for fat food items was lower and relative preference for sweet food items was higher for subjects when treated with semaglutide compared with placebo. • Overall gastric emptying was comparable between semaglutide and placebo. A delay during the first hour after meal intake was however observed for subjects when treated with semaglutide compared with placebo. • Fasting, as well as postprandial, glucose and lipid metabolism were improved for subjects when treated with semaglutide compared with placebo. • No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3687 M 5.3.1.2 DE	Single-centre, randomised, incomplete two-period cross-over trial to investigate the PK of s.c. injection of semaglutide with different strengths and the absolute bioavailability, safety and tolerability of semaglutide in healthy subjects Primary endpoint: AUC_{0-∞}, area under the semaglutide plasma concentration curve from time 0 to infinity after single dose of the three strengths of semaglutide (1 mg/mL, 3 mg/mL and 10 mg/mL)	Healthy: 42 (25/17) (s.c. 32; i.v. 10)	Semaglutide: single s.c. doses of 0.5mg; Single i.v. dose of 0.25 mg Strengths (s.c.): 1 mg/mL; 3 mg/mL; 10 mg/mL	- Equivalence was demonstrated for semaglutide total exposure after a single 0.5 mg dose for the pairwise comparison between the three strengths of s.c. semaglutide; the estimated treatment ratio of AUC_{0-∞} for: 1 mg/mL vs. 3 mg/mL: 1.02 [0.99; 1.05]_{90%CI} 1 mg/mL vs. 10 mg/mL: 0.97 [0.94; 1.01]_{90%CI} 3 mg/mL vs. 10 mg/mL: 0.96 [0.92; 0.99]_{90%CI} - Overall, equivalence was not shown with regards to the C_{max}; C_{max} increased with increasing strengths and only the comparison between 1 vs. 3 mg/mL fulfilled the equivalence criterion. - The geometric mean of terminal t_{1/2} of s.c. semaglutide (range 143–152 hours) and i.v. semaglutide was comparable (137 hours). - The absolute bioavailability of s.c. semaglutide was 89%. - No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide.
3789 M 5.3.3.1 NL	Single-centre, open-label trial to investigate the absorption, metabolism, excretion, pharmacokinetics, safety and tolerability of [³H]-semaglutide in healthy male subjects Primary endpoint: Concentration of the major metabolites of [³H]-semaglutide in plasma, urine, and faeces assessed up to 9 weeks following a single dose of 0.5 mg [³H]-semaglutide	Healthy: 7 (7/0)	Tritiated ([³H]) semaglutide: single s.c. dose of 0.5 mg (approximately 450 µCi)	- The total recovery (measured as the total excretion) of [³H]-semaglutide related material was 75.1% of the administered dose: 53.0% in urine, 18.6% in faeces and 3.2% in expired air. - Semaglutide was the primary component circulating in plasma at all investigated timepoints and accounted for 83% of total radioactivity based on AUC_{last}. Six (6) metabolites were detected in plasma, with each metabolite accounting for 0.4–7.7% of total radioactivity based on AUC_{last}. - Semaglutide was extensively metabolised prior to elimination. In urine, 22 components were detected. The 2 most abundant metabolites each accounted for approximately 14% of the administered dose. One component, which accounted for 3.1% of the administered dose, had the same retention time as semaglutide and was likely to be semaglutide. - In faeces, 7 metabolites were detected, with each metabolite accounting for 0.1–1.5% of the administered dose. Semaglutide was not detected in faeces. [³H]-semaglutide related material was primarily distributed in the plasma compartment. - The pharmacokinetic properties for semaglutide were as expected. - No new safety issues were identified in this study.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3817 M 5.3.3.4 DE	Single-centre, open-label, one-sequence cross-over trial to investigate the influence of semaglutide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin and pharmacokinetics of metformin, as well as safety and tolerability in healthy subjects Primary endpoints: • AUC_{τ}, area under the metformin plasma concentration-time curve during a dosing interval (0–12 hours) after the last of 7 repeated doses of metformin without semaglutide exposure and at semaglutide steady state • AUC_{0-168h}, area under the S-warfarin plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours after a single dose of warfarin without semaglutide exposure and at semaglutide steady state • AUC_{0-168h}, area under the R-warfarin plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours after a single dose of warfarin without semaglutide exposure and at semaglutide steady state	Healthy: 23 ^d (13/10)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 1.0 mg Metformin: 500 mg twice daily for 3.5 days Warfarin: single dose of 25 mg	• Semaglutide at steady state exposure did not change the overall exposure (AUC_{0-12h}) of metformin steady state. The estimated ratio of AUC_{0-12h} was 1.03 [0.96; 1.11]_{90% CI}, which is within the pre-specified limit of 0.80 to 1.25. • Semaglutide at steady state exposure did not change the overall exposure (AUC_{0-168h}) of warfarin after single dose. The estimated ratio of AUC_{0-168h} was 1.05 [0.99; 1.11]_{90% CI} for S-warfarin and 1.04 [0.98; 1.10]_{90% CI} for R-warfarin, which are both within the pre-specified limit of 0.80 to 1.25. • Semaglutide at steady state exposure did not change the maximum concentration (C_{max}) of metformin or warfarin. • No relevant change in INR response to warfarin was observed when co-administrated with semaglutide. • No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide. • When combining semaglutide with metformin or warfarin, no new safety issues were observed compared to single drug administration. • No dose adjustment of metformin and warfarin is warranted when co-administrated with semaglutide.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
3818 M 5.3.3.4 DE	Single-centre, open-label, one-sequence cross over trial to investigate the influence of semaglutide on pharmacokinetics of atorvastatin and digoxin, as well as safety and tolerability in healthy subjects Primary endpoints: - AUC_{0-72h}, area under the atorvastatin plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hours after a single dose - AUC_{0-120h}, area under the digoxin plasma concentration-time curve from time 0 to 120 hours after a single dose	Healthy: 31 (15/16)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 1.0 mg Atorvastatin; single dose of 40 mg Digoxin; single dose of 0.5 mg	- Semaglutide at steady state exposure did not change the overall exposure (AUC_{0-72h}) of atorvastatin after single dose. The estimated ratio for AUC_{0-72h} was 1.02 [0.93 ; 1.12]_{90%CI}, which is within the pre-specified limit of 0.80 to 1.25. - Semaglutide at steady state exposure did not change the overall exposure (AUC_{0-120h}) of digoxin after single dose. The estimated ratio for AUC_{0-120h} was 1.02 [0.97 ; 1.08]_{90%CI}, which is within the pre-specified limit of 0.80 to 1.25. - Semaglutide at steady state exposure did not change the maximum concentration of digoxin. The maximum concentration of atorvastatin was decreased by 38% when co-administered with semaglutide at steady state, however with the overall exposure unchanged, this decrease was judged to be not clinically relevant - No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide when administered alone and when co-administered with atorvastatin or digoxin - No dose adjustment of atorvastatin and digoxin is warranted when co-administrated with semaglutide
3819 M 5.3.3.4 DE	Single-centre, open-label, one-sequence cross-over trial to investigate the influence of semaglutide on pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel in an oral contraceptive combination drug as well as safety and tolerability in female subjects with T2D Primary endpoints: - AUC_τ, area under the ethinylestradiol concentration curve in a dosing interval (0-24 hr) - AUC_τ, area under the levonorgestrel concentration curve in a dosing interval (0-24 hr)	T2D: 43 (0/43)	Semaglutide: multiple s.c. doses of 1.0 mg Ethinylestradiol; 0.03 mg once daily for 8 days Levonorgestrel; 0.15 mg once daily for 8 days	- Semaglutide at steady state did not change the overall exposure (AUC_{0-24h}) for ethinylestradiol steady state. The estimated ratio for AUC_{0-24h} was 1.11 [1.06; 1.15]_{90% CI} which is within the pre-specified limit of 0.80 to 1.25 - Semaglutide at steady state exposure did slightly increase the exposure (AUC_{0-24h}) of levonorgestrel. The estimated ratio for AUC_{0-24h} was 1.20 [1.15; 1.26]_{90% CI} which is not contained within the pre-specified limit of 0.80 to 1.25. - Exposure of oral contraceptive components was slightly increased with semaglutide treatment. - No clinically relevant change in the overall exposure of ethinylestradiol and levonorgestrel was observed. Thus, semaglutide is not anticipated to decrease the effectiveness of oral contraceptives. - There were no apparent differences in any of the other oral contraceptive PK parameters between the two treatment periods. - The semaglutide trough values increased with increasing doses of semaglutide. - No safety concerns were identified in the trial.

Trial ID, report location, region	Trial design, objectives and primary endpoints	Subjects exposed (M/F)	Treatment and dose	Results and conclusions
4010 M 5.3.1.2 DE	Single-centre, randomised, double-blind, two-period, cross-over trial in healthy subjects to investigate the bioequivalence, safety and tolerability between s.c. injections of semaglutide produced by two manufacturing processes Primary endpoints: Plasma concentrations was measured over 4 weeks and used to derive the following endpoints: • AUC_{0-last}, the area under the plasma semaglutide concentration curve from time 0 until last quantifiable measurement after a single dose s.c. semaglutide administration • C_{max}, the maximum plasma semaglutide concentration after a single dose s.c. semaglutide administration	Healthy: 28 (12/16)	Semaglutide: single s.c. dose of 0.5 mg synthetic (semaglutide A) or 0.5 mg recombinant semaglutide (semaglutide B)	• Bioequivalence was demonstrated between semaglutide produced by two different manufacturing processes (synthetic [A] and recombinant [B]) as 90% CI for the ratio of both the primary pharmacokinetic endpoints AUC_{0-last} and C_{max} was fully contained within the limits of 0.80–1.25. • The estimated ratio (semaglutide B vs. semaglutide A) and the corresponding CI of AUC_{0-last} was 1.04 (1.02; 1.06) • The estimated ratio (semaglutide B vs. semaglutide A) and the corresponding CI of C_{max} was 1.04 (0.99; 1.08) • No relevant difference between synthetic and recombinant semaglutide were seen for the other secondary pharmacokinetics or pharmacodynamic endpoints. • No apparent or unexpected safety or tolerability issues were observed for either synthetic semaglutide or recombinant semaglutide.

Notes: ^a Bioanalysis of semaglutide in plasma was performed using a validated semaglutide specific two-sited immunoassay (LOCI) ; ^b an additional 6 subjects received 10 µg/kg; ^c A total of 38 subjects were exposed to semaglutide but one subject was randomized in error and therefore withdrawn from the trial right after first dosing. Hence the subject was excluded from the FAS; ^d a total of 24 subjects were exposed to semaglutide but one subject was excluded from the FAS due to obvious non-compliance (abstained semaglutide administrations at home and self-induced vomiting shortly after warfarin dosing at site)

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.2.5. 付録

2. 臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
略語及び定義一覧	3
2.7.2.5.2.1 薬物動態エンドポイント	4
2.7.2.5.2.1.1 2 型糖尿病患者	4
2.7.2.5.2.1.1.1 定常状態における薬物動態の要約（2 型糖尿病患者）	4
2.7.2.5.2.1.2 2 型糖尿病ではない肥満被験者	5
2.7.2.5.2.1.2.1 定常状態における薬物動態の要約（2 型糖尿病ではない肥満被験者）	5
2.7.2.5.2.1.3 健康被験者	6
2.7.2.5.2.1.3.1 定常状態における薬物動態の要約（健康被験者）	6
2.7.2.5.2.1.3.2 単回投与後の薬物動態の要約（健康被験者）	7
2.7.2.5.2.1.3.3 単回投与後の薬物動態の要約（皮下投与以外の投与経路）	9
2.7.2.5.2.1.4 特別な試験集団 - 腎機能及び肝機能障害	10
2.7.2.5.2.1.4.1 単回投与後の薬物動態の要約（腎機能及び肝機能障害）	10
2.7.2.5.2.1.5 外因性要因 - 薬物相互作用	11
2.7.2.5.2.1.5.1 薬物相互作用に関する薬物動態の要約	11

略語及び定義一覧

AUC	: area under the curve (濃度 - 時間推移曲線下面積)
AUC _{0-∞}	: area under the curve from zero to infinity (投与後 0 時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積)
AUC _{0-t}	: area under the curve from time zero to time t (投与後 0 時間から t 時点までの濃度 - 時間曲線下面積)
AUC _{last}	: area under the curve from time zero to t _{last} (投与後 0 時間から最終測定時点までの濃度 - 時間曲線下面積)
C _{max}	: maximum concentration (最高血中濃度)
CL/F	: clearance following s.c. administration (見かけの総クリアランス)
CO	: cross-over (クロスオーバー)
CV	: coefficient of variation in percent [変動係数 (%)]
DB	: double blinded (二重盲検)
DDI	: drug-drug interaction (薬物相互作用)
ESRD	: end-stage renal disease (末期腎疾患)
F	: female (女性)
F _{rel}	: relative bioavailability (相対的バイオベラビリティ)
i.v.	: intravenous (静脈内の)
LLQQ	: lower limit of quantification (定量下限)
M	: male (男性)
M 5.X.X.X	: Module 5.X.X.X (e.g. Module 5.3.3.1) (Module 5.X.X.X (例: Module 5.3.3.1))
m/z	: mass-charge ratio (質量電荷比)
N	: number of subjects exposed to semaglutide (セマグルチドの投与を受けた被験者数)
OL	: open labelled (非盲検)
s.c.	: subcutaneous (皮下投与)
SD	: standard deviation (標準偏差)
T2D	: type 2 diabetes (2 型糖尿病)
t _{1/2}	: terminal elimination half-life (終末相消失半減期)
t _{max}	: time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
V _z /F	: volume of distribution based on terminal phase following s.c. administration (皮下投与後の終末相に基づく分布容積)
W	: with (を伴う)
W/O	: without (を伴わない)

2.7.2.5.2.1 薬物動態エンドポイント

2.7.2.5.2.1.1 2 型糖尿病患者

2.7.2.5.2.1.1.1 定常状態における薬物動態の要約（2 型糖尿病患者）

Trial ID, Report Location, Design	Exposed to semaglutide^a N (M/F)	Formulation (Batch no.) Dose	AUC_{0-168h} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C_{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t_{max} Median (min-max) (h)	t_½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V_z/F Geom. mean (CV) (L)
3635 M 5.3.4.2 DB	37 (27/10)	1.34 mg/mL (CV40201) 1.0 mg	4684 (18.8)	32.2 (19.1)	36.0 (4.0-165.0)	149 (10.9)	0.052 (18.8)	11.24 (18.6)
3684 M 5.3.4.2 DB CO	37 (25/12)	1.34 mg/mL (CV40201) 1.0 mg	4811 (20.2)	33.3 (20.8)	59.8 (18.1-121.3)	150 (11.0)	0.051 (20.2)	13.92 (23.7)
3819 M 5.3.3.4 OL CO ^b	43 (0/43)	3 mg/mL (YLDP020) 1.0 mg	4602.0 (16.8)	33.8 (15.5)	35.95 (11.95-167.20)	164.83 (14.07)	0.05 (18.12)	12.4 (22.4)

Notes: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); ^b the DDI trials were conducted as one-sequence cross-over trials referring to the concomitantly administered drug (assessment before and after semaglutide treatment)

2.7.2.5.2.1.2 2 型糖尿病ではない肥満被験者

2.7.2.5.2.1.2.1 定常状態における薬物動態の要約（2 型糖尿病ではない肥満被験者）

Trial ID, report location, design	Exposed to semaglutide^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC_{0-168h} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C_{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t_{max} Median (min-max) (h)	t_½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V_z/F Geom. mean (CV) (L)
3685 M 5.3.4.1 DB CO	30 (20/10)	1.34 mg/mL (CV40201) 1.0 mg	4467 (17.7)	32.04 (19.1)	35.33 (11.83-84.00)	-	-	-

Note: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects)

2.7.2.5.2.1.3 健康被験者

2.7.2.5.2.1.3.1 定常状態における薬物動態の要約（健康被験者）

Trial ID, report location, design	Exposed to semaglutide ^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC _{0-168h} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C _{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t _{max} Median (min-max) (h)	t _½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V _z /F Geom. mean (CV) (L)
3633^b M 5.3.3.3 DB	64 (64/0) Caucasian 6 (6/0) 6 (6/0) 6 (6/0) 6 (6/0) 8 (8/0) Japanese 6 (6/0) 6 (6/0) 8 (8/0) 6 (6/0) 6 (6/0)	3 mg/ml (VLDP023) 0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg 0.8 mg 1.2 mg 0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg 0.8 mg 1.2 mg	(min-max) 149 (116-172) 457 (329-560) 1078 (953-1482) 2234 (1701-2520) 2631 (1227-3464) 178 (119-288) 523 (370-615) 995 (867-1192) 2070 (1802-2611) 3322 (3033-3560)	(min-max) 1.4 (1.1-1.6) 3.4 (2.5-4.2) 7.9 (6.9-10.7) 16.3 (12.0-18.9) 20.3 (11.9-26.6) 1.6 (1.3-2.3) 4.2 (3.3-4.8) 7.2 (6.3-8.3) 14.9 (12.8-18.0) 24.3 (22.6-25.5)	-	Harmonic mean (min-max) 136.1 (106.1-213.1) 168.6 (133.2-184.4) 160.9 (148.8-172.4) 155.1 (136.1-172.4) 149.4 (135.9-174.5) 94.1 (83.9-117.0) 162.0 (129.4-219.4) 180.9 (145.5-217.5) 162.2 (137.9-186.4) 165.4 (150.2-176.5)	Mean (min-max) 0.166 (0.142-0.209) 0.108 (0.087-0.148) 0.091 (0.066-0.102) 0.088 (0.077-0.114) 0.121 (0.084-0.238) 0.143 (0.085-0.204) 0.095 (0.079-0.131) 0.099 (0.082-0.112) 0.095 (0.074-0.108) 0.088 (0.082-0.096)	-
3634 M 5.3.3.3 DB	32 (32/0) Caucasian 8 (8/0) 8 (8/0) Japanese 8 (8/0) 8 (8/0)	1.34 mg/ml (CV40201) 0.5 mg 1.0 mg 0.5 mg 1.0 mg	3371 (2.4) 7490 (17.9) 3583 (17.8) 7449 (12.2)	23.7 (7.5) 50.6 (17.5) 25.1 (17.8) 51.6 (11.1)	36.0 (24.0-72.0) 30.0 (24.0-72.0) 30.0 (12.0-72.0) 36.0 (18.0-96.0)	159 (9.0) 167 (13.2) 145 (8.0) 163 (10.9)	0.036 (2.4) 0.032 (17.9) 0.034 (17.8) 0.033 (12.2)	8.25 (11.1) 7.84 (19.6) 7.11 (12.8) 7.69 (14.0)
3652 M 5.3.4.1 DB	83 (53/30)	1.34 mg/mL (CV40205, CV40201) 0.25 mg 0.50 mg 1.0 mg 1.5 mg	1589 (18.0) 3081 (20.0) 6077 (20.0) 9928 (18.0)	11.9 (19.3) 22.1 (20.7) 42.7 (20.9) 72.6 (20.8)	26 (12-48) 27 (12-48) 27 (12-48) 27 (12-48)	-	0.037 (17.7)	-
3817 M 5.3.3.4 OL CO ^c	23 (13/10)	1.34 mg/mL (CV40201) 1.0 mg	5877 (31.5)	43.1 (31.30)	36.0 (12.00-72.17)	156 (12.1)	0.04 (31.52)	9.29 (28.36)

Trial ID, report location, design	Exposed to semaglutide^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC_{0-168h} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C_{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t_{max} Median (min-max) (h)	t_½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V_z/F Geom. mean (CV) (L)
3818 M 5.3.3.4 OL CO ^c	31 (15/16)	1.34 mg/mL (DV40009) 1.0 mg	7020 (20.9)	48.6 (22.4)	36.0 (12.0-96.2)	160 (11.5)	0.035 (20.9)	7.97 (18.7)

Notes: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); ^b bioanalysis of semaglutide in plasma was performed using a validated semaglutide specific two-sited immunoassay (LOCI); ^c the DDI trials were conducted as one-sequence cross-over trials referring to the concomitantly administered drug (assessment before and after semaglutide treatment)

2.7.2.5.2.1.3.2 単回投与後の薬物動態の要約（健康被験者）

Trial ID, report location, Design	Exposed to semaglutide^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC_{0-∞} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C_{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t_{max} Median (min-max) (h)	t_½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V_z/F Geom. mean (CV) (L)
1820^b M 5.3.3.1 DB	42 (42/0) 6 (6/0) 6 (6/0)	1.0 mg/mL (TLDP 004) 1.25 µg/kg 2.5 µg/kg 10 mg/mL (TLDP 005)	(min-max) - 638.3 (638.3-638.3)	(min-max) 0.87 (0.61-1.33) 1.84 (1.57-2.25)	 48 (48-48) 60 (48-108)	Harmonic mean (min-max) 130.7 (92.6-252.4) 133.3 (98.2-181.8)	 - 0.000952 (0.000952-0.000952)	 - 0.191 (0.191-0.191)
	6 (6/0) 6 (6/0) 6 (6/0) 6 (6/0)	5 µg/kg 10 µg/kg 15 µg/kg 20 µg/kg	1101.6 (757.5-1358.2) 3348.3 (3043.5-3655.5) 4862.1 (4230.4-6070.7) 7601.5 (7297.2-8019.1)	4.75 (3.53-6.92) 12.45 (8.59-16.50) 19.41 (12.60-24.90) 25.70 (19.90-30.30)	30 (16-84) 19 (16-96) 16 (6-72) 20 (10-60)	114.5 (59.3-220.7) 154.5 (144.4-181.2) 166.0 (147.8-201.8) 172.6 (156.7-203.8)	0.001103 (0.000895-0.001605) 0.000726 (0.000665-0.000799) 0.000750 (0.000601-0.000862) 0.000640 (0.000606-0.000666)	0.177 (0.137-0.241) 0.157 (0.144-0.176) 0.174 (0.145-0.211) 0.148 (0.146-0.151)
3633^b M 5.3.3.3 DB	34 (34/0) Caucasian 6 (6/0) 6 (6/0) 6 (6/0) Japanese 6 (6/0) 6 (6/0) 8 (8/0)	3 mg/ml (VLDP023) 0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg 0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg	AUC_{0-168h} (min-max) 98 (96-103) 269 (202-295) 463 (212-662) 109 (91-138) 282 (232-347) 489 (376-684)	(min-max) 1.1 (0.9-1.2) 1.7 (0.7-2.3) 3.7 (2.2-5.0) 1.0 (0.6- 1.5) 2.2 (1.7- 2.8) 3.9 (2.7- 5.5)	 4 (4-8) 64 (32-72) 18 (4-96) 4 (4-32) 48 (8-72) 12 (4-72)	Harmonic mean (min-max) 166.6 (107.2-251.7) 133.7 (106.3-162.7) 133.2 (91.5-213.7) 100.0 (73.0-186.7) 119.3 (94.7-226.3) 151.6 (83.7-252.7)	-	-

Trial ID, report location, Design	Exposed to semaglutide^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC_{0-∞} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C_{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t_{max} Median (min-max) (h)	t_½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V_z/F Geom. mean (CV) (L)
3634 M 5.3.3.3 DB	Caucasian 16 (16/0) Japanese 16 (16/0)	1.34 mg/ml (CV40201) 0.25 mg 0.25 mg	AUC _{0-168h} (CV) 804 (17.7) 895 (14.6)	6.0 (20.4) 6.8 (17.2)	60.0 (36-144) 48.0 (24-84)	-	-	-
3679^b M 5.3.1.2 DB CO ^d	44 (44/0) 28 (28/0) 28 (28/0) 27 (27/0)	1.0 mg/mL (VLDP022) 0.8 mg 3.0 mg/mL (VLDP023) 0.8 mg ^c 10 mg/mL (VLDP024) 0.8 mg	(min-max) 1693 (1198-2485) 1784 (799-2559) 1761 (612-2605)	(min-max) 5.2 (3.3-8.7) 5.7 (1.9-8.7) 6.0 (2.6-10.0)	 60 (34-96) 40 (12-108) 28 (8-96)	Harmonic mean (min-max) 151.4 (118.8-243.2) 151.8 (114.1-214.3) 148.1 (123.2-175.8)	Mean (SD) 0.118 (0.026) 0.113 (0.036) 0.117 (0.051)	Mean (SD) 25.2 (4.9) 24.6 (7.1) 24.6 (8.9)
3687 M 5.3.1.2 Group A: DB CO ^d Group B: OL CO	Group A ^e 32 (20/12) 21 (15/6) 18 (10/8) 21 (13/8) Group B ^e 10 (5/5)	1.0 mg/mL (DLDG004) 0.5 mg 3.0 mg/mL (DLDG005) 0.5 mg ^f 10.0 mg/mL (DLDG006) 0.5 mg 1.0 mg/mL (DLDG004) 0.5 mg	 3274 (20.2) 3542 (24.9) 3453 (20.9) 3468 (21.9)	 11.3 (24.0) 13.1 (25.9) 16.2 (22.7) 11.7 (22.4)	 60.0 (30.0-96.3) 41.9 (16.1-72.0) 12.0 (6.0-48.0) 72.1 (36.2-121.0)	 147 (7.6) 152 (9.6) 149 (8.8) 143 (10.4)	 0.037 (20.2) 0.034 (24.9) 0.035 (20.9) 0.035 (21.9)	 7.87 (23.1) 7.53 (21.2) 7.57 (18.4) 7.22 (20.6)
3789 M 5.3.3.1 OL	7 (7/0)	1.0 mg/mL (ZNV295EC) 0.5 mg	3123.4 (12.0)	10.9 (18.2)	56.0 (32.0-96.0)	168.3 (6.3)	0.039 (12.021)	9.4 (15.3)

Trial ID, report location, Design	Exposed to semaglutide ^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC _{0-∞} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C _{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t _{max} Median (min-max) (h)	t _½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V _z /F Geom. mean (CV) (L)
4010 M 5.3.1.2 DB CO	28 (12/16)	1.34 mg/mL Sema A (synthetic) (BLDP015)	AUC _{0-last} (CV)					
		0.5 mg Sema B (recombinant) (BW54755)	3294 (25)	11.1 (21.4)	94.58 (54.00-122.28)	156.2 (10.59)	0.034 (24.25)	7.74 (18.95)
		0.5 mg	3424 (24)	11.5 (18.9)	95.62 (24.00-121.77)	155.1 (10.27)	0.033 (23.54)	7.41 (17.75)

Notes: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); ^b bioanalysis of semaglutide in plasma was performed using a validated semaglutide specific two-sited immunoassay (LOCI); ^c a total dose of 0.81 mg was administered due to increments in the device; hence the endpoints was dose-adjusted from 0.81 mg to 0.8 mg; ^d an incomplete trial design was applied i.e. one subject received equimolar doses from two out of the possible three strengths of semaglutide at two separate dosing visits; ^e Group A: assessment of equivalence between product strengths; Group B: assessment of bioavailability (i.v. vs s.c. administration); ^f a total dose of 0.51 mg was administered due to increments in the device; hence the endpoints was dose-adjusted from 0.51 mg to 0.5 mg

2.7.2.5.2.1.3.3 単回投与後の薬物動態の要約（皮下投与以外の投与経路）

Trial ID, report location, administration route	Exposed to semaglutide ^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC _{0-∞} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	AUC _{last} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	t _½ Geom. mean (CV) (h)	CL Geom. mean (CV) (L/h)	V _z Geom. mean (CV) (L)
3687 M 5.3.1.2 CO i.v.	Group B 10 (5/5)	1mg/ml (DLDG004) 0.25 mg	1955 (20.4)	1758 (21.5)	137 (12.8)	0.031 (20.4)	6.16 (22.1)

Notes: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects)

2.7.2.5.2.1.4 特別な試験集団 - 腎機能及び肝機能障害

2.7.2.5.2.1.4.1 単回投与後の薬物動態の要約（腎機能及び肝機能障害）

Trial ID/ report location/ intrinsic factor	Exposed to semaglutide ^a N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC _{0-∞} Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	C _{max} Geom. mean (CV) (nmol/L)	t _{max} Median (min-max) (h)	t _½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V _z /F Geom. mean (CV) (L)
3616 M 5.3.3.3 OL Renal impairment	56 (34/22)	10 mg/mL (VLDP024)						
	14 normal (9/5)	0.5 mg	2600.1 (27.3)	10.30 (35.10)	24.00 (8.0-66.0)	182.60 (14.76)	0.0467 (27.268)	12.35 (34.06)
	11 mild (6/5)	0.5 mg	2615.4 (19.0)	9.81 (21.74)	35.00 (14.0-96.0)	169.47 (13.72)	0.0465 (19.034)	11.37 (18.65)
	11 moderate (6/5)	0.5 mg	2998.6 (20.2)	9.04 (44.29)	24.00 (14.0-96.0)	200.97 (14.19)	0.0405 (20.228)	11.75 (18.45)
	10 severe (6/4)	0.5 mg	3179.2 (22.4)	9.76 (37.19)	41.00 (16.0-96.0)	221.45 (25.98)	0.0382 (22.440)	12.24 (31.18)
	10 ESRD (7/3)	0.5 mg	2567.0 (17.5)	7.42 (22.44)	51.00 (28.0-72.1)	242.91 (19.04)	0.0473 (17.526)	16.61 (24.36)
3651 M 5.3.3.3 OL Hepatic impairment	44 (21/23)	1.34 mg/mL (CV40201)						
	19 normal (9/10)	0.5 mg	3035 (32.8)	9.6 (34.1)	65.8 (30.0-167.5)	150 (8.7)	0.040 (32.8)	-
	8 mild (5/3)	0.5 mg	2816 (29.0)	9.0 (31.2)	65.9 (54.4-119.8)	155 (6.0)	0.043 (29.0)	
	10 moderate (2/8)	0.5 mg	3266 (19.0)	10.5 (25.5)	77.8 (23.8-144.1)	151 (11.2)	0.037 (19.0)	
	7 severe (5/2)	0.5 mg	2830 (10.0)	10.0 (27.8)	53.6 (29.9-144.9)	163 (12.3)	0.043 (10.0)	

Notes: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects)

2.7.2.5.2.1.5 外因性要因 - 薬物相互作用

2.7.2.5.2.1.5.1 薬物相互作用に関する薬物動態の要約

Trial ID, report location, design	Exposed ^a N (M/F)	Treatments		Pharmacokinetic parameters for concomitantly administered drug						Estimated ratio (90% CI) (semaglutide/placebo)	
		Substrate	Interacting drug	AUC Geom. mean (CV)(ng·h/mL)	C _{max} Geom. mean (CV)(ng/mL)	t _{max} Median (min-max) (h)	t _½ Geom. mean (CV) (h)	CL/F Geom. mean (CV) (L/h)	V _d /F Geom. mean (CV) (L)	AUC	C _{max}
3817 M 5.3.3.4 OL CO ^b	23 (13/10)	Metformin	W sema	AUC _{0-30h} 6811 (21.9)	925.2 (27.27)	2.50 (0.75-8.00)	7 (31.4)	73.4 (21.93)	689.4 (41.24)	1.03 (0.96; 1.11)	0.90 (0.83; 0.98)
			W/O sema	AUC _{0-30h} 6596 (18.6)	1026.1 (17.86)	2.50 (1.00-3.00)	7 (45.4)	75.8 (18.63)	815.9 (54.15)		
		S-Warfarin	W sema	AUC _{0-168h} 53314 (34.2)	1353.6 (23.70)	3.00 (0.50-6.00)	38 (32.5)	0.441 (40.711)	23.97 (22.39)	1.05 (0.99; 1.11)	0.91 (0.85; 0.98)
			W/O sema	AUC _{0-168h} 50941 (33.1)	1485.8 (18.27)	1.0 (0.28-3.00)	38 (30.7)	0.463 (39.567)	25.26 (18.96)		
		R-Warfarin	W sema	AUC _{0-168h} 75096 (24.0)	1346.2 (23.96)	3.50 (0.50-8.00)	49 (18.2)	0.300 (26.960)	21.36 (20.26)	1.04 (0.98; 1.10)	0.93 (0.87; 1.00)
			W/O sema	AUC _{0-168h} 72196 (17.9)	1442.7 (17.84)	1.50 (0.28-10.00)	50 (16.8)	0.313 (20.849)	22.37 (14.85)		
3818 M 5.3.3.4 OL CO ^b	31 (15/16)	Atorvastatin	W sema	AUC _{0-72h} 62.86 (47.8)	9.11 (68.3)	2.00 (0.50-9.98)	11 (33.9)	600.50 (45.9)	9266 (58.5)	1.02 (0.93; 1.12)	0.62 (0.47; 0.82)
			W/O sema	AUC _{0-72h} 61.69 (52.0)	14.69 (74.6)	0.74 (0.48-3.00)	13 (46.3)	602.01 (48.2)	11267 (73.6)		
		Digoxin	W sema	AUC _{0-120h} 32.14 (23.3)	2.65 (30.3)	1.00 (0.50-1.52)	42 (15.1)	13.68 (23.2)	819 (26.8)	1.02 (0.97; 1.08)	0.93 (0.84; 1.03)
			W/O sema	AUC _{0-120h} 31.42 (16.7)	2.85 (22.6)	1.00 (0.50-1.50)	41 (12.9)	14.06 (18.1)	838 (17.6)		
3819 M 5.3.3.4 OL CO ^b	43 (0/43)	Ethinyl- estradiol	W sema	AUC _{0-24h} pg h/mL 828.9 (30.2)	pg/mL 97.6 (30.6)	2.00 (0.50-8.00)	27.35 (83.85)	36.193 (37.860)	1415.8 (114.9)	1.11 (1.06; 1.15)	1.04 (0.98; 1.10)
			W/O sema	AUC _{0-24h} pg h/mL 748.7 (28.2)	pg/mL 93.8 (26.9)	1.0 (0.50-2.00)	23.78 (41.77)	40.068 (36.570)	1300.1 (53.7)		
		levonorgestrel	W sema	AUC _{0-24h} pg h/mL 63515.8 (32.2)	pg/mL 5641.8 (31.8)	1.0 (1.00-8.00)	33.46 (35.65)	2.3616 (38.912)	114.01 (58.14)	1.20 (1.15; 1.26)	1.05 (0.99; 1.12)

			W/O sema	AUC_{0-24h} pg h/mL 52779.5 (29.3)	pg/mL 5373.6 (23.9)	1.0 (0.50-6.00)	35.11 (20.12)	2.8420 (35.241)	143.95 (35.07)		
--	--	--	----------	--	-------------------------------	-----------------	---------------	-----------------	----------------	--	--

Notes: ^a The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); ^b the DDI trials were conducted as one-sequence cross-over trials referring to the concomitantly administered drug (assessment before and after semaglutide treatment)

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.2.5. 付録

3. その他の薬物動態及び薬力学的作用に関する解析

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次	2
2.7.2.5.3.1. セマグルチド - 投与量 (mg) の平均値及び範囲 (健康被験者) (1820 試験)	5
2.7.2.5.3.2. セマグルチド - 単回投与後の AUC_{0-168h} 、 C_{max} 及び t_{max} - 記述統計量 (健康被験者) (1820 試験)	5
2.7.2.5.3.3. セマグルチド - 単回投与後の V_z/F 、 CL/F 及び AUC_{0-inf} の幾何平均及び CV (健康被験者) (4010 試験)	5
2.7.2.5.3.4. セマグルチド - 定常状態における CL/F の幾何平均及び CV (健康被験者) (3817、3818 及び 3819 試験)	6
2.7.2.5.3.5. セマグルチド - 定常状態における V_z/F の幾何平均及び CV (健康被験者) (3634 試験)	6
2.7.2.5.3.6. セマグルチド - 定常状態における AUC_{0-168h} (2 型糖尿病患者及び肥満被験者) (3635、3684、3685 及び 3819 試験)	7
2.7.2.5.3.7. セマグルチド - 定常状態における C_{max} (2 型糖尿病患者及び肥満被験者) (3635、3684、3685 及び 3819 試験)	8
2.7.2.5.3.8. セマグルチド - 定常状態における AUC_{0-168h} 及び C_{max} の変動 - 統計解析 (健康被験者) (3652 試験)	9
2.7.2.5.3.9. セマグルチド - 単回投与後の AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の変動 - 統計解析 (健康被験者) (4010 試験)	9
2.7.2.5.3.10. セマグルチド - 定常状態における AUC_{0-168h} 及び C_{max} の共変量効果の推定値 (被験者特有の共変量) - 統計解析 (健康被験者) (3652 試験)	10
2.7.2.5.3.11. セマグルチド - 肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者における曝露量 - フォレストプロット (3616 及び 3651 試験)	11
2.7.2.5.3.12. セマグルチド - 併用薬剤に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット (3817、3818 及び 3819 試験)	12
2.7.2.5.3.13. グルコース - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	13
2.7.2.5.3.14. グルコース - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	14
2.7.2.5.3.15. グルコース - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	15
2.7.2.5.3.16. グルコース (mmol/L) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	16
2.7.2.5.3.17. グルコース (mg/dL) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	17
2.7.2.5.3.18. グルカゴン - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	18

2.7.2.5.3.19.	グルカゴン - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	19
2.7.2.5.3.20.	グルカゴン - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	20
2.7.2.5.3.21.	グルカゴン - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	21
2.7.2.5.3.22.	インスリン - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	22
2.7.2.5.3.23.	インスリン - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	23
2.7.2.5.3.24.	インスリン - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	24
2.7.2.5.3.25.	インスリン (pmol/L) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	25
2.7.2.5.3.26.	インスリン (uIU/mL) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	26
2.7.2.5.3.27.	C-ペプチド - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	27
2.7.2.5.3.28.	C-ペプチド - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	28
2.7.2.5.3.29.	C-ペプチド - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)	29
2.7.2.5.3.30.	C-ペプチド (nmol/L) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	30
2.7.2.5.3.31.	C-ペプチド (ng/mL) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	31
2.7.2.5.3.32.	食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)	32
2.7.2.5.3.33.	食後 2 時間血糖値 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)	32
2.7.2.5.3.34.	空腹時血漿中グルコース - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)	33
2.7.2.5.3.35.	血漿中グルコース (mmol/L) に関するエンドポイントのベースラインからの変化量 - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)	34
2.7.2.5.3.36.	血漿中グルコース (mg/dL) に関するエンドポイントのベースラインからの変化量 - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)	35
2.7.2.5.3.37.	グルコースの 24 時間プロファイル - 幾何平均プロット (3635 試験)	36
2.7.2.5.3.38.	段階的グルコース注入試験時のインスリンとグルコースの関係 - 幾何平均プロット (3635 試験)	37
2.7.2.5.3.39.	段階的グルコース注入試験時のインスリン分泌速度とグルコースの関係 - 幾何平均プロット (3635 試験)	38
2.7.2.5.3.40.	静脈内ブドウ糖負荷試験時のグルコースの AUC - 統計解析 (3635 試験)	39
2.7.2.5.3.41.	空腹時血漿中グルカゴン - 統計解析 (3684 試験)	40
2.7.2.5.3.42.	平均 C-ペプチド (ng/mL) の変化量 - 統計解析 (3684 試験)	40

2.7.2.5.3.43.	食事負荷試験の標準朝食後のグルコース - 胃内容排出（パラセタモールの AUC により測定）で調整 - 統計解析（3685 試験）	41
2.7.2.5.3.44.	自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量 - 統計解析（3685 試験）	42
2.7.2.5.3.45.	自由裁量の食事時の食事摂取量 - 統計解析（3685 試験）	43
2.7.2.5.3.46.	食事負荷試験の標準朝食後の血清中グルコースに関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	46
2.7.2.5.3.47.	食事負荷試験の標準朝食後の血漿中グルカゴンに関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	47
2.7.2.5.3.48.	食事負荷試験の標準朝食後の血清中インスリンに関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	48
2.7.2.5.3.49.	食事負荷試験の標準朝食後の血清中 C-ペプチドに関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	49
2.7.2.5.3.50.	食事負荷試験の標準朝食後の血漿中ペプチド YY に関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	50
2.7.2.5.3.51.	食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中トリグリセリドに関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	51
2.7.2.5.3.52.	食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中遊離脂肪酸に関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	52
2.7.2.5.3.53.	食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中 VLDL コレステロールに関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	53
2.7.2.5.3.54.	食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中アポリタンパク B48 に関するエンドポイント - 統計解析（3685 試験）	54
2.7.2.5.3.55.	血漿中グルコース - 記述統計量（3819 試験）	55
2.7.2.5.3.56.	空腹時血漿中グルコース - 平均プロット（1821 試験）	56

2.7.2.5.3.1. セマグルチド - 投与量 (mg) の平均値及び範囲 (健康被験者) (1820 試験)

Dose (µg/kg)	N	Dose (mg)	
		Mean (min - max)	
0.625	6	0.06 (0.05 - 0.06)	
1.25	6	0.10 (0.09 - 0.11)	
2.5	6	0.20 (0.16 - 0.22)	
5	6	0.47 (0.40 - 0.50)	
10	6	0.85 (0.70 - 0.90)	
15	6	1.25 (1.10 - 1.40)	
20	6	1.68 (1.40 - 2.10)	

The subjects were dosed per kg body weight.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:31 - t_pk_sum_stat_1820.sas/t_sema_dose_1820.txt

2.7.2.5.3.2. セマグルチド - 単回投与後の AUC_{0-168h}、C_{max} 及び t_{max} - 記述統計量 (健康被験者) (1820 試験)

Dose (µg/kg)	N	Dose (mg)		AUC, 0-168h (nmol*h/L)		Cmax (nmol/L)		tmax (h)	
		Mean (min - max)		Geometric mean (CV)		Geometric mean (CV)		Median (min - max)	
1.25	4*	0.11 (0.10 - 0.11)		114 (12.5)		0.9 (33.4)		48 (48 - 48)	
2.5	6	0.20 (0.16 - 0.22)		242 (10.9)		1.8 (12.0)		60 (48 - 108)	
5	6	0.47 (0.40 - 0.50)		601 (21.4)		4.8 (28.0)		30 (16 - 84)	
10	6	0.85 (0.70 - 0.90)		1591 (14.1)		12.5 (24.4)		19 (16 - 96)	
15	6	1.25 (1.10 - 1.40)		2423 (16.6)		19.4 (24.0)		16 (6 - 72)	
20	6	1.68 (1.40 - 2.10)		3331 (10.9)		25.7 (17.2)		20 (10 - 60)	

N: number of subjects, CV: Coefficient of variation in %

*N=3 for AUC(0-168h) in 1.25 µg/kg cohort

Semaglutide bioanalysis was performed using the LOCI assay

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:31 - t_pk_sum_stat_1820.sas/t_pk_sum_stat_1820.txt

2.7.2.5.3.3. セマグルチド - 単回投与後の V_z/F、CL/F 及び AUC_{0-inf} の幾何平均及び CV (健康被験者) (4010 試験)

	N	V _z /F (L)		CL/F (L/h)		AUC, 0-inf (nmol*h/L)	
		Geometric mean (CV)		Geometric mean (CV)		Geometric mean (CV)	
Synthetic	27	7.7 (18.9)		0.034 (24.2)		3540 (24.2)	
Recombinant	27	7.4 (17.7)		0.033 (23.5)		3670 (23.5)	

N: number of subjects, CV: Coefficient of variation in %

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:36 - t_pk_sum_stat_4010.sas/t_pk_sum_stat_4010.txt

2.7.2.5.3.4. セマグルチド - 定常状態における CL/F の幾何平均及び CV（健康被験者）（3817、3818 及び 3819 試験）

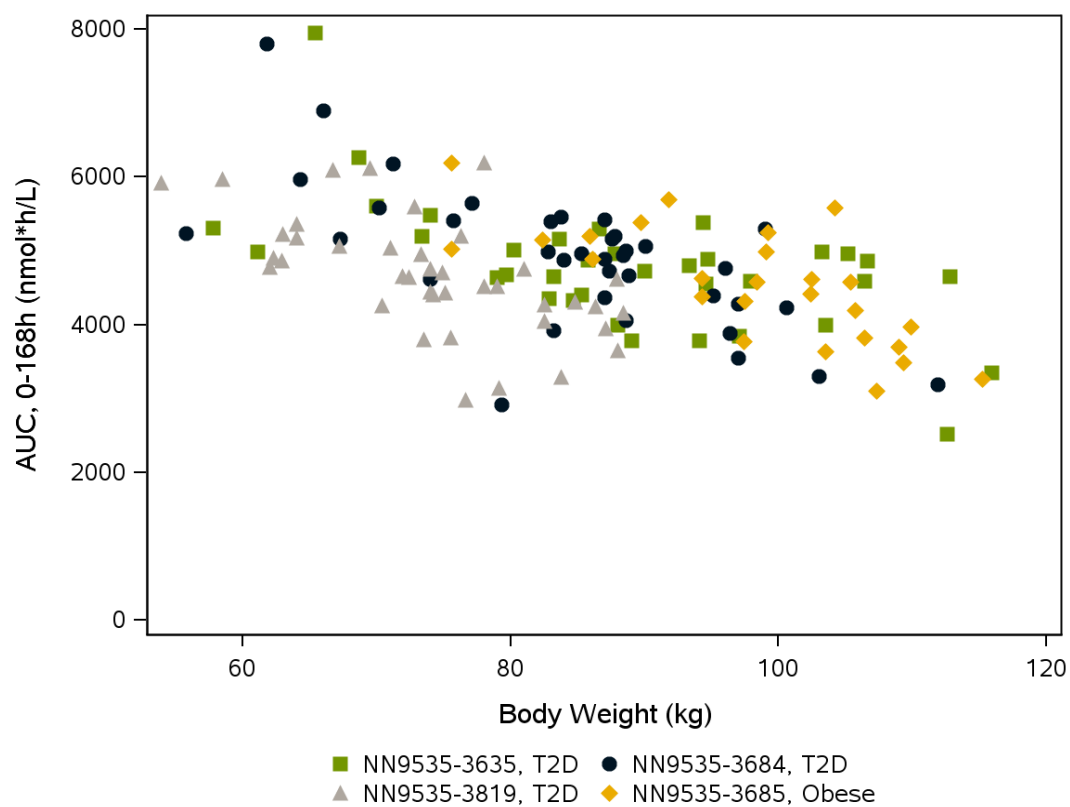
Trial	N	CL/F (L/h)
		Geometric mean (CV)
3817	22	0.041 (31.5)
3818	26	0.035 (20.9)
3819	40	0.052 (17.5)

N: number of subjects, CV: Coefficient of variation in %
 nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
 06SEP2016:15:18:33 - t_pk_sum_stat_3817_3818_3819.sas/t_pk_sum_stat_3817_3818_3819.txt

2.7.2.5.3.5. セマグルチド - 定常状態における V_z/F の幾何平均及び CV（健康被験者）（3634 試験）

Cohort		N	V_z/F (L)
			Geometric mean (CV)
Caucasian	0.5 mg semaglutide	7	8.3 (11.1)
Japanese	0.5 mg semaglutide	8	7.1 (12.8)
Caucasian	1.0 mg semaglutide	6	7.8 (19.6)
Japanese	1.0 mg semaglutide	8	7.7 (14.0)

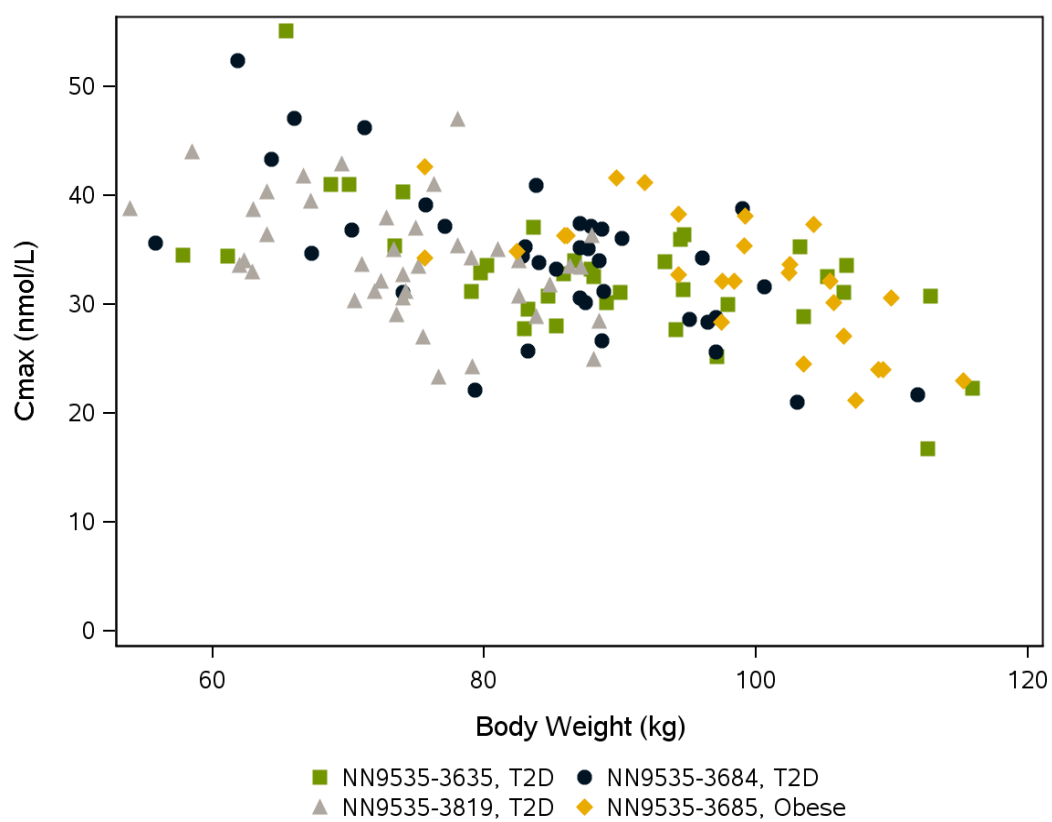
N: number of subjects, CV: Coefficient of variation in %
 nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
 06SEP2016:15:18:42 - t_pk_sum_stat_3634.sas/t_pk_sum_stat_3634.txt



Body weight assessed at steady state dosing visit

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:20:13 - f_T2D_obese.sas/f_AUC_T2D_obese_SS.png

2.7.2.5.3.6. セマグルチド - 定常状態における AUC_{0-168h} (2 型糖尿病患者及び肥満被験者) (3635、3684、3685 及び 3819 試験)



Body weight assessed at steady state dosing visit

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
 06SEP2016:15:20:18 - f_T2D_obese.sas/f_Cmax_T2D_obese_SS.png

2.7.2.5.3.7. セマグルチド - 定常状態における C_{max} (2 型糖尿病患者及び肥満被験者) (3635、3684、3685 及び 3819 試験)

2.7.2.5.3.8. セマグルチド - 定常状態における AUC_{0-168h} 及び C_{max} の変動 - 統計解析（健康被験者） （3652 試験）

	AUC, 0-168h	Cmax
Within-Subject Coefficient of Variation (%)		
Unadjusted analysis	8.9	10.4
Adjusted analysis	8.9	10.4
Between-Subject Coefficient of Variation (%)		
Unadjusted analysis	16.9	17.6
Adjusted analysis	8.9	9.3
Total variation, Coefficient of Variation (%)		
Unadjusted analysis	19.2	20.5
Adjusted analysis	12.6	14.0

Number of subjects contributing to analysis: 81 for AUC, 0-168h, 82 for Cmax.
The endpoint was logarithmic transformed and analysed in a linear mixed model with dose level as fixed effect and subject as random effect. Estimated variance components were expressed as coefficient of variation assuming log-normal distribution, $CV = \sqrt{\exp(\text{variance component}) - 1} \times 100\%$.
Adjusted analysis further includes sex as a fixed effect and age and log(body weight) as continuous covariates.
Body weight was assessed at steady state dosing visit at each dose level.
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:08 - a_ana_var_SS.sas/a_sema_var_SS.txt

2.7.2.5.3.9. セマグルチド - 単回投与後の AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の変動 - 統計解析（健康被験者） （4010 試験）

	AUC, 0-inf	AUC, 0-last	Cmax
Within-Subject Coefficient of Variation	5.2	5.5	9.0
Between-Subject Coefficient of Variation	23.4	23.5	18.1
Total variation, Coefficient of Variation	24.0	24.2	20.2

Number of subjects contributing to analysis: 27.
The endpoint was logarithmic transformed and analysed in a linear mixed model with subject as random effect. Estimated variance components were expressed as coefficient of variation assuming log-normal distribution, $CV = \sqrt{\exp(\text{variance component}) - 1} \times 100\%$.
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:00 - a_ana_var_SD.sas/a_sema_var_SD.txt

2.7.2.5.3.10. セマグルチド - 定常状態における AUC_{0-168h} 及び C_{max} の共変量効果の推定値（被験者特有の共変量） - 統計解析（健康被験者）（3652 試験）

	Estimate	95% CI	p-value
AUC, 0-168h (nmol*h/L)			
log(Body Weight (kg))	-0.831	[-0.995 ; -0.667]	<.0001
Sex, Male vs Female	-0.049	[-0.103 ; 0.004]	0.0717
Age (years)	-0.000	[-0.002 ; 0.002]	0.9491
Cmax (nmol/L)			
log(Body Weight (kg))	-0.849	[-1.025 ; -0.674]	<.0001
Sex, Male vs Female	-0.058	[-0.115 ; -0.001]	0.0457
Age (years)	0.001	[-0.001 ; 0.003]	0.5387

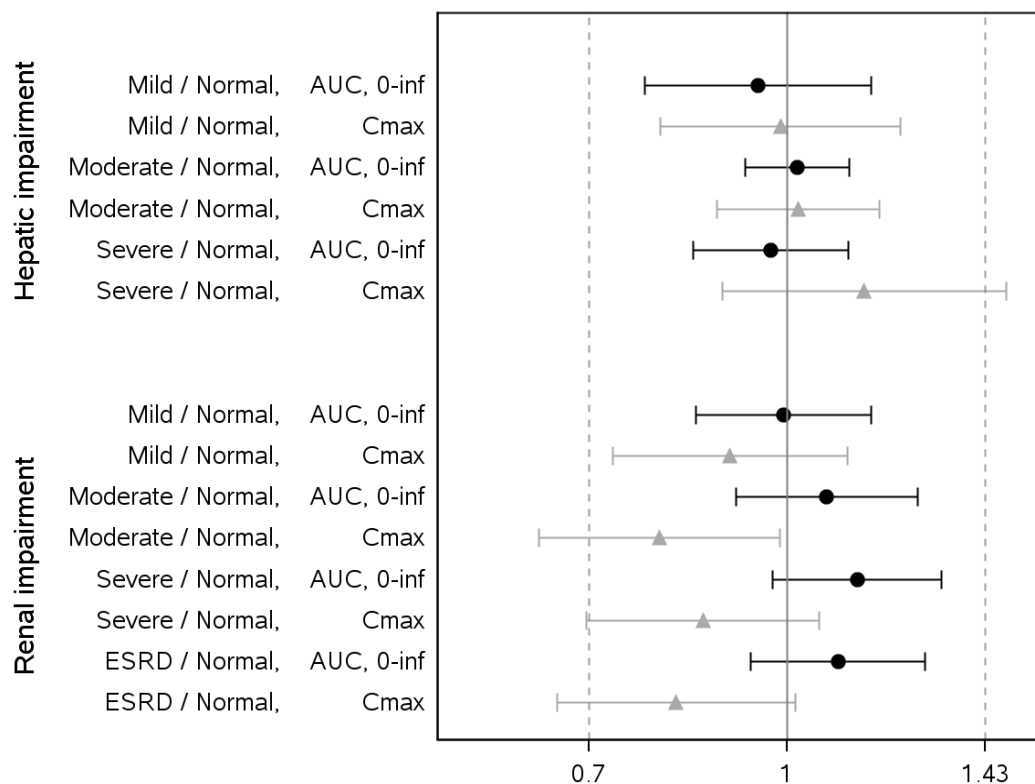
CI: Confidence interval

Number of subjects contributing to analysis: 81 for AUC, 0-168h, 82 for Cmax.

The endpoint was logarithmic transformed and analysed in a linear mixed model with dose level and sex as fixed effects, age and log(body weight) as continuous covariates and subject as random effect.

Body weight was assessed at steady state dosing visit at each dose level.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:09 - a_ana_var_SS.sas/a_sema_covariate_SS.txt

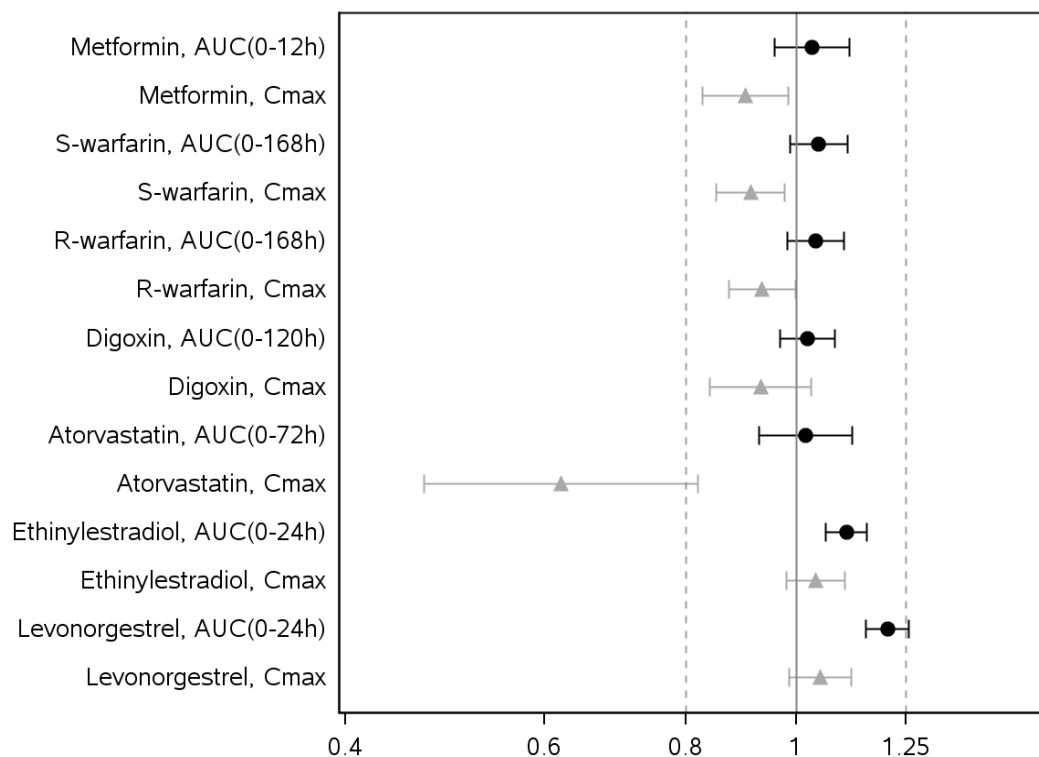


Estimated ratio with 90% confidence interval

For subjects with renal impairment 95% confidence interval was calculated for AUC, 0-inf

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:11 - f_forest_DDI.sas/f_forest_impaired.png

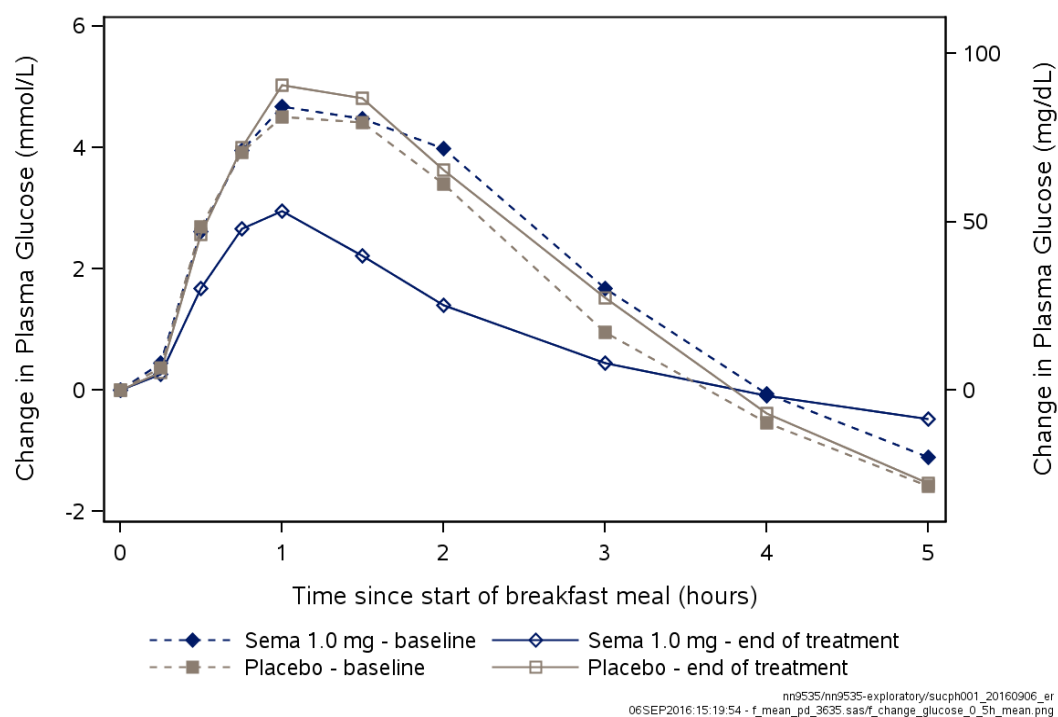
2.7.2.5.3.11. セマグルチド - 肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者における曝露量 - フォレストプロット (3616 及び 3651 試験)



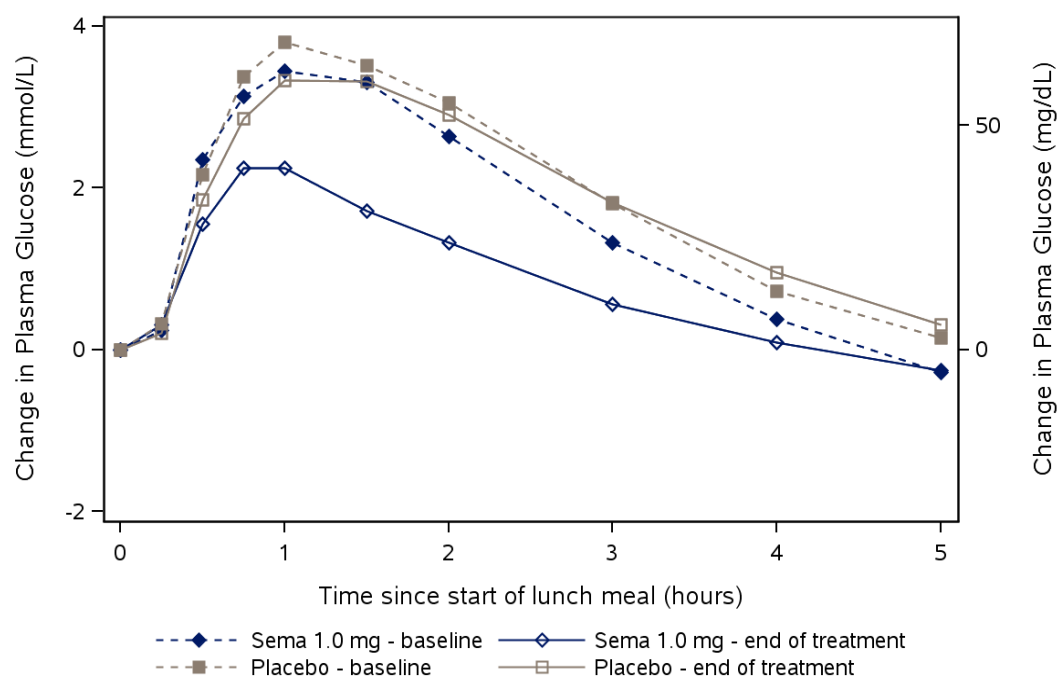
Estimated ratio (with/without semaglutide) and 90% confidence interval
 Metformin, ethinylestradiol and levonorgestrel assessed at steady state
 Warfarin, digoxin and atorvastatin assessed after single dose

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
 06SEP2016:15:18:12 - f_forest_DDI.sas/f_forest_DDI.png

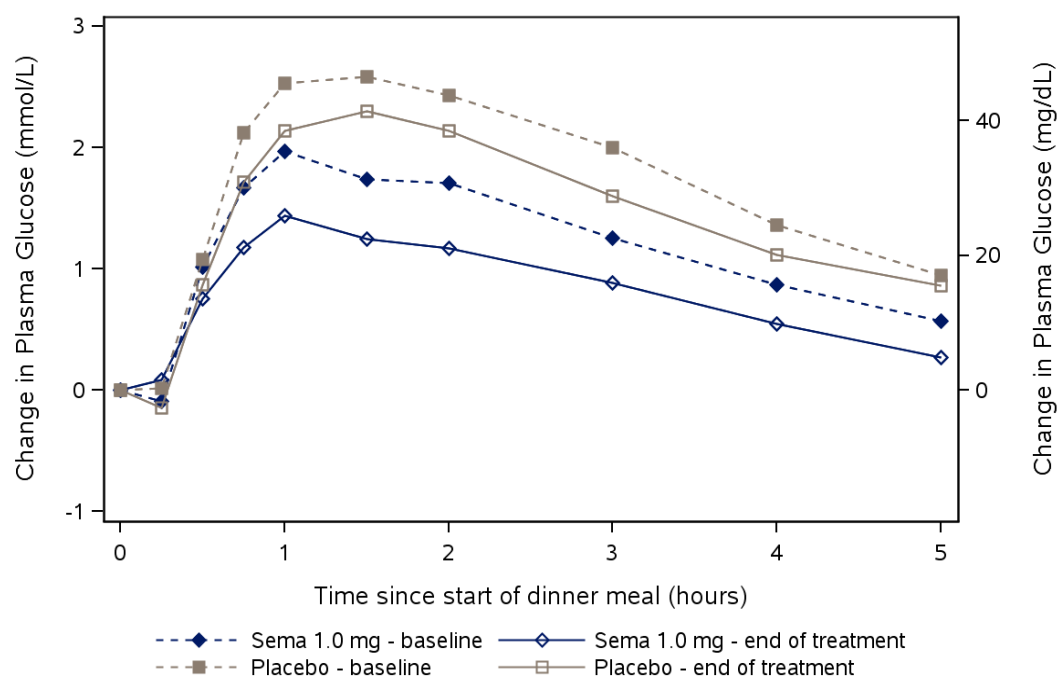
2.7.2.5.3.12. セマグルチド - 併用薬剤に対するセマグルチドの影響 - フォレストプロット (3817、3818 及び 3819 試験)



2.7.2.5.3.13. グルコース - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.14. グルコース - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.15. グルコース - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)

2.7.2.5.3.16. グルコース (mmol/L) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of glucose, iAUC (0-5h)/5h, (mmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.92		
Placebo	37	0.20		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-1.11	[-1.52 ; -0.71]	<.0001
Mean postprandial increment of glucose, iAUC (5-10h)/5h, (mmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.88		
Placebo	37	0.05		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.92	[-1.30 ; -0.54]	<.0001
Mean postprandial increment of glucose, iAUC (10-15h)/5h, (mmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.62		
Placebo	37	-0.02		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.60	[-0.93 ; -0.28]	0.0004

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration
The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment
as factor and the baseline value as continuous covariate.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:49 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_glucose.txt

2.7.2.5.3.17. グルコース (mg/dL) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

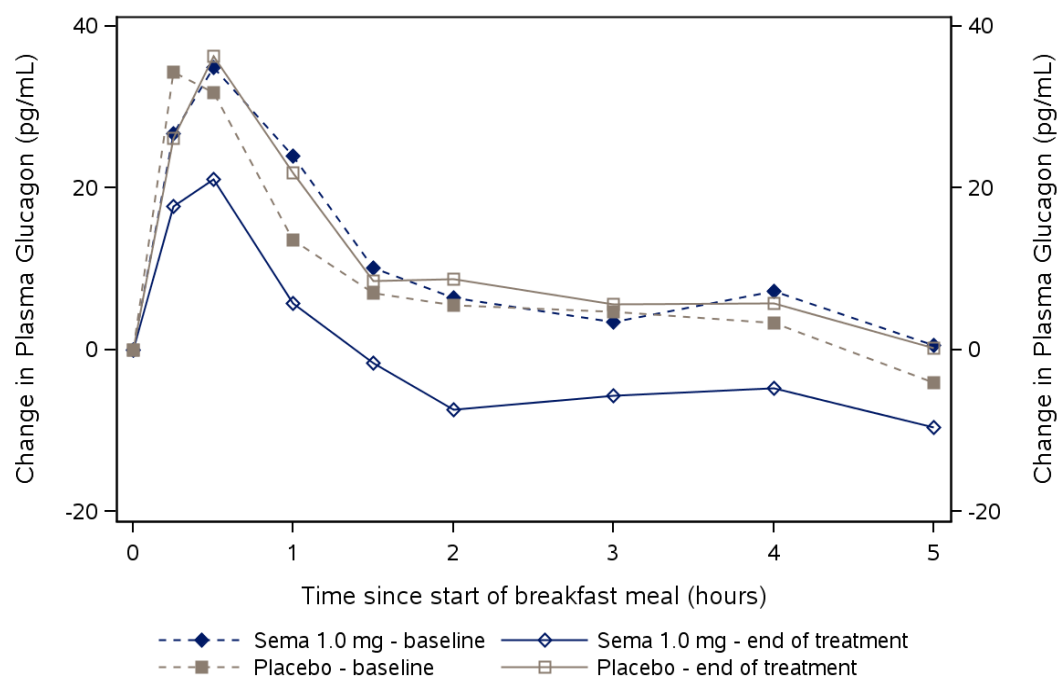
	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of glucose, iAUC (0-5h)/5h, (mg/dL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-16.5		
Placebo	37	3.6		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-20.1	[-27.4 ; -12.8]	<.0001
Mean postprandial increment of glucose, iAUC (5-10h)/5h, (mg/dL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-15.8		
Placebo	37	0.8		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-16.7	[-23.5 ; -9.8]	<.0001
Mean postprandial increment of glucose, iAUC (10-15h)/5h, (mg/dL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-11.2		
Placebo	37	-0.4		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-10.8	[-16.7 ; -5.0]	0.0004

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

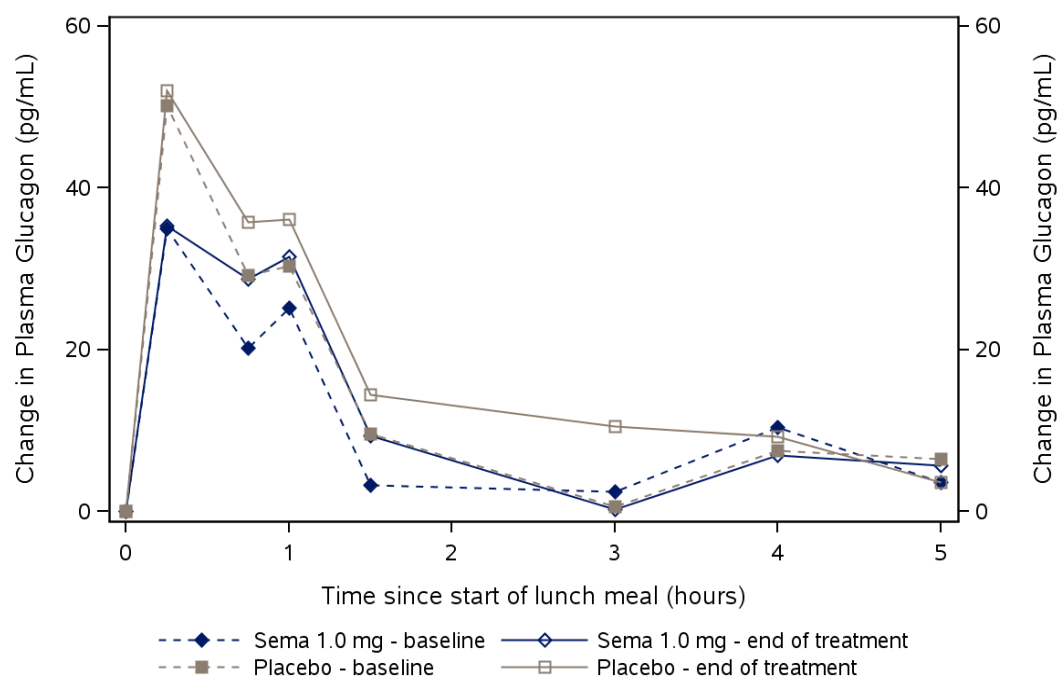
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration

The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment as factor and the baseline value as continuous covariate.

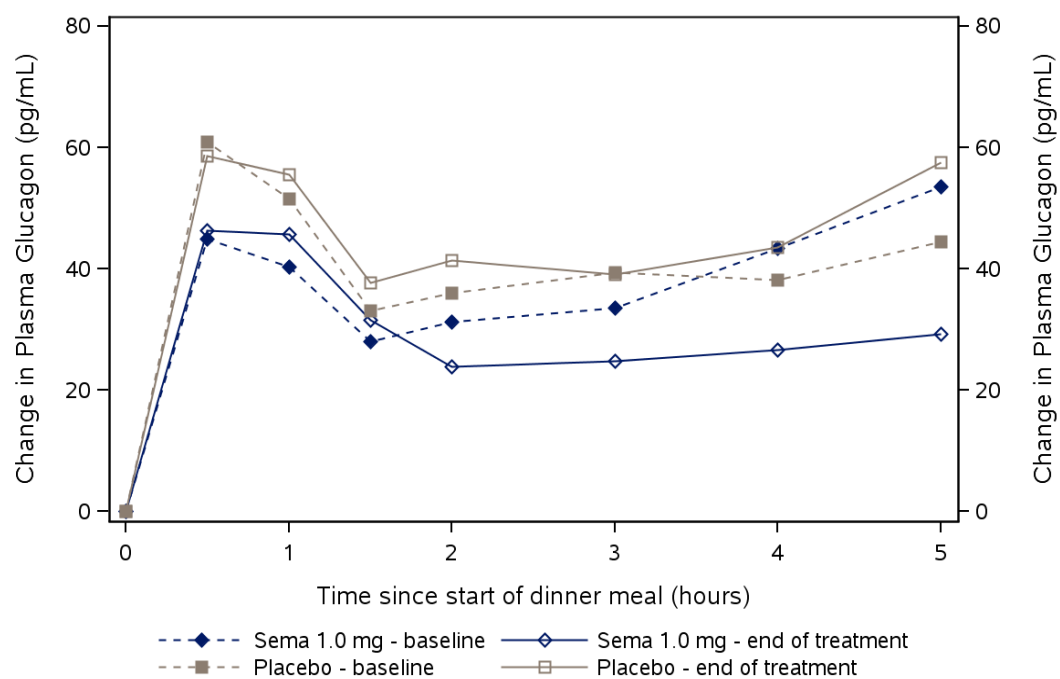
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:50 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_glucose_CONV.txt



2.7.2.5.3.18. グルカゴン - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.19. グルカゴン - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



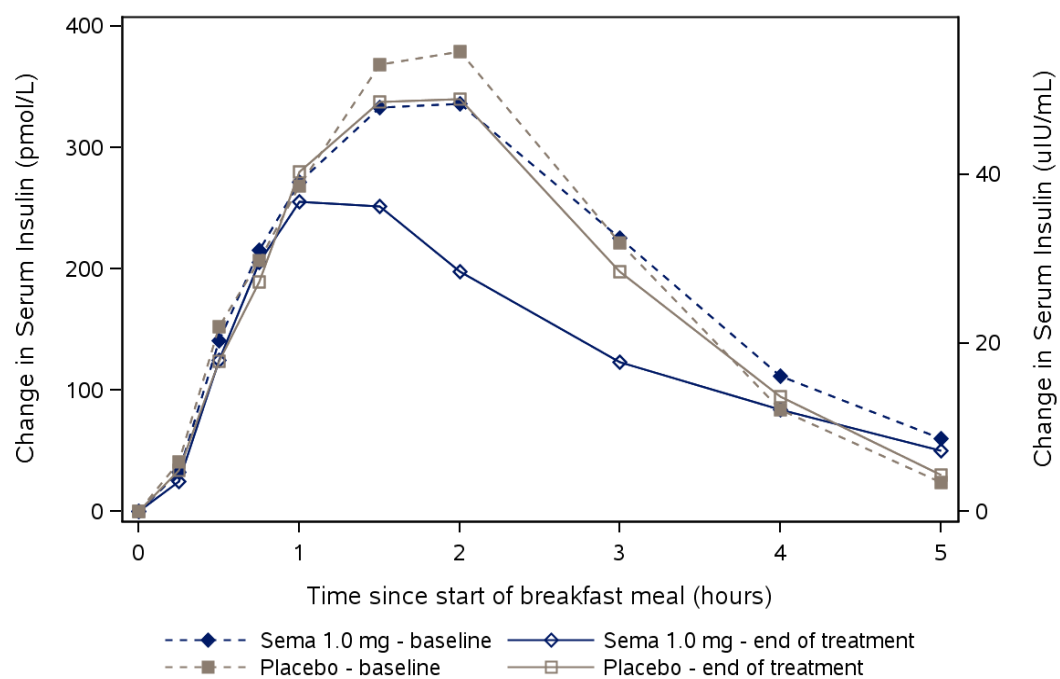
2.7.2.5.3.20. グルカゴン - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)

2.7.2.5.3.21. グルカゴン - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

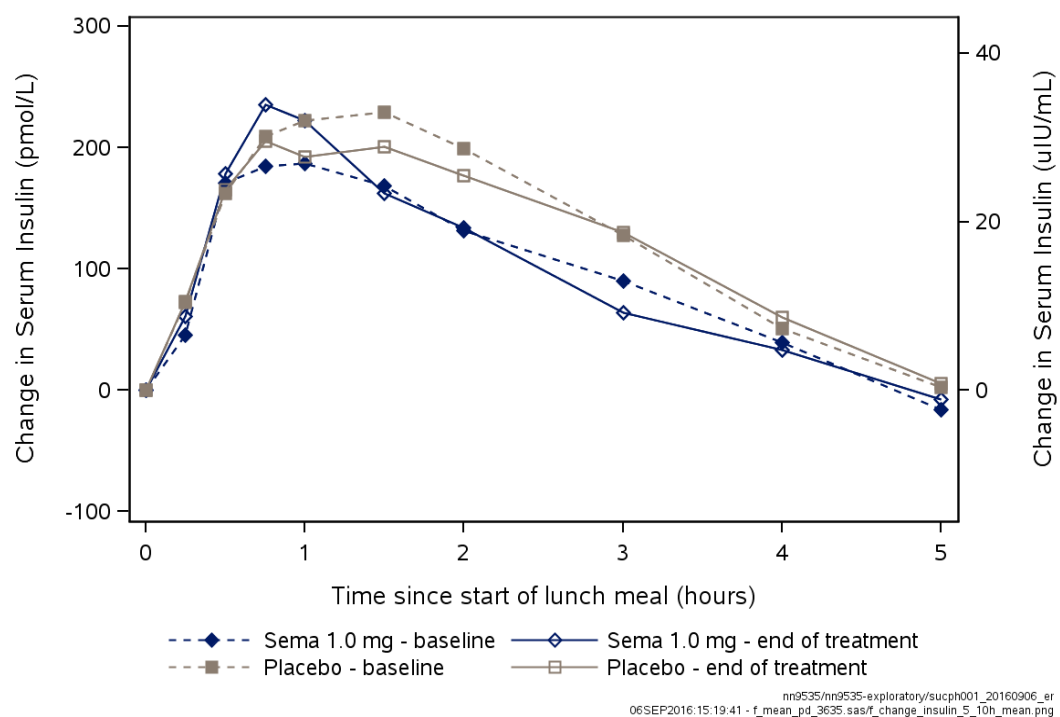
	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of glucagon, iAUC (0-5h)/5h, (pg/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-11.49		
Placebo	37	1.37		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-12.86	[-23.38 ; -2.34]	0.0173
Mean postprandial increment of glucagon, iAUC (5-10h)/5h, (pg/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	0.22		
Placebo	37	6.03		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-5.82	[-13.86 ; 2.23]	0.1538
Mean postprandial increment of glucagon, iAUC (10-15h)/5h, (pg/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-7.40		
Placebo	37	4.08		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-11.49	[-21.91 ; -1.06]	0.0314

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration
The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment
as factor and the baseline value as continuous covariate.

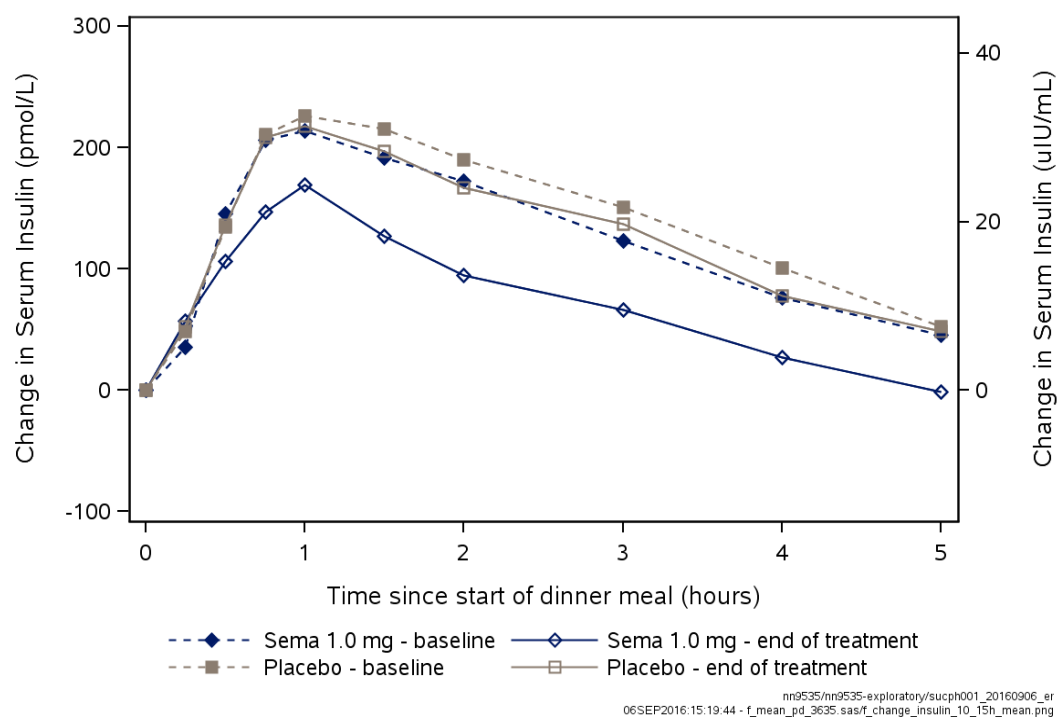
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:50 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_glucagon.txt



2.7.2.5.3.22. インスリン - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.23. インスリン - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.24. インスリン - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)

2.7.2.5.3.25. インスリン (pmol/L) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of insulin, iAUC (0-5h)/5h, (pmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-55.70		
Placebo	37	-12.23		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-43.47	[-73.06 ; -13.89]	0.0046
Mean postprandial increment of insulin, iAUC (5-10h)/5h, (pmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-11.23		
Placebo	37	4.10		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-15.33	[-50.80 ; 20.15]	0.3918
Mean postprandial increment of insulin, iAUC (10-15h)/5h, (pmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-52.18		
Placebo	37	-9.28		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-42.90	[-81.81 ; -3.99]	0.0312

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration
The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment
as factor and the baseline value as continuous covariate.

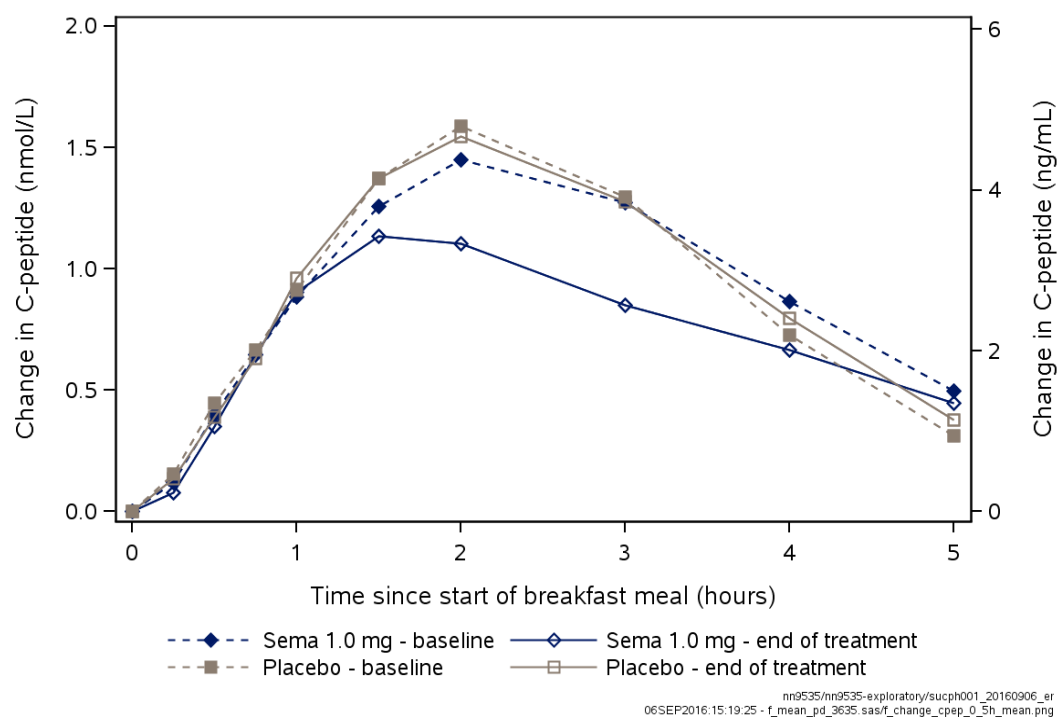
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:51 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_insulin.txt

2.7.2.5.3.26. インスリン (uIU/mL) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

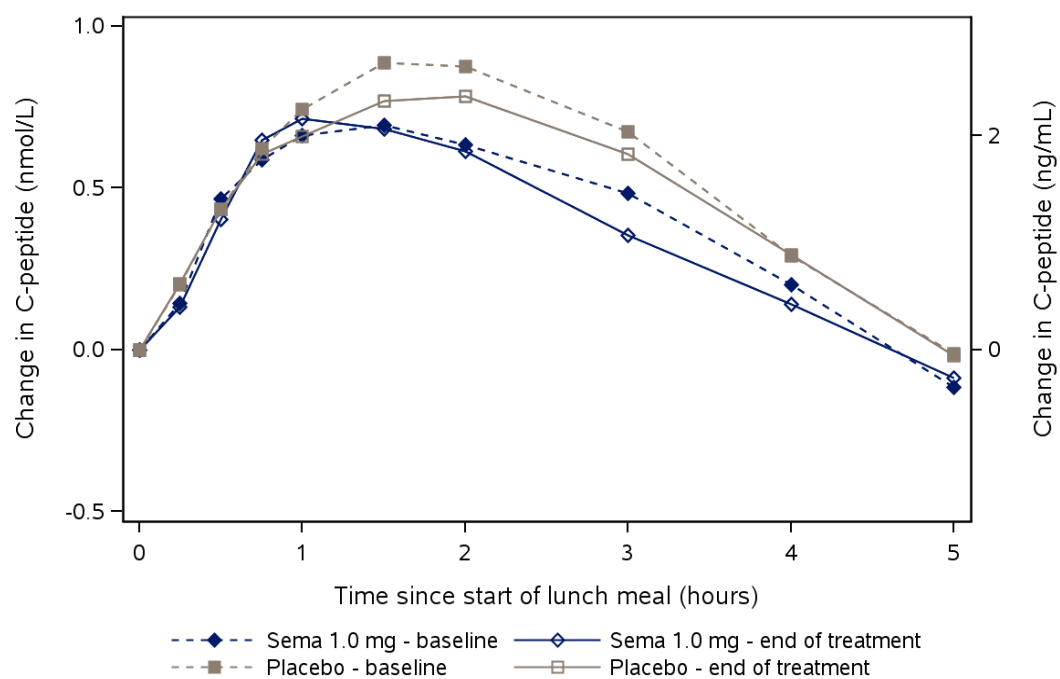
	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of insulin, iAUC (0-5h)/5h, (uIU/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-8.02		
Placebo	37	-1.76		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-6.26	[-10.52 ; -2.00]	0.0046
Mean postprandial increment of insulin, iAUC (5-10h)/5h, (uIU/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-1.62		
Placebo	37	0.59		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-2.21	[-7.32 ; 2.90]	0.3918
Mean postprandial increment of insulin, iAUC (10-15h)/5h, (uIU/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-7.51		
Placebo	37	-1.34		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-6.18	[-11.78 ; -0.57]	0.0312

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration
The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment
as factor and the baseline value as continuous covariate.

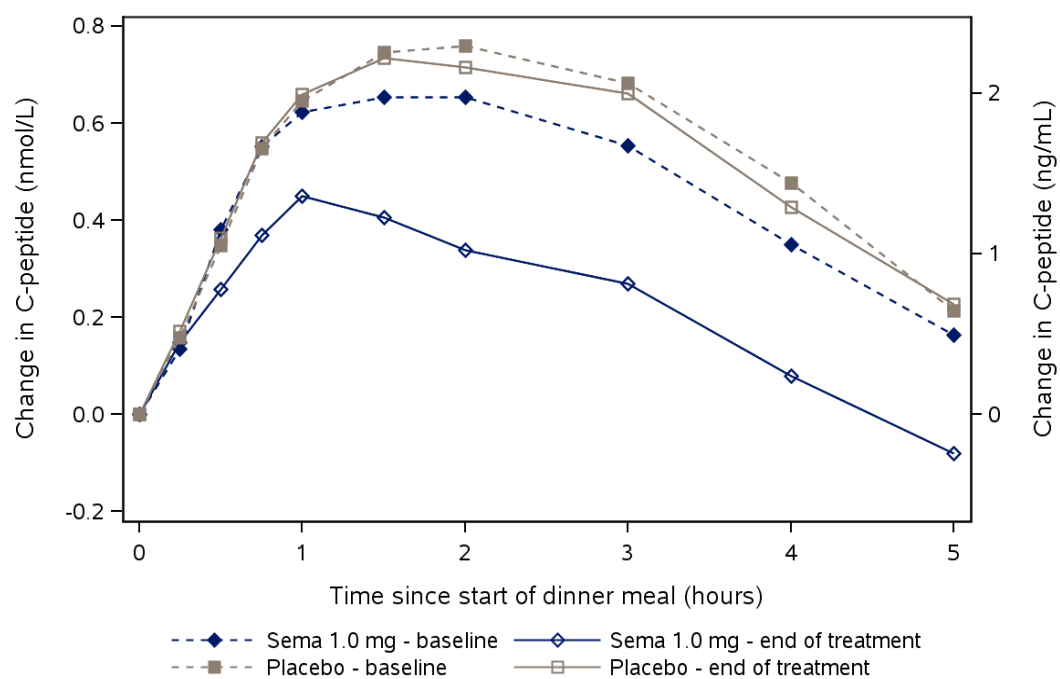
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:51 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_insulin_CONV.txt



2.7.2.5.3.27. C-ペプチド - 朝食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.28. C-ペプチド - 昼食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.29. C-ペプチド - 夕食後の変化量 - 算術平均プロット (3635 試験)

2.7.2.5.3.30. C-ペプチド (nmol/L) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of C-peptide, iAUC(0-5h)/5h, (nmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.188		
Placebo	37	0.004		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.192	[-0.316 ; -0.067]	0.0030
Mean postprandial increment of C-peptide, iAUC(5-10h)/5h, (nmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.092		
Placebo	37	-0.005		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.086	[-0.229 ; 0.056]	0.2309
Mean postprandial increment of C-peptide, iAUC(10-15h)/5h, (nmol/L)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.261		
Placebo	37	0.014		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.275	[-0.423 ; -0.128]	0.0004

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration
The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment
as factor and the baseline value as continuous covariate.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:51 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_c_peptide.txt

2.7.2.5.3.31. C-ペプチド (ng/mL) - 平均食後増加量 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean postprandial increment of C-peptide, iAUC(0-5h)/5h, (ng/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.568		
Placebo	37	0.011		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.579	[-0.955 ; -0.203]	0.0030
Mean postprandial increment of C-peptide, iAUC(5-10h)/5h, (ng/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.277		
Placebo	37	-0.017		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.261	[-0.691 ; 0.170]	0.2309
Mean postprandial increment of C-peptide, iAUC(10-15h)/5h, (ng/mL)				
Mean difference from baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	-0.788		
Placebo	37	0.044		
Treatment difference				
Sema 1.0 mg - placebo		-0.831	[-1.277 ; -0.386]	0.0004

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour
iAUC: Incremental AUC relative to the pre-meal concentration
The endpoints were analysed in a linear normal model with treatment
as factor and the baseline value as continuous covariate.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:52 - a_ana_iAUC.sas/a_iAUC_c_peptide_CONV.txt

2.7.2.5.3.32. 食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)

	Placebo	Sema 1.0 mg
Number of subjects	38	37
Change in 2 hour postprandial glucose (mmol/L)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	35
Mean (SD)	0.6 (2.4)	-4.1 (2.2)
Median	0.6	-4.1
Min ; Max	-3.6 ; 5.3	-8.7 ; 2.7
Change in 2 hour postprandial glucose (mg/dL)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	35
Mean (SD)	11 (43)	-74 (40)
Median	10	-73
Min ; Max	-65 ; 96	-157 ; 48

N: Number of subjects, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:19:25 - t_2h_gluc_ch_sum_stat_3635.sas/t_2h_glucose_desc_ch_abs.txt

2.7.2.5.3.33. 食後 2 時間血糖値 - 24 時間プロファイル - 統計解析 (3635 試験)

	N	Estimate	95% CI	p-value
Change in 2 hour postprandial glucose (mmol/L)				
Mean ratio to baseline at end-of-treatment				
Sema 1.0 mg	35	0.66		
Placebo	37	1.04		
Treatment ratio				
Sema 1.0 mg / placebo		0.63	[0.58 ; 0.70]	<.0001

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval
The endpoint was log-transformed and analysed in a linear normal model with treatment as factor and the baseline value as covariate.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:19:25 - a_ana_2h_glucose_3635.sas/a_2h_glucose.txt

2.7.2.5.3.34. 空腹時血漿中グルコース - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)

	Placebo	Sema 1.0 mg
Number of subjects	38	37
FPG (mmol/L)		
Visit 2 (day -2)		
N	38	37
Mean (SD)	8.17 (1.41)	8.30 (1.61)
Geometric mean (CV)	8.05 (16.9)	8.15 (19.5)
Median	7.94	8.10
Min ; Max	5.60 ; 12.54	5.60 ; 12.26
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	8.58 (1.68)	6.70 (1.30)
Geometric mean (CV)	8.43 (19.2)	6.59 (18.1)
Median	8.44	6.49
Min ; Max	6.05 ; 12.26	4.94 ; 11.54
FPG (mg/dL)		
Visit 2 (day -2)		
N	38	37
Mean (SD)	147 (25)	150 (29)
Geometric mean (CV)	145 (16.9)	147 (19.5)
Median	143	146
Min ; Max	101 ; 226	101 ; 221
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	155 (30)	121 (23)
Geometric mean (CV)	152 (19.2)	119 (18.1)
Median	152	117
Min ; Max	109 ; 221	89 ; 208

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Coefficient of variation in %

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:19:57 - t_fpg_sum_stat_3635.sas/t_fpg_24h_desc_3635.txt

2.7.2.5.3.35. 血漿中グルコース (mmol/L) に関するエンドポイントのベースラインからの変化量 - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)

	Placebo	Sema 1.0 mg
Number of subjects	38	37
Change in fasting plasma glucose (mmol/L)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	0.3 (1.1)	-1.6 (1.1)
Median	0.3	-1.7
Min ; Max	-1.3 ; 3.4	-4.1 ; 0.7
Change in mean postprandial glucose, AUC(0-5h)/5h, (mmol/L)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	0.62 (1.57)	-2.59 (1.64)
Median	0.78	-2.52
Min ; Max	-2.53 ; 4.50	-6.37 ; 0.63
Change in mean postprandial glucose, AUC(5-10h)/5h, (mmol/L)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	0.33 (1.27)	-1.74 (1.56)
Median	0.14	-1.26
Min ; Max	-2.16 ; 4.20	-6.33 ; 1.14
Change in mean postprandial glucose, AUC(10-15h)/5h, (mmol/L)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	0.26 (1.25)	-1.29 (1.44)
Median	0.19	-1.18
Min ; Max	-2.64 ; 3.63	-3.95 ; 3.94
Change in mean 24 hour glucose, AUC(0-24h)/24h, (mmol/L)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	0.35 (1.03)	-1.67 (1.14)
Median	0.26	-1.58
Min ; Max	-1.54 ; 3.14	-4.16 ; 1.25

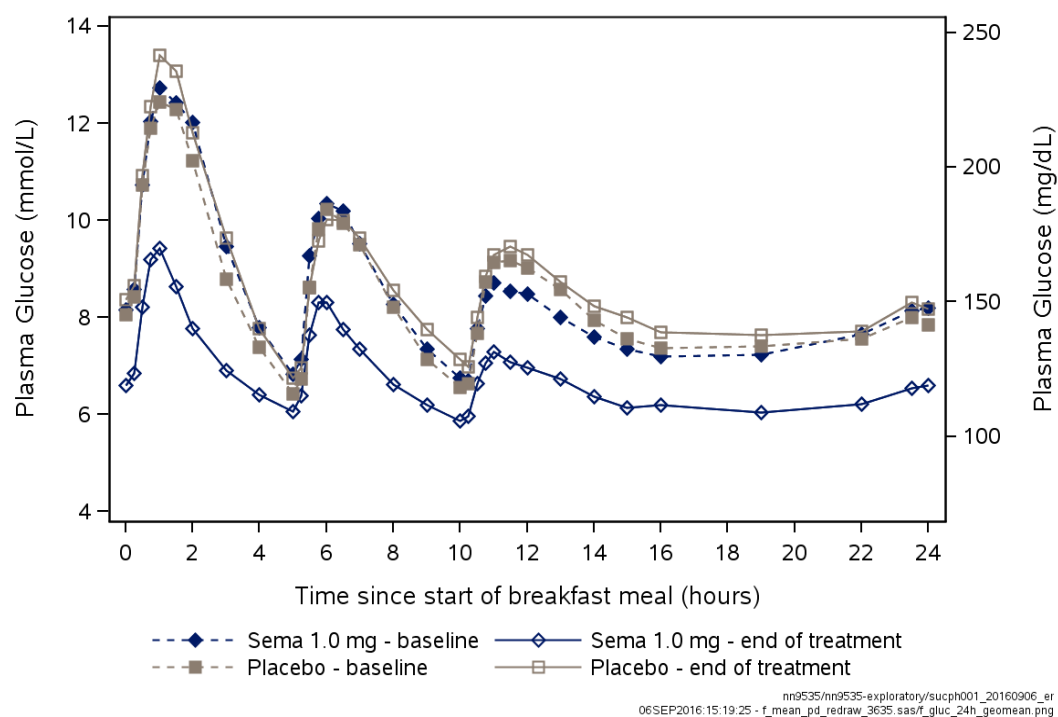
N: Number of subjects, SD: Standard deviation

2.7.2.5.3.36. 血漿中グルコース (mg/dL) に関するエンドポイントのベースラインからの変化量 - 24 時間プロファイル - 記述統計量 (3635 試験)

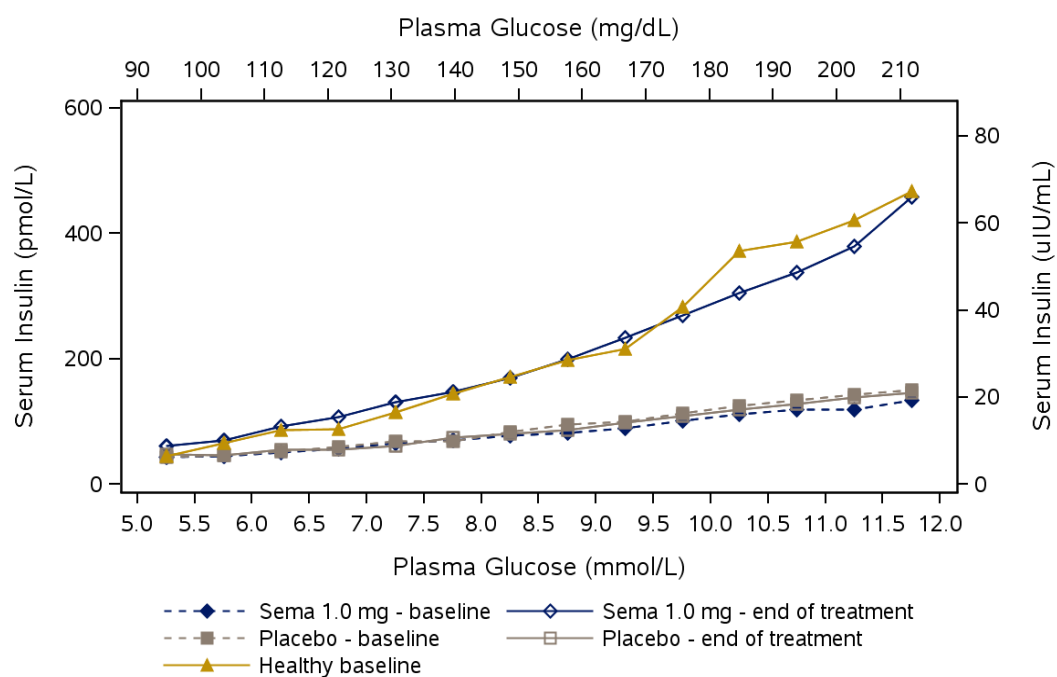
	Placebo	Sema 1.0 mg
Number of subjects	38	37
Change in fasting plasma glucose (mg/dL)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	6 (20)	-29 (21)
Median	5	-30
Min ; Max	-24 ; 61	-74 ; 13
Change in mean postprandial glucose, AUC(0-5h)/5h, (mg/dL)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	11.1 (28.3)	-46.8 (29.5)
Median	14.0	-45.4
Min ; Max	-45.5 ; 81.2	-114.7 ; 11.4
Change in mean postprandial glucose, AUC(5-10h)/5h, (mg/dL)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	6.0 (22.9)	-31.3 (28.1)
Median	2.5	-22.7
Min ; Max	-38.9 ; 75.7	-114.0 ; 20.5
Change in mean postprandial glucose, AUC(10-15h)/5h, (mg/dL)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	4.6 (22.5)	-23.3 (25.9)
Median	3.5	-21.3
Min ; Max	-47.5 ; 65.4	-71.2 ; 71.1
Change in mean 24 hour glucose, AUC(0-24h)/24h, (mg/dL)		
Visit 5 (day 85)		
N	37	36
Mean (SD)	6.3 (18.6)	-30.0 (20.5)
Median	4.7	-28.4
Min ; Max	-27.8 ; 56.7	-75.0 ; 22.5

N: Number of subjects, SD: Standard deviation

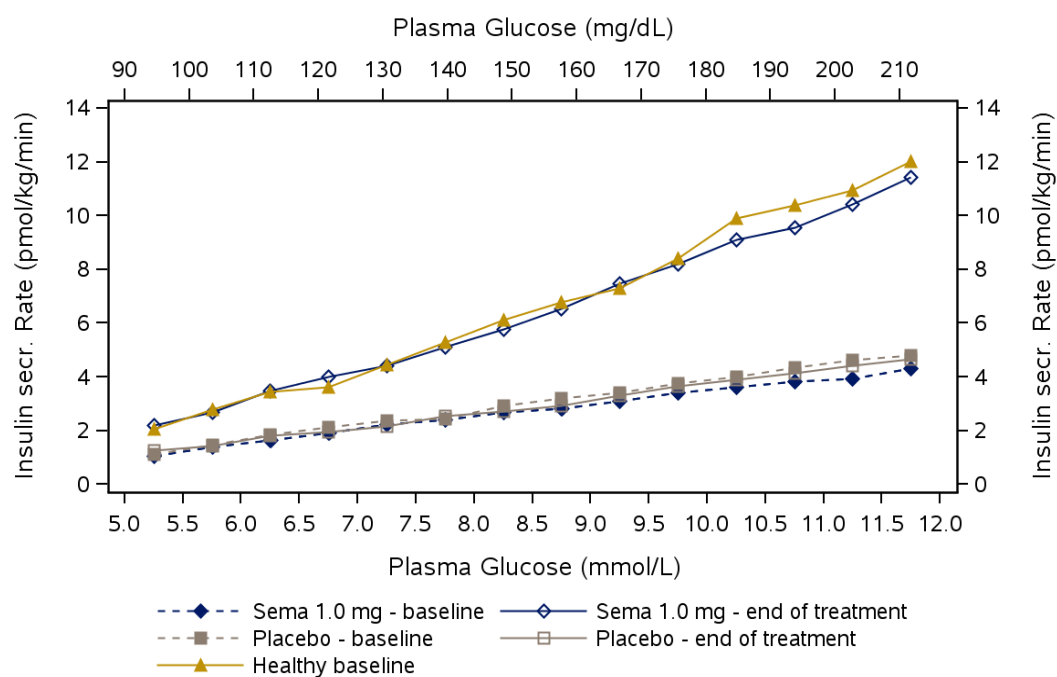
nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:20 - t_pd_ch_sum_stat_3635.sas/t_glucose_desc_ch_abs_conv.txt



2.7.2.5.3.37. グルコースの24時間プロファイル - 幾何平均プロット (3635 試験)



2.7.2.5.3.38. 段階的グルコース注入試験時のインスリンとグルコースの関係 - 幾何平均プロット (3635 試験)



nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:19:42 - f_mean_pid_redraw_3635.sas/f_isrgluc_ggi_geomean.png

2.7.2.5.3.39. 段階的グルコース注入試験時のインスリン分泌速度とグルコースの関係 - 幾何平均プロット (3635 試験)

2.7.2.5.3.40. 静脈内ブドウ糖負荷試験時のグルコースの AUC - 統計解析 (3635 試験)

	N	Estimate	95% CI	p-value
Ch. AUC glucose, 0-10m (mmol*min/L)				
Mean ratio to baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	0.92		
Placebo	36	1.05		
Treatment ratio				
Sema 1.0 mg / placebo		0.87	[0.82 ; 0.93]	<.0001
Ch. AUC glucose, 10-120m (mmol*min/L)				
Mean ratio to baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	0.77		
Placebo	36	1.03		
Treatment ratio				
Sema 1.0 mg / placebo		0.75	[0.71 ; 0.79]	<.0001
Ch. AUC glucose, 0-120m (mmol*min/L)				
Mean ratio to baseline at end of treatment				
Sema 1.0 mg	36	0.79		
Placebo	36	1.03		
Treatment ratio				
Sema 1.0 mg / placebo		0.76	[0.72 ; 0.81]	<.0001

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval

The endpoints were log-transformed and analysed in a linear normal model with treatment as factor and the baseline value as continues covariate.

Subject 101069 has been removed from all IVGTT statistical analysis due to incorrect amount of glucose infused.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:49 - a_ana_IVGTT_glucose_3635.sas/a_IVGTT_glucose_3635.txt

2.7.2.5.3.41. 空腹時血漿中グルカゴン - 統計解析 (3684 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	P-value
Plasma Glucagon (pg/mL)					
Geometric mean					
Sema 1.0 mg	37	35	34.87		
Placebo	37	35	43.88		
Treatment Ratio					
Sema 1.0 mg / Placebo			0.79	[0.67 ; 0.94]	0.010

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence Interval

The log transformed response is analysed by an ANCOVA model with treatment, period, and subject as fixed factors.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:07 - a_ana_fast_glucagon_3684.sas/a_fast_glucagon_3684.txt

2.7.2.5.3.42. 平均 C-ペプチド (ng/mL) の変化量 - 統計解析 (3684 試験)

	Number of subjects in the full analysis set	N	Estimate	95% CI	P-value
Ch. in mean C-peptide 5.5 to 3.5 (ng/mL)					
Mean					
Sema 1.0 mg	37	32	-1.392		
Placebo	37	32	-0.516		
Treatment Difference					
Sema 1.0 mg - Placebo			-0.876	[-1.101 ; -0.650]	<0.001
Ch. in mean C-peptide 5.5 to nadir (ng/mL)					
Mean					
Sema 1.0 mg	37	35	-2.063		
Placebo	37	35	-0.854		
Treatment Difference					
Sema 1.0 mg - Placebo			-1.208	[-1.482 ; -0.934]	<0.001

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence Interval, Ch.: Change

The response is analysed by an ANCOVA model with treatment, period, and subject as fixed factors.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:07 - a_ana_c_pep_3684.sas/a_c_pep_3684.txt

2.7.2.5.3.43. 食事負荷試験の標準朝食後のグルコース - 胃内容排出（パラセタモールの AUC により測定）で調整 - 統計解析（3685 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
iAUC glucose, 0-1h (mmol*h/L)					
Unadjusted analyses					
Mean					
Sema 1.0 mg	30	25	0.92		
Placebo	28	27	1.48		
Treatment difference					
Sema 1.0 mg - placebo			-0.56	[-0.88 ; -0.23]	0.0018
Adjusted analyses					
Treatment difference					
Sema 1.0 mg - placebo			-0.33	[-0.70 ; 0.05]	0.0829

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration
ser.: Serum

The incremental AUC is analysed in a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as a random effect.

The adjusted analysis further includes the subject-mean-centered log-transformed AUC 0-1h of paracetamol as covariate.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:56 - a_ana_gluc_ge_3685.sas/a_glucose_ge_3685.txt

2.7.2.5.3.44. 自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量 - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Energy intake (kJ)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	2378.4	[1876.1 ; 2880.6]		
Placebo	28	28	3633.8	[3131.6 ; 4136.1]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-1255.5	[-1707.1 ; -803.9]	<.0001	-34.5
Energy intake (kcal)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	568.3	[448.3 ; 688.3]		
Placebo	28	28	868.3	[748.3 ; 988.3]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-300.0	[-407.9 ; -192.1]	<.0001	-34.5

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval

The estimates derive from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:56 - a_ana_adlibitum_lunch_3685.sas/a_ana_adlibitum_lunch_3685.txt

2.7.2.5.3.45. 自由裁量の食事時の食事摂取量 - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Ad libitum evening meal						
Energy intake (kJ)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	3460.9	[2865.4 ; 4056.5]		
Placebo	28	28	4213.9	[3618.3 ; 4809.5]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-752.9	[-1469.3 ; -36.6]	0.0401	-17.9
Energy intake (kcal)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	827.0	[684.7 ; 969.3]		
Placebo	28	28	1006.9	[864.6 ; 1149.2]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-179.9	[-351.1 ; -8.7]	0.0401	-17.9
Amount consumed (g)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	445.5	[368.7 ; 522.3]		
Placebo	28	28	557.4	[480.5 ; 634.2]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-111.8	[-201.4 ; -22.3]	0.0164	-20.1

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval

Total intake during ad libitum meals includes energy intake from ad libitum lunch, ad libitum evening meal and ad libitum snack box.

The estimates derive from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:57 - a_ana_intake_adlibitum_endp_3684.sas/a_ana_intake_adlibitum_endp_3685.txt

Food intake during ad libitum meals - statistical analysis - trial 3685

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Ad libitum snack box						
Energy intake (kJ)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	3544.9	[2939.5 ; 4150.4]		
Placebo	28	28	4572.8	[3967.3 ; 5178.2]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-1027.9	[-1684.0 ; -371.7]	0.0034	-22.5
Energy intake (kcal)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	847.1	[702.4 ; 991.7]		
Placebo	28	28	1092.7	[948.0 ; 1237.3]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-245.6	[-402.4 ; -88.8]	0.0034	-22.5
Amount consumed (g)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	199.6	[166.1 ; 233.0]		
Placebo	28	28	256.9	[223.4 ; 290.3]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-57.3	[-94.0 ; -20.6]	0.0035	-22.3

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval

Total intake during ad libitum meals includes energy intake from ad libitum lunch, ad libitum evening meal and ad libitum snack box.

The estimates derive from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:57 - a_ana_intake_adlibitum_endp_3684.sas/a_ana_intake_adlibitum_endp_3685.txt

Food intake during ad libitum meals - statistical analysis - trial 3685

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Total intake during ad libitum meals						
Energy intake (kJ)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	9384.2	[8178.0 ; 10590.5]		
Placebo	28	28	12420.5	[11214.2 ; 13626.8]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-3036.3	[-4208.5 ; -1864.0]	<.0001	-24.4
Energy intake (kcal)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	2242.4	[1954.1 ; 2530.6]		
Placebo	28	28	2967.9	[2679.6 ; 3256.1]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-725.5	[-1005.6 ; -445.4]	<.0001	-24.4
Amount consumed (g)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	28	1068.9	[924.8 ; 1213.0]		
Placebo	28	28	1459.5	[1315.3 ; 1603.6]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-390.6	[-504.8 ; -276.3]	<.0001	-26.8

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval

Total intake during ad libitum meals includes energy intake from ad libitum lunch, ad libitum evening meal and ad libitum snack box.

The estimates derive from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:57 - a_ana_intake_adlibitum_endp_3684.sas/a_ana_intake_adlibitum_endp_3685.txt

2.7.2.5.3.46. 食事負荷試験の標準朝食後の血清中グルコースに関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting ser. glucose (mmol/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	5.34	[5.15 ; 5.53]		
Placebo	28	27	5.63	[5.44 ; 5.82]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			0.95	[0.91 ; 0.98]	0.0079	
iAUC glucose, 0-5h (mmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	2.14	[1.20 ; 3.09]		
Placebo	28	27	3.49	[2.57 ; 4.40]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-1.34	[-2.42 ; -0.27]	0.0163	-38.5
iAUC glucose, 0-1h (mmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	0.92	[0.68 ; 1.16]		
Placebo	28	27	1.48	[1.25 ; 1.71]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-0.56	[-0.88 ; -0.23]	0.0018	-37.8

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

ser.: Serum

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:56 - a_ana_gluc_3685.sas/a_ana_glucose_3685.txt

2.7.2.5.3.47. 食事負荷試験の標準朝食後の血漿中グルカゴンに関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting pl glucagon (pg/mL)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	89.39	[80.14 ; 99.70]		
Placebo	28	27	104.22	[93.80 ; 115.79]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			0.86	[0.75 ; 0.98]	0.0224	
iAUC glucagon, 0-5h (pg*h/mL)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	31.29	[15.56 ; 47.02]		
Placebo	28	27	32.94	[17.87 ; 48.01]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-1.65	[-24.16 ; 20.85]	0.8811	-5.0
iAUC glucagon, 0-1h (pg*h/mL)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	14.02	[8.82 ; 19.21]		
Placebo	28	27	14.07	[9.10 ; 19.04]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-0.05	[-6.99 ; 6.88]	0.9871	-0.4

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

pl: Plasma

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:57 - a_ana_gluc_3685.sas/a_ana_glucagon_3685.txt

2.7.2.5.3.48. 食事負荷試験の標準朝食後の血清中インスリンに関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Insulin H.-Fast. (pmol/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	166.08	[136.87 ; 201.52]		
Placebo	28	27	114.84	[95.13 ; 138.62]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			1.45	[1.20 ; 1.75]	0.0005	
iAUC insulin, 0-5h (pmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	1202.63	[810.45 ; 1594.81]		
Placebo	28	27	2123.65	[1748.27 ; 2499.02]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-921.02	[-1461.00 ; -381.04]	0.0018	-43.4
iAUC insulin, 0-1h (pmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	382.66	[296.83 ; 468.49]		
Placebo	28	27	590.49	[508.11 ; 672.87]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-207.82	[-319.97 ; -95.68]	0.0008	-35.2

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

H.: Human, Fast.: Fasting

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:58 - a_ana_gluc_3685.sas/a_ana_insulin_3685.txt

2.7.2.5.3.49. 食事負荷試験の標準朝食後の血清中 C-ペプチドに関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting C-peptide (nmol/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	0.886	[0.791 ; 0.992]		
Placebo	28	27	0.656	[0.588 ; 0.732]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			1.35	[1.20 ; 1.52]	<.0001	
iAUC C-peptide 0-5h (nmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	3.541	[2.807 ; 4.274]		
Placebo	28	27	4.963	[4.259 ; 5.667]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-1.422	[-2.330 ; -0.514]	0.0033	-28.7
iAUC C-peptide 0-1h (nmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	0.651	[0.513 ; 0.789]		
Placebo	28	27	0.975	[0.843 ; 1.106]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-0.323	[-0.520 ; -0.127]	0.0021	-33.2

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on

log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects

and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model

including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration

as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:59 - a_ana_gluc_3685.sas/a_ana_cpep_3685.txt

2.7.2.5.3.50. 食事負荷試験の標準朝食後の血漿中ペプチド YY に関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting peptide YY (pg/mL)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	33.89	[26.35 ; 43.59]		
Placebo	28	27	47.11	[36.98 ; 60.02]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			0.72	[0.53 ; 0.98]	0.0397	
iAUC peptide YY 0-5h (pg*h/mL)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	53.40	[29.00 ; 77.81]		
Placebo	28	27	99.50	[76.05 ; 122.95]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-46.10	[-80.52 ; -11.67]	0.0097	-46.3
iAUC peptide YY 0-1h (pg*h/mL)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	25	11.53	[7.04 ; 16.02]		
Placebo	28	27	14.84	[10.52 ; 19.15]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-3.31	[-9.65 ; 3.02]	0.2982	-22.3

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on

log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects

and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model

including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration

as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:18:00 - a_ana_gluc_3685.sas/a_ana_pyy_3685.txt

2.7.2.5.3.51. 食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中トリグリセリドに関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting TG (mmol/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	1.55	[1.37 ; 1.76]		
Placebo	28	28	1.76	[1.56 ; 1.98]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			0.88	[0.80 ; 0.98]	0.0185	
iAUC TG, 0-8h (mmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	6.55	[4.65 ; 8.46]		
Placebo	28	28	11.06	[9.20 ; 12.91]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-4.51	[-6.15 ; -2.87]	<.0001	-40.7

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

TG: Triglycerides

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:56 - a_ana_lipid_3685.sas/a_ana_fat_rich_trig_3685.txt

2.7.2.5.3.52. 食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中遊離脂肪酸に関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting FFA (mmol/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	0.377	[0.338 ; 0.421]		
Placebo	28	28	0.383	[0.344 ; 0.426]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			0.99	[0.88 ; 1.11]	0.8008	
iAUC FFA, 0-8h (mmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	0.382	[0.231 ; 0.533]		
Placebo	28	28	0.331	[0.182 ; 0.479]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			0.052	[-0.060 ; 0.163]	0.3480	15.6

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

FFA: Free fatty acids

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:57 - a_ana_lipid_3685.sas/a_ana_fat_rich_ffa_3685.txt

2.7.2.5.3.53. 食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中 VLDL コレステロールに関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting VLDL (mmol/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	0.76	[0.62 ; 0.93]		
Placebo	28	28	0.96	[0.78 ; 1.17]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			0.79	[0.66 ; 0.95]	0.0132	
iAUC VLDL, 0-8h (mmol*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	1.57	[0.91 ; 2.23]		
Placebo	28	28	2.75	[2.11 ; 3.38]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-1.17	[-2.03 ; -0.32]	0.0093	-42.8

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

VLDL: Very low density lipoprotein

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:57 - a_ana_lipid_3685.sas/a_ana_fat_rich_vldl_3685.txt

2.7.2.5.3.54. 食事負荷試験の標準高脂肪朝食後の血清中アポリタンパク B48に関するエンドポイント - 統計解析 (3685 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	Relative difference (%)
Fasting ApoB48 (g/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	0.0069	[0.0054 ; 0.0088]		
Placebo	28	28	0.0068	[0.0054 ; 0.0086]		
Treatment ratio						
Sema 1.0 mg / placebo			1.02	[0.86 ; 1.21]	0.8376	
iAUC ApoB48 0-8h (g*h/L)						
Mean						
Sema 1.0 mg	30	26	0.0463	[0.0294 ; 0.0632]		
Placebo	28	28	0.0918	[0.0755 ; 0.1081]		
Treatment difference						
Sema 1.0 mg - placebo			-0.0455	[-0.0690 ; -0.0220]	0.0003	-49.6

FAS: Number of subjects in full analysis set

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, h: Hour

AUC: Area under the curve, iAUC: Incremental AUC relative to the fasting concentration

ApoB48: Apolipoprotein B48

The estimates for the fasting parameter are derived from a linear mixed model on log-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effects.

The estimates for the incremental AUCs are derived from a linear mixed model including treatment and treatment period as fixed effects, fasting concentration as covariate and subject as random effect.

Relative difference: estimated treatment difference / estimated mean for placebo * 100%.

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
06SEP2016:15:17:58 - a_ana_lipid_3685.sas/a_ana_fat_rich_apob48_3685.txt

2.7.2.5.3.55. 血漿中グルコース - 記述統計量 (3819 試験)

	Sema
Number of Subjects	43
Plasma Glucose (mmol/L)	
Visit 1	
N	43
Mean (SD)	7.80 (2.5)
Geometric mean (CV)	7.46 (30.6)
Median	7.17
Min ; Max	4.17 ; 14.79
Visit 3 day 7	
N	43
Mean (SD)	8.41 (1.8)
Geometric mean (CV)	8.25 (20.0)
Median	8.01
Min ; Max	6.00 ; 15.07
Visit 10 day 100	
N	40
Mean (SD)	6.47 (1.2)
Geometric mean (CV)	6.38 (16.6)
Median	6.17
Min ; Max	4.45 ; 12.01
Visit 14 day 135	
N	39
Mean (SD)	7.43 (1.3)
Geometric mean (CV)	7.33 (16.4)
Median	7.23
Min ; Max	5.89 ; 11.95
Plasma Glucose (mg/dL)	
Visit 1	
N	43
Mean (SD)	140.6 (44.3)
Geometric mean (CV)	134.4 (30.6)
Median	129.2
Min ; Max	75.1 ; 266.5
Visit 3 day 7	
N	43
Mean (SD)	151.6 (33.0)
Geometric mean (CV)	148.6 (20.0)
Median	144.3
Min ; Max	108.1 ; 271.6
Visit 10 day 100	
N	40
Mean (SD)	116.6 (22.1)
Geometric mean (CV)	114.9 (16.6)
Median	111.2
Min ; Max	80.2 ; 216.4
Visit 14 day 135	
N	39
Mean (SD)	134.0 (24.2)
Geometric mean (CV)	132.1 (16.4)

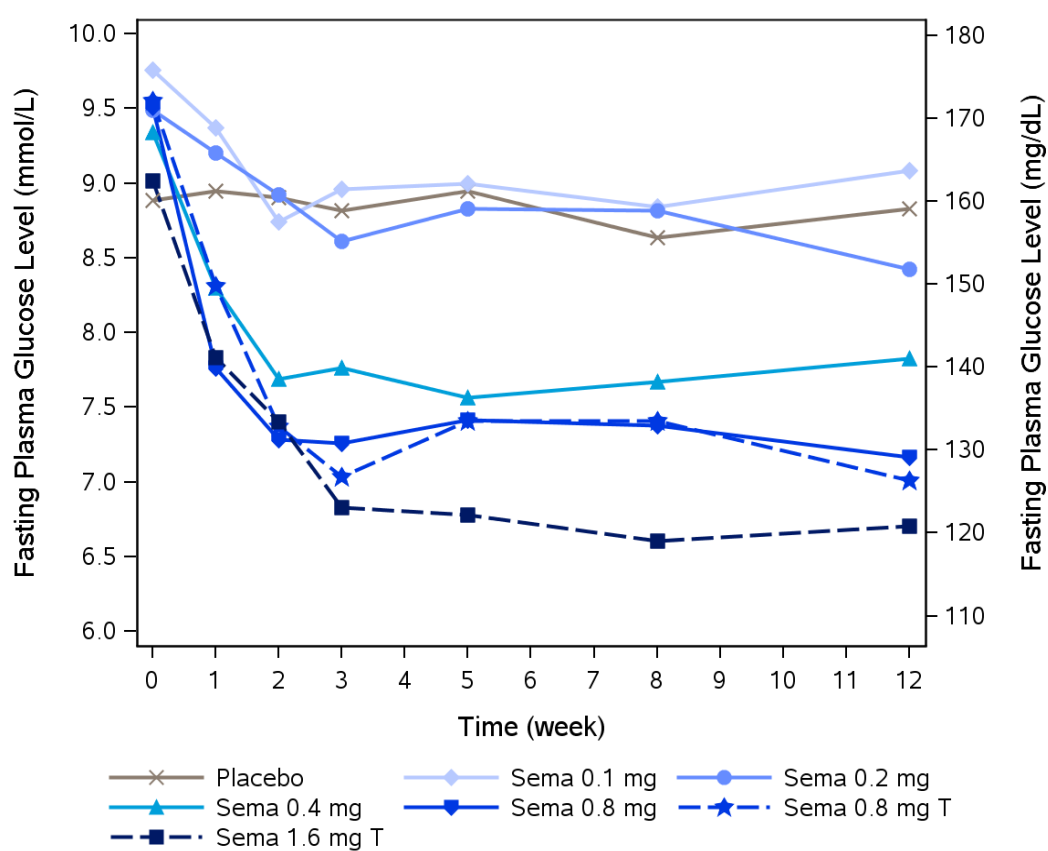
Median 130.3
 Min ; Max 106.1 ; 215.3

N = Number of Subjects, SD = Standard Deviation, CV = Coefficient of Variation in %

Sema = Semaglutide

Subjects were not requested to be fasting at Visit 1 and Visit 14 day 135

nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
 06SEP2016:15:18:16 - t_desc_glucose_3819.sas/t_fpg_desc_stats_3819.txt



nn9535/nn9535-exploratory/sucph001_20160906_er
 06SEP2016:15:18:04 - f_mean_fpg_1821.sas/f_mean_fpg_1821.png

2.7.2.5.3.56. 空腹時血漿中グルコース - 平均プロット (1821 試験)