

リベルサス錠 3mg
リベルサス錠 7mg
リベルサス錠 14mg

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	5
表目次	6
略語及び定義一覧	7
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 2型糖尿病	8
2.5.1.2 メディカルニーズ	8
2.5.1.3 経口セマグルチド	9
2.5.1.4 臨床開発プログラム	9
2.5.1.4.1 臨床薬理試験プログラム	10
2.5.1.4.2 第3a相試験プログラム	11
2.5.1.4.2.1 試験デザインの主な特徴	13
2.5.1.4.2.2 曝露状況	15
2.5.1.4.2.3 被験者の内訳	16
2.5.1.4.2.4 試験対象集団の特性	19
2.5.1.4.3 日本の規制当局との協議	21
2.5.1.4.4 日本における臨床データパッケージ	21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	25
2.5.3.1 セマグルチドの経口投与と皮下投与の比較	25
2.5.3.2 SNAC	26
2.5.3.3 薬物動態	26
2.5.3.3.1 吸収機序と投与条件	26
2.5.3.3.2 分布、代謝及び消失	27
2.5.3.3.3 薬物動態プロファイル	28
2.5.3.3.4 曝露量の変動	28
2.5.3.3.5 内因性要因別の薬物動態	29
2.5.3.3.6 薬物相互作用	31
2.5.3.4 薬力学的作用	32
2.5.3.4.1 グルコース代謝	33
2.5.3.4.2 体重、身体組成、エネルギーバランス及び脂質	33
2.5.3.4.3 日本人とコーカシアンの健康被験者における薬力学的作用の比較	34

2.5.3.4.4	心室再分極	34
2.5.3.5	曝露量-反応関係	34
2.5.4	有効性の概括評価	37
2.5.4.1	評価方法	37
2.5.4.1.1	Estimand	37
2.5.4.1.2	統計解析	38
2.5.4.2	血糖コントロールに対する効果	38
2.5.4.2.1	HbA1c	39
2.5.4.2.2	血糖に関するその他の結果	44
2.5.4.3	体重に対する効果	44
2.5.4.4	患者報告アウトカム	47
2.5.4.5	日本人被験者における既承認の糖尿病薬との併用療法における経口セマグルチドの長期投与時の有効性	48
2.5.5	安全性の概括評価	49
2.5.5.1	評価手法	49
2.5.5.2	全体的な安全性及び忍容性プロファイル	50
2.5.5.3	重篤な有害事象	52
2.5.5.4	治験薬投与の早期中止に至った有害事象	53
2.5.5.5	サブグループ別にみた安全性及び忍容性プロファイル	53
2.5.5.6	死亡	53
2.5.5.7	注目すべき安全性領域	55
2.5.5.7.1	胃腸障害	55
2.5.5.7.2	腎障害	55
2.5.5.7.3	肝障害	56
2.5.5.7.4	胆嚢関連障害	57
2.5.5.7.5	脾炎	57
2.5.5.7.6	心血管に関する安全性	58
2.5.5.7.7	新生物	61
2.5.5.7.8	低血糖	62
2.5.5.7.9	糖尿病網膜症	63
2.5.5.7.10	免疫原性	63
2.5.5.7.11	妊娠	64
2.5.5.7.12	その他の注目すべき安全性領域	65

2.5.5.8	日本人被験者における既承認の糖尿病薬との併用療法における経口セマグルチドの長期投与時の安全性.....	65
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	66
2.5.6.1	治療背景.....	66
2.5.6.2	経口セマグルチドのベネフィット	67
2.5.6.3	経口セマグルチドのリスク	71
2.5.6.4	ベネフィットとリスクに関する結論、及び日本における経口セマグルチドの臨床的位置づけ.....	73
2.5.6.5	申請する適応症.....	74
2.5.7	推奨用法・用量	75
2.5.7.1	第 3a 相開発プログラムにおける用量の選択及び用量漸増.....	75
2.5.7.2	推奨される用量漸増法及び臨床用量	75
2.5.7.3	推奨される投与条件.....	76
2.5.7.4	経口セマグルチドと他の薬剤との併用	76
2.5.7.5	特定の集団及びサブグループにおける用法・用量	77
参考文献	78

図目次

	ページ
図 2.5.1-1 臨床試験の概要	10
図 2.5.1-2 第 3a 相試験プログラム	13
図 2.5.1-3 日本の承認申請における臨床データパッケージ：評価資料及び参考資料	21
図 2.5.3-1 HbA1c に関するセマグルチドの曝露量-反応関係 - 経口投与と皮下投与の比較	25
図 2.5.3-2 セマグルチドの曝露量 - 経口セマグルチドの第 3a 相試験と皮下注射セマグルチドの第 3a 相試験の比較	26
図 2.5.3-3 モデルで推定した経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg 投与後の定常状態における薬物動態プロファイルー日本人 2 型糖尿病患者	28
図 2.5.3-4 セマグルチド濃度 - 4233 試験、4223 試験、4222 試験、4234 試験、4280 試験及び 4281 試験	29
図 2.5.3-5 セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響 - 母集団薬物動態解析	30
図 2.5.3-6 薬物相互作用：併用した経口薬の曝露量に対する経口セマグルチドの影響	32
図 2.5.3-7 26 週の HbA1c の変化量とセマグルチド曝露量の関係	35
図 2.5.4-1 HbA1c (%) の変化量の推定値 - 治療方針 estimand - 國際共同治験及び国内試験	41
図 2.5.4-2 HbA1c の変化量の推移 - in-trial 観察期間 - 國際共同治験及び国内試験	42
図 2.5.4-3 HbA1c 7.0% 未満を達成した被験者の割合 - in-trial 観察期間 - 國際共同治験及び国内試験	43
図 2.5.4-4 体重 (kg) のベースラインからの変化量 (推定値) - 治療方針 estimand - 國際共同治験及び国内試験	46
図 2.5.5-1 試験別の有害事象 - bar plot - on-treatment 観察期間 - 國際共同治験及び国内試験	51
図 2.5.5-2 試験別及び器官別大分類別の有害事象 - dot plot - on-treatment 観察期間 - 國際共同治験及び国内試験	52
図 2.5.5-3 イベント判定委員会により確定された最初の MACE が発現するまでの時間 - 4221 試験 - in-trial 観察期間	59
図 2.5.5-4 イベント判定委員会により確定された複合エンドポイント及び各コンポーネントを最初に発現するまでの時間 - in-trial 観察期間 (4221 試験)	60

表目次

	ページ
表 2.5.1-1 併用した糖尿病薬－国際共同治験及び国内試験	15
表 2.5.1-2 曝露状況－国際共同治験及び国内試験	16
表 2.5.1-3 被験者の内訳－国際共同治験及び国内試験	18
表 2.5.1-4 被験者のベースライン特性－国際共同治験及び国内試験	20

略語及び定義一覧

ADA	American Diabetes Association (米国糖尿病学会)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
ANCOVA	analysis of covariance (共分散分析)
AUC	area under the concentration-time curve (濃度一時間曲線下面積)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BMI	body-mass index [体容量指数：体重(kg)／身長(m) ²]
C _{avg}	average steady-state concentration in a dosing interval (定常状態での 1 投与間隔における平均濃度)
CI	confidence interval (信頼区間)
C _{max}	maximum concentration (最高血中濃度)
CVOT	cardiovascular outcomes trial (心血管アウトカム試験)
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチジルペプチダーゼ-4)
DTR-QoL	Diabetes Therapy-Related Quality of Life (糖尿病 QOL 質問票)
EAC	event adjudication committee (イベント判定委員会)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
GLP-1	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HOMA	homeostatic model assessment
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
MACE	major adverse cardiovascular event (主要な心血管イベント)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (国際医薬用語集)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
P	Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tREATment, PIONEER (経口セマグリチド第 3a 相臨床試験プログラムの名称)
PYE	patient-years of exposure
QOL	quality of life (生活の質)
SGLT-2	sodium-glucose co-transporter-2 (ナトリウム-グルコース共役輸送体-2)
SNAC	sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (サルカプロザートナトリウム)
SU	sulphonylurea (スルホニルウレア薬)
t _{1/2}	terminal half-life (終末相の消失半減期)
t _{max}	time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
TZD	thiazolidinedione (チアゾリジン薬)
α-GI	α- glucosidase inhibitor (α-グルコシダーゼ阻害薬)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 2型糖尿病

2型糖尿病は、依然として個々の患者及び社会に深刻な影響を及ぼす重大な医療上の課題である^{1,2,3,4}。慢性及び進行性代謝障害の有病率は世界的に著しく増加し、2045年までには世界の人口（成人）の約10%に到達すると予測されている⁵。糖尿病に関連する細小血管合併症を避けるためには⁶、2型糖尿病の診断後、可能な限り速やかに適切な血糖コントロールを確立することが重要である^{7,8,9,10}。また、2型糖尿病患者の多くは心血管リスクが高く^{11,12}、大血管合併症^{6,12,13}や他の併発疾患（肥満等）を有しており¹⁴、糖尿病のあらゆる側面からも治療の必要性が重要と考えられる⁷。

この数十年間で、高齢化、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28年の国民健康・栄養調査（2017年報告）¹⁵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1000万人と推定されている。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。

2.5.1.2 メディカルニーズ

有効かつ安全な糖尿病薬が市場に複数存在しているにもかかわらず、より有効で利便性の高い2型糖尿病の治療オプションが求められている。複数の大規模臨床研究（熊本スタディ、ADVANCE trial及びUK Prospective Diabetes Studyなど）において、長期的な糖尿病合併症のリスクを低減するためには、厳格な血糖コントロールを維持することが重要であると示されている^{6,16,17,18,19,20}。しかしながら、多くの2型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^{21,22,23}。このアンメットメディカルニーズは、経口糖尿病薬の1剤、2剤又は3剤による治療を実施中の日本人2型糖尿病患者において、約半数が適切な血糖コントロール（HbA1c 7.0%未満）に到達していないという事実からも示されている²⁴。

アドヒアランスの低下は、2型糖尿病及び慢性疾患全般における主要な懸念事項である²⁵。2型糖尿病治療のアドヒアランスに悪影響を及ぼす要因には、治療の複雑さ、治療に対する全般的な不満、体重増加又は低血糖あるいはそれらに対する恐れや、一部の患者にとっては注射針に対する嫌悪などが認められている^{19,26,27,28,29,30}。このため、糖尿病薬治療のアドヒアランスは、一般には注射薬より経口薬の方が良好である³¹。

良好な血糖コントロールを達成できない要因は、アドヒアランス不良に加え、適切なタイミングでの2型糖尿病治療の開始又は強化の遅れ等による可能性も考えられる^{32,33}。このようないわゆる臨床的な惰性（clinical inertia）は疾患の経過を通じて起こりうるが、特に、2型糖尿病治療開始後の最初の3ヵ月間における血糖コントロールの改善が予後にとって重要であることが示されている³⁴。また、注射薬による治療が次の選択肢として考慮されている場合、臨床的な惰性が特に顕著にみられる³²。早期

に血糖コントロールを達成することのベネフィットは、長期的な心血管リスクの低下など、その後も継続すると考えられる^{35,36,10}。これは、合併症のリスクが高い、早期に2型糖尿病を発症した患者においてさらに重要である³⁷。なお、小児及び就業年齢の人々の肥満有病率の増加により、早期に2型糖尿病を発症する患者数は増加している³⁸。

以上のように、患者及び医師が2型糖尿病治療において円滑に早期導入できる、利便性及び有用性の高い糖尿病薬へのアンメットメディカルニーズが存在する。グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬は、血糖コントロールの改善、体重減少、腎機能障害を有する患者への使用制限がない等の複数のベネフィットを有しており、また、一部の薬剤（リラグルチド³⁹及びセマグルチド⁴⁰の皮下投与製剤を含む）では心血管リスクの改善が認められている。さらに、GLP-1受容体作動薬の作用はグルコース依存的であるため低血糖のリスクが低い。しかしながら、上記のベネフィットにもかかわらず、GLP-1受容体作動薬による治療は、投与方法、すなわち注射薬であることが導入への障壁となっており^{41,42}、患者は、2型糖尿病の治療において経口投与が可能なGLP-1受容体作動薬による治療を望んでいる⁴³。

2.5.1.3 経口セマグルチド

セマグルチドは、ヒトGLP-1に対して高い相同意を有する強力なGLP-1アナログである⁴⁴。

セマグルチドを有効成分とする週1回皮下投与製剤（以降、皮下注射セマグルチド、販売名：オゼンピック皮下注2mg）は、2型糖尿病の治療薬として米国、欧州及び日本を含む世界各国で承認を得ていている（日本での承認日：2018年3月23日）。セマグルチドの全身的な作用は投与経路には依存しない（[2.5.3.1](#)）。

1日1回での経口投与を可能とするため、革新的な技術によってセマグルチドと吸収促進剤であるSNAC（サルカプロザートナトリウム）を1錠に含有した製剤を開発した。SNACは、局所的なpH緩衝作用によりセマグルチドの酵素的分解を防ぎ、セマグルチドに対する胃上皮の経細胞透過性を一時的に増加させ、経口投与後の吸収を促進する⁴⁵。

経口投与用のセマグルチド製剤（以降、経口セマグルチド）は、世界で初めて、既承認のペプチド系原薬を用いた、タンパク質の錠剤化に成功した新規製剤である。経口セマグルチドにより、GLP-1受容体作動薬のベネフィットを、利便性の高い経口投与用製剤として提供することができる。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

2型糖尿病治療を目的とした経口セマグルチドの包括的なグローバル臨床開発プログラム（NN9924）において、経口セマグルチドの臨床薬理、有効性、安全性及び忍容性の各プロファイルを評価した。

日本における経口セマグルチドの承認申請に含める臨床試験を[図2.5.1-1](#)に示す。完了した第3a相試験〔心血管に対する安全性を評価した心血管アウトカム試験（CVOT）を含む〕において無作為割り付

けされた 2 型糖尿病患者の総被験者数は 9543 例であった。経口セマグルチドの臨床試験は GCP に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン⁴⁶を遵守して実施された。

日本における承認申請のための cut-off date（2018 年 11 月 2 日）時点では、2 つの臨床薬理試験（4427 試験及び 4248 試験）、及び 1 つの第 3a 相試験（4257 試験）の延長試験が進行中であり、これらの試験のデータは本申請には含まない。

Phase 3a trials – PIONEER 1-10

P1 4233 – monotherapy vs placebo	P6 4221 – CVOT vs placebo and standard-of-care
P2 4223 – vs empagliflozin	P7 4257 ^a – flexible dose vs sitagliptin
P3 4222 – long-term vs sitagliptin	P8 4280 – add-on to insulin vs placebo
P4 4224 – vs liraglutide and placebo	P9 4281 ^b – monotherapy vs liraglutide and placebo, Japan
P5 4234 – renal impairment vs placebo	P10 4282 – add-on to OADs vs dulaglutide, Japan

Phase 2 trial

3790 – dose finding

Phase 1/clinical pharmacology trials

Pharmacokinetics	Pharmacodynamics	
3691 – single ascending dose (FHD)	NN9535-3685 – energy intake ^c	4141 – omeprazole
3692 – multiple ascending dose 1	NN9535-3635 – beta-cell function ^c	4394 – probenecid and cyclosporine
3991 – multiple ascending dose 2	NN9535-3684 – hypoglycaemia ^c	
4140 – Caucasian/Japanese		Special populations
3794 – dosing conditions	Drug-drug interaction	4079 – renal impairment
4154 – food effect	4065 – lisinopril and warfarin	4082 – hepatic impairment
3957 – pharmacoscintigraphy	4145 – metformin and digoxin	4267 – upper gastrointestinal disease
NN9535-3789 – AME semaglutide ^c	4249 – oral contraception	
ERP23 – AME SNAC ^d	4250 – furosemide and rosuvastatin	Special studies
	4279 – levothyroxine and placebo	NN9535-3652 – QTc semaglutide ^c
		4247 – QTc SNAC

^a Extension part is ongoing, and extension parts is not included in the application ^b phase 2/3a trial; ^c trials with once-weekly s.c. semaglutide for T2D (Ozempic®); ^d trial sponsored by [REDACTED]

AME: absorption, metabolism and excretion; CVOT: cardiovascular outcomes trial; FHD: first human dose; OAD: oral anti-diabetic drug; P: PIONEER; QTc: corrected QT interval; SNAC: sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate

図 2.5.1-1 臨床試験の概要

日本における臨床データパッケージについては [2.5.1.4.4](#) を参照のこと。

2.5.1.4.1 臨床薬理試験プログラム

Module 2.7.2 に詳細を示すとおり、経口セマグルチドについて包括的な臨床薬理試験プログラムが実施されている。Module 2.7.2 では、本プログラムからのデータのほか、皮下注射セマグルチドの開発プログラムで得られた補足情報や SNAC を用いた試験 ([REDACTED] が実施) のデータを提示している。主要な結果の概要は [2.5.3](#) に示す。

臨床薬理試験プログラムの目的は、吸収機序、吸収に対する様々な投与条件の影響、2型糖尿病患者、非2型糖尿病患者、日本人被験者、及びセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある疾患（腎機能障害、肝機能障害及び上部消化管疾患）を有する被験者における薬物動態特性、ならびに被相互作用薬又は相互作用薬としての経口セマグルチドがもたらす薬物相互作用の可能性に関して、経口セマグルチドを評価することであった。第3a相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析では、内因性要因別の経口セマグルチドの薬物動態、血糖コントロール（HbA1c）及び体重や安全性パラメータ（恶心及び嘔吐）に関する曝露量-反応関係、ならびに日本人集団と非日本人集団における曝露量-反応関係の類似性を評価した。さらに、セマグルチドの全身的な作用が投与経路に依存しないことを踏まえ、皮下注射セマグルチドのデータを用いて、代謝及び排泄、薬力学的特性（例：β細胞機能を含むグルコース代謝、エネルギー摂取、脂質代謝）、ならびに心室再分極（QTc）に与える影響を評価した。臨床薬理試験では、経口セマグルチド2～40mgを検討した。

経口投与後のセマグルチドの吸収には変動があるため、経口セマグルチドは1日1回投与とした。1日1回投与であること、及びセマグルチドの半減期が約1週間と長いことにより、反復投与では曝露量の被験者内変動を抑えることができる。

セマグルチドの吸収を促進させ、経口投与後のタンパク質分解から保護するために、セマグルチドを吸収促進剤であるSNAC（セマグルチドの用量に関わらず300mg）と共に製剤化した。SNACは新規の添加剤であるため、経口セマグルチドの開発プログラムの一環として非臨床試験及び臨床試験において広く検討している。原則として、セマグルチドの薬物動態を検討する臨床薬理試験ではSNACの薬物動態特性も評価し、一部の試験ではSNACの主な5つの代謝物についても評価した。薬物相互作用の可能性を含め、この添加剤についてさらに定性的評価を行うために、複数の試験でSNAC単剤（経口セマグルチドと類似のセマグルチドを含有しない錠剤）の経口投与を行ったほか、SNACが心室再分極に与える影響を検討するための試験も別途実施した。また、非臨床、臨床の両プログラムでセマグルチドの吸収機序を検討した（Module 2.4及びModule 2.7.2付録2.7.2.5.2、Buckley et al. 2018⁴⁵）。

臨床薬理試験の試験デザインなどの詳細はModule 2.7.2.1.4を参照のこと。

2.5.1.4.2 第3a相試験プログラム

経口セマグルチドの第3a相試験プログラムでは、9543例が無作為割り付けされ、そのうち5707例に対して経口セマグルチドが投与されており、2型糖尿病患者を広く代表する集団において、経口セマグルチド1日1回投与の有効性、安全性及び忍容性を評価した。このプログラムを構成する第3a相試験10試験（図2.5.1-2）では、現在実地医療で用いられている2型糖尿病治療薬を対照として直接比較を行った。すなわち、第3a相試験プログラムでは、経口セマグルチドの単独療法ならびに他の糖尿病薬〔メトホルミン、スルホニルウレア薬（SU）、グリニド、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、ナトリウム-グルコース共役輸送体-2（SGLT-2）阻害薬、チアゾリジン薬（TZD）及びインスリン〕との併用療法について、プラセボとの比較に加え、SGLT-2阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）

阻害薬、汎用されている GLP-1 受容体作動薬などの実薬との比較により評価した。また、本プログラムでは、中等度の腎機能障害を有する患者を対象として経口セマグルチドを評価する試験や、心血管に対する安全性を評価する試験も実施した。

[図 2.5.1-2](#)に示すとおり、日本人被験者が対象に含まれる試験は 6 試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）であり、経口セマグルチドの有効性及び安全性の評価は主にこれらの試験に基づいた（[2.5.4](#) 及び [2.5.5](#)）。日本人被験者が参加した国際共同の 4 つの第 3a 相試験（以降、国際共同治験。4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）では、検証的エンドポイントとして、2 型糖尿病における臨床的重要性の最も高い 2 つの有効性パラメータである血糖コントロール（HbA1c）及び体重を評価した。これらの試験の有効性の結果は 2 つの国内第 3a 相試験（以降、国内試験）の結果からも支持された。2 つの国内試験では、主要目的はそれぞれ用量反応関係（4281 試験）及び安全性（4282 試験）の評価であり、副次的目的は血糖コントロール及び体重に対する効果の評価とした。また、海外の 4221 試験及び 4234 試験は、それぞれ血管に関する長期安全性及び腎機能に関する安全性を評価するために実施された。

以下の項では、日本人被験者が含まれる国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）と 2 つの国内試験（4281 試験、4282 試験）について、デザインの主な特徴、曝露状況、被験者の内訳及び対象集団の特性を要約する。日本人被験者が含まれない第 3a 相試験（以降、海外第 3a 相試験。4223 試験、4234 試験、4257 試験及び 4221 試験）の試験デザイン及び方法については、Module 2.7.6 の個々の試験のまとめ、及び Module 5 の治験総括報告書を参照のこと。

PHASE 3A TRIALS

PIONEER 1 (4233) – monotherapy 3, 7 and 14 mg vs. placebo (1:1:1:1), double-blind 26 weeks, monotherapy, HbA _{1c} : 7.0-9.5% Number of randomised subjects: 703	PIONEER 2 (4223) – vs SGLT2i 14 mg vs. SGLT2i (1:1), open-label 52 weeks, met background, HbA _{1c} : 7.0-10.5 % Number of randomised subjects: 822
PIONEER 3 (4222) – long-term safety 3, 7 and 14 mg vs. DPP-4i (1:1:1:1), double-blind 78 weeks, met±SU background, HbA _{1c} : 7.0-10.5% Number of randomised subjects: 1864	PIONEER 4 (4224) – vs liraglutide 14 mg vs. GLP-1 RA and placebo (2:2:1), double-blind, double-dummy 52 weeks, met±SGLT2i background, HbA _{1c} : 7.0-9.5% Number of randomised subjects: 711
PIONEER 5 (4234) – renal impairment 14 mg vs. placebo (1:1), double-blind 26 weeks, met/SU±met/insulin±met background, HbA _{1c} : 7.0-9.5% Number of randomised subjects with moderate renal impairment: 324	PIONEER 8 (4280) – add-on to insulin 3, 7 and 14 mg vs. placebo (1:1:1:1), double-blind 52 weeks, insulin±met background, HbA _{1c} : 7.0-9.5% Number of randomised subjects: 731
PIONEER 7 (4257) – flexible dose^a oral semaglutide flexible dosing vs. DPP-4i (1:1), open-label 52 weeks, 1-2 OADs background, HbA _{1c} : 7.5-9.5% Number of randomised subjects: 504	
PIONEER 9 (4281) – monotherapy, Japan 3, 7 and 14 mg vs. placebo and GLP-1 RA (1:1:1:1:1), double-blind/open-label ^b , 52 weeks, monotherapy, phase 2/3a, HbA _{1c} : 6.5-10.0% Number of randomised subjects: 243	PIONEER 10 (4282) – vs dulaglutide, Japan 3, 7 and 14 mg vs. GLP-1 RA (2:2:2:1), open-label, safety trial 52 weeks, OAD background, HbA _{1c} : 7.0-10.5% Number of randomised subjects: 458
CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIAL (PHASE 3A)	
PIONEER 6 (4221) – cardiovascular outcomes oral semaglutide vs. placebo and standard-of-care (1:1), CVOT Event-driven duration, HbA _{1c} : no criteria Subjects: ≥50 years+CV disease or ≥60 years+CV risk only Number of randomised subjects: 3183	

- a. investigates the flexible dose adjustment of oral semaglutide 3, 7 and 14 mg; a 52-week extension that is not part of the submission
 b. double-blind vs placebo; open-label vs GLP-1 RA. Red boxes indicate global trials with Japanese subjects and Japanese trials evaluated in this summary. CV: cardiovascular; CVOT: CV outcomes trial; RA: receptor agonist.

図 2.5.1-2 第 3a 相試験プログラム

2.5.1.4.2.1 試験デザインの主な特徴

国際共同の 4 つの第 3a 相試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）及び国内の 2 つの第 3a 相試験（4281 試験、4282 試験）の試験デザインの主な特徴を図 2.5.1-2 に示し、以下に記述する。各試験の詳細は Module 2.7.3.1.5 及び Module 2.7.3.2.1 を参照のこと。

上記の 6 つの第 3a 相試験は、経口セマグルチドの有効性、安全性及び忍容性をプラセボ及び／又は実薬と比較した無作為割り付け、並行群間、多施設共同試験であった。これらの試験の全体的なデザインの特徴と治験手順は同様であった。試験デザインの相違点は、スクリーニング時の糖尿病治療、対照薬の選択及び試験期間（26、52 又は 78 週）などであった。

試験デザインの重要な点として、有効性及び安全性を包括的に評価し、結論の安定性を確保するため、治験薬投与の早期中止後の期間を含む予定された試験期間において、無作為割り付けされたすべての被験者を追跡し、データを収集するようデザインされた。

ランドマーク来院及び試験期間

計画された投与期間は、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験は 52 週間（図 2.5.1-2）、4222 試験は 78 週間であり、国際共同のプラセボ対照単独療法試験（4233 試験）は 26 週間であった。

主な有効性の評価は、ランドマーク来院のうち最も重要な 26 週のデータに基づいた。52 週及び 78 週もランドマーク来院であり、これらの時点でも各エンドポイントを評価した。26 週間の投与期間は、欠測データを最小限に抑える必要があることも考慮して、少なくとも HbA1c と体重に治験薬がもたらす臨床的に意味のある効果を観察するのに十分であると判断された。経口セマグルチドの効果の持続と長期安全性は、78 週間の試験及び 52 週間の試験のデータに基づいて評価した。

試験対象集団及び適格性基準

2 型糖尿病の治療における経口セマグルチドの使用を支持し、日本国内の規制要件を満たすため（詳細は 2.5.1.4.4 参照）、国際共同治験及び国内試験の対象被験者には、病期の異なる幅広い 2 型糖尿病患者が含まれた。試験対象集団には、試験への組入れ時に食事・運動療法のみで治療中の 2 型糖尿病患者、及び一般的な経口糖尿病薬及び／又はインスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者が含まれた。適格性基準は第 3a 相試験全体でおおむね共通しており、主な選択基準はスクリーニング時の HbA1c 値及び糖尿病治療であった（図 2.5.1-2）。除外基準は、このクラスの薬剤に標準的な基準を採用した。適格性基準の詳細は Module 2.7.3、表 2.7.3.1-3、表 2.7.3.1-4 及び表 2.7.3.1-5 を参照のこと。

対照薬及び併用薬

国際共同治験及び国内試験で用いた実薬対照は、DPP-4 阻害薬（シタグリップチン）及びその他の GLP-1 受容体作動薬〔リラグルチド（1 日 1 回）及びデュラグルチド（週 1 回）の皮下投与製剤〕などの糖尿病薬であり（図 2.5.1-2）、2 型糖尿病の代表的な治療薬として汎用されているものであった（2.5.6.1）。4233 試験、4224 試験、4280 試験及び 4281 試験では、経口セマグルチドとプラセボの比較も行った。

4222 試験、4224 試験、4280 試験及び 4282 試験では、経口セマグルチドは、メトホルミン、SU、グリニド、 α -GI、SGLT-2 阻害薬、TZD 又はインスリンと併用した（図 2.5.1-2 及び Module 2.7.3、表 2.7.3.1-6）。GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬は、それらの作用が経口セマグルチドと同様であるため併用薬として使用しなかった（いずれもインクレチン系に影響を及ぼす）。併用した糖尿病薬の概観を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 併用した糖尿病薬—国際共同治験及び国内試験

	Metformin only	Insulin ± OADs	SU ± metformin	SGLT2-i ± metformin	TZDs	glinide	α -GI	No background medication
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Trial 4233	0	0	0	0	0	0	0	703 (100)
Trial 4222	986 (52.9)	0	877 (47.1)	0	0	0	0	0
Trial 4224	528 (74.3)	0	0	183 (25.7)	0	0	0	0
Trial 4280	0	731 (100) ^a	0	0	0	0	0	0
Trial 4281	0	0	0	0	0	0	0	243 (100)
Trial 4282	0	0	147 (32.1)	78 (17.0)	79 (17.2)	77 (16.8)	77 (16.8)	0

N (%): number (proportion) of subjects in the full analysis set on antidiabetic background medication. a: In trial 4280, the insulin regimens were basal, basal-bolus and premix insulin. OAD: oral anti-diabetic drug; SGLT2i: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU: sulphonylurea; TZD: thiazolidinedione, α -GI: α -glucosidase inhibitor.

盲検化及び無作為割り付け

国際共同治験及び国内試験で用いられた盲検化及び無作為割り付けの方法についての概要は図 2.5.1-2 を、詳細は Module 2.7.3、表 2.7.3.1-2 を参照のこと。バイアスを伴わない試験の実施及び解釈ができるよう、割り付けられた治療の盲検化を二重盲検デザインを用いて可能な限り行った。4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験は二重盲検試験であったが、国内試験については、実薬対照に対する適切な盲検化の実施が困難であったため、4281 試験は二重盲検（プラセボ対照）及び非盲検（実薬対照：リラグルチド）の試験、4282 試験は非盲検試験とした。4222 試験及び 4224 試験では、二重盲検するためにダブルダミー法を採用した。

国際共同治験及び国内試験では、被験者を経口セマグルチド又は対照薬の投与群に無作為割り付けした。無作為割り付けにおいてはスクリーニング時の前治療により層別化し、投与群間の分布を均一にした（図 2.5.1-2）。

投与及び用量漸増

図 2.5.1-2 に詳細を示すとおり、経口セマグルチドは 3 用量（3、7、14 mg）を検討した。海外第 2 相用量設定試験（3790 試験）の結果ならびに GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで一般に得られている経験を踏まえ、胃腸障害の副作用を軽減するため、経口セマグルチド 7 及び 14 mg には用量漸増法を用いた。開始用量は経口セマグルチド 3 mg とした。経口セマグルチドの用量漸増は 4 週ごとに行い、4 週間後に 7 mg、8 週間後に 14 mg に到達するようにした。

2.5.1.4.2.2 曝露状況

試験ごとの曝露状況を表 2.5.1-2 に示す。いずれの試験でも、無作為割り付けされた被験者のほとんどが治験薬の投与を受けた。各試験の無作為割り付け比率を考慮すると、総曝露及び観察期間は投与群間で同程度であった。

各試験において、各投与群の大部分の被験者が、24～28週間（26週間試験：4233試験）、48～56週間（52週間試験：4224試験、4280試験、4281試験及び4282試験）又は76～80週間（78週間試験：4222試験）にわたって治験薬の投与を受けた。

表 2.5.1-2 曝露状況—国際共同治験及び国内試験

SAS	Oral sema 3 mg		Oral sema 7 mg		Oral sema 14 mg		Oral sema ^a		Comparator ^b		Placebo	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE
P1 4233	175	101	175	98	175	96	525	296			178	101
P3 4222	466	662	464	669	465	650	1395	1981	466	687		
P4 4224					285	281	285	281	284	285	142	143
P8 4280	184	186	181	176	181	170	546	532			184	190
P9 4281	49	50	49	53	48	50	146	153	48	51	49	54
P10 4282	131	139	132	138	130	133	393	410	65	68		

^a this column is the pooled oral semaglutide data across the doses used in the individual trials.

^b 'Comparator' for the individual trials only includes the active comparator. N: number of subjects; PYE: patient-years of exposure

2.5.1.4.2.3 被験者の内訳

国際共同治験及び国内試験では、被験者の試験への参加の継続、また可能な場合は治験薬の投与の継続（安全性又は忍容性の懸念がある場合や同意が撤回された場合を除く）のための取り組みを反映して、試験を完了した被験者の割合（94%超）及び治験薬の投与を完了した被験者の割合（84%超）は高かった（表 2.5.1-3）。被験者の試験継続率が高かったことは、これらの試験が適切に実施されたことを示しており、また、欠測データは試験計画時に想定していた範囲内又はそれをわずかに下回る程度に抑えられ、試験結果の安定性が支持された。

いずれの試験でも、被験者が治験薬の投与を完了しなかった理由として最も多かったのは有害事象であった（2.5.5.2）。治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、対照薬と比較して経口セマグルチド 14 mg で高い傾向がみられており（表 2.5.1-3）、この予測された結果は、主に重篤でない胃腸障害の有害事象の発現頻度の違いによるものであった。

国際共同治験及び国内試験では、許容できない高血糖が持続した場合、治験責任医師の判断で、治験実施計画書に規定されたレスキュー基準に従って、追加の糖尿病薬（レスキュー治療）による治療の強化を提案することとした。全体として、レスキュー治療が必要な被験者の割合は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg のいずれの用量もプラセボと比較して低く、シタグリップチンと比較して同様又は低かった。またこの割合は、経口セマグルチド 7 及び 14 mg と、リラグルチド又はデュラグルチドとの間で同様であった（表 2.5.1-3）。経口セマグルチドでは、レスキュー治療が必要な被験者の割合は用量が高くなるにつれて低下し、経口セマグルチドの用量が高いほど血糖コントロールに対する効果が高いことを反映していた。

治験薬投与の早期中止及び追加の糖尿病薬の開始（中間事象）は、少なくとも血糖コントロール及び体重に関する観測された及び推定された治験薬の効果に交絡をもたらす可能性がある。事前に規定した 2 つの estimand では、これらの中間事象に対して異なる取り扱いをした [\(2.5.4\)](#)。

表 2.5.1-3 被験者の内訳—国際共同治験及び国内試験

Oral semaglutide: Comparator(s):	Global trials				Japanese trials	
	Trial 4233	Trial 4222	Trial 4224	Trial 4280	Trial 4281	Trial 4282
	Total 3/7/14 mg/ placebo	Total 3/7/14 mg/ sita	Total 14 mg/ lira/placebo	Total 3/7/14 mg/ placebo	Total 3/7/14 mg/ lira/placebo	Total 3/7/14 mg/ dula
Full analysis set (N)	703 175/175/175/ 178	1863 466/465/465/ 467	711 285/ 284/142	731 184/182/181/ 184	243 49/49/48/ 48/49	458 131/132/130/ 65
Trial completers (%)	94.3 96.6/92.0/93.1/ 95.5	94.3 92.9/93.6/94.2/ 96.6	96.3 97.2/ 96.5/94.4	95.3 94.6/95.1/96.7/ 95.1	97.5 93.9/100/97.9/ 95.8/100	97.8 97.7/98.5/97.7/ 96.9
Withdrawals (%)	5.7 3.4/8.0/6.9/ 4.5	5.7 7.1/6.4/5.8/ 3.4	3.7 2.8/ 3.5/5.6	4.7 5.4/4.9/3.3/ 4.9	2.5 6.1/0.0/2.1/ 4.2/0.0	2.2 2.3/1.5/2.3/ 3.1
Treatment completers (%)	89.6 93.1/89.7/86.3/ 89.3	84.0 83.3/85.0/80.9/ 86.9	86.4 84.6/ 87.3/88.0	84.3 87.0/81.3/79.6/ 88.0	95.1 91.8/98.0/93.8/ 91.7/100	92.4 94.7/93.2/88.5/ 93.8
Without rescue medication (%)	83.6 86.9/87.4/85.1/ 75.3	62.3 52.1/64.6/72.0/ 60.6	75.5 78.2/ 81.3/58.5	60.2 59.8/63.2/63.5/ 54.3	81.5 77.6/87.8/85.4/ 87.5/69.4	84.7 78.6/87.1/87.7/ 86.2

N: number of subjects; %: proportion of subjects in the full analysis set; dula: dulaglutide 0.75 mg; sita: sitagliptin 100 mg;

lira: liraglutide (1.8 mg in trial 4224; 0.9 mg in trial 4281).

2.5.1.4.2.4 試験対象集団の特性

国際共同治験及び国内試験において、試験対象集団のベースライン特性（表 2.5.1-4）は投与群間で概ね同様であった（Module 2.7.3.3.3.2）。

被験者は成人（小児及び青年期の被験者は登録していない）であり、若年（18歳～、日本人被験者は20歳～）から高齢（～85歳）まで幅広い年齢層を網羅していた。

病期の異なる幅広い2型糖尿病患者を対象としたため、糖尿病罹病期間（平均）はプラセボ対照単独療法試験（4233試験）の3.5年から、インスリンで治療中の患者を組み入れた試験（4280試験）の15年まで様々であった。ベースラインのHbA1cの平均は8.0～8.3%であった。

ほとんどの試験で、被験者は正常な腎機能又は軽度の腎機能障害を有していた。

国際共同治験及び国内試験のベースライン特性から、試験対象集団は、経口セマグルチドの投与対象となる病期の異なる幅広い2型糖尿病患者を代表するものであったと考えられた。このことから、2型糖尿病初期（診断直後の糖尿病薬による治療を実施していない患者）から、より病期が進んだ患者に対する治療の強化まで、幅広い患者層での経口セマグルチドの使用が支持された。

表 2.5.1-4 被験者のベースライン特性—国際共同治験及び国内試験

	Global trials				Japanese trials	
	Trial 4233	Trial 4222	Trial 4224	Trial 4280	Trial 4281	Trial 4282
Full analysis set, N	703	1863	711	731	243	458
Sex, % (male/female subjects)	50.8/49.2	52.8/47.2	52.0/48.0	54.0/46.0	78.6/21.4	74.5/25.5
Age, years mean (min-max)	55 (22-84)	58 (18-84)	56 (27-83)	61 (22-85)	59 (31-79)	58 (26-83)
Race, % (White/Black or African American/Asian)	75.1/5.3/17.2	71.1/8.6/13.2	73/4.1/13.2	51.4/6.7/36.0	0/0/100	0/0/100
Ethnicity, % (Hispanic or Latino/not Hispanic or Latino)	25.6/70.0	17.2/80.8	5.6/94.4	13.3/81.4	0/100	0/100
HbA _{1c} , % mean (min-max)	8.0 (6.4-10.0)	8.3 (5.4-12.0)	8.0 (5.5-10.5)	8.2 (6.2-11.4)	8.2 (6.5-11.1)	8.3 (6.7-11.0)
Diabetes duration, years mean (min-max)	3.5 (0.1-29.9)	8.6 (0.3-40.5)	7.6 (0.3-41.1)	15.0 (0.4-45.4)	7.6 (0.2-31.3)	9.4 (0.2-35.2)
Body weight, kg mean (min-max)	88.1 (41.2-210.9)	91.2 (42.0-188.0)	94.0 (50.6-177.9)	85.9 (43.4-175.9)	71.1 (40.2-129.2)	72.1 (37.6-160.1)
BMI, kg/m ² mean (min-max)	31.8 (18.0-63.1)	32.5 (16.1-67.9)	33.0 (20.3-58.8)	31.0 (17.6-56.2)	25.9 (17.7-46.8)	26.2 (16.3-62.5)
eGFR, ml/min/1.73 m ² mean (min-max)	98 (55-149)	96 (3-144)	96 (28-144)	92 (41-148)	97 (53-139)	97 (52-138)

Numbers are baseline totals across treatment groups for subjects in the full analysis set; in general, the groups were balanced across the characteristics. %: proportion of subjects; eGFR: estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI); N: number of subjects.

2.5.1.4.3 日本の規制当局との協議

経口セマグルチドの開発プログラムを進める中で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から科学的な助言を得た。

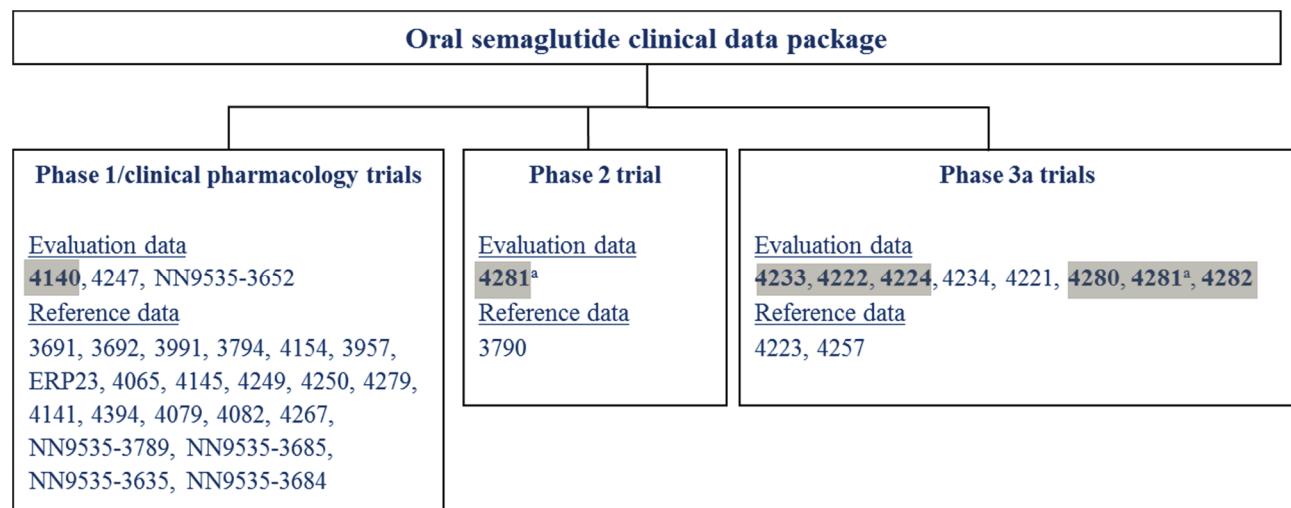
20 [] 年 [] 月 [] 日に [] 相談（オーファン以外）を行い、経口セマグルチドの [] [] に関して PMDA より助言を得た。この助言を考慮した上で、20 [] 年 [] 月 [] 日に [] 相談（オーファン以外）を実施し、日本における [] [] 及び [] [] について協議した。その後、20 [] 年 [] 月 [] 日に [] [] 相談（オーファン以外）を実施し、経口セマグルチドの [] [] の妥当性について協議、確認した。これらに関連した事前面談を適宜実施した。

20 [] 年 [] 月 [] 日に [] 相談を実施し、[] [] について協議した。

PMDA との相談内容の詳細は、Module 1.5 及び Module 1.13 を参照のこと。

2.5.1.4.4 日本における臨床データパッケージ

日本の承認申請における評価資料には、日本人被験者を含む臨床薬理試験（4140 試験）、非日本人被験者を対象とした 2 つの QT/QTc 試験（セマグルチドの NN9535-3652 及び SNAC の 4247 試験）、日本人被験者を含む 4 つの国際共同第 3a 相試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）、国内第 2/3a 相試験（4281 試験）、国内第 3a 相試験（4282 試験）、非日本人被験者を対象とした CVOT（4221 試験）及び腎機能障害を有する非日本人被験者を対象とした第 3a 相試験（4234 試験）の計 11 の臨床試験が含まれる。残りの完了した海外試験は参考資料とする（図 2.5.1-3）。



a: Trial 4281 is phase 2/3 trial and included in both phase 2 trial and phase 3a trial in this figure.
Trials including Japanese subjects are presented with bold and grey highlighted.

図 2.5.1-3 日本の承認申請における臨床データパッケージ：評価資料及び参考資料

評価資料：第1相／臨床薬理試験

日本人における経口セマグルチドの薬物動態特性の評価にあたっては、日本人健康男性被験者が参加した4140試験を用いた。加えて、第3a相試験（4233試験、4222試験、4223試験、4234試験、4280試験及び4281試験）のデータに基づく母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析を実施した。

4247試験及びNN9535-3652は、それぞれSNAC及びセマグルチドのQT/QTcを評価した試験である。ICH-E14ガイドライン「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的 possibility に関する臨床的評価について」⁴⁷において、「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因はQT/QTc評価試験の成績に影響することはないとは考えられている」とされており、さらに、類似薬(GLP-1受容体作動薬及びDPP-4阻害薬)で民族差を示唆する報告は認められていないことから、日本人におけるリスク評価に本海外試験の結果を用いること及び本試験を評価資料とすることは適切と考えた。

評価資料：第3a相及び第2/3a相試験

日本人における経口セマグルチドの有効性及び安全性は、主に日本人被験者が参加した4233試験、4222試験、4224試験、4280試験、4281試験及び4282試験により評価した。4281試験及び4282試験は日本人被験者のみが参加した国内試験であった。

4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験は、経口セマグルチドの有効性及び安全性を検討する日本人被験者が参加した国際共同の第3a相試験であった。以下に示す評価結果から、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」⁴⁸及びICH-E5⁴⁹に従い、全集団での試験結果を日本人集団に外挿すること、及び4つの国際共同治験（4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験）を日本での承認申請における主要な試験（pivotal試験）と位置付けることは適切と判断した。

- 2型糖尿病に関する内因性民族的要因及び外因性民族的要因を評価した結果、経口セマグルチドの有効性及び安全性の評価に対して大きな影響を与える民族的要因がないことが示された（Module 5.3.5.4、Evaluation of ethnic difference参照）。
- 概して、経口セマグルチドの薬物動態プロファイル及び曝露量-反応関係において、日本人及び非日本人との間で臨床的に意味のある違いはみられなかった（Module 5.3.5.4、Evaluation of ethnic difference参照）。
- 4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験では、日本人集団及び全集団間でみられたベースラインの内因性及び外因性民族的要因の違いは、試験結果の評価に対して臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた（Module 2.7.3.3.10参照）。
- 4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験では、有効性と安全性の結果に、日本人集団と全集団との間で一貫した傾向がみられた（Module 2.7.3.3.10及びModule 2.7.4.5.1参照）。

本臨床データパッケージは、ICH-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」⁵⁰、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」⁵¹及びPMDAからの助言に従っており、以下のとおり日本人被験者数の要件を満たしている。

- 経口セマグルチド単独療法（1年間以上）を実施した日本人被験者数が100例以上：138例（52週間、4281試験）
- 経口セマグルチドとSUとの併用療法（1年間以上）を実施した日本人被験者数が100例以上：115例（52週間、4282試験）
- 経口セマグルチドと経口糖尿病薬（SU以外）との併用療法（1年間以上）を実施した日本人被験者数が各50例以上：グリニド61例、α-GI60例、SGLT-2阻害薬65例、TZD61例（52週間、4282試験）、及びメトホルミン105例（78週間、4222試験）
- 経口セマグルチドとインスリンとの併用療法（1年間以上）を実施した日本人被験者数が100例以上：127例（52週間、4280試験）

また、4281（第2/3a相）試験は、PMDAの助言に従い、日本人被験者を対象として、プラセボを对照とした単独療法における3用量（3、7及び14mg）の経口セマグルチド（1日1回投与）の血糖コントロールに関する用量反応関係の評価を目的として実施した。

4234試験及び4221試験は、2型糖尿病と関連のある併発疾患有する患者を対象とした第3a相試験であった（それぞれ、中等度の腎機能障害を有する患者及び心血管障害又は心血管リスクを有する患者）。これらの試験は、特殊集団における安全性情報を提供し、糖尿病の薬物療法に関する重要な問題に関連した試験であることから、これらの日本人被験者を含まない海外臨床試験を評価資料に分類する。

参考資料：第1相、第2相及び第3a相試験

上述の評価資料に含まない海外臨床試験（非日本人のみ対象、[図2.5.1-1](#)及び[図2.5.1-3](#)参照）は、臨床薬理試験（例えば、肝・腎機能障害を有する被験者における薬物動態を検討した試験）のデータや有効性及び安全性の参考情報を提供するために、参考資料として臨床データパッケージに含める。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項に記載する経口セマグルチド及び SNAC についての生物薬剤学に関する概括評価は、Module 2.7.1 に記載する詳細な検討に基づく。Module 2.7.1 には、適用した分析法に関する情報も記載する。

経口セマグルチドは 1 日 1 回経口投与用に開発された即放性製剤（錠剤）である。錠剤は白色～淡黄色の楕円形である。革新的な技術により、セマグルチドと吸収促進剤である SNAC を 1 つの錠剤として製剤化し、1 日 1 回投与を可能とした。1 つの錠剤とすることで、*in vivo* で錠剤崩壊時にセマグルチド及び SNAC が共に放出される。その他の添加剤はいずれも錠剤に一般的に使用されるものである。

初期の 2 つの臨床試験を除いて、有効成分（セマグルチド）の原薬の製造工程には遺伝子組換え技術を用いた。開発プログラムでは、SNAC は、安定性が保たれるよう最適化した工程を用いて化学合成により製造された。SNAC の評価に関する詳細は [Module 2.7.2](#)、[付録 2.7.2.5.2](#) を参照のこと。

市販予定の経口セマグルチド（SNAC 300 mg 含有）と同一の錠剤を、すべての第 3a 相試験で使用した。

各用量の経口セマグルチド錠（海外第 2 相試験成績に基づき第 3a 相試験で使用されたセマグルチド 3、7 及び 14 mg を含む、[2.5.7.1](#)）は、有効成分（セマグルチド）の含量 (mg) が異なる。

SNAC については、ヒト初回投与試験で検討した含量 (150~600 mg) のうち、300 mg で経口投与後のセマグルチドの曝露量が最も大きくなることが確認されたため、経口セマグルチドの用量に関わらず 300 mg を用いることとした。

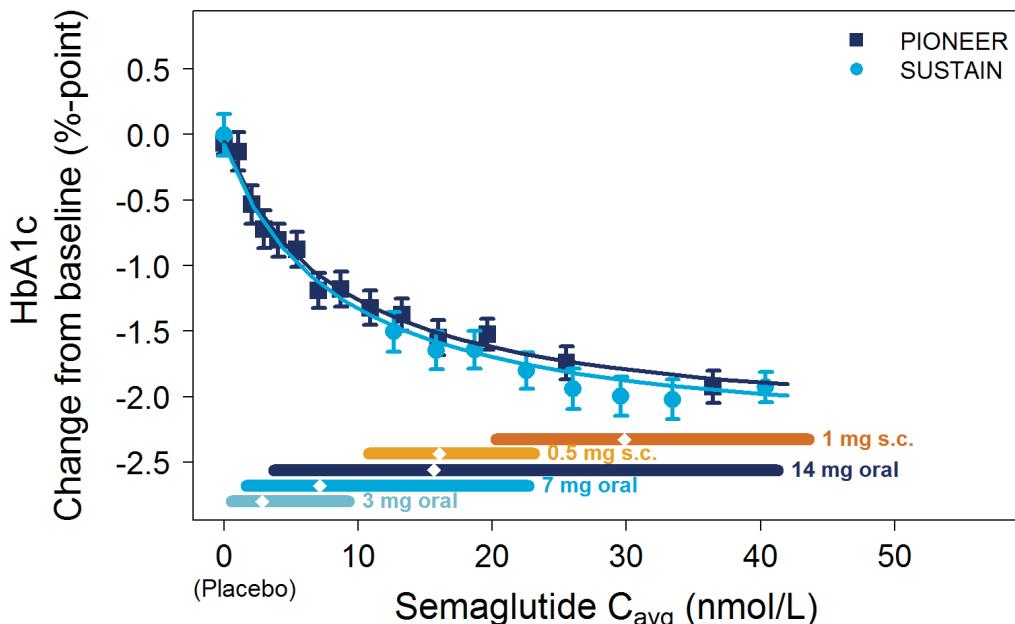
経口投与後、セマグルチドは主に胃で吸収される ([2.5.3.3](#))。胃内の飲食物及びその摂取のタイミングは、経口投与後のセマグルチドの吸収に影響を及ぼす要因であり、経口セマグルチドの投与方法に関わる。ガイドライン^{52,53}に準拠して、摂食及び絶食条件下での経口セマグルチド投与後のセマグルチドの吸収を検討した。また、他の試験において、経口セマグルチドの投与時の飲水量を検討した。評価の結果、経口セマグルチドは空腹時に 120 mL 以下の水で服用し、投与後少なくとも 30 分間は飲食を避けることで、臨床的に意味のあるセマグルチド曝露量が得られることが示された ([2.5.3.3](#))。この投与条件は、第 3a 相臨床開発プログラムを通して適用されており、実臨床での投与条件として推奨される ([2.5.7.3](#))。臨床薬理試験データに基づくモデリングから、経口投与したときのセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティは約 1% と推定された。推奨される投与条件下では、絶対的バイオアベイラビリティは 0.8% と推定された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

経口セマグルチドの臨床薬理に関する特性を検討した（[2.5.1.4.1](#) 及び後述参照）。主な結果の概要を以下の項に記載する。詳細な評価は Module 2.7.2 を参照のこと。

2.5.3.1 セマグルチドの経口投与と皮下投与の比較

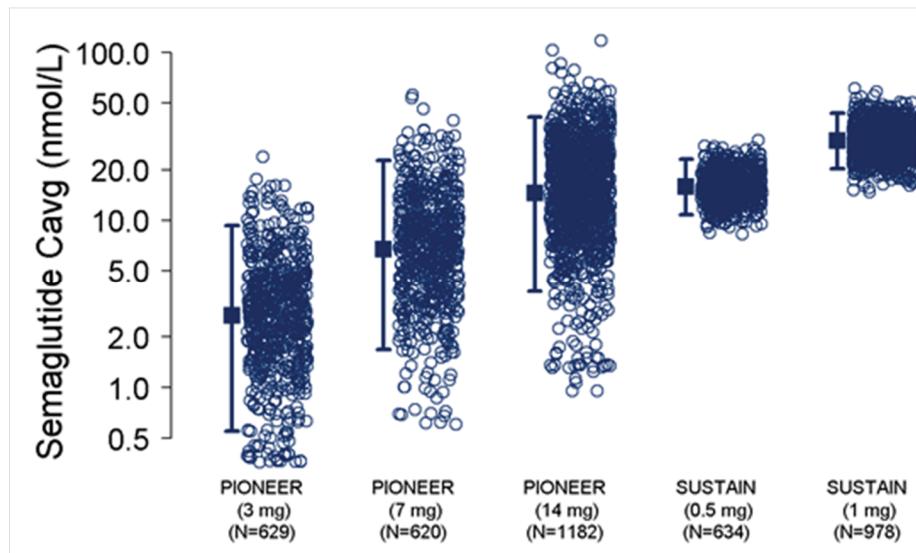
吸収後は、投与経路に関わらずセマグルチドの分布、代謝及び消失のプロセスは同じである（[Module 2.7.2.3.4](#)）。経口セマグルチドと皮下注射セマグルチドの試験データを用いた曝露量-反応関係のモデリングに基づく比較により、セマグルチドによる HbA1c（[図 2.5.3-1](#)）及び体重に対する効果、ならびによくみられる胃腸障害の有害事象（恶心及び嘔吐）に及ぼす影響は、予測どおり、セマグルチドの投与経路（経口又は皮下）に依存しないことが裏付けられた（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report、Figure 5-24）。また、経口セマグルチドで曝露量の変動が大きかったものの（[2.5.3.3.4](#)）、セマグルチドの曝露量は、経口セマグルチドの 7 及び 14 mg と皮下注射セマグルチドの 0.5 及び 1.0 mg（オゼンピック皮下注 2 mg の承認用量）で大きく重なっていた（[図 2.5.3-2](#)）。経口セマグルチドの 3 mg の曝露量の平均は、皮下注射セマグルチド 0.5 mg より低かったが、一部の患者では、経口セマグルチド 3 mg で臨床的に意味のある血糖コントロールが得られると考えられた。



Data (circles and squares) are means and 95% CIs at week 26 (oral semaglutide [PIONEER]) or 30 (s.c. semaglutide [SUSTAIN]). Exposure is presented as quantiles of C_{avg} for semaglutide and one quantile for placebo (at $C_{avg} = 0 \text{ nmol/L}$). The fitted solid line represents covariate-adjusted, model-derived relations for each programme. For each dose, the horizontal line along the x-axis represent the 90% exposure range with the median exposure represented by a diamond.

図 2.5.3-1 HbA1c に関するセマグルチドの曝露量-反応関係 - 経口投与と皮下投与の比較

以上のことから、セマグルチドの全身的な作用は投与経路に関わらず同様であることが支持された。したがって、後述する経口セマグルチドの薬物動態／薬力学的特性の概括評価では、セマグルチドの経口投与及び皮下投与から得られたエビデンスを参照する。



Data are individual Cavg values (open symbols) and geometric means with 90% ranges (closed symbols with error bars). Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8, and 9 (trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281); SUSTAIN 1, 2, 3, 6 and SUSTAIN Japan OAD (trials NN9535-3623, -3626, -3624, -3744 and -4091)

図 2.5.3-2 セマグルチドの曝露量 - 経口セマグルチドの第 3a 相試験と皮下注射セマグルチドの第 3a 相試験の比較

2.5.3.2 SNAC

SNAC の評価において、経口セマグルチドによる長期治療を妨げるような懸念は確認されなかった。薬物相互作用試験により、経口セマグルチドに含まれる SNAC が消化管内に同時に存在する他の薬剤の吸収を促進させないことが示された。また、SNAC の吸収促進作用の発現には SNAC とともに製剤化する（1つの錠剤中に含める）必要があることが示された。SNAC の評価は、適宜後述する。詳細は Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.2 を参照のこと。

2.5.3.3 薬物動態

2.5.3.3.1 吸收機序と投与条件

健康被験者を対象としたシンチグラフィー試験（3957 試験）及びビーグル犬を用いた非臨床試験において、錠剤の崩壊とその後のセマグルチドの吸収は主に胃内で起きることが確認された（Module 2.7.2.3.1.3）。非臨床試験では、SNAC はセマグルチドに対する胃上皮の経細胞透過性を一時的に増加させ、吸収を促進することが示された。ヒトでは、錠剤崩壊完了までの時間と投与時の飲水量との間

に負の相関があるとみられ、さらに、セマグルチドの曝露量（AUC_{0-24h} 及び C_{max}）が大きく t_{max} が遅いことと、錠剤崩壊完了までの時間が長く錠剤及び水の胃内容排出が遅いことの間に相関がみられた。

すなわち、経口投与後のセマグルチド曝露量は投与条件に依存する（Module 2.7.2.3.1.4）。2つの臨床薬理試験データ及びいくつかの臨床薬理試験から得られた薬物動態データを用いたモデリングに基づき、投与時の最適な飲水量を検討した。検討の結果、セマグルチドのバイオアベイラビリティの臨床的に問題となる低下を避けるためには、経口セマグルチドは 120 mL 以下の水で服用する必要があることが確認された。4154 試験（臨床薬理試験）では、ガイドライン^{52,53}に従って食事の影響を検討した。その結果、摂食条件下（高脂肪高カロリー食摂取後 30 分に投与）ではセマグルチドの曝露がほとんど認められなかった。また、3794 試験では、経口投与後のセマグルチドの吸収は服用後の食物摂取によって阻害されることが示され、薬物動態モデリングにより、吸収は食物摂取後すぐに消失することが裏付けられた（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.3）。

さらに、他の経口薬との同時投与（含有される薬物の種類にかかわらず）の影響を検討するため、プラセボ 5錠と共に服用したところ、セマグルチドの曝露量はおよそ 1/3 低下した。

要約すると、胃内容物、服用後の食物摂取、投与時の飲水量及び経口セマグルチドと他の錠剤の同時投与は、セマグルチドの吸収及び曝露量に影響を及ぼすことが示された。したがって、これらの要因を考慮して投与方法（推奨される投与条件を含む）を規定し、第 3a 相臨床試験プログラムで検討した。投与条件の詳細は [2.5.7](#) を参照のこと。

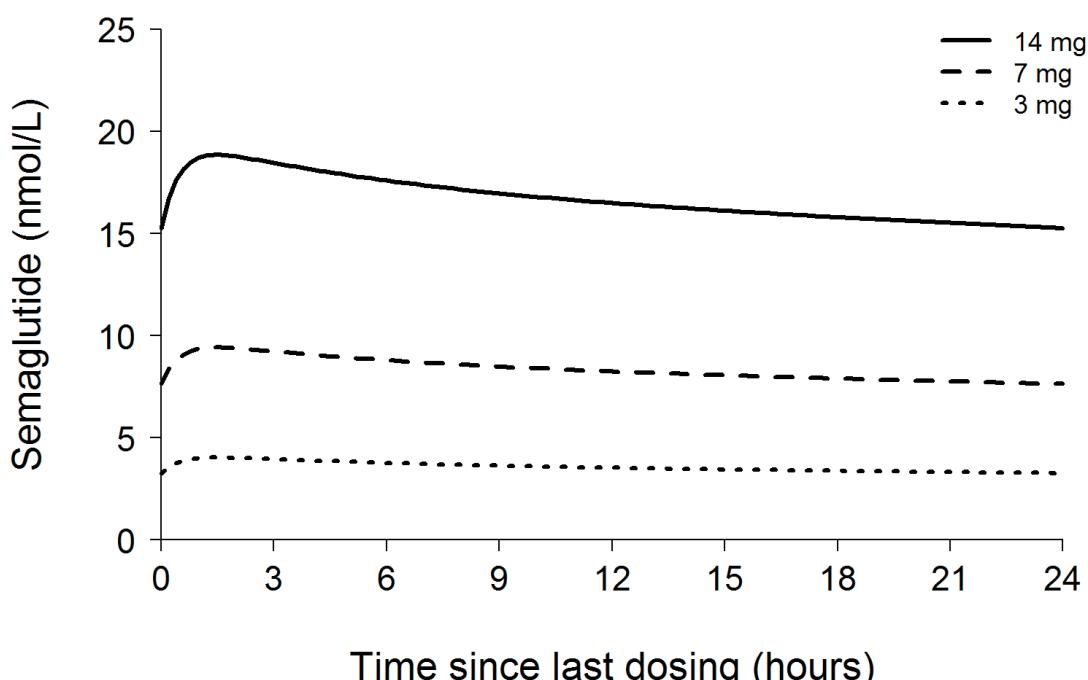
2.5.3.3.2 分布、代謝及び消失

トリチウムで標識したセマグルチドを経口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（Module 2.7.2.3.1.5）。2型糖尿病患者における経口投与後のセマグルチドの絶対的分布容積の推定値は 7.9 L であった。試験の結果に基づき、セマグルチドは主に血漿中に分布することが示唆された。このことは、*in vitro* のタンパク結合試験において、セマグルチドの血漿タンパク結合率は 99%超であったこと、及び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ことからも裏付けられている。

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後、排泄される（Module 2.7.2.3.1.6）。セマグルチド関連物質の主な排泄経路は尿中及び糞中であった。皮下投与後には約 3%がセマグルチド未変化体として尿中に排泄された。クリアランスの推定値は 0.039 L/h であった。消失半減期 (t_{1/2}) の平均は約 1 週間 [2型糖尿病患者における t_{1/2} の推定値は 145 時間] であることから、セマグルチドは最終投与後約 5 週間にわたって循環血中に存在すると考えられ、これに基づき第 3a 相試験の事後調査期間は 5 週間に設定された。

2.5.3.3.3 薬物動態プロファイル

推奨される投与条件に従って経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg を投与した日本人 2 型糖尿病患者における、シミュレーションに基づく定常状態における薬物動態プロファイルを図 2.5.3-3 (Module 2.7.2.3.1.3.3) に示す。この薬物動態プロファイルは、6 つの第 3a 相試験で得られたスペースサンプリングによる薬物動態データに基づいて作成した。日本人 2 型糖尿病患者における経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg 投与後の C_{avg} は、それぞれ 3.6、8.4 及び 16.7 nmol/L と推定された。第 3a 相試験と同じ投与条件を用いた臨床薬理試験では、 t_{max} の中央値は約 1 時間であった。



Data are steady-state geometric mean simulations obtained using the reduced population PK model for a population similar to that of trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281.

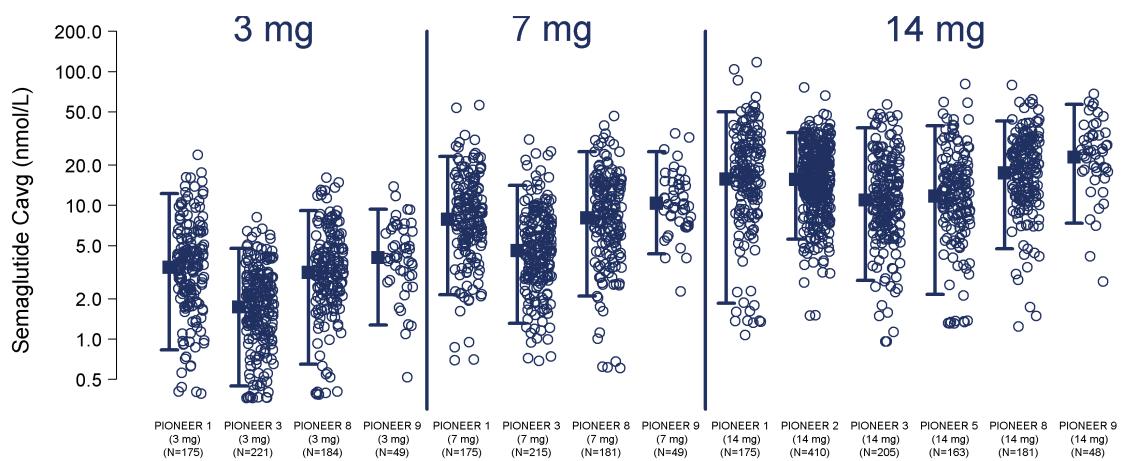
図 2.5.3-3 モデルで推定した経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg 投与後の定常状態における薬物動態プロファイル—日本人 2 型糖尿病患者

2.5.3.3.4 曝露量の変動

経口セマグルチドの開発プログラムでは、経口投与されたセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティが低い（約 1%）ことと一致して（2.5.2）、単回投与後の曝露量の変動が比較的大きいことが示されている（Module 2.7.2.3.1.3.5）。セマグルチドの $t_{1/2}$ が長く（約 1 週間）、経口セマグルチドは 1 日 1 回投与であることから、反復投与により変動は小さくなる。すなわち、1 日 1 回投与では、前日までの複数回の投与がその日の曝露量に寄与しており、それにより被験者内変動を抑えることができる。定常状態でのセマグルチド曝露量 (C_{avg}) の被験者内変動は 33% と推定された。

セマグルチドの曝露量は第3a相試験で一貫しており、試験間で大きく重複していた。定常状態での C_{avg} の総被験者間変動は96%であった（図2.5.3-4）。また、経口セマグルチド3、7及び14mgで得られる曝露量範囲で、血糖コントロール及び体重に対する用量依存的なベネフィットが認められた（2.5.3.5）。

以上のことから、経口投与後のセマグルチドの曝露量の変動は、経口セマグルチドのベネフィット-リスクプロファイル（2.5.6）に臨床的に問題となる影響を及ぼすものではないことが示された。



Data are model-derived individual C_{avg} estimates for each trial obtained by the reduced population PK model (open circles). Filled squares with error bars represent geometric means with 90% ranges. Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281)

図2.5.3-4 セマグルチド濃度—4233試験、4223試験、4222試験、4234試験、4280試験及び4281試験

2.5.3.3.5 内因性要因別の薬物動態

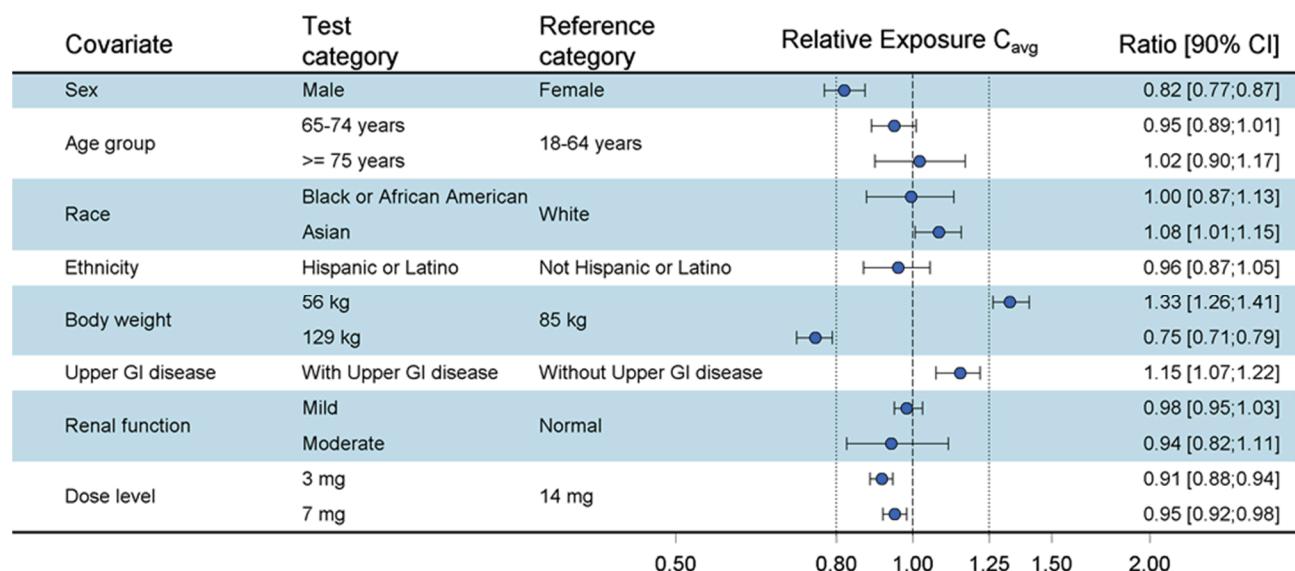
臨床薬理試験の結果及び6つの第3a相試験（4233試験、4223試験、4222試験、4234試験、4280試験及び4281試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report）に基づき、内因性要因による経口投与後のセマグルチドの曝露量への影響を検討した。臨床薬理試験のデータ、及び第3a相試験データに基づく母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別、体重、人種（日本人を含む）、民族、上部消化管疾患、腎機能又は肝機能といった内因性要因による経口セマグルチドの用量調節は必要ないことが示された（Module 2.7.2.3.1.7）。体重が最も大きな影響を与える人口統計学的な共変量であり、体重が重い場合にはセマグルチドの曝露量は小さくなつた（図2.5.3-5）。その他の人口統計学的な共変量は曝露量にほとんど、又は全く影響は認められなかった。

臨床薬理試験（4140試験）では、日本人及びコーカシアンの健康男性被験者において、経口セマグルチド10、20及び40mg（海外第2相試験である3790試験で使用された用量から選択）投与後のセマグルチドの曝露量を比較した。その結果、曝露量はコーカシアン被験者と比較して日本人被験者で小

さかった。しかしながら、4140 試験の日本人被験者の曝露量 (AUC_{0-24h} 及び C_{max}) は、投与条件及び用量が同じ他の臨床薬理試験の非日本人被験者と同程度であった (4065 試験及び 4145 試験)。また、第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析において、日本人被験者では白人被験者 (いずれも 2 型糖尿病患者) と比較して曝露量がやや大きいことが示された [人種間の比の推定値 : 1.09 (90% 信頼区間 : 1.02; 1.17)]。曝露量の比の 90% 信頼区間は事前に規定した (0.80; 1.25) の範囲内であったため、日本人被験者における曝露量の増加はわずかで、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。日本人被験者における曝露量に関する詳細は [Module 2.7.2.3.1.7.8](#) を参照のこと。

内因性要因に関わらず、経口セマグルチド 7 及び 14 mg 投与時のセマグルチド曝露量において、 $HbA1c$ 及び体重の臨床的に意味のある用量依存的な低下が得られると予測された ([図 2.5.3-5](#))。一部の被験者においては、セマグルチド 3 mg で治療効果が得られると考えられた。また、性別、年齢、体重、BMI、腎機能 [推算糸球体濾過量 (eGFR) に基づく]、肝機能及び上部消化管疾患といった内因性要因ごとに分類したサブグループ間で、経口セマグルチドの安全性及び忍容性のプロファイルに臨床的に問題となる違いは認められなかった ([2.5.5.5](#))。

要約すると、特別な集団やサブグループを対象とした臨床薬理試験のほか、第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析により、様々な 2 型糖尿病患者 (腎機能障害を有する患者を含む) に対し、推奨する用法・用量 ([2.5.7](#)) に従った経口セマグルチドの投与が支持された。



Data are average dose-normalised semaglutide concentrations (C_{avg}) relative to a reference subject ('Reference category') and 90% confidence interval. Renal function: Mild or moderate renal impairment classified according to the CKD-EPI approach. Vertical dotted lines indicate the (0.80; 1.25)-interval.

図 2.5.3-5 セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響 - 母集団薬物動態解析

2.5.3.3.6 薬物相互作用

複数の薬物相互作用試験で、関連する被相互作用薬の曝露量に経口セマグルチドが影響を及ぼすかどうかを評価した。評価対象とした薬剤は、メトホルミン（2型糖尿病治療で広く使用される）、治療域が狭い薬剤（ワルファリン、ジゴキシン及びレボチロキシン）、理論上、SNACの吸収促進作用を受けやすい薬剤（リシノプリル、メトホルミン及びジゴキシン）、トランスポーターの指標基質として用いる薬剤（フロセミド及びロスバスタチン）、避妊薬（エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル）、推奨される投与条件が経口セマグルチドと類似している薬剤（レボチロキシン）であった。

薬物相互作用試験により、経口セマグルチドが相互作用薬となる可能性は低いことが示された（図2.5.3-6）。しかしながら、メトホルミン、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシンについては、AUC及び C_{max} の治療間比の推定値（経口セマグルチドとの併用／非併用）における90%信頼区間の上限が、事前に規定した「影響なし」の基準（no-effect interval）（0.80; 1.25）をわずかに上回っていた。メトホルミン、フロセミド及びロスバスタチンの治療域が広いことを考慮すると、これらの薬剤の曝露量に経口セマグルチドが及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。レボチロキシンについては、治療域が狭いため、レボチロキシン投与時の注意事項に従い、経口セマグルチドと併用する場合は甲状腺関連パラメータのモニタリングを考慮する必要がある。甲状腺パラメータのモニタリングは、レボチロキシンを他の薬剤と併用する場合でも一般的に行われる。上記4つの被相互作用薬の曝露量に経口セマグルチドが及ぼす影響は、GLP-1受容体作動薬（セマグルチドを含む）が胃内容排出を遅延させることによるものと考えられる。

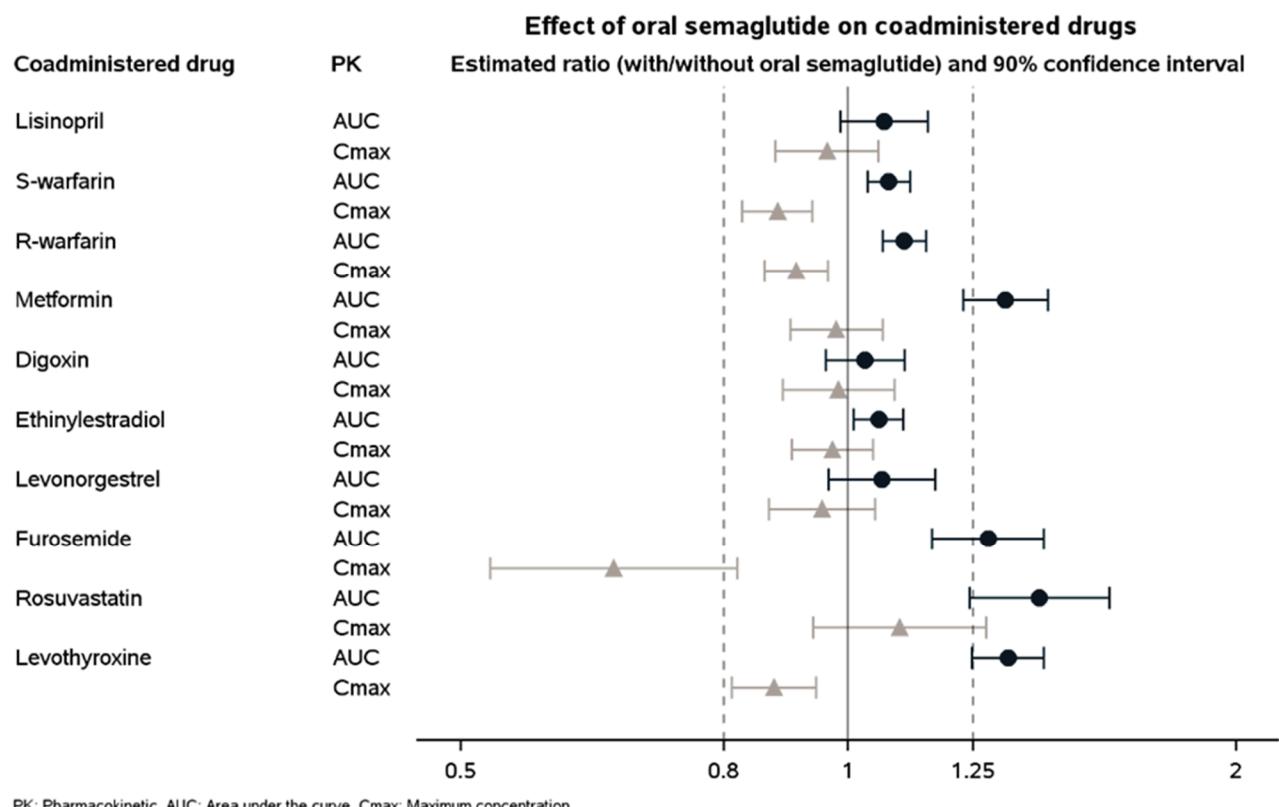


図 2.5.3-6 薬物相互作用：併用した経口薬の曝露量に対する経口セマグルチドの影響

相互作用薬としてオメプラゾールを用いた薬物相互作用試験では、経口投与時のセマグルチド曝露量に、胃内 pH の上昇による臨床的に意味のある影響はないことが示された。このことから、胃内 pH が高い状態でも SNAC の吸収促進作用が維持されることが示された。

以上のことから、経口セマグルチドと併用される薬剤の用量調節の必要はなく、また、他の薬剤と併用する場合に経口セマグルチドの用量調節も必要ないことが確認された。しかしながら、経口投与時のセマグルチド曝露量が他の錠剤との同時投与によって影響を受けることを考慮すると（[2.5.3.3.1](#)）、経口セマグルチドを服用する患者が他の経口薬を投与する場合には、経口セマグルチドの投与から少なくとも 30 分あけて服用する、といった投与条件に従うよう指示する必要がある（[2.5.7](#)）。

2.5.3.4 薬力学的作用

経口セマグルチドの薬力学的特性は、皮下注射セマグルチドで確立されているものと概ね同様である。以下に主な薬力学的特性の概要を記述する。詳細は [Module 2.7.2.3.2](#) を参照のこと。

2.5.3.4.1 グルコース代謝

β 細胞の機能と応答性の低下は 2 型糖尿病の最大の特徴であり、インスリン分泌及びグルカゴン分泌の異常を引き起こした結果、慢性的な高血糖状態をもたらす。GLP-1 受容体作動薬は主に、グルコース依存的に膵島からのインスリン分泌を促し、グルカゴン分泌を抑制することで血糖コントロールを改善させる。この点に関するセマグルチドの作用は、皮下注射セマグルチドを用いた試験で確認されており、その詳細は [Module 2.7.2.3.2.3](#) に示す。薬力学的作用試験により、セマグルチドが β 細胞の機能を改善させ、グルコース依存的にインスリン分泌を促し、グルカゴン分泌を抑制することが裏付けられている。

第 3a 相試験の結果 ([2.5.4.2](#)) と一致して、臨床薬理試験において、セマグルチドが空腹時血糖値 ([Module 2.7.2、図 2.7.2.3-26](#)) 及び食後血糖値を低下（標準食摂取後 5 時間の AUC が 20~29% 低下）させることができている ([Module 2.7.2.3.2.3.1](#))。経口セマグルチドを投与した結果では、投与を開始した週に空腹時血糖値が低下し始めており、経口セマグルチドの血糖降下作用が早期に発現することが示された。食後血糖値低下の機序には胃内容排出の遅延が関与している。GLP-1 は胃内容排出を阻害し、食後血糖の変動を抑制する。このことは試験で確認されており、2 型糖尿病患者において定常状態でセマグルチドを皮下投与すると、食後早期の胃内容排出が抑制されることが明らかにされている。

2.5.3.4.2 体重、身体組成、エネルギーバランス及び脂質

第 3a 相試験の結果 ([2.5.4.3](#)) と一致して、臨床薬理試験において、経口セマグルチド又は皮下注射セマグルチドの投与後 10~12 週に体重減少が認められた。皮下注射セマグルチドを用いた臨床薬理試験では、体重減少は除脂肪体重よりも主に体脂肪量の減少によるものであることが示された（比 1 : 3）。

肥満被験者において、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで自由裁量の食事におけるエネルギー摂取量が約 24% 低下することが示されたが、セマグルチドによるエネルギー消費量の増加は認められなかった。肥満被験者では、プラセボと比較して、セマグルチドによる食欲の抑制、食行動のコントロール改善、食事に対する渴望の低下、高脂肪食に対する嗜好の低下が認められ、これらがエネルギー摂取量低下の主な理由であると考えられた。一方、食物嫌悪や食事中の恶心の徴候は認められなかった。

皮下注射セマグルチド用いた 12 週間の臨床薬理試験では、空腹時及び食後のトリグリセリド及び超低密度リポタンパクコレステロールの濃度に、プラセボと比較してセマグルチドで低下がみられ、セマグルチドが脂質代謝を改善させることが示唆された。臨床薬理試験でみられた空腹時の脂質濃度の低下については、第 3a 相試験で得られた結果により支持された ([Module 2.7.3.3.7](#))。

2.5.3.4.3 日本人とコーカシアンの健康被験者における薬力学的作用の比較

臨床薬理試験である 4140 試験では、日本人とコーカシアンの健康男性被験者における経口セマグルチドの薬力学的作用を評価した。

日本人とコーカシアンの健康被験者において、空腹時のグルコース代謝パラメータに臨床的に意味のある変化は認められず、日本人被験者とコーカシアン被験者の間に統計的な有意差は認められなかった。

また、日本人とコーカシアンの被験者において、プラセボと比較して経口セマグルチドで体重減少が認められた。体重の減少量について、日本人被験者とコーカシアン被験者との間で統計的な有意差は認められなかった。

2.5.3.4.4 心室再分極

皮下注射セマグルチド 1.5 mg (第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析から予測された、臨床用量の最高用量を超える定常状態でのセマグルチド曝露量、すなわち経口セマグルチド 14 mg を投与した日本人被験者で予測される平均セマグルチド曝露量の 3~4 倍の曝露量)、及び SNAC 3.6 g (経口セマグルチドの SNAC 含有量の 12 倍) の投与とも、心室再分極に影響を及ぼさないことが示された (Module 2.7.2.4.1)。関連するガイドライン^{47,54,55,56}に従ってデザイン及び実施された 2 つの thorough QTc 試験のいずれでも、許容できない QT の延長は認められなかった。皮下注射セマグルチド 1.5 mg を用いた QTc 試験では、他の GLP-1 受容体作動薬の結果と同様に^{57,58,59}、心拍数の増加及び PR 間隔の延長が認められた。心拍数増加がみられているものの、CVOT (4221 試験及び NN9535-3744) では、セマグルチドの投与 (経口又は皮下) による心血管リスクの低下が示唆されている (2.5.5.7.6)。

2.5.3.5 曝露量-反応関係

6 つの第 3a 相試験 (4233 試験、4223 試験、4222 試験、4234 試験、4280 試験及び 4281 試験) のデータに基づくモデリングにより、HbA1c、体重及び胃腸障害の有害事象 (恶心及び嘔吐) について曝露量-反応関係解析を実施した。解析手法の詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 4.6 を参照のこと。

解析結果は、推奨される投与方法 (2.5.7) があらゆる患者に適用できることを裏付けるものであった。

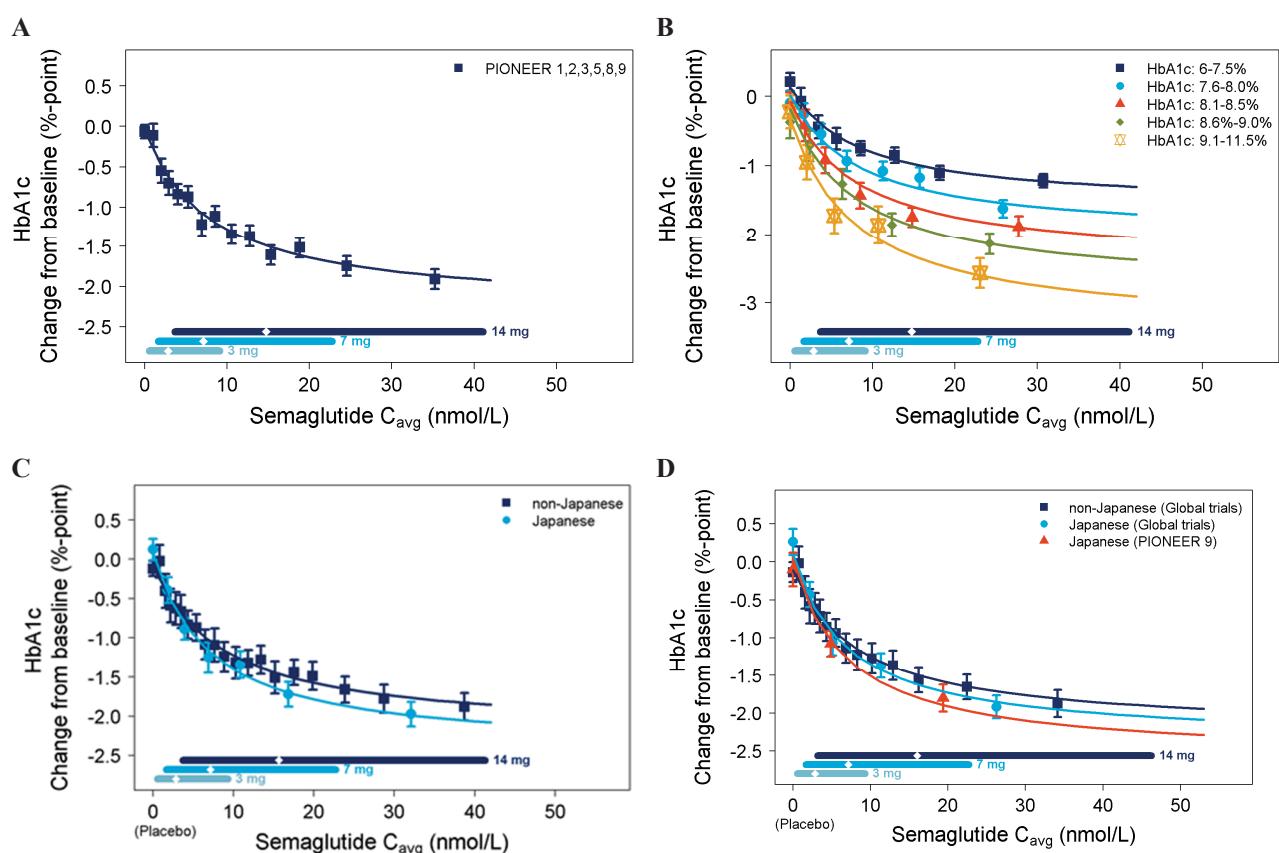
HbA1c

第 3a 相試験で認められた経口セマグルチドによる HbA1c の用量依存的な低下は (2.5.4)、モデリングに基づく曝露量-反応関係解析で確認され、さらに探索的な検討も行った (Module 2.7.2.3.3.2)。

HbA1c については、解析の結果、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の曝露量範囲において、ベースラインから 26 週までの変化量は曝露量に依存していた (図 2.5.3-7A)。また、この曝露量-反応関係はベ

一スラインの HbA_{1c} にも依存しており、ベースライン HbA_{1c} が高いほど HbA_{1c} の低下量が顕著に大きかった (図 2.5.3-7B)。

日本人被験者と非日本人被験者では、HbA_{1c} に関する曝露量-反応関係は同様であった。曝露量が同じ場合には非日本人被験者と比較して日本人被験者で反応がやや大きかった (図 2.5.3-7C)。日本人被験者及び非日本人被験者の両方が含まれる国際共同治験のみを含めた感度分析を図 2.5.3-7D に示す。この解析では、HbA_{1c} に関する曝露量-反応関係における日本人被験者と非日本人被験者の違いは小さくなつた。



Data are mean HbA_{1c} response values with 95% CI obtained after 26 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol/L). The lines through data represent covariate-adjusted model-derived exposure-response relations for each population. Horizontal lines with diamonds along the x-axes represent median and 90% exposure ranges. Panel A shows the full population, panel B is stratified by baseline HbA_{1c}, panel C is stratified by Japanese vs non-Japanese subjects, and panel D is a sensitivity analysis for the exposure-response analysis of Japanese vs non-Japanese subjects in global trials with Japanese subjects (trials 4233, 4222, and 4280; PIONEER 9 [trial 4281] includes only Japanese subjects). Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281).

図 2.5.3-7 26 週の HbA_{1c} の変化量とセマグルチド曝露量の関係

体重

曝露量-反応関係解析（モデリング）により、経口セマグルチドによる体重減少効果も曝露量依存的であることが示された（[Module 2.7.2.3.3.3](#)）。ただし、HbA1cとは異なり、経口セマグルチド 14 mg で得られる最大曝露量で効果が横ばいになる傾向はみられなかった（[Module 2.7.2](#)、[図 2.7.2.3-39](#)）。様々な共変量の影響について、探索的に曝露量-反応関係を評価した。男性被験者、ベースライン HbA1c が高い被験者及び日本人被験者では、それぞれ女性被験者、ベースライン HbA1c が低い被験者、及び非日本人被験者と比較して、曝露量が同じ場合には体重減少量が小さい傾向がみられた。体重に関して、他の共変量による曝露量-反応関係への影響はみられなかった。

胃腸障害の有害事象

胃腸障害の有害事象は、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで予測されるとおり、経口セマグルチド投与時もよくみられた（[2.5.5.7.1](#)）。また、予想されたとおり、曝露量-反応関係解析（モデリング）において悪心及び嘔吐の発現は曝露量に依存する傾向がみられた（[Module 2.7.2.3.3.4](#)）。検討した曝露量範囲では、男性被験者と比較して女性被験者で悪心及び嘔吐の発現が多かった。第 3a 相試験でも同様の結果がみられた（[Module 2.7.4.5.3.3](#)）。悪心及び嘔吐に関する曝露量-反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であり、曝露量が同じ場合、悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合は非日本人被験者と比較して日本人被験者でやや低かった。

2.5.4 有効性の概括評価

経口セマグルチドの有効性の評価は、4つの国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）及び2つの国内試験（4281 試験及び 4282 試験）の結果に基づく。血糖コントロール、体重及び関連するパラメータに対する経口セマグルチドの効果について、Module 2.7.3 に記載した詳細な評価に基づき、概要を以下に示す。

上記の6試験で評価された有効性に関するすべてのエンドポイントは Module 2.7.3、表 2.7.3.1-1、有効性に関する結果の試験ごとの要約は Module 2.7.3.2.1 を参照のこと。

2.5.4.1 評価方法

経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の有効性の評価方法の詳細は Module 2.7.3.1 を参照のこと。以下に概要を示す。

2.5.4.1.1 Estimand

第 3a 相試験は、治験薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の投与開始後の期間を含む予定された試験期間において、無作為割り付けされたすべての被験者を追跡し、データを収集するようデザインされた。試験デザインのこのような特徴により、最終的には有効性に関する結論を支持する包括的評価が可能となった。

無作為割り付けされたすべての被験者における経口セマグルチドの治療効果の異なる側面に対応するため、2つの estimand を用いた。治療方針 estimand は、治験薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の使用に関わらず治療効果を推定するものである。治療方針 estimand は、治験薬投与の早期中止後の期間及び追加の糖尿病薬に関連する潜在的な交絡を排除しなかった場合に、経口セマグルチドが対照薬と比較して統計的に有意な又は劣らない（非劣性）治療効果を有することの検証に用いた。仮想 estimand は、被験者が治験薬の投与を継続し、かつ追加の糖尿病薬を必要としなかったという仮定の下で、追加の糖尿病薬の潜在的な交絡を含まない治療効果を評価した。仮想 estimand は確認された治療効果の程度を評価するために用いた。

国際共同治験である 4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験、ならびに国内試験の 4282 試験では治療方針 estimand を主要 estimand とし、用量反応関係を検討した国内試験の 4281 試験では仮想 estimand を主要 estimand と規定した。国際共同治験で示された優越性又は非劣性に関するすべての結論は治療方針 estimand に基づくものであり、本項では、特に明記しない限り、結果は治療方針 estimand について示す〔in-trial 觀察期間（Module 2.7.3.1.6.2.2）に基づく〕。

被験者の試験継続率が高く、また、追加の糖尿病薬を必要とせずに治験薬投与を継続した被験者の割合が高かったため、結果及び結論は2つの estimand 間で概ね一致していた。HbA1c について、4233 試験で最大の差が認められたが、これは主に、プラセボと比較して経口セマグルチド（特に 7 及び 14 mg）で、追加の糖尿病薬が必要とされる頻度が低かったことによる。

2.5.4.1.2 統計解析

4つの国際共同治験は、経口セマグルチドの（対照薬と比較して）血糖コントロール及び体重に対する臨床的に意味のある治療効果を検出する検出力を有していた。検証的エンドポイントについて、治療方針 estimand の解析では、仮説の検証において事前に規定した重み付き Bonferroni 法に基づく閉鎖順を用いて多重性を調整した。この方法は、以下の原則に基づくものであった。

まず、血糖コントロールに関する有効性（HbA1c について、実薬対照試験では非劣性、プラセボ対照試験では優越性）を検証し、次に、HbA1c（実薬対照試験）及び体重（全試験）における追加のベネフィットを示すための優越性の検定を実施する。血糖コントロールに関する有効性の検定は、経口セマグルチド 7 mg の前に 14 mg について、3 mg の前に 7 mg について実施した。すべての仮説及び統計的検定は事前に規定されたものであった。なお、国内試験では検証的エンドポイントを設定しなかった。

有効性のエンドポイントの評価に用いた統計解析モデルの詳細は [Module 2.7.3.1.6.4](#) を参照のこと。連続値の有効性エンドポイントは、治療方針 estimand について、ランドマーク来院の欠測データを共分散分析（ANCOVA）に基づく多重補完法を用いて補完する pattern mixture モデルにより解析した。補完後の完全データセットについて、投与群、層別因子及び地域を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルで解析し、Rubin の方法⁶⁰を用いて解析結果を統合した。非劣性に対する検定を実施する前に、経口セマグルチドの投与群のみ非劣性マージンに相当する値を 26 週の補完値に加えた⁶¹。仮想 estimand については、上記の ANCOVA モデルと同様の因子〔来院内で入れ子（nested）にした〕を含めた繰り返し測定に対する混合モデルにより連続値のエンドポイントを解析した。これらの解析には無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。治療方針 estimand を推定する際には治験薬投与の早期中止後の期間及び追加の糖尿病薬開始後の期間に収集されたデータを含めた一方、仮想 estimand を推定する際にはそれらを除外した。欠測データの影響に対する主要解析の結論の安定性を検討するために、検証的エンドポイントについて、事前に規定した感度分析を実施した。

両方の estimand に対して tipping-point 解析による感度分析を実施し、治療方針 estimand についてはさらに 2 つの感度分析を実施した。感度分析の詳細は [Module 2.7.3.1.6.5.2](#) を参照のこと。2 値のエンドポイント（目標値を達成した被験者の割合などの評価）は、連続値のエンドポイントと同様の方法で欠測データを補完し、ロジスティック回帰により解析した（詳細は [Module 2.7.3.1.6.4](#) 参照）。

2.5.4.2 血糖コントロールに対する効果

血糖コントロールの改善は、2型糖尿病による合併症を避けるために、治療パラダイムの中心となっている（[2.5.1](#)）。4つの国際共同治験及び2つの国内試験では、主に 26 週時の平均的な血糖の指標（HbA1c）に基づいて、血糖コントロールに対する治験薬の効果が評価された（[2.5.4.2.1](#)）。その他の血糖関連パラメータも評価されており、その主な結果を [2.5.4.2.2](#) に示す。

2.5.4.2.1 HbA1c

ベースラインからの変化量

国際共同治験及び国内試験において、経口セマグルチドにより、HbA1c の臨床的に意味のある用量依存的な低下が認められた（最大の低下量：4282 試験の経口セマグルチド 7 mg の 1.7%、経口セマグルチド 14 mg の 2.0%）（[図 2.5.4-1](#) 及び [Module 2.7.3.2.1](#) 及び [Module 2.7.3.3.4](#)）。

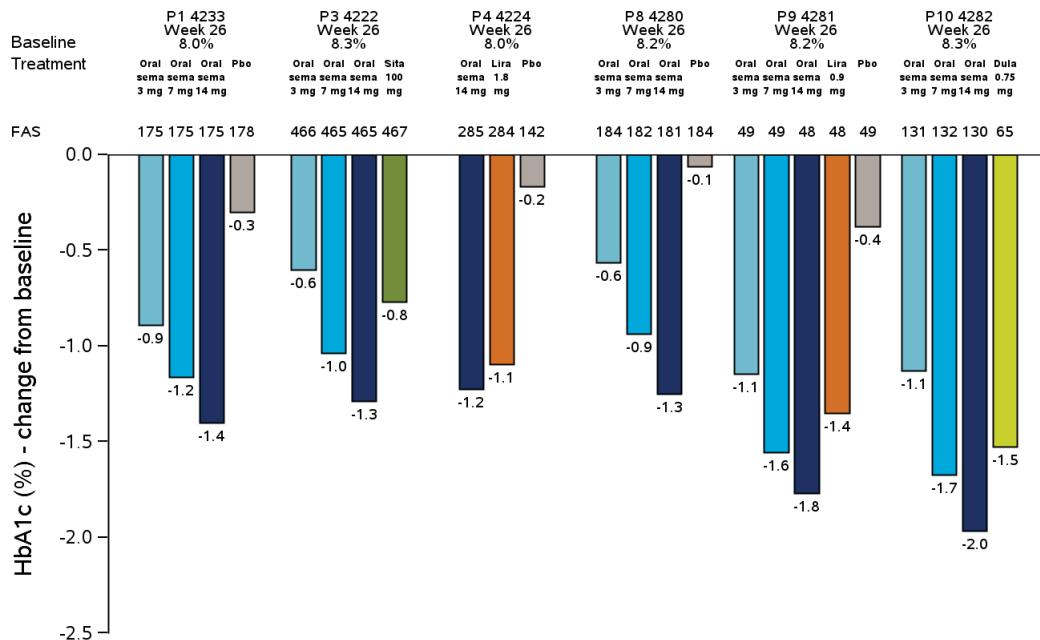
4 つの国際共同治験では、HbA1c のベースラインから 26 週までの低下について、経口セマグルチド 7 及び 14 mg の対照薬（実薬及びプラセボ）に対する優越性が示された。ただし、皮下投与の GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド 1.8 mg との比較では、26 週において経口セマグルチド 14 mg の非劣性は検証されたが、優越性は検証されなかった（4224 試験）。経口セマグルチド 3 mg については、国際共同治験においてプラセボに対する優越性が検証された。経口セマグルチド 3 mg のシタグリップチン 100 mg に対する非劣性は検証されなかったため、優越性検定は行わなかった（4222 試験）。4222 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量は、シタグリップチン 100 mg と比較して経口セマグルチド 3 mg で統計的に有意に小さかった。事前に規定した感度分析により、これらの検証的検定の結論の安定性が確認された。また、HbA1c の低下について、日本人集団及び全集団で一貫した傾向がみられた。

国内試験においては、26 週の HbA1c の低下量はプラセボと比較して経口セマグルチドのすべての用量で統計的に有意に大きかった（4281 試験）。リラグルチド 0.9 mg（4281 試験）及びデュラグルチド 0.75 mg（4282 試験）との比較では、HbA1c の低下量は経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。また、経口セマグルチド 3 mg と比較して、HbA1c の低下量はデュラグルチド 0.75 mg で統計的に有意に大きかった（4282 試験）。

国際共同治験及び国内試験において、経口セマグルチドによる HbA1c の改善は早期（投与開始後約 4～8 週）からみられ、78 週間の 4222 試験を含め、試験期間を通して維持された（[図 2.5.4-2](#)）。また、この HbA1c の改善は、食事・運動療法を実施していた患者（4233 試験及び 4281 試験）から、インスリン治療が必要な患者（4280 試験）まで、様々な病期の 2 型糖尿病患者で確認された。

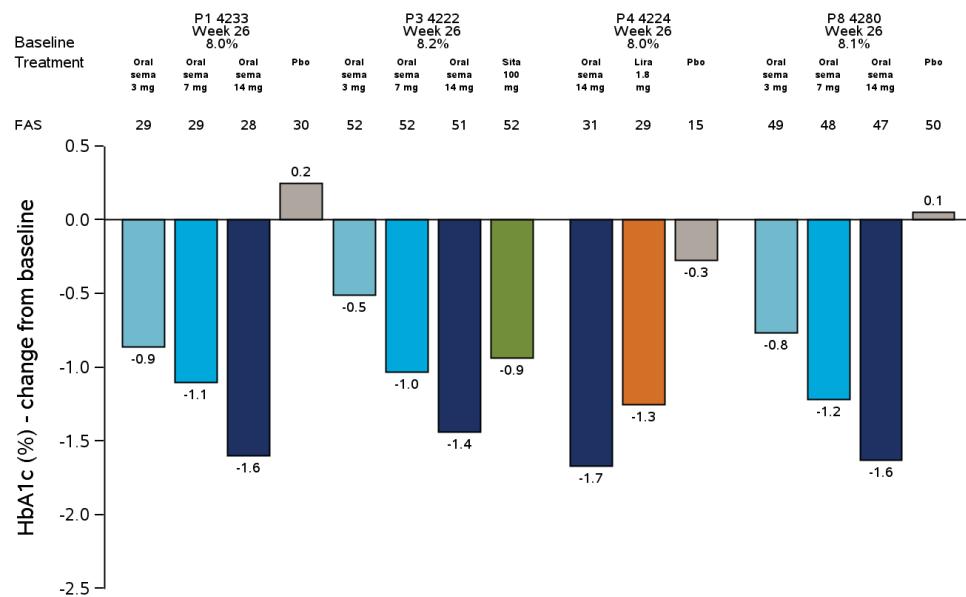
国際共同治験及び国内試験において、追加の糖尿病薬の効果及び治験薬投与の早期中止後の影響を含めて効果を評価した場合（治療方針 estimand）、HbA1c のベースライン（8.0～8.3%）からの低下量は、経口セマグルチド 3 mg で最大 1.1%、経口セマグルチド 7 mg で最大 1.7%、経口セマグルチド 14 mg で最大 2.0% であった。上記の潜在的な交絡の影響を排除した場合でも（仮想 estimand）、同様の HbA1c の低下がみられた（[Module 2.7.3](#)、[図 2.7.3.3-5](#)）。

Entire trial population

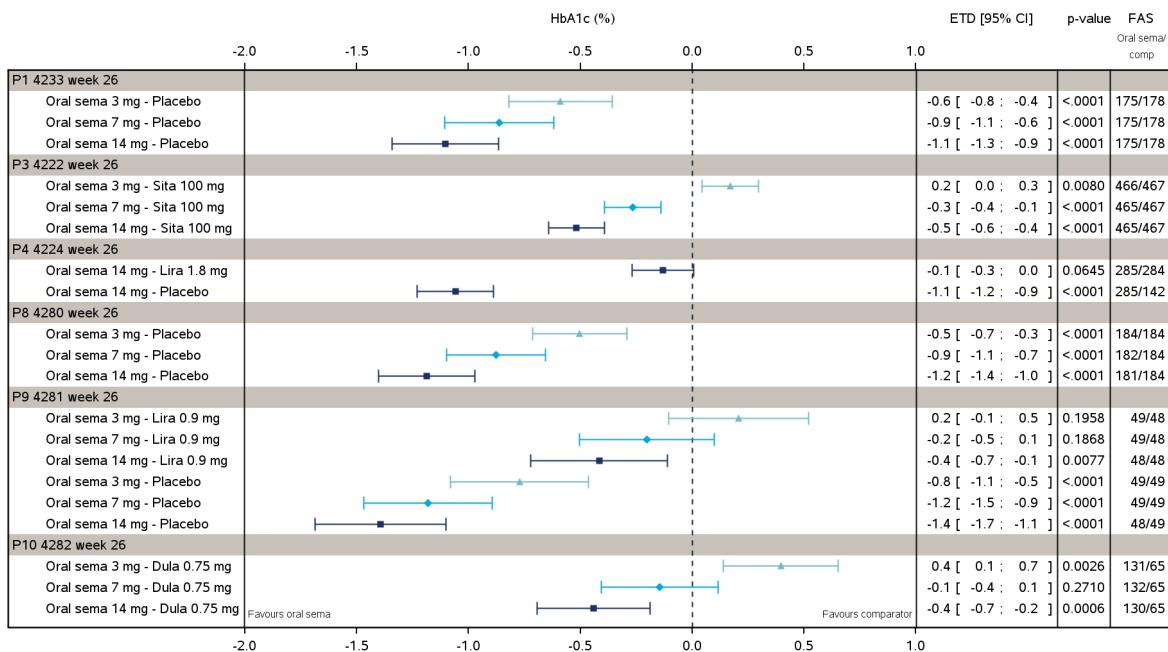


Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was defined by randomised treatment and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication). Pbo: placebo;

Japanese population in the four global trials



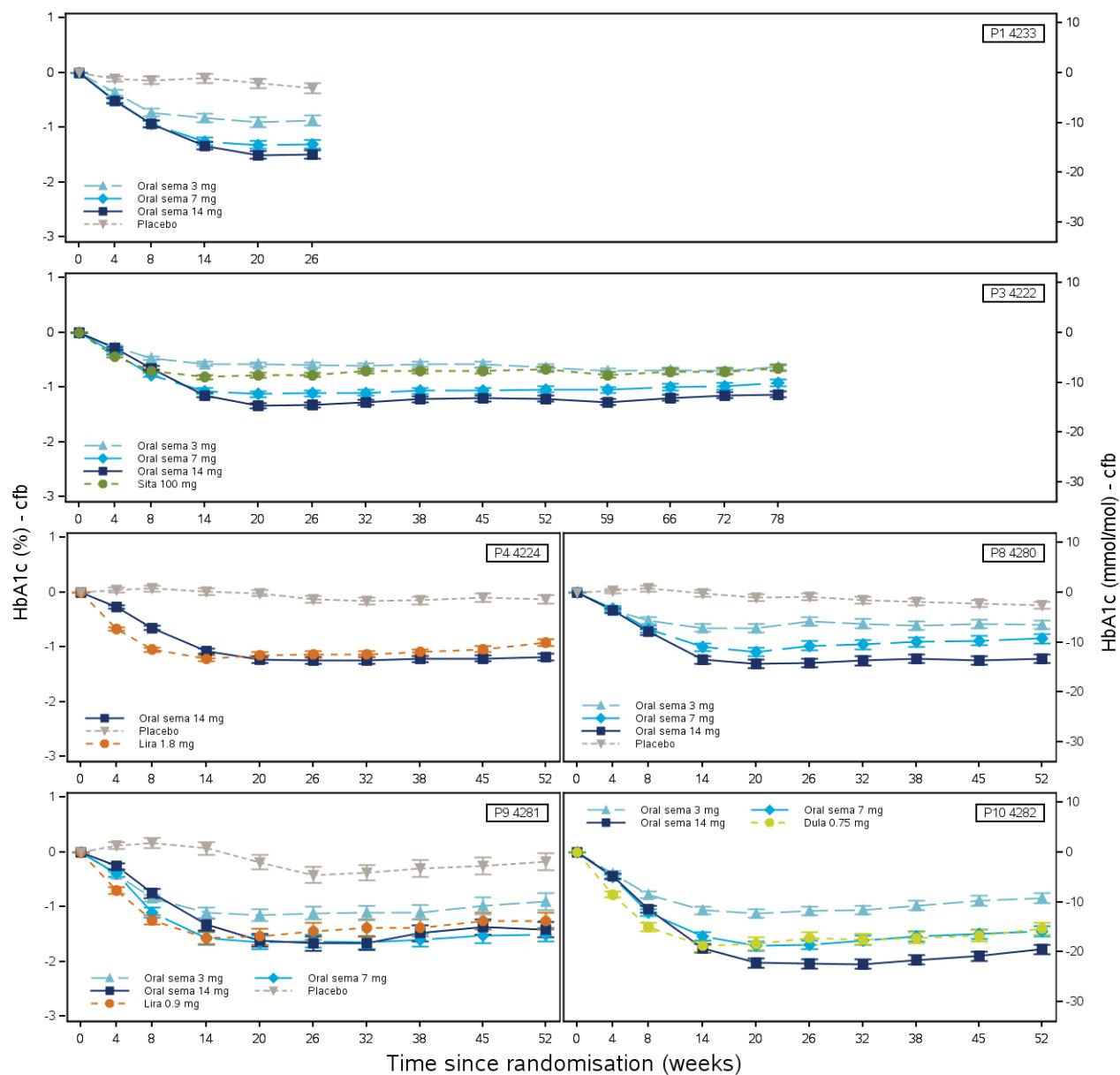
Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was defined by randomised treatment and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication). Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set



Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was defined by randomised treatment and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication).

ETD: estimated treatment difference; CI: confidence interval; p-value: unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0; FAS: number of subject in full analysis set.

図 2.5.4-1 HbA1c (%) の変化量の推定値－治療方針 estimand－国際共同治験及び国内試験



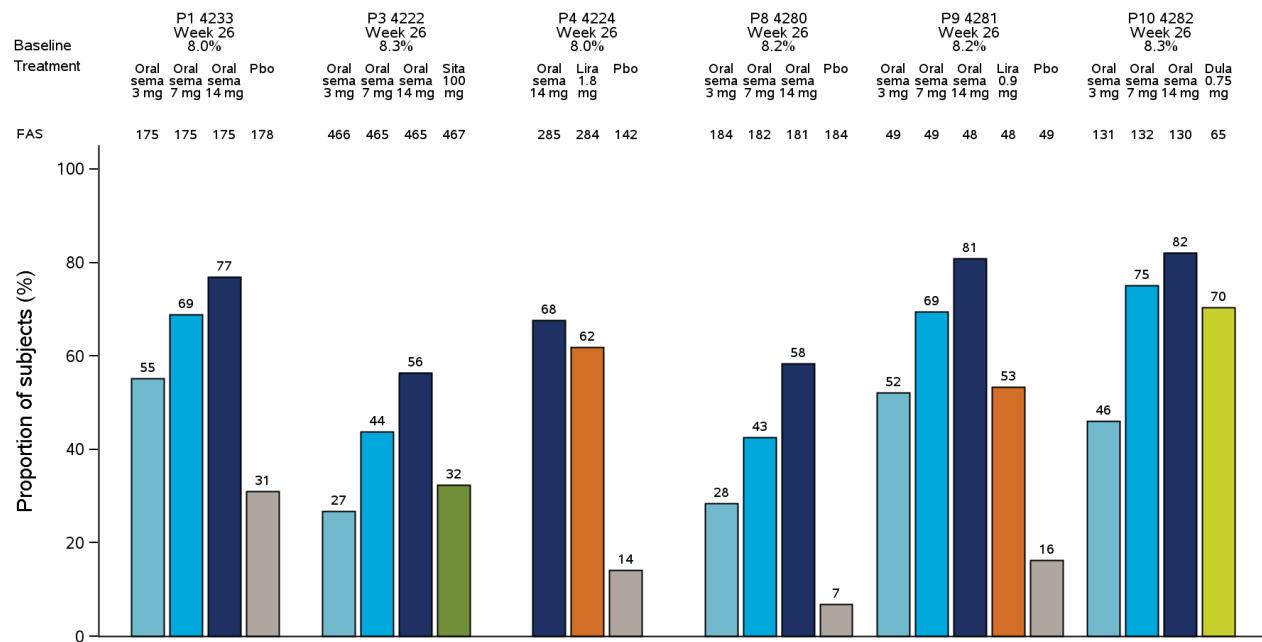
Observed data from the in-trial observation period. Error bars are \pm standard error of the mean. cfb: change from baseline

図 2.5.4-2 HbA1c の変化量の推移—in-trial 観察期間—国際共同治験及び国内試験

HbA1c 7.0%未満及び HbA1c 6.5%以下の達成

HbA1c 改善の臨床的意義は、推奨される目標値である HbA1c 7.0%未満及び HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合が高かったことにより支持された。26 週にこれらの目標値を達成した被験者の割合の最大値は、HbA1c 7.0%未満では経口セマグルチド 7 mg で 75% 及び経口セマグルチド 14 mg で 82% (4282 試験、[図 2.5.4-3](#))、HbA1c 6.5%以下については経口セマグルチド 7 mg で 52% 及び経口セマグ

ルチド 14 mg で 69% (4282 試験、[Module 2.7.3.3.4.3](#) 及び [Module 2.7.3.3.4.4](#)) であった。国際共同治験 (4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験) では、26 週にこれらの HbA1c の目標値を達成するオッズは、対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に高かった〔ただし、経口セマグルチド 3 mg とシタグリップチン 100 mg (4222 試験) 及び経口セマグルチド 14 mg とリラグルチド 1.8 mg (4224 試験) を除く〕。国内試験では、26 週にこれらの HbA1c の目標値を達成するオッズは、リラグルチド 0.9 mg (4281 試験) 及びデュラグルチド 0.75 mg (4282 試験) と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に高く、プラセボと比較して経口セマグルチドのすべての用量で統計的に有意に高かった (4281 試験)。また、これらの HbA1c の目標値を達成するオッズは、経口セマグルチド 3 mg と比較してデュラグルチド 0.75 mg で統計的に有意に高かった (4282 試験) ([Module 2.7.3.3.4.3](#))



Observed data from the in-trial period. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in the full analysis set

図 2.5.4-3 HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合—in-trial 観察期間—国際共同治験及び国内試験

サブグループ別の HbA1c に対する効果

HbA1c に関する結果が試験対象集団全体にわたって広く適用できることは、サブグループ解析（人口統計学的特性及び疾患特性別）によって裏付けられた（[Module 2.7.3.3.9](#)）。母集団薬物動態に基づく曝露量-反応解析（モデリング）により、体重がセマグルチド曝露量に及ぼす影響が示唆されたが（[2.5.3.5](#)）、サブグループ解析の結果、ベースラインの体重によって経口セマグルチドの HbA1c に対する効果に差があることは示唆されず、ベースラインの体重に関わらずすべての患者集団において、経口セマグルチドにより HbA1c の臨床的に意味のある低下が得られることが裏付けられた。また、他

に評価されたすべてのサブグループでも、経口セマグルチドの HbA1c に対する治療効果は一貫していた。

以上のことから、サブグループ解析の結果は、実臨床における幅広い 2 型糖尿病患者集団に対し、血糖コントロール改善のために経口セマグルチドが使用できることが支持された。

2.5.4.2.2 血糖に関するその他の結果

経口セマグルチドにより、グルコース代謝に関連したパラメータに改善が認められ、HbA1c に関する改善が裏付けられた (Module 2.7.3.3.4.5)。経口セマグルチド (すべての用量) により、空腹時血糖値の低下、ならびに食後血糖値及び食後血糖増加量 (自己測定による) の低下が認められた。これらの改善の程度は、対照薬と比較して、少なくとも経口セマグルチド 14 mg では統計的に有意に大きかった (7 mg でも多くの場合に有意差が認められた)。また、この改善は試験期間を通じて維持された。さらに、臨床薬理試験の結果と一致して (2.5.3.4.1)、経口セマグルチドはインスリン及び C-ペプチドの濃度を上昇させ、プロインスリン及びグルカゴンの濃度を低下させたことから、β 細胞機能を正常化させる効果があることが示唆された。このことは HOMA-B の増加がみられたことからも裏付けられた。また、経口セマグルチドは、血糖値を低下させるとともに、インスリン感受性 (HOMA-IR) も改善することが示された。

経口セマグルチドの血糖に関するベネフィットを裏付けるデータとして、経口セマグルチドを投与した被験者では、他の糖尿病薬の追加又は他の糖尿病薬への切り替えが必要となるまでの時間が、シタグリップチン 100 mg と比較して (経口セマグルチド 7 及び 14 mg)、及びプラセボと比較して (すべての用量) 統計的に有意に長かった (Module 2.7.3.3.6)。4233 試験では、追加の糖尿病薬を開始するまでの時間は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3 mg で統計的に有意に長かった。さらに、インスリンを必要とする 2 型糖尿病患者を対象に、経口セマグルチドのインスリンへの追加投与を評価した試験では、52 週における空腹時血糖の目標値 (事前に規定) を達成するのに必要な 1 日総インスリン投与量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で少なかった (Module 2.7.3.3.6.3)。

上記の結果は、経口セマグルチドが長期的な血糖コントロール、短期的なグルコース代謝及び β 細胞機能を改善させることを裏付けるものである。

2.5.4.3 体重に対する効果

体重減少は、2 型糖尿病の管理においてもう 1 つの重要な治療目標であり⁷、過体重や肥満と密接に関連する (2.5.1)。セマグルチドの体重減少効果については、作用機序についても及び臨床的にも十分に研究されており^{62,63,64}、体重減少は主に脂肪組織の減少によるものである (2.5.3.4.2)。また、体重に関するベネフィットは臨床的に意味のある程度に大きく、血糖コントロールの改善 (例: 末梢インスリン感受性の改善による)、心血管リスクの低下のほか、健康関連の生活の質 (QOL) など、過体重が負の影響を及ぼすその他のパラメータの改善に寄与することが示されている。

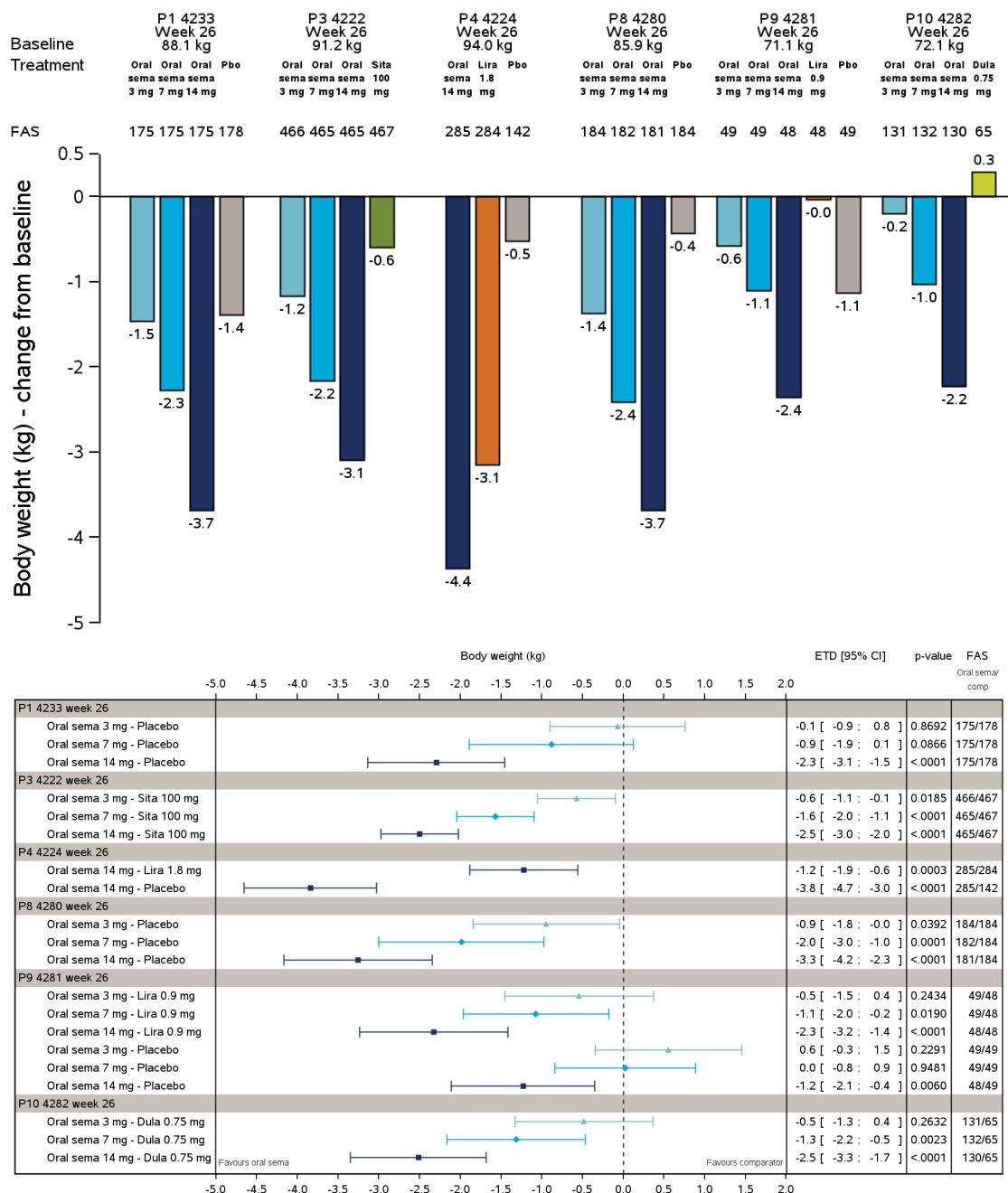
国際共同治験及び国内試験において、経口セマグルチドにより最大 4.4 kg の体重減少が認められた（[図 2.5.4-4 及び Module 2.7.3.3.5](#)）。

4 つの国際共同治験では、26 週における体重減少について、経口セマグルチド 14 mg のすべての対照薬に対する優越性が検証された。また、経口セマグルチド 7 mg のシタグリップチン 100 mg に対する優越性が検証された（4222 試験）。さらに、インスリンとの併用においては、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg のプラセボに対する優越性が示された（4280 試験）。なお、経口セマグルチド 3 mg とシタグリップチン 100 mg の比較における優越性検定は行わなかった（HbA1c における非劣性が検証されなかつたため）が、体重のベースラインから 26 週までの減少量は、シタグリップチン 100 mg と比較して経口セマグルチド 3 mg で統計的に有意に大きかった（4222 試験）。

2 つの国内試験では、体重のベースラインから 26 週までの減少量は、プラセボ（4281 試験）と比較して経口セマグルチド 14 mg で、デュラグルチド 0.75 mg（4282 試験）及びリラグルチド 0.9 mg と比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。

国際共同治験及び国内試験において、26 週の体重減少量は、経口セマグルチド 3 mg で最大 1.5 kg、7 mg で最大 2.4 kg 及び 14 mg で最大 4.4 kg であった（治療方針 estimand）（[図 2.5.4-4](#)）。追加の糖尿病薬の効果を排除した上で、被験者が治験薬の投与を継続したと仮定した場合には、体重減少量は経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ最大 1.7、3.0 及び 4.7 kg であった（仮想 estimand、[Module 2.7.3.3.5.2](#)）。

国際共同治験及び国内試験において、最大の体重減少に到達したのは 26～32 週であり、78 週間の 4222 試験を含め、体重減少は試験期間を通して概ね維持された（[Module 2.7.3.3.5.1](#)）。



Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was defined by randomised treatment and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication).

ETD: estimated treatment difference; CI: confidence interval; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0; FAS: number of subjects in full analysis set

図 2.5.4-4 体重 (kg) のベースラインからの変化量 (推定値) –治療方針 estimand –国際共同治験及び国内試験

体重減少率 5%以上

5%以上の体重減少は、2型糖尿病患者において臨床的に意味があり、血糖コントロールの改善につながると考えられる。

国際共同治験及び国内試験において、26週までに臨床的に意味のある5%以上の体重減少率を達成した被験者の割合は、経口セマグルチドが高用量であるほど高かった（14 mgで最大44%）（[Module 2.7.3.3.5.3.1](#)）。国際共同治験では、26週に体重減少率5%以上を達成するオッズは、対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して経口セマグルチド7及び14 mgで統計的に有意に高かった。さらに、4280試験では、経口セマグルチド3 mgにおいて、26週に体重減少率5%以上を達成するオッズは、プラセボと比較して統計的に有意に高かった。国内試験では、26週に体重減少率5%以上を達成するオッズは、プラセボ及びリラグルチド0.9 mgと比較して経口セマグルチド14 mgで統計的に有意に高く、デュラグルチド0.75 mgと比較して経口セマグルチド7及び14 mgで統計的に有意に高かった（[Module 2.7.3.3.5.3.1](#)）。

2.5.4.4 患者報告アウトカム

国際共同治験及び国内試験において、健康関連QOL及び治療満足度に関する患者報告アウトカムを評価した。Short Form 36 version 2（アキュート版）、Impact of Weight on Quality of Life-Lite（治験向け簡易版）、食事コントロールに関するアンケート、糖尿病治療満足度質問票の結果については、[Module 2.7.3.3.8](#)を参照のこと。

糖尿病QOL質問票（DTR-QOL）は、日本人2型糖尿病患者のQOL評価のために開発された質問票で、4281試験及び4282試験で用いた。

4281試験では、総スコアの変化について、プラセボと比較して、26週では経口セマグルチド7及び14 mg、52週では経口セマグルチド7 mgで統計的に有意な改善がみられた。これは、「治療への不安と不満」（26週及び52週の経口セマグルチド7及び14 mg）及び「治療満足度」（26週及び52週の経口セマグルチド7及び14 mg）の改善によるものであった。経口セマグルチドとリラグルチド0.9 mgの間では統計的な有意差は認められず、総スコアに基づき、糖尿病治療における健康関連QOLは経口セマグルチドのすべての用量とリラグルチド0.9 mgで同程度と考えられた。

4282試験では、52週の総スコアにおいてデュラグルチド0.75 mgと比較して経口セマグルチド7及び14 mgで統計的に有意な改善が認められた。これは主に、「治療への不安と不満」（経口セマグルチド7及び14 mg）及び「治療満足度」（経口セマグルチド14 mg）の改善によるものであった。これらの結果から、経口セマグルチドはデュラグルチド0.75 mgと比較して健康関連QOLを改善させる可能性があることが示された。

2.5.4.5 日本人被験者における既承認の糖尿病薬との併用療法における経口セマグルチドの長期投与時の有効性

経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg と経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、 α -GI、SGLT-2 阻害薬又はメトホルミン）又はインスリン（Basal インスリン、Basal-Bolus、混合型インスリン）の併用療法を検討した第 3a 相試験（4222 試験、4280 試験、4282 試験）における日本人被験者のデータから、いずれの併用でも HbA1c のベースラインからの改善が認められており、また、HbA1c 低下は投与期間（52 週間又は 78 週間）全体を通して維持されることが示された。経口糖尿病薬単剤及びインスリンと併用のいずれでも、HbA1c の低下量は用量の増加に伴い大きくなる傾向が認められた。経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg は、いずれの経口糖尿病薬又はインスリンとの併用においても体重減少又は体重増加抑制の効果が認められた。

これらの結果は、経口セマグルチド単独療法（4233 試験及び 4281 試験）の結果と概ね同様であった。結論として、セマグルチドと経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、 α -GI、SGLT-2 阻害薬又はメトホルミン）又はインスリン（Basal インスリン、Basal-Bolus、混合型インスリン）との併用療法により、血糖コントロールの改善、ならびに体重減少又は体重増加抑制に対する効果が得られることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

Module 2.7.4 に記載した詳細な評価に基づき、経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルの概要を以下の各項に示す。

2.5.5.1 評価手法

安全性評価に用いた手法についての概要を以下に記述する。詳細は [Module 2.7.4.1.1](#) を参照のこと。

安全性及び忍容性の評価は、cut-off date 時点（2018 年 11 月 2 日）で完了しているすべての経口セマグルチドの試験から得られたデータに基づいている。特に、4 つの国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験、4280 試験）と 2 つの国内試験（4281 試験及び 4282 試験）から成る 6 つの第 3a 相試験を主要なデータとして評価に用いた。また、海外試験である 4234 試験及び 4221 試験は、2 型糖尿病と関連のある併発疾患を有する患者を対象とした第 3a 相試験であり（それぞれ、中等度の腎機能障害を有する患者及び心血管障害又は心血管リスクを有する患者）、心血管及び腎に関する安全性については、これら 2 試験の安全性データを評価に含めた。さらに、安全性評価における参考情報として、4221 試験を除くすべての第 3a 相試験の併合データ（以降、第 3a 相試験併合データ）を用いた。本書では、海外の 2 試験（4221 試験及び 4234 試験）のデータ及び第 3a 相試験併合データを必要に応じて参照する。2 つの海外試験及び第 3a 相試験併合データの詳細情報については、[Module 2.7.4.2.3](#)、[Module 2.7.4.5.3](#)、[Module 2.7.4.5.5](#) 及び [Module 2.7.4.5.9](#) を参照のこと。

観察期間

第 3a 相試験は、治験薬投与の早期中止後の期間を含む予定された試験期間において、無作為割り付けされたすべての被験者を追跡し、データを収集するようデザインされた。このため、包括的な安全性評価とともに、安全性及び忍容性のパラメータごとに焦点を絞った評価が可能となった。安全性の評価は、主に試験期間のうち被験者が治験薬の投与を受けていた期間（on-treatment 観察期間）に基づいた。この期間に発現した事象は定義上、治験薬投与下で発現した事象とみなされるが、必ずしも治験薬との因果関係があるわけではない。発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象（死亡を含む）については、報告されたすべての事象を評価対象として検討した（すなわち in-trial 観察期間を用いた）。2 つの観察期間の詳細と、各安全性評価項目に対していずれの観察期間を用いたかについては [Module 2.7.4.1.1.4.1](#) 及び [Module 2.7.4.1.1.8.1](#) を参照のこと。

注目すべき安全性領域とデータ収集

安全性及び忍容性の評価は、標準的なパラメータ（例：有害事象、低血糖、臨床検査項目、バイタルサイン、眼の検査、妊娠、抗セマグルチド抗体、テクニカルな苦情）の評価結果に基づいて実施した。さらに、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスでの経験、規制当局の助言及び規制要件に基づいて定義された注目すべき安全性領域について、重点的に詳細な評価を行った。

注目すべき安全性領域のほとんどについては、通常のデータ収集に加え、標準化された綿密なデータ収集の方法を適用した。4221 試験では、的を絞った安全性データ報告の手法を採用し、重篤な有害事象、治験薬投与の早期中止に至った有害事象、その他特に注目すべき有害事象に分類される事象については系統的にデータを収集し、それ以外の重篤でない有害事象は系統的な報告は行わないこととした [4221 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) section 9.5.4.1]。

イベント判定

外部のイベント判定委員会 (EAC) が、事前に規定された有害事象のカテゴリーに属する事象を対象に、継続的な判定を実施した。判定の目的は、事象に対し、EAC チャーター (憲章) に定められる標準化された基準に従って、独立した外部の医学専門家による盲検下での一貫したレビューを実施することであった。判定に関連するプロセスの詳細は各試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) を参照のこと。

2.5.5.2 全体的な安全性及び忍容性プロファイル

全体として、6つの第 3a 相試験では、経口セマグルチドによる治療の安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。経口セマグルチドの有害事象プロファイルは、皮下注射セマグルチド及びその他の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。全体的な安全性及び忍容性プロファイルを以下に示す。注目すべき安全性領域の評価の概要は [2.5.5.7](#) に示す。

経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で認められた有害事象の大部分は、非重篤及び軽度の事象であり、試験終了時までに被験者の回復が確認された。6つの第 3a 相試験では、有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同程度であるか、経口セマグルチド 14 mg において対照薬又は経口セマグルチドの他の用量と比較して高かった ([図 2.5.5-1](#))。この違いは、主に経口セマグルチド 14 mg で認められた非重篤で軽度の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象（以降、胃腸障害の有害事象）に起因していた。なお、経口セマグルチド 14 mg では、胃腸障害の有害事象により治験薬投与を早期中止した被験者についても、対照薬又は経口セマグルチドの他の用量と比較して多い傾向がみられた。

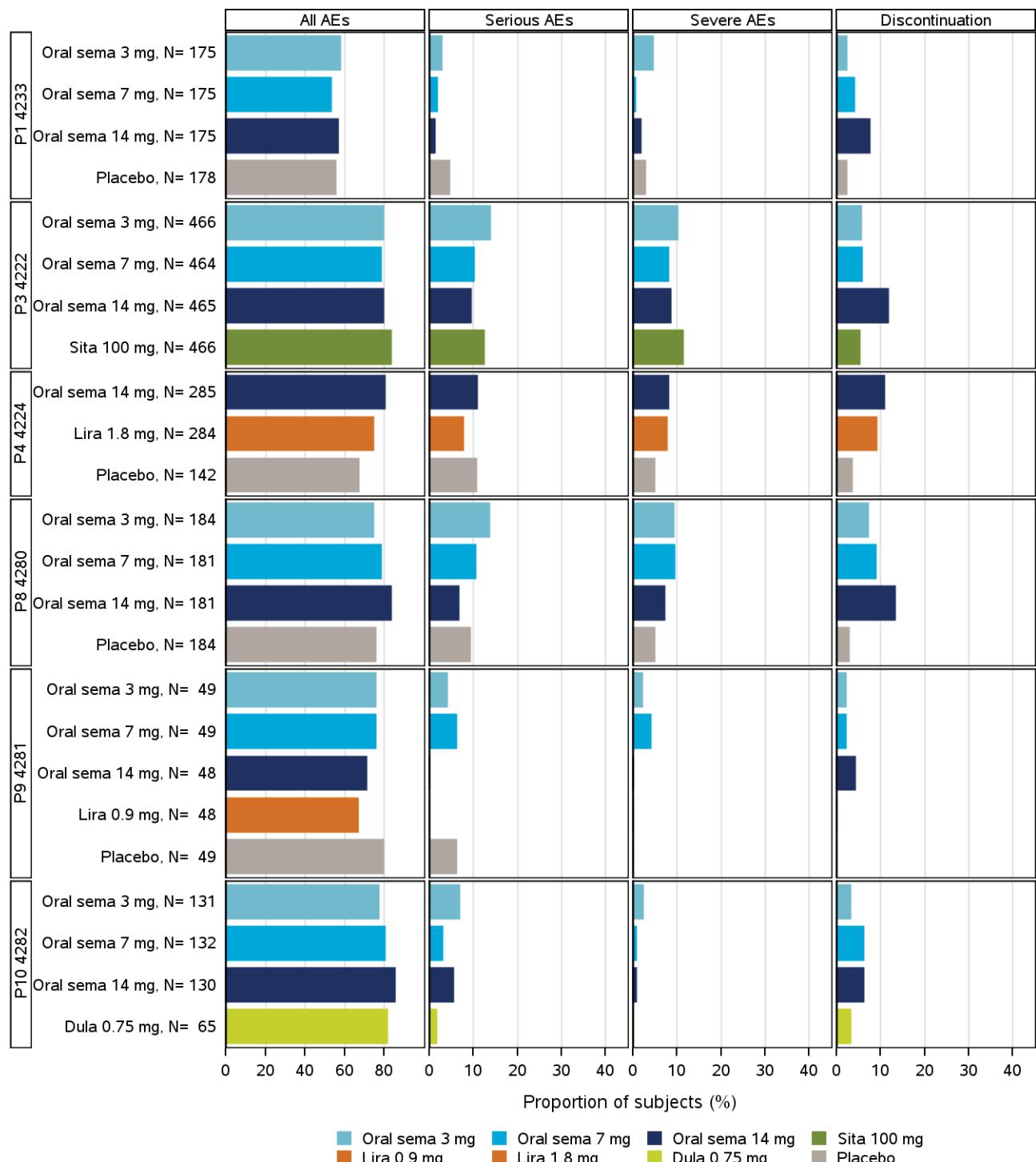


図 2.5.5-1 試験別の有害事象—bar plot—on-treatment 觀察期間—国際共同治験及び国内試験

最もよくみられた有害事象は胃腸障害であり、その発現頻度は対照薬（プラセボ又は実薬）と比較して経口セマグルチドによる治療で高い傾向がみられた（図 2.5.5-2）が、この結果は GLP-1 受容体作用薬の薬剤クラスに予測されるものであり、皮下注射セマグルチドでも認められた（詳細は 2.5.5.7.1 参照）。

予測された胃腸障害の有害事象に関する結果を除いて、器官別大分類において経口セマグルチドと対照薬との間に特記すべき違いはみられなかった。

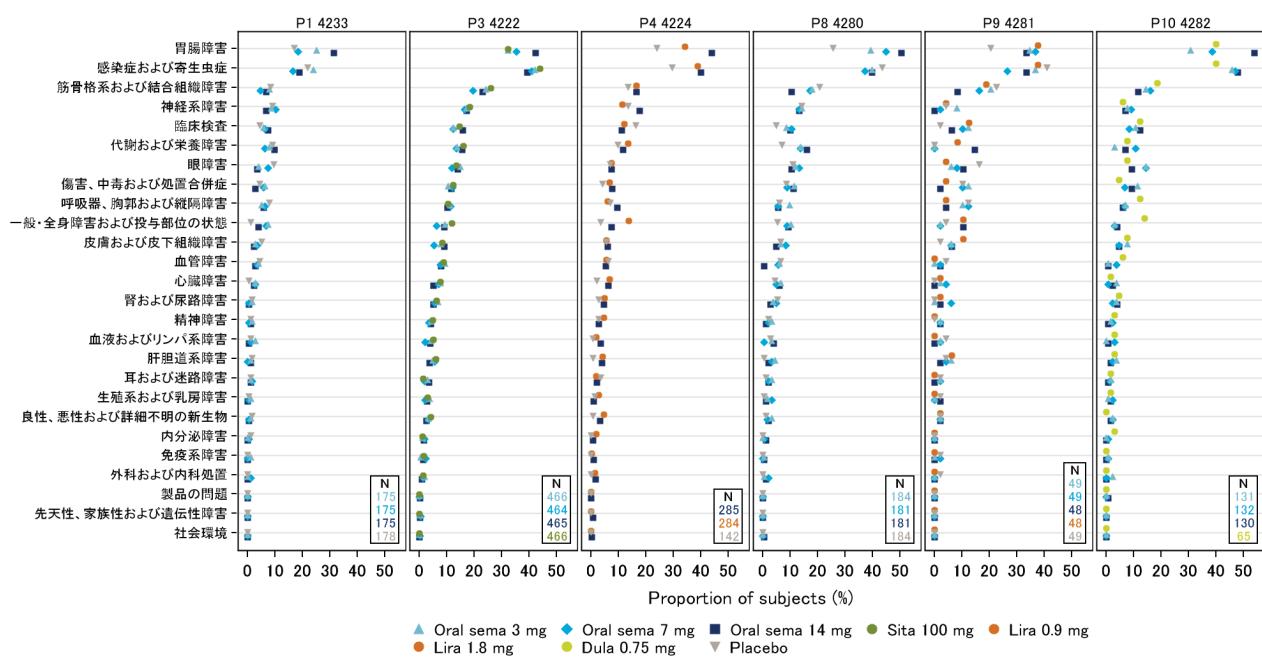


図 2.5.5-2 試験別及び器官別大分類別の有害事象—dot plot—on-treatment 観察期間—国際共同治験及び国内試験

2.5.5.3 重篤な有害事象

6つの第3a相試験では、重篤な有害事象の発現状況に、経口セマグルチド3、7及び14mgと対照薬（プラセボ又は実薬）との間に明らかな違いはみられなかった（発現した被験者の割合はそれぞれ0～13.7%及び0～12.4%）。6つの第3a相試験いずれにおいても、器官別大分類ごとの重篤な有害事象に関して一貫した発現傾向は認められず、特定の器官別大分類で多く発現することはなかった。いずれの試験でも、各投与群で4例以上の被験者において発現した重篤な有害事象（基本語）はなかった。重篤な有害事象について経口セマグルチドの用量に依存した発現傾向は認められなかった。

2.5.5.4 治験薬投与の早期中止に至った有害事象

6つの第3a相試験では、治験薬投与の早期中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、経口セマグルチド14mgにおいて、他の用量の経口セマグルチド及び対照薬（プラセボ又は実薬）と比較して多かった（[Module 2.7.4.2.1.4](#)）。治験薬投与の早期中止に至った有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度の事象であった。また、6試験のいずれでも、治験薬投与の早期中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者の割合が、経口セマグルチドと対照薬（プラセボ又は実薬）との間で同様であった点は重要である。6試験において、経口セマグルチドの投与で最も高頻度に認められた治験薬投与の早期中止に至った有害事象は、胃腸障害の有害事象（主に「恶心」、「嘔吐」、「下痢」、「便秘」及び腹痛に関連した用語）及び「食欲減退」であった。この傾向は皮下注射セマグルチド及びGLP-1受容体作動薬で報告された傾向と一致している。

2.5.5.5 サブグループ別にみた安全性及び忍容性プロファイル

6つの第3a相試験のデータに基づき、内因性要因〔性別、年齢、体重、BMI、腎機能（eGFR）、肝機能及び上部消化管疾患〕別の経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルを評価した（[Module 2.7.4.1.1.8.4](#)）。

その結果、経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルにおいて、内因性要因による臨床的に問題となる違いは認められなかった（[Module 2.7.4.5.3](#)）。年齢を問わず、また、腎機能障害、肝機能障害又は上部消化管疾患の有無に関わらず、安全性及び忍容性プロファイルが同様であった点は重要である。以上のことから、サブグループ別の検討結果により、特定の部分集団で経口セマグルチドの用量を調節する必要はなく、経口セマグルチドを用いた治療の対象から腎機能障害を有する患者を除外する必要もないことが示され、この結論は、母集団薬物動態解析のモデリングに基づくサブグループ別の評価からも支持された（[2.5.3.3.5](#)）。

2.5.5.6 死亡

In-trial観察期間中、国内試験（4281試験及び4282試験）では死亡は報告されなかった。

4233試験では、経口セマグルチド14mgの1例が死亡に至った有害事象を発現し、in-trial観察期間中に死亡した。本被験者は心血管疾患を併発しており、治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を「なし」と判定した。

4222試験において、12例が死亡に至った有害事象を発現し、in-trial観察期間中に死亡した。この内訳は、経口セマグルチド3mgで5例、経口セマグルチド7mgで3例、経口セマグルチド14mgで1例及びシタグリプチン100mgで3例であった。これに加え、1例が治験薬投与前に死亡した。死因又は事象の種類（基本語）に特定の傾向はみられなかった。経口セマグルチド3mgで「脳症」とともに報告された「急性腎障害」1件を除き、死亡に至った有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

4224 試験では、8例が死亡に至った有害事象を発現し、in-trial 觀察期間中に死亡した。この内訳は、経口セマグルチド 14 mg で 3 例、リラグルチド 1.8 mg で 4 例及びプラセボで 1 例であった。死因又は事象の種類（基本語）に特定の傾向はみられなかった。死亡に至った有害事象は治験責任医師によりいずれも治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

4280 試験において、経口セマグルチド 14 mg の 3 例が死亡に至った有害事象を発現し、in-trial 觀察期間中に死亡した。1 件（基本語「死亡」）は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定され、残りの 2 件の死亡に至った有害事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

第 3a 相試験併合データ（上述の 6 つの第 3a 相試験を含む）では、試験の参加期間中に計 31 例の死亡が認められ、そのうち 30 例は治験薬の投与を受けており、in-trial 觀察期間に死亡した（[Module 2.7.4.2.3.1](#)）。1 例は治験薬の投与を受ける前に死亡した（4222 試験、上記参照）。30 例については、死亡に至った事象の発現日はいずれも in-trial 觀察期間中であり、死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチド併合（0.4%）及び対照薬併合（0.5%）で同様であった。経口セマグルチド及び対照薬のいずれでも、死亡に至った有害事象は様々な器官別大分類及び基本語に分布していた。

第 3a 相試験では、原因にかかわらずすべての死亡は、死因を心血管系（死因を特定できなかった死亡を含む）又は非心疾患系に分類するためにイベント判定委員会に送付された。in-trial 觀察期間に発現した 30 例の死亡はすべてイベント判定委員会によって判定された。イベント判定委員会で確認された死亡の分類の分布には経口セマグルチドと対照薬との間に違いはなかった。また、死亡の 3 つの分類それぞれについて、その発現頻度は低く、経口セマグルチド併合と対照薬併合との間に違いはみられなかった（[Module 2.7.4.2.3.1](#)）。

海外試験の CVOT [4221 試験の治験総括報告書（[Module 5.3.5.1](#)）Section 12.2.1] では、74 例が死亡し、そのうち 73 例が無作為割り付けされた被験者であった。1 例は無作為割り付け前に死亡した。73 例のうち 71 例は死亡に至った有害事象を in-trial 觀察期間に発現しており、71 例中 68 例が in-trial 觀察期間に死亡した。残りの 2 例は in-trial 觀察期間後に死亡に至った有害事象を発現した。死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ（2.9%）と比較して経口セマグルチド（1.6%）で低かった。

4221 試験では、イベント判定委員会により確定された「心血管死（cardiovascular death）」の単位時間あたりの発現件数が経口セマグルチドで少なかったことにより、「すべての死亡（all-cause death）」の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ（2.2 件/100 人・年）と比較して経口セマグルチド（1.1 件/100 人・年）で少なかった。解析の結果、「すべての死亡（all-cause death）」の発現リスクはプラセボと比較してセマグルチドで 49% 低く、その差は統計的に有意であった〔ハザード比の推定値 0.51 (95%信頼区間：0.31；0.84)、p=0.0078〕。この結果は、[2.5.5.7.6](#) に記載するとおり、経口セマグルチドで認められる好ましい心血管に関する安全性プロファイルに反映されている。

以上のことから、経口セマグルチドによる死亡に至った有害事象の発現リスクの増加は示唆されなかった。4221 試験では、「すべての死亡（all-cause death）」のリスクがプラセボと比較して経口セマグルチドで統計的に有意に低いことが示された〔4221 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.2.1.1〕。第 3a 相試験における死亡に至った有害事象の発現頻度は、2 型糖尿病患者からなる試験対象集団で予測される程度のものであった。

2.5.5.7 注目すべき安全性領域

2.5.5.7.1 胃腸障害

胃腸障害の副作用は GLP-1 受容体作動薬によくみられるものであり、GLP-1 受容体作動薬の忍容性に一時的な影響を与えるクラス効果として知られている^{65,66,67,68,69,70}。用量漸増法を用いることで、この影響は軽減し、忍容性プロファイルが改善する。胃腸障害に関する安全性及び忍容性プロファイルの詳細な評価は [Module 2.7.4.2.2.2](#) を参照のこと。

6 つの第 3a 相試験では、GLP-1 受容体作動薬に予測されるとおり、経口セマグルチドの投与で最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であり、その発現頻度はプラセボと比較して高く、実薬対照と比較して同程度又は高い傾向がみられた（[図 2.5.5-2](#)）。4222 試験、4280 試験及び 4282 試験では、経口セマグルチドの用量の増加に伴い胃腸障害の有害事象の増加が認められた。6 つの第 3a 相試験において、いずれかの投与群で 5%以上の被験者から報告された胃腸障害の有害事象は「恶心」、「嘔吐」、「下痢」、「便秘」、「腹痛」、「腹部不快感」、「消化不良」、「齶歯」及び「胃食道逆流性疾患」が含まれた。6 つの第 3a 相試験では、いずれの投与群でも重篤又は重度の胃腸障害の有害事象の発現件数は少なかった。

6 つの第 3a 相試験では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の多くは、投与開始後の最初の 16 週間（用量漸増期間）に本事象を報告した。当該期間において最初の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチドと対照薬（実薬及びプラセボ）で同程度又は対照薬と比較して経口セマグルチドで高かった。最初の 16 週間以降の残りの期間では、新たに胃腸障害の有害事象を発現した被験者は少なく、被験者 1 例あたりの平均発現件数は、いずれの投与群でも横ばいになり、単位時間あたりの発現件数は同程度であった。胃腸障害の有害事象の発現期間は概ね短く、経口セマグルチドの用量に依存した傾向はみられなかった。

以上のことから、経口セマグルチドの治療において、胃腸障害の有害事象の発現状況は GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスに予測されるものと一致しており、その発現頻度及び種類は、皮下注射セマグルチドと同様であった。

2.5.5.7.2 腎障害

2 型糖尿病患者では、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して急性腎不全の発現頻度が高い⁷¹。また、GLP-1 受容体作動薬で知られる下痢や嘔吐といった胃腸障害の有害事象は脱水や、稀な例では急性腎

疾患を引き起こす可能性がある。腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者においても使用されている皮下注射セマグルチドでは、腎臓に関する安全性上の懸念は認められていない。また、臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析のモデリングから得られたエビデンスに基づくと、腎機能障害による経口投与後のセマグルチドの曝露量及びその他の薬物動態特性への影響はないと考えられた（[2.5.3.3.5](#)）。腎臓に関する安全性の詳細な評価は [Module 2.7.4.2.2.3](#) を参照のこと。

4281 試験及び 4282 試験では、国際医薬用語集（MedDRA）検索で特定された腎障害に関連する有害事象は特定されなかった（on-treatment 観察期間）。4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験では、腎障害に関連する有害事象を発現した被験者の割合（0～1.7%）及びその単位時間あたりの発現件数（0～1.2 件／100 人・年）はいずれの投与群でも低かった。MedDRA 検索で特定した腎障害に関連する有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度の事象であり、ほとんどの被験者について試験終了までに回復が確認された。4281 試験及び 4282 試験では、イベント判定委員会へ送付された事象はなかった。On-treatment 観察期間では、4233 試験で 2 件、4222 試験で 9 件、4224 試験で 1 件及び 4280 試験で 3 件の事象が、イベント判定委員会により急性腎障害として確定された。いずれの試験でも、イベント判定委員会により確定された事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数（on-treatment 観察期間）は投与群間で同様であった（それぞれ 0～1.1% 及び 0～1.1 件／100 人・年）。

6 つの第 3a 相試験では、経口セマグルチド及び対照薬のいずれでも、腎機能（eGFR に基づく）が低下する徴候は認められず（投与終了時のベースラインに対する比：0.97～1.01）、また、eGFR 又はクレアチニンは経口セマグルチドの用量間で同程度であった。海外試験である 4234 試験（中等度の腎機能障害を有する被験者が対象）では、経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の第 3a 相試験でみられたものと同様であり、尿アルブミン／クレアチニン比に問題となるような変化はみられず、投与群間で違いは認められなかった。

以上のことから、経口セマグルチドの投与において、腎臓に関する安全性上の懸念は認められなかった。臨床薬理試験、薬物動態解析のモデリング及び第 3a 相試験で得られたエビデンス（皮下注射セマグルチドのデータを含む）から、腎機能障害を有する患者における用量調節の必要はないことが示された。なお、他の GLP-1 受容体作動薬による治療において、胃腸障害の副作用が稀に脱水を起こし、腎機能に影響を与えることが知られている。

2.5.5.7.3 肝障害

現在得られているエビデンスにより、GLP-1 受容体作動薬において肝毒性は示唆されず^{65,66,67,68,69,70}、セマグルチド投与に関連する肝毒性は示されていない（[Module 2.4](#) 及び [Module 2.6.6](#) 参照）。また、皮下注射セマグルチドと肝臓に関する安全性における懸念も認められていない。

肝機能が正常な被験者と、軽度～重度の肝機能障害を有する被験者で、セマグルチドの曝露量及びその他の薬物動態特性に違いはみられなかった（[2.5.3.3.5](#)）。肝臓に関する安全性の詳細な評価は [Module 2.7.4.2.2.4](#) を参照のこと。

6つの第3a相試験のいずれでも、肝障害に関連する有害事象を発現した被験者の割合（0.6～10.2% vs 0.5～10.4%）及びその単位時間あたりの発現件数（1.0～11.9件／100人・年 vs 1.6～11.8件／100人・年）は経口セマグルチド3、7及び14mgと対照薬で明らかな違いはみられなかった（on-treatment観察期間）。これらの有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度の事象であった。いずれの試験でも、最も高頻度に報告された基本語は「脂肪肝」であった。いずれの試験でも、経口セマグルチドにより引き起こされる肝毒性は認められず、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限の3倍を超えるか、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の2倍を超えた被験者はいなかった。

以上のことから、経口セマグルチドの投与に関連して、肝臓に関する安全性上の懸念は認められなかった。臨床薬理試験、薬物動態解析のモデリング及び第3a相試験で得られたエビデンスから、肝機能障害を有する患者における用量調節の必要はないことが示された。

2.5.5.7.4 胆囊関連障害

2型糖尿病と過体重／肥満との関連を反映して、2型糖尿病患者には胆石症（胆石）を発症するリスクがある。一部のGLP-1受容体作動薬では胆石症との関連が示されている^{65,66,70}が、皮下注射セマグルチドでは、投与に関連する、重度の胆囊炎のリスクの増加は認められていない。

6つの第3a相試験では、on-treatment観察期間において、胆囊関連障害の有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は低く、経口セマグルチドと対照薬で明らかな違いはみられなかった（0～3.3% vs 0～2.6%、0～4.0件／100人・年 vs 0～2.8件／100人・年）（Module 2.7.4.2.2.5）。事象のほとんどは、非重篤で、軽度又は中等度の事象であった。最も高頻度に報告された胆囊関連障害の有害事象は「胆石症」であった。4280試験では、プラセボと比較して経口セマグルチドで「胆石症」の発現件数が多かったが、報告された事象数は少なく、他のプラセボ対照試験（4233試験、4224試験又は4281試験）では同様の傾向は認められなかった。なお、4280試験と同様の所見は他のGLP-1受容体作動薬でも報告されている^{65,66,70}。

以上のことから、経口セマグルチドの投与において、プラセボと比較した重篤でない胆石症のリスクの増加は否定できないものの、胆囊炎など胆石症に関連する合併症を含め、胆囊関連障害のリスクが増加することは示唆されなかった。胆囊に関する安全性プロファイルは、皮下注射セマグルチドで観察された結果と同様であった。

2.5.5.7.5 脾炎

2型糖尿病患者では、2型糖尿病を有さない被験者と比較して急性脾炎のリスクが高く^{72,73}、インクレチン系に影響を及ぼすすべての既承認薬（GLP-1受容体作動薬及びDPP-4阻害薬）について、添付文書で急性脾炎に関する注意喚起がなされている。しかし、最近報告された大規模なメタアナリシスでは、GLP-1受容体作動薬の投与によって急性脾炎のリスクは増加しないことが示唆されている^{74,75}。

第3a相試験では、膵炎の既往歴を有する被験者は組み入れなかつた。また、試験期間中に膵炎が疑われた場合は治験薬の投与を中断し、膵酵素であるアミラーゼ及びリパーゼの活性を定期的にモニタリングすることとした。皮下注射セマグルチドを含め、GLP-1受容体作動薬では膵酵素が増加することは明らかにされているが^{76,77}、皮下注射セマグルチドによる膵炎リスクの増加は認められていない。膵炎に関する安全性の詳細な評価は [Module 2.7.4.2.2.6](#) を参照のこと。

On-treatment観察期間において、MedDRA検索で特定された膵炎に関する有害事象は、4280試験、4281試験及び4282試験では報告はなく、4233試験、4222試験及び4224試験では少なかつた（各投与群で0～3件）。イベント判定委員会により確定された急性膵炎は、4222試験及び4224試験の数件であった（各投与群で0～1件）。

予測されたとおり、アミラーゼ及びリパーゼは、経口セマグルチド投与後初期に増加がみられ、その後は一定であった（[Module 2.7.4.2.2.6.3](#)）。しかし、この増加と膵炎の発症との関連が認められなかつたことから、安全性上の懸念はないと考えられた。この所見は他のGLP-1受容体作動薬のデータとも一致している^{76,77}。

以上のことから、メタアナリシス^{74,75}及び皮下注射セマグルチドのエビデンスと一致して、対照薬と比較して経口セマグルチド投与による急性膵炎のリスクの増加は示唆されなかつた。

2.5.5.7.6 心血管に関する安全性

心血管疾患は2型糖尿病患者における主な死因であり、冠動脈性心疾患、脳卒中、及びその他の血管障害による死亡のリスクは約2倍以上高い^{78,79}。経口セマグルチドの心血管に関する安全性の詳細評価結果は [Module 2.7.4.2.2.7](#) に記載する。

6つの第3a相試験では、in-trial観察期間において、MedDRA検索で特定された心血管障害に関する有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、経口セマグルチド3、7及び14mg（0～9.9%、0～13.5件／100人・年）ならびに対照薬（2.1～9.0%、1.9～8.6件／100人・年）のいずれでも低かつた。いずれの試験でも、心血管障害に関する有害事象の発現頻度は投与群間で概ね同程度であった。4281試験ではイベント判定委員会により確定された心血管イベントはなかつた。4233試験、4222試験、4224試験、4280試験及び4282試験では、イベント判定委員会により確定された心血管イベントを発現した被験者の割合は投与群間で概ね同程度であった。

4221試験では、主要な心血管イベント（MACE：心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した）を発現した被験者の割合は、プラセボと比較して経口セマグルチドで低かつた〔61例（3.8%）及び76例（4.8%）〕。MACEを発現した総被験者数にみられた投与群間の違いは、主にプラセボと比較して経口セマグルチドで最初の脳卒中及び心血管死が少なかつたことによるものであった。MACEを発現するリスクはプラセボと比較して経口セマグルチドで低く（[図2.5.5-3](#)）、累積発現率は8週付近で乖離し、その後は試験期間を通してプラセボと比較して経口セマグルチドで低いまま推移した。心血管に関する安全性について、経口セマグルチドのプラセボに対する非劣性が検証された〔ハ

ザード比（経口セマグルチド／プラセボ）の推定値 0.79（95%信頼区間：0.57；1.11）、 $p < 0.0001$ 、非劣性マージン 1.8]（[図 2.5.5-4](#)）。4221 試験は優越性を検証するための検出力を有していなかったことからも予測されたように、95%信頼区間の上限は 1.0 を下回らなかった。

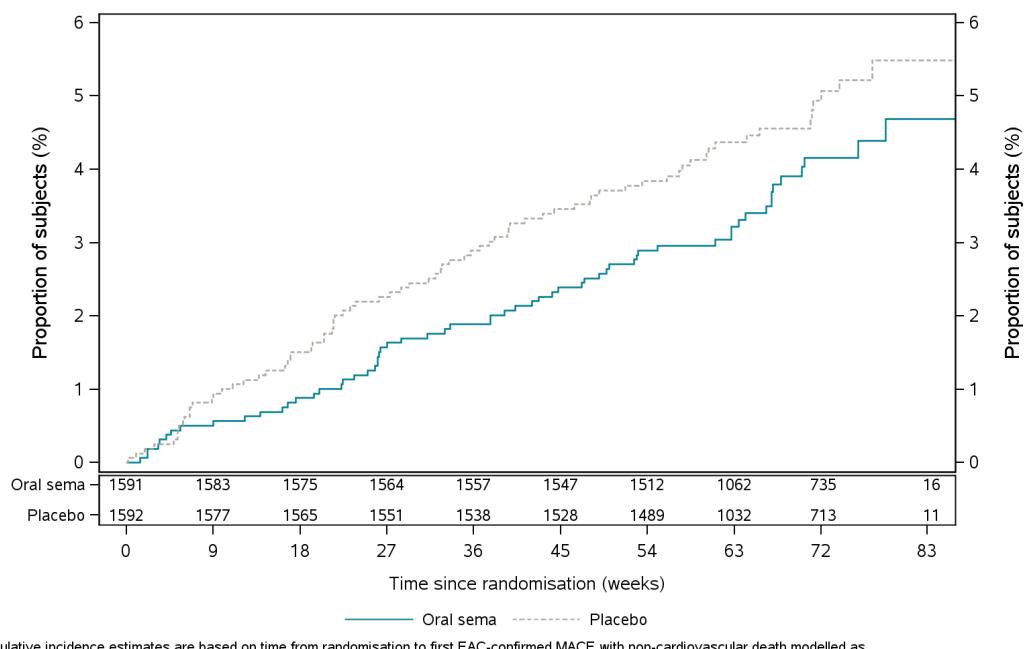
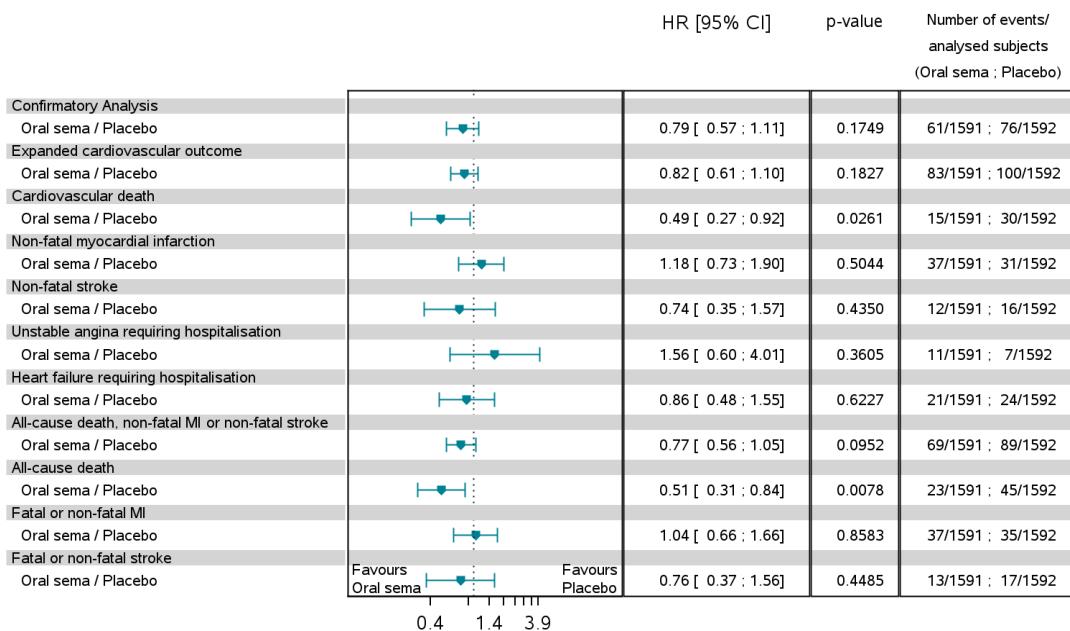


図 2.5.5-3 イベント判定委員会により確定された最初の MACE が発現するまでの時間—4221 試験—in-trial 観察期間



Data from the in-trial observation period.

'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 1.

EAC: event adjudication committee; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction.

図 2.5.5-4 イベント判定委員会により確定された複合エンドポイント及び各コンポーネントを最初に発現するまでの時間 - in-trial 観察期間 (4221 試験)

4221 試験の結果は、GLP-1 受容体作動薬が 2 型糖尿病患者において心血管リスクを増加させないとのエビデンスである。また、4221 試験で得られた点推定値 0.79 は、MACE のリスクの 21% の低下に相当し、皮下注射セマグルチドを用いた CVOT (NN9535-3744) の結果を支持するものであった。NN9535-3744 では事後解析により、MACE のリスクが 26% 低下することが示され、その差は統計的に有意であった〔プラセボに対するハザード比 : 0.74 (95% 信頼区間 0.58 ; 0.95)〕。さらに、4221 試験と NN9535-3744 でハザード比 (推定値) がほぼ同じであったことから、セマグルチドの全身的な作用が投与経路に依存しないとの結論 (2.5.3.1) が心血管作用にもあてはまると考えられた。

皮下注射セマグルチドを含め、GLP-1 受容体作動薬は脈拍数を増加させることが知られている。6 つの第 3a 相試験では、経口セマグルチドで脈拍数の増加 (0~4 拍/分の増加) がみられた (Module 2.7.4.4.1)。しかし、これらの試験では、イベント判定委員会により確定された心血管イベントを含め、報告された心血管障害に関連する有害事象の評価結果に基づくと、心血管に関する安全性上の懸念は認められなかった。さらに、臨床薬理試験において、セマグルチド及び SNAC の投与による QT 間隔の延長は認められなかったことから、心血管に関する経口セマグルチド (吸収促進剤である SNAC を含む) の安全性が裏付けられた (2.5.3.4.4)。

6 つの第 3a 相試験では、経口セマグルチドで収縮期血圧が 1~5 mmHg 低下した (Module 2.7.4.4.1)。収縮期血圧の低下量は、4224 試験及び 4280 試験ではプラセボと比較して経口セマグルチド 14 mg で、

4222 試験ではシタグリップチン 100 mg と比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。拡張期血圧の低下量（推定値）は 0~2 mmHg であり、4224 試験を除き経口セマグルチドと対照薬との間で統計的に有意な違いはみられなかった。

以上のことから、現在得られている非臨床及び臨床の包括的なエビデンスに基づくと、経口投与及び皮下投与のセマグルチドのいずれでも、心血管事象のリスクの増加は示唆されず、これは市販されている一部の GLP-1 受容体作動薬の大規模データと一致するものである^{39,40,80,81,82}。実際に、CVOT である EX2211-3748³⁹ 及び NN9535-3744⁴⁰ でそれぞれ検討されたリラグルチド（ビクトーザ）及び皮下注射セマグルチドなど、一部の GLP-1 受容体作動薬について、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者において心血管リスクの統計的に有意な低下が示されている。また、セマグルチドの全身的な作用が投与経路に依存しないという事実からも、経口セマグルチドが心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者において心血管リスクを低下させることが裏付けられる。

2.5.5.7.7 新生物

2 型糖尿病患者では特定の種類の癌のリスクが高いことを考慮し^{83,84}、また、非臨床試験の結果を踏まえて、経口セマグルチドの第 3a 相試験では注目すべき安全性領域として新生物を検討した。しかし、非臨床試験では、セマグルチド（Module 2.6.6）及び他の既承認の GLP-1 受容体作動薬において変異原性及び遺伝毒性は認められていない^{85,86}。悪性新生物（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴を有する被験者は第 3a 相試験に組み入れなかった。非臨床試験においてげっ歯類で GLP-1 受容体作動薬が C 細胞の変化に関連する可能性を示す結果⁸⁷が得られたことを受けて、多発性内分泌腫瘍症 2 型又は甲状腺臓様癌の家族歴又は既往歴を有する被験者も第 3a 相試験に組み入れなかった。ただし、げっ歯類での結果はヒトに関連するものではないと考えられ⁸⁸、皮下注射セマグルチドでは C 細胞関連の悪性腫瘍に関する懸念は認められていない。新生物に関する安全性の詳細な評価は Module 2.7.4.2.2.8 を参照のこと。

6 つの第 3a 相試験では、in-trial 觀察期間において、対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で新生物（良性及び悪性、甲状腺の悪性新生物を含む）のリスクが上昇することはなかった。MedDRA 検索で特定された新生物に関連する有害事象が報告された被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg (0.6~9.1%、1.0~11.3 件／100 人・年) で、対照薬 (2.8~10.8%、2.7~13.1 件／100 人・年) と比較して同程度又は低かった。新生物の事象の大部分は、非重篤及び軽度の事象であり、治験責任医師によって治験薬との因果関係は「なし」と判断された。6 つの第 3a 相試験では、悪性新生物に関連する有害事象の報告は少なく、発現した被験者の割合は経口セマグルチドと対照薬（実薬及びプラセボ）で同程度であった。悪性新生物に関連する有害事象の種類は様々で、偏りはみられなかった。イベント判定委員会により確定された悪性新生物についても同様の結果であった。

6 つの第 3a 相試験では甲状腺臓様癌は認められなかった。

6つの第3a相試験では、カルシトニンの値は安定しており、経口セマグルチド及び対照薬で同様であり、ベースライン後の最大カルシトニン値が50 ng/mLを超えた被験者は数例であった〔経口セマグルチド（4222試験：4例及び4280試験：3例）、実薬対照0例、プラセボ1例（4233試験）〕。

以上のことから、対照薬と比較して経口セマグルチドによる新生物のリスクの増加は示唆されなかった。したがって、経口投与及び皮下投与のいずれでも、セマグルチドの投与により新生物の発生が誘発又は促進されるることは示されなかった。

2.5.5.7.8 低血糖

低血糖は、程度に差はあるが、糖尿病薬によって引き起こされ、2型糖尿病患者の身体的、精神的及び社会的生活に負の影響を及ぼす。低血糖に対する恐れは、最適な血糖コントロールを達成するうえでの障壁の1つである^{89,90}。GLP-1受容体作動薬は、そのグルコース依存的な作用機序により、他の糖尿病薬と比べて低血糖リスクが低い。ただし、GLP-1受容体作動薬を低血糖リスクの増加と関連する薬剤と併用した場合には異なる⁹¹。皮下注射セマグルチドでは、SU又はインスリンと併用した場合を除き、低血糖リスクの増加は認められなかった。低血糖の評価は主に、治験実施計画書で事前に規定された定義に従って実施した。すべての第3a相試験において低血糖を評価し、2013年の米国糖尿病学会（ADA）の定義及びノボノルディスク社の定義〔重大な低血糖（ADAの分類による。第三者による処置が必要な低血糖）又は低血糖の症状が認められ、血糖値が3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された血糖値確定症候性低血糖〕に従い分類した。参考情報として、2018年ADA/2017年International Hypoglycaemia Study Groupの分類に従った低血糖をModule 2.7.4.2.2.9に提示する。

6つの第3a相試験において、ノボノルディスク社の低血糖分類では重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現状況は投与群間で概ね同程度であった。いずれの試験でも、重大な又は血糖値確定症候性低血糖を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、経口セマグルチドと対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して同程度又は低かった。2つの国内試験（4281試験及び4282試験）及び4224試験では、2013年ADA分類に基づく重大な低血糖は認められなかった。4233試験（経口セマグルチド7mg：1例）、4222試験（経口セマグルチド14mg：1例、シタグリップチン：4例）、4280試験（経口セマグルチド3mg：5例、7mg：1例、14mg：2例、プラセボ：1例）では、重大な低血糖を発現した被験者はわずかであった。各試験での限られた低血糖の報告件数に基づくものであるが、重大な低血糖の発現に明らかな群間の違いはみられなかった。

予想されたとおり、重大な又は血糖値確定症候性低血糖は、4280試験及び4282試験においてインスリン又はSUとの併用下で多く発現した（[2.5.5.8](#)参照）。

糖尿病薬を使用した場合、年齢が高いほど低血糖リスクが増加する可能性がある。しかし、6つの第3a相試験では、低血糖の発現に年齢による一貫した傾向はみられなかった。

以上のことから、経口セマグルチドの投与において、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖のリスクは低いが、低血糖リスクの増加と関連する他の糖尿病薬（SU及びインスリン）と併用した場

合にはリスクが増加する可能性がある。低血糖に関する結論は、経口セマグルチドにより得られる血糖コントロールの顕著な改善と併せて解釈する必要がある。

2.5.5.7.9 糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は、長期化した高血糖状態によって引き起こされるよく知られた糖尿病の細小血管合併症である。糖尿病網膜症の発症及び進展の危険因子として、糖尿病罹病期間の長期化、血糖コントロールの不良及び高血圧や脂質異常症に対する不十分な治療などがある^{92,93,94,95,96}。

NN9535-3744（皮下注射セマグルチドの CVOT）で糖尿病網膜症に関連する合併症の発現リスクが増加したことから、経口セマグルチドの臨床開発プログラムでは糖尿病網膜症を特に注目すべき安全性領域として加えた。なお、緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症は除外基準として設定された。

6つの第3a相試験では、in-trial観察期間において、MedDRA検索により特定された糖尿病網膜症に関連する有害事象を発現した被験者の割合（0～9.1% vs 0～7.7%）及びその単位時間あたりの発現件数（0～8.4件／100人・年 vs 0～7.5件／100人・年）に、経口セマグルチドと対照薬との間に明らかな差は認められなかった。報告された有害事象の多くは「糖尿病網膜症」及び「網膜症」であった。また、経口セマグルチドの用量に依存した明らかな発現傾向は認められなかった。大部分の事象は非重篤で、軽度又は中等度の事象であり、対照薬と比較して経口セマグルチドで重症度が高くなるような傾向は認められなかった。大部分の事象は非増殖性糖尿病網膜症で、予定されていた定期検査で特定されたものであり、治療を必要としなかった。

6つの第3a相試験では、試験終了時の眼の検査結果及びそのベースラインからの変化に、経口セマグルチドと対照薬で違いは認められなかった。

以上のことから、6つの第3a相試験の結果から、対照薬と比較して経口セマグルチドが糖尿病網膜症のリスクを増加させることは示されなかった。これらの事象の発現頻度及び重症度は、様々な病期の2型糖尿病患者からなる試験対象集団で予測されるものであった。

2.5.5.7.10 免疫原性

タンパク製剤である経口セマグルチドは免疫反応及びアレルギー反応を引き起こす可能性があるため、第3a相試験では免疫原性を注目すべき安全性領域とした。しかし、セマグルチドは内因性GLP-1との相同性が高い（94%）ことから、経口セマグルチドの免疫原性の可能性は低いと考えられる。4233試験、4222試験、4224試験及び4281試験では抗セマグルチド抗体測定を定期的に実施し、4280試験及び4282試験では、治験薬との因果関係が疑われる過敏症反応が認められた場合に抗セマグルチド抗体を測定した（Module 2.7.4.2.2.12）。

6つの第3a相試験では、on-treatment観察期間において、免疫原性に関連する有害事象が報告された被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、対照薬（実薬及びプラセボ）（2.0～6.9%、1.9～10.9件／100人・年）と比較して経口セマグルチド（1.1～5.4%、1.8～4.8件／100人・年）で同程度又

は低かった。6つの第3a相試験において経口セマグルチドで最も高頻度で報告された基本語には、「発疹」、「湿疹」及び「皮膚炎」が含まれた。報告された事象の大部分は非重篤、軽度又は中等度の事象であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。経口セマグルチドの用量に依存した発現傾向は認められなかった。

4224試験では、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体陽性であった被験者はいなかつた。4233試験の3例（経口セマグルチド3mgの2例及び7mgの1例）、4222試験の6例（経口セマグルチド3、7及び14mgでそれぞれ1、2及び3例）ならびに4281試験の2例（経口セマグルチド7mgの1例及び14mgの1例）に、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体陽性が認められた。抗セマグルチド抗体が認められたこれらの被験者での抗体反応はいずれも一過性で、抗セマグルチド抗体価は低く、事後調査時には陰性であった。抗セマグルチド抗体陽性の被験者に発現した有害事象に基づくと、抗セマグルチド抗体の産生は経口セマグルチドの安全性プロファイルに影響しないと考えられた。

以上のことから、経口セマグルチドの投与において免疫原性に関連する安全性上の懸念は認められなかつた。

2.5.5.7.11 妊娠

妊娠又は授乳婦を対象とした経口セマグルチドの試験は行っていないため、妊娠中及び授乳中の経口セマグルチド投与による潜在的リスクは不明である。妊娠中の皮下注射セマグルチドへの曝露の臨床データからは、妊娠早期又は胚・胎児の発育に対する有害な影響は示唆されなかつた。セマグルチドはラットの胚・胎児発生に有害作用を及ぼすことが示されているが、この機序には種差があることからヒトにあてはまる可能性は低いと考えられている（Module 2.4）。

4233試験、4224試験、4281試験及び4282試験では、妊娠は報告されなかつた。4222試験で2件（経口セマグルチド3及び7mg）及び4280試験で1件（経口セマグルチド7mg）の妊娠が報告された。

経口セマグルチドの臨床開発プログラムでは、計8件の妊娠が報告された。このうち7件は経口セマグルチドを投与した被験者であり、7件とも関連する既知の先天異常は認められなかつた。この8件の妊娠に関する情報に基づき、ならびに授受胎能及び授乳に関連する有害事象が認められなかつたことから、経口セマグルチドは胚・胎児発生、授受胎能及び授乳に有害な影響を及ぼすことは示唆されない（Module 2.7.4.5.5）。しかしながら、情報が限られているため、妊娠中及び授乳中の潜在的なリスクは否定できない。したがって、妊娠中及び授乳中は経口セマグルチドを使用してはならないこととし、妊娠の可能性がある女性は経口セマグルチドによる治療中は避妊することが推奨される。

2.5.5.7.12 その他の注目すべき安全性領域

乳酸アシドーシス、クレアチニナーゼ、稀な有害事象及び血液量減少に関連する有害事象は注目すべき安全性領域とした。6つの第3a相試験では、これらの事象に関する懸念は認められなかった。詳細は [Module 2.7.4.2.2.11](#)、[Module 2.7.4.2.2.14](#)、[Module 2.7.4.2.2.13](#) 及び [Module 2.7.4.2.2.15](#) を参照のこと。

2.5.5.8 日本人被験者における既承認の糖尿病薬との併用療法における経口セマグルチドの長期投与時の安全性

第3a相試験（4223試験、4222試験、4280試験、4281試験及び4282試験）に組み入れられた日本人被験者のデータに基づくと、経口セマグルチドを投与した被験者において、各経口糖尿病薬（SU、グリニド、TZD、 α -GI、SGLT-2阻害薬又はメトホルミン）又はインスリンとの併用療法と単独療法との間で、全般的な有害事象プロファイルの明らかな違いは認められなかった。また、各経口糖尿病薬との併用療法及び単独療法のいずれにおいても、経口セマグルチドの用量間で特定の傾向はみられなかった。

胃腸障害の有害事象はGLP-1受容体作動薬で最もよくみられる副作用として知られている。胃腸障害の有害事象の発現頻度は、経口セマグルチドの単独療法と比較して各経口糖尿病薬又はインスリンとの併用で明らかに増加することはなかった。経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法では、経口セマグルチドの用量の増加とともに胃腸障害の有害事象の発現が増加する傾向がみられた。

経口セマグルチドのいずれの用量でも、経口糖尿病薬との併用療法及び単独療法では、重大な又は血糖値確定低血糖（症候性及びすべて）の発現件数は少なかった。しかしながら、経口セマグルチドとSUの併用では他の治療法（他の経口糖尿病薬との併用又は単独療法）と比較してこれらの低血糖が多く報告された（[Module 2.7.4.5.2](#)）。経口セマグルチドとインスリンとの併用では、各経口糖尿病薬との併用療法及び単独療法と比較して、重大な又は血糖値確定低血糖（症候性及びすべて）の発現頻度が高かった。いずれの経口セマグルチドの治療法においても、用量に依存した発現傾向は認められなかった。

その他の安全性領域の事象について、その種類及び発現の頻度において、経口セマグルチドの治療法間で明らかな違いは認められなかった。

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

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療背景

2型糖尿病

2型糖尿病は慢性的かつ進行性の代謝疾患である。罹患者数は2045年までに世界の人口の10%に到達すると予測され⁵、全世界の医療制度において大きな負担となっており、患者の寿命及び健康関連QOLに影響を及ぼしている^{1,2,3,4}。2型糖尿病の最大の特徴は血糖コントロール不良によって引き起こされる慢性的な高血糖状態であり、その原因は特に、主に筋組織における末梢インスリン感受性に起因するインスリンの分泌不足にある。長期にわたる血糖コントロール不良は、主に細小血管に様々な合併症を引き起こす（例：網膜症、ニューロパチー及び腎症）^{6,10}。また、2型糖尿病は大血管合併症（例：心筋梗塞、脳卒中及び心不全）やその他の併存症（肥満など）にも関連しており^{6,12,13}、多くの患者で心血管リスクが高いことはこれを反映している。2型糖尿病患者の心血管疾患リスクは一般集団の2～4倍高い^{11,12}。全般に、2型糖尿病は罹患率及び死亡率を高め、健康関連QOLを低下させる。

2型糖尿病の治療の主な目的は、血糖値を低下させ、体重減少を達成し、患者の健康関連QOLを改善することである^{7,8,9}。また、2型糖尿病の治療による心血管リスクへ直接的な影響が徐々に明らかになってきている^{7,8}。発症後、可能な限り早期に血糖コントロールを達成することが最も重要であり³⁴、血糖コントロールが達成できないことは予後不良の予測因子であることが示されている。これは1つには、早期に十分なコントロールが得られた場合と比較すると、時間の経過と共に高血糖状態による負荷が増大するためである^{10,35,36,97,98}。

同一の患者が複数の薬剤を使用すること、すなわち多剤併用（ポリファーマシー）は、2型糖尿病及び合併症を有する患者（特に高齢者）において注目される医療上の課題である。多剤併用によって、副作用、薬物相互作用及び処方カスケードのリスクが上がり、医療費の増加及び生活の質の低下につながる^{99,100,101}。また、多剤併用は、治療に対するアドヒアランス及びコンプライアンスを低下させ、処方された様々な薬剤の保管、管理及び使用、ならびにそれぞれの薬剤に対する理解を要することで個々の患者の負担となる。多剤併用の必要性を低下させ、より効率的かつ簡単で利便性の高い治療法をもたらす薬剤が強く望まれる。

下記に示すとおり、現在、複数の有効な糖尿病薬が利用可能である。それでもなお、多くの2型糖尿病患者は推奨される血糖コントロールを達成していない^{21,22,23,24}。この状況は、より多くの患者が最適な血糖コントロールを得られるよう様々な障壁に対処できる、革新的な、有効かつ利便性の高い治療が求められているというアンメットメディカルニーズの存在を示している^{19,26,27,28,29,30}。この障壁の一因は、2型糖尿病に対する治療の開始又は強化の遅れや治療中止などによる、治療に対するアドヒアランスの低下と考えられる^{32,33}。

現行の治療法及び推奨事項

「糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編・著）」¹⁰²では、ライフスタイルの改善と薬物療法の組み合わせによる段階的な治療のアプローチが提案されている。食事・運動療法で最適なコントロールが達成できない場合には、1種類の薬剤による治療から開始される〔経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、α-GI、TZD、DPP-4 阻害薬及び SGLT-2 阻害薬）、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン〕。経口糖尿病薬、GLP-1 受容体作動薬又はインスリンの選択にあたっては、代謝異常の程度、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を総合的に評価して決定する¹⁰²。これらの治療で十分な血糖コントロールが得られない場合、経口糖尿病薬の多剤併用療法、経口糖尿病薬と GLP-1 受容体作動薬又はインスリンとの併用療法、あるいはインスリンと GLP-1 受容体作動薬との併用療法の導入を検討することが推奨されている¹⁰²。

一般に、DPP-4 阻害薬は血糖値を低下させるが、体重に対する効果は中立的である。これに対して GLP-1 受容体作動薬及び SGLT-2 阻害薬は、HbA1c を大幅に低下させるとともに体重も低下させる¹⁰³。GLP-1 受容体作動薬では胃腸障害の副作用が多く報告されるのに対し、SGLT-2 阻害薬では尿路感染症、糖尿病性ケトアシドーシス、骨折などのリスクが増加する。SGLT-2 阻害薬の一部又は GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド、セマグルチドなど）は心血管リスクの改善をもたらす。このようなベネフィットにも関わらず、GLP-1 受容体作動薬による治療は、投与方法、すなわち注射薬であることが導入への障壁となっている^{41,42}。DPP-4 阻害薬は安全性プロファイルが良好であり、利便性の高い経口薬であることから広く処方されている。

上記を踏まえると、2型糖尿病の治療におけるアンメットメディカルニーズに応えるためには、経口投与による使いやすさと利便性を備え、GLP-1 受容体作動薬のように血糖コントロール、体重及び心血管リスクに関する十分なベネフィットをもたらし、同時に、許容できる安全性及び忍容性プロファイルが確立している薬剤が必要となる。これらの条件を満たし、患者及び医師が診断確定後速やかに導入しやすい薬剤があれば、より多くの2型糖尿病患者が、可能な限り早期に推奨される血糖コントロールを達成し、関連する合併症にも対処できるようになると考えられる。

2.5.6.2 経口セマグルチドのベネフィット

血糖コントロールの改善

適切なタイミングでの血糖コントロール改善への取り組みは、2型糖尿病治療において重要である。4つの国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）及び 2 つの国内試験（4281 試験及び 4282 試験）において、経口セマグルチドは、プラセボ又は関連する実薬と比較して、HbA1c のほか、空腹時血糖値などその他の血糖関連パラメータを一貫して持続的に低下させることで、血糖コントロールを改善させた。4つの国際共同治験では、血糖コントロールの改善について、経口セマグルチド（すべての用量）のプラセボに対する優越性、及び経口セマグルチド 7 及び 14 mg のシタグリプチンに対する優越性が検証された。2 つの国内試験では、経口セマグルチドの 3 用量すべてにおいて、

26週におけるHbA1cの低下量はプラセボと比較して統計的に有意に大きく、また、皮下投与のGLP-1受容体作動薬（リラグルチド0.9mg及びデュラグルチド0.75mg）と比較して経口セマグルチド14mgで統計的に有意に大きかった。また、4281試験及び4282試験では、経口セマグルチド7mgにおけるHbA1cの低下量は、維持用量の皮下投与のGLP-1受容体作動薬（リラグルチド0.9mg及びデュラグルチド0.75mg）と数値的に同程度であった。単独療法及び併用療法（経口糖尿病薬又はインスリンとの併用）において、26週のHbA1cの低下量は、経口セマグルチド3、7及び14mgでそれぞれ最大1.1%、1.7%及び2.0%であった。血糖コントロールの改善は78週まで維持されていた。また、人口統計学的特性で分類したサブグループで一貫して改善がみられた。これは、経口セマグルチドの幅広い2型糖尿病患者への使用を支持するものである（適応症は[2.5.6.5参照](#)）。短期的及び長期的な血糖値の大きな低下は、経口セマグルチドの投与で確認された重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖の発現リスクが低いことと併せて解釈する必要がある。この低い発現リスクはGLP-1受容体作動薬の薬剤クラスにおけるグルコース依存的な作用機序に一致するものである。低血糖は他の糖尿病薬では発現頻度が高くなることがあり、低血糖に対する恐れは、2型糖尿病治療に対する十分なアドヒアランスを確保するうえでの障壁の1つである。

さらに、統計的推測の結果及び全般的な結果は、血糖に関する有効性の評価に用いた2つのestimandで概ね一致していた。

HbA1cに臨床的に意味のある大幅な改善が認められたことは、推奨される目標値であるHbA1c7.0%未満（経口セマグルチド7mgで最大75%及び14mgで最大82%）及びHbA1c6.5%以下（経口セマグルチド7mgで最大52%及び14mgで最大69%）を達成した被験者の割合が高かったことにより裏付けられた。4つの国際共同治験では、26週において治療目標であるHbA1c7.0%未満（糖尿病治療ガイドの合併症予防のための目標）及びHbA1c6.5%以下を達成するオッズは、対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して経口セマグルチド3、7及び14mgで統計的に有意に高かった（ただし、経口セマグルチド3mgとシタグリプチン100mg及び経口セマグルチド14mgとリラグルチド1.8mgを除く）。2つの国内試験では、リラグルチド0.9mg及びデュラグルチド0.75mgと比較して経口セマグルチド14mgで統計的に有意に高く、プラセボと比較して経口セマグルチドのすべての用量で統計的に有意に高かった。

さらに、十分な血糖コントロールを得るための他の糖尿病薬の追加又は他の糖尿病薬への切り替えの必要性が、実薬対照の多くと比較して経口セマグルチド（特に7mg及び14mg）で低かった事実からも、経口セマグルチドにより優れた長期的な血糖コントロールが達成できることが裏付けられた。また、経口セマグルチドはβ細胞機能とインスリン感受性をも改善させた。インスリン感受性の改善は、経口セマグルチドの重要な付加的ベネフィットである体重減少が認められたことを一部反映している。

体重減少

付加的なベネフィットとして、2型糖尿病の治療におけるもう1つの重要な目的でもある体重減少が経口セマグルチドで一貫して認められた。従来の2型糖尿病治療では、体重増加と関連し、末梢インスリン感受性の低下を招き、治療継続への意欲が低下するなど悪循環を引き起こすこともある。実際、2型糖尿病患者の多くで、十分な血糖コントロールの達成を妨げる主な障壁の1つとして、治療に対するコンプライアンスの低さが挙げられている。

4つの国際共同治験及び2つの国内試験では、単独療法及び併用療法（経口糖尿病薬又はインスリンとの併用）において、26週の体重減少量は経口セマグルチド3、7及び14mgでそれぞれ最大1.5、2.4及び4.4kgであった。4つの国際共同治験では、26週の体重減少について、経口セマグルチド14mg（単独療法及び経口糖尿病薬との併用療法）のプラセボ、シタグリップチン100mg及びリラグルチド1.8mgに対する優越性が検証された。また、経口セマグルチド7mgのシタグリップチン100mgに対する優越性が検証され、インスリンとの併用においては、経口セマグルチドのすべての用量でプラセボに対する優越性が示された。

2つの国内試験では、26週における体重減少量は、デュラグルチド0.75mg及びリラグルチド0.9mgと比較して経口セマグルチド7及び14mgで、プラセボと比較して経口セマグルチド14mgで統計的に有意に大きかった。

日本糖尿病学会は、肥満を有する糖尿病患者の体重管理の目標として、現体重の5%減を推奨している¹⁰²。4つの国際共同治験及び国内試験では、26週において体重減少率5%以上を達成するオッズは、対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して経口セマグルチド7及び14mgで統計的に有意に高かった（4281試験の経口セマグルチド7mgを除く）。経口セマグルチドにより意味のある体重減少が達成できることは、血糖コントロール改善にとどまらない付加的なベネフィットであると考えられる。

心血管に関する安全性

心血管疾患は2型糖尿病患者における主な死因であり、冠動脈性心疾患、脳卒中、及びその他の血管障害による死亡のリスクは約2倍以上高い^{78,79}。心血管に関する安全性は、臨床開発プログラム全体を通じて慎重に評価された。CVOT（4221試験）に登録された心血管リスクの高い被験者集団から得られたデータを含め、この包括的なエビデンスに基づいて、経口セマグルチドの心血管に関する安全性が確認された。4221試験では、主要エンドポイント（3疾患から成るMACE）について、経口セマグルチドのプラセボに対する非劣性が検証された。

現在得られている非臨床及び臨床の包括的なエビデンスに基づくと、経口投与及び皮下投与のセマグルチドのいずれでも、心血管事象のリスクの増加は示唆されず、これは市販されている一部のGLP-1受容体作動薬の大規模データと一致するものである^{39,40,80,81,82}。実際に、CVOTであるEX2211-3748³⁹及びNN9535-3744⁴⁰でそれぞれ検討されたリラグルチド（ビクトーザ）及び皮下注射セマグルチドなど、一部のGLP-1受容体作動薬は、心血管リスクの高い2型糖尿病患者において心血管リスクを統計的に

有意に低下させたことが示されている。また、セマグルチドの全身的な作用が投与経路に依存しないという事実からも、経口セマグルチドが心血管リスクの高い2型糖尿病患者において心血管リスクを低下させることが裏付けられる。

さらに、4221試験では、主要エンドポイントである3疾患から成るMACEについて、NN9535-3744〔ハザード比：0.74（95%信頼区間0.58；0.95）、事後解析に基づく〕と同程度の好ましい結果が得られており〔ハザード比：0.79（95%信頼区間0.57；1.11）〕、このことは、セマグルチドの両製剤で心血管リスクが20%以上（それぞれ21%及び26%）低下することに相当する。

4つの国際共同治験及び2つの国内試験では、心血管事象（イベント判定委員会により確定された心血管イベント及びMedDRA検索で特定された心血管障害に関連する有害事象）の発現状況に、経口セマグルチドと対照薬との間で明らかな違いは認められず、経口セマグルチドの投与による心血管事象の発現頻度の増加は示唆されなかった。

その他のベネフィット

腎症及び末期腎不全など関連する合併症は2型糖尿病患者によくみられ、腎機能障害を有する2型糖尿病患者では血糖値及び血圧の低下が重要な目標となるが、薬剤による治療選択肢は限られている。臨床薬理試験及び第3a相試験プログラムでは、経口セマグルチドが、腎機能障害を有する患者において有効かつ安全性に問題はなく、忍容性も良好であることが示された。

4つの国際共同治験及び2つの国内試験では、MedDRA検索で特定した腎症の有害事象の発現件数は少なく、経口セマグルチドと対照薬との間で明らかに異なる発現傾向はみられなかった。6つの第3a相試験では、経口セマグルチド及び対照薬のいずれでも、腎機能（eGFRに基づく）が低下する徴候は認められなかった。

中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした海外第3a相試験（4234試験）では、経口セマグルチド14mgの安全性及び忍容性プロファイルは、腎機能が正常な被験者を対象とした他の第3a相試験の結果と同様であり、26週において経口セマグルチドによるHbA1cの著明な低下が認められた〔群差の推定値（経口セマグルチドープラセボ）：-0.8%〕。これらの結果により、腎機能の低下した2型糖尿病患者においても、経口セマグルチドによるベネフィットが得られることが示された。

また、経口セマグルチドの第3a相試験では直接には示されていないものの、皮下注射セマグルチドのCVOTであるNN9535-3744では、セマグルチドが腎保護作用を有する可能性が示唆されており、セマグルチドの全身的な作用が投与経路に依存しないことを踏まえると、経口セマグルチドでも同様であると考えられた。

経口セマグルチドは、研究開発における多くの投資と、革新的な技術により経口投与が可能となつた初のGLP-1受容体作動薬であり、血糖に関する有効性が同程度である他の治療法、特に注射剤と比較すると、経口投与用の錠剤であることの利便性は経口セマグルチドの際立った付加的ベネフィットであると考えられる。4282試験の結果から、経口セマグルチドはデュラグルチド0.75mgと比較して

健康関連 QOL を改善させる可能性があることが示された。また、成人日本人 2 型糖尿病患者 500 例を対象とした、アンブランデッド（具体的なブランド名を示さない）患者嗜好調査に基づく最近の報告⁴³では、デュラグルチド 0.75 mg よりも経口セマグルチド 7 及び 14 mg を模倣した治療を好む患者の割合はそれぞれ 91% 及び 88% であった。さらに、本調査において、リラグルチド 0.9 mg との比較では、経口セマグルチド 7 及び 14 mg を模倣した治療の方を好む患者の割合は、それぞれ 89% 及び 94% であった。

2.5.6.3 経口セマグルチドのリスク

全般的な安全性及び忍容性プロファイル

2 型糖尿病患者における経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の安全性及び忍容性プロファイルは、皮下注射セマグルチドを含め、既承認の GLP-1 受容体作動薬（皮下注射セマグルチドを含む）と概ね同様であった。経口セマグルチドによる治療で高頻度にみられた有害事象は胃腸障害の有害事象（恶心、嘔吐、下痢及び便秘）であった。経口セマグルチド高用量（14 mg）では、治験薬投与の早期中止に至った有害事象の発現頻度が対照薬と比較して高い傾向がみられたが、この主な理由は胃腸障害の有害事象の発現頻度が高かったことによるものであった。しかしながら、有害事象による治験薬投与の早期中止の報告は全般的に少なかった。また、胃腸障害の有害事象の発現頻度は、経口セマグルチドの用量の増加に伴い高くなる傾向がみられた。

経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性に関わらず良好であった。したがって、安全性及び忍容性の観点から、幅広い患者層での経口セマグルチドの使用が支持された。特に、腎機能障害を有する患者に経口セマグルチドを使用しても、過度のリスクの懸念はないと考えられた。

胃腸障害

GLP-1 受容体作動薬以外の対照薬と比較して、経口セマグルチドで胃腸障害の有害事象の発現頻度が高いという結果は、経口セマグルチドのような強力な GLP-1 受容体作動薬では予測されるものである。また、胃腸障害の有害事象の発現時期（用量漸増期間にあたる初期に発現）、短い持続期間、転帰（ほとんどが回復）、重症度（軽度又は中等度）及び非重篤であることについても、皮下注射セマグルチドを含め、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスにみられる特徴と一致している。

胃腸障害は、他の GLP-1 受容体作動薬と同様、経口セマグルチド投与時によくみられる副作用である。しかしながら、推奨される用量漸増法に従った場合には、経口セマグルチドの胃腸障害に関する忍容性は許容できるものであると考えられ、時間の経過とともに忍容性は向上する。

胆石症

経口セマグルチドによる胆囊関連障害のリスクの増加は示唆されなかった。経口セマグルチドの投与において胆石症の発現頻度は低かった（4 つの国際共同治験及び 2 つの国内試験において対照薬 0～

2.6%に対して0~3.3%の被験者で発現）。試験結果から、対照薬と比較して経口セマグルチドで胆石症のリスクが増加することは示唆されず、2型糖尿病に関連して胆石症に対する感受性が亢進することを反映するような有害事象は比較的少なかった。しかしながら、4280試験では、プラセボと比較して経口セマグルチドで胆石症が多く報告されていることから（プラセボ0件に対して7件）、経口セマグルチドの投与による重篤でない胆石症のリスクは否定できないと考える。

糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は糖尿病患者によくみられる細小血管合併症であり、その原因の一つには血糖コントロール不良による慢性的な高血糖状態が挙げられる。糖尿病網膜症の発症と進行の危険因子には、糖尿病の長期罹患、血糖コントロール不良、高血圧及び脂質異常症に対する治療が十分でないことなどがある^{92,93,94,95,96}。皮下注射セマグルチドのCVOT (NN9535-3744) では、皮下注射セマグルチドの治療では糖尿病網膜症に関連する合併症の発現頻度がやや増加した^{65,67}。

第3a相試験で得られたエビデンスからは、対照薬と比較して経口セマグルチドによる糖尿病網膜症、及びそれに関連する合併症のリスクの増加は示唆されなかった ([2.5.5.7.9](#))。これらの事象の発現頻度及び重症度は、様々な病期の2型糖尿病患者からなる試験対象集団において予測されるものであった。

低血糖

全体として、経口セマグルチドの第3a相試験では、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖のリスクは低かった。これはGLP-1受容体作動薬のグルコース依存的な作用機序によるものであり、他のGLP-1受容体作動薬での結果とも一致していた。また、低血糖のリスクが低いことは、経口セマグルチドにより血糖コントロールが投与開始後早期には顕著な改善がみられ、その改善が長期にわたって維持されるという結果と併せて解釈する必要がある。

予測されたとおり、また、皮下注射セマグルチドを含め、他のGLP-1受容体作動薬でもみられるように、経口セマグルチドについても、低血糖リスクの増加と関連する糖尿病薬(SU及びインスリン)と併用した場合には低血糖の発現頻度が高くなる。低血糖のリスク上昇に関連する糖尿病薬であるSU又はインスリンと併用した場合に発現頻度が高かった。経口セマグルチドとSU又はインスリンを併用する場合には、必要に応じ、SU又はインスリンの減量を検討すべきである。

考慮すべきその他のリスク

経口セマグルチドでは、最近の報告^{74,75}及び皮下注射セマグルチドでのエビデンスと同様に、急性膵炎のリスクに関する懸念は認められなかった。経口セマグルチドの投与で報告された急性膵炎の発現件数は少なかった(4つの国際共同治験及び2つの国内試験でイベント判定委員会により確定された急性膵炎は0~2件)。しかしながら、他のGLP-1受容体作動薬と同様、経口セマグルチドにおいても膵炎に関する注意は必要である。

C 細胞に関連する新生物（主に甲状腺臓様癌）のリスクの増加は、以前から GLP-1 受容体作動薬における懸念事項である。皮下注射セマグルチドではそのような懸念は認められておらず、経口セマグルチドについても、第 3a 相試験の結果から、これらの新生物（及び新生物全般）のリスクは示唆されなかった。

他の GLP-1 受容体作動薬（皮下注射セマグルチドを含む）で得られた結果と同様に、経口セマグルチドでも脈拍数のわずかな増加が認められた。しかしながら、経口セマグルチドでは、心室再分極に対する有害作用がないことを含め、心血管に関する安全性上の懸念がないことを踏まえると、脈拍数の増加は問題となるリスクではないと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関する結論、及び日本における経口セマグルチドの臨床的位置づけ

経口セマグルチドのリスクとベネフィットのバランスは良好であると考える。

4 つの国際共同治験及び 2 つの国内試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）の結果から、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の単独療法及び併用療法は、様々な病期の 2 型糖尿病患者において、HbA1c 低下について臨床的に意味のある効果を示すことが確認された。4281 試験及び 4282 試験では、経口セマグルチド 7 mg における HbA1c の低下量は、維持用量の皮下投与の GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド 0.9 mg 及びデュラグルチド 0.75 mg）と数値的に同程度であった。また、経口セマグルチド 7 及び 14 mg では、臨床的に意味のある体重減少効果が認められた。経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の忍容性は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても良好であり、特性が把握されている他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

また、経口セマグルチドの心血管に関する安全性が確認され、セマグルチドが、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者において心血管リスクを低下させることが示された（4221 試験）。さらに、中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の海外試験（4234 試験）において、経口セマグルチド 14 mg の忍容性は良好で安全性に問題がないことが示され、血糖コントロールの改善及び血圧の低下に対する効果が高く、糖尿病性腎症の進展抑制に貢献すると考えられた。

結論として、経口セマグルチドは利便性に優れた新規の経口投与用の GLP-1 受容体作動薬であり、アンメットメディカルニーズを解消し、2 型糖尿病及び関連する合併症に対し、有効かつ安全な治療選択肢を提供するものである。経口セマグルチドにより、より多くの慢性かつ進行性の 2 型糖尿病患者が、推奨される早期の血糖コントロール改善を達成できる可能性がある。

経口セマグルチドは、初期の糖尿病から進行した病態まで、様々な病期の 2 型糖尿病患者に使用できる重要な新しい治療オプションとなる。特に、GLP-1 受容体作動薬による治療が適応となり、経口薬による治療を望む患者に最適な治療の選択肢になり得ると考える。

2.5.6.5 申請する適応症

経口セマグルチドの適応症は「2型糖尿病」である。

2.5.7 推奨用法・用量

2.5.7.1 第3a相開発プログラムにおける用量の選択及び用量漸増

経口セマグルチドの5用量（2.5、5、10、20及び40mg）を検討した海外第2相用量設定試験〔3790試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）〕のデータを用いたモデリングに基づき、第3相試験プログラムでは、最適なリスク・ベネフィットプロファイルが得られるよう、経口セマグルチド3、7及び14mgを選択した。段階的な用量漸増法を用いることで胃腸障害の有害事象の発現を抑え、かつ、血糖コントロールに対する効果について3用量間で臨床的に意味のある違いを示すことが可能と考えた。評価結果の詳細はModule 5.3.3.5、Phase 2 modelling reportを参照のこと。予測されたとおり、用量設定試験では、経口セマグルチドによるHbA1c（40mgで26週に最大約1.9%低下）及び体重に対するベネフィットのほか、プラセボと比較して胃腸障害の有害事象の発現頻度が高いことについて、いずれも用量依存的であることが示された。このモデリングにより、用量の増加に伴うHbA1c低下及び体重減少の増大は、経口セマグルチドの用量が10mgを超えると小さくなかった。

さらに、3通りの用量漸増期間（2、4及び8週間）を検討した3790試験に基づいて、用量漸増法を決定した。意味のある効果が得られ、かつ胃腸障害に関する忍容性が許容可能となるよう、4週間ごとの用量漸増法を選択した。

第3a相試験開始前に、日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした経口セマグルチド及び皮下注射セマグルチドの臨床薬理試験結果、ならびに日本人及びコーカシアン2型糖尿病患者における経口セマグルチドの3、7及び14mg投与時の曝露量及びHbA1c反応性に関するシミュレーションに基づき、国際共同の第3a相試験に日本人被験者を組み入れ、海外と同じ用量を用いることは妥当であると考えた。

2.5.7.2 推奨される用量漸増法及び臨床用量

4つの国際共同治験（4233試験、4222試験、4224及び4280試験）及び2つの国内試験（4281試験及び4282試験）における経口セマグルチドの単独療法及び併用療法のデータに基づき、日本人患者における経口セマグルチドの用量について検討した。推奨用量に関する詳細はModule 2.7.3.4.3を参照のこと。

開始用量及び用量漸増

経口セマグルチドの開始用量はすべての患者において3mgとする。第3a相試験では、経口セマグルチドの用量漸増は4週間ごととし、7及び14mgの用量にはそれぞれ投与開始から4週後及び8週後に到達するよう設定した。これに従い、次の用量への增量は、前の用量を4週間以上投与した後とする。

臨床用量と維持用量

経口セマグルチド 3 mg の治療により、一部の患者においては意味のある血糖コントロールが得られることから、3 mg は日本での経口セマグルチドの臨床用量に含まれると考える。安全性及び忍容性プロファイルは経口セマグルチド 3 mg と 7 mg で同様であり、3 mg と比較して 7 mg でより高い治療効果が得られるなどを踏まえ、ベネフィット／リスクバランスは 3 mg に比べ 7 mg でより好ましいと考えた。このことから、経口セマグルチド 7 mg は、日本人 2 型糖尿病患者の多くで、既存の皮下投与用の GLP-1 受容体作動薬の治療オプションとして臨床的に意味のある治療となり得ると考え、7 mg を維持用量とすることが適切であると考えた。また、経口セマグルチド 7 mg による治療で血糖目標値を達成できない患者では、経口セマグルチド 14 mg による治療でさらなる血糖コントロールの改善が期待されることから、14 mg についても臨床用量の 1 つと考える。

投与忘れ

経口セマグルチドは 1 日 1 回投与の薬剤であること及びセマグルチドの消失半減期が長いことから、1 回の投与忘れによるセマグルチドの曝露量への影響は小さく、一時的である（[Module 2.7.2.3.5.2 参照](#)）。このことから、経口セマグルチドの投与を忘れた場合は、翌日予定通りに投与することとする。

2.5.7.3 推奨される投与条件

経口セマグルチド投与後のセマグルチドの吸収は、空腹状態と投与のタイミング、食事、投与時の飲水量及び他の経口薬との同時投与に影響を受ける（[2.5.3.3.1 参照](#)）。第 3a 相試験では、経口セマグルチドは空腹時に 120 mL 以下の水と共に服用し、服用後少なくとも 30 分は飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けることとした。この投与条件は、患者の利便性を損なうことなく経口セマグルチドの吸収を最大にするために推奨される。

2.5.7.4 経口セマグルチドと他の薬剤との併用

[2.5.4.5](#) 及び [2.5.5.8](#) に記載したとおり、第 3a 相試験では、経口セマグルチドを他の糖尿病薬と併用した場合でも、HbA1c 低下及び体重減少に対する効果、安全性及び忍容性に明らかな違いは認められなかった。

経口セマグルチドによる治療では、インスリン又は SU と併用した場合には低血糖のリスクが増加するため、経口セマグルチドと SU 又はインスリンを併用する場合には、必要に応じ、SU 又はインスリンの減量を検討すべきである。

検討した被相互作用薬の 1 つであるレボチロキシンについては、治療域が狭いため、レボチロキシンを経口セマグルチドと併用する場合、甲状腺関連パラメータのモニタリングを考慮する必要がある（[2.5.3.3.6](#)）。

また、他の経口薬との同時投与は、経口投与後のセマグルチドの吸収及び曝露量に影響を及ぼすため、推奨される投与条件に従って、服用後少なくとも 30 分は他の薬剤の経口摂取を避ける必要がある（[2.5.7.3](#)）。

2.5.7.5 特定の集団及びサブグループにおける用法・用量

様々な内因性及び外因性要因について、経口投与後のセマグルチドの薬物動態（[2.5.3.3.5](#)）、HbA1c に関する臨床的有効性（[2.5.4.2.1](#)）及び臨床的安全性（[2.5.5.5](#)）を評価した結果、特定の集団及びサブグループにおける経口セマグルチドの用量調節の必要性は認められなかった。

参考文献

- ¹ Campbell RK, Martin TM. The chronic burden of diabetes. *Am J Manag Care.* 2009;15(9 Suppl):S248-54.
- ² Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(3):205-18.
- ³ Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Barnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):423-30
- ⁴ American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917-28.
- ⁵ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. 2017.
- ⁶ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12.
- ⁷ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Migrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018.
- ⁸ American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
- ⁹ 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン. 南江堂; 2016.
- ¹⁰ Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1193-9.
- ¹¹ Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73-8.
- ¹² Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-13.
- ¹³ Einerson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
- ¹⁴ Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA.* 2012;308(6):581-90.
- ¹⁵ 厚生労働省健康局. 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2017 年 9 月.
- ¹⁶ Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
- ¹⁷ Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103-17.
- ¹⁸ Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40.
- ¹⁹ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. Erratum 1999; 354: 602.

- ²⁰ 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.
- ²¹ Kilpatrick ES, Das AK, Orskov C, Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9):2651-2661.
- ²² Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21):2005-2012.
- ²³ 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) [Tokyo]. JDDM.jp [homepage on the internet]. [updated 16 Mar 2017; cited 21 Nov 2017].
- ²⁴ 前川聰, 石垣泰, アンダーセンマーク, 高橋容子, Jakob Langer. 経口糖尿病降下薬で治療中の日本人2型糖尿病患者における clinical inertia～JDDM データベース研究. 糖尿病 2019;62:Suppl 1:S323.
- ²⁵ Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
- ²⁶ Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-9.
- ²⁷ Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:25-32.
- ²⁸ García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-94.
- ²⁹ Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(2):338-40.
- ³⁰ Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med*. 2013;126(9 Suppl 1):S38-48.
- ³¹ Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-24.
- ³² Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-7.
- ³³ Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Ji X, Kong SX, Milinovich A, et al. Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Management: Evidence From a Large, Real-World Data Set. *Diabetes Care*. 2018;41(7):e113-e4.
- ³⁴ Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155-64.
- ³⁵ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1577-89.
- ³⁶ Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2018.
- ³⁷ Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. *QJM*. 2009;102(11):799-806.

- ³⁸ Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(6):234-44.
- ³⁹ 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;375(4):311-22.
- ⁴⁰ Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
- ⁴¹ Guimarães C, Marra CA, Gill S, et al. A discrete choice experiment evaluation of patients' preferences for different risk, benefit, and delivery attributes of insulin therapy for diabetes management. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:433-440.
- ⁴² Dibonaventura MD, Wagner JS, Girman CJ, et al. Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable Type 2 diabetes medication. *Patient preference & adherence.* 2010;4:397-406.
- ⁴³ Brian Bekker Hansen, Jakob Langer. Japanese T2DM patients' preference for (and willingness to initiate) GLP-1 RA therapies – Interim report, NN8264A | Version 2.0. 7th June 2019.
- ⁴⁴ Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370-80.
- ⁴⁵ Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467).
- ⁴⁶ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.
- ⁴⁷ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs, Step 4 Version. 12 May 2005.
- ⁴⁸ 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ⁴⁹ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1) step 4. 11 Aug 1998.
- ⁵⁰ International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E1. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-lifethreatening conditions, Step 4 Version. 27 Oct 1994.
- ⁵¹ 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）（平成 26 年 5 月 19 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- ⁵² U.S. FDA Guidance for Industry: Food-effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002.
- ⁵³ European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr 2). 21 Jun 2012.
- ⁵⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on the Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs (CHMP/ICH/2/04). November 2005.
- ⁵⁵ U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
- ⁵⁶ ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers - Current Step 5 version. 25 Jan 2016.
- ⁵⁷ 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.

- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ Darpo B, Zhou M, Matthews J, Zhi H, Young MA, Perry C, et al. Albiglutide Does Not Prolong QTc Interval in Healthy Subjects: A Thorough ECG Study. *Diabetes Ther.* 2014;5(1):141-53.
- ⁶⁰ Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. New York: Wiley. 1987. xiv, 278 p. p.
- ⁶¹ Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, Statistics in Medicine, DOI: 10.1002/sim.2855. *Stat Med.* 2008;27(3):333-42.
- ⁶² Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86.
- ⁶³ Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (*Macaca mulatta*) brain. *Endocrinology.* 2015;156(1):255-67.
- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2018.
- ⁶⁶ Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 02 July 2018.
- ⁶⁷ Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). Dec 2017.
- ⁶⁸ Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing information (PI). Jun 2017.
- ⁶⁹ Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 25 Aug 2017.
- ⁷⁰ Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 07 February 2018.
- ⁷¹ Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(5):614-21.
- ⁷² Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009;32(5):834-8.
- ⁷³ Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism.* 2010;12(9):766-71.
- ⁷⁴ Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1233-41.
- ⁷⁵ Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):906-8.
- ⁷⁶ Steinberg W, DeVries JH, Wadden TA, Jensen CB, Svendsen CB, Rosenstock J. Longitudinal Monitoring of Lipase and Amylase in Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: Evidence From Two Phase 3 Randomized Clinical Trials With the Once-Daily GLP-1 Analog Liraglutide. *Gastroenterology.* 2012;142(5):S850-S1.
- ⁷⁷ Bastyr EJ, Vinik A, Owyang C, Cheng C, Shu J, Hall NC. Surveillance of lipase and amylase levels in type 2 diabetes patients assessed during a randomized clinical study: the EGO study experience. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1):S303-S4.
- ⁷⁸ Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ.* 2011;20(10):647-54.

- ⁷⁹ Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
- ⁸⁰ Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
- ⁸¹ Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018.
- ⁸² Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-39.
- ⁸³ Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenfelz RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(4):207-21.
- ⁸⁴ Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1103-23.
- ⁸⁵ AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Bydureon® (exenatide), US Prescribing Information (PI). 18 Mar 2016.
- ⁸⁶ Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 04 May 2016.
- ⁸⁷ Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473-86.
- ⁸⁸ Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology.* 2011;94(4):291-301.
- ⁸⁹ Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45(7):937-48.
- ⁹⁰ Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews.* 2008;24(2):87-92.
- ⁹¹ UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-7.
- ⁹² Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
- ⁹³ Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1562-8.
- ⁹⁴ Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2010;117(1):63-70.
- ⁹⁵ Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2005;112(5):799-805.
- ⁹⁶ Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2443-51.
- ⁹⁷ Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:100.

- ⁹⁸ Kishore P, Kim SH, Crandall JP. Glycemic control and cardiovascular disease: what's a doctor to do? Curr Diab Rep. 2012;12(3):255-64.
- ⁹⁹ Haider SI, Johnell K, Weitoff GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):62-9.
- ¹⁰⁰ Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(4):761-2.
- ¹⁰¹ 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015.
- ¹⁰² 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂; 2018.
- ¹⁰³ Tran S, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the management of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20 Suppl 1:68-76