

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                                                            | ページ |
|------------------------------------------------------------|-----|
| 目次 .....                                                   | 2   |
| 図目次 .....                                                  | 4   |
| 表目次 .....                                                  | 4   |
| 略語及び定義一覧 .....                                             | 5   |
| 2.7.1.1 背景及び概観 .....                                       | 6   |
| 2.7.1.1.1 製剤開発 .....                                       | 6   |
| 2.7.1.1.2 処方及び開発プロセス .....                                 | 7   |
| 2.7.1.1.3 バイオアベイラビリティ試験の実施を正当と判断した理由及び全般的方法 .....          | 9   |
| 2.7.1.1.4 測定方法 .....                                       | 10  |
| 2.7.1.1.4.1 セマグルチド濃度の測定－バイオアナリシス .....                     | 10  |
| 2.7.1.1.4.1.1 LC-MS/MS 法 .....                             | 11  |
| 2.7.1.1.4.1.2 LOCI 法 .....                                 | 12  |
| 2.7.1.1.4.2 薬物相互作用試験における薬物のバイオアナリシス .....                  | 18  |
| 2.7.1.1.4.2.1 薬物相互作用試験における被相互作用薬のバイオアナリシス .....            | 18  |
| 2.7.1.1.4.2.2 薬物相互作用試験における相互作用薬のバイオアナリシス .....             | 20  |
| 2.7.1.1.4.3 セマグルチドに対する抗体の測定 - 抗体測定 .....                   | 23  |
| 2.7.1.1.4.3.1 RIA 法による抗セマグルチド抗体の測定 .....                   | 23  |
| 2.7.1.1.4.3.2 中和抗体の測定 .....                                | 23  |
| 2.7.1.1.4.3.3 セマグルチド特異的 IgE 抗体の検出のための ImmunoCAP 法 .....    | 24  |
| 2.7.1.2 個々の試験結果の要約 .....                                   | 25  |
| 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....                             | 26  |
| 2.7.1.3.1 セマグルチド錠の SNAC 含有量 .....                          | 26  |
| 2.7.1.3.2 セマグルチドの曝露量に対する投与前の食事摂取、投与後絶食時間及び投与時の飲水量の影響 ..... | 29  |
| 2.7.1.3.3 経口セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ .....                    | 31  |
| 2.7.1.3.3.1 その他の投与経路 .....                                 | 32  |
| 2.7.1.4 付録 .....                                           | 33  |
| 参考文献 .....                                                 | 34  |

2.7.1.4 付録

- 2.7.1.4.1 バイオアベイラビリティ試験の叙述
- 2.7.1.4.2 経口セマグルチドのバイオアナリティカルレポート
- 2.7.1.4.3 SNAC 及び SNAC 代謝物の測定に用いたバイオアナリシスの方法
- 2.7.1.4.4 セマグルチド及び SNAC の測定法のバリデーション

## 図目次

|                                                                                                                      | ページ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 図 2.7.1.1-1 臨床試験の概要 .....                                                                                            | 7   |
| 図 2.7.1.3-1 SNAC 含有量の異なる経口セマグルチド 5 mg (A) 又は経口セマグルチド 10 mg (B) の単回経口投与後のセマグルチド濃度 (幾何平均) の経時推移 - 3691 試験 .....        | 27  |
| 図 2.7.1.3-2 SNAC 300 mg を含有した経口セマグルチド 2、5、10 mg の単回投与後のセマグルチド濃度 (幾何平均) の経時推移 - 3691 試験 .....                         | 28  |
| 図 2.7.1.3-3 投与後絶食時間の影響：セマグルチドの $AUC_{0-24h}$ (A) 及び $C_{max}$ (B) の統計解析 - 3794 試験 .....                              | 30  |
| 図 2.7.1.3-4 投与時の飲水量別の投与後絶食時間に対する経口セマグルチドのバイオアベイラビリティー4154 試験、3794 試験、3957 試験、4079 試験、4082 試験及び 4141 試験のデータに基づく ..... | 32  |

## 表目次

|                                                 | ページ |
|-------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.1.1-1 経口セマグルチドの治験薬及び臨床試験 .....            | 9   |
| 表 2.7.1.1-2 本臨床概要に含めたデータが得られた試験の概要 .....        | 10  |
| 表 2.7.1.1-3 セマグルチドの名称及び測定法の内部標準物質の概要 .....      | 11  |
| 表 2.7.1.1-4 セマグルチドの測定法のバリデーション履歴 .....          | 14  |
| 表 2.7.1.1-5 セマグルチドの測定法のバリデーション要約 .....          | 15  |
| 表 2.7.1.1-6 薬物相互作用試験における被相互作用薬の測定法の概要及び要約 ..... | 21  |



## 略語及び定義一覧

|                  |                                                                                           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| AME              | absorption, metabolism and excretion (吸収、代謝及び排泄)                                          |
| AUC              | area under the curve (濃度－時間曲線下面積)                                                         |
| BHK              | baby hamster kidney (仔ハムスター腎臓)                                                            |
| BMI              | body mass index [体容量指数：体重(kg)／身長(m) <sup>2</sup> ]                                        |
| CI               | confidence interval (信頼区間)                                                                |
| C <sub>max</sub> | maximum concentration (最高血中濃度)                                                            |
| EDTA             | ethylenediaminetetraacetic acid (エチレンジアミン四酢酸)                                             |
| ESRD             | end-stage renal disease (末期腎疾患)                                                           |
| FHD              | first human dose (ヒトへの最初の投与)                                                              |
| GLP-1            | glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)                                                    |
| IgE              | immunoglobulin E (免疫グロブリン E)                                                              |
| LC-MS/MS         | liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection (液体クロマトグラフィー／タ<br>ンデム質量分析)   |
| LLE              | liquid liquid extraction (液液抽出)                                                           |
| LLOQ             | lower limit of quantification (定量下限)                                                      |
| LOCI             | luminescent oxygen channelling immunoassay (蛍光酸素チャネリング免疫測定法)                              |
| MRM              | multiple-reaction monitoring (多重反応モニタリング)                                                 |
| P                | Peptide InnOvation for Early diabetes treatment, PIONEER (経口セマグルチド第 3a 相臨床<br>試験プログラムの名称) |
| PEG              | polyethylene glycol (ポリエチレングリコール)                                                         |
| QC               | quality control (品質管理)                                                                    |
| RIA              | radioimmunoassay (放射免疫測定)                                                                 |
| SLE              | supported liquid extraction (保持液抽出)                                                       |
| SNAC             | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (サルカプロザートナトリウム)                           |
| SPE              | solid phase extraction (固相抽出)                                                             |

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 製剤開発

経口投与が可能な初の GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）受容体作動薬の開発を目的として、経口投与用のセマグルチドの製剤（以下、経口セマグルチド）の臨床開発プログラム（NN9924）が開始された。経口セマグルチドは、利便性の高い 1 日 1 回（1 錠）経口投与のペプチド系薬剤により、より多くの 2 型糖尿病患者における長期的な血糖コントロールの最適化を目指して開発された。セマグルチドは、ヒト GLP-1 に対して高い相同性を有する長時間作用型の GLP-1 アナログである<sup>1</sup>。

週 1 回皮下投与用のセマグルチド（オゼンピック<sup>®</sup>皮下注 2 mg）は、2 型糖尿病の治療薬として様々な国で販売承認を取得している。また、オゼンピック<sup>®</sup>皮下注では体重減少及び心血管系リスクの減少の効果も認められている。

経口セマグルチドには、1 錠中に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）が含まれている。経口投与後、SNAC は一時的にセマグルチドの消化管上皮細胞に対する細胞透過性を高め、セマグルチドの吸収を促進する。セマグルチドは主に胃で吸収される<sup>2</sup>。吸収後は、投与経路に関わらずセマグルチドの分布、代謝及び排泄のプロセスは同じであることから、セマグルチドの全身的な作用は投与経路に依存しない。経口セマグルチドの吸収の機序に関する詳細は [Module 2.7.2](#)、[付録 2.7.2.5.2](#) 及び [Module 2.6.2](#) を参照のこと。セマグルチド 3、7 及び 14 mg を含有する市販予定製剤は、いずれも 300 mg の SNAC を含有している。SNAC は新規の添加物であるため、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検討されている（[Module 2.7.2](#)、[付録 2.7.2.5.2](#)）。

本臨床概要には、経口セマグルチド（錠剤）の開発プロセス及び処方、セマグルチドの血漿中及び尿中濃度の測定に用いた分析方法、抗体測定に用いた分析方法を記載する。薬物相互作用試験に用いた被相互作用薬及び相互作用薬の曝露量測定のための生物学的分析（バイオアナリシス）の方法を要約する。

また、本臨床概要には、経口セマグルチド臨床開発における様々な側面〔経口セマグルチド（錠剤）の SNAC 含有量、セマグルチドの曝露量に対する投与前の食事摂取、投与後絶食時間及び投与時の飲水量の影響、経口セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティの評価〕を支持するデータを記載する。SNAC 及び SNAC 代謝物の血漿中及び尿中濃度の測定に用いたバイオアナリシスの方法は付録 2.7.1.4.3 及び付録 2.7.1.4.4 に提示する。

### 臨床プログラムの概要

経口セマグルチドの新医薬品承認申請（以降、承認申請）に含める臨床試験の概要を [図 2.7.1.1-1](#) に示す。

経口セマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN9924 と固有の 4 桁の番号にて特定する（例：NN9924-3691）。本臨床概要では臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する（例：3691 試験）。

経口セマグルチド開発プログラムは、週 1 回皮下投与用のセマグルチドの試験を参照している（[図 2.7.1.1-1](#)）。皮下投与用のセマグルチドの開発プログラムに含まれる試験は、プロジェクト番号（NN9935）と固有の 4 桁の番号で表記する（例：NN9535-3635）。

#### Phase 1/clinical pharmacology trials

##### Pharmacokinetics

3691 – single ascending dose (FHD)  
3692 – multiple ascending dose 1  
3991 – multiple ascending dose 2  
4140 – Caucasian/Japanese  
3794 – dosing conditions  
4154 – food effect  
3957 – pharmacoscintigraphy  
NN9535-3789<sup>a</sup> – AME semaglutide  
ERP23<sup>b</sup> – AME SNAC

##### Pharmacodynamics

NN9535-3685<sup>a</sup> – energy intake  
NN9535-3635<sup>a</sup> – beta-cell function  
NN9535-3684<sup>a</sup> – hypoglycaemia

##### Drug-drug interaction

4065 – lisinopril and warfarin  
4145 – metformin and digoxin  
4249 – oral contraception  
4250 – furosemide and rosuvastatin  
4279 – levothyroxine and placebo

4141 – omeprazole

4394 – probenecid and cyclosporine

##### Special populations

4079 – renal impairment  
4082 – hepatic impairment  
4267 – upper gastrointestinal disease

##### Special studies

NN9535-3652<sup>a</sup> – QTc semaglutide  
4247 – QTc SNAC

#### Phase 2 trial

3790 – dose finding

#### Phase 3a trials – PIONEER 1-10

P1 4233 – monotherapy vs placebo  
P2 4223 – vs empagliflozin  
P3 4222 – long-term vs sitagliptin  
P4 4224 – vs liraglutide and placebo  
P5 4234 – renal impairment vs placebo

P6 4221 – CVOT vs placebo and standard-of-care  
P7 4257<sup>c</sup> – flexible dose vs sitagliptin  
P8 4280 – add-on to insulin vs placebo  
P9 4281<sup>d</sup> – monotherapy vs liraglutide and placebo, Japan  
P10 4282 – add-on to OADs vs dulaglutide, Japan

a Trials with s.c. semaglutide OW (Ozempic®); b Trial sponsored by [REDACTED]; c Includes an ongoing extension, for which only blinded safety data are included in the application; d Combined phase 2/3 trial.

AME: absorption, metabolism and excretion; CVOT: cardiovascular outcomes trial; FHD: first human dose; OAD: oral anti-diabetic; NN9535: clinical trials within the s.c. semaglutide OW; P: PIONEER; OW: once weekly; QTc: corrected QT interval; s.c: subcutaneous

図 2.7.1.1-1 臨床試験の概要

#### 2.7.1.1.2 処方及び開発プロセス

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。

吸収促進剤である低分子脂肪酸誘導体の SNAC をセマグルチドの錠剤処方に加えると、錠剤が生体内で崩壊する際に SNAC とセマグルチドが同時に放出される。セマグルチド及び SNAC 以外に含まれ

る成分は、ポビドン、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムであり、いずれも錠剤の添加剤としてよく使用されるものである。

錠剤に含まれる添加物の種類は臨床開発があるが、含量が異なる（表 2.7.1.1-1）。

経口セマグルチド開発プログラムで実施された最初の 2 試験（3691 試験及び 3692 試験）では、式造粒法による製剤を用いた。その後、式造粒法から式造粒法に変更され、他のすべての臨床試験では式造粒法による製剤を用いた。製剤開発及び含量の詳細は、Module 3.2.P を参照のこと。

3691 試験及び 3692 試験では、セマグルチドは原薬プロセス（Process I）により製造された。Process I は、組換え酵母細胞の *Saccharomyces cerevisiae* においてセマグルチド前駆体を発現させた後、セマグルチド前駆体を化学的に修飾してセマグルチドを得るプロセス（Process II）に変更された。Process II は、セマグルチド前駆体の分子伸展型を発現する新たな酵母細胞 *Saccharomyces cerevisiae* を用いてさらに改良された（Process III）。その後の臨床試験には遺伝子組換えで製造された原薬を用いた製剤が使用された（表 2.7.1.1-1）。製造プロセスの詳細は Module 3.2.S を参照のこと。Process III で製造された原薬は、一部の臨床薬理試験及びすべての第 3a 相試験（表 2.7.1.1-1）に使用され、市販製剤となる予定である。

吸収促進剤の SNAC は化学合成により製造された。製造工程は開発中に最適化され、経口セマグルチド（錠剤）に使用する SNAC においては許容できる物理的及び化学的特性を示す実生産スケールでの頑健性が確認された工程となっている。詳細は Module 3.2.P を参照のこと。

表 2.7.1.1-1 経口セマグルチドの治験薬及び臨床試験

| Strength (mg/tablet)                                 |              | 2 | 2.5 | 3   | 5 | 7   | 10 | 14  | 20 | 40 |
|------------------------------------------------------|--------------|---|-----|-----|---|-----|----|-----|----|----|
| drug substance manufacturing process I               |              |   |     |     |   |     |    |     |    |    |
| <b>Trial</b>                                         | <b>Phase</b> |   |     |     |   |     |    |     |    |    |
| 3691 <sup>a, b</sup>                                 | 1/clinpharm  | X |     |     | X |     | X  |     | X  |    |
| 3692 <sup>b</sup>                                    | 1/clinpharm  | X |     |     | X |     | X  |     |    |    |
| Recombinant drug substance manufacturing process II  |              |   |     |     |   |     |    |     |    |    |
| <b>Trial</b>                                         | <b>Phase</b> |   |     |     |   |     |    |     |    |    |
| 3991                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     | X  | X  |
| 3957                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     |   |     | X  |     |    |    |
| 3794                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     |   |     | X  |     |    |    |
| 4247 <sup>c</sup>                                    | 1/clinpharm  |   |     | N/A |   | N/A |    | N/A |    |    |
| 3790                                                 | 2            |   | X   |     | X |     | X  |     | X  | X  |
| 4065                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     | X  |    |
| 4082                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     |    |    |
| 4140                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     | X  | X  |
| 4141                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     |    |    |
| 4145                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     | X  |    |
| 4154                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     |    |    |
| 4079                                                 | 1/clinpharm  |   |     |     | X |     | X  |     |    |    |
| Recombinant drug substance manufacturing process III |              |   |     |     |   |     |    |     |    |    |
| <b>Trial</b>                                         | <b>Phase</b> |   |     |     |   |     |    |     |    |    |
| 4249                                                 | 1/clinpharm  |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4250                                                 | 1/clinpharm  |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4267                                                 | 1/clinpharm  |   |     | X   |   | X   |    |     |    |    |
| 4279                                                 | 1/clinpharm  |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4394                                                 | 1/clinpharm  |   |     | X   |   |     |    |     |    |    |
| 4221                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4222                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4223                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4224                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4233                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4234                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4257                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4280                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4281                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |
| 4282                                                 | 3a           |   |     | X   |   | X   |    | X   |    |    |

<sup>a</sup> In all trials except trial 3691, tablets were formulated with 300 mg SNAC. In trial 3691, tablets were formulated with 150 mg, 300 mg, 450 mg or 600 mg SNAC; <sup>b</sup> Tablet formulation using a granulation process was used in trials 3691 and 3692. In all subsequent clinical trials, the granulation process was replaced with a granulation process; <sup>c</sup> Tablets contained only SNAC. Clinpharm: clinical pharmacology; N/A: not applicable

### 2.7.1.1.3 バイオアベイラビリティ試験の実施を正当と判断した理由及び全般的方

本臨床概要には経口セマグルチドの開発における以下の側面を支持するデータを記載する。

- 経口セマグルチド（錠剤）の SNAC 含有量
- セマグルチドの曝露量に対する投与前の食事摂取、投与後の絶食時間及び投与時の飲水量の影響
- 経口セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ

3691 試験では経口セマグルチド（錠剤）の SNAC 含有量の適切性を支持するデータが得られ、4154 試験、3794 試験及び 3957 試験では、セマグルチドの曝露量に対する投与前の食事摂取、投与後の絶食時間及び投与時の飲水量の影響に関するデータが得られた。これらの試験を表 2.7.1.1-2 及び付録 2.7.1.4.1 に提示する。

4154 試験、3794 試験、3957 試験、4079 試験、4082 試験及び 4141 試験ならびに皮下投与用製剤の開発プログラムのデータが、経口セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティの評価に用いた母集団薬物動態モデルに含まれた。これらの試験の詳細は付録 2.7.1.4.1 を参照のこと。

表 2.7.1.1-2 本臨床概要に含めたデータが得られた試験の概要

| <b>Trial ID</b><br><b>Short description</b><br>Duration <sup>a</sup> | <b>Primary objective</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>Trial design</b>                                                                       | <b>Treatment<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                         | <b>Exposed subjects</b>                                                                    | <b>Sex</b><br><b>Age (min-max)<sup>c</sup></b><br><b>BMI (min-max)<sup>c</sup></b> |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3691</b><br><b>Single ascending dose (FHD)</b><br>SD              | Part 1: To assess the safety and tolerability of oral semaglutide in healthy male subjects<br><br>Part 2: To further explore safety, tolerability and exposure of oral semaglutide in addition to bioavailability compared to semaglutide s.c. and i.v. | Randomised double-blind, sequential cohort<br><br>Randomised double-blind, parallel group | Oral semaglutide 2, 5, 10, 15, or 20 mg, and placebo with 150, 300 or 600 mg SNAC<br><br>Oral semaglutide 2, 5, 10 mg, placebo, semaglutide s.c. 0.4 mg, and semaglutide i.v. 0.1 mg | 84 healthy subjects<br><br>107 healthy subjects (36 of these subjects were also in Part 1) | M<br>18–50 years<br>18.5–27.5 kg/m <sup>2</sup>                                    |
| <b>4154</b><br><b>Food effect</b><br>10 days                         | To compare PK of semaglutide after treatment with oral semaglutide in fed and fasting conditions                                                                                                                                                        | Randomised open-label, parallel                                                           | Oral semaglutide 10 mg <sup>d</sup>                                                                                                                                                  | 78 healthy subjects                                                                        | M and F<br>18–75 years<br>18.5–29.9 kg/m <sup>2</sup>                              |
| <b>3794</b><br><b>Dosing conditions</b><br>10 days                   | To compare the PK of semaglutide after 10 days of oral semaglutide treatment at 8 different dosing conditions                                                                                                                                           | Randomised open-label, parallel                                                           | Oral semaglutide 10 mg                                                                                                                                                               | 158 healthy subjects                                                                       | M<br>18–55 years<br>18.5–30 kg/m <sup>2</sup>                                      |
| <b>3957</b><br><b>Pharmacoscintigraphy</b><br>SD                     | To investigate whether the volume of water administered with oral semaglutide affects the location of tablet erosion                                                                                                                                    | Randomised open-label, two-period, two-sequence cross-over                                | Oral semaglutide 10 mg                                                                                                                                                               | 26 healthy subjects                                                                        | M<br>18–64 years<br>18.5–30 kg/m <sup>2</sup>                                      |

<sup>a</sup> maximum planned duration of treatment with oral semaglutide; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> both inclusive, from inclusion criteria; <sup>d</sup> 5 mg for 5 days followed by 10 mg for 5 days.

BMI: body mass index; F: female; FHD: first human dose; i.v.: intravenous; M: male; PK: pharmacokinetics; s.c: subcutaneous; SD: single dose.

#### 2.7.1.1.4 測定方法

##### 2.7.1.1.4.1 セマグルチド濃度の測定ーバイオアナリシス

すべての臨床試験（3691 試験を除く）において、血漿中セマグルチド濃度の測定は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により実施した。経口セマグルチドの最初の臨床試験（3691 試験）では蛍光酸素チャネリング免疫測定法（LOCI）法（AlphaLISA に類似）を用いた（[2.7.1.1.4.1.2](#) 参照）。いずれの方法でも総セマグルチド濃度を測定した。尿中セマグルチド濃度の測

定は LC-MS/MS 法により実施した。セマグルチドの構造及び名称、ならびに測定法の内部標準物質を [表 2.7.1.1-3](#) に記載する。

表 2.7.1.1-3 セマグルチドの名称及び測定法の内部標準物質の概要

| Name                                | Novo Nordisk Compound ID | Chemical Formula and Molecular Weight                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Semaglutide                         | NNC0113-0000-0217        | C <sub>187</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub><br>Mw: 4113.7 g/mol                                                              |
| Assay IS<br>Structure Analogue      | NNC0113-0000-0679        | C <sub>203</sub> H <sub>318</sub> N <sub>48</sub> O <sub>62</sub><br>Mw: 4423.1 g/mol                                                              |
| Assay IS<br>Stable Isotope Labelled | NNC0113-0000-4168        | <sup>13</sup> C <sub>14</sub> C <sub>173</sub> H <sub>291</sub> <sup>15</sup> N <sub>2</sub> N <sub>43</sub> O <sub>59</sub> –<br>Mw: 4129.4 g/mol |

IS: internal standard; Mw: molecular weight

LC-MS/MS 法及び LOCI 法のバリデーションは、正確度、精度、選択性、感度、再現性及び安定性について、現行の関連するガイドライン及び推奨事項に従って実施した<sup>3.4.5.6</sup>（測定法のバリデーション履歴については[表 2.7.1.1-4](#)、測定法のバリデーションの要約については[表 2.7.1.1-5](#)及び付録 2.7.1.4.4、[表 2.7.1.4.4-1](#)を参照のこと）。すべての試験で検体の再分析を実施した。まず、血漿中濃度を測定する LC-MS/MS 法では、定量下限値を 1.94 nmol/L（測定範囲：1.94～194 nmol/L）としてバリデーションを実施した。その後、薬物動態の評価結果を支持するためにより高い感度が必要であったため、LC-MS/MS 法を最適化し、定量下限値を 0.729 nmol/L（測定範囲：0.729～60.8 nmol/L）として再度バリデーションを実施した。

非臨床試験でも同一の測定プラットフォーム及びフォーマット（LC-MS/MS 法及び LOCI 法）を用いた（Module 2.6.4 参照）。

#### 2.7.1.1.4.1.1 LC-MS/MS 法

3691 試験を除くすべての試験で、血漿中セマグルチド濃度の測定は、血漿中タンパク質を沈殿させた後に LC-MS/MS 法〔エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ多重反応モニタリング（MRM）モード〕により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。初期の測定法（測定範囲：1.94～194 nmol/L）は 1 試験（3692 試験）に用いられた。最も強力で選択的なイオンである 4 価の荷電分子イオン（ $m/z$  : 1029.5）及びそのフラグメント（ $m/z$  : 136.3）が、定量化のために選択された。セマグルチドの構造アナログ（NNC0113-0000-0679）又は安定な標識アナログ（NNC0113-0000-4168）を測定法の内部標準物質（それぞれ  $m/z$  : 1106.6 → 123.2、 $m/z$  : 1033.5 → 136.3）として使用した。未知検体、検量線用検体及び品質管理（QC）検体は、K<sub>3</sub>エチレンジアミン四酢酸（EDTA）加血漿として採取又は調製された。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデルを用いて算出した。



尿中セマグルチド濃度の測定は、血漿中濃度の測定と同様の測定法である LC-MS/MS 法により実施した。セマグルチドが容器に非特異的に吸着するのを防ぐため、尿検体に Triton™ X-100 を添加した（尿：1% Triton™ X-100＝9：1 v/v）。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

セマグルチドのバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す（Module 5 の報告書への参照先を含む）。

#### 2.7.1.1.4.1.2 LOCI 法

最初の試験（3691 試験）では、血漿中セマグルチド濃度の測定は LOCI 法により実施した。この測定法は、ノボ ノルディスク社が開発し、バリデーションを実施した。LOCI 法は 2 種類のビーズ（ユーロピウムコーティング／アクセプタービーズ及びストレプトアビジンコーティング／ドナービーズ）の近接を利用した均質な測定法である。アクセプタービーズにセマグルチドに対する特異抗体（GLPb-7F1）を結合させることによりセマグルチド特異的試薬となった。ストレプトアビジンコーティング／ドナービーズは非特異的であった。セマグルチドに対するビオチン化抗体（GLP162-3F15）を加え、免疫反応によるサンドイッチを作製した。レーザー励起により、アクセプタービーズより化学発光シグナルが発生し、これがドナービーズから放射される蛍光シグナルをさらに活性化した。このシグナルを Envision® リーダーで読み取った。血漿検体、検量線用検体及び QC 検体を採取するか、EDTA 加血漿中で調製し、同じ測定を 2 回実施した。血漿検体の濃度は重み付きロジスティックモデルを用いて算出した。

3691 試験では LOCI 法によりセマグルチドのバイオアナリシスを実施した後、LOCI 法による測定値がマトリックス効果の影響を受け、血漿中セマグルチド濃度の測定値に影響したことが判明した。このため、セマグルチドのバイオアナリシスのための代替の測定法として LC-MS/MS 法が開発され、その後のセマグルチド濃度を測定するすべての試験で使用した。LC-MS/MS 法では、バリデーション時又は定期的なバイオアナリシスでもマトリックス効果は認められなかった。

週 1 回皮下投与のセマグルチド（オゼンピック®皮下注）開発プログラムの一貫として、1 試験（3691 試験）の検体を LOCI 法と LC-MS/MS 法の両方で分析した。この比較による全般的な結論は以下のとおりであった。

- 血漿中セマグルチド濃度の測定値は、LOCI 法と比較して LC-MS/MS 法で高かった。この差は検体中のセマグルチド濃度に依存すると考えられ、低濃度の方が高濃度よりも影響を受けやすいと考えられた。濃度範囲全体にわたって、LOCI 法と比較して LC-MS/MS 法でセマグルチド濃度が平均して 2 倍高かった。
- 濃度-時間曲線下面積（AUC）の被験者間変動は LOCI 法（29～44%）と比較して LC-MS/MS 法（17～25%）で小さかった。



セマグルチドの平均曝露量は、LC-MS/MS 法と比較して LOCI 法で低く推定された可能性があった。特に薬物動態プロファイルの裾 (tail) にみられるような低濃度でより大きな影響があったと考えられる。よって、これらのデータを LC-MS/MS 法によるバイオアナリシスのデータと直接比較すべきではない。LOCI 法は 3691 試験のみに用いられたため、データはこの試験内でのデータの比較のみに使用し、3691 試験で得られた情報はこの試験においてのみ有効とみなした。

表 2.7.1.1-4 セマグルチドの測定法のバリデーション履歴

| Laboratory                                                                          | Assay    | Matrix                     | Validation study ID (location) | Content                                                                                                                                 | Report Date |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|    | LC-MS/MS | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | AA91659 (M 5.3.1.4)            | Full validation                                                                                                                         | 16-Dec-2010 |
|                                                                                     |          |                            | AA96048 (M 5.3.1.4)            | Test of co-administered Ethinylestradiol and levonorgestrel. Part of trial NN9535-3819, bioanalytical report AA96048                    | 12-Apr-2012 |
|                                                                                     |          |                            | AA95112 (M 5.3.1.4)            | Long-term stability                                                                                                                     | 16-Jan-2013 |
|                                                                                     |          |                            | AA95860 (M 5.3.1.4)            | Assay range lowered. Full validation including long-term stability                                                                      | 05-Apr-2013 |
|                                                                                     |          |                            | AA98749 (M 5.3.1.4)            | Test of co-administered Metformin, Acetaminophene and Acetylsalicylic acid. Part of trial NN9924-3991, bioanalytical report AA98749     | 07-Aug-2013 |
|                                                                                     |          |                            | CA11388 (M 5.3.1.4)            | Partial validation of AA95860 substituting structural analogue IS with SIL IS                                                           | 06-Mar-2015 |
|                                                                                     |          |                            | CA12337 (M 5.3.1.4)            | Test of extended ambient plasma stability. Part of trial NN9924-3790, bioanalytical report CA12337                                      | 13-May-2015 |
|                                                                                     |          |                            | ZZ44775 (M 5.3.1.4)            | Partial validation of CA11388 including sample preparation automation                                                                   | 27-Aug-2016 |
|                                                                                     |          |                            | CA17145 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability, testing co-administered drugs and plasma from end stage renal disease patients (ESRD) | 28-Oct-2016 |
|                                                                                     |          |                            | CA23034 (M 5.3.1.4)            | Recovery determination and test of hyperlipaemic plasma and plasma from Type 2 diabetic patients                                        | 23-Jul-2018 |
|  | LC-MS/MS | Urine                      | CA24615 (M 5.3.1.4)            | Partial validation of CA11388 testing co-administered drugs                                                                             | 29-Nov-2018 |
|                                                                                     |          |                            | CA11773 (M 5.3.1.4)            | Full validation including long-term stability                                                                                           | 21-Dec-2015 |
|                                                                                     |          |                            | CA17145 (M 5.3.1.4)            | Extended stability at -80°C                                                                                                             | 28-Oct-2016 |
| Novo Nordisk                                                                        | LOCI     | EDTA Plasma                | CA23034 (M 5.3.1.4)            | Recovery determination                                                                                                                  | 23-Jul-2018 |
|                                                                                     |          |                            | 207163 (M 5.3.1.4)             | Full validation                                                                                                                         | 02-Apr-2008 |
|                                                                                     |          |                            | 209082 (M 5.3.1.4)             | Long-term stability                                                                                                                     | 04-Aug-2015 |
|                                                                                     |          |                            | 210190 (M 5.3.1.4)             | Incurred Samples Reanalysis (Samples from trial NN9924-3691)                                                                            | 29-Sep-2010 |

表 2.7.1.1-5 セマグルチドの測定法のバリデーション要約

| Assay        | Matrix                        | Parameter                    | Results                            | Validation study ID (location)                                         |
|--------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| LC-<br>MS/MS | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | Range                        | 1.94 – 194 nmol/L                  | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | Regression                   | Linear weighted 1/x                | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | <u>Accuracy</u>              |                                    |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 1.94 nmol/L: 97.3% – 119.6%        | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 5.83 nmol/L: 95.8% – 105.3%        |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 30.4 nmol/L: 93.8% - 104.3%        |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 156 nmol/L: 97.6% - 102.2%         |                                                                        |
|              |                               | <u>Precision</u>             |                                    |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 1.94 nmol/L: 6.0% - 18.1%          | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 5.83 nmol/L: 5.7% - 14.4%          |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 30.4 nmol/L: 3.7% - 12.2%          |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 156 nmol/L: 3.9% - 7.8%            |                                                                        |
|              |                               | Dilution                     | Dilution 1:20 within acceptance    | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | Sensitivity                  | LLOQ = 1.94 nmol/L                 | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | Plasma Stability             | 24 hours at room temperature       | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               |                              | 582 days at -20 C                  | AA91659 (M 5.3.1.4) and<br>AA95112 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                               |                              | 322 days at -80 C                  | AA95112 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | Freeze/thaw plasma stability | 3 cycles at -20 C and at -80 C     | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | Whole blood stability        | 2 hours at room temperature        | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | <u>Interference</u>          |                                    |                                                                        |
|              |                               | Matrix                       | No impact                          | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | SNAC                         | No impact                          | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | Haemolytic plasma            | Minor impact of haemolysis at LLOQ | AA91659 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | ISR                          | Within acceptance in all trials    |                                                                        |
| LC-<br>MS/MS | K <sub>3</sub> EDTAP<br>lasma | Range                        | 0.729 – 60.8 nmol/L                | AA95860 (M 5.3.1.4),<br>CA11388 (M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775 (M 5.3.1.4) |
|              |                               | Regression                   | Linear weighted 1/x <sup>2</sup>   | AA95860 (M 5.3.1.4),<br>CA11388 (M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775 (M 5.3.1.4) |
|              |                               | <u>Accuracy<sup>a</sup></u>  |                                    |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 85.2% - 96.5%        | AA95860 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 89.5% - 95.0%         |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 88.7% - 95.3%         |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 48.6 nmol/L: 88.0% - 91.5%         |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 96.1%                | CA11388 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 98.9%                 |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 98.6%                 |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 48.6 nmol/L: 96.3%                 |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 95.1% - 107.7%       | ZZ44775 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 90.0% - 100.1%        |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 96.6% - 99.1%         |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 48.6 nmol/L: 90.4% - 101.4%        |                                                                        |
|              |                               | <u>Precision<sup>a</sup></u> |                                    |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 5.1% - 12.1%         | AA95860 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 3.6% - 10.0%          |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 3.0% - 15.3%          |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 48.6 nmol/L: 2.7% - 12.7%          |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 4.8%                 | CA11388 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                               | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 2.7%                  |                                                                        |
|              |                               | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 2.2%                  |                                                                        |
|              |                               | QC High                      | 48.6 nmol/L: 3.6%                  |                                                                        |
|              |                               | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 9.4% - 12.5%         | ZZ44775 (M 5.3.1.4)                                                    |

| Assay        | Matrix             | Parameter                    | Results                          | Validation study ID (location)                                         |
|--------------|--------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|              |                    | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 5.9% - 9.9%         |                                                                        |
|              |                    | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 2.9% - 4.7%         |                                                                        |
|              |                    | QC High                      | 48.6 nmol/L: 4.3% - 7.3%         |                                                                        |
|              |                    | Dilution                     | Dilution 1:5 within acceptance   | AA95860 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Sensitivity                  | LLOQ = 0.729 nmol/L              | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA11388 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    | <u>Recovery</u>              |                                  |                                                                        |
|              |                    | Semaglutide                  | 45.6-50.1%                       | CA23034 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | IS (NNC0113-0000-4168)       | 55.1%                            | CA23034 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Plasma Stability             | 72 hours at room temperature     | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA12337 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    |                              | 1021 days at -20 C               | AA95860 (M 5.3.1.4),<br>CA11388 (M 5.3.1.4) and<br>CA17145 (M 5.3.1.4) |
|              |                    |                              | 351 days at -80 C                | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA17145 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    | Freeze/thaw plasma stability | 7 cycles at -20 C                | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA17145 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    |                              | 2 cycles at -80 C                | AA95860 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Whole blood stability        | 2 hours at room temperature      | AA95860 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | <u>Interference</u>          |                                  |                                                                        |
|              |                    | Matrix                       | No impact                        | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA11388 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    | SNAC                         | No impact                        | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA11388 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    | Atorvastatin                 | No impact                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Digoxin                      | No impact                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Metformin                    | No impact                        | CA17145 (M 5.3.1.4) and<br>AA98749 (M 5.3.1.4)<br>(trial NN9924-3991)  |
|              |                    | Warfarin                     | No impact                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Lisinopril                   | No impact                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Omeprazole                   | No impact                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Ethinylestradiol             | No impact                        | AA96048 (M 5.3.1.4)<br>(trial NN9535-3819)                             |
|              |                    | Levonorgestrel               | No impact                        | AA96048 (M 5.3.1.4)<br>(trial NN9535-3819)                             |
|              |                    | Acetaminophene               | No impact                        | AA98749 (M 5.3.1.4)<br>(trial NN9924-3991) and<br>CA24615 (M 5.3.1.4)  |
|              |                    | Acetylsalicylic acid         | No impact                        | AA98749 (M 5.3.1.4)<br>(trial NN9924-3991)                             |
|              |                    | Rosuvastatin                 | No impact                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Furosemide                   | No impact                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Levothyroxine                | No impact                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Liothyronine                 | No impact                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Probenecid                   | No impact                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Ciclosporin                  | No impact                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Haemolytic plasma            | No impact assay valid            | AA95860 (M 5.3.1.4) and<br>CA11388 (M 5.3.1.4)                         |
|              |                    | Hyperlipaemic plasma         | No impact assay valid            | CA23034 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Type 2 diabetic plasma       | No impact assay valid            | CA23034 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | ESRD patient plasma          | No impact assay valid            | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | ISR                          | Within acceptance in all trials  |                                                                        |
| LC-<br>MS/MS | Urine <sup>b</sup> | Range                        | 0.729 – 60.8 nmol/L              | CA11773 (M 5.3.1.4)                                                    |
|              |                    | Regression                   | Linear weighted 1/x <sup>2</sup> | CA11773 (M 5.3.1.4)                                                    |

| Assay | Matrix      | Parameter                    | Results                                                          | Validation study ID (location) |
|-------|-------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|       |             | <u>Accuracy</u>              |                                                                  |                                |
|       |             | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 103.2%                                             | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 102.7%                                              |                                |
|       |             | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 99.1%                                               |                                |
|       |             | QC High                      | 48.6 nmol/L: 99.1%                                               |                                |
|       |             | <u>Precision</u>             |                                                                  |                                |
|       |             | LLOQ                         | 0.729 nmol/L: 4.6%                                               | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | QC Low                       | 2.19 nmol/L: 3.9%                                                |                                |
|       |             | QC Mid                       | 9.73 nmol/L: 3.0%                                                |                                |
|       |             | QC High                      | 48.6 nmol/L: 2.9%                                                |                                |
|       |             | Dilution integrity           | Dilution 1:5 within acceptance                                   | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | Sensitivity                  | LLOQ = 0.729 nmol/L                                              | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | <u>Recovery</u>              |                                                                  |                                |
|       |             | Semaglutide                  | 61.5-63.6%                                                       | CA23034 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | IS (NNC0113-0000-4168)       | 59.2%                                                            | CA23034 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | Urine Stability              | 24 hours at room temperature                                     | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             |                              | 225 days at -20 C                                                | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             |                              | 105 days at -80 C                                                | CA17145 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | Freeze/thaw plasma stability | 3 cycles at -20 C                                                | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             |                              | 2 cycles at -80 C                                                | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | <u>Interference</u>          |                                                                  |                                |
|       |             | Matrix                       | No impact                                                        | CA11773 (M 5.3.1.4)            |
|       |             | ISR                          | Not relevant <sup>c</sup>                                        |                                |
| LOCI  | EDTA Plasma | Range                        | 0.500 – 50.0 nmol/L                                              | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | Regression                   | 5PL Weighted 1/y <sup>2</sup>                                    | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | <u>Accuracy</u>              |                                                                  |                                |
|       |             | ~LLOQ                        | 0.588 nmol/L: 78.0%                                              | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | QC Low                       | 1.74 nmol/L: 81.4%                                               |                                |
|       |             | QC Mid                       | 9.30 nmol/L: 85.9%                                               |                                |
|       |             | QC High                      | 23.4 nmol/L: 87.5%                                               |                                |
|       |             | <u>Precision</u>             |                                                                  |                                |
|       |             | ~LLOQ                        | 0.588 nmol/L: 10.1%                                              | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | QC Low                       | 1.74 nmol/L: 4.68%                                               |                                |
|       |             | QC Mid                       | 9.30 nmol/L: 4.53%                                               |                                |
|       |             | QC High                      | 23.4 nmol/L: 4.05%                                               |                                |
|       |             | Dilution                     | Dilution 1:2, 1:4, 1:16, 1:60, 1:150 and 1:600 within acceptance | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | Sensitivity                  | LLOQ = 0.500 nmol/L                                              | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | Plasma Stability             | 24 hours at room temperature and at 4 C                          | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             |                              | 12 months (365 days) at -20 C                                    | 209082 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | Freeze/thaw plasma stability | 5 cycles at -20 C                                                | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | <u>Interference</u>          |                                                                  |                                |
|       |             | Haemolytic plasma            | Sensitive to haemolysis in samples                               | 207163 (M 5.3.1.4)             |
|       |             | ISR                          | Within acceptance (samples from trial NN9924-3691)               | 210190 (M 5.3.1.4)             |

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

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

#### 2.7.1.1.4.2 薬物相互作用試験における薬物のバイオアナリシス

##### 2.7.1.1.4.2.1 薬物相互作用試験における被相互作用薬のバイオアナリシス

薬物相互作用を評価するため、6つの臨床薬理試験（4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験、4279 試験及び 4394 試験）において数種類の薬剤を評価した（Module 2.7.2、表 2.7.2.1-4 参照）。以下に薬剤ごとに測定法を簡潔に説明し、測定法及び測定法のバリデーションの概要（アッセイレポートの参照先を含む）を表 2.7.1.1-6 に示す。各試験内ですべての化合物の再分析を実施した。セマグルチド及び SNAC による干渉についてすべての測定法を検討した。

セマグルチドのバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す（Module 5 の報告書への参照先を含む）。

#### リシノプリルの測定

リシノプリルの血漿中濃度の測定は、固相抽出（SPE）後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [redacted]（ドイツ）が実施した。リシノプリルの重水素化類似体（D<sub>5</sub>-リシノプリル）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、Li-ヘパリン加血漿として採取又は調製された。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル（ $1/x^2$ ）を用いて算出された。

#### ワルファリンの測定

R/S-ワルファリンの血漿中濃度の測定は、液液抽出（LLE）後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ネガティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [redacted]（米国）が実施した。ワルファリンの重水素化類似体（D<sub>5</sub>-ワルファリン [ラセミ体]）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>2</sub>-EDTA 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル（ $1/x^2$ ）を用いて算出した。

#### メトホルミンの測定

メトホルミンの血漿中濃度の測定は、SPE 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [redacted]（米国）が実施した。メトホルミンの重水素化類似体（D<sub>6</sub>-メトホルミン）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>3</sub>-EDTA 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル（ $1/x^2$ ）を用いて算出した。

#### ジゴキシンの測定

ジゴキシンの血漿中濃度の測定は、保持液抽出（SLE）後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [redacted]（米国）が実施した。ジゴキシンの重水素化類似体（D<sub>3</sub>-ジゴキシン）を測定法の内部標準物質

質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>2</sub>-EDTA 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。

#### エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの測定

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度の測定は、LLE 及びアナログ化後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED]（ドイツ）が実施した。エチニルエストラジオールの重水素化類似体（D<sub>4</sub>-エチニルエストラジオール）及びレボノルゲストレルの重水素化類似体（D<sub>6</sub>-レボノルゲストレル）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>3</sub>-EDTA 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。

#### フロセミドの測定

フロセミドの血漿中濃度の測定は、SLE 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ネガティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED]（米国）が実施した。フロセミドの重水素化類似体（D<sub>5</sub>-フロセミド）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、Na-ヘパリン加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。

#### ロスバスタチンの測定

ロスバスタチンの血漿中濃度の測定は、LLE 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED]（米国）が実施した。ロスバスタチンの重水素化類似体（D<sub>6</sub>-ロスバスタチン）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>2</sub>-EDTA 又は K<sub>3</sub>-EDTA 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。

#### レボチロキシシン及びリオチロニンの測定

レボチロキシシン及びリオチロニンの血清中濃度の測定は、SPE 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED]（カナダ）が実施した。<sup>13</sup>C 標識類似体（<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-チロキシシン）を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、血清にて採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。

#### 2.7.1.1.4.2.2 薬物相互作用試験における相互作用薬のバイオアナリシス

##### シクロスポリンの測定

シクロスポリン A の全血中濃度の測定は、LLE 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] (カナダ) が実施した。シクロスポリンの重水素化体を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>2</sub>-EDTA 加全血として採取又は調製した。検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。

##### プロベネシドの測定

プロベネシドの血漿中濃度の測定は、血漿タンパク質沈殿法 (PPT) 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ネガティブ MRM モード）により実施した。この測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] (カナダ) が実施した。プロベネシドの重水素化類似体 (D<sub>14</sub>-プロベネシド) を測定法の内部標準物質とした。未知検体、検量用検体及び QC 検体は、K<sub>2</sub>-EDTA 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル ( $1/x^2$ ) を用いて算出した。



表 2.7.1.1-6 薬物相互作用試験における被相互作用薬の測定法の概要及び要約

| Trial ID | Assay                               | Technology Platform | Assay Range                            | Plasma Stability                                                               | Laboratory | Validation Report ID (location)                                  | Report Year          |
|----------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 4065     | Lisinopril                          | SPE-LC-MS/MS        | 1.00 – 500 ng/mL                       | 177 days at -20°C                                                              |            | TX024                                                            | 2009                 |
|          |                                     |                     |                                        |                                                                                |            | TX024 Am.1<br>(M 5.3.3.4)                                        | 2010                 |
|          | Warfarin R/S                        | LLE-LC-MS/MS        | 12.5 – 2500 ng/mL                      | 1485 days at -20°C<br>158 days at -80°C                                        |            | ZZ21621-01<br>(M 5.3.3.4)                                        | 2010                 |
|          |                                     |                     |                                        |                                                                                |            | ZZ21621-01 Am.1<br>(M 5.3.3.4)<br>ZZ21621-01 Am.2<br>(M 5.3.1.4) | 2010<br>2014         |
| 4145     | Metformin                           | SPE-LC-MS/MS        | 30.0 – 6000 ng/mL                      | 343 days at -20°C<br>354 days at -80°C                                         |            | ZZ00904-01<br>ZZ00904-01 Am.8<br>(M 5.3.3.4)                     | 2008                 |
|          |                                     |                     |                                        |                                                                                |            |                                                                  | 2012                 |
|          | Digoxin                             | SLE-LC-MS/MS        | 0.0100 – 10.0 ng/mL                    | 286 days at -20°C<br>286 days at -70°C                                         |            | QLW2                                                             |                      |
|          |                                     |                     |                                        |                                                                                |            | Add.1 QLW3<br>Add.2 QLW4<br>(M 5.3.3.4)                          | 2011<br>2012<br>2013 |
| 4249     | Ethinylestradiol and Levonorgestrel | LLE-LC-MS/MS        | 2.50 – 250 pg/mL                       | 621 days -20°C                                                                 |            | N-X-BIO-15-009 ver. 2                                            |                      |
|          |                                     |                     | 25.0 – 25000 pg/mL                     | 621 days -20°C                                                                 |            | N-X-BIO-15-009 Am.1<br>(M 5.3.3.4)                               | 2017                 |
| 4250     | Furosemide                          | SLE-LC-MS/MS        | 5.00 – 5000 ng/mL                      | 264 days at -20°C                                                              |            | NXZ2                                                             |                      |
|          |                                     |                     |                                        |                                                                                |            | Am.2 NXZ3<br>Am.3 AJTU2<br>(M 5.3.3.4)                           | 2013<br>2014<br>2017 |
|          | Rosuvastatin                        | LLE-LC-MS/MS        | 0.100 – 100 ng/mL                      | 1330 days at -70°C                                                             |            | AETL                                                             |                      |
|          |                                     |                     |                                        |                                                                                |            | AETL Add.IX<br>(M 5.3.3.4)                                       | 2008<br>2014         |
| 4279     | Levothyroxine and Liothyronine      | SPE-LC-MS/MS        | 2.50 – 1000 ng/mL<br>0.250 – 100 ng/mL | 146 days at -20°C<br>27 days at -80°C<br>146 days at -20°C<br>13 days at -80°C |            | 167161APQB Rev.2<br>(M 5.3.3.4)                                  | 2014                 |

| <b>Trial ID</b> | <b>Assay</b>          | <b>Technology Platform</b> | <b>Assay Range</b> | <b>Plasma Stability</b>                | <b>Laboratory</b> | <b>Validation Report ID (location)</b> | <b>Report Year</b> |
|-----------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|--------------------|
| <b>4394</b>     | <b>Ciclosporine A</b> | LLE-LC-MS/MS               | 2.00 – 1000 ng/mL  | 215 days at -20°C                      |                   | 55187AECH Rev.3 (M 5.3.1.4)            | 2012<br>2016       |
|                 | <b>Probenecid</b>     | PPt-LC-MS/MS               | 200 – 80000 ng/mL  | 413 days at -20°C<br>413 days at -80°C |                   | 145041AJVZ Rev.2 (M 5.3.3.4)           | 2014<br>2015       |

LC-MS/MS: liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection; LLE: liquid liquid extraction; PPt: plasma protein precipitation; SLE: supported liquid extraction; SPE: solid phase extraction;

#### 2.7.1.1.4.3 セマグルチドに対する抗体の測定 - 抗体測定

3つの臨床薬理試験（3692 試験、3991 試験及び 4140 試験）、第 2 相試験（3790 試験）ならびに多くの第 3a 相試験（4233 試験、4223 試験、4222 試験、4224 試験、4234 試験及び 4281 試験）において抗セマグルチド抗体の産生を検討した。抗セマグルチド抗体産生の分析には段階的アプローチを用い、第 1 段階ではスクリーニング分析、第 2 段階では確認分析、第 3 段階では内因性 GLP-1 に対する交叉反応性の特定、第 4 段階では *in vitro* での中和抗体分析を実施した。以下に簡潔に記載する。詳細は Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) Section 3 を参照のこと。

##### 2.7.1.1.4.3.1 RIA 法による抗セマグルチド抗体の測定

検体の前処理を行わない放射免疫測定（RIA）法は、3692 試験及び 3991 試験における内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を含む抗セマグルチド抗体産生の分析に用いた [Study 207194 (Module 5.3.1.4)]。この測定法の開発及びバリデーションはノボノルディスク社が実施した。本測定法では、検体中に認められる抗セマグルチド抗体に結合する <sup>125</sup>I 標識セマグルチドを用いた。測定方法、測定パラメータ、QC 検体及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) Section 3 を参照のこと。

内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を含む抗セマグルチド抗体産生の分析のため、マトリックス干渉及び薬物相互干渉を低減するために検体の前処理を行う RIA 変法のバリデーションを [Study 212541 (Module 5.3.1.4) 及び Study 216142 (Module 5.3.1.4)] で実施した [Study 212541 (Module 5.3.1.4) 及び Study 216142 (Module 5.3.1.4)]。その後の臨床薬理試験、第 2 相試験及びすべての第 3a 相試験における抗体分析には、この測定法を用いた。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) Section 3.2.2 を参照のこと。

##### 2.7.1.1.4.3.2 中和抗体の測定

第 2 相及び第 3 相試験で確認されたすべての抗体陽性検体において、細胞を利用した抗セマグルチド中和抗体測定法により抗セマグルチド抗体の *in vitro* での中和作用を測定した。細胞を利用した抗 GLP-1 中和抗体測定法により、GLP-1 との交叉反応性を示す抗セマグルチド抗体の *in vitro* での中和作用を測定した。

第 2 相試験（3790 試験）では、仔ハムスター腎臓（BHK）細胞を利用した中和抗体測定法により *in vitro* での中和作用を測定した。BHK 細胞にヒト GLP-1 受容体及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した。この測定法は抗セマグルチド抗体によるセマグルチドの阻害又は GLP-1 による細胞刺激を相対発光量として測定するものであった。この測定法はノボノルディスク社が開発し、バリデーションを実施した [Study 207300 (Module 5.3.1.4) 及び Study 210031 (Module 5.3.1.4)]。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) Section 3.2.4.1 を参照のこと。

第 3a 相試験の 4233 試験、4223 試験、4222 試験、4224 試験、4234 試験及び 4281 試験では、マトリックス干渉を除去するために検体のポリエチレングリコール（PEG）前処理を行い最適化された *in vitro* における抗セマグルチド中和抗体測定法及び抗 GLP-1 中和抗体測定法を用いた。PEG 前処理以外は、3790 試験に用いた BHK 細胞を利用した測定法と同じであった。この測定法の開発及びバリデーションはノボ ノルディスク社が実施した〔Study 214429（Module 5.3.1.4）Study 214422（Module 5.3.1.4）及び Study 216154（Module 5.3.1.4）〕。測定パラメータ、QC 検体及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3), Section 3.2.4.2 を参照のこと。

#### 2.7.1.1.4.3.3 セマグルチド特異的 IgE 抗体の検出のための ImmunoCAP 法

ImmunoCAP 法は、治験薬による急性の重度過敏症が疑われる場合に、採取した検体においてセマグルチド特異的免疫グロブリン E（IgE）抗体を検出するために用いた。本測定法の開発及びバリデーションはノボ ノルディスク社が実施した〔Study 213540（Module 5.3.1.4）及び Study 307690（Module 5.3.1.4）〕。この測定法は第 2 相試験（3790 試験）及び第 3a 相試験（4222、4224 及び 4221 試験）に用いた。測定方法、測定パラメータ、QC 検体及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 3.2.3 を参照のこと。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本書のデータを記載した個々の試験の一覧表を、個々の試験の特徴及び結果の叙述と共に付録 2.7.1.4.1 に示す。セマグルチド濃度を測定した試験におけるバイオアナリティカルレポートの参照先を付録 2.7.1.4.2 に示す。

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.1.3.1 セマグルチド錠の SNAC 含有量

3691 試験は、SNAC を含有した経口セマグルチドのヒトへの最初の投与試験であり（表 2.7.1.1-2 及び付録 2.7.1.4.1 参照）、様々な経口セマグルチドにおける吸収を検討し、以降の開発に適したセマグルチド及び SNAC の含有量が異なる複数の製剤を探索することが目的であった。

3691 試験は 2 パート、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、逐次単回投与試験であった。本試験は、健康男性被験者を対象として、SNAC を含有する経口セマグルチドの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するようデザインされた。被験者は経口セマグルチド（セマグルチド 2～20 mg と SNAC 150～600 mg を含有）又はプラセボ（相当する SNAC を含有）の投与を受けた。また、並行群、単回投与デザインにおいて、3 用量の経口セマグルチド（SNAC 300 mg とセマグルチド 2、5 及び 10 mg を含有）のバイオアベイラビリティを探索的に検討した。

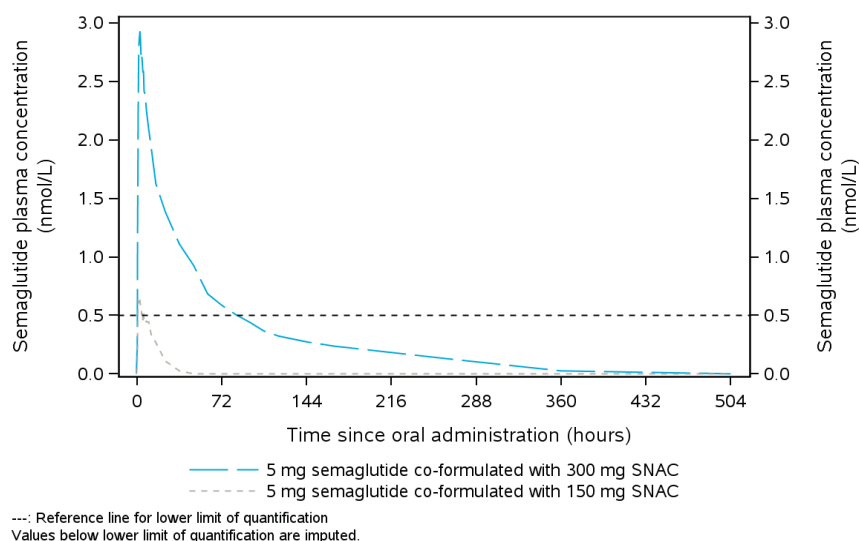
セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティが 0.5～10% であると想定して、血漿中セマグルチド濃度が治療濃度に到達する錠剤となるよう、セマグルチドの用量範囲を 2～20 mg に設定した。また、この用量範囲は非臨床試験及び週 1 回皮下投与用のセマグルチド 0.4～1.6 mg で治療効果が得られた臨床試験の経験に基づいて設定した<sup>7</sup>。

SNAC の用量範囲は、SNAC を含有する他の薬剤の経口製剤の臨床開発で得られた経験を参考にして 150～600 mg に設定した<sup>8,9,10</sup>。錠剤の大きさは限られているため、SNAC 600 mg が実現可能な最大量であると判断された。

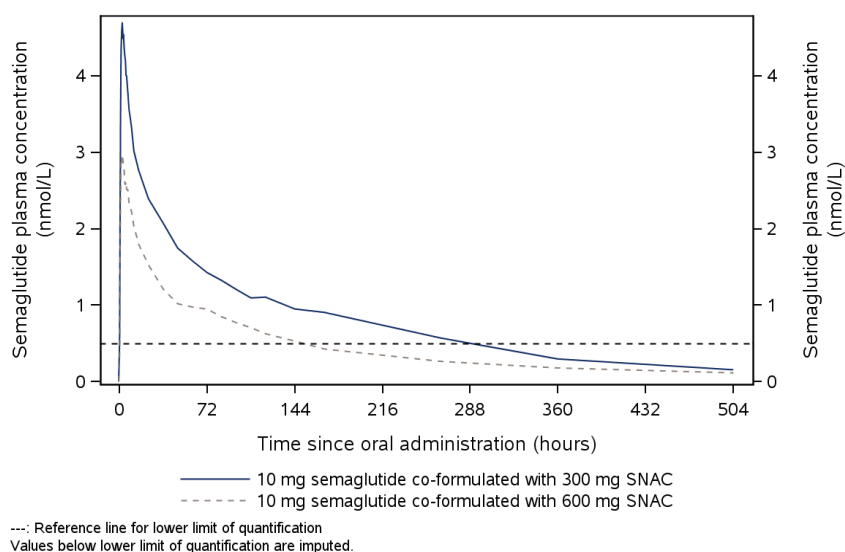
SNAC 150 mg 又は 300 mg を含有する経口セマグルチド 5 mg 単回投与後の平均血漿中セマグルチド濃度 - 時間プロファイルを図 2.7.1.3-1 (A) に、SNAC 300 mg 又は 600 mg を含有する経口セマグルチド 10 mg 単回投与後の平均血漿中セマグルチド濃度 - 時間プロファイルを図 2.7.1.3-1 (B) に示す。これらのプロファイルから、SNAC 300 mg を含有する製剤は、SNAC 150 mg 又は 600 mg を含有する製剤よりもセマグルチドの曝露量が高いことが示された。

この結果は、イバンドロン酸 30 mg 及び SNAC 150 mg、300 mg 又は 600 mg を含有するフィルムコートされたイバンドロン酸（錠剤）の曝露量〔AUC 及び最高血中濃度（C<sub>max</sub>）〕を評価した試験の結果と一致している<sup>8</sup>。

A



B

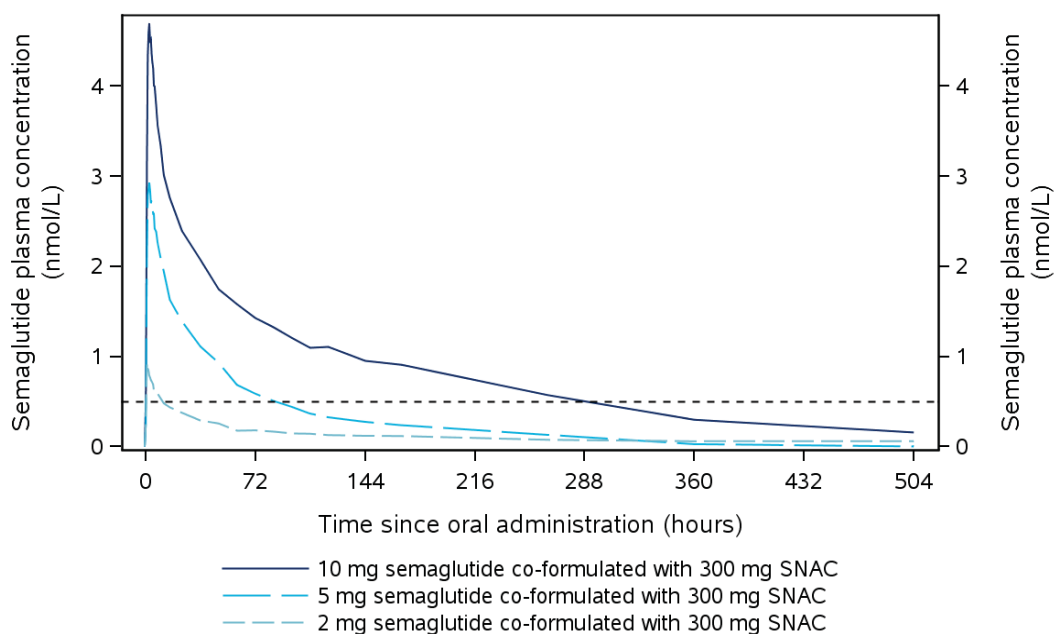


For subjects with no semaglutide plasma concentration above LLOQ, concentrations were set to zero. Plasma concentration was determined with LOCI assay, see Section [2.7.1.1.4.1.2](#).

LOCI: luminescent oxygen channelling immunoassay

図 2.7.1.3-1 SNAC 含有量の異なる経口セマグルチド 5 mg (A) 又は経口セマグルチド 10 mg (B) の単回経口投与後のセマグルチド濃度 (幾何平均) の経時推移 - 3691 試験

経口セマグルチド (2、5 及び 10 mg) の単回投与後の平均セマグルチド濃度 - 時間曲線を [図 2.7.1.3-2](#) に示す。SNAC 300 mg を含有する経口セマグルチドでは、用量の増加に伴いセマグルチドの曝露量の増加がみられた。



For subjects with no semaglutide plasma concentration above LLOQ, concentrations were set to zero. Plasma concentration was determined with LOCI assay, see Section [2.7.1.1.4.1.2](#).

LOCI: luminescent oxygen channelling immunoassay

図 2.7.1.3-2 SNAC 300 mg を含有した経口セマグルチド 2、5、10 mg の単回投与後のセマグルチド濃度（幾何平均）の経時推移 - 3691 試験

3691 試験の結果によると、SNAC 300 mg を含有した錠剤では、検討した他の用量の SNAC（150 mg、450 mg 及び 600 mg）を含有した錠剤よりもセマグルチドの曝露量が高かった。このため、経口セマグルチドの SNAC の含有量は 300 mg を選択し、以降はセマグルチドの用量にかかわらず、すべての臨床試験に用いた。

その後実施された経口セマグルチド（SNAC 300 mg を含有）の反復投与試験では、週 1 回皮下投与用のセマグルチド製剤であるオゼンピック®皮下注の推奨臨床用量（0.5～1.0 mg）における曝露量と同程度の曝露量に到達することが示された（[Module 2.7.2.3.4](#) 参照）。また、第 3a 相試験で検討された 3、7 及び 14 mg においてセマグルチドの曝露量の用量比例的な増加が認められた（[Module 2.7.2.3.1.3.7](#) 参照）。



### 2.7.1.3.2 セマグルチドの曝露量に対する投与前の食事摂取、投与後絶食時間及び投与時の飲水量の影響

経口投与後のセマグルチドの吸収は、胃の中の飲食物の影響を大きく受けるため、空腹状態で1日1回投与することが推奨される。

予定される投与条件（第3a相試験に用いた）は以下のとおり：経口セマグルチドは空腹時に服用する。1錠を約コップ半分の水（約120 mL以下）とともに経口投与する。分割・粉砕及びかみ砕いてはならない。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さけること。

経口投与後のセマグルチドの曝露量に対する投与前の食事摂取、投与後絶食時間及び投与時の飲水量の影響を検討するため、3つの臨床薬理試験を実施した（4154試験、3794試験及び3957試験）。経口セマグルチドの用量は、いずれの試験でも10 mgを用いた。詳細は表2.7.1.1-2及び付録2.7.1.4.1を参照のこと。

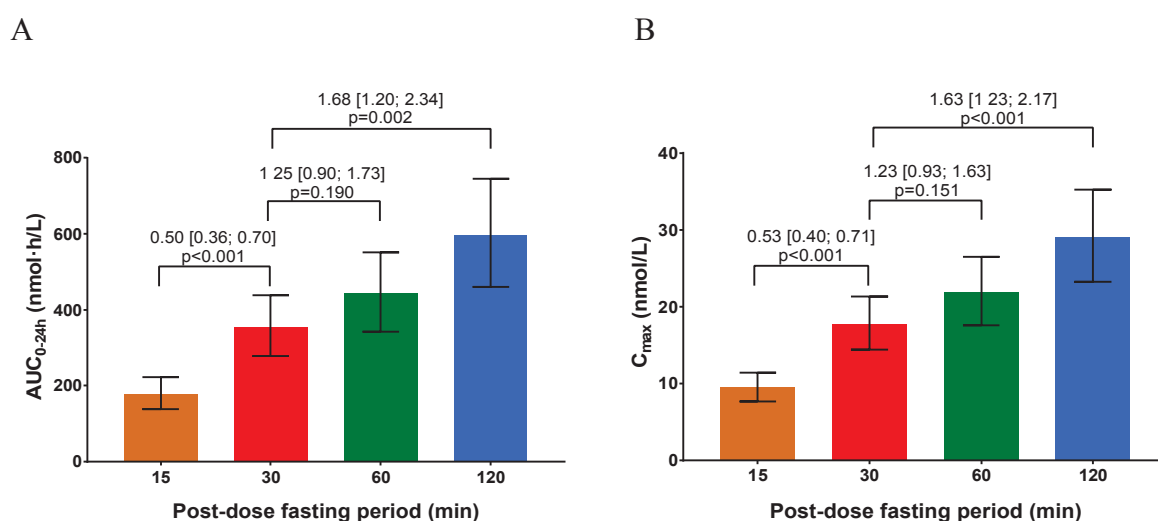
食物の影響を検討する試験（4154試験）では、米国食品医薬品局<sup>11</sup>及び欧州医薬品庁<sup>12</sup>のガイドラインに準拠して、摂食及び絶食条件下での経口セマグルチド投与後のセマグルチドの吸収を検討した。この試験では摂食状態群、絶食状態群及び対照群の3群を設定した。全3群に10日間にわたり、夜間少なくとも6～10時間の絶食後、朝に経口セマグルチドを投与した。全群とも投与前2時間までの飲水は可とした。摂食状態群では投与30分前に高脂肪高カロリー食を摂取し、絶食状態群では食事は摂取せずに、240 mLの水で経口セマグルチドを服用した後、4時間絶食した。対照群では第2相試験に用いた投与方法に準じて、一晩絶食後に120 mLの水で経口セマグルチドを服用した後、30分間絶食した。

摂食状態群の26例中14例では、経口セマグルチド（1日1回）の10回目投与後、いずれの時点でも定量下限値を超える濃度は認められなかった〔4154試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.2〕。これにより摂食状態群のAUC<sub>0-24h</sub>を正確に推定することができなかったため、摂食状態群を統計解析から除外した。

また、セマグルチドの曝露量に対する投与後絶食時間の影響を評価したところ、セマグルチドの曝露量は対照群と比較して絶食状態群で41%大きかった〔AUC<sub>0-24h</sub>の絶食状態群と対照群の比の推定値：1.41（95%信頼区間[0.96; 2.07]）、p=0.0824、C<sub>max</sub>の絶食状態群と対照群の比の推定値：1.41（95%信頼区間[0.96; 2.08]、p=0.0804）〕。詳細は4154試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）EOT Table 14.2.3を参照のこと。

飲水量の差（摂食状態群240 mL、対照群120 mL）がセマグルチドの曝露量に影響を及ぼした可能性が考えられた。摂食状態群では対照群と比較してセマグルチドの曝露量が約40%低下すると予想された〔Clinical pharmacology modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.4.2 参照〕。しかしながら、摂食状態群と対照群の曝露量の差は、飲水量の差のみから予想された差よりも大きかったため、胃の中の食物によるものと考えられた。このように摂食状態群での曝露量が低かったことから、患者には空腹時に経口セマグルチドを服用するよう指示する必要がある。

3794 試験では、8通りの投与条件で経口セマグルチドを 10 日間投与した後のセマグルチドの曝露量を比較した。被験者を無作為に割り付け、経口セマグルチドを 50 mL 又は 120 mL の水と服用し、投与後 15、30、60 又は 120 分間絶食させた。セマグルチドの曝露量 ( $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ) は投与時の飲水量 (50 mL vs 120 mL) の影響を受けなかった [3794 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.4) EOT Tables 14.2.4 及び 14.2.7)。セマグルチドの曝露量への飲水量の大きな影響はみられなかったため、飲水量を考慮しない事後解析を実施し、曝露量に対する投与後絶食時間の影響を評価した。セマグルチドの曝露量は投与後絶食時間が長いほど増加した (図 2.7.1.3-3)。



Subjects dosed with oral semaglutide 10 mg for 10 days.

The main effect of water (50 mL vs 120 mL) was not statistically significant for  $AUC_{0-24h}$  ( $p=0.541$ ) or  $C_{max}$  ( $p=0.676$ ); therefore, the interaction between volume of water and post-dose fasting time, as well as the volume of water is not included in the presentation. Least square mean estimates and 95% CIs are shown for each bar. 30 minutes was used as reference for all comparisons (estimated ratio with 95% CI).

図 2.7.1.3-3 投与後絶食時間の影響：セマグルチドの  $AUC_{0-24h}$  (A) 及び  $C_{max}$  (B) の統計解析 - 3794 試験

3957 試験では、経口セマグルチドの単回投与後、50 mL 又は 240 mL の水で服用した後のセマグルチドの曝露量を検討した (事後解析、Module 2.7.2.3.1.4.3 参照)。240 mL の水で服用した場合、セマグルチドの血漿中曝露量は 50 mL の水で服用した場合と比較して約 40%低かった [ $AUC_{0-24h}$  の 240 mL と 50 mL の比の推定値：0.60 (95%信頼区間[0.35; 1.01],  $p=0.0562$ ,  $C_{max}$  の 240 mL と 50 mL の比の推定値：0.57 (95%信頼区間[0.24; 0.99],  $p=0.0478$ ) (Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.4、表 3)。

4154 試験、3794 試験及び 3957 試験の結果に基づき、経口セマグルチドを空腹状態で最大 120 mL の水と服用し、投与後少なくとも 30 分間絶食することにより、臨床的に意味のあるセマグルチドの曝露量が得られることが示された。第 3a 相試験にはこれらの投与条件を用いた (Module 2.7.2.3.5.1 参照)。

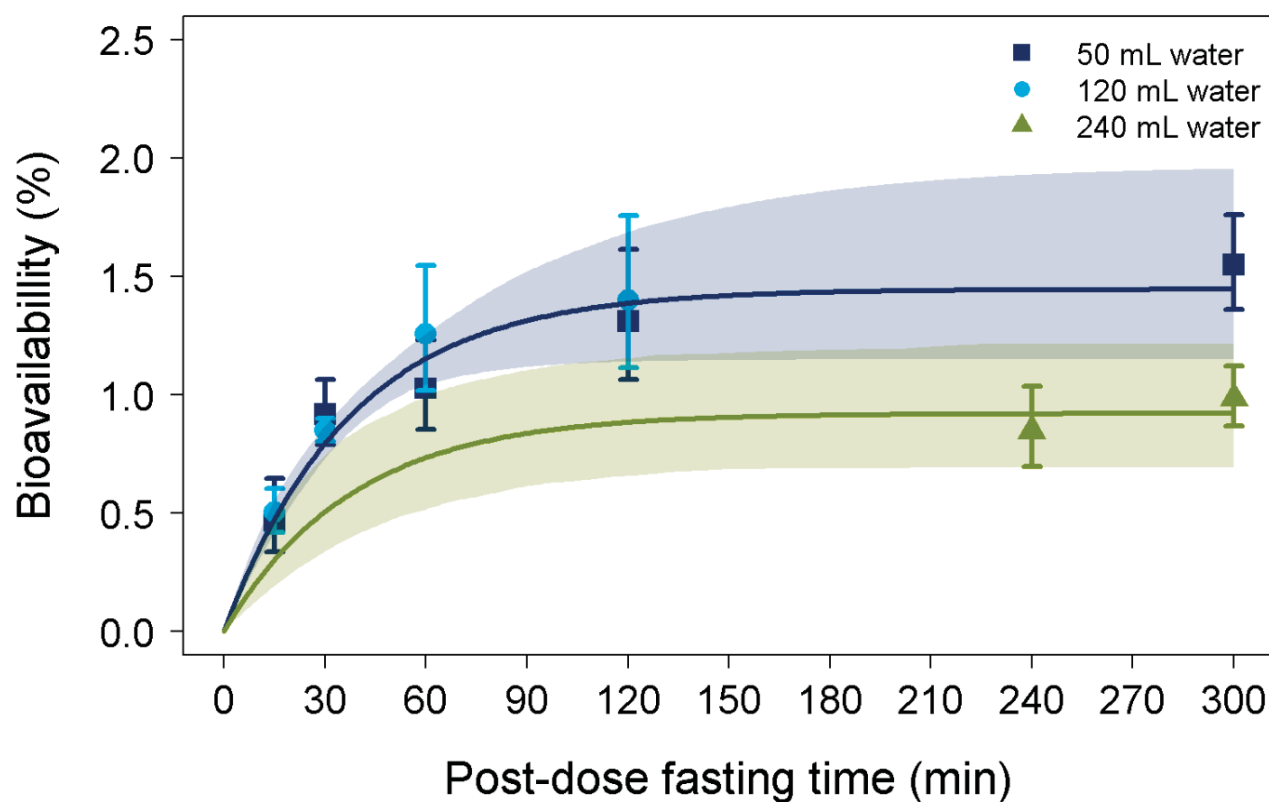
### 2.7.1.3.3 経口セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ

3.2 項で検討したとおり、経口投与によるセマグルチドの吸収は飲食物摂取のタイミングの影響を大きく受ける。このため、絶対的バイオアベイラビリティの検討ではセマグルチドの吸収に対する投与後絶食時間及び投与時の飲水量の影響を考慮に入れた。

臨床薬理の母集団薬物動態解析モデルを用いて、様々な投与条件下で経口セマグルチド投与後のセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ（共変量の差で調整）を推定した〔Clinical pharmacology modelling report（Module 5.3.3.5）〕。臨床薬理の母集団薬物動態解析モデルは、経口セマグルチドを治験実施医療機関で健康被験者に投与した〔治験実施医療機関の治験スタッフの監視のもとで投与量及び投与条件（投与方法、投与時の飲水量、投与後絶食時間）を遵守させるため〕6つの臨床薬理試験（[2.7.1.1.3](#)、付録 2.7.1.4.1 及び Module 2.7.2.1.4 参照）及びこのモデルの分布相及び消失相に関する情報を得るために用いた皮下投与用のセマグルチド開発プログラム（NN9535）における9つの臨床薬理試験（NN9535-3687 の静脈内投与群を含む）に基づいて構築した<sup>13</sup>。

50 mL、120 mL 及び 240 mL の水で服用した場合のバイオアベイラビリティと投与後絶食時間の関係をモデルに基づき推定した（[図 2.7.1.3-4](#)）。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%であった。

臨床的に推奨される投与条件（空腹時に 120 mL 以下の水で服用し、投与後 30 分間は飲食不可）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。バイオアベイラビリティ（平均）は投与後絶食時間の延長に伴って増加し、120 分間の絶食で約 1.4%のプラトーに達した。さらに、バイオアベイラビリティは飲水量の増加に伴って低下したが（240 mL の水で服用し、投与後 4～5 時間絶食）、50～120 mL の水では、飲水量のバイオアベイラビリティへの影響はみられなかった（[図 2.7.1.3-4](#)）。



Data points are model-derived means with 95% CIs of individual model-derived parameter estimates, lines are model-derived relationships to the fasting time and shaded areas are 95% CIs.

AUC: area under the curve; CI: confidence interval.

図 2.7.1.3-4 投与時の飲水量別の投与後絶食時間に対する経口セマグルチドのバイオアベイラビリティ—4154 試験、3794 試験、3957 試験、4079 試験、4082 試験及び 4141 試験のデータに基づく

#### 2.7.1.3.3.1 その他の投与経路

セマグルチドを有効成分とする皮下投与用製剤はオゼンピック®皮下注 2 mg の販売名で承認を取得している。

#### 2.7.1.4 付録

本 Module に対する付録は、付録 2.7.1.4.1、付録 2.7.1.4.2 及び付録 2.7.1.4.3 として添付した。

## 参考文献

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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, eaar 7047(467).
- <sup>3</sup> Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. *Aaps Journal*. 2007;9(1):E30-E42.
- <sup>4</sup> Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al. Workshop report and follow-up--AAPS Workshop on current topics in GLP bioanalysis: Assay reproducibility for incurred samples--implications of Crystal City recommendations. *AAPS J*. 2009;11(2):238-41.
- <sup>5</sup> Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM). May, (2001).
- <sup>6</sup> European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2\*\*. 21 July 2011.
- <sup>7</sup> Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(2):231-41.
- <sup>8</sup> Bittner B, McIntyre C, Tian H, Tang K, Shah N, Phuapradit W, et al. Phase I clinical study to select a novel oral formulation for ibandronate containing the excipient sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC). *Pharmazie*. 2012;67(3):233-41.
- <sup>9</sup> Baughman RA, Kapoor SC, Agarwal RK, Kisicki J, Catella-Lawson F, FitzGerald GA. Oral delivery of anticoagulant doses of heparin. A randomized, double-blind, controlled study in humans. *Circulation*. 1998;98(16):1610-5.
- <sup>10</sup> Castelli MC, Wong DF, Friedman K, Riley MG. Pharmacokinetics of oral cyanocobalamin formulated with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC): an open-label, randomized, single-dose, parallel-group study in healthy male subjects. *Clin Ther*. 2011;33(7):934-45.
- <sup>11</sup> FDA Guidance for Industry: Food-effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002.
- <sup>12</sup> European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr 2). 21 Jun 2012.
- <sup>13</sup> Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population Pharmacokinetics of Semaglutide for Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2019;Accepted for publication (DOI: 10.1007/s13300-019-0581-y).

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

#### 2.7.1.4. 付録

### 1. バイオアベイラビリティ試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

|                                           | ページ |
|-------------------------------------------|-----|
| 目次 .....                                  | 2   |
| 略語及び定義一覧 .....                            | 3   |
| 国別コード一覧 .....                             | 4   |
| 表 2.7.1.4.1-1      バイオアベイラビリティ試験の要約 ..... | 5   |



**略語及び定義一覧**

|                     |                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| AUC                 | area under the curve                                         |
| CI                  | confidence interval                                          |
| C <sub>max</sub>    | maximum concentration                                        |
| CTE                 | complete tablet erosion                                      |
| C <sub>trough</sub> | trough plasma semaglutide concentrations before next dosing  |
| F                   | female                                                       |
| i.v.                | intravenous(ly)                                              |
| ITE                 | initial tablet erosion                                       |
| LC-MS/MS            | liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection |
| LLOQ                | lower limit of quantification                                |
| LOCI                | luminescent oxygen channelling immunoassay                   |
| M                   | male                                                         |
| PK                  | pharmacokinetic(s)                                           |
| R <sub>acc</sub>    | accumulation ratio                                           |
| s.c.                | subcutaneous(ly)                                             |
| SD                  | single dose                                                  |
| sema                | semaglutide                                                  |
| SNAC                | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate              |
| t <sub>1/2</sub>    | terminal elimination half-life                               |
| t <sub>max</sub>    | time to maximum concentration                                |

## 国別コード一覧

|    |                |
|----|----------------|
| CZ | Czech Republic |
| DE | Germany        |
| GB | United Kingdom |
| HU | Hungary        |
| SK | Slovakia       |

表2.7.1.4.1-1 バイオアベイラビリティ試験の要約

| Trial ID (location)<br>Region<br>Analysis method of<br>semaglutide<br>Duration <sup>a</sup> | Trial Design and<br>Objectives                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Subjects<br>Exposed<br>(M/F)                                                                                                               | Treatment <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                 | Key results and Conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3691 (M5.3.3.1)</b><br>GB<br>LOCI<br>SD                                                  | Two-part, randomised double-blind, placebo-controlled sequential cohort trial assessing the safety and tolerability of oral semaglutide in healthy male subjects (Part 1) and further exploring safety, tolerability and exposure of oral semaglutide in addition to bioavailability compared to semaglutide s.c. and i.v.(Part 2) | Healthy<br><b>Part 1:</b><br>84 (84/0)<br><br><b>Part 2:</b><br>107 (107/0)<br>36 of these subjects were randomised and exposed in Part 1. | <b>Part 1:</b><br>Oral semaglutide 2, 5, 10, 15, or 20 mg with 150, 300 or 600 mg SNAC, and placebo with 150, 300 or 600 mg SNAC<br><br><b>Part 2:</b><br>Oral semaglutide 2, 5, 10 mg with 300 mg SNAC, placebo, semaglutide s.c. 0.4 mg, and semaglutide i.v. 0.1 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>Semaglutide plasma exposure was detected after oral administration.</li> <li>In the oral semaglutide treatment groups, the variability between subjects was high for all semaglutide PK endpoints. In many subjects treated with oral semaglutide there was no measurable plasma concentration of semaglutide and the proportion of subjects with at least one quantifiable semaglutide plasma concentration was 31 out of 70 subjects in Part 1 and 33 out of 72 subjects in Part 2 (pooled).</li> <li>The oral bioavailability of semaglutide relative to s.c. administration could not be precisely assessed due to the large number of incomplete or missing plasma concentration-time profiles. The estimated relative bioavailability of 10 mg oral semaglutide in combination with 300 mg SNAC was 0.08% [0.01; 0.69]<sub>95% CI</sub> and in the subset of subjects with at least one quantifiable plasma concentration it was 0.90% [0.27; 2.95]<sub>95% CI</sub>.</li> <li>The semaglutide plasma exposure after i.v. treatment was very low, close to the LLOQ of the analysis assay, resulting in plasma concentration-time profiles lacking the terminal elimination phase. Hence, the absolute bioavailability could not be assessed.</li> <li>No clinical significant change in post-prandial glucose or insulin levels was detected for the oral semaglutide treated subjects compared to those treated with placebo.</li> </ul> |

| Trial ID (location)<br>Region<br>Analysis method of<br>semaglutide<br>Duration <sup>a</sup> | Trial Design and<br>Objectives                                                                                                                                              | Subjects<br>Exposed<br>(M/F) | Treatment <sup>b</sup> | Key results and Conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3794 (M 5.3.3.4)</b><br>DE<br>LC-MS/MS<br>10 days                                        | Randomised open-label, parallel trial in healthy male subjects comparing the PK of semaglutide after 10 days of oral semaglutide treatment at 8 different dosing conditions | Healthy<br>158 (158/0)       | Oral semaglutide 10 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>The two dosing water volumes (50 and 120 mL) investigated did not have a statistically significant effect on the exposure of semaglutide as assessed by AUC<sub>0-24h</sub> and C<sub>max</sub> of semaglutide.</li> <li>Exposure of semaglutide increased statistically significantly with longer post-dose fasting period as assessed by AUC<sub>0-24h</sub>. The estimated ratios were as follows. <ul style="list-style-type: none"> <li>between 120 and 60 minutes of fasting after dosing was 1.35 [0.96 ; 1.89]<sub>95% CI</sub></li> <li>between 120 and 30 minutes of fasting after dosing was 1.68 [1.20 ; 2.34]<sub>95% CI</sub></li> <li>between 120 and 15 minutes of fasting after dosing was 3.33 [2.38 ; 4.66]<sub>95% CI</sub></li> <li>between 60 and 30 minutes of fasting after dosing was 1.25 [0.90 ; 1.73]<sub>95% CI</sub></li> <li>between 60 and 15 minutes of fasting after dosing was 2.47 [1.77 ; 3.45]<sub>95% CI</sub></li> <li>between 30 and 15 minutes of fasting after dosing was 1.98 [1.43 ; 2.75]<sub>95% CI</sub></li> </ul> </li> </ul> <p><i>Post-hoc</i> analysis revealed statistically significant differences between 120 and 30 minutes, 120 and 15 minutes, 60 and 15 minutes and 30 and 15 minutes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exposure of semaglutide increased statistically significantly with longer post-dose fasting period as assessed by C<sub>max</sub> (range for geometric mean 9.1–29.4 nmol/L).</li> <li>t<sub>max</sub> increased with longer post-dose fasting period (range for median 0.5–2.3 hours).</li> <li>The range for geometric mean of t<sub>1/2</sub> on Day 10 was 150–159 hours.</li> <li>The geometric mean C<sub>trough</sub> values indicated semaglutide accumulation took place over the period of dosing. R<sub>acc</sub> values indicated accumulation of semaglutide with time for subjects in all arms.</li> </ul> |

| <b>Trial ID (location)</b><br>Region<br>Analysis method of<br>semaglutide<br>Duration <sup>a</sup> | <b>Trial Design and<br/>Objectives</b>                                                                                                                          | <b>Subjects<br/>Exposed<br/>(M/F)</b> | <b>Treatment<sup>b</sup></b>        | <b>Key results and Conclusions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4154 (M 5.3.3.4)</b><br>DE<br>LC-MS/MS<br>10 days                                               | Randomised open-label, parallel-group trial in healthy subjects comparing PK of semaglutide after treatment with oral semaglutide in fed and fasting conditions | Healthy<br>78 (39/39)                 | Oral semaglutide 10 mg <sup>c</sup> | <b>Food effect</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>The exposure to semaglutide (<math>AUC_{0-24h}</math> and <math>C_{max}</math>) after treatment with oral semaglutide was considerably lower in the fed condition than in the fasting condition. <ul style="list-style-type: none"> <li>There was almost no exposure to semaglutide after administration in the fed condition (14 out of 26 subjects having no concentration above the LLOQ).</li> </ul> </li> <li>Semaglutide exposure (<math>AUC_{0-24h}</math> and <math>C_{max}</math>) was 41% higher in the fasting condition than in the reference dosing condition (estimated treatment ratios were <math>AUC_{0-24h}</math>: 1.41 [0.96; 2.07]<sub>95% CI</sub>; <math>p = 0.0824</math> and <math>C_{max}</math>: 1.41 [0.96; 2.08]<sub>95% CI</sub>; <math>p = 0.0804</math>).</li> <li><math>t_{max}</math> was later in the fasting condition (median: 1.75 hours) than in the reference dosing condition (median: 1.00 hours).</li> <li>The geometric mean <math>t_{1/2}</math> was 156 hours in the fasting group and 152 hours in the reference group.</li> </ul> |

| <b>Trial ID (location)</b><br>Region<br>Analysis method of<br>semaglutide<br>Duration <sup>a</sup> | <b>Trial Design and<br/>Objectives</b>                                                                                                                                                       | <b>Subjects<br/>Exposed<br/>(M/F)</b> | <b>Treatment<sup>b</sup></b> | <b>Key results and Conclusions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3957 (M 5.3.3.4)</b><br>GB<br>LC-MS/MS<br>SD                                                    | Randomised open-label, two-sequence cross-over trial in healthy subjects investigating whether the volume of water administered with oral semaglutide affects the location of tablet erosion | Healthy<br>26 (26/0)                  | Oral semaglutide 10 mg       | <p>After single dosing of 10 mg oral semaglutide formulated with 300 mg SNAC at two different dosing conditions (with 50 mL water or 240 mL water) the following efficacy results were observed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anatomical location of tablet erosion and rate of tablet erosion <ul style="list-style-type: none"> <li>Tablet erosion occurred in the stomach irrespective of water volume administered with the tablet</li> <li>Time to CTE appeared longer when administered with 50 mL of water compared to 240 mL of water: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimated mean time: 85 and 57 minutes, for dosing with 50 mL and 240 mL water, respectively</li> </ul> </li> <li>Time to ITE did not seem to be affected by the dosing water volume: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimated mean time: 2 and 3 minutes, for dosing with 50 mL and 240 mL water, respectively</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pharmacokinetic of semaglutide (<i>post hoc</i> analyses)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semaglutide exposure (<math>AUC_{0-24h}</math> and <math>C_{max}</math>) appeared higher when administered with 50 mL of water compared to 240 mL of water: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimated ratio (50 mL / 240 mL) for <math>AUC_{0-24h}</math> was 1.66 [0.99; 2.79]<sub>95% CI</sub>, <math>p=0.0562</math></li> <li>Estimated ratio (50 mL / 240 mL) for <math>C_{max}</math> was 1.73 [1.01; 2.96]<sub>95% CI</sub>, <math>p=0.0478</math></li> </ul> </li> <li><math>t_{max}</math> of semaglutide was similar (median 1.5 hours) for the two volumes of water</li> </ul> |

| Trial ID (location)<br>Region<br>Analysis method of<br>semaglutide<br>Duration <sup>a</sup> | Trial Design and<br>Objectives                                                                                                                               | Subjects<br>Exposed<br>(M/F)                                                       | Treatment <sup>b</sup> | Key results and Conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4079 (M 5.3.3.3)</b><br>HU, CZ<br>LC-MS/MS<br>10 days                                    | Open-label,<br>parallel group trial<br>comparing PK<br>properties in subjects<br>with normal renal<br>function with<br>subjects with renal<br>impairment     | Normal<br>renal<br>function<br>24 (15/9)<br>Renal<br>impairment<br>47 (30/17)      | Oral semaglutide 10 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>The estimated ratios of AUC<sub>0-24h</sub>, comparing the renal impairment groups to the group with normal renal function, revealed no consistent pattern of increase or decrease with increasing renal impairment. The estimated ratio of AUC<sub>0-24h</sub> in the group with mild renal impairment to that in the group with normal renal function was 1.37 [0.91; 2.06]<sub>90% CI</sub>, 1.13 [0.69; 1.84]<sub>90% CI</sub> in the group with moderate renal impairment to that in the group with normal renal function, 0.61 [0.42; 0.88]<sub>90% CI</sub> in the group with severe renal impairment to that in the group with normal renal function, and 1.02 [0.59; 1.79]<sub>90% CI</sub> in the group with end-stage renal impairment to that in the group with normal renal function.</li> <li>The estimated ratios of C<sub>max</sub>, comparing each of the renal impairment groups to the group with normal renal function, revealed no consistent pattern of increase or decrease with increasing renal impairment. The estimated ratio of the C<sub>max</sub> in the group with mild renal impairment to that in the group with normal renal function was 1.39 [0.93; 2.06]<sub>90% CI</sub>, 1.20 [0.75; 1.93]<sub>90% CI</sub> in the group with moderate renal impairment to that in the group with normal renal function, 0.61 [0.42; 0.87]<sub>90% CI</sub> in the group with severe renal impairment to that in the group with normal renal function, and 1.06 [0.61; 1.84]<sub>90% CI</sub> in the group with end-stage renal impairment to that in the group with normal renal function.</li> </ul> |
| <b>4082 (M 5.3.3.3)</b><br>CZ, SK<br>LC-MS/MS<br>10 days                                    | Open-label, parallel<br>group trial<br>comparing PK<br>properties in subjects<br>with normal hepatic<br>function with<br>subjects with hepatic<br>impairment | Normal<br>hepatic<br>function<br>24 (11/13)<br>Hepatic<br>impairment<br>32 (18/14) | Oral semaglutide 10 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>Exposure (AUC<sub>0-24h</sub> and C<sub>max</sub>) of semaglutide after 10 days of once daily dosing appeared to be similar across the hepatic function groups <ul style="list-style-type: none"> <li>The estimated ratio of the mean AUC<sub>0-24h</sub> of semaglutide (nmol*h/L) in the group with mild hepatic impairment group to that in the group with normal hepatic function was 0.91 [0.60; 1.40]<sub>90% CI</sub>, 0.87 [0.57; 1.31]<sub>90% CI</sub> in the group with moderate hepatic impairment to that in the group with normal hepatic function, 0.90 [0.61; 1.32]<sub>90% CI</sub> in the group with severe hepatic impairment to that in the group with normal hepatic function.</li> <li>The estimated ratio of mean C<sub>max</sub> of semaglutide (nmol/L) in the group with mild hepatic impairment to that in the group with normal hepatic function was 0.92 [0.60; 1.40]<sub>90% CI</sub>, 0.85 [0.55; 1.30]<sub>90% CI</sub> in the group with moderate hepatic impairment to that in the group with normal hepatic function, 0.88 [0.61; 1.28]<sub>90% CI</sub> in the group with severe hepatic impairment to that in the group with normal hepatic function.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| <b>Trial ID (location)</b><br>Region<br>Analysis method of<br>semaglutide<br>Duration <sup>a</sup> | <b>Trial Design and<br/>Objectives</b>                                                                                                | <b>Subjects<br/>Exposed<br/>(M/F)</b> | <b>Treatment<sup>b</sup></b>               | <b>Key results and Conclusions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4141 (M 5.3.3.4)</b><br>DE<br>LC-MS/MS<br>10 days                                               | Randomised, open-label, parallel group trial in healthy subjects investigating the effect of omeprazole on the PK of oral semaglutide | Healthy<br>54 (31/23)                 | Oral semaglutide 10 mg<br>Omeprazole 40 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>• After 10 consecutive treatment days with once daily oral semaglutide: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exposure of semaglutide appeared to be slightly increased, though not statistically significant, when administered with omeprazole compared to semaglutide alone.</li> <li>○ Exposure of SNAC appeared to be slightly increased, though not statistically significant, for total exposure while it was similar for maximum exposure when semaglutide was administered with omeprazole in comparison to semaglutide alone.</li> <li>○ Oral semaglutide was well-tolerated when administered alone and in combination with omeprazole.</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>a</sup> maximum planned duration of treatment with oral semaglutide; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> 5 mg for 5 days followed by 10 mg for 5 days.



リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

#### 2.7.1.4. 付録

### 2. 経口セマグルチドのバイオアナリティカルレポート

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                                                        | ページ |
|--------------------------------------------------------|-----|
| 目次 .....                                               | 2   |
| 略語及び定義一覧 .....                                         | 3   |
| 表 2.7.1.4.2-1      セマグルチド及び SNAC のバイオアナリティカルレポート ..... | 4   |

## 略語及び定義一覧

|          |                                                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------|
| BAR      | bioanalytical report                                                  |
| DPP-4    | dipeptidyl peptidase 4                                                |
| EDTA     | ethylenediaminetetraacetic acid                                       |
| GLP-1    | glucagon-like peptide-1                                               |
| ISR      | incurred sample reanalysis                                            |
| LC-MS/MS | liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection          |
| LOCI     | luminescent oxygen channelling immunoassay                            |
| QTc      | corrected QT interval                                                 |
| SGLT-2   | sodium glucose cotransporter 2                                        |
| SNAC     | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (salcaprozate sodium) |

表 2.7.1.4.2-1 セマグルチド及び SNAC のバイオアナリティカルレポート

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                                                                                                           | <b>Analyte</b> | <b>Matrix</b>                 | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b> | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
| Trial 3691<br>(M 5.3.3.1)      | Investigation on safety, tolerability and bioavailability of oral semaglutide in healthy male subjects                                                                                                                                          | Semaglutide    | EDTA<br>Plasma                | LOCI                       | 207163<br>(M 5.3.1.4)                                   | Novo Nordisk A/S  | 209516<br>(M 5.3.3.1)<br>Aug-2010     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                                 | SNAC           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA89947<br>(M 5.3.3.1)<br>Jul-2010    | Yes        |
| Trial 3692<br>(M 5.3.3.1)      | Investigation on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple doses of a long-acting GLP-1 analogue in healthy male subjects                                                                                         | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA91659<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA95772<br>(M 5.3.3.1)<br>Sep-2011    | Yes        |
| Trial 3790<br>(M 5.3.5.1)      | Determination of semaglutide in human plasma (K <sub>3</sub> EDTA) samples derived from the clinical trial “Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes” by LC-MS/MS | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12337<br>(M 5.3.5.1)<br>May-2015    | Yes        |
| Trial 3794<br>(M 5.3.3.4)      | A single centre, multiple dose, open label randomised trial to evaluate the effect of post dose meal timings and the effect of volume of water with dosing on the pharmacokinetic properties of oral semaglutide in healthy male subjects       | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA95860<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA97026<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2012    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                                 | SNAC           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA94217<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2012    | Yes        |
| Trial 3957<br>(M 5.3.3.4)      | Pharmacoscintigraphic investigation of a long acting oral GLP-1 analogue in healthy male subjects                                                                                                                                               | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA95860<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA98389<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2012    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                                 | SNAC           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA98390<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2012    | Yes        |

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                                                          | <b>Analyte</b>                 | <b>Matrix</b>                 | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b>     | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|------------|
| Trial 3991<br>(M 5.3.3.1)      | Investigation on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple doses of a long-acting GLP-1 analogue in healthy male subjects and male subjects with type 2 diabetes | Semaglutide                    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA95860<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA98749<br>(M 5.3.3.1)<br>Aug-2013        | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC                           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | AA98750<br>(M 5.3.3.1)<br>Aug-2013        | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC beta-oxidised metabolites | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11772<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA15171<br>(M 5.3.3.1)<br>Apr-2016        | No         |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC glucuronide metabolites   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11771<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA15171<br>(M 5.3.3.1)<br>Apr-2016        | No         |
| Trial 4065<br>(M 5.3.3.4)      | An open-label, single arm, sequential, single centre trial investigating the influence of oral semaglutide (NNC0113-0217) on pharmacokinetics of lisinopril and warfarin in healthy subjects   | Semaglutide                    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA13686-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2014     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC                           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA13686-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2014     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | Lisinopril                     | Li-<br>Heparin<br>Plasma      | LC-MS/MS                   | TX024<br>(M 5.3.3.4)                                    |                   | N-A-BIO-13-286<br>(M 5.3.3.4)<br>Dec-2014 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | R/S-Warfarin                   | K <sub>2</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | ZZ21621-01<br>(M 5.3.3.4)                               |                   | CA13686-03<br>(M 5.3.3.4)<br>Dec-2014     | Yes        |
| Trail 4079<br>(M 5.3.3.3)      | Investigation of pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with various degrees of impaired renal function compared to subjects with normal renal function     | Semaglutide                    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12044<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015        | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC                           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12044<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015        | Yes        |

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Analyte</b>                          | <b>Matrix</b>              | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b> | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC beta-oxidised metabolites          | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | LC-MS/MS                   | CA11772<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12044<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC glucuronide metabolites            | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | LC-MS/MS                   | CA11771<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12044<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | Semaglutide                             | Urine                      | LC-MS/MS                   | CA11773<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12045<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015    | No         |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC and SNAC beta-oxidised metabolites | Urine                      | LC-MS/MS                   | CA11775<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12045<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC glucuronide metabolites            | Urine                      | LC-MS/MS                   | CA11774<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12045<br>(M 5.3.3.3)<br>May-2015    | Yes        |
| Trial 4082<br>(M 5.3.3.3)      | Investigation of pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide (NNC0113-0217) in subjects with mild, moderate and severe degrees of hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function | Semaglutide                             | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12046<br>(M 5.3.3.3)<br>Jun-2015    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC                                    | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12046<br>(M 5.3.3.3)<br>Jun-2015    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC beta-oxidised metabolites          | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | LC-MS/MS                   | CA11772<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12046-02<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2016 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | SNAC glucuronide metabolites            | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | LC-MS/MS                   | CA11771<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12046-02<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2016 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                          | Semaglutide                             | Urine                      | LC-MS/MS                   | CA11773<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12047<br>(M 5.3.3.3)<br>Jun-2015    | No         |

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Analyte</b>                    | <b>Matrix</b>                 | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b> | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | SNAC                              | Urine                         | LC-MS/MS                   | CA11775<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12047<br>(M 5.3.3.3)<br>Jun-2015    | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | SNAC beta-oxidised<br>metabolites | Urine                         | LC-MS/MS                   | CA11775<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12047-02<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2016 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | SNAC glucuronide<br>metabolites   | Urine                         | LC-MS/MS                   | CA11774<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12047-02<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2016 | Yes        |
| Trial 4140<br>(M 5.3.3.3)      | A multiple dose, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of oral semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects | Semaglutide                       | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA14160-01<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2015 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | SNAC                              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA14160-02<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2015 | Yes        |
| Trial 4141<br>(M 5.3.3.4)      | A trial investigating the influence of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects                                                                                                                 | Semaglutide                       | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA14459-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Jul-2015 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | SNAC                              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA14459-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Jul-2015 | Yes        |
| Trial 4145<br>(M 5.3.3.4)      | An open-label, single arm, sequential, single centre trial investigating the influence of oral semaglutide on pharmacokinetics of metformin and digoxin in healthy subjects                                                       | Semaglutide                       | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA14460-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Jul-2015 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | SNAC                              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA14460-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Jul-2015 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                   | Digoxin                           | K <sub>2</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | QLW2<br>(M 5.3.3.4)                                     |                   | RCSH<br>(M 5.3.3.4)<br>Jun-2015       | Yes        |

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                           | <b>Analyte</b> | <b>Matrix</b>                 | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b> | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
|                                |                                                                                                                                                                 | Metformin      | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | ZZ00904-01<br>(M 5.3.3.4)                               |                   | CA14460-03<br>(M 5.3.3.4)<br>Oct-2015 | Yes        |
| Trial 4154<br>(M 5.3.3.4)      | Effect of food on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects                                                                                  | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12050-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Feb-2015 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                 | SNAC           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AA89946<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA12050-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Feb-2015 | Yes        |
| Trial 4222<br>(M 5.3.5.1)      | PIONEER 3 - vs. DPP-4 inhibitor<br>Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes                        | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.5.1)    |                   | CA17355-01<br>(M 5.3.5.1)<br>Aug-2018 | Yes        |
| Trial 4223<br>(M 5.3.5.1)      | PIONEER 2 – vs. SGLT-2 Inhibitor<br>Efficacy and safety of oral semaglutide versus Empagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus                      | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA17357-01<br>(M 5.3.5.1)<br>Sep-2018 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                 | SNAC           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA17357-02<br>(M 5.3.5.1)<br>Sep-2018 | Yes        |
| Trial 4233<br>(M 5.3.5.1)      | PIONEER 1 - Monotherapy<br>Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA17359-01<br>(M 5.3.5.1)<br>Mar-2018 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                 | SNAC           | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA17359-02<br>(M 5.3.5.1)<br>Mar-2018 | Yes        |
| Trial 4234<br>(M 5.3.5.1)      | PIONEER 5 – renal impairment<br>Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal                      | Semaglutide    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA17361-01<br>(M 5.3.5.1)<br>Oct-2018 | Yes        |



| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                                                          | <b>Analyte</b>                          | <b>Matrix</b>                 | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b>     | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|------------|
|                                | impairment                                                                                                                                                                                     | SNAC                                    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA17361-02<br>(M 5.3.5.1)<br>Nov-2018     | Yes        |
| Trial 4247<br>(M 5.3.4.1)      | A thorough QTc trial evaluating the effect of SNAC on cardiac repolarisation in healthy male subjects                                                                                          | SNAC and SNAC beta-oxidised metabolites | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19075<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA17544<br>(M 5.3.4.1)<br>Oct-2017        | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC glucuronide metabolites            | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11771<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA17544<br>(M 5.3.4.1)<br>Oct-2017        | Yes        |
| Trial 4249<br>(M 5.3.3.4)      | A trial investigating the influence of oral semaglutide on pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel in an oral contraceptive combination drug in healthy postmenopausal females | Semaglutide                             | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA17546-01<br>(M 5.3.3.4)<br>May-2017     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC                                    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA17546-02<br>(M 5.3.3.4)<br>May-2017     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | Ethinylestradiol and Levonorgestrel     | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | N-X-BIO-15-009<br>(M 5.3.3.4)                           |                   | N-A-BIO-16-071<br>(M 5.3.3.4)<br>May-2017 | Yes        |
| Trial 4250<br>(M 5.3.3.4)      | A trial investigating the effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of furosemide and rosuvastatin in healthy subjects                                                                | Semaglutide                             | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA21184-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Oct-2017     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | SNAC                                    | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA21184-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Oct-2017     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                | Rosuvastatin                            | K <sub>2</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | AETL<br>(M 5.3.3.4) and<br>AETL Add.IX<br>(M 5.3.3.4)   |                   | AJUG<br>(M 5.3.3.4)<br>Dec-2017           | Yes        |

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                                                                                        | <b>Analyte</b>                                | <b>Matrix</b>                 | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b> | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
|                                |                                                                                                                                                                                                                              | Furosemide                                    | Na-<br>Heparin                | LC-MS/MS                   | NXZ2, NXZ3<br>and AJTU2<br>(M 5.3.3.4)                  |                   | AJUH<br>(M 5.3.3.4)<br>Dec-2017       | Yes        |
| Trial 4267<br>(M 5.3.3.3)      | Investigation of the effect of upper gastrointestinal disease on the pharmacokinetics of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes                                                                                   | Semaglutide                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.3.4)    |                   | CA19965-01<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2018 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                              | SNAC                                          | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA19965-02<br>(M 5.3.3.3)<br>Mar-2018 | Yes        |
| Trial 4279<br>(M 5.3.3.4)      | A trial investigating the influence of oral semaglutide on the pharmacokinetics of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of semaglutide administered orally in healthy subjects | Semaglutide                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA20409-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2017 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                              | SNAC                                          | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19073<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA20409-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2017 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                              | Levothyroxine and<br>Liothyronine             | Serum                         | LC-MS/MS                   | 167161APQB<br>Rev.2<br>(M 5.3.3.4)                      |                   | 160339APQA<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2017 | Yes        |
| Trial 4280<br>(M 5.3.5.1)      | PIONEER 8 – Insulin add-on<br>Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with insulin                                                                          | Semaglutide                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11388<br>(M 5.3.1.4) and<br>ZZ44775<br>(M 5.3.1.4)    |                   | CA21089<br>(M 5.3.5.1)<br>Dec-2018    | Yes        |
| Trial 4394<br>(M 5.3.3.4)      | A trial investigating the effect of probenecid and ciclosporin on the pharmacokinetics of SNAC in healthy subjects                                                                                                           | SNAC and SNAC<br>beta-oxidised<br>metabolites | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA19075<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA24293-01<br>(M 5.3.3.4)<br>Dec-2018 | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                                                                                              | SNAC glucuronide<br>metabolites               | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | LC-MS/MS                   | CA11771<br>(M 5.3.1.4)                                  |                   | CA24293-02<br>(M 5.3.3.4)<br>Dec-2018 | Yes        |

| <b>Trial ID<br/>(location)</b> | <b>Protocol Title</b>                                                                                                                                | <b>Analyte</b>                                            | <b>Matrix</b>                         | <b>Assay<br/>Principle</b> | <b>Assay<br/>validation<br/>study ID<br/>(location)</b> | <b>Laboratory</b> | <b>BAR ID<br/>(location)<br/>date</b> | <b>ISR</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
|                                |                                                                                                                                                      | Probenecide                                               | K <sub>2</sub> EDTA                   | LC-MS/MS                   | 145041AJVZ<br>Rev.2<br>(M 5.3.3.4)                      |                   | 180031<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2018     | Yes        |
|                                |                                                                                                                                                      | Ciclosporin A                                             | K <sub>2</sub> EDTA<br>Whole<br>Blood | LC-MS/MS                   | 55187AECH<br>Rev.3<br>(M 5.3.1.4)                       |                   | 180031<br>(M 5.3.3.4)<br>Nov-2018     | Yes        |
| ERP-23<br>(M 5.3.3.1)          | An study to evaluate the metabolism and excretion of <sup>14</sup> C-SNAC following a oral dose of SNAC/ containing <sup>14</sup> C-SNAC in subjects | SNAC, SNAC beta-oxidised and SNAC glucuronide metabolites | Na-Citrate<br>Plasma                  | LC-MS/MS                   | VAL 76.1<br>(M 5.3.3.1)                                 |                   | 02031/BSV<br>(M 5.3.3.1)<br>Aug-2002  | No         |
|                                |                                                                                                                                                      | SNAC, SNAC beta-oxidised and SNAC glucuronide metabolites | Urine                                 | LC-MS/MS                   | VAL 83.0<br>(M 5.3.3.1)                                 |                   | 01060/BHW<br>(M 5.3.3.1)<br>Oct-2001  | No         |

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

#### 2.7.1.4. 付録

### 3. サルカプロザートナトリウム及びサルカプロザートナトリウム代謝物の測定に用いたバイオアナリシス

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                                                                              | ページ |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 目次 .....                                                                     | 2   |
| 表目次 .....                                                                    | 3   |
| 略語一覧 .....                                                                   | 4   |
| 2.7.1.4.3.1 SNAC 及び SNAC 代謝物濃度の測定 – バイオアナリシス .....                           | 5   |
| 2.7.1.4.3.1.1 SNAC – [REDACTED] での LC-MS/MS 法による測定 .....                     | 7   |
| 2.7.1.4.3.1.2 SNAC – [REDACTED] での LC-MS/MS 法による測定 .....                     | 8   |
| 2.7.1.4.3.1.3 SNAC の $\beta$ 酸化代謝物 – [REDACTED] での LC-MS/MS 法による測定 .....     | 13  |
| 2.7.1.4.3.1.4 SNAC の $\beta$ 酸化代謝物 – [REDACTED] での LC-MS/MS 法による<br>測定 ..... | 14  |
| 2.7.1.4.3.1.5 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物 – [REDACTED] での LC-MS/MS 法による測<br>定 .....    | 21  |
| 2.7.1.4.3.1.6 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物 – [REDACTED] ) での LC-<br>MS/MS 法による測定 .....  | 21  |
| 参考文献 .....                                                                   | 29  |

## 表目次

|                                                           | ページ |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.1.4.3.1-1 SNAC、SNAC 代謝物及び測定法の内部標準物質の名称及び構造の概要 ..... | 6   |
| 表 2.7.1.4.3.1-2 SNAC の測定法のバリデーション－履歴 .....                | 9   |
| 表 2.7.1.4.3.1-3 SNAC の測定法のバリデーション－要約 .....                | 10  |
| 表 2.7.1.4.3.1-4 SNAC の $\beta$ 酸化代謝物の測定法のバリデーション－履歴 ..... | 15  |
| 表 2.7.1.4.3.1-5 SNAC の $\beta$ 酸化代謝物の測定法のバリデーション－要約 ..... | 16  |
| 表 2.7.1.4.3.1-6 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の測定法のバリデーション－履歴 .....    | 22  |
| 表 2.7.1.4.3.1-7 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の測定法のバリデーション－要約 .....    | 23  |

**略語一覧**

|          |                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| EDTA     | ethylenediaminetetraacetic acid (エチレンジアミン四酢酸)                                        |
| ISR      | incurred sample reanalysis                                                           |
| LC-MS/MS | Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Detection (液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法) |
| LLOQ     | lower limit of quantification (定量下限)                                                 |
| MRM      | multiple-reaction monitoring (多重反応モニタリング)                                            |
| N/A      | not applicable (該当なし)                                                                |
| QC       | quality control (品質管理)                                                               |
| SNAC     | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (サルカプロザートナトリウム)                      |
| SPE      | solid phase extraction (固相抽出)                                                        |

#### 2.7.1.4.3.1 SNAC 及び SNAC 代謝物濃度の測定 – バイオアナリシス

経口セマグルチドの臨床開発プログラムのいくつかの臨床試験では、SNAC（サルカプロザートナトリウム）及び SNAC 代謝物の血漿中濃度の測定は LC-MS/MS 法により実施した。SNAC、SNAC 代謝物及び測定法の内部標準物質の名称及び構造の概要を[表 2.7.1.4.3.1-1](#)に示す。この測定法では総濃度を測定した。SNAC 及び SNAC 代謝物の尿中濃度の測定も LC-MS/MS 法により実施した。

LC-MS/MS 法のバリデーションは、正確度、精度、選択性、感度、再現性及び安定性について、現行の関連するガイドライン及び推奨事項<sup>1,2,3,4,5,6</sup>に従って実施した（[Module 2.7.1.4 付録 4](#)、[表 2.7.1.4.4-2](#) 参照）。SNAC の測定法のバリデーションの履歴については[表 2.7.1.4.3.1-2](#)、測定法のバリデーションの要約については[表 2.7.1.4.3.1-3](#)、SNAC の  $\beta$  酸化代謝物の測定法のバリデーションの履歴については[表 2.7.1.4.3.1-4](#)、測定法のバリデーションの要約については[表 2.7.1.4.3.1-5](#)、SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の測定法のバリデーションの履歴については[表 2.7.1.4.3.1-6](#)、測定法のバリデーションの要約については[表 2.7.1.4.3.1-7](#)を参照のこと）。いずれの試験でも XXXXXXXXXXにおいて検体の再分析を実施した。

非臨床試験でも同一の測定プラットフォーム及びフォーマットを用いた（[Module 2.6.4](#) 参照）。



表 2.7.1.4.3.1-1 SNAC、SNAC 代謝物及び測定法の内部標準物質の名称及び構造の概要

| Name                                                   | NN<br>Compound<br>ID  | Chemical<br>Formula and<br>Molecular<br>Weight  | Structure |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------|
| SNAC<br>(E414)                                         | NNC0113-<br>0000-3363 | $C_{15}H_{21}NO_4$<br><br>Mw:<br>279.3 g/mol    |           |
| Assay IS<br><br>Structure<br>Analogue                  | NNC0113-<br>0000-3341 | $C_{14}H_{18}O_5$<br><br>Mw:<br>250.3 g/mol     |           |
| Assay IS<br><br>Stable<br>Isotope<br>Labelled<br>(SIL) | NNC0113-<br>0000-4196 | $C_{15}H_{17}D_4NO_4$<br><br>Mw:<br>283.3 g/mol |           |
| Assay IS<br>(E537)<br><br>Structure<br>Analogue        | N/A                   | $C_{16}H_{23}NO_3$<br><br>Mw:<br>277.4 g/mol    |           |
| E494<br><br>SNAC beta-<br>oxidised<br>metabolite       | NNC0113-<br>0000-3706 | $C_{13}H_{17}NO_4$<br><br>Mw:<br>251.3 g/mol    |           |
| E506<br><br>E494 beta-<br>oxidised<br>metabolite       | NNC0113-<br>0000-3708 | $C_{11}H_{13}NO_4$<br><br>Mw:<br>223.2 g/mol    |           |
| E1245<br><br>SNAC O-<br>glucuronide<br>metabolite      | NNC0113-<br>0000-3705 | $C_{21}H_{29}NO_{10}$<br><br>Mw:<br>455.5 g/mol |           |

| Name                                          | NN<br>Compound<br>ID  | Chemical<br>Formula and<br>Molecular<br>Weight                             | Structure |
|-----------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| E1246<br>E494 O-<br>glucuronide<br>metabolite | NNC0113-<br>0000-3707 | C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>10</sub><br><br>Mw:<br>427.4 g/mol |           |
| E1247<br>E506 O-<br>glucuronide<br>metabolite | NNC0113-<br>0000-3709 | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>10</sub><br><br>Mw:<br>399.4 g/mol |           |

N/A: not applicable

#### 2.7.1.4.3.1.1 SNAC - [REDACTED] での LC-MS/MS 法による測定

血漿中 SNAC 濃度の測定は、まず検体調製のため on-line 固相抽出 (SPE) を行い、次に血漿中タンパク質を沈殿させた後に LC-MS/MS 法 [エレクトロスプレーイオン化法、ネガティブ多重反応モニタリング (MRM) モード] により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。最も強力で選択的なイオンである分子イオン ( $m/z$  278.1) 及びそのフラグメント ( $m/z$  118.1) が、定量化のために選択された。SNAC の構造アナログ (NNC0113-0000-3341) 又は SNAC の安定な標識アナログ (NNC0113-0000-4196) を測定法の内部標準物質 (それぞれ  $m/z$  : 249.1  $\rightarrow$  135.3、 $m/z$  : 282.2  $\rightarrow$  121.2) として使用した。未知検体、検量線用検体及び品質管理 (QC) 検体は K<sub>3</sub>エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデルを用いて算出した。

尿中 SNAC 濃度の測定は、検体調製のための on-line SPE をはじめ、血漿中濃度の測定と同様の測定法を用いて LC-MS/MS 法により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

SNAC のバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す (Module 5 の報告書への参照先を含む)。

#### 2.7.1.4.3.1.2 SNAC—[REDACTED]での LC-MS/MS 法による測定

1 試験 (ERP-23) では SNAC の分析は [REDACTED] が実施した。血漿中 SNAC 濃度の測定は、検体調製のための SPE 後に LC-MS/MS 法 (エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード) により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

最も強力で選択的なイオンである分子イオン ( $m/z$  280.0) 及びそのフラグメント ( $m/z$  142.3) が、定量化のために選択された。SNAC の構造類似体 (E537) を測定法の内部標準物質 ( $m/z$  : 278.0 → 119.2) として使用した。未知検体、検量線用検体及び QC 検体はクエン酸ナトリウム加血漿として採取又は調製された。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデルを用いて算出した。

尿中 SNAC 濃度の測定は、検体調製のための SPE をはじめ、血漿中濃度の測定と同様の測定法を用いて LC-MS/MS 法により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

血漿中濃度及び尿中濃度の測定には SNAC の  $\beta$  酸化代謝物及びグルクロン酸抱合代謝物のバイオアナリシスが含まれた。

表 2.7.1.4.3.1-2 SNAC の測定法のバリデーション – 履歴

| Laboratory | Assay    | Matrix                     | Validation study ID (location) | Content                                                                                                                                 | Report Date |
|------------|----------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|            | LC-MS/MS | Na-Citrate Plasma          | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           | Full validation including long-term stability                                                                                           | 10-May-2002 |
|            | LC-MS/MS | Urine                      | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           | Full validation                                                                                                                         | 16-Jul-2001 |
|            |          |                            | Appendix IV (M 5.3.3.1)        | Long-term stability                                                                                                                     | 22-Mar-2002 |
|            | LC-MS/MS | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | AA89946 (M 5.3.1.4)            | Full validation                                                                                                                         | 14-Apr-2010 |
|            |          |                            | AA90500 (M 5.3.1.4)            | Long-term stability                                                                                                                     | 24-Nov-2010 |
|            |          |                            | AA98750 (M 5.3.1.4)            | Test of co-administered Metformin, Acetaminophene and Acetylsalicylic acid. Part of Trial NN9924-3991, bioanalytical report AA98750     | 07-Aug-2013 |
|            |          |                            | CA17145 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability, testing co-administered drugs and plasma from end stage renal disease patients (ESRD) | 28-Oct-2016 |
|            |          |                            | CA19073 (M 5.3.1.4)            | Change of sample preparation and inclusion of SIL IS. Full validation                                                                   | 05-Dec-2016 |
|            |          |                            | CA19075 (M 5.3.1.4)            | Same as CA19073 but including SNAC beta-oxidised metabolites. Full validation                                                           | 22-Dec-2016 |
|            |          |                            | CA24615 (M 5.3.1.4)            | Partial validation of CA19073 testing co-administered drugs                                                                             | 29-Nov-2018 |
|            | LC-MS/MS | Urine                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            | Full validation including long-term stability. Assay includes SNAC beta-oxidised metabolites                                            | 01-Feb-2016 |
|            |          |                            | CA17145 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability at -80°C                                                                               | 28-Oct-2016 |

表 2.7.1.4.3.1-3 SNAC の測定法のバリデーション - 要約

| Assay                        | Matrix                          | Parameter                    | Results                                       | Validation study ID (location)                                   |
|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Laboratory</b> [REDACTED] |                                 |                              |                                               |                                                                  |
| <b>LC-MS/MS</b>              | <b>K<sub>3</sub>EDTA Plasma</b> | Range                        | 5.00 – 2000 ng/mL                             | AA89946 (M 5.3.1.4), CA19073 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |
|                              |                                 | Regression                   | Linear weighted 1/x <sup>2</sup>              | AA89946 (M 5.3.1.4), CA19073 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |
|                              |                                 | <u>Accuracy<sup>a</sup></u>  |                                               |                                                                  |
|                              |                                 | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 94.3% - 97.5%                     | AA89946 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 99.4% - 104.1%                    |                                                                  |
|                              |                                 | QC Mid                       | 200 ng/mL: 102.7% - 105.1%                    |                                                                  |
|                              |                                 | QC High                      | 1600 ng/mL: 94.0% - 98.0%                     |                                                                  |
|                              |                                 | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 89.4% - 99.0%                     | CA19073 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 96.7% - 99.3%                     |                                                                  |
|                              |                                 | QC Mid                       | 200 ng/mL: 100.0% - 101.0%                    |                                                                  |
|                              |                                 | QC High                      | 1600 ng/mL: 96.9% - 98.8%                     |                                                                  |
|                              |                                 | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 93.6%                             | CA19075 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 98.7%                             |                                                                  |
|                              |                                 | QC Mid                       | 200 ng/mL: 100.0%                             |                                                                  |
|                              |                                 | QC High                      | 1600 ng/mL: 97.5%                             |                                                                  |
|                              |                                 | <u>Precision<sup>a</sup></u> |                                               |                                                                  |
|                              |                                 | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 3.0% - 5.8%                       | AA89946 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 1.8% - 2.6%                       |                                                                  |
|                              |                                 | QC Mid                       | 200 ng/mL: 1.9% - 3.4%                        |                                                                  |
|                              |                                 | QC High                      | 1600 ng/mL: 1.7% - 3.3%                       |                                                                  |
|                              |                                 | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 2.4% - 7.1%                       | CA19073 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 1.9% - 3.0%                       |                                                                  |
|                              |                                 | QC Mid                       | 200 ng/mL: 1.0% - 2.5%                        |                                                                  |
|                              |                                 | QC High                      | 1600 ng/mL: 1.0% - 2.3%                       |                                                                  |
|                              |                                 | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 5.6%                              | CA19075 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 5.6%                              |                                                                  |
|                              |                                 | QC Mid                       | 200 ng/mL: 3.6%                               |                                                                  |
|                              |                                 | QC High                      | 1600 ng/mL: 1.1%                              |                                                                  |
|                              |                                 | Dilution                     | Dilution 1:5 within acceptance                | AA89946 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4)                      |
|                              |                                 |                              | Dilution 1:5, 1:20 and 1:50 within acceptance | CA19073 (M 5.3.1.4)                                              |
|                              |                                 | Sensitivity                  | LLOQ = 5.00 ng/mL                             | AA89946 (M 5.3.1.4), CA19073 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |

| Assay | Matrix | Parameter                    | Results                                          | Validation study ID (location)                                           |
|-------|--------|------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|       |        | <u>Recovery</u>              | 93.7 – 100.6%                                    |                                                                          |
|       |        | SNAC                         | 97.4%                                            | CA19073 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | IS (NNC0113-0000-4196)       | 92.4 – 108.6%                                    | CA19073 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | SNAC                         | 95.7 – 116.1%                                    | CA19075 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | IS (NNC0113-0000-4196)       |                                                  | CA19075 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Short-term plasma stability  | 24 hours at room temperature                     | AA89946 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Long-term plasma stability   | 5 days at -20°C                                  | AA89946 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        |                              | 181 days at -20°C                                | AA90500 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        |                              | 496 days at -20°C and 85 days at -80°C           | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Plasma Freeze/thaw stability | 3 cycles at -20°C and -80°C                      | AA89946 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        |                              | 7 cycles; 6 cycles at -20°C and 1 cycle at -80°C | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Whole blood stability        | 2 hours at room temperature                      | AA89946 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | <u>Interference</u>          |                                                  |                                                                          |
|       |        | Matrix                       | No impact                                        | AA89946 (M 5.3.1.4),<br>CA19073 (M 5.3.1.4) and<br>CA19075 (M 5.3.1.4)   |
|       |        | Semaglutide                  | No impact                                        | AA89946 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Acetaminophene               | No impact                                        | AA98750 (M 5.3.3.1)                                                      |
|       |        | Acetylsalicylic acid         | No impact                                        | AA98750 (M 5.3.3.1)                                                      |
|       |        | Metformin                    | No impact                                        | AA98750 (M 5.3.3.1)                                                      |
|       |        | Warfarin                     | No impact                                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Atorvastatin                 | No impact                                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Digoxin                      | No impact                                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Lisinopril                   | No impact                                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Omeprazole                   | No impact                                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Metformin                    | No impact                                        | CA17145 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Ethinylestradiol             | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Levonorgestrel               | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Rosuvastatin                 | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Furosemide                   | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Levothyroxine                | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Liothyronine                 | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Acetaminophene               | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4)                                                      |
|       |        | Probenecide                  | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4) and<br>CA24293-01 (M 5.3.3.4)<br>(Trial NN9924-4394) |
|       |        | Ciclosporine                 | No impact                                        | CA24615 (M 5.3.1.4) and<br>CA24293-01 (M 5.3.3.4)<br>(Trial NN9924-4394) |
|       |        | Haemolytic plasma            | No impact assay valid                            | AA89946 (M 5.3.1.4),<br>CA19073 (M 5.3.1.4) and<br>CA19075 (M 5.3.1.4)   |
|       |        | Hyperlipaemic plasma         | No impact assay valid                            | CA19073 (M 5.3.1.4) and<br>CA19075 (M 5.3.1.4)                           |

| Assay                 | Matrix                | Parameter                    | Results                                | Validation study ID (location) |
|-----------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
|                       |                       | ESRD patient plasma          | No impact assay valid                  | CA17145 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | ISR                          | Within acceptance in all trials        |                                |
| LC-MS/MS              | <sup>b, c</sup> Urine | Range                        | 5.00 – 2000 ng/mL                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | Regression                   | Linear weighted 1/x <sup>2</sup>       | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | <u>Accuracy</u>              |                                        | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 81.4%                      |                                |
|                       |                       | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 85.5%                      |                                |
|                       |                       | QC Mid                       | 200 ng/mL: 92.2%                       |                                |
|                       |                       | QC High                      | 1600 ng/mL: 87.8%                      |                                |
|                       |                       | <u>Precision</u>             |                                        | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 3.0%                       |                                |
|                       |                       | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 4.4%                       |                                |
|                       |                       | QC Mid                       | 200 ng/mL: 1.8%                        |                                |
|                       |                       | QC High                      | 1600 ng/mL: 3.5%                       |                                |
|                       |                       | Dilution                     | Dilution 1:5 within acceptance         | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | Sensitivity                  | LLOQ = 5.00 ng/mL                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | Short-term urine stability   | 27 hours at room temperature           | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | Long-term urine stability    | 372 days at -20°C                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       |                              | 94 days at -80°C                       | CA17145 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | Urine Freeze/thaw stability  | 4 cycles at -20°C                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       |                              | 2 cycles at -80°C                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | <u>Interference</u>          |                                        |                                |
|                       |                       | Matrix                       | No impact                              | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                       | ISR                          | Within acceptance in all trials        |                                |
| Laboratory [REDACTED] |                       |                              |                                        |                                |
| LC-MS/MS              | Na-Citrate Plasma     | Range                        | 5.00 – 5000 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                       | Regression                   | Linear weighted 1/x                    | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                       | <u>Accuracy<sup>a</sup></u>  |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                       | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 99.4%                      |                                |
|                       |                       | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 108.7%                     |                                |
|                       |                       | QC Mid                       | 1800 ng/mL: 113.3%                     |                                |
|                       |                       | QC High                      | 3750 ng/mL: 99.2%                      |                                |
|                       |                       | <u>Precision<sup>a</sup></u> |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                       | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 13.5%                      |                                |
|                       |                       | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 9.2%                       |                                |
|                       |                       | QC Mid                       | 1800 ng/mL: 5.5%                       |                                |
|                       |                       | QC High                      | 3750 ng/mL: 4.3%                       |                                |
|                       |                       | Sensitivity                  | LLOQ = 5.00 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                       | Dilution                     | Dilution 1:2 and 1:5 within acceptance | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |

| Assay    | Matrix | Parameter                    | Results                      | Validation study ID (location) |
|----------|--------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| LC-MS/MS | Urine  | <u>Recovery</u>              |                              |                                |
|          |        | SNAC                         | 80.7 – 85.7%                 | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | IS (E537)                    | 87.9%                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Short-term plasma stability  | 4 hours at room temperature  | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Long-term plasma stability   | 295 days at -10°C            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Plasma Freeze/thaw stability | 5 cycles at -10°C            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Interference</u>          |                              |                                |
|          |        | Matrix                       | No impact                    | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Range                        | 5.08 – 5000 ng/mL            | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Regression                   | Linear weighted 1/x          | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Accuracy</u>              |                              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 5.08 ng/mL: 117.3%           |                                |
|          |        | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 103.3%           |                                |
|          |        | QC Mid                       | 1880 ng/mL: 96.3%            |                                |
|          |        | QC High                      | 3750 ng/mL: 99.7%            |                                |
|          |        | <u>Precision</u>             |                              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 5.08 ng/mL: 10.9%            |                                |
|          |        | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 9.7%             |                                |
|          |        | QC Mid                       | 1880 ng/mL: 2.4%             |                                |
|          |        | QC High                      | 3750 ng/mL: 3.8%             |                                |
|          |        | Sensitivity                  | LLOQ = 5.08 ng/mL            | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Recovery</u>              |                              |                                |
|          |        | SNAC                         | 89.3 – 95.3%                 | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | IS (E537)                    | 101.6%                       | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Short-term urine stability   | 96 hours at room temperature | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Long-term urine stability    | 294 days at -10°C            | App. IV (M 5.3.3.1)            |
|          |        | Urine Freeze/thaw stability  | 4 cycles at -10°C            | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Interference</u>          |                              |                                |
|          |        | Matrix                       | No impact                    | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |

<sup>a</sup> Sample preparation changed from on-line SPE (AA89946) to plasma protein precipitation and using stable labelled Internal Standard (CA19073). CA19075 same assay as CA19073 but including SNAC beta-oxidised metabolites NNC0113-0000-3706 and NNC0113-0000-3708; <sup>b</sup> Matrix defined as urine/1% Triton X-100 (9/1 v/v) (Assay range corresponds to 5.56 – 2220 ng/mL in urine), <sup>c</sup> Assay includes determination of SNAC beta-oxidised metabolites NNC0113-0000-3706 and NNC0113-0000-3708 (CA11775).

LLOQ: Lower limit of quantification; ISR: Incurred Sample Reproducibility; SNAC: sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate.

#### 2.7.1.4.3.1.3 SNAC の β 酸化代謝物 – [REDACTED] での LC-MS/MS 法による測定

SNAC の β 酸化代謝物である NNC0113-0000-3706 及び NNC0113-0000-3708 の血漿中濃度の測定は、まず検体調製のため on-line SPE を行い、次に血漿中タンパク質を沈殿させた後に LC-MS/MS 法（エレ



クトロスプレーイオン化法、ネガティブ MRM モード) により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。最も強力で選択的なイオンである分子イオン [ $m/z$  250.1 (NNC0113-0000-3706)、 $m/z$  222.1 (NNC0113-0000-3708)] 及びそのフラグメント (それぞれ  $m/z$  118.1 及び  $m/z$  135.8) が、定量化のために選択された。SNAC の構造アナログ (NNC0113-0000-3341) 又は SNAC の安定な標識アナログ (NNC0113-0000-4196) を測定法の内部標準物質 (それぞれ  $m/z$  : 249.1  $\rightarrow$  135.3、 $m/z$  : 282.2  $\rightarrow$  121.2) として使用した。未知検体、検量線用検体及び QC 検体は  $K_3EDTA$  加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデル又は重み付き二次回帰モデル (CA19075 における NNC0113-0000-3708) を用いて算出した。

SNAC の  $\beta$  酸化代謝物の尿中濃度の測定は、検体調製のため on-line SPE をはじめ、血漿中濃度の測定と同様の測定法を用いて LC-MS/MS 法により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

SNAC の  $\beta$  酸化代謝物のバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す (Module 5 の報告書への参照先を含む)。

#### 2.7.1.4.3.1.4 SNAC の $\beta$ 酸化代謝物—[REDACTED]—での LC-MS/MS 法による測定

1 試験 (ERP-23) では SNAC の  $\beta$  酸化代謝物である NNC0113-0000-3706 (E494) 及び NNC0113-0000-3708 (E506) の分析は [REDACTED] が実施した。血漿中  $\beta$  酸化代謝物濃度の測定は、検体調製のための SPE 後に LC-MS/MS 法 (エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード) により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。最も強力で選択的なイオンである分子イオン [ $m/z$  252.1 (NNC0113-0000-3706)、224.0 (NNC0113-0000-3708)] 及びそのフラグメント (それぞれ  $m/z$  121.0、 $m/z$  121.1) が、定量化のために選択された。SNAC の構造アナログ (E537) を測定法の内部標準物質 ( $m/z$  : 278.0  $\rightarrow$  119.2) として使用した。未知検体、検量線用検体及び QC 検体はクエン酸ナトリウム加血漿として採取又は調製された。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデルを用いて算出した。

SNAC の  $\beta$  酸化代謝物の尿中濃度の測定は、検体調製のための SPE をはじめ、血漿中濃度の測定と同様の測定法を用いて LC-MS/MS 法により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

血漿中濃度及び尿中濃度の測定には SNAC 及び SNAC のグルクロン酸抱合代謝物のバイオアナリスが含まれた。

SNAC の  $\beta$  酸化代謝物のバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す (Module 5 の報告書への参照先を含む)。

表 2.7.1.4.3.1-4 SNAC の  $\beta$  酸化代謝物の測定法のバリデーション履歴

| Laboratory | Assay    | Matrix                     | Validation study ID (location) | Content                                                                                                         | Report Date |
|------------|----------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|            | LC-MS/MS | Na-Citrate Plasma          | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           | Full validation including long-term stability                                                                   | 10-May-2002 |
|            | LC-MS/MS | Urine                      | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           | Full validation                                                                                                 | 16-Jul-2001 |
|            |          |                            | Appendix IV (M 5.3.3.1)        | Long-term stability                                                                                             | 22-Mar-2002 |
|            | LC-MS/MS | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | CA11772 (M 5.3.1.4)            | Full validation including long-term stability                                                                   | 02-Feb-2016 |
|            |          |                            | CA19075 (M 5.3.1.4)            | Change of sample preparation and inclusion of SIL IS. Full validation. Assay includes SNAC                      | 22-Dec-2016 |
|            |          |                            | CA17146 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability                                                                | 20-Dec-2018 |
|            |          |                            | CA24293-01 (M 5.3.3.4)         | Test of co-administered Probenecide and Ciclosporin. Part of Trial NN9924-4394, bioanalytical report CA24293-01 | 12-Dec-2018 |
|            | LC-MS/MS | Urine                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            | Full validation including long-term stability. Assay includes SNAC                                              | 01-Feb-2016 |
|            |          |                            | CA17146 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability at -80°C                                                       | 20-Dec-2018 |

表 2.7.1.4.3.1-5 SNAC の  $\beta$  酸化代謝物の測定法のバリデーション要約

| Assay                                                                                    | Matrix        | Parameter                    | Results                  | Validation study ID (location)              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
| <b>NNC0113-0000-3706 (E494) and NNC0113-0000-3708 (E506)</b>                             |               |                              |                          |                                             |
| <b>Laboratory</b> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |               |                              |                          |                                             |
| <b>LC-MS/MS</b>                                                                          | <b>Plasma</b> | <b>K<sub>3</sub>EDTA</b>     |                          |                                             |
|                                                                                          |               | <u>Range</u>                 |                          |                                             |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3706            | 5.00 – 2000 ng/mL        | CA11772 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3708            | 5.00 – 2000 ng/mL        |                                             |
|                                                                                          |               | <u>Regression</u>            |                          |                                             |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3706            | Linear weighted $1/x^2$  | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3708            | Linear weighted $1/x^2$  | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3706            | Linear weighted $1/x^2$  | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3708            | Quadratic weighted $1/x$ | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | <u>Accuracy<sup>a</sup></u>  |                          |                                             |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3706            |                          |                                             |
|                                                                                          |               | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 97.9%        | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 100.1%       |                                             |
|                                                                                          |               | QC Mid                       | 200 ng/mL: 101.2%        |                                             |
|                                                                                          |               | QC High                      | 1600 ng/mL: 100.1%       |                                             |
|                                                                                          |               | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 90.6%        | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 96.7%        |                                             |
|                                                                                          |               | QC Mid                       | 200 ng/mL: 102.5%        |                                             |
|                                                                                          |               | QC High                      | 1600 ng/mL: 95.6%        |                                             |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3708            |                          |                                             |
|                                                                                          |               | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 97.1%        | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 103.1%       |                                             |
|                                                                                          |               | QC Mid                       | 200 ng/mL: 101.0%        |                                             |
|                                                                                          |               | QC High                      | 1600 ng/mL: 97.1%        |                                             |
|                                                                                          |               | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 97.4%        | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 96.0%        |                                             |
|                                                                                          |               | QC Mid                       | 200 ng/mL: 100.0%        |                                             |
|                                                                                          |               | QC High                      | 1600 ng/mL: 97.5%        |                                             |
|                                                                                          |               | <u>Precision<sup>a</sup></u> |                          |                                             |
|                                                                                          |               | NNC0113-0000-3706            |                          |                                             |
|                                                                                          |               | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 3.2%         | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 2.2%         |                                             |
|                                                                                          |               | QC Mid                       | 200 ng/mL: 1.1%          |                                             |
|                                                                                          |               | QC High                      | 1600 ng/mL: 3.0%         |                                             |
|                                                                                          |               | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 6.6%         | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|                                                                                          |               | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 5.9%         |                                             |
|                                                                                          |               | QC Mid                       | 200 ng/mL: 3.5%          |                                             |
|                                                                                          |               | QC High                      | 1600 ng/mL: 2.0%         |                                             |

| Assay    | Matrix             | Parameter                    | Results                         | Validation study ID (location)              |
|----------|--------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| LC-MS/MS | <sup>a</sup> Urine | NNC0113-0000-3708            |                                 |                                             |
|          |                    | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 3.6%                | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 1.8%                |                                             |
|          |                    | QC Mid                       | 200 ng/mL: 1.2%                 |                                             |
|          |                    | QC High                      | 1600 ng/mL: 2.9%                |                                             |
|          |                    | LLOQ                         | 5.00 ng/mL: 7.8%                | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | QC Low                       | 15.0 ng/mL: 8.3%                |                                             |
|          |                    | QC Mid                       | 200 ng/mL: 4.4%                 |                                             |
|          |                    | QC High                      | 1600 ng/mL: 2.7%                |                                             |
|          |                    | Dilution                     | Dilution 1:5 within acceptance  | CA11772 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |
|          |                    | <u>Sensitivity</u>           |                                 |                                             |
|          |                    | NNC0113-0000-3706            | LLOQ = 5.00 ng/mL               | CA11772 (M 5.3.1.4) and                     |
|          |                    | NNC0113-0000-3708            | LLOQ = 5.00 ng/mL               | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | <u>Recovery</u>              |                                 |                                             |
|          |                    | NNC0113-0000-3706            | 98.3 – 119.2%                   | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | NNC0113-0000-3708            | 99.4 – 122.7%                   | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | IS (NNC0113-0000-4168)       | 97.4%                           | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | Short-term plasma stability  | 24 hours at room temperature    | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | Long-term plasma stability   | 502 days at -20°C               | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    |                              | 1066 days at -20°C              | CA17146 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    |                              | 108 days at at -80°C            | CA17146 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | Plasma Freeze/thaw stability | 7 cycles at -20°C and -80°C     | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | Whole blood stability        | 2 hours at room temperature     | CA11772 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | <u>Interference</u>          |                                 |                                             |
|          |                    | Matrix                       | No impact                       | CA11772 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |
|          |                    | Probenecide                  | No impact                       | CA24293-01 (M 5.3.3.4) (Trial NN9924-4394)  |
|          |                    | Ciclosporine                 | No impact                       | CA24293-01 (M 5.3.3.4) (Trial NN9924-4394)  |
|          |                    | Haemolytic plasma            | No impact assay valid           | CA11772 (M 5.3.1.4) and CA19075 (M 5.3.1.4) |
|          |                    | Hyperlipaemic plasma         | No impact assay valid           | CA19075 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | ISR                          | Within acceptance in all trials |                                             |
|          |                    | <u>Range</u>                 |                                 |                                             |
|          |                    | NNC0113-0000-3706            | 5.00 – 2000 ng/mL               | CA11775 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | NNC0113-0000-3708            | 5.00 – 2000 ng/mL               | CA11775 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | <u>Regression</u>            |                                 |                                             |
|          |                    | NNC0113-0000-3706            | Linear weighted $1/x^2$         | CA11775 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | NNC0113-0000-3708            | Linear weighted $1/x^2$         | CA11775 (M 5.3.1.4)                         |
|          |                    | <u>Accuracy</u>              |                                 |                                             |
|          |                    | NNC0113-0000-3706            |                                 | CA11775 (M 5.3.1.4)                         |

| Assay                 | Matrix            | Parameter                   | Results                                | Validation study ID (location) |
|-----------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
|                       |                   | LLOQ                        | 5.00 ng/mL: 88.3%                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | QC Low                      | 15.0 ng/mL: 87.6%                      |                                |
|                       |                   | QC Mid                      | 200 ng/mL: 91.9%                       |                                |
|                       |                   | QC High                     | 1600 ng/mL: 92.8%                      |                                |
|                       |                   | NNC0113-0000-3708           |                                        |                                |
|                       |                   | LLOQ                        | 5.00 ng/mL: 85.7%                      |                                |
|                       |                   | QC Low                      | 15.0 ng/mL: 88.2%                      |                                |
|                       |                   | QC Mid                      | 200 ng/mL: 91.5%                       |                                |
|                       |                   | QC High                     | 1600 ng/mL: 93.3%                      |                                |
|                       |                   | <u>Precision</u>            |                                        | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | NNC0113-0000-3706           |                                        |                                |
|                       |                   | LLOQ                        | 5.00 ng/mL: 2.2%                       |                                |
|                       |                   | QC Low                      | 15.0 ng/mL: 1.4%                       |                                |
|                       |                   | QC Mid                      | 200 ng/mL: 2.8%                        | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | QC High                     | 1600 ng/mL: 2.8%                       |                                |
|                       |                   | NNC0113-0000-3708           |                                        |                                |
|                       |                   | LLOQ                        | 5.00 ng/mL: 6.7%                       |                                |
|                       |                   | QC Low                      | 15.0 ng/mL: 5.7%                       | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | QC Mid                      | 200 ng/mL: 5.3%                        |                                |
|                       |                   | QC High                     | 1600 ng/mL: 5.6%                       |                                |
|                       |                   | Dilution                    | Dilution 1:5 within acceptance         |                                |
|                       |                   | <u>Sensitivity</u>          |                                        | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | NNC0113-0000-3706           | LLOQ = 5.00 ng/mL                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | NNC0113-0000-3708           | LLOQ = 5.00 ng/mL                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | Short-term urine stability  | 27 hours at room temperature           | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | Long-term urine stability   | 372 days at -20°C                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   |                             | 240 days at -80°C                      | CA17146 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | Urine Freeze/thaw stability | 4 cycles at -20°C                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   |                             | 2 cycles at -80°C                      | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   |                             | 6 cycles at -20°C and 1 cycle at -80°C | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | <u>Interference</u>         |                                        | CA11775 (M 5.3.1.4)            |
|                       |                   | Matrix                      | No impact                              |                                |
|                       |                   | ISR                         | Within acceptance in all trials        |                                |
| Laboratory [REDACTED] |                   |                             |                                        |                                |
| LC-MS/MS              | Na-Citrate Plasma | <u>Range</u>                |                                        |                                |
|                       |                   | NNC0113-0000-3706           | 10.0 – 1000 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                   | NNC0113-0000-3708           | 10.0 – 5000 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                   | <u>Regression</u>           |                                        |                                |
|                       |                   | NNC0113-0000-3706           | Linear weighted 1/x                    | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                       |                   | NNC0113-0000-3708           | Linear weighted 1/x                    | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |

| Assay    | Matrix | Parameter                    | Results                                | Validation study ID (location) |
|----------|--------|------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
| LC-MS/MS | Urine  | <u>Accuracy<sup>a</sup></u>  |                                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3706            |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 10.0 ng/mL: 97.8%                      |                                |
|          |        | QC Low                       | 30.0 ng/mL: 106.7%                     |                                |
|          |        | QC Mid                       | 375 ng/mL: 96.3%                       |                                |
|          |        | QC High                      | 750 ng/mL: 97.1%                       |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3708            |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 10.0 ng/mL: 90.5%                      |                                |
|          |        | QC Low                       | 30.0 ng/mL: 103.7%                     |                                |
|          |        | QC Mid                       | 1800 ng/mL: 109.4%                     |                                |
|          |        | QC High                      | 3750 ng/mL: 105.6%                     |                                |
|          |        | <u>Precision<sup>a</sup></u> |                                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3706            |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 10.0 ng/mL: 9.4%                       |                                |
|          |        | QC Low                       | 30.0 ng/mL: 6.9%                       |                                |
|          |        | QC Mid                       | 375 ng/mL: 2.8%                        |                                |
|          |        | QC High                      | 750 ng/mL: 4.5%                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3708            |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 10.0 ng/mL: 17.8%                      |                                |
|          |        | QC Low                       | 30.0 ng/mL: 12.5%                      |                                |
|          |        | QC Mid                       | 1800 ng/mL: 6.3%                       |                                |
|          |        | QC High                      | 3750 ng/mL: 6.1%                       |                                |
|          |        | Dilution                     | Dilution 1:2 and 1:5 within acceptance | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Sensitivity</u>           |                                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3706            | LLOQ = 10.0 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3708            | LLOQ = 10.0 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Recovery</u>              |                                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3706            | 82.2 – 94.6%                           | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3708            | 86.4 – 90.8%                           | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | IS (E537)                    | 87.9%                                  | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Short-term plasma stability  | 4 hours at room temperature            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Long-term plasma stability   | 295 days at -10°C                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | Plasma Freeze/thaw stability | 5 cycles at -10°C                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Interference</u>          |                                        |                                |
|          |        | Matrix                       | No impact                              | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Range</u>                 |                                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3706            | 10.0 – 1000 ng/mL                      | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3708            | 10.1 – 5000 ng/mL                      | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Regression</u>            |                                        |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3706            | Linear weighted 1/x                    | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3708            | Linear weighted 1/x                    | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Accuracy</u>              |                                        |                                |

| Assay | Matrix | Parameter                   | Results                      | Validation study ID (location) |
|-------|--------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|       |        | NNC0113-0000-3706           |                              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | LLOQ                        | 10.0 ng/mL: 106.0%           |                                |
|       |        | QC Low                      | 30.0 ng/mL: 94.7%            |                                |
|       |        | QC Mid                      | 375 ng/mL: 95.7%             |                                |
|       |        | QC High                     | 750 ng/mL: 98.1%             |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3708           |                              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | LLOQ                        | 10.0 ng/mL: 119.8%           |                                |
|       |        | QC Low                      | 30.0 ng/mL: 105.3%           |                                |
|       |        | QC Mid                      | 1800 ng/mL: 97.3%            |                                |
|       |        | QC High                     | 3750 ng/mL: 97.6%            |                                |
|       |        | <u>Precision</u>            |                              |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3706           |                              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | LLOQ                        | 10.0 ng/mL: 8.5%             |                                |
|       |        | QC Low                      | 30.0 ng/mL: 6.7%             |                                |
|       |        | QC Mid                      | 375 ng/mL: 3.6%              |                                |
|       |        | QC High                     | 750 ng/mL: 2.9%              |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3708           |                              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | LLOQ                        | 10.0 ng/mL: 9.9%             |                                |
|       |        | QC Low                      | 30.0 ng/mL: 7.0%             |                                |
|       |        | QC Mid                      | 1800 ng/mL: 1.7%             |                                |
|       |        | QC High                     | 3750 ng/mL: 3.6%             |                                |
|       |        | <u>Sensitivity</u>          |                              |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3706           | LLOQ = 10.0 ng/mL            | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | NNC0113-0000-3708           | LLOQ = 10.1 ng/mL            | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | Sensitivity                 |                              |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3706           | 93.4 - 99.0%                 | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | NNC0113-0000-3708           | 95.3 – 98.9%                 | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | IS (E537)                   | 101.6%                       | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | Short-term urine stability  | 96 hours at room temperature | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | Long-term urine stability   | 294 days at -10°C            | App. IV (M 5.3.3.1)            |
|       |        | Urine Freeze/thaw stability | 4 cycles at -10°C            | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | <u>Interference</u>         |                              |                                |
|       |        | Matrix                      | No impact                    | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |

<sup>a</sup> Matrix defined as urine/1% Triton X-100 (9/1 v/v) (Assay range corresponds to: 5.56 – 2220 ng/mL in urine)

LLOQ: Lower limit of quantification; ISR: Incurred Sample Reproducibility; SNAC: sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate.

#### 2.7.1.4.3.1.5 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物— [REDACTED] —での LC-MS/MS 法による測定

SNAC のグルクロン酸抱合代謝物である NNC0113-0000-3705、NNC0113-0000-3707 及び NNC0113-0000-3709 の血漿中濃度の測定は、検体調製のため血漿中タンパク質を沈殿させた後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ネガティブ MRM モード）により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。最も強力で選択的なイオンである分子イオン〔 $m/z$  454.2（NNC0113-0000-3705）、 $m/z$  426.2（NNC0113-0000-3707）、 $m/z$  398.3（NNC0113-0000-3709）〕及びそのフラグメント（それぞれ  $m/z$  278.1、 $m/z$  250.0、 $m/z$  222.0）が定量化のために選択された。SNAC の構造アナログ（NNC0113-0000-3341）を測定法の内部標準物質（ $m/z$  : 249.1  $\rightarrow$  135.3）として使用した。未知検体、検量線用検体及び QC 検体は  $K_3EDTA$  加血漿として採取又は調製された。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデルを用いて算出した。

SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の尿中濃度の測定は、検体調整のための検体の希釈（血漿の沈殿）をはじめ、血漿中濃度の測定と同様の測定法を用いて LC-MS/MS 法により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。

SNAC のグルクロン酸抱合代謝物のバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す（Module 5 の報告書への参照先を含む）。

#### 2.7.1.4.3.1.6 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物— [REDACTED] —での LC-MS/MS 法による測定

1 試験（ERP-23）では SNAC のグルクロン酸抱合代謝物である NNC0113-0000-3705（E1245）、NNC0113-0000-3707（E1246）及び NNC0113-0000-3709（E1247）の分析は [REDACTED] が実施した。血漿中グルクロン酸抱合代謝物濃度の測定は、検体調製のための SPE 後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブ MRM モード）により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。最も強力で選択的なイオンである分子イオン〔 $m/z$  456.1（NNC0113-0000-3705）、428.0（NNC0113-0000-3707）、400.1（NNC0113-0000-3709）〕及びそのフラグメント（それぞれ  $m/z$  142.2、 $m/z$  121.0、 $m/z$  121.0）が、定量化のために選択された。SNAC の構造類似体（E537）を測定法の内部標準物質（ $m/z$  : 278.0  $\rightarrow$  119.2）として使用した。未知検体、検量線用検体及び QC 検体はクエン酸ナトリウム加血漿として採取又は調製した。血漿検体の濃度は、重み付き線形回帰モデルを用いて算出した。

SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の尿中濃度の測定は、検体調製のための SPE をはじめ、血漿中濃度の測定と同様の測定法を用いて LC-MS/MS 法により実施した。本測定法の開発及びバリデーションは [REDACTED] が実施した。



血漿中濃度及び尿中濃度の測定には SNAC 及び SNAC の  $\beta$  酸化代謝物のバイオアナリシスが含まれた。

SNAC のグルクロン酸抱合代謝物のバイオアナリティカルレポートの一覧を付録 2.7.1.4.2 に示す (Module 5 の報告書への参照先を含む)。

表 2.7.1.4.3.1-6 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の測定法のバリデーション履歴

| Laboratory | Assay    | Matrix                     | Validation study ID (location) | Content                                                                                                         | Report Date |
|------------|----------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|            | LC-MS/MS | Na-Citrate Plasma          | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           | Full validation including long-term stability                                                                   | 10-May-2002 |
|            | LC-MS/MS | Urine                      | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           | Full validation                                                                                                 | 16-Jul-2001 |
|            |          |                            | Appendix IV (M 5.3.3.1)        | Long-term stability                                                                                             | 22-Mar-2002 |
|            | LC-MS/MS | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | CA11771 (M 5.3.1.4)            | Full validation including long-term stability                                                                   | 11-Feb-2016 |
|            |          |                            | CA17147 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability                                                                | 21-Aug-2018 |
|            |          |                            | CA24293-02 (M 5.3.3.4)         | Test of co-administered Probenecide and Ciclosporin. Part of Trial NN9924-4394, bioanalytical report CA24293-02 | 12-Dec-2018 |
|            | LC-MS/MS | Urine                      | CA11774 (M 5.3.1.4)            | Full validation including long-term stability                                                                   | 08-Jan-2016 |
|            |          |                            | CA17147 (M 5.3.1.4)            | Partial validation extending long-term stability at -80°C                                                       | 21-Aug-2018 |

表 2.7.1.4.3.1-7 SNAC のグルクロン酸抱合代謝物の測定法のバリデーション要約

| Assay                                                                              | Matrix              | Parameter         | Results                          | Validation study ID (location) |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| NNC0113-0000-3705 (E1245), NNC0113-0000-3707 (E1246) and NNC0113-0000-3709 (E1247) |                     |                   |                                  |                                |
| Laboratory [REDACTED]                                                              |                     |                   |                                  |                                |
| LC-                                                                                | K <sub>3</sub> EDTA | Range             |                                  |                                |
| MS/MS                                                                              | Plasma              | NNC0113-0000-3705 | 5.00 – 2000 ng/mL                | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3707 | 5.00 – 2000 ng/mL                | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3709 | 5.00 – 2000 ng/mL                | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | Regression        |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3705 | Linear weighted 1/x <sup>2</sup> | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3707 | Linear weighted 1/x <sup>2</sup> | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3709 | Linear weighted 1/x <sup>2</sup> | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | Accuracy          |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3705 |                                  | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | LLOQ              | 5.00 ng/mL: 107.3%               |                                |
|                                                                                    |                     | QC Low            | 15.0 ng/mL: 100.5%               |                                |
|                                                                                    |                     | QC Mid            | 200 ng/mL: 100.1%                |                                |
|                                                                                    |                     | QC High           | 1600 ng/mL: 99.8%                |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3707 |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | LLOQ              | 5.00 ng/mL: 91.6%                |                                |
|                                                                                    |                     | QC Low            | 15.0 ng/mL: 92.8%                | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | QC Mid            | 200 ng/mL: 95.2%                 |                                |
|                                                                                    |                     | QC High           | 1600 ng/mL: 100.9%               |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3709 |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | LLOQ              | 5.00 ng/mL: 100.8%               |                                |
|                                                                                    |                     | QC Low            | 15.0 ng/mL: 103.7%               | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | QC Mid            | 200 ng/mL: 104.1%                |                                |
|                                                                                    |                     | QC High           | 1600 ng/mL: 98.7%                |                                |
|                                                                                    |                     | Precision         |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3705 |                                  | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | LLOQ              | 5.00 ng/mL: 5.0%                 |                                |
|                                                                                    |                     | QC Low            | 15.0 ng/mL: 4.2%                 |                                |
|                                                                                    |                     | QC Mid            | 200 ng/mL: 1.8%                  |                                |
|                                                                                    |                     | QC High           | 1600 ng/mL: 4.6%                 |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3707 |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | LLOQ              | 5.00 ng/mL: 4.2%                 |                                |
|                                                                                    |                     | QC Low            | 15.0 ng/mL: 2.6%                 | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | QC Mid            | 200 ng/mL: 2.5%                  |                                |
|                                                                                    |                     | QC High           | 1600 ng/mL: 5.5%                 |                                |
|                                                                                    |                     | NNC0113-0000-3709 |                                  |                                |
|                                                                                    |                     | LLOQ              | 5.00 ng/mL: 3.8%                 |                                |
|                                                                                    |                     | QC Low            | 15.0 ng/mL: 4.3%                 | CA11771 (M 5.3.1.4)            |
|                                                                                    |                     | QC Mid            | 200 ng/mL: 3.8%                  |                                |
|                                                                                    |                     | QC High           | 1600 ng/mL: 4.5%                 |                                |

| Assay    | Matrix             | Parameter                    | Results                                    | Validation study ID (location)             |
|----------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| LC-MS/MS | <sup>a</sup> Urine | Dilution                     | Dilution 1:5 and 1:20 within acceptance    | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | <u>Sensitivity</u>           |                                            |                                            |
|          |                    | NNC0113-0000-3705            | LLOQ = 5.00 ng/mL                          | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3707            | LLOQ = 5.00 ng/mL                          | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3709            | LLOQ = 5.00 ng/mL                          | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | Short-term plasma stability  | 29 hours at room temperature               | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | Long-term plasma stability   | 455 days at -20°C                          | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    |                              | 993 days at -20°C                          | CA17147 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    |                              | 97 days at -80°C                           | CA17147 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | Plasma Freeze/thaw stability | 3 cycles at -20°C and 2 cycles at -80°C    | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    |                              | 5 and 7 cycles (1 cycle at -80°C) at -20°C | CA17147 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | Whole blood stability        | 2 hours at room temperature                | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | <u>Interference</u>          |                                            |                                            |
|          |                    | Matrix                       | No impact                                  | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | Probenecide                  | No impact                                  | CA24293-02 (M 5.3.3.4) (Trial NN9924-4394) |
|          |                    | Ciclosporin                  | No impact                                  | CA24293-02 (M 5.3.3.4) (Trial NN9924-4394) |
|          |                    | Haemolytic plasma            | No impact assay valid                      | CA11771 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | ISR                          | Within acceptance in all trials            |                                            |
|          |                    | <u>Range</u>                 |                                            |                                            |
|          |                    | NNC0113-0000-3705            | 10.0 – 2000 ng/mL                          | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3707            | 30.0 – 6000 ng/mL                          | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3709            | 50.0 – 10000 ng/mL                         | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | <u>Regression</u>            |                                            |                                            |
|          |                    | NNC0113-0000-3705            | Linear weighted 1/x <sup>2</sup>           | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3707            | Linear weighted 1/x <sup>2</sup>           | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3709            | Linear weighted 1/x <sup>2</sup>           | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | <u>Accuracy</u>              |                                            |                                            |
|          |                    | NNC0113-0000-3705            |                                            |                                            |
|          |                    | LLOQ                         | 10.0 ng/mL: 100.8%                         | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | QC Low                       | 30.0 ng/mL: 99.9%                          |                                            |
|          |                    | QC Mid                       | 200 ng/mL: 97.8%                           |                                            |
|          |                    | QC High                      | 1600 ng/mL: 100.7%                         |                                            |
|          |                    | NNC0113-0000-3707            |                                            | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | LLOQ                         | 30.0 ng/mL: 100.3%                         |                                            |
|          |                    | QC Low                       | 90.0 ng/mL: 102.1%                         |                                            |
|          |                    | QC Mid                       | 600 ng/mL: 97.5%                           |                                            |
|          |                    | QC High                      | 4800 ng/mL: 98.3%                          | CA11774 (M 5.3.1.4)                        |
|          |                    | NNC0113-0000-3709            |                                            |                                            |
|          |                    | LLOQ                         | 50.0 ng/mL: 103.6%                         |                                            |

| Assay      | Matrix            | Parameter                   | Results                                        | Validation study ID (location) |
|------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
| LC-MS/MS   | Na-Citrate Plasma | QC Low                      | 150 ng/mL: 102.9%                              | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | QC Mid                      | 1000 ng/mL: 98.0%                              |                                |
|            |                   | QC High                     | 8000 ng/mL: 98.5%                              |                                |
|            |                   | <u>Precision</u>            |                                                |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3705           |                                                |                                |
|            |                   | LLOQ                        | 10.0 ng/mL: 7.2%                               | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | QC Low                      | 15.0 ng/mL: 4.3%                               |                                |
|            |                   | QC Mid                      | 200 ng/mL: 2.8%                                |                                |
|            |                   | QC High                     | 1600 ng/mL: 3.0%                               |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3707           |                                                |                                |
|            |                   | LLOQ                        | 30.0 ng/mL: 5.3%                               | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | QC Low                      | 9.0 ng/mL: 1.0%                                |                                |
|            |                   | QC Mid                      | 600 ng/mL: 3.1%                                |                                |
|            |                   | QC High                     | 4800 ng/mL: 3.4%                               |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3709           |                                                |                                |
|            |                   | LLOQ                        | 50.0 ng/mL: 5.6%                               | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | QC Low                      | 150 ng/mL: 3.8%                                |                                |
|            |                   | QC Mid                      | 1000 ng/mL: 1.4%                               |                                |
|            |                   | QC High                     | 8000 ng/mL: 4.1%                               |                                |
|            |                   | Dilution                    | Dilution 1:5 within acceptance                 |                                |
|            |                   | <u>Sensitivity</u>          |                                                | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | NNC0113-0000-3705           | LLOQ = 10.0 ng/mL                              |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3707           | LLOQ = 30.0 ng/mL                              |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3709           | LLOQ = 50.0 ng/mL                              |                                |
|            |                   | Short-term urine stability  | 27 hours at room temperature                   |                                |
|            |                   | Long-term urine stability   | 495 days at -20°C                              | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   |                             | 241 days at -80°C                              | CA17147 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | Urine Freeze/thaw stability | 4 cycles at -20°C and 2 cycles at -80°C        | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   |                             | 5, 7 and 10 cycles (1 cycle at -80°C) at -20°C | CA17147(M 5.3.1.4)             |
|            |                   | <u>Interference</u>         |                                                | CA11774 (M 5.3.1.4)            |
|            |                   | Matrix                      | No impact                                      |                                |
|            |                   | ISR                         | Within acceptance in all trials                |                                |
| Laboratory |                   |                             |                                                |                                |
| LC-MS/MS   | Na-Citrate Plasma | <u>Range</u>                |                                                |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3705           | 25.0 – 25000 ng/mL                             | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|            |                   | NNC0113-0000-3707           | 25.0 – 25000 ng/mL                             | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|            |                   | NNC0113-0000-3709           | 25.0 – 25000 ng/mL                             | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|            |                   | <u>Regression</u>           |                                                |                                |
|            |                   | NNC0113-0000-3705           | Linear weighted 1/x                            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|            |                   | NNC0113-0000-3707           | Linear weighted 1/x                            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|            |                   | NNC0113-0000-3709           | Linear weighted 1/x                            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |

| Assay              | Matrix | Parameter                   | Results                                | Validation study ID (location) |
|--------------------|--------|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
| <u>Accuracy</u>    |        |                             |                                        |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3705           |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | LLOQ                        | 25.0 ng/mL: 88.4%                      |                                |
|                    |        | QC Low                      | 75.0 ng/mL: 108.0%                     |                                |
|                    |        | QC Mid                      | 9400 ng/mL: 102.0%                     |                                |
|                    |        | QC High                     | 18800 ng/mL: 92.6%                     |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3707           |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | LLOQ                        | 25.0 ng/mL: 85.6%                      |                                |
|                    |        | QC Low                      | 75.0 ng/mL: 106.0%                     |                                |
|                    |        | QC Mid                      | 9400 ng/mL: 103.9%                     |                                |
|                    |        | QC High                     | 18800 ng/mL: 96.8%                     |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3709           |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | LLOQ                        | 25.0 ng/mL: 88.4%                      |                                |
|                    |        | QC Low                      | 75.0 ng/mL: 112.8%                     |                                |
|                    |        | QC Mid                      | 9400 ng/mL: 106.4%                     |                                |
|                    |        | QC High                     | 18800 ng/mL: 101.6%                    |                                |
| <u>Precision</u>   |        |                             |                                        |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3705           |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | LLOQ                        | 25.0 ng/mL: 9.5%                       |                                |
|                    |        | QC Low                      | 75.0 ng/mL: 9.6%                       |                                |
|                    |        | QC Mid                      | 9400 ng/mL: 4.5%                       |                                |
|                    |        | QC High                     | 18800 ng/mL: 4.3%                      |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3707           |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | LLOQ                        | 25.0 ng/mL: 8.4%                       |                                |
|                    |        | QC Low                      | 75.0 ng/mL: 11.7%                      |                                |
|                    |        | QC Mid                      | 9400 ng/mL: 1.7%                       |                                |
|                    |        | QC High                     | 18800 ng/mL: 3.1%                      |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3709           |                                        | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | LLOQ                        | 25.0 ng/mL: 6.8%                       |                                |
|                    |        | QC Low                      | 75.0 ng/mL: 10.9%                      |                                |
|                    |        | QC Mid                      | 9400 ng/mL: 2.2%                       |                                |
|                    |        | QC High                     | 18800 ng/mL: 2.6%                      |                                |
|                    |        | Dilution                    | Dilution 1:2 and 1:5 within acceptance | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
| <u>Sensitivity</u> |        |                             |                                        |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3705           | LLOQ = 25.0 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | NNC0113-0000-3707           | LLOQ = 25.0 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | NNC0113-0000-3709           | LLOQ = 25.0 ng/mL                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
| <u>Recovery:</u>   |        |                             |                                        |                                |
|                    |        | NNC0113-0000-3705           | 79.1 – 90.0%                           | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | NNC0113-0000-3707           | 88.2 – 90.5%                           | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | NNC0113-0000-3709           | 87.3 – 89.6%                           | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | Short-term plasma stability | 4 hours at room temperature            | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|                    |        | Long-term plasma stability  | 295 days at -10°C                      | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |

| Assay    | Matrix | Parameter                    | Results             | Validation study ID (location) |
|----------|--------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| LC-MS/MS | Urine  | Plasma Freeze/thaw stability | 5 cycles at -10°C   | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Interference</u>          |                     |                                |
|          |        | Matrix                       | No impact           | VAL 76.1 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Range</u>                 |                     |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3705            | 25.0 – 20000 ng/mL  | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3707            | 25.0 – 20000 ng/mL  | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3709            | 50.0 – 20000 ng/mL  | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Regression</u>            |                     |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3705            | Linear weighted 1/x | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3707            | Linear weighted 1/x | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | NNC0113-0000-3709            | Linear weighted 1/x | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | <u>Accuracy</u>              |                     |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3705            |                     | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 25.0 ng/mL: 107.6%  |                                |
|          |        | QC Low                       | 75.0 ng/mL: 105.3%  |                                |
|          |        | QC Mid                       | 7500 ng/mL: 101.1%  |                                |
|          |        | QC High                      | 15000 ng/mL: 98.0%  |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3707            |                     | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 25.0 ng/mL: 95.2%   |                                |
|          |        | QC Low                       | 75.0 ng/mL: 108.5%  |                                |
|          |        | QC Mid                       | 7500 ng/mL: 98.1%   |                                |
|          |        | QC High                      | 15000 ng/mL: 94.0%  |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3709            |                     | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 50.0 ng/mL: 98.4%   |                                |
|          |        | QC Low                       | 150 ng/mL: 103.3%   |                                |
|          |        | QC Mid                       | 7500 ng/mL: 97.9%   |                                |
|          |        | QC High                      | 15000 ng/mL: 98.7%  |                                |
|          |        | <u>Precision</u>             |                     |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3705            |                     | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 25.0 ng/mL: 11.5%   |                                |
|          |        | QC Low                       | 75.0 ng/mL: 6.1%    |                                |
|          |        | QC Mid                       | 7500 ng/mL: 1.9%    |                                |
|          |        | QC High                      | 15000 ng/mL: 1.9%   |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3707            |                     | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 25.0 ng/mL: 10.1%   |                                |
|          |        | QC Low                       | 75.0 ng/mL: 2.8%    |                                |
|          |        | QC Mid                       | 7500 ng/mL: 3.0%    |                                |
|          |        | QC High                      | 15000 ng/mL: 2.9%   |                                |
|          |        | NNC0113-0000-3709            |                     | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|          |        | LLOQ                         | 50.0 ng/mL: 12.8%   |                                |
|          |        | QC Low                       | 150 ng/mL: 9.0%     |                                |
|          |        | QC Mid                       | 7500 ng/mL: 4.0%    |                                |
|          |        | QC High                      | 15000 ng/mL: 2.8%   |                                |

| Assay | Matrix | Parameter                   | Results                        | Validation study ID (location) |
|-------|--------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|       |        | Dilution                    | Dilution 1:5 within acceptance | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | <u>Sensitivity</u>          |                                |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3705           | LLOQ = 25.0 ng/mL              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | NNC0113-0000-3707           | LLOQ = 25.0 ng/mL              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | NNC0113-0000-3709           | LLOQ = 50.0 ng/mL              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | <u>Recovery:</u>            |                                |                                |
|       |        | NNC0113-0000-3705           | 96.2 – 96.9%                   | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | NNC0113-0000-3707           | 94.6 – 102.2%                  | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | NNC0113-0000-3709           | 94.9 – 100.0%                  | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | Short-term urine stability  | 96 hours at room temperature   | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | Long-term urine stability   | 294 days at -10°C              | App. IV (M 5.3.3.1)            |
|       |        | Urine Freeze/thaw stability | 4 cycles at -10°C              | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |
|       |        | <u>Interference</u>         |                                |                                |
|       |        | Matrix                      | No impact                      | VAL 83.0 (M 5.3.3.1)           |

<sup>a</sup> Matrix defined as urine/1% Triton X-100 (9/1 v/v) (Assay range corresponds to: NNC0113-0000-3705: 11.1 – 2220 ng/mL, NNC0113-0000-3707: 33.3 – 6660 ng/mL and NNC0113-0000-3709: 55.6 – 11100 ng/mL in urine)  
LLOQ: Lower limit of quantification; ISR: Incurred Sample Reproducibility; SNAC: sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate.

## 参考文献

- <sup>1</sup> Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. *Aaps Journal*. 2007;9(1):E30-E42.
- <sup>2</sup> Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al. Workshop report and follow-up--AAPS Workshop on current topics in GLP bioanalysis: Assay reproducibility for incurred samples--implications of Crystal City recommendations. *AAPS J*. 2009;11(2):238-41.
- <sup>3</sup> Nowatzke W, Woolf E. Best practices during bioanalytical method validation for the characterization of assay reagents and the evaluation of analyte stability in assay standards, quality controls, and study samples. *AAPS J*. 2007;9(2):E117-22.
- <sup>4</sup> Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM). May, (2001).
- <sup>5</sup> Shah V, Midha K, Dighe S, McGilveray I, Skelly J, Yacobi A, et al. Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. *J Pharm Sciences*. 1992;81(3):309-12.
- <sup>6</sup> European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2\*\*. 21 July 2011.



リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

#### 2.7.1.4. 付録

#### 4. セマグルチド及びサルカプロザートナトリウムの測定法のバリデーション

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                | ページ |
|----------------|-----|
| 目次 .....       | 2   |
| 表目次.....       | 2   |
| 略語及び定義一覧 ..... | 3   |

## 表目次

|                                                          | ページ |
|----------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.1.4.4-1      セマグルチドの測定法のバリデーションの要約 .....           | 4   |
| 表 2.7.1.4.4-2      SNAC 及び SNAC 代謝物の測定法のバリデーションの要約 ..... | 6   |

**略語及び定義一覧**

|          |                                                              |
|----------|--------------------------------------------------------------|
| CV%      | coefficient of variation                                     |
| EDTA     | ethylenediaminetetraacetic acid                              |
| LC-MS/MS | Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Detection |
| LLOQ     | lower limit of quantification                                |
| LOCI     | luminescent oxygen channelling immunoassay                   |
| N/A      | not applicable                                               |
| NN       | Novo Nordisk                                                 |
| QC       | quality control                                              |
| SIL      | stable isotope labelled                                      |
| SNAC     | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate              |
| SPE      | solid phase extraction                                       |

表 2.7.1.4.4-1 セマグルチドの測定法のバリデーションの要約

| Validation study ID location | Matrix                        | Analyte                            | Extraction Method/<br>Detection Method       | Internal Standard                          | Standard Curve Range | LLOQ         | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy               | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy            | QC High Concentration | QC High precision and accuracy             | Room Temperature Stability Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability (# of cycles)     | Long-term Stability Duration               | Max duration of study sample storage from collection | Dilution Linearity                    |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 207163<br>M 5.3.1.4          | EDTA<br>Plasma                | Semaglutide<br>(NNC0113-0000-0217) | LOCI<br>(Ligand Binding Assay)               | N/A                                        | 0.500-50.0 nmol/L    | 0.500 nmol/L | 1.74 nmol/L          | CV%: 4.68%<br><br>Accuracy: 81.4%           | 9.30 nmol/L             | CV%: 4.53%<br><br>Accuracy: 85.9%           | 23.4 nmol/L           | CV%: 4.05%<br><br>Accuracy: 87.5%          | 24 hours                            | N/A                        | 5 cycles                                |                                            | 139 days at -20 C                                    | Dilution x2, x4, x16, x60, x150, x600 |
| 209082<br>M 5.3.1.4          | EDTA<br>Plasma                | Semaglutide<br>(NNC0113-0000-0217) | LOCI<br>(Ligand Binding Assay)               | N/A                                        | 0.500-50.0 nmol/L    | 0.500 nmol/L | 1.74 nmol/L          |                                             | 9.30 nmol/L             |                                             | 23.4 nmol/L           |                                            |                                     | N/A                        |                                         | 365 days (12 months)                       | 139 days at -20 C                                    |                                       |
| AA91659<br>M 5.3.1.4         | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | Semaglutide<br>(NNC0113-0000-0217) | Plasma Protein Precipitation<br><br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-0679 (analogue)               | 1.94-194 nmol/L      | 1.94 nmol/L  | 5.83 nmol/L          | CV%: 5.7-14.4%<br><br>Accuracy: 95.8-105.3% | 30.4 nmol/L             | CV%: 3.7-12.2%<br><br>Accuracy: 93.8-104.3% | 156 nmol/L            | CV%: 3.9-7.8%<br><br>Accuracy: 97.6-102.2% | 24 hours                            | 89 hours                   | 3 cycles                                | 33 days at -20 C                           | 186 days at -20 C                                    | Dilution x20                          |
| AA95112<br>M 5.3.1.4         | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | Semaglutide<br>(NNC0113-0000-0217) | Plasma Protein Precipitation<br><br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-0679 (analogue)               | 1.94-194 nmol/L      | 1.94 nmol/L  | 5.83 nmol/L          |                                             | 30.4 nmol/L             |                                             | 156 nmol/L            |                                            |                                     |                            |                                         | 582 days at -20 C<br><br>322 days at -80 C | 186 days at -20 C                                    |                                       |
| AA95860<br>M 5.3.1.4         | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | Semaglutide<br>(NNC0113-0000-0217) | Plasma Protein Precipitation<br><br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-0679 (analogue)               | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          | CV%: 3.6-10.0%<br><br>Accuracy: 89.5-95.0%  | 9.73 nmol/L             | CV%: 3.0-15.3%<br><br>Accuracy: 88.7-95.3%  | 48.6 nmol/L           | CV%: 2.7-12.7%<br><br>Accuracy: 88.0-91.5% | 26 hours                            | 173 hours                  | 3 cycles at -20 C and 2 cycles at -80 C | 144 days at -20 C<br><br>24 days at -80 C  | 792 days at -20 C                                    | Dilution x5                           |
| CA11388<br>M 5.3.1.4         | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | Semaglutide<br>(NNC0113-0000-0217) | Plasma Protein Precipitation<br><br>LC-MS/MS | Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL) | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          | CV%: 2.7%<br><br>Accuracy: 98.9%            | 9.73 nmol/L             | CV%: 2.2%<br><br>Accuracy: 98.6%            | 48.6 nmol/L           | CV%: 3.6%<br><br>Accuracy: 96.3%           |                                     | 172 hours                  |                                         | 463 days at -20 C                          | 792 days at -20 C                                    |                                       |
| ZZ44775                      | K <sub>3</sub> EDTA           | Semaglutide                        | Plasma                                       | Semaglutide                                | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          | CV%: 5.9%                                   | 9.73 nmol/L             | CV%: 2.9%                                   | 48.6 nmol/L           | CV%: 4.3%                                  |                                     |                            |                                         |                                            | 792 days                                             | Dilution                              |

| Validation study ID location | Matrix                     | Analyte                         | Extraction Method/<br>Detection Method   | Internal Standard                          | Standard Curve Range | LLOQ         | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy     | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy | QC High Concentration | QC High precision and accuracy    | Room Temperature Stability Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability (# of cycles)     | Long-term Stability Duration            | Max duration of study sample storage from collection | Dilution Linearity |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|
| M 5.3.1.4                    | Plasma                     | (NNC0113-0000-0217)             | Protein Precipitation<br>LC-MS/MS        | N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)             | nmol/L               | nmol/L       | nmol/L               | 9.9%<br><br>Accuracy: 90.0-100.1% | nmol/L                  | 4.7%<br><br>Accuracy: 96.6-99.1% | nmol/L                | 7.3%<br><br>Accuracy: 90.4-101.4% |                                     |                            |                                         |                                         | at -20 C                                             | x5                 |
| CA12337<br>M 5.3.1.4         | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | Semaglutide (NNC0113-0000-0217) | Plasma Protein Precipitation<br>LC-MS/MS | Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL) | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          |                                   | 9.73 nmol/L             |                                  | 48.6 nmol/L           |                                   | 72 hours                            |                            |                                         |                                         | 792 days at -20 C                                    |                    |
| CA17145<br>M 5.3.1.4         | K <sub>3</sub> EDTA Plasma | Semaglutide (NNC0113-0000-0217) | Plasma Protein Precipitation<br>LC-MS/MS | Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL) | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          |                                   | 9.73 nmol/L             |                                  | 48.6 nmol/L           |                                   |                                     |                            | 7 cycles                                | 1021 days at -20 C<br>351 days at -80 C | 792 days at -20 C                                    |                    |
| CA11388<br>M 5.3.1.4         | Urine                      | Semaglutide (NNC0113-0000-0217) | Protein Precipitation<br>LC-MS/MS        | Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL) | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          | CV%: 3.9%<br><br>Accuracy: 102.7% | 9.73 nmol/L             | CV%: 3.0%<br><br>Accuracy: 99.1% | 48.6 nmol/L           | CV%: 2.9%<br><br>Accuracy: 99.1%  | 24 hours                            |                            | 3 cycles at -20 C and 2 cycles at -80 C | 225 days at -20 C                       | 225 days at -20 C                                    | Dilution x5        |
| CA17145<br>M 5.3.1.4         | Urine                      | Semaglutide (NNC0113-0000-0217) | Protein Precipitation<br>LC-MS/MS        | Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL) | 0.729-60.8 nmol/L    | 0.729 nmol/L | 2.19 nmol/L          |                                   | 9.73 nmol/L             |                                  | 48.6 nmol/L           |                                   |                                     |                            |                                         | 105 days at -80 C                       | 225 days at -20 C                                    |                    |

表 2.7.1.4.4-2 SNAC 及び SNAC 代謝物の測定法のバリデーションの要約

| Validation study ID<br>(location) | Matrix                        | Analyte                     | Extraction Method/<br>Detection Method                        | Internal Standard               | Standard Curve Range | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy              | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy            | QC High Concentration | QC High precision and accuracy            | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)             | Long-term Stability Duration              | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity       |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|
| VAL 76.1<br>M 5.3.3.1             | Na-Citrate<br>Plasma          | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS            | E537<br>(analogue)              | 5.00-5000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%: 9.2%<br><br>Accuracy: 108.7%          | 1800<br>ng/mL           | CV%: 5.5%<br><br>Accuracy: 113.3%           | 3750<br>ng/mL         | CV%: 4.3%<br><br>Accuracy: 99.2%          | 4 hours                                | 70 hours                   | 5 cycles                                           | 295 days<br>at < -10 C                    | 198 days<br>at < -10 C                                  | Dilution<br>x2, x5       |
| AA89946<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363) | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%: 1.8-2.6%<br><br>Accuracy: 99.4-104.1% | 200<br>ng/mL            | CV%: 1.9-3.4%<br><br>Accuracy: 102.7-105.1% | 1600<br>ng/mL         | CV%: 1.7-3.3%<br><br>Accuracy: 94.0-98.0% | 24 hours                               | 88 hours                   | 3 cycles at -20 C and 3 cycles at -80 C            | 5 days at -20 C                           | 496 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5           |
| AA90500<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363) | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                            | 200<br>ng/mL            |                                             | 1600<br>ng/mL         |                                           |                                        |                            |                                                    | 181 days<br>at -20 C                      | 496 days<br>at -20 C                                    |                          |
| CA17145<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363) | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                            | 200<br>ng/mL            |                                             | 1600<br>ng/mL         |                                           |                                        |                            | 7 cycles (6 cycles at -20 C and 1 cycles at -80 C) | 496 days<br>at -20 C and 85 days at -80 C | 496 days<br>at -20 C                                    |                          |
| CA19073<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363) | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br><br>LC-MS/MS            | NNC0113-0000-4196<br>(SIL)      | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%: 1.9-3.0%<br><br>Accuracy: 96.7-99.3%  | 200<br>ng/mL            | CV%: 1.0-2.5%<br><br>Accuracy: 100.0-101.0% | 1600<br>ng/mL         | CV%: 1.0-2.3%<br><br>Accuracy: 96.9-98.8% | 24 hours                               | 217 hours                  |                                                    |                                           | 496 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5, x20, x50 |
| CA19075<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363) | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br><br>(SIL)               | NNC0113-0000-4196<br>(SIL)      | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%: 5.6%<br><br>Accuracy:                 | 200<br>ng/mL            | CV%: 3.6%<br><br>Accuracy: 100.0%           | 1600<br>ng/mL         | CV%: 1.1%<br><br>Accuracy:                |                                        | 172 hours                  |                                                    |                                           | 496 days<br>at -20 C                                    | x5                       |

| Validation study ID<br>(location) | Matrix                        | Analyte                                                     | Extraction Method/<br>Detection Method           | Internal Standard               | Standard Curve Range | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy                    | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy     | QC High Concentration | QC High precision and accuracy                  | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)           | Long-term Stability Duration | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
| VAL 83.0<br>M 5.3.3.1             | Urine                         | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363 – E414)                          | LC-MS/MS<br>Solid Phase Extraction (SPE)         | E537<br>(analogue)              | 5.08-5000<br>ng/mL   | 5.08<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | 98.7%<br>CV%:<br>9.7%<br><br>Accuracy:<br>103.3% | 1880<br>ng/mL           | CV%: 2.4%<br><br>Accuracy:<br>96.3%  | 3750<br>ng/mL         | 97.5%<br>CV%:<br>3.8%<br><br>Accuracy:<br>99.7% | 96 hours                               | 144<br>hours               | 4 cycles                                         |                              | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |
| App. IV<br>M 5.3.3.1              | Urine                         | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363 – E414)                          | LC-MS/MS<br>Solid Phase Extraction (SPE)         | E537<br>(analogue)              | 5.08-5000<br>ng/mL   | 5.08<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                                  | 1880<br>ng/mL           |                                      | 3750<br>ng/mL         |                                                 |                                        |                            |                                                  | 294 days<br>at <-10 C        | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |
| CA11775<br>M 5.3.1.4              | Urine                         | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363)                                 | LC-MS/MS<br>On-line Solid Phase Extraction (SPE) | NNC0113-0000-3341<br>(analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>4.4%<br><br>Accuracy:<br>85.5%           | 200<br>ng/mL            | CV%: 1.8%<br><br>Accuracy:<br>92.2%  | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>3.5%<br><br>Accuracy:<br>87.8%          | 27 hours                               | 134<br>hours               | 4 cycles at<br>-20 C and<br>2 cycles at<br>-80 C | 372 days<br>at -20 C         | 372 days<br>at -20 C                                    | x5                 |
| CA17145<br>M 5.3.1.4              | Urine                         | SNAC<br>(NNC0113-0000-3363)                                 | LC-MS/MS<br>Protein Precipitation                | NNC0113-0000-4196<br>(SIL)      | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                                  | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                                 |                                        |                            |                                                  | 94 days at<br>-80 C          | 372 days<br>at -20 C                                    |                    |
| VAL 76.1<br>M 5.3.3.1             | Na-Citrate<br>Plasma          | SNAC β-oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3706 - E494) | LC-MS/MS<br>Solid Phase Extraction (SPE)         | E537<br>(SNAC analogue)         | 10.0-1000<br>ng/mL   | 10.0<br>ng/mL | 30.0<br>ng/mL        | CV%:<br>6.9%<br><br>Accuracy:<br>106.7%          | 375<br>ng/mL            | CV%: 2.8%<br><br>Accuracy:<br>96.3%  | 750<br>ng/mL          | CV%:<br>4.5%<br><br>Accuracy:<br>97.1%          | 4 hours                                |                            | 5 cycles                                         | 295 days<br>at <-10 C        | 198 days<br>at <-10 C                                   | Dilution<br>x2, x5 |
|                                   | Na-Citrate<br>Plasma          | SNAC β-oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3708 – E506) | LC-MS/MS<br>Solid Phase Extraction (SPE)         | E537<br>(SNAC analogue)         | 10.0-5000<br>ng/mL   | 10.0<br>ng/mL | 30.0<br>ng/mL        | CV%:<br>12.5%<br><br>Accuracy:<br>103.7%         | 1800<br>ng/mL           | CV%: 6.3%<br><br>Accuracy:<br>109.4% | 3750<br>ng/mL         | CV%:<br>6.1%<br><br>Accuracy:<br>105.6%         | 4 hours                                |                            | 5 cycles                                         | 295 days<br>at <-10 C        | 198 days<br>at <-10 C                                   | Dilution<br>x2, x5 |
| CA11772<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC β-oxidised                                             | On-line<br>Solid Phase                           | NNC0113-0000-3341               | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>2.2%                                     | 200<br>ng/mL            | CV%: 1.1%                            | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>3.0%                                    | 24 hours                               | 197<br>hours               | 7 cycles at<br>-20 C and                         | 502 days<br>at -20 C         | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5     |

| Validation study ID<br>(location) | Matrix                        | Analyte                                                  | Extraction Method/<br>Detection Method                    | Internal Standard                       | Standard Curve Range | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy           | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy     | QC High Concentration | QC High precision and accuracy         | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)           | Long-term Stability Duration                         | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity |
|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
|                                   |                               | metabolite<br>(NNC0113-0000-3706)                        | Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS                           | (SNAC<br>analogue)                      |                      |               |                      | Accuracy:<br>100.1%                     |                         | Accuracy:<br>101.2%                  |                       | Accuracy:<br>100.1%                    |                                        |                            | 7 cycles at<br>-80 C                             |                                                      |                                                         |                    |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC β-<br>oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3708) | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>1.8%<br><br>Accuracy:<br>103.1% | 200<br>ng/mL            | CV%: 1.2%<br><br>Accuracy:<br>101.0% | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>2.9%<br><br>Accuracy:<br>97.1% | 24 hours                               | 197<br>hours               | 7 cycles at<br>-20 C and<br>7 cycles at<br>-80 C | 502 days<br>at -20 C                                 | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5     |
| CA17146<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC β-<br>oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3706) | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                         | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                        |                                        |                            |                                                  | 1066 days<br>at -20 C<br>and 108<br>days at<br>-80 C | 840 days<br>at -20 C                                    |                    |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC β-<br>oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3708) | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                         | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                        |                                        |                            |                                                  | 1066 days<br>at -20 C<br>and 108<br>days at<br>-80 C | 840 days<br>at -20 C                                    |                    |
| CA19075<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC β-<br>oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3706) | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS            | NNC0113-0000-4196<br>(SNAC SIL)         | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>5.9%<br><br>Accuracy:<br>96.7%  | 200<br>ng/mL            | CV%: 3.5%<br><br>Accuracy:<br>102.5% | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>2.0%<br><br>Accuracy:<br>95.6% |                                        | 172<br>hours               |                                                  |                                                      | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5     |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC β-<br>oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3708) | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS            | NNC0113-0000-4196<br>(SIL)              | 5.00-2000<br>ng/mL   | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>8.3%<br><br>Accuracy:<br>96.0%  | 200<br>ng/mL            | CV%: 4.4%<br><br>Accuracy:<br>100.0% | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>2.7%<br><br>Accuracy:<br>97.5% |                                        | 172<br>hours               |                                                  |                                                      | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5     |
| VAL 83.0<br>M 5.3.3.1             | Urine                         | SNAC β-<br>oxidised<br>metabolite                        | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)                        | E537<br>(SNAC<br>analogue)              | 10.0-1000<br>ng/mL   | 10.0<br>ng/mL | 30.0<br>ng/mL        | CV%:<br>6.7%                            | 375<br>ng/mL            | CV%: 3.6%<br><br>Accuracy:           | 750<br>ng/mL          | CV%:<br>2.9%                           | 96 hours                               | 144<br>hours               | 4 cycles                                         |                                                      | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |



| Validation study ID<br>(location) | Matrix | Analyte                                               | Extraction Method/<br>Detection Method           | Internal Standard                 | Standard Curve Range | LLOQ       | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy | QC High Concentration | QC High precision and accuracy | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)  | Long-term Stability Duration | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity |
|-----------------------------------|--------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
|                                   |        | (NNC0113-0000-3706 - E494)                            | LC-MS/MS                                         |                                   |                      |            |                      | Accuracy: 94.7%               |                         | 95.7%                            |                       | Accuracy: 98.1%                |                                        |                            |                                         |                              |                                                         |                    |
|                                   |        | SNAC β-oxidised metabolite (NNC0113-0000-3708 – E506) | Solid Phase Extraction (SPE)<br>LC-MS/MS         | E537 (SNAC analogue)              | 10.1-5000 ng/mL      | 10.1 ng/mL | 30.0 ng/mL           | CV%: 7.0%<br>Accuracy: 105.3% | 1880 ng/mL              | CV%: 1.7%<br>Accuracy: 97.3%     | 3750 ng/mL            | CV%: 3.6%<br>Accuracy: 97.6%   | 96 hours                               | 144 hours                  | 4 cycles                                |                              | 197 days at <-10 C                                      |                    |
| App. IV<br>M 5.3.3.1              | Urine  | SNAC β-oxidised metabolite (NNC0113-0000-3706 - E494) | Solid Phase Extraction (SPE)<br>LC-MS/MS         | E537 (SNAC analogue)              | 10.0-1000 ng/mL      | 10.0 ng/mL | 30.0 ng/mL           |                               | 375 ng/mL               |                                  | 750 ng/mL             |                                |                                        |                            |                                         | 294 days at <-10 C           | 197 days at <-10 C                                      |                    |
|                                   |        | SNAC β-oxidised metabolite (NNC0113-0000-3708 – E506) | Solid Phase Extraction (SPE)<br>LC-MS/MS         | E537 (SNAC analogue)              | 10.1-5000 ng/mL      | 10.1 ng/mL | 30.0 ng/mL           |                               | 1880 ng/mL              |                                  | 3750 ng/mL            |                                |                                        |                            |                                         | 294 days at <-10 C           | 197 days at <-10 C                                      |                    |
| CA11775<br>M 5.3.1.4              | Urine  | SNAC β-oxidised metabolite (NNC0113-0000-3706)        | On-line Solid Phase Extraction (SPE)<br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341 (SNAC analogue) | 5.00-2000 ng/mL      | 5.00 ng/mL | 15.0 ng/mL           | CV%: 1.4%<br>Accuracy: 87.6%  | 200 ng/mL               | CV%: 2.8%<br>Accuracy: 91.9%     | 1600 ng/mL            | CV%: 2.8%<br>Accuracy: 92.8%   | 27 hours                               | 134 hours                  | 4 cycles at -20 C and 2 cycles at -80 C | 372 days at -20 C            | 372 days at -20 C                                       | Dilution x5        |
|                                   | Urine  | SNAC β-oxidised metabolite (NNC0113-0000-3708)        | On-line Solid Phase Extraction (SPE)<br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341 (SNAC analogue) | 5.00-2000 ng/mL      | 5.00 ng/mL | 15 ng/mL             | CV%: 5.7%<br>Accuracy: 88.2%  | 200 ng/mL               | CV%: 5.3%<br>Accuracy: 91.5%     | 1600 ng/mL            | CV%: 5.6%<br>Accuracy: 93.3%   | 27 hours                               | 134 hours                  | 4 cycles at -20 C and 2 cycles at -80 C | 372 days at -20 C            | 372 days at -20 C                                       | Dilution x5        |
| CA17146<br>M 5.3.1.4              | Urine  | SNAC β-oxidised                                       | On-line Solid Phase                              | NNC0113-0000-3341                 | 5.00-2000 ng/mL      | 5.00 ng/mL | 15.0 ng/mL           |                               | 200 ng/mL               |                                  | 1600 ng/mL            |                                |                                        |                            | 6 cycles at -20 C and                   | 240 days at -80 C            | 372 days at -20 C                                       | Dilution x5        |

| Validation study ID<br>(location) | Matrix                        | Analyte                                                             | Extraction Method/<br>Detection Method                    | Internal Standard                       | Standard Curve Range    | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy            | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy     | QC High Concentration | QC High precision and accuracy          | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)           | Long-term Stability Duration | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity  |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|
|                                   |                               | metabolite<br>(NNC0113-0000-3706)                                   | Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS                           | (SNAC<br>analogue)                      |                         |               |                      |                                          |                         |                                      |                       |                                         |                                        |                            | 1 cycles at<br>-80 C                             |                              |                                                         |                     |
|                                   | Urine                         | SNAC β-oxidised<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3708)                | On-line<br>Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15<br>ng/mL          |                                          | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                         |                                        |                            | 6 cycles at<br>-20 C and<br>1 cycles at<br>-80 C | 240 days<br>at -80 C         | 372 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5      |
| VAL 76.1<br>M 5.3.3.1             | Na-Citrate<br>Plasma          | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3705 -<br>E1245) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS            | E537<br>(SNAC<br>analogue)              | 25.0-<br>25000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        | CV%:<br>9.6%<br><br>Accuracy:<br>108.0%  | 9400<br>ng/mL           | CV%: 4.5%<br><br>Accuracy:<br>102.0% | 18800<br>ng/mL        | CV%:<br>4.3%<br><br>Accuracy:<br>92.6%  | 4 hours                                |                            | 5 cycles                                         | 295 days<br>at <-10 C        | 198 days<br>at <-10 C                                   |                     |
|                                   | Na-Citrate<br>Plasma          | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3707 -<br>E1246) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS            | E537<br>(SNAC<br>analogue)              | 25.0-<br>25000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        | CV%:<br>11.7%<br><br>Accuracy:<br>106.0% | 9400<br>ng/mL           | CV%: 1.7%<br><br>Accuracy:<br>103.9% | 18800<br>ng/mL        | CV%:<br>3.1%<br><br>Accuracy:<br>96.8%  | 4 hours                                |                            | 5 cycles                                         | 295 days<br>at <-10 C        | 198 days<br>at <-10 C                                   |                     |
|                                   | Na-Citrate<br>Plasma          | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3709 -<br>E1247) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br>LC-MS/MS            | E537<br>(SNAC<br>analogue)              | 25.0-<br>25000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        | CV%:<br>10.9%<br><br>Accuracy:<br>112.8% | 9400<br>ng/mL           | CV%: 2.2%<br><br>Accuracy:<br>106.4% | 18800<br>ng/mL        | CV%:<br>2.6%<br><br>Accuracy:<br>101.6% | 4 hours                                |                            | 5 cycles                                         | 295 days<br>at <-10 C        | 198 days<br>at <-10 C                                   |                     |
| CA11771<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3705)            | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS            | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>4.2%<br><br>Accuracy:<br>100.5%  | 200<br>ng/mL            | CV%: 1.8%<br><br>Accuracy:<br>100.1% | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>4.6%<br><br>Accuracy:<br>99.8%  | 29 hours                               | 108<br>hours               | 3 cycles at<br>-20 C and<br>2 cycles at<br>-80 C | 455 days<br>at -20 C         | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5, x20 |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>glucuronide                                                 | Plasma<br>Protein                                         | NNC0113-0000-3341                       | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>2.6%                             | 200<br>ng/mL            | CV%: 2.5%                            | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>5.5%                            | 29 hours                               | 108<br>hours               | 3 cycles at<br>-20 C and                         | 455 days<br>at -20 C         | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5, x20 |

| Validation study ID<br>(location) | Matrix                        | Analyte                                                             | Extraction Method/<br>Detection Method             | Internal Standard                       | Standard Curve Range    | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy           | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy     | QC High Concentration | QC High precision and accuracy         | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)           | Long-term Stability Duration                | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity  |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|
|                                   |                               | metabolite<br>(NNC0113-0000-3707)                                   | Precipitation<br>LC-MS/MS                          | (SNAC<br>analogue)                      |                         |               |                      | Accuracy:<br>92.8%                      |                         | Accuracy:<br>95.2%                   |                       | Accuracy:<br>100.9%                    |                                        |                            | 2 cycles at<br>-80 C                             |                                             |                                                         |                     |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3709)            | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS     | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        | CV%:<br>4.3%<br><br>Accuracy:<br>103.7% | 200<br>ng/mL            | CV%: 3.8%<br><br>Accuracy:<br>104.1% | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>4.5%<br><br>Accuracy:<br>98.7% | 29 hours                               | 108<br>hours               | 3 cycles at<br>-20 C and<br>2 cycles at<br>-80 C | 455 days<br>at -20 C                        | 840 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5, x20 |
| CA17147<br>M 5.3.1.4              | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3705)            | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS     | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                         | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                        |                                        |                            | 7 cycles at<br>-20 C (1<br>cycle at -<br>80 C)   | 993 days<br>at -20 C<br>97 days at<br>-80 C | 840 days<br>at -20 C                                    |                     |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3707)            | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS     | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                         | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                        |                                        |                            | 7 cycles at<br>-20 C (1<br>cycle at -<br>80 C)   | 993 days<br>at -20 C<br>97 days at<br>-80 C | 840 days<br>at -20 C                                    |                     |
|                                   | K <sub>3</sub> EDTA<br>Plasma | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3709)            | Plasma<br>Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS     | NNC0113-0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 5.00-2000<br>ng/mL      | 5.00<br>ng/mL | 15.0<br>ng/mL        |                                         | 200<br>ng/mL            |                                      | 1600<br>ng/mL         |                                        |                                        |                            | 7 cycles at<br>-20 C (1<br>cycle at -<br>80 C)   | 993 days<br>at -20 C<br>97 days at<br>-80 C | 840 days<br>at -20 C                                    |                     |
| VAL 83.0<br>M 5.3.3.1             | Urine                         | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3705 -<br>E1245) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | E537<br>(SNAC<br>analogue)              | 25.0-<br>20000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        | CV%:<br>6.1%<br><br>Accuracy:<br>105.3% | 7500<br>ng/mL           | CV%: 1.9%<br><br>Accuracy:<br>101.1% | 15000<br>ng/mL        | CV%:<br>1.9%<br><br>Accuracy:<br>98.0% | 96 hours                               | 144<br>hours               | 4 cycles                                         |                                             | 197 days<br>at <-10 C                                   |                     |
|                                   | Urine                         | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-0000-3707 -<br>E1246) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | E537<br>(SNAC<br>analogue)              | 25.0-<br>20000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        | CV%:<br>2.8%<br><br>Accuracy:<br>108.5% | 7500<br>ng/mL           | CV%: 3.0%<br><br>Accuracy:<br>98.1%  | 15000<br>ng/mL        | CV%:<br>2.9%<br><br>Accuracy:<br>94.0% | 96 hours                               | 144<br>hours               | 4 cycles                                         |                                             | 197 days<br>at <-10 C                                   |                     |

| Validation study ID<br>(location) | Matrix | Analyte                                                                 | Extraction Method/<br>Detection Method             | Internal Standard                           | Standard Curve Range    | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy           | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy    | QC High Concentration | QC High precision and accuracy          | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)           | Long-term Stability Duration | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity |
|-----------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
|                                   | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3709 -<br>E1247) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | E537<br>(SNAC<br>analogue)                  | 50.0-<br>20000<br>ng/mL | 50.0<br>ng/mL | 150<br>ng/mL         | CV%:<br>9.0%<br><br>Accuracy:<br>103.3% | 7500<br>ng/mL           | CV%: 4.0%<br><br>Accuracy:<br>97.9% | 15000<br>ng/mL        | CV%:<br>2.8%<br><br>Accuracy:<br>98.7%  | 96 hours                               | 144<br>hours               | 4 cycles                                         |                              | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |
| App. IV<br>M 5.3.3.1              | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3705 -<br>E1245) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | E537<br>(SNAC<br>analogue)                  | 25.0-<br>20000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        |                                         | 7500<br>ng/mL           |                                     | 15000<br>ng/mL        |                                         |                                        |                            |                                                  | 294 days<br>at <-10 C        | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |
|                                   | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3707 -<br>E1246) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | E537<br>(SNAC<br>analogue)                  | 25.0-<br>20000<br>ng/mL | 25.0<br>ng/mL | 75.0<br>ng/mL        |                                         | 7500<br>ng/mL           |                                     | 15000<br>ng/mL        |                                         |                                        |                            |                                                  | 294 days<br>at <-10 C        | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |
|                                   | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3709 -<br>E1247) | Solid Phase<br>Extraction<br>(SPE)<br><br>LC-MS/MS | E537<br>(SNAC<br>analogue)                  | 50.0-<br>20000<br>ng/mL | 50.0<br>ng/mL | 150<br>ng/mL         |                                         | 7500<br>ng/mL           |                                     | 15000<br>ng/mL        |                                         |                                        |                            |                                                  | 294 days<br>at <-10 C        | 197 days<br>at <-10 C                                   |                    |
| CA11774<br>M 5.3.1.4              | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3705)            | Protein<br>Precipitation<br><br>LC-MS/MS           | NNC0113-<br>0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 10.0-2000<br>ng/mL      | 10.0<br>ng/mL | 30.0<br>ng/mL        | CV%:<br>4.3%<br><br>Accuracy:<br>99.9%  | 200<br>ng/mL            | CV%: 2.8%<br><br>Accuracy:<br>97.8% | 1600<br>ng/mL         | CV%:<br>3.0%<br><br>Accuracy:<br>100.7% | 27 hours                               | 130<br>hours               | 4 cycles at<br>-20 C and<br>2 cycles at<br>-80 C | 495 days<br>at -20 C         | 412 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5     |
|                                   | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3707)            | Protein<br>Precipitation<br><br>LC-MS/MS           | NNC0113-<br>0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 30.0-6000<br>ng/mL      | 30.0<br>ng/mL | 90.0<br>ng/mL        | CV%:<br>1.0%<br><br>Accuracy:<br>102.1% | 600<br>ng/mL            | CV%: 3.1%<br><br>Accuracy:<br>97.5% | 4800<br>ng/mL         | CV%:<br>3.4%<br><br>Accuracy:<br>98.3%  | 27 hours                               | 130<br>hours               | 4 cycles at<br>-20 C and<br>2 cycles at<br>-80 C | 495 days<br>at -20 C         | 412 days<br>at -20 C                                    | Dilution<br>x5     |
|                                   | Urine  | SNAC                                                                    | Protein                                            | NNC0113-                                    | 50.0-                   | 50.0          | 150                  | CV%:                                    | 1000                    | CV%: 1.4%                           | 8000                  | CV%:                                    | 27 hours                               | 130                        | 4 cycles at                                      | 495 days                     | 412 days                                                | Dilution           |

| Validation study ID<br>(location) | Matrix | Analyte                                                      | Extraction Method/<br>Detection Method | Internal Standard                           | Standard Curve Range    | LLOQ          | QC Low Concentration | QC Low precision and accuracy   | QC Medium Concentration | QC Medium precision and accuracy | QC High Concentration | QC High precision and accuracy | Room Temperature Stability<br>Duration | Processed Sample Stability | Freeze/Thaw Stability<br>(# of cycles)                     | Long-term Stability Duration | Max duration of study sample<br>storage from collection | Dilution Linearity |
|-----------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
|                                   |        | glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3709)         | Precipitation<br>LC-MS/MS              | 0000-3341<br>(SNAC<br>analogue)             | 10000<br>ng/mL          | ng/mL         | ng/mL                | 3.8%<br><br>Accuracy:<br>102.9% | ng/mL                   | Accuracy:<br>98.0%               | ng/mL                 | 4.1%<br><br>Accuracy:<br>98.5% |                                        | hours                      | -20 C and<br>2 cycles at<br>-80 C                          | at -20 C                     | at -20 C                                                | x5                 |
| CA17147<br>M 5.3.1.4              | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3705) | Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS   | NNC0113-<br>0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 10.0-2000<br>ng/mL      | 10.0<br>ng/mL | 30.0<br>ng/mL        |                                 | 200<br>ng/mL            |                                  | 1600<br>ng/mL         |                                |                                        |                            | 5, 7 and<br>10 cycles<br>at -20 C<br>(1 cycle at<br>-80 C) | 241 days<br>at -80 C         | 412 days<br>at -20 C                                    |                    |
|                                   | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3707) | Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS   | NNC0113-<br>0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 30.0-6000<br>ng/mL      | 30.0<br>ng/mL | 90.0<br>ng/mL        |                                 | 600<br>ng/mL            |                                  | 4800<br>ng/mL         |                                |                                        |                            | 5, 7 and<br>10 cycles<br>at -20 C<br>(1 cycle at<br>-80 C) | 241 days<br>at -80 C         | 412 days<br>at -20 C                                    |                    |
|                                   | Urine  | SNAC<br>glucuronide<br>metabolite<br>(NNC0113-<br>0000-3709) | Protein<br>Precipitation<br>LC-MS/MS   | NNC0113-<br>0000-3341<br>(SNAC<br>analogue) | 50.0-<br>10000<br>ng/mL | 50.0<br>ng/mL | 150<br>ng/mL         |                                 | 1000<br>ng/mL           |                                  | 8000<br>ng/mL         |                                |                                        |                            | 5, 7 and<br>10 cycles<br>at -20 C<br>(1 cycle at<br>-80 C) | 241 days<br>at -80 C         | 412 days<br>at -20 C                                    |                    |

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 2.7.2 臨床薬理試験

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                                                                | ページ |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| 目次 .....                                                       | 2   |
| 図目次 .....                                                      | 6   |
| 表目次 .....                                                      | 8   |
| 略語及び定義一覧 .....                                                 | 10  |
| 2.7.2.1 背景及び概観 .....                                           | 12  |
| 2.7.2.1.1 背景 .....                                             | 12  |
| 2.7.2.1.2 臨床薬理開発プログラムの概観 .....                                 | 12  |
| 2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観 .....               | 15  |
| 2.7.2.1.4 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴 .....                             | 17  |
| 2.7.2.1.4.1 試験デザイン及び試験対象集団 .....                               | 17  |
| 2.7.2.1.4.1.1 薬物動態を検討した試験 .....                                | 17  |
| 2.7.2.1.4.1.2 特別な集団を対象として薬物動態を検討した試験 .....                     | 20  |
| 2.7.2.1.4.1.3 薬物相互作用を検討した試験 .....                              | 20  |
| 2.7.2.1.4.1.4 薬力学的作用を検討した試験 .....                              | 22  |
| 2.7.2.1.4.1.5 特別な試験 .....                                      | 22  |
| 2.7.2.1.4.1.6 臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルに用いた試験 .....                | 23  |
| 2.7.2.1.4.1.7 第 3a 相試験データに基づく母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析に用いた試験 ..... | 24  |
| 2.7.2.1.4.2 経口セマグルチドの投与 .....                                  | 25  |
| 2.7.2.1.4.2.1 用量及び投与条件 .....                                   | 25  |
| 2.7.2.1.4.2.2 10 日間投与の根拠 .....                                 | 26  |
| 2.7.2.2 個々の試験結果の要約 .....                                       | 28  |
| 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....                                 | 29  |
| 2.7.2.3.1 薬物動態 .....                                           | 29  |
| 2.7.2.3.1.1 セマグルチドの薬物動態特性を検討した試験 .....                         | 29  |
| 2.7.2.3.1.2 方法 .....                                           | 29  |
| 2.7.2.3.1.2.1 バイオアナリシス .....                                   | 29  |
| 2.7.2.3.1.2.2 薬物動態及び薬物シンチグラフィーエンドポイントの計算 .....                 | 30  |
| 2.7.2.3.1.2.3 薬物動態及び薬物シンチグラフィーエンドポイントの統計解析 .....               | 31  |
| 2.7.2.3.1.2.4 母集団薬物動態解析 .....                                  | 34  |
| 2.7.2.3.1.3 吸収及び血漿中薬物濃度 .....                                  | 36  |
| 2.7.2.3.1.3.1 概観 .....                                         | 36  |

|               |                                   |    |
|---------------|-----------------------------------|----|
| 2.7.2.3.1.3.2 | 経口セマグルチドの吸収機序 .....               | 36 |
| 2.7.2.3.1.3.3 | 反復投与後の薬物動態 .....                  | 37 |
| 2.7.2.3.1.3.4 | 単回投与後の薬物動態 .....                  | 41 |
| 2.7.2.3.1.3.5 | 変動 .....                          | 42 |
| 2.7.2.3.1.3.6 | 投与期間の影響の評価 .....                  | 45 |
| 2.7.2.3.1.3.7 | 用量比例性の評価 .....                    | 47 |
| 2.7.2.3.1.4   | 投与条件 .....                        | 48 |
| 2.7.2.3.1.4.1 | 概観 .....                          | 48 |
| 2.7.2.3.1.4.2 | 食事の影響 .....                       | 49 |
| 2.7.2.3.1.4.3 | 投与時の飲水量 .....                     | 52 |
| 2.7.2.3.1.4.4 | 他の経口薬との併用投与 .....                 | 53 |
| 2.7.2.3.1.5   | 分布 .....                          | 54 |
| 2.7.2.3.1.6   | 代謝及び消失 .....                      | 55 |
| 2.7.2.3.1.6.1 | 代謝及び排泄 .....                      | 55 |
| 2.7.2.3.1.6.2 | 消失 .....                          | 56 |
| 2.7.2.3.1.7   | 内因性要因 .....                       | 57 |
| 2.7.2.3.1.7.1 | 概観 .....                          | 57 |
| 2.7.2.3.1.7.2 | 性別 .....                          | 58 |
| 2.7.2.3.1.7.3 | 年齢 .....                          | 60 |
| 2.7.2.3.1.7.4 | 体重 .....                          | 60 |
| 2.7.2.3.1.7.5 | 腎機能障害 .....                       | 61 |
| 2.7.2.3.1.7.6 | 肝機能障害 .....                       | 65 |
| 2.7.2.3.1.7.7 | 上部消化管疾患 .....                     | 66 |
| 2.7.2.3.1.7.8 | 日本人被験者、人種及び民族 .....               | 69 |
| 2.7.2.3.1.8   | 外因性要因 .....                       | 71 |
| 2.7.2.3.1.8.1 | 薬物相互作用の概観 .....                   | 71 |
| 2.7.2.3.1.8.2 | 薬物相互作用 - 相互作用薬としての経口セマグルチド .....  | 72 |
| 2.7.2.3.1.8.3 | 薬物相互作用 - 被相互作用薬としての経口セマグルチド ..... | 79 |
| 2.7.2.3.2     | 薬力学的作用 .....                      | 81 |
| 2.7.2.3.2.1   | セマグルチドの薬力学的作用特性の評価のための試験 .....    | 81 |
| 2.7.2.3.2.2   | 評価方法 .....                        | 83 |
| 2.7.2.3.2.3   | グルコース代謝 .....                     | 83 |
| 2.7.2.3.2.3.1 | 概観 .....                          | 83 |
| 2.7.2.3.2.3.2 | グルコース反応 .....                     | 85 |



|               |                                        |     |
|---------------|----------------------------------------|-----|
| 2.7.2.3.2.3.3 | インスリン反応 .....                          | 87  |
| 2.7.2.3.2.3.4 | グルカゴン反応 .....                          | 92  |
| 2.7.2.3.2.3.5 | 低血糖時の拮抗反応 .....                        | 94  |
| 2.7.2.3.2.4   | 胃内容排出 .....                            | 97  |
| 2.7.2.3.2.5   | エネルギーバランス及び食欲 .....                    | 99  |
| 2.7.2.3.2.5.1 | 概観 .....                               | 99  |
| 2.7.2.3.2.5.2 | 体重及び身体組成 .....                         | 99  |
| 2.7.2.3.2.5.3 | エネルギー摂取量 .....                         | 99  |
| 2.7.2.3.2.5.4 | エネルギー消費量 .....                         | 100 |
| 2.7.2.3.2.5.5 | 食欲に関する主観的スコア .....                     | 101 |
| 2.7.2.3.2.5.6 | 食行動のコントロール、食物渴望及び食物の嗜好 .....           | 103 |
| 2.7.2.3.2.6   | 脂質代謝 .....                             | 104 |
| 2.7.2.3.2.7   | 日本人被験者及びコーカシアン被験者における薬力学的作用 .....      | 105 |
| 2.7.2.3.3     | 曝露量-反応関係の評価 .....                      | 106 |
| 2.7.2.3.3.1   | 曝露量-反応関係の評価方法 .....                    | 107 |
| 2.7.2.3.3.2   | HbA1c に対するセマグルチド曝露量の影響 .....           | 107 |
| 2.7.2.3.3.3   | 体重に対するセマグルチド曝露量の影響 .....               | 110 |
| 2.7.2.3.3.4   | 悪心及び嘔吐に対するセマグルチド曝露量の影響 .....           | 111 |
| 2.7.2.3.4     | 経口投与と皮下投与の比較－セマグルチドの曝露及び曝露量-反応関係 ..... | 113 |
| 2.7.2.3.5     | 用法・用量に関する検討 .....                      | 115 |
| 2.7.2.3.5.1   | 推奨される投与条件 .....                        | 115 |
| 2.7.2.3.5.2   | 投与を忘れた場合及び予定される投与方法からの逸脱 .....         | 115 |
| 2.7.2.3.5.3   | 日本で予定している臨床用量 .....                    | 116 |
| 2.7.2.4       | 特別な試験 .....                            | 118 |
| 2.7.2.4.1     | QTc による心室再分極の評価 .....                  | 118 |
| 2.7.2.4.1.1   | QTc パラメータ .....                        | 118 |
| 2.7.2.4.1.2   | QTc パラメータの統計解析 .....                   | 118 |
| 2.7.2.4.1.3   | QTc の結果 .....                          | 119 |
| 2.7.2.4.1.4   | 経口セマグルチドの QTc 評価に対する曝露量の適切性 .....      | 122 |
| 2.7.2.4.2     | 免疫原性 .....                             | 123 |
| 2.7.2.5       | 付録 .....                               | 124 |
| 参考文献          | .....                                  | 125 |

2.7.2.5 付録

- 2.7.2.5.1 個々の臨床薬理試験の叙述
- 2.7.2.5.2 SNAC の臨床薬理データの要約
- 2.7.2.5.3 臨床薬理試験におけるセマグルチドの薬物動態エンドポイント
- 2.7.2.5.4 追加の薬物動態に関する解析
- 2.7.2.5.5 薬力学的作用パラメータに関する手法

## 図目次

|              | ページ                                                                                            |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 図 2.7.2.1-1  | 臨床試験の概観 ..... 13                                                                               |
| 図 2.7.2.3-1  | 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 ..... 38                     |
| 図 2.7.2.3-2  | 定常状態におけるセマグルチドの曝露量 (4279 試験) ..... 39                                                          |
| 図 2.7.2.3-3  | 変動：経口セマグルチド単回投与後及び 10 日間投与後の個々の薬物動態プロファイル (3794 試験) ..... 43                                   |
| 図 2.7.2.3-4  | 第 3a 相試験におけるセマグルチド濃度 ..... 45                                                                  |
| 図 2.7.2.3-5  | 第 3a 相試験におけるセマグルチド濃度の推移 ..... 46                                                               |
| 図 2.7.2.3-6  | 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態モデルにおける用量依存性 ..... 47                                                   |
| 図 2.7.2.3-7  | 投与条件：投与後絶食時間（投与時の飲水量で層別）に対するバイオアベイラビリティ ..... 49                                               |
| 図 2.7.2.3-8  | 摂食状態での投与：セマグルチドの曝露量一個々のプロファイル (4154 試験) ..... 50                                               |
| 図 2.7.2.3-9  | 投与後の絶食時間：8 通りの投与条件におけるセマグルチド濃度プロファイル (3794 試験) ..... 51                                        |
| 図 2.7.2.3-10 | 投与後の絶食時間：セマグルチド曝露量 (3794 試験) ..... 52                                                          |
| 図 2.7.2.3-11 | 投与時の飲水量：セマグルチドの曝露量 (3957 試験) ..... 53                                                          |
| 図 2.7.2.3-12 | プラセボ 5 錠との同時投与：セマグルチドの曝露量 (4279 試験) ..... 54                                                   |
| 図 2.7.2.3-13 | ヒトの血漿中 (P) 及び尿中 (U) で同定されたセマグルチド及びセマグルチド代謝物 ..... 56                                           |
| 図 2.7.2.3-14 | 内因性要因：経口セマグルチド投与後の曝露量に対する共変量の影響 - forest plot - 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析 ..... 58             |
| 図 2.7.2.3-15 | 男性被験者及び女性被験者におけるセマグルチドの $C_{avg}$ (推定値) - 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析 ..... 59                   |
| 図 2.7.2.3-16 | 日本人、アジア人 (非日本人) 及び非アジア人におけるセマグルチドの $C_{avg}$ (推定値) と体重の関係 - 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析 ..... 60 |
| 図 2.7.2.3-17 | 腎機能障害：セマグルチドの曝露量 (4079 試験) ..... 62                                                            |
| 図 2.7.2.3-18 | 腎機能障害：AUC <sub>0-24h</sub> と CL <sub>CR</sub> - scatter plot (4079 試験) ..... 64                |
| 図 2.7.2.3-19 | 肝機能障害：セマグルチドの曝露量 (4082 試験) ..... 65                                                            |
| 図 2.7.2.3-20 | 上部消化管疾患：セマグルチドの曝露量 (4267 試験) ..... 67                                                          |
| 図 2.7.2.3-21 | 日本人被験者及びコーカシアン被験者：セマグルチドの曝露量 (4140 試験) ..... 70                                                |
| 図 2.7.2.3-22 | 薬物相互作用：リシノプリル、S-ワルファリン、メトホルミン及びジゴキシンの経口セマグルチド非併用／併用下の濃度の推移 (4065 試験及び 4145 試験) ..... 75        |

|              |                                                                                                                              |     |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 図 2.7.2.3-23 | 薬物相互作用：エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシシン（総 T4）の経口セマグルチド併用/非併用下の濃度の推移（4249 試験、4250 試験及び 4279 試験）                 | 76  |
| 図 2.7.2.3-24 | 薬物相互作用：併用した経口薬に対する経口セマグルチドの影響 - forest plot                                                                                  | 78  |
| 図 2.7.2.3-25 | 薬物相互作用：オメプラゾール併用又は非併用下のセマグルチド濃度の推移（4141 試験）                                                                                  | 80  |
| 図 2.7.2.3-26 | 2 型糖尿病患者におけるベースライン及びセマグルチド 1.0 mg/プラセボの 12 週間投与後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度の 24 時間プロファイル〔朝食、昼食及び夕食（高タンパク食）を含む〕（NN9535-3635） | 84  |
| 図 2.7.2.3-27 | 2 型糖尿病患者における空腹時血漿中グルコース濃度（mmol/L）－経口セマグルチド 40 mg まで－3991 試験                                                                  | 85  |
| 図 2.7.2.3-28 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT 実施時のインスリン濃度（左）及び ISR（右）（NN9535-3635）                                                             | 89  |
| 図 2.7.2.3-29 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週のアルギニン負荷試験時のインスリン濃度（左）及び ISR（右）（NN9535-3635）                                                             | 91  |
| 図 2.7.2.3-30 | 2 型糖尿病患者及び健康被験者における投与後 12 週の段階的グルコース注入試験でのグルコース濃度とインスリン濃度（左）及びインスリン分泌速度（右）の関係（NN9535-3635）                                   | 92  |
| 図 2.7.2.3-31 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでのグルカゴン濃度（左）及び C-ペプチド濃度（右）（NN9535-3684）                                                       | 95  |
| 図 2.7.2.3-32 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプ試験でのアドレナリン濃度（左上）、ノルアドレナリン濃度（右上）、コルチゾール濃度（左下）及び成長ホルモン濃度（右下）（NN9535-3684）                       | 96  |
| 図 2.7.2.3-33 | 胃内容排出－投与後 12 週における肥満被験者のパラセタモール（アセトアミノフェン）濃度の推移（NN9535-3685）                                                                 | 98  |
| 図 2.7.2.3-34 | 肥満被験者における投与後 12 週の自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響 - forest plot（NN9535-3685）                                                 | 100 |
| 図 2.7.2.3-35 | 肥満被験者における投与後 12 週の空腹感、満腹感、飽満感及び予想食事摂取量の視覚的アナログスケールのプロファイル（NN9535-3685）                                                       | 102 |
| 図 2.7.2.3-36 | 肥満被験者における投与後 12 週の食行動のコントロールに関する質問項目（CoEQ）に対するセマグルチドの影響 - forest plot -（NN9535-3685）                                         | 104 |
| 図 2.7.2.3-37 | 日本人被験者及びコーカシアン被験者：体重（4140 試験）                                                                                                | 106 |
| 図 2.7.2.3-38 | 26 週の HbA1c の変化量とセマグルチド曝露量の関係                                                                                                | 109 |
| 図 2.7.2.3-39 | 26 週の体重の変化とセマグルチド曝露量の関係                                                                                                      | 111 |

|              |                                                                                               |     |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 図 2.7.2.3-40 | 26 週の投与期間に悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合と曝露量の関係.....                                                       | 112 |
| 図 2.7.2.3-41 | 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<br>の第 3a 相試験の比較 (モデリング) .....                       | 113 |
| 図 2.7.2.3-42 | HbA1c に関する曝露量-反応関係 - 経口投与と皮下投与の比較 (モデリング) .....                                               | 114 |
| 図 2.7.2.3-43 | 投与忘れ又は二重投与 - 経口セマグルチド 14 mg 投与後の定常状態におけるセマ<br>グルチドの薬物動態プロファイルのシミュレーション .....                  | 116 |
| 図 2.7.2.4-1  | QTcI-ベースラインで調整した治療間差 (皮下注射セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg<br>及び 1.5 mg vs プラセボ) の推定値 (NN9535-3652) ..... | 120 |
| 図 2.7.2.4-2  | QTcI と血漿中セマグルチド濃度 - 散布図 - NN9535-3652 試験 .....                                                | 121 |
| 図 2.7.2.4-3  | セマグルチドの曝露量 - 第 3a 相試験の経口セマグルチド vs. QTc 試験の皮下注射<br>セマグルチド (モデリング) .....                        | 122 |

## 表目次

|             | ページ                                                                                             |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 表 2.7.2.1-1 | ヒト生体試料を用いたセマグルチドの <i>in vitro</i> 試験の概観.....15                                                  |
| 表 2.7.2.1-2 | 薬物動態を検討した試験の要約 .....19                                                                          |
| 表 2.7.2.1-3 | 特別な集団を対象とした薬物動態を検討した試験の要約.....20                                                                |
| 表 2.7.2.1-4 | 薬物相互作用を検討した試験の要約 .....21                                                                        |
| 表 2.7.2.1-5 | 薬力学的作用を検討した試験の要約 .....22                                                                        |
| 表 2.7.2.1-6 | 心室再分極を検討した試験の要約 .....23                                                                         |
| 表 2.7.2.1-7 | 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析に用いた試験の要約 .....24                                                          |
| 表 2.7.2.1-8 | 経口セマグルチドの臨床薬理試験に用いた用量及び投与条件.....26                                                              |
| 表 2.7.2.3-1 | 経口投与後のセマグルチドの薬物動態特性の評価に用いた臨床薬理試験.....29                                                         |
| 表 2.7.2.3-2 | 定常状態におけるセマグルチドの薬物動態パラメータ .....41                                                                |
| 表 2.7.2.3-3 | セマグルチドの単回投与後の薬物動態パラメータ（3957 試験） .....42                                                         |
| 表 2.7.2.3-4 | 定常状態におけるセマグルチドの曝露量（AUC <sub>0-24h</sub> 及び C <sub>max</sub> ）の変動（3991 試験<br>及び 4140 試験） .....43 |
| 表 2.7.2.3-5 | 腎機能障害：セマグルチド曝露量の比（4079 試験） .....63                                                              |
| 表 2.7.2.3-6 | 肝機能障害：セマグルチド曝露量の比（4082 試験） .....66                                                              |
| 表 2.7.2.3-7 | 上部消化管疾患：セマグルチド曝露量の比（4267 試験） .....68                                                            |
| 表 2.7.2.3-8 | 薬物相互作用：被相互作用薬の選択理由 - 経口セマグルチドを相互作用薬とした<br>試験 .....73                                            |

|              |                                                                                                                            |     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.2.3-9  | 薬物相互作用：経口セマグルチドの影響 - 被相互作用薬の曝露量の治療間の比<br>(4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験及び 4279 試験) .....                                 | 77  |
| 表 2.7.2.3-10 | 薬物相互作用：相互作用薬の選択理由 (4141 試験) .....                                                                                          | 79  |
| 表 2.7.2.3-11 | 薬物相互作用：オメプラゾールの影響 - セマグルチド曝露量の治療間の比 (4141<br>試験) .....                                                                     | 81  |
| 表 2.7.2.3-12 | 薬力学的作用パラメータを評価した臨床薬理試験 .....                                                                                               | 82  |
| 表 2.7.2.3-13 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルコースパ<br>ラメータに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635) .....                                       | 87  |
| 表 2.7.2.3-14 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後インスリンパ<br>ラメータに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635) .....                                       | 88  |
| 表 2.7.2.3-15 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT でのインスリン濃度及び ISR に対す<br>るセマグルチドの影響 (NN9535-3635) .....                                          | 90  |
| 表 2.7.2.3-16 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルカゴンパ<br>ラメータに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635) .....                                       | 93  |
| 表 2.7.2.3-17 | 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グ<br>ルコース注入試験でのグルカゴンに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635) .....                            | 94  |
| 表 2.7.2.3-18 | 胃内容排出に対するセマグルチドの影響 - 投与後 12 週における肥満被験者のパラ<br>セタモール (アセトアミノフェン) 濃度プロファイルから得た AUC 及び C <sub>max</sub><br>(NN9535-3685) ..... | 98  |
| 表 2.7.2.3-19 | HbA1c、体重減少、悪心及び嘔吐に関する用量別の曝露量-反応関係の推定 .....                                                                                 | 117 |

## 略語及び定義一覧

|                  |                                                                               |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| AACE             | American Association of Clinical Endocrinologists (米国臨床内分泌学会)                 |
| ADA              | American Diabetes Association (米国糖尿病学会)                                       |
| AME              | absorption, metabolism and excretion (吸収、代謝及び排泄)                              |
| ApoB48           | apolipoprotein B48 (アポリポタンパク B48)                                             |
| AUC              | area under the concentration-time curve (濃度－時間曲線下面積)                          |
| BCRP             | breast cancer resistance protein (乳癌耐性タンパク質)                                  |
| BCS              | biopharmaceutical classification system (生物薬剤学分類システム)                         |
| BMI              | body mass index [体容量指数：体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> ]                            |
| BSA              | body surface area (体表面積)                                                      |
| C <sub>avg</sub> | 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)                                                    |
| CL/F             | apparent total plasma clearance of drug (見かけの総クリアランス)                         |
| CLcr             | creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)                                           |
| C <sub>max</sub> | maximum concentration (最高血中濃度)                                                |
| CoEQ             | Control of Eating Questionnaire                                               |
| CV%              | coefficient of variation (変動係数%)                                              |
| CYP              | cytochrome P450 (チトクロム P450)                                                  |
| eGFR             | estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)                               |
| EMA              | European Medicines Agency (欧州医薬品庁)                                            |
| EOT              | end-of-text                                                                   |
| FAS              | full analysis set (最大の解析対象集団)                                                 |
| FDA              | US Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)                                    |
| FFA              | free fatty acid (遊離脂肪酸)                                                       |
| GERD             | gastroesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)                                    |
| GIR              | glucose infusion rate (グルコース注入速度)                                             |
| GLP-1            | glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)                                        |
| HOMA-IR          | homeostatic model assessment of insulin resistance                            |
| HSS              | hypoglycaemic symptoms score (低血糖症状スコア)                                       |
| IC <sub>50</sub> | half maximal inhibitory concentration (50%阻害濃度)                               |
| INR              | international normalised ratio (国際標準比)                                        |
| ISR              | insulin secretion rate (インスリン分泌速度)                                            |
| IVGTT            | intravenous glucose tolerance test (静脈内ブドウ糖負荷試験)                              |
| LC-MS/MS         | liquid chromatography with tandem mass spectrometry (液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析)    |
| LFPT             | Leeds Food Preference Task                                                    |
| LLOQ             | lower limit of quantification (定量下限)                                          |
| LOCI             | luminescence oxygen channelling immunoassay (蛍光酸素チャネルリング免疫測定法)                |

|                    |                                                                                       |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| MMRM               | mixed effect model repeat measurement (繰り返し測定に対する混合モデル)                               |
| NEP                | neutral endopeptidase (中性エンドペプチダーゼ)                                                   |
| OAS                | Overall appetite suppression score (総合的な食欲スコア)                                        |
| OAT                | organic anion transporter (有機アニオントランスポーター)                                            |
| OATP               | organic anion transporter polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)                                |
| OCT                | organic cation transporter (有機カチオントランスポーター)                                           |
| P                  | Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment, PIONEER (経口セマグルチド第 3a 相臨床試験プログラムの名称) |
| QTc                | corrected QT interval (補正した QT 間隔)                                                    |
| QTcB               | Bazett heart rate corrected QT interval (Bazett 法で補正した QT 間隔)                         |
| QTcF               | Fridericia heart rate corrected QT interval (Fridericia 法で補正した QT 間隔)                 |
| QTcI               | individual heart rate corrected QT interval (心拍数で個別に補正した QT 間隔)                       |
| QTcL               | Linear regression heart rate corrected QT interval (線形回帰補正した QT 間隔)                   |
| R <sub>acc</sub>   | accumulation ratio (累積率)                                                              |
| R <sub>theor</sub> | theoretical accumulation index (理論上の累積率)                                              |
| RMR                | resting metabolic rate (安静時代謝率)                                                       |
| RQ                 | respiratory quotient (呼吸商)                                                            |
| SNAC               | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (サルカプロザートナトリウム)                       |
| t <sub>½</sub>     | terminal half-life (終末相の消失半減期)                                                        |
| t <sub>max</sub>   | time to maximum observed concentration (最高血中濃度到達時間)                                   |
| T4                 | thyroxine (チロキシン)                                                                     |
| TG                 | triglyceride (トリグリセリド)                                                                |
| V                  | volume of distribution (分布容積)                                                         |
| VLDL               | very low density lipoprotein (超低密度リポタンパク)                                             |



## 2.7.2.1 背景及び概観

### 2.7.2.1.1 背景

経口投与が可能な初のグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬の開発を目的として、経口投与用のセマグルチドの製剤（以降、経口セマグルチド）の臨床開発プログラム（NN9924）が開始された。経口セマグルチドは、利便性の高い経口投与のペプチド系薬剤による、より多くの2型糖尿病患者における長期的な血糖コントロールの最適化を目指して開発された。1日1回投与の経口セマグルチドには、1錠中に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）が含まれている。

SNACは新規の添加剤であり、経口セマグルチドの開発プログラムの非臨床試験及び臨床試験において十分に評価した。SNACの薬物動態及び補正したQT間隔（QTc）のデータの評価については、付録2.7.2.5.2を参照のこと。

### 2.7.2.1.2 臨床薬理開発プログラムの概観

経口セマグルチドの評価は広範な臨床開発プログラムに基づき行った。経口セマグルチドの承認申請に含める臨床試験の概観を[図 2.7.2.1-1](#)に示す。

本臨床概要には、経口セマグルチド開発プログラム（NN9924）における18の臨床薬理試験のデータを記載する。経口セマグルチドの評価を支持するため、週1回の皮下投与用のセマグルチドの製剤（以降、皮下注射セマグルチド）の開発プログラム（NN9535）における5つの臨床薬理試験及びヒト生体試料を用いた*in vitro*試験のデータを提示する。さらに、SNACを含有した経口[REDACTED]の開発プログラムにおける1試験（ERP、[REDACTED]が実施）についても記載する。このほか、6つの臨床薬理試験（臨床薬理試験データに基づく薬物動態モデル）及び6つの第3a相試験（第3a相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）のデータを含む、経口セマグルチドの薬物動態モデリングの結果を提示する。詳細は[2.7.2.3.1.2.4](#)を参照のこと。

**Phase 1/clinical pharmacology trials****Pharmacokinetics**

3691 – single ascending dose (FHD)  
 3692 – multiple ascending dose 1  
 3991 – multiple ascending dose 2  
 4140 – Caucasian/Japanese  
 3794 – dosing conditions  
 4154 – food effect  
 3957 – pharmacoscintigraphy  
 NN9535-3789 – AME semaglutide<sup>a</sup>  
 ERP23 – AME SNAC<sup>b</sup>

**Pharmacodynamics**

NN9535-3685 – energy intake<sup>a</sup>  
 NN9535-3635 – beta-cell function<sup>a</sup>  
 NN9535-3684 – hypoglycaemia<sup>a</sup>

**Drug-drug interaction**

4065 – lisinopril and warfarin  
 4145 – metformin and digoxin  
 4249 – oral contraception  
 4250 – furosemide and rosuvastatin  
 4279 – levothyroxine and placebo

4141 – omeprazole

4394 – probenecid and cyclosporine

**Special populations**

4079 – renal impairment  
 4082 – hepatic impairment  
 4267 – upper gastrointestinal disease

**Special studies**

NN9535-3652 – QTc semaglutide<sup>a</sup>  
 4247 – QTc SNAC

**Phase 2 trial**

3790 – dose finding

**Phase 3a trials – PIONEER 1-10**

P1 4233 – monotherapy vs placebo  
 P2 4223 – vs empagliflozin  
 P3 4222 – long-term vs sitagliptin  
 P4 4224 – vs liraglutide and placebo  
 P5 4234 – renal impairment vs placebo

P6 4221 – CVOT vs placebo as add-on to standard-of-care  
 P7 4257 – flexible dose vs sitagliptin  
 P8 4280 – add-on to basal insulin vs placebo  
 P9 4281 – monotherapy vs liraglutide and placebo, Japan<sup>c</sup>  
 P10 4282 – add-on to OADs vs dulaglutide, Japan

Results from trials in grey will not be presented in this summary as these trials do not contribute to the PK characterisation of semaglutide.

<sup>a</sup> trials with s.c. semaglutide for T2D (Ozempic<sup>®</sup>); <sup>b</sup> [REDACTED] trial with oral [REDACTED] co-formulated with SNAC; <sup>c</sup> combined phase 2/3 trial.

AME: absorption, metabolism and excretion; CVOT: cardiovascular outcomes trial; FHD: first human dose; OAD: oral anti-diabetic; QTc: corrected QT interval.

図 2.7.2.1-1 臨床試験の概観

**臨床試験の識別**

経口セマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN9924 と固有の 4 桁の番号にて特定する（例：NN9924-3691）。本臨床概要では臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する（例：3691 試験）。

皮下注射セマグルチドの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号（NN9935）と固有の 4 桁の番号で表記する（例：NN9535-3635）。SNAC を含有した経口 [REDACTED] の開発プログラムにおける臨床試験は ERP23 試験と表記する。

個々の臨床試験及びヒト生体試料を用いて実施された *in vitro* 試験の報告書は Module 5 を参照のこと。Module 5 の個々の臨床試験及びヒト生体試料を用いて実施された *in vitro* 試験の報告書への参照先は、それぞれ付録 2.7.2.5.1.2 及び付録 2.7.2.5.1.1 に示す。

本臨床概要では、経口セマグルチド錠を「経口セマグルチド」と表記し、各分子について述べる場合には「セマグルチド」又は「SNAC」と表記する。セマグルチドの薬物動態及び薬力学的特性の検討にはいずれも臨床試験の結果及びモデリングの結果を用い、各項に適した結果を記載した。

### セマグルチドの評価

経口セマグルチド臨床薬理プログラムの目的のうち、セマグルチドに関連するのは以下の評価であった。

- 経口投与したセマグルチドの吸収機序 ([2.7.2.3.1.3.2](#))
- 2型糖尿病患者及び健康被験者 ([2.7.2.3.1](#))、ならびに日本人の2型糖尿病患者及び健康被験者 ([2.7.2.3.1.7.8](#)) におけるセマグルチドの薬物動態特性
- セマグルチドの吸収に対する、経口セマグルチドの投与条件の影響 ([2.7.2.3.1.4](#))
- 臨床薬理試験データ及び第3a相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づく、セマグルチドの薬物動態に対する内因性要因（年齢、性別、人種、民族、体重、腎機能障害及び上部消化管疾患）の影響 ([2.7.2.3.1.7](#))
- 併用する経口薬の薬物動態に対する経口セマグルチドの影響 ([2.7.2.3.1.8.2](#))
- セマグルチドの薬物動態に対する併用する経口薬の影響 ([2.7.2.3.1.8.3](#))
- 健康日本人及びコーカシアン被験者における経口セマグルチドの薬力学的作用 ([2.7.2.3.2.7](#))
- 曝露量-反応関係モデリングを用いた、選択した有効性（HbA1c及び体重）及び安全性（悪心及び嘔吐）パラメータにおける曝露量-反応関係 ([2.7.2.3.3](#))

経口セマグルチド臨床薬理プログラムは、皮下注射セマグルチドを用いた臨床試験のデータで補完される。

- セマグルチドの代謝及び排泄の評価 ([2.7.2.3.1.6.1](#))
- グルコース代謝、 $\beta$ 細胞機能、誘発した低血糖への拮抗反応、エネルギー摂取量、食欲、身体組成及び脂質代謝などの薬力学的作用パラメータに対するセマグルチドの影響の評価 ([2.7.2.3.2](#))
- セマグルチドの投与による許容できない心室再分極遅延（QT間隔延長）がみられないことの確認 ([2.7.2.4.1](#))

### SNACの評価

経口セマグルチド開発プログラムでは、添加剤であるSNACの評価も行った。セマグルチドの薬物動態を検討した臨床薬理試験では、全般的にSNACの薬物動態特性も評価し、一部の試験では主な5つのSNAC代謝物も評価した（付録 [2.7.2.5.2](#)、図 [2.7.2.5.2.1-1](#)）。SNACのQTc試験（4247試験）では、SNACのみ（セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤）を検討した。本申請においては、評価の裏付けとして、SNACを含有した経口 XXXXXXXXXX の開発プログラム（ERP）におけるSNACの吸収、代

謝及び排泄（AME）試験（ERP23 試験）のデータ及び経口セマグルチド開発プログラムにおけるヒト生体試料を用いて実施された *in vitro* 試験のデータを含めた。

すべての臨床試験に用いた経口セマグルチド錠は SNAC 300 mg を含有する。ただし、単回逐次投与試験（3691 試験）では 150～600 mg を含有する経口セマグルチドが用いられた。経口セマグルチドに SNAC 300 mg を用いる根拠については、[Module 2.7.1.3.1](#) を参照のこと。

SNAC のデータの評価については付録 2.7.2.5.2 を参照のこと。

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

皮下注射セマグルチドの臨床薬理プログラム（NN9535）の一環として、*in vitro* 試験の包括的プログラムにおいてセマグルチドを評価した。これらの試験はメカニズム検討試験であり、投与経路に関わらず広く適用できることから、経口セマグルチド臨床薬理プログラムにそのまま適用できると判断した。これらの試験の概観を[表 2.7.2.1-1](#)に記載し、主な結果及び結論を以下に要約する。

経口セマグルチド臨床薬理プログラムの一環で実施した、ヒト生体試料を用いた SNAC の *in vitro* 試験については、[付録 2.7.2.5.2.1.3](#) を参照のこと。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いたセマグルチドの *in vitro* 試験の概観

| Type of study                             | Study no.      |
|-------------------------------------------|----------------|
| Plasma protein binding                    | 208380, 213228 |
| <i>In vitro</i> metabolism in hepatocytes | 206642, 214064 |
| <i>In vitro</i> metabolism by NEP         | 215514         |
| Metabolite identification                 | 214379         |
| <i>In vitro</i> CYP inhibition            | 214196         |
| <i>In vitro</i> CYP induction             | 215048         |
| <i>In vitro</i> transporter inhibition    | 215026         |

NEP: neutral endopeptidase; CYP: cytochrome P450

### 分布

#### 血漿タンパク結合（208380, 213228）

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

## 代謝

### In vitro : 肝細胞による代謝 (206642, 214064)

ラット、サル及びヒトの肝細胞を用いて、 $[^3\text{H}]\text{Tyr}$ -セマグルチド及び $[^3\text{H}]\text{Oct}$ -セマグルチドを *in vitro* でインキュベーションした結果、代謝は限定的であることが認められた。*In vitro* では、ヒト特有の代謝物は生成されなかった。

### In vitro : 中性エンドペプチダーゼによる代謝 (215514)

セマグルチドと中性エンドペプチダーゼ (NEP) のインキュベーションにより計 19 種類の代謝物が構造的に特定された。インキュベーション後 6 時間の時点で 10 種類の代謝物が認められ、そのうち 4 種類は  $\text{Ser}^{18}\text{-Tyr}^{19}$ 、 $\text{Tyr}^{19}\text{-Leu}^{20}$ 、 $\text{Glu}^{27}\text{-Phe}^{28}$  及び  $\text{Trp}^{31}\text{-Leu}^{32}$  のいずれか 1 ヶ所でのタンパク質分解切断による産生物であった。セマグルチドにおけるこれらの部位は NEP による最初の切断部位であることが示された。インキュベーション後 24 時間の時点では、分解が促進されたことによって産生された、分子量の小さい 15 種類の代謝物が特定された。

### 代謝物同定 (214379)

採取されたヒトの血漿及び尿検体で示されたように [NN9535-3789 の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) Section 11.1]、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  $\beta$  酸化により代謝された (図 2.7.2.3-13)。血漿中に最も多く認められた代謝物ピークである P3 には少なくとも 3 成分が含まれており、そのうちの 1 成分である P3B はセマグルチドの 20 - 37 位のアミノ酸から成るペプチド配列 (最初の 13 個のアミノ酸が切断されたもの) と同定された。尿中に最も多く認められた 2 種類の代謝物である U6 及び U7 は、それぞれブタン二酸及びヘキサン二酸のアミノ酸側鎖と結合した 26 位のリジンの遊離体と同定された。詳細については 2.7.2.3.1.6.1 を参照のこと。

### In vitro : 薬物相互作用

肝臓における主要なチトクロム P450 (CYP)、腸管における CYP3A4/5 及びトランスポーターに関する *in vitro* 試験の結果に基づくと、セマグルチドが臨床的に意味のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

肝臓における主要な CYP 酵素又は腸管における CYP3A4/5 に対するセマグルチドによる直接的又は時間依存的もしくは代謝依存的な阻害作用は認められず、肝臓における主要な CYP 酵素活性の誘導は認められなかった。

### 酵素活性阻害 (214196)

肝臓における主要な CYP 酵素又は腸管における CYP3A4/5 に対するセマグルチドによる直接的又は時間依存的もしくは代謝依存的な阻害作用は認められなかった。

### 酵素活性誘導 (215048)

セマグルチドによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性の誘導は認められなかった。

### トランスポーター阻害 (215026)

P-糖タンパク質、乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2 に対して、セマグルチドによる阻害は認められなかった。有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 トランスポーターに対しては阻害が認められた [OATP1B1 及び OATP1B3 に対する 50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) はそれぞれ 3500 nmol/L 及び 2950 nmol/L]。  $IC_{50}$  は定常状態のセマグルチドで予想される最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) (日本人被験者における経口セマグルチド 14 mg/日投与で約 18.8 nmol/L) の約 157 倍以上高かった ([2.7.2.3.1.3.3](#) 参照)。このことから、セマグルチドによって、検討されたトランスポーターに対して臨床的に問題となる阻害作用が生じる可能性は低いと考えられる。

#### 2.7.2.1.4 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴

##### 2.7.2.1.4.1 試験デザイン及び試験対象集団

本臨床概要に記載する臨床試験の試験デザイン及び試験対象集団を以下に示す。ここには、SNAC のみを検討した試験も記載する。

経口セマグルチド臨床薬理プログラムには単回投与試験及び反復投与試験が含まれており、経口セマグルチドの投与期間は最長 100 日間であった。逐次、単群、並行群間、クロスオーバーなど数種類の試験デザインを採用しており、可能な限り二重盲検試験とした。経口セマグルチドの検討は単回投与後、10 日間投与後及び定常状態で行った。詳細は [2.7.2.1.4.2](#) を参照のこと。本臨床概要に記載する結論は主に反復投与試験のデータに基づくものである。

経口セマグルチド臨床薬理プログラムでは、健康被験者、2 型糖尿病患者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者、上部消化管疾患を有する被験者など、様々な成人を対象とした。

臨床試験はすべて日米 EU 医薬品規制調和国際会議-医薬品の臨床試験の実施の基準 (ICH-GCP) ガイドライン及びヘルシンキ宣言に従って実施した。

##### 2.7.2.1.4.1.1 薬物動態を検討した試験

経口投与後のセマグルチドの薬物動態及び吸収、代謝及び排泄を検討した試験の一覧を [表 2.7.2.1-2](#) に示す。

健康被験者を対象に薬物動態を検討した試験には単回投与及び反復投与の試験があり、通常、男性被験者のみが含まれた。試験に参加した被験者の大部分は白人であった。3991 試験では 2 型糖尿病患者のサブグループを設定し、4140 試験には同数の日本人被験者とコーカシアン被験者を組み入れ、



4154 試験には男性と女性の両方を組み入れた。経口投与後のセマグルチドの薬物動態の評価を裏付けるため、健康な男女を対象に薬物相互作用を検討した 4279 試験のデータも用いた（[表 2.7.2.1-4](#) 参照）。

本プログラムの最初の 2 試験（3691 試験及び 3692 試験）は、その後の臨床試験とは異なる処方、異なる方法で製造した原薬を用いて実施した。また、3691 試験では、セマグルチドの測定に異なる生物学的分析法〔蛍光酸素チャンネル免疫測定法（LOCI 法）〕を用いた。したがって、この 2 つの臨床試験の結果は、その後の臨床試験の結果と比較しておらず、本臨床概要ではこれ以上考察しない。これらの臨床試験におけるセマグルチドの薬物動態エンドポイントの結果は付録 2.7.2.5.3 に記載する。処方及び開発プロセスの詳細は [Module 2.7.1.1.2](#)、セマグルチドの生物学的分析（バイオアナリシス）の詳細は [Module 2.7.1.1.4.1](#) を参照のこと。

投与条件の検討は経口セマグルチド 10 mg を用いた 3 つの臨床試験で行った（3957 試験では単回投与、3794 試験及び 4154 試験では 10 日間投与）。食事の影響を評価した試験（4154 試験）では、経口セマグルチド 5 mg を 5 日間投与した後、10 mg を 5 日間投与する用量漸増法を用いた。4154 試験では、米国食品医薬品局（FDA）<sup>1</sup>及び欧州医薬品庁（EMA）<sup>2</sup>のガイドラインに従い、摂食及び絶食状態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。10 日間投与の根拠については、[2.7.2.1.4.2.2](#) を参照のこと。

表 2.7.2.1-2 薬物動態を検討した試験の要約

| Trial ID<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>           | Primary objective                                                                                                                                                                                                                                   | Trial design                                                                          | Treatment <sup>b</sup>                                                                                                                                                      | Exposed subjects                                              | Sex<br>Age (min-max) <sup>c</sup><br>BMI (min-max) <sup>c</sup>                                          |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3691</b><br><b>Single ascending dose (FHD)</b><br>SD          | Part 1: To assess the safety and tolerability of oral semaglutide in healthy male subjects<br>Part 2: To further explore safety, tolerability and exposure of oral semaglutide in addition to bioavailability compared to semaglutide s.c. and i.v. | Randomised double-blind, sequential cohort<br>Randomised double-blind, parallel group | Oral semaglutide 2, 5, 10, 15, and 20 mg, and placebo with SNAC <sup>d</sup><br>Oral semaglutide 2, 5, 10 mg, placebo, semaglutide s.c. 0.4 mg, and semaglutide i.v. 0.1 mg | 84 healthy subjects<br>107 healthy subjects <sup>e</sup>      | M<br>18–50 years<br>18.5–27.5 kg/m <sup>2</sup>                                                          |
| <b>3692</b><br><b>Multiple ascending dose 1</b><br>10 weeks (SS) | To assess the safety and tolerability of multiple daily doses of oral semaglutide                                                                                                                                                                   | Randomised, partially double-blind, semi-sequential                                   | Oral semaglutide 5, 10, 2x10 mg and semaglutide s.c. 0.5 mg                                                                                                                 | 96 healthy subjects                                           | M<br>18–60 years<br>21<30 kg/m <sup>2</sup>                                                              |
| <b>3991</b><br><b>Multiple ascending dose 2</b><br>10 weeks (SS) | To assess the safety and tolerability of multiple doses of once-daily oral semaglutide and SNAC in a tablet formulation in healthy subjects and subjects with T2D                                                                                   | Randomised double-blind, semi-sequential                                              | Oral semaglutide 20 and 40 mg; and placebo                                                                                                                                  | 84 healthy subjects<br>23 subjects with T2D                   | M<br>18–64 years<br>Healthy:<br>20<30 kg/m <sup>2</sup><br>Subjects with T2D:<br>20–37 kg/m <sup>2</sup> |
| <b>4140</b><br><b>Caucasian/Japanese</b><br>13 weeks (SS)        | To assess and compare the PK of oral semaglutide at steady state between healthy male Japanese and Caucasian subjects.                                                                                                                              | Randomised double-blind, parallel                                                     | Oral semaglutide 10, 20 and 40 mg                                                                                                                                           | 24 healthy Caucasian subjects<br>24 healthy Japanese subjects | M<br>20–55 years<br>20–25 kg/m <sup>2</sup>                                                              |
| <b>3794</b><br><b>Dosing conditions</b><br>10 days               | To compare the PK of semaglutide after 10 days of oral semaglutide treatment at 8 different dosing conditions                                                                                                                                       | Randomised open-label, parallel                                                       | Oral semaglutide 10 mg                                                                                                                                                      | 158 healthy subjects                                          | M<br>18–55 years<br>18.5–30.0 kg/m <sup>2</sup>                                                          |
| <b>4154</b><br><b>Food effect</b><br>10 days                     | To compare PK of semaglutide after treatment with oral semaglutide in fed and fasting conditions                                                                                                                                                    | Randomised open-label, parallel                                                       | Oral semaglutide 10 mg                                                                                                                                                      | 78 healthy subjects                                           | M and F<br>18–75 years<br>18.5–29.9 kg/m <sup>2</sup>                                                    |
| <b>3957</b><br><b>Pharmacoscintigraphy</b><br>SD                 | To investigate whether the volume of water administered with oral semaglutide affects the location of tablet erosion                                                                                                                                | Randomised open-label, two-period, two-sequence cross-over                            | Oral semaglutide 10 mg                                                                                                                                                      | 26 healthy subjects                                           | M<br>18–64 years<br>18.5–30.0 kg/m <sup>2</sup>                                                          |
| <b>NN9535-3789</b><br><b>AME Semaglutide</b><br>SD               | To investigate absorption, metabolism and excretion in human subjects after a single s.c. administration of [ <sup>3</sup> H]–semaglutide                                                                                                           | Open-label, single-group                                                              | [ <sup>3</sup> H]–semaglutide s.c. 0.5 mg                                                                                                                                   | 7 healthy subjects                                            | M<br>45–64 years<br>20–30 kg/m <sup>2</sup>                                                              |
| <b>ERP23</b><br><b>AME SNAC</b><br>SD                            | To determine the metabolism of SNAC and elimination of <sup>14</sup> C-labeled compounds in humans                                                                                                                                                  |                                                                                       | [ <sup>14</sup> C]–SNAC oral g / USP units containing <sup>14</sup> C–SNAC                                                                                                  | subjects                                                      | -                                                                                                        |

<sup>a</sup> single dose or planned duration of treatment; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> both inclusive and based on inclusion criteria; <sup>d</sup> 2 mg semaglutide with 300 mg SNAC, 5 mg semaglutide with 150 mg or 300 mg SNAC, 10 mg semaglutide with 300 or 600 mg SNAC, 15 mg semaglutide with 450 mg SNAC, 20 mg semaglutide with 600 mg SNAC and placebo with 150, 300, 450 or 600 mg SNAC; <sup>e</sup> pooled group consisting of 36 subjects from part 1 of the trial.

AME: absorption, metabolism and elimination; BMI: body mass index; F: female; FHD: first human dose; i.v.: intravenous; M: male; PK: pharmacokinetics; s.c.: subcutaneous; SD: single dose; SS: steady state.



セマグルチドの吸収、代謝及び排泄の検討はセマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した NN9535-3789 試験で行った。ERP23 試験では SNAC の吸収、代謝及び排泄を検討した（付録 2.7.2.5.2.3.1.6.2）

#### 2.7.2.1.4.1.2 特別な集団を対象として薬物動態を検討した試験

腎機能障害、肝機能障害又は上部消化管疾患を有する被験者を対象とした経口投与後のセマグルチドの薬物動態を検討した試験の一覧を表 2.7.2.1-3 に示す。いずれの試験も非盲検、並行群間、反復投与試験であった。被験者は男性と女性の両方であり、大部分が白人であった。特別な集団を対象として薬物動態を検討した試験は、治験実施計画書最終版の作成時に有効であった、腎機能障害を有する被験者<sup>3,4</sup>及び肝機能障害を有する被験者<sup>5,6</sup>に関するガイドラインに従って計画された。腎機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者の分類に関する詳細は 2.7.2.3.1.2.3 に記載する。

表 2.7.2.1-3 特別な集団を対象とした薬物動態を検討した試験の要約

| Trial ID<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup> | Primary objective                                                                                     | Trial design               | Treatment <sup>b</sup> | Exposed subjects                                                                                                                            | Sex<br>Age (min-max) <sup>c</sup><br>BMI (min-max) <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>4079</b><br><b>Renal impairment</b><br>10 days      | To compare PK properties in subjects with normal renal function to subjects with renal impairment     | Open-label, parallel group | Oral semaglutide 10 mg | 24 subjects with normal renal function and 47 subjects with renal impairment (12 mild, 12 moderate and 12 severe and 11 subjects with ESRD) | M and F<br>18–85 years<br>18.5–40.0 kg/m <sup>2</sup>           |
| <b>4082</b><br><b>Hepatic impairment</b><br>10 days    | To compare PK properties in subjects with normal hepatic function to subjects with hepatic impairment | Open-label, parallel group | Oral semaglutide 10 mg | 24 subjects with normal hepatic function and 32 subjects with hepatic impairment (12 mild, 12 moderate and 8 severe)                        | M and F<br>18–85 years<br>18.5–40.0 kg/m <sup>2</sup>           |
| <b>4267</b><br><b>Upper GI disease</b><br>10 days      | To investigate if upper GI disease influences PK properties in subjects with T2D                      | Open-label, parallel group | Oral semaglutide 7 mg  | 55 subjects with T2D (36 with upper GI disease and 19 without upper GI disease)                                                             | M and F<br>18–80 years<br>18.5–39.9 kg/m <sup>2</sup>           |

<sup>a</sup> planned duration of treatment; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> both inclusive and based on inclusion criteria.

BMI: body mass index; ESRD: end-stage renal disease; F: female; GI: gastrointestinal; M: male; PK: pharmacokinetics.

#### 2.7.2.1.4.1.3 薬物相互作用を検討した試験

薬物相互作用を検討した試験の一覧を表 2.7.2.1-4 に示す。概して、これらの試験には健康な男女を組み入れ、被験者の大部分は白人であった。経口セマグルチドと経口避妊薬の薬物相互作用を検討した 4249 試験には健康な閉経後女性のみを組み入れた。

薬物相互作用を検討した試験は、すべて治験実施計画書最終版の作成時に有効であった FDA 及び EMA のガイドラインを考慮してデザインした<sup>2,7,8</sup>。

4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験及び 4279 試験では、経口セマグルチドを相互作用薬として検討した。これらの試験は、定常状態における 1 つの投与順序による非盲検、クロスオーバー試験であった。これらの試験では、経口セマグルチドと被相互作用薬を併用投与した（同時に服用させた）。また、SNAC 単剤（セマグルチドを含有しない以外は同一処方錠剤）と被相互作用薬の併用投与期間も設定し、SNAC が併用した薬剤の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討した（付録 2.7.2.5.2.3.1.8.2）。

4141 試験では、並行群デザインを用いて、オメプラゾールと併用したときの被相互作用薬としての経口セマグルチドを検討した。さらに、4279 試験では胃の中の他の複数の錠剤がセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討した。4394 試験では SNAC を被相互作用薬として検討した（結果は付録 2.7.2.5.2.3.1.8.3 参照）。

表 2.7.2.1-4 薬物相互作用を検討した試験の要約

| Trial ID<br>Perpetrator/<br>victim drug<br>Duration <sup>a</sup>  | Primary objective                                                                                                                                                                                           | Trial design                        | Treatment <sup>b</sup>                                                  | Exposed<br>subjects               | Sex<br>Age (min-max) <sup>c</sup><br>BMI (min-max) <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>4065</b><br><b>Lisinopril and warfarin</b><br>56 days (SS)     | To investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady state on the PK exposure of lisinopril and warfarin                                                                                           | Open-label, one-sequence cross-over | Oral semaglutide 20 mg<br>Lisinopril 20 mg<br>Warfarin 25 mg            | 52 healthy subjects               | M and F<br>18–75 years<br>20.0–29.9 kg/m <sup>2</sup>           |
| <b>4145</b><br><b>Metformin and digoxin</b><br>55 days (SS)       | To investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady state on the PK exposure of metformin and digoxin                                                                                             | Open-label, one-sequence cross-over | Oral semaglutide 20 mg<br>Metformin 850 mg<br>Digoxin 500 µg            | 32 healthy subjects               | M and F<br>18–75 years<br>20.0–29.9 kg/m <sup>2</sup>           |
| <b>4249</b><br><b>Oral contraception</b><br>58 days (SS)          | To investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady state on the PK exposure of ethylenestradiol and levonorgestrel                                                                               | Open-label, one-sequence cross-over | Oral semaglutide 14 mg<br>ethylenestradiol /levonorgestrel 0.03/0.15 mg | 25 healthy postmenopausal females | F<br>≥45 years<br>20.0–29.9 kg/m <sup>2</sup>                   |
| <b>4250</b><br><b>Furosemide and rosuvastatin</b><br>47 days (SS) | To investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady state on the PK exposure of furosemide and rosuvastatin                                                                                       | Open-label, one-sequence cross-over | Oral semaglutide 14 mg<br>Furosemide 40 mg<br>Rosuvastatin 20 mg        | 41 healthy subjects               | M and F<br>18–65 years<br>20.0–29.9 kg/m <sup>2</sup>           |
| <b>4279</b><br><b>Levothyroxine and placebo</b><br>100 days (SS)  | To investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady state on the PK exposure of levothyroxine and to investigate if semaglutide PK is influenced by co-administration with multiple other tablets | Open-label, one-sequence cross-over | Oral semaglutide 14 mg<br>Levothyroxine 600 µg<br>Placebo (5 tablets)   | 45 healthy subjects               | M and F<br>18–50 years<br>20.0–29.9 kg/m <sup>2</sup>           |

|                                                        |                                                                                                                    |                                             |                                                                  |                     |                                                       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>4141</b><br><b>Omeprazole</b><br>10 days            | To investigate the effect of omeprazole on the PK of oral semaglutide                                              | Randomised, open-label, parallel group      | Oral semaglutide 10 mg<br>Omeprazole 40 mg                       | 54 healthy subjects | M and F<br>18–75 years<br>18.5–29.9 kg/m <sup>2</sup> |
| <b>4394</b><br><b>Probenecid and ciclosporin</b><br>SD | To investigate the effect of probenecid and ciclosporin on the PK of SNAC after administration of oral semaglutide | Randomised, open-label, 3-period cross-over | Oral semaglutide 3 mg<br>Probenecid 500 mg<br>Ciclosporin 600 mg | 21 healthy subjects | M and F<br>18–64 years<br>18.5–29.9 kg/m <sup>2</sup> |

<sup>a</sup> planned duration of treatment; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> both inclusive and based on inclusion criteria.

BMI: body mass index; F: female; M: male; PK: pharmacokinetics; SD: single dose; SS: steady state.

#### 2.7.2.1.4.1.4 薬力学的作用を検討した試験

週 1 回投与の皮下注射セマグルチド 1.0 mg を用いた 3 つの臨床試験においてセマグルチドの薬力学的特性を検討した (表 2.7.2.1-5)。これらの試験は、2 型糖尿病又は肥満の男女を対象とした二重盲検、プラセボ対照の定常状態での試験であった。また、3991 試験において、男性 2 型糖尿病患者を対象として空腹時のグルコースパラメータに対するセマグルチドの影響も検討した (表 2.7.2.1-2)。

表 2.7.2.1-5 薬力学的作用を検討した試験の要約

| <b>Trial ID</b><br><b>Short description</b><br>Duration <sup>a</sup> | <b>Primary objective</b>                                                                                                      | <b>Trial design</b>                             | <b>Treatment<sup>b</sup></b>       | <b>Exposed subjects</b>                                                                                                  | <b>Sex</b><br><b>Age (min-max)<sup>c</sup></b><br><b>BMI (min-max)<sup>c</sup></b> |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NN9535-3635</b><br><b>Beta-cell function</b><br>13 weeks (SS)     | To evaluate the effects of semaglutide in steady state on first and second phase insulin secretion in subjects with T2D       | Randomised, double-blind, parallel group        | Semaglutide s.c. 1.0 mg<br>Placebo | 75 subjects with T2D (treated with diet/exercise and/or metformin)<br>12 healthy subjects (not exposed to trial product) | M and F<br>18–64 years<br>20.0–35.0 kg/m <sup>2</sup>                              |
| <b>NN9535-3684</b><br><b>Hypoglycaemia</b><br>13 weeks (SS)          | To investigate the effect of semaglutide compared with placebo on glucagon response during hypoglycaemia in subjects with T2D | Randomised, double-blind, two-period cross-over | Semaglutide s.c. 1.0 mg<br>Placebo | 38 subjects with T2D (treated with metformin)                                                                            | M and F<br>18–64 years<br>20.0–35.0 kg/m <sup>2</sup>                              |
| <b>NN9535-3685</b><br><b>Energy intake</b><br>13 weeks (SS)          | To compare the effect of semaglutide and placebo on ad libitum energy intake                                                  | Randomised, double-blind, two-period cross-over | Semaglutide s.c. 1.0 mg<br>Placebo | 30 subjects with obesity                                                                                                 | M and F<br>≥18 years<br>30–45 kg/m <sup>2</sup>                                    |

<sup>a</sup> planned duration of treatment; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> both inclusive and based on inclusion criteria.

BMI: body mass index; F: female; M: male; s.c.: subcutaneous; SS: steady state.

#### 2.7.2.1.4.1.5 特別な試験

経口セマグルチドの QTc 評価は 2 つの試験で行った。NN9535-3652 では、健康被験者を対象として、臨床用量を超える用量の皮下注射セマグルチドの投与における心室再分極に及ぼす影響を検討し、

4247 試験では健康被験者を対象として SNAC 3.6 g（経口セマグルチド 1 錠の SNAC 含有量である 300 mg の 12 倍）の投与による心室再分極に及ぼす影響を検討した。詳細は表 2.7.2.1-6 を参照のこと。

QTc 試験は、thorough QT/QTc 試験に関するガイドラインに従って計画された<sup>9,10,11,12</sup>。

NN9535-3652 は並行群間試験であり、セマグルチドプラセボ群に対してはネステッドクロスオーバーデザインを採用し、モキシフロキサシン（陽性対照）を用いて分析感度を評価した。4247 試験における QTc 評価は、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）を用いて、2 つのプラセボ投与期を設定した 4 期クロスオーバーデザインにより行った。NN9535-3652 の詳細は 2.7.2.4.1 に、4247 試験の詳細は付録 2.7.2.5.2.4.1 に記載する。

表 2.7.2.1-6 心室再分極を検討した試験の要約

| Trial ID<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>        | Primary objective                                                                                                                                                                                                | Trial design                                                                                                     | Treatment <sup>b</sup>                                            | Exposed subjects                           | Sex<br>Age (min-max) <sup>c</sup><br>BMI (min-max) <sup>c</sup> |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>NN9535-3652</b><br><b>QTc Semaglutide</b><br>16 weeks (SS) | To confirm that treatment with semaglutide does not result in an unacceptable prolongation in cardiac repolarisation compared to placebo                                                                         | Randomised, double-blind, parallel group with a nested cross-over design                                         | Semaglutide s.c. 0.5, 1.0, 1.5 mg, moxifloxacin and placebo       | 168 healthy subjects                       | M and F<br>18–55 years<br>20–30 kg/m <sup>2</sup>               |
| <b>4247</b><br><b>QTc SNAC</b><br>SD                          | Part A: To assess safety and tolerability of three different supra-therapeutic doses of SNAC<br>Part B: To confirm that SNAC does not cause an unacceptable prolongation of the QTc interval compared to placebo | Randomised, partially double-blind, sequential cohort<br>Randomised, partially double-blind, 4-period cross-over | SNAC 1.2, 2.4, and 3.6 g<br>SNAC 3.6 g, moxifloxacin, and placebo | 36 healthy subjects<br>48 healthy subjects | M<br>18–55 years<br>18.5–28.0 kg/m <sup>2</sup>                 |

<sup>a</sup> single dose or planned duration of treatment; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> both inclusive and based on inclusion criteria.

BMI: body mass index; F: female; M: male; QTc: corrected QT interval; SD: single dose; SS: steady state.

#### 2.7.2.1.4.1.6 臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルに用いた試験

経口投与後のセマグルチドの薬物動態特性についてさらに情報を得るため、臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルを構築した。この薬物動態モデルには 6 つの経口セマグルチド臨床薬理試験の薬物動態データを用いた（3794 試験、3957 試験、4079 試験、4082 試験、4141 試験及び 4154 試験）。経口セマグルチド特有の問題は、4267 試験及び 4279 試験の薬物動態データを用いて検討した。試験の選択理由など、臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルに関する詳細は、2.7.2.3.1.2.4 を参照のこと。

試験デザイン及び試験対象集団の詳細は以下を参照のこと。

- 3794 試験、3957 試験及び 4154 試験（表 2.7.2.1-2）
- 4079 試験、4082 試験及び 4267 試験（表 2.7.2.1-3）

- 4141 試験及び 4279 試験 ([表 2.7.2.1-4](#))

#### 2.7.2.1.4.1.7 第 3a 相試験データに基づく母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析に用いた試験

有効性及び安全性パラメータに関して、試験対象集団における薬物動態特性を評価し、曝露量-反応関係を検討するため、母集団薬物動態モデル及び曝露量-反応関係モデルを構築した。そのために、2 型糖尿病患者を対象として実施した 6 つの第 3a 相試験のデータ [5 つの国際共同／海外試験 (4233 試験、4223 試験、4222 試験、4234 試験、4280 試験) 及び 1 つの国内臨床試験 (4281 試験)] では、セマグルチドの薬物動態の評価のためのスパースサンプリングを行った ([表 2.7.2.1-7](#))。第 3a 相試験のデータに基づく薬物動態モデルの詳細は [2.7.2.3.1.2.4](#) を参照のこと。

表 2.7.2.1-7 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析に用いた試験の要約

| Trial ID<br>PIONEER #<br>Duration <sup>a</sup> | Primary objective                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trial design                             | Treatment                                             | Randomised subjects                                              | Sex<br>Age (min-max) <sup>b</sup><br>HbA <sub>1c</sub> (min-max) <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4233</b><br><b>PIONEER 1</b><br>26 weeks    | To compare the effects of three dose levels of once-daily oral semaglutide (3, 7 and 14 mg) vs once-daily placebo on glycaemic control in subjects with T2D treated with diet and exercise only.                                                                                        | Randomised, double-blind, parallel group | Oral semaglutide 3, 7 and 14 mg<br>Placebo            | 703 subjects with T2D                                            | M and F<br>≥18 years<br>(Japan: ≥20 years, Algeria: ≥19 years)<br>7.0–9.5%    |
| <b>4223</b><br><b>PIONEER 2</b><br>52 weeks    | To compare the effect of once-daily dosing of 14 mg oral semaglutide versus 25 mg empagliflozin, both in combination with metformin, on glycaemic control in subjects with T2D                                                                                                          | Randomised, open-label, parallel group   | Oral semaglutide 14 mg<br>Empagliflozin 25 mg         | 822 subjects with T2D                                            | M and F<br>≥18 years<br>7.0–10.5%                                             |
| <b>4222</b><br><b>PIONEER 3</b><br>78 weeks    | To compare the effect of once-daily dosing of three dose levels (3 mg, 7 mg and 14 mg) of oral semaglutide versus sitagliptin 100 mg once-daily, both in combination with metformin with or without sulfonylurea, on glycaemic control in subjects with T2D.                            | Randomised, double-blind, parallel group | Oral semaglutide 3, 7 and 14 mg<br>Sitagliptin 100 mg | 1864 subjects with T2D                                           | M and F<br>≥18 years<br>(Japan: ≥20 years)<br>7.0–10.5%                       |
| <b>4234</b><br><b>PIONEER 5</b><br>26 weeks    | To compare the effect of once-daily dosing of 14 mg oral semaglutide versus placebo, both in combination with metformin and/or sulfonylurea, basal insulin alone or metformin in combination with basal insulin on glycaemic control in subjects with T2D and moderate renal impairment | Randomised, double-blind, parallel-group | Oral semaglutide 14 mg<br>Placebo                     | 324 subjects with T2D and moderate renal impairment <sup>c</sup> | M and F<br>≥18 years<br>7.0–9.5%                                              |

| <b>Trial ID<br/>PIONEER #<br/>Duration<sup>a</sup></b> | <b>Primary objective</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Trial design</b>                                | <b>Treatment</b>                                                              | <b>Randomised<br/>subjects</b> | <b>Sex<br/>Age (min-max)<sup>b</sup><br/>HbA<sub>1c</sub> (min-max)<sup>b</sup></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4280<br/>PIONEER 8<br/>52 weeks</b>                 | To compare the effect of once-daily dosing of three dose levels of oral semaglutide (3, 7 and 14 mg) versus placebo on glycaemic control in subjects with T2D treated with insulin.                       | Randomised, double-blind, parallel-group           | Oral semaglutide 3, 7 and 14 mg<br>Placebo                                    | 731 subjects with T2D          | M and F<br>≥18 years<br>(Japan: ≥20 years)<br>7.0–9.5%                              |
| <b>4281<br/>PIONEER 9<br/>52 weeks</b>                 | To assess the dose-response relationship of once-daily dosing of three dose levels (3, 7 and 14 mg) of oral semaglutide versus placebo as monotherapy on glycaemic control in Japanese subjects with T2D. | Randomised, partially double-blind, Parallel-group | Oral semaglutide 3, 7 and 14 mg<br>Placebo<br>Liraglutide 0.9 mg (open-label) | 243 Japanese subjects with T2D | M and F<br>≥20 years<br>6.5–9.5% <sup>d</sup><br>7.0–10.0% <sup>e</sup>             |

<sup>a</sup>planned duration of treatment; <sup>b</sup>both inclusive and based on inclusion criteria; <sup>c</sup>based on eGFR as per Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI); <sup>d</sup>for subjects treated with OAD as monotherapy; <sup>e</sup>for subjects treated with diet and exercise therapy alone. F: female; M: male.

第 3a 相試験の試験対象集団の詳細は、[Module 2.7.3.2.1](#) を参照のこと。

#### 2.7.2.1.4.2 経口セマグルチドの投与

臨床薬理試験では経口セマグルチドの様々な用量及び投与条件を用いた。曝露量は投与に関連する様々な因子に依存した。詳細は [2.7.2.3.1.4](#) を参照のこと。必要に応じて、臨床試験ごとに投与条件を記載する。

予定している臨床用量及び推奨される投与条件をそれぞれ [2.7.2.3.5.3](#) 及び [2.7.2.3.5.1](#) に記載する。

##### 2.7.2.1.4.2.1 用量及び投与条件

単回投与試験に用いたセマグルチドの用量は 2～20 mg、反復投与試験に用いたセマグルチドの用量は 2～40 mg であった ([表 2.7.2.1-8](#))。

胃腸障害に対する忍容性を向上させるため、すべての反復投与試験（3794 試験を除く）において用量漸増法を用いた。用量漸増法を用いた 10 日間投与試験（3794 試験を除くすべての 10 日間投与試験）では、経口セマグルチドの用量を投与開始から 5 日間投与後に増量した。定常状態での経口セマグルチドの臨床薬理試験では、1～2 週間ごとに増量した。ただし、低用量での定常状態における曝露量を検討する場合は、各用量で 4 週間投与した。第 3a 相試験では 4 週間ごとに増量した。第 3a 相プログラムにおける用量の選択及び用量漸増の詳細は、[2.7.2.3.5.3](#) 及び [Module 2.7.3.4.1](#) を参照のこと。

経口セマグルチドの曝露量は、胃の中の食物、投与時の飲水量及び投与後絶食時間などの投与条件に依存する。詳細は [2.7.2.3.1.4](#) を参照のこと。様々な投与条件が検討されたが ([表 2.7.2.1-8](#))、いずれの試験でも一晩絶食後の投与が含まれた。治験実施医療機関での投与時には、投薬及び投与条件の遵



守を確認した（投薬、投与時の飲水量及び投与後絶食時間は治験実施医療機関の治験スタッフが監督した）。

表 2.7.2.1-8 経口セマグルチドの臨床薬理試験に用いた用量及び投与条件

|                                  | Trial ID – short description                   | Semaglutide doses investigated (mg) <sup>a</sup> | On-site dosing <sup>b</sup> | Water (mL) | Post-dose fasting (min) |
|----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------|
| <b>Single dose</b>               | 3691 – single ascending dose (FHD)             | 2, 5, 10, 15, 20 <sup>c</sup>                    | x                           | 50         | 300                     |
|                                  | 3957 – pharmacoscintigraphy                    | 10                                               | x                           | 50, 240    | 300 <sup>d</sup>        |
|                                  | 4394 – probenecid and ciclosporin <sup>e</sup> | 3                                                | x                           | 120        | 30                      |
| <b>10-day dosing<sup>f</sup></b> | 3794 – dosing conditions                       | 10                                               | x                           | 50, 120    | 15, 30, 60, 120         |
|                                  | 4154 – food effect                             | 10                                               | x                           | 120, 240   | 30, 240 <sup>g</sup>    |
|                                  | 4079 – renal impairment                        | 10                                               | x                           | 120        | 30                      |
|                                  | 4082 – hepatic impairment                      | 10                                               | x                           | 120        | 30                      |
|                                  | 4267 – upper GI disease                        | 7                                                | (x) <sup>h</sup>            | 120        | 30                      |
|                                  | 4141 – omeprazole                              | 10                                               | x                           | 120        | 30                      |
| <b>Steady state<sup>i</sup></b>  | 3692 – multiple ascending dose 1               | 5, 10, 20                                        |                             | 50         | 120                     |
|                                  | 3991 – multiple ascending dose 2               | 20, 40                                           |                             | 50         | 120                     |
|                                  | 4065 – lisinopril and warfarin                 | 20                                               |                             | 120        | 30                      |
|                                  | 4145 – metformin and digoxin                   | 20                                               |                             | 120        | 30                      |
|                                  | 4249 – oral contraception                      | 14                                               |                             | 120        | 30                      |
|                                  | 4250 – furosemide and rosuvastatin             | 14                                               |                             | 120        | 30                      |
|                                  | 4279 – levothyroxine and placebo               | 14                                               |                             | 120        | 30                      |
|                                  | 4140 – Caucasian/Japanese                      | 10, 20, 40 <sup>j</sup>                          |                             | 120        | 30                      |

<sup>a</sup>Does not include doses used only during dose-escalation; <sup>b</sup>Includes trials where all doses were on-site (i.e. dosing, volume of water with tablet, and post-dose fasting time was under supervision by trial staff at the trial site), unless otherwise indicated; <sup>c</sup>2 mg semaglutide with 300 mg SNAC, 5 mg semaglutide with 150 mg or 300 mg SNAC, 10 mg semaglutide with 300 or 600 mg SNAC, 15 mg semaglutide with 450 mg SNAC, 20 mg semaglutide with 600 mg SNAC; <sup>d</sup>300±60 min (a drink of water [200 mL] was provided at two hours after dosing); <sup>e</sup>Trial 4394 did not evaluate the PK of semaglutide; <sup>f</sup>subjects were dosed with oral semaglutide 10 mg for 10 days (trial 3794) or 5 mg (3 mg in trial 4267) for 5 days followed by 10 mg for 5 days (7 mg in trial 4267); <sup>g</sup>the effect of food prior to dosing (fed) was also investigated; <sup>h</sup>trial product administration took place at the trial site on dosing day 1 and dosing days 6–10, and at home on dosing days 2–5 (self-administration by the subjects); <sup>i</sup>A dose-escalation design to steady state was used with dosing for 42–100 days (including dose escalation), not detailed here; <sup>j</sup>subjects were dosed for 4 weeks before moving on to the next dose level and contributed to the analysis at each dose level.

FHD: first human dose; GI: gastrointestinal.

#### 2.7.2.1.4.2.2 10日間投与の根拠

3691 試験及び 3957 試験の経口セマグルチドの単回投与では、定量可能なセマグルチド濃度に到達しなかった被験者が認められた。忍容性の問題により、定量可能な濃度を得るために高用量の経口セマグルチドを単回投与することはできなかった。定常状態で実施する試験デザインには 4～5 週間の投与期間が必要であるが、これは、特別な集団を対象とする試験に組み入れた被験者には適さないと考えられ、また、治験の目的を達成するための必須要件ではない。

一部の臨床薬理試験では、単回投与の代わりに 10 日間の投与を行った（表 2.7.2.1-8）。3794 試験では、被験者の 13%（20/158）で初回投与後に血漿中セマグルチド濃度を測定することができなかったが（付録 2.7.2.5.4、2.7.2.5.4-1）、投与後少なくとも 30 分間の絶食期間を設けた 10 日間の投与後にはす

すべての被験者でセマグルチド濃度が定量可能であった。このことから、投与後 30 分間の絶食期間を設けた 10 日間の投与は、すべての被験者において定量可能なセマグルチド濃度を得るために適切であることが示された。また、10 日間の投与により、単回投与と比較してセマグルチドの曝露量の変動は小さくなった ([2.7.2.3.1.3.5](#))。

最初の 10 日間投与試験 (3794 試験) では用量漸増を行わなかった。3794 試験の胃腸障害に対する忍容性のデータに基づき、その後の 10 日間投与試験ではいずれも、胃腸障害に対する忍容性を向上させるため 1 段階の用量漸増を行った。

10 日間投与後のセマグルチドの曝露量は、モデリングから定常状態の約 66%であると予想された (ある用量で定常状態に到達するまでに 4~5 週間を要すると予想された) (Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.1)。10 日間の投与によって得られた結論が定常状態を代表するものであるかを評価するため、3794 試験 (投与条件)、4079 試験 (腎機能障害)、4082 試験 (肝機能障害) 及び 4267 試験 (上部消化管疾患) について、Day 10 に観察されたプロファイルモデルから求めた定常状態におけるプロファイルと比較した。シミュレーションの定常状態における薬物動態プロファイルは、これらの試験における 10 日間の投与によって得られた結論を支持するものであった (詳細は Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.1 を参照のこと)。



### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の特徴及び結果についての要約をそれぞれ付録 2.7.2.5.1.2 及び付録 2.7.2.5.1.1 に示す。母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析のための薬物動態データが得られた第 3a 相試験の特徴及び結果については Module 2.7.6 を参照のこと。

## 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1 薬物動態

#### 2.7.2.3.1.1 セマグルチドの薬物動態特性を検討した試験

経口セマグルチド投与後のセマグルチドの薬物動態特性の評価に用いた臨床薬理試験の概観を[表 2.7.2.3-1](#)に示す。セマグルチドの薬物動態の評価には臨床薬理試験及び第 3a 相試験の薬物動態モデリングを用い、必要に応じてそれぞれの項に記載する。

表 2.7.2.3-1 経口投与後のセマグルチドの薬物動態特性の評価に用いた臨床薬理試験

| Topic                 | Trial ID                           | Reference                   |
|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Pharmacokinetics      |                                    | <a href="#">2.7.2.3.1.3</a> |
| Mode of absorption    | 3957                               |                             |
| Multiple dose         | 3991, 4140, 4279 <sup>a</sup>      |                             |
| Single dose           | 3957                               |                             |
| Variability           | 3794, 3991, 4140                   |                             |
| Dosing conditions     | 3794, 4154, 3957                   | <a href="#">2.7.2.3.1.4</a> |
| Distribution          | —                                  | <a href="#">2.7.2.3.1.5</a> |
| Metabolism            | NN9535-3789 <sup>b</sup>           | <a href="#">2.7.2.3.1.6</a> |
| Intrinsic factors     |                                    | <a href="#">2.7.2.3.1.7</a> |
| Japanese vs Caucasian | 4140                               |                             |
| Renal function        | 4079                               |                             |
| Hepatic function      | 4082                               |                             |
| Upper GI disease      | 4267                               |                             |
| Extrinsic factors     |                                    | <a href="#">2.7.2.3.1.8</a> |
| Drug-drug interaction | 4065, 4145, 4249, 4250, 4279, 4141 |                             |

<sup>a</sup> trial 4279 was a DDI trial that included PK assessments of oral semaglutide at steady state during a period without treatment with any potentially interacting drugs; <sup>b</sup> subcutaneous injection of [<sup>3</sup>H]-semaglutide. GI: gastrointestinal.

臨床薬理の母集団薬物動態モデルは 6 つの臨床薬理試験のデータに基づいて構築された。また、第 3a 相試験の母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析は 6 つの第 3a 相試験データに基づいて構築された。臨床薬理試験に関する詳細は[2.7.2.1.4.1.6](#)、第 3a 相試験に関する詳細は[2.7.2.1.4.1.7](#)を参照のこと。

#### 2.7.2.3.1.2 方法

##### 2.7.2.3.1.2.1 バイオアナリシス

血漿中セマグルチド濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。LC-MS/MS 法の定量下限（LLOQ）は 0.729 nM とした（[Module 2.7.1.1.4.1](#) 参照）。

尿中セマグルチド濃度は、血漿中セマグルチドと同様に LC-MS/MS 法により測定した (Module 2.7.1.1.4.1 参照)。

薬物相互作用試験における経口薬のバイオアナリシスを Module 2.7.1.1.4.2.1 (被相互作用薬) 及び Module 2.7.1.1.4.2.2 (相互作用薬) に記載する。すべての測定法のバリデーションレポートを Module 5.3.1.4 に、各試験のバイオアナリティカルレポートの参照先一覧を Module 2.7.1、付録 2.7.1.4.2 に示す。

### 2.7.2.3.1.2.2 薬物動態及び薬物シンチグラフィーエンドポイントの計算

本臨床概要に記載するセマグルチドの薬物動態及び薬物シンチグラフィーエンドポイントの算出に用いた方法を以下に記載する。セマグルチドの薬物動態エンドポイントの結果を付録 2.7.2.5.3 に示す。

#### 薬物動態エンドポイントの算出

薬物動態エンドポイントの算出にはノンコンパートメント法を用いた。

**AUC** :  $AUC_{0-12h}$ 、 $AUC_{0-24h}$  及び  $AUC_{0-504h}$  は、観測された濃度及び実際の観測時点に基づいて、線形台形法を用いて算出した。 $AUC_{0-\infty}$  は  $AUC_{0-last}$  と消失速度定数 (推定値) を用いて算出した定量可能な最終観測時点から無限大までの曲線下面積の値の合計とした。 $_{bc}AUC_{0-48h}$  はベースラインで調整した濃度及び実際の観測時点に基づいて、線形台形法を用いて算出した。ベースラインで調整した濃度は、投与後の各濃度から、投与前に測定した 3 つの濃度の平均を減じることによって計算した。この  $_{bc}AUC_{0-48h}$  の投与後 48 時間までの打ち切り及び投与前の 3 つの測定値を用いたベースラインでの調整の必要性は、レボチロキシナトリウムの生物学的同等性試験に関する FDA のガイドライン (案) の推奨に基づいている。このガイドライン (案) は、生物学的同等性試験と薬物相互作用試験が本質的に類似しているため適用可能であると判断した<sup>13</sup>。

**$C_{max}$**  :  $C_{max}$  はセマグルチドのすべての有効な濃度の最大値として算出した。 $_{bc}C_{max}$  は、ベースラインで調整したすべての濃度の最大値として算出した。ベースラインで調整した濃度は、投与後の各濃度から、投与前に測定した 3 つの濃度の平均を減じることによって計算した。上記のとおり、ベースラインでの調整に関する方法はレボチロキシナトリウムの生物学的同等性試験に関する FDA のガイドライン (案) の推奨に基づいている<sup>13</sup>。

**$t_{max}$**  :  $C_{max}$  到達までの実際の時間。 $C_{max}$  が複数の時点で認められた場合には、最も早い時点とした。

**$t_{1/2}$**  : 終末相の消失半減期。 $t_{1/2}$  は  $\log(2)/\lambda_z$  ( $\lambda_z$  はセマグルチド濃度-時間曲線の終末相での対数線形回帰により算出した消失速度定数) として算出した。この曲線の最終部分で直線に近い部分からの少なくとも 3 点の適切な観測値を解析に使用した。 $\lambda_z$  の計算では、初期の試験 (3691 試験、3692 試験、3794 試験、3991 試験、4065 試験、4079 試験、4082 試験、4140 試験、4141 試験、4145 試験及び 4154 試験) で LLOQ 未満であった観測値を使用しなかったが、後期の試験 (4249 試験、4250 試験、4267 試験及び 4279 試験) では推定値の算出には LLOQ 未満の観測値を区間打ち切り値として用いた。

**R<sub>acc</sub> 及び R<sub>theor</sub>**：初回から 10 回目の投与までの累積率 (R<sub>acc</sub>) は  $AUC_{0-24h, Day10} / AUC_{0-24h, Day1}$  として算出した。理論上の累積率 (R<sub>theor</sub>) は  $1 / (1 - \text{Exp}(-\lambda_z * 24))$  とした。

#### 薬物シンチグラフィーパラメータの算出

錠剤崩壊開始及び錠剤崩壊完了までの時間を以下の定義に基づいて計算した。

**錠剤崩壊開始**：錠剤からの放射性マーカーの持続的な放出が最初に確認された時点

**錠剤崩壊完了**：放射性マーカーが消化管に分散し、明らかな「中心部」が残っていないことが確認された時点

#### 2.7.2.3.1.2.3 薬物動態及び薬物シンチグラフィーエンドポイントの統計解析

本臨床概要に記載した薬物動態及び薬物シンチグラフィーのエンドポイントに用いた統計解析の概観を以下に示す。個々の試験で実施した解析の詳細及びその他の解析の内容は **Module 5** の個々の治験総括報告書に記載する。本臨床概要を作成するにあたり追加で実施した、治験総括報告書に記載していない統計解析及び図については、本項の最後で説明する。

#### 個々の試験で実施された統計解析

様々なグループ（様々な治療又は集団）を検討した個々の試験で実施された解析では、薬物動態エンドポイントである  $AUC_{0-12h}$ 、 $AUC_{0-24h}$ 、 $AUC_{0-504h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $bcAUC_{0-48h}$ 、 $C_{max}$  及び  $bcC_{max}$  は、対数変換されたエンドポイントを従属変数とした線形正規モデルを用いて解析した。ただし、3692 試験、3957 試験、3991 試験及び 4140 試験では線形混合モデルを用いた。すべてのモデルに様々なグループに対する説明変数を含め、必要に応じて他の説明変数（性別、体重及び／又は投与期など）も含めた。その他の薬物動態エンドポイントは概して要約統計量を用いて記述した。

統計解析では有意水準 5% が全般的に適用された。したがって、治療間差がないという帰無仮説を検定した試験では、95% 信頼区間を算出した。意味のある治療間差がないことを示すことを目的とした試験では、広く用いられている、事前に規定した「影響なし」の基準 (no-effect boundary) を用いた「影響なし」(no effect) のアプローチを用いたことから、90% 信頼区間を算出した。

日本人及びコーカシアン被験者を対象とする並行群間試験の 4140 試験では、経口セマグルチド投与後のセマグルチドの  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の定常状態での用量比例性を評価した。各エンドポイントを対数変換し、人種を固定効果、対数変換した用量を連続変数の共変量、被験者を変量効果として含めた線形混合モデルで解析した。

薬物動態の解析にはすべて最大の解析対象集団 (FAS) を用いた。

#### 特別な集団を対象とした薬物動態試験

4079 試験では、腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象として、薬物動態の比較を行った。正常な腎機能グループの被験者は、年齢、性別及び体重の分布が腎機能障害グループの

被験者の分布と可能な限り等しくなるように組み入れることとした。腎機能障害を有する被験者は、体表面積（BSA）で調整した Cockcroft & Gault 式を用いて推算したクレアチニンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）によって分類した。

- $CL_{cr} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = (140 - \text{年齢[歳]} * \text{体重[kg]} * 1.73) / (0.814 * \text{血清クレアチニン}[\mu\text{mol/L}] * \text{BSA}[\text{m}^2]) * 0.85 \text{ [女性]}$

BSA は DuBois-DuBois 式で計算した。

- $BSA = 0.007184 * \text{身長[cm]}^{0.725} * \text{体重[kg]}^{0.425}$

4079 試験では、試験計画時に有効であったガイドラインに従って腎機能グループを定義づけ、正常な腎機能グループ（90 mL/min 超）、軽度の腎機能障害グループ（60～89 mL/min）、中等度の腎機能障害グループ（30～59 mL/min）、重度の腎機能障害グループ（15～29 mL/min）、末期腎疾患グループ（血液透析が必要）を設定した<sup>3,4</sup>。

4082 試験では、肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象として、薬物動態の比較を行った。この試験では、ガイドラインの推奨に従い、肝機能障害を有する被験者を脳症、腹水、ビリルビン、アルブミン及びプロトロンビン時間の評価に基づく Child-Pugh 分類に従って分類した<sup>5,6</sup>。正常な肝機能グループの被験者は、年齢、性別及び体重の分布が肝機能障害グループの被験者の分布と可能な限り等しくなるように組み入れることとした。

4079 試験及び 4082 試験に用いた統計モデルには、対数変換した体重及び年齢を連続変数の共変量、性別及び腎／肝機能グループ（4079 試験では 5 グループ、4082 試験では 4 グループ）を因子として含め、腎／肝機能グループごとに異なるばらつきを仮定した。4079 試験及び 4082 試験では、経口セマグルチドでみられる変動により、腎／肝機能障害の影響がない場合であっても治療間の比の 90%信頼区間は十分に狭い「影響なし」の区間（no-effect interval）には入らないと予想されたため「影響なし」の基準は事前に規定しなかった（変動の詳細は [2.7.2.3.1.3.5](#) を参照のこと）。4079 試験では、CL<sub>cr</sub> により推定した腎機能とセマグルチドの 2 つのエンドポイントである AUC<sub>0-24h,Day10</sub> 及び C<sub>max,Day10</sub> との関係も解析した。各エンドポイントに用いた統計モデルは、対数変換したエンドポイントを従属変数、対数変換したクレアチニンクリアランスを独立変数として含めた線形回帰モデルとした。さらに、このモデルには性別をカテゴリカルな説明変数、対数変換した体重及び年齢を連続説明変数として含めた。

4267 試験では、上部消化管疾患を有する 2 型糖尿病患者及び上部消化管疾患のない 2 型糖尿病患者における薬物動態を比較した。慢性胃炎及び／又は胃食道逆流性疾患（GERD）と診断された被験者を上部消化管疾患を有する被験者と定義した。4267 試験は、並行群間試験としてデザインされ、統計モデルでは、対数変換した体重及び年齢を連続共変量、性別及びグループ（上部消化管疾患の有／無）を固定効果として含めた。このモデルでは投与群で異なるばらつきを仮定した。

## 薬物相互作用試験

経口セマグルチドが他の経口薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する 4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験及び 4279 試験は、1 つの投与順序によるクロスオーバー試験としてデザインされ、統計モデルには経口セマグルチドの併用投与（あり／なし）及び被験者を因子として含めた。従来の「影響なし」の基準である 0.80 及び 1.25 を用い、治療間の比の両側 90%信頼区間が (0.80; 1.25) の範囲内に完全に含まれる場合には、特定の薬物動態エンドポイントに対する経口セマグルチドの併用投与の影響はないと結論付けることとした。4279 試験では、胃の中の他の複数の錠剤がセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすかどうかとも検討した。この試験では、経口セマグルチドの治療域が広いことから、「影響なし」の基準を (0.7000; 1.4286) とした。

オメプラゾールがセマグルチドの薬物動態に及ぼす影響を検討する 4141 試験は、無作為割り付け（性別で層別化）、並行群間試験としてデザインされ、統計モデルには投与群（セマグルチド+オメプラゾール／セマグルチド単剤）及び性別を因子として含めた。4141 試験では、経口セマグルチドでみられる変動により、オメプラゾールの影響がない場合であっても治療間の比の 90%信頼区間は十分に狭い「影響なし」の区間には入らないと予想されたため、「影響なし」の基準は事前に規定しなかった（変動の詳細は [2.7.2.3.1.3.5](#) を参照のこと）。

## 追加で実施した計算及び統計解析

本臨床概要では、薬物動態パラメータに関連する追加の統計解析を実施し、要約統計量を用いて記述し、図を作成した。これらをその実施理由とともに以下に記載し、結果を付録 2.7.2.5.4 に記載する。

3957 試験では、投与時の飲水量が 240 mL の場合、3 例において投与後 24 時間までに LLOQ を超えるセマグルチド濃度が得られなかった。治験実施計画書では、このような場合にはエンドポイントであるセマグルチドの  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  を、 $C_{max}$  は LLOQ の 2 分の 1 の値を用いて補完し、 $AUC_{0-24h}$  は  $LLOQ * \text{mean}(t_{max})$  の 2 分の 1 の値を用いて補完する、単一補完法により補完することと規定されていた。 $\text{mean}(t_{max})$  は、投与時の飲水量が 240 mL の場合に評価可能なプロファイルの  $t_{max}$  の平均とした。しかし、検討の結果、これらの 3 つの補完値は低すぎたため、 $AUC_{0-24h}$  に対する対数正規分布の仮定には従わないと考えられた。このため、LLOQ を超えるセマグルチド濃度が得られなかった 3 例については、 $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  について左側打ち切りを考慮した別の方法を用いた。具体的には、セマグルチドの  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  を対数変換し、飲水量及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた線形混合モデルを用いて 2 通りの飲水量（50 mL と 240 mL）を比較した。このモデルでは、3 つの測定不能な  $AUC$  及び  $C_{max}$  を左側打ち切りとし、対数変換したエンドポイントが正規分布に従うと仮定した尤度ベースのアプローチを用いて治療効果を推定した。

3794 試験における経口セマグルチド初回投与後の non-absorber（LLOQ を超えるセマグルチド濃度が得られない被験者）について、その後の臨床試験で単回投与試験デザインを採用しなかった理由を具体的に示すため、被験者数及びその割合を要約した。



これらすべての結果の概観を示すため、薬物相互作用試験において併用した薬剤に対する経口セマグルチドの影響を示す forest plot を作成した。

#### 2.7.2.3.1.2.4 母集団薬物動態解析

##### 臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデル

経口セマグルチド投与後のセマグルチドの薬物動態特性に関する情報をさらに収集するため、臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルを構築した。このモデルは 6 つの経口セマグルチド臨床薬理試験（3794 試験、3957 試験、4079 試験、4082 試験、4141 試験及び 4154 試験）の薬物動態データに基づいている。これらの試験では、被験者は治験実施医療機関で治験薬の投与を受けた（治験実施医療機関の治験スタッフが投薬、投与時の飲水量、投与後絶食時間を確認した）。治験薬の投与を治験実施医療機関で行うという設定は、投薬及び投与条件を確実に遵守させ、これにより薬物動態モデルの推定におけるそのようなバイアスを回避するために選択した。

さらに、このモデルの分布及び消失コンポーネントに関する情報については、週 1 回皮下注射セマグルチドの開発プログラム（NN9535）における 9 つの臨床薬理試験を用いた<sup>14</sup>。モデルの構築においてセマグルチド静脈内投与のデータを組み込んだため、絶対的バイオアベイラビリティ、クリアランス及び分布容積の推定が可能であった。

モデルは、一次吸収を伴う 2-コンパートメント薬物動態モデルであり、最初にセマグルチドの皮下投与及び静脈内投与から得た情報を用い、次に経口セマグルチドのデータを用いて作成した。経口セマグルチドのデータを用いて動態モデルを確認し、変動コンポーネント及び共変量因子を含む経口吸収の重要な側面を推定した。

皮下投与／静脈内投与モデルから体重及び血糖の状態（2 型糖尿病／正常）の共変量効果を引き継いだ。バイオアベイラビリティの変動をさらに説明するため、さらに以下の共変量を事前に規定した。

- 性別（男性又は女性）
- 年齢グループ（65 歳超又は 65 歳以下）
- 体重
- 腎機能障害（障害あり又は障害なし）
- 肝機能障害（障害あり又は障害なし）
- 投与後絶食時間（15、30、60、120、240 又は 300 分）
- 投与時の飲水量（50、120 又は 240 mL）

モデルの構築に用いた 6 つの試験に加え、2 つの臨床薬理試験のデータを用いて以下を検討した。

- 4267 試験及び 4279 試験のデータを用いた治験実施医療機関以外での投与（治験スタッフの監督下ではなく、被験者が自宅で治験薬を投与）の影響の検討
- 4267 試験のデータを用いた 2 型糖尿病患者と健康被験者における薬物動態の比較

曝露量の指標として、バイオアベイラビリティ (F) 及びクリアランス (CL) の個々の推定値から定常状態での 1 投与間隔における平均セマグルチド濃度を求めた。

詳細は Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 4 を参照のこと。

### 第 3a 相試験のデータに基づく薬物動態モデル

2 型糖尿病患者を対象に実施された第 3a 相試験のうち 6 つの試験 (4233 試験、4223 試験、4222 試験、4234 試験、4280 試験及び 4281 試験) に参加した被験者において、最長 78 週間における 3~7 回 (試験によって異なる) の来院時に血漿中セマグルチド濃度測定のための血液検体を採取することとしていた。最終的な母集団薬物動態データセットは被験者 2345 例、薬物動態観測値 10527 個であった。これらの試験データに基づき、母集団薬物動態解析においてセマグルチドの曝露量に対する事前に規定した様々な共変量の影響を評価した。

第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態モデルには、臨床薬理試験のデータに基づくこれまでの経口セマグルチド薬物動態モデルと同じく、一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを採用した。パラメータの大部分はこれまでのモデルに基づくものであった。クリアランス、分布容積及び吸収速度は臨床薬理モデルと同じであったが、バイオアベイラビリティ、変動及びバイオアベイラビリティに影響を及ぼす共変量は第 3a 相試験のデータから推定した。

事前に規定した共変量は以下のとおり。

- 性別
- 年齢グループ (18~64 歳、65~74 歳、75~84 歳、85 歳以上)
- 人種 [黒人又はアフリカ系アメリカ人、日本人、アジア人 (非日本人)、白人]
- 民族 (非ヒスパニック系又は非ラテン系、ヒスパニック系又はラテン系)
- ベースラインの体重
- ベースラインの腎機能 [正常な腎機能 (推算糸球体濾過量:  $eGFR \geq 90$  mL/min)、軽度の障害 ( $eGFR 60 \sim 89$  mL/min) 又は中等度の障害 ( $eGFR 30 \sim 59$  mL/min) ]
- 用量 (3、7 又は 14 mg)
- 上部消化管疾患の有無

カテゴリーカルな共変量については、各カテゴリーに 40 例以上を必須とした。被験者が 40 例未満の年齢グループは、すぐ下の年齢グループとまとめ、被験者が 40 例未満の人種カテゴリーは白人とまとめた。

これらの共変量に加え、必要に応じて抗体の有無 (抗セマグルチド抗体の存在)、初回投与からの時間及び臨床試験における各因子の影響を評価し、モデルに含めた。

曝露量の指標として、バイオアベイラビリティの個々の推定値から定常状態での 1 投与間隔における平均セマグルチド濃度 ( $C_{avg}$ ) を求め、すべての共変量の影響を同時に推定するフルモデルアプロー



チにより共変量効果を推定した。その結果は、各共変量カテゴリについて、参照被験者に対する用量で補正した定常状態の平均曝露量の比の平均とその 90%信頼区間で示した。共変量は、90%信頼区間が (0.8; 1.25) の範囲内である場合には、相対的に曝露量に影響を与えないと判断された。

詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 4 を参照のこと。

### 2.7.2.3.1.3 吸収及び血漿中薬物濃度

#### 2.7.2.3.1.3.1 概観

薬物シンチグラフィ試験 (3957 試験) において経口セマグルチドの吸収を検討した。3957 試験及び非臨床試験の結果から、経口セマグルチド錠の崩壊は、セマグルチドが主に吸収される胃内で起こることが示された。吸収は錠剤の表面近傍で局所的に起こるため、SNAC とともに製剤化する必要がある。SNAC は局所的な pH 緩衝作用を介してセマグルチドの急速な酵素分解も防ぐ。

第 3a 相試験データを用いたモデリングに基づき、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 投与後の平均セマグルチド濃度 ( $C_{avg}$ ) は、それぞれ 3.6、8.4 及び 16.7 nmol/L と推定された。

4279 試験、3991 試験及び 4140 試験では、定常状態でのセマグルチドの薬物動態を検討した。推奨される投与条件 ([2.7.2.3.1.3.5.2.7.2.3.5.1](#)) を遵守した被験者では、 $t_{max}$  の中央値は約 1 時間であった。定常状態でのセマグルチドの曝露量は健康被験者及び 2 型糖尿病患者で同様であり、セマグルチドの曝露量は経口セマグルチドの用量増加に伴って大きくなった。

3957 試験では単回経口投与後のセマグルチドの薬物動態を検討した。経口セマグルチドのバイオアベイラビリティは低く (約 1%)、吸収に変動がみられるため、単回投与後には多くの被験者で定量可能なセマグルチド濃度が得られず、その後は単回投与試験を実施しなかった ([2.7.2.1.4.2.2](#))。

臨床薬理試験、ならびに臨床薬理試験及び第 3a 相試験の薬物動態データを用いたモデリングによりセマグルチドの曝露量の変動を検討した。経口セマグルチドの投与は 1 日 1 回であり、 $t_{1/2}$  が長い (約 1 週間) ため、1 回の投与間隔における総曝露量に対する反復投与による寄与は大きい。曝露量の変動は、単回投与後と比較して定常状態で小さかった。定常状態では、平均曝露量 ( $C_{avg}$ ) の変動 (CV%) は約 96% (2 型糖尿病患者を対象とした第 3a 相試験データに基づく推定) であり、バイオアベイラビリティの低い (約 1%) 薬剤で予測されるものであった。

第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析から、セマグルチドの曝露量は 78 週間にわたり一定であると考えられ、セマグルチドの薬物動態は時間依存的でないことが示された。セマグルチドの曝露量は用量依存的に大きくなった。

#### 2.7.2.3.1.3.2 経口セマグルチドの吸収機序

3957 試験及び非臨床試験において経口セマグルチドの吸収機序を検討した。

3957 試験ではクロスオーバーデザインを採用し、1つの投与期では経口セマグルチド 10 mg を 50 mL の水で単回投与し、もう一つの投与期には経口セマグルチド 10 mg を 240 mL の水で単回投与した。経口セマグルチド錠には  $^{111}\text{In}$  (111 インジウム) で標識したイオン交換樹脂が含まれた。錠剤は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (99m テクネチウム) で標識した水で服用させた。撮影にはガンマシンチグラフィを用いた。

本試験の結果から、すべての被験者において錠剤崩壊が胃内で起こることが示された。錠剤崩壊開始は平均して投与後 2~3 分以内に起こり、異なる飲水量の間で統計的有意差は認められなかったが、錠剤崩壊完了までの時間は、投与時の飲水量が 240 mL の場合 (57 分) と比較して、50 mL の場合 (85 分) に長かった [3957 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.4) Table 11-2]。セマグルチドの曝露量 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  及び  $\text{C}_{\text{max}}$ ) が大きく、 $t_{\text{max}}$  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有意な相関がみられた [3957 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.4) Tables 11-5, 11-7, 11-9]。このことから、セマグルチドの曝露量には投与時の飲水量を制限することが重要であることが示唆される。セマグルチドの曝露量に対する投与時の飲水量の影響に関する詳細は、[2.7.2.3.1.4.3](#) を参照のこと。

錠剤に SNAC を添加することにより、局所的な pH 緩衝作用を介して消化管におけるセマグルチドの急速な酵素分解が回避される。このため、セマグルチドの吸収は、胃の中で、錠剤が崩壊する部位の近傍で起こると考えられる。ビーグル犬を用いた *in vivo* 試験により、幽門結紮した (腸管からの吸収が行われないようにするため) イヌにおけるセマグルチド (セマグルチド 10 mg、SNAC 300 mg) の吸収が結紮していないイヌと同様であることが示された。このことは、セマグルチドが主に胃で吸収されることをさらに裏付けるものである。経口セマグルチドの吸収機序に関する詳細は、[付録 2.7.2.5.2.1.1](#) 及び [Module 2.6.2](#) を参照のこと<sup>15</sup>。

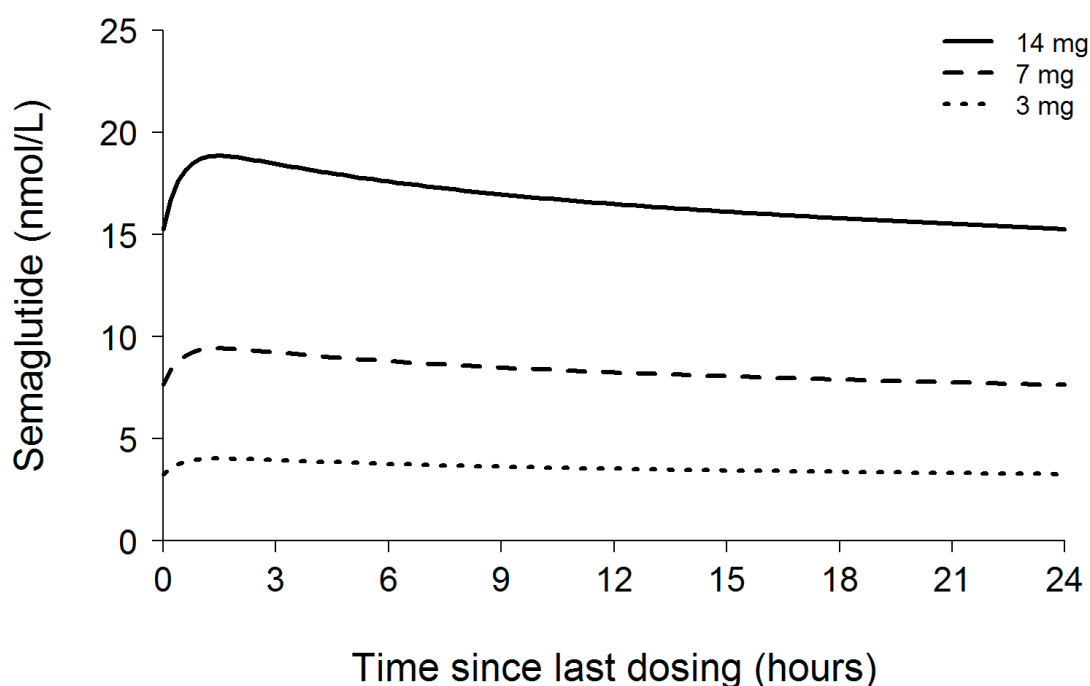
#### 2.7.2.3.1.3.3 反復投与後の薬物動態

経口セマグルチドの反復投与試験には、定常状態での試験及び 10 日間投与の試験が含まれる。定常状態における試験の薬物動態パラメータを以下に示す。

10 日間の試験は、測定可能な血漿中セマグルチドが確実に得られ、曝露量に対する投与間の変動の影響を軽減するため、単回投与試験の代替としてデザインされた。詳細は [2.7.2.1.4.2.2](#) を参照のこと。10 日間の試験はいずれも比較試験としてデザインされ、これらの試験の結果は試験の目的に応じて適切な項に記載する。これらの試験の薬物動態パラメータを [付録 2.7.2.5.3](#) に示す。

#### 定常状態における薬物動態

6 つの第 3a 相試験で得られたスパースサンプリングによる薬物動態データに基づき、母集団薬物動態モデルを構築した。経口セマグルチドを投与した日本人 2 型糖尿病患者の、シミュレーションに基づく薬物動態プロファイルを [図 2.7.2.3-1](#) に示す。

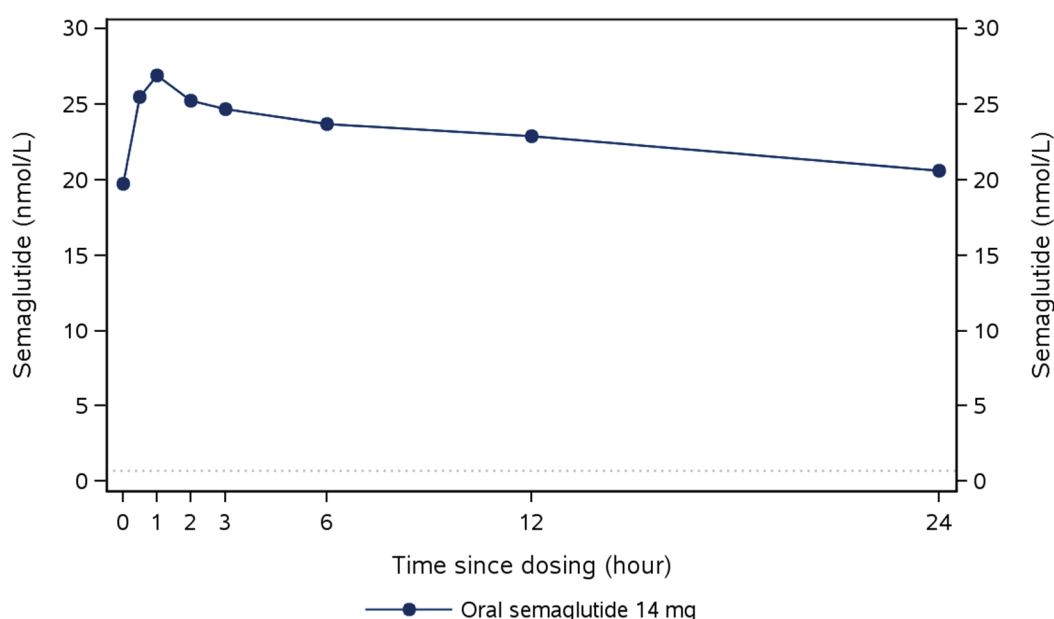


Data are steady-state geometric mean simulations obtained using the reduced population PK model for a population similar to that of trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281.

図 2.7.2.3-1 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

第 3a 相試験データのモデリングに基づくと、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 (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 5-7 参照)。

多くの測定時点でのデータが得られている臨床薬理試験 (4279 試験) における、経口セマグルチド 14 mg 投与後の定常状態でのセマグルチド薬物動態プロファイルを [図 2.7.2.3-2](#) に示す。



Healthy subjects. Oral semaglutide 14 mg at steady-state. Geometric mean profile.

図 2.7.2.3-2 定常状態におけるセマグルチドの曝露量（4279 試験）

4279 試験では、被験者は推奨される投与条件を遵守し、予定している最高臨床用量（経口セマグルチド 14 mg）を用いた。これらの被験者の定常状態では、 $AUC_{0-24h}$  の幾何平均は  $544 \text{ nmol}\cdot\text{h/L}$  ( $C_{avg}$   $22.7 \text{ nmol/L}$  に相当) であり、 $C_{max}$  の幾何平均は  $27.7 \text{ nmol/L}$  であった（表 2.7.2.3-2）。

セマグルチドの曝露量は、第 3a 相試験と比較して臨床薬理試験で大きかった。この差は、試験デザインや対象集団など、第 3a 相試験と臨床薬理試験の違いによるものと考えられた。

3991 試験では、健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象として、定常状態におけるセマグルチドの薬物動態パラメータを検討した。統計解析により、曝露量は健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であることが示された。被験者間の比（健康被験者／2 型糖尿病患者）は以下のとおりであった〔3991 試験（Module 5.3.3.1）EOT Table 14.2.44〕。

- $AUC_{0-24h}$  : 1.00 (95%信頼区間 : 0.60; 1.66)
- $C_{max}$  : 1.00 (95%信頼区間 : 0.61; 1.62)

臨床薬理試験の薬物動態データのモデリングにより、2 型糖尿病がバイオアベイラビリティに及ぼす影響は限定的であることがさらに裏付けられた。健康被験者に対する 2 型糖尿病患者の相対的バイオアベイラビリティは 0.84 (95%信頼区間 : 0.61; 1.15) と推定された（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.6）。

臨床薬理試験で得られた、経口セマグルチドの投与における定常状態でのセマグルチドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す。定常状態を確実にするため、被験者には各用量を少なくとも 4 週間

投与した。投与方法に関する詳細は [2.7.2.1.4.2.1](#) を参照のこと。これらの試験には健康被験者を組み入れたが、3991 試験には 2 型糖尿病患者も組み入れた。4140 試験には日本人及びコーカシアンの健康被験者を組み入れた。なお、4140 試験及び第 3a 相試験の薬物動態データのモデリングに基づく日本人被験者とコーカシアン被験者における経口セマグルチド投与後の薬物動態を比較した結果は [2.7.2.3.1.7.8](#) に記載する。

予想されたとおり、臨床試験ではセマグルチドの  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  は経口セマグルチドの用量増加に伴って大きくなった。 $t_{max}$  の中央値は投与条件に依存した。投与から食事までの時間が長い場合には  $t_{max}$  が遅かった。推奨される投与条件下（投与後 30 分間は飲食不可）では、 $t_{max}$  の中央値は 1 時間であった。定常状態における薬物動態は、経口セマグルチドの 1 日 1 回投与を支持するものであった。

3991 試験及び 4140 試験では、薬物動態の評価のための血液検体採取日に曝露量が増加した。これは、薬物動態の評価のための血液検体採取日には治験実施医療機関で（監督下で）経口セマグルチドを投与し、それ以外の日には自宅で投与するという試験デザインにより生じたものと考えられる。治験スタッフが監督することで投与条件の遵守が高まり（on-site effect）、セマグルチドの曝露量が大きくなることが示唆された。詳細は Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.5 を参照のこと。

表 2.7.2.3-2 定常状態におけるセマグルチドの薬物動態パラメータ

| Trial ID          | Water (mL) | Post-dose fasting (min) | Oral semaglutide dose (mg) | N  | AUC <sub>0-24</sub> (nmol*h/L) |        | C <sub>max</sub> (nmol/L) |        | t <sub>max</sub> (h) |            |
|-------------------|------------|-------------------------|----------------------------|----|--------------------------------|--------|---------------------------|--------|----------------------|------------|
|                   |            |                         |                            |    | Geo mean                       | (CV%)  | Geo mean                  | (CV%)  | median               | (min-max)  |
| 3991              | 50         | 120                     | 20, day 67                 | 15 | 612                            | (80.8) | 32.4                      | (82.2) | 1.0                  | (0.5-3.0)  |
|                   |            |                         | 20, day 68                 | 15 | 671                            | (77.9) | 33.7                      | (77.9) | 2.0                  | (0.0-6.0)  |
|                   |            |                         | 20, day 69                 | 15 | 742                            | (66.6) | 37.1                      | (62.2) | 2.0                  | (0.5-3.1)  |
|                   |            |                         | 40, day 67                 | 25 | 1152                           | (86.0) | 58.0                      | (81.8) | 2.0                  | (0.0-3.0)  |
|                   |            |                         | 40, day 68                 | 25 | 1211                           | (92.1) | 58.4                      | (90.8) | 2.0                  | (0.5-3.0)  |
|                   |            |                         | 40, day 69                 | 25 | 1480                           | (78.0) | 73.1                      | (79.7) | 2.0                  | (0.0-24.0) |
|                   |            |                         | 40, T2D, day 67            | 8  | 1165                           | (90.5) | 57.0                      | (92.6) | 2.0                  | (0.0-3.0)  |
|                   |            |                         | 40, T2D, day 68            | 8  | 1355                           | (62.8) | 68.0                      | (56.1) | 1.5                  | (0.0-3.0)  |
|                   |            |                         | 40, T2D, day 69            | 8  | 1301                           | (54.7) | 64.5                      | (53.7) | 2.5                  | (0.0-6.0)  |
| 4279 <sup>a</sup> | 120        | 30                      | 14                         | 43 | 544                            | (78.1) | 27.7                      | (73.3) | 1.0                  | (0.0-11.9) |
| 4140              | 120        | 30                      | 10, J day 35               | 17 | 374                            | (59.2) | 19.1                      | (62.1) | 1.0                  | (0.5-2.0)  |
|                   |            |                         | 20, J day 63               | 17 | 676                            | (43.8) | 34.7                      | (46.3) | 1.0                  | (0.5-6.0)  |
|                   |            |                         | 40, J day 89               | 17 | 1053                           | (51.3) | 55.3                      | (54.8) | 1.0                  | (0.0-3.0)  |
|                   |            |                         | 40, J day 90               | 17 | 1278                           | (38.6) | 64.5                      | (36.4) | 2.0                  | (1.0-3.0)  |
|                   |            |                         | 40, J day 91               | 17 | 1234                           | (37.0) | 61.6                      | (38.5) | 1.0                  | (0.0-6.0)  |
|                   |            |                         | 10, C day 35               | 17 | 551                            | (59.7) | 26.8                      | (58.4) | 1.0                  | (0.0-3.0)  |
|                   |            |                         | 20, C day 63               | 17 | 1105                           | (58.8) | 53.5                      | (59.2) | 1.0                  | (0.5-6.0)  |
|                   |            |                         | 40, C day 89               | 16 | 1520                           | (34.3) | 75.6                      | (33.3) | 1.0                  | (0.5-6.0)  |
|                   |            |                         | 40, C day 90               | 16 | 1526                           | (41.7) | 74.0                      | (43.0) | 1.0                  | (0.0-23.8) |
|                   |            |                         | 40, C day 91               | 16 | 1690                           | (38.0) | 84.3                      | (38.5) | 1.0                  | (0.5-6.0)  |

<sup>a</sup> PK data presented for the period where oral semaglutide was administered without co-administration of any other drugs that may interfere with semaglutide exposure.

C: Caucasian subjects; Geo mean: geometric mean; J: Japanese subjects; N: number of subjects contributing to the analysis.

#### 2.7.2.3.1.3.4 単回投与後の薬物動態

3957 試験において経口セマグルチド単回投与後のセマグルチドの薬物動態パラメータを検討した (表 2.7.2.3-3)。3957 試験は 2 期クロスオーバー試験であり、被験者は一晩絶食後に経口セマグルチド 10 mg を 50 mL 又は 240 mL の水で服用した。曝露量に対する飲水量の影響の詳細は 2.7.2.3.1.4.3 に記載する。



表 2.7.2.3-3 セマグルチドの単回投与後の薬物動態パラメータ (3957 試験)

| Volume of water (mL) | Post-dose fasting (min) | N  | AUC <sub>0-24h</sub> (nmol*h/L) <sup>a</sup> |         | C <sub>max</sub> (nmol/L) <sup>a</sup> |         | t <sub>max</sub> (h) |           |
|----------------------|-------------------------|----|----------------------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|----------------------|-----------|
|                      |                         |    | Mean                                         | (CV%)   | Mean                                   | (CV%)   | Median               | (min-max) |
| 50                   | 300 <sup>b</sup>        | 24 | 128.8                                        | (137.1) | 7.8                                    | (145.8) | 1.5                  | (0.5-3.0) |
| 240                  | 300 <sup>b</sup>        | 26 | 77.7                                         | (137.1) | 4.5                                    | (145.8) | 1.5                  | (0.5-4.0) |

<sup>a</sup> Estimated means and estimated CV% are shown; <sup>b</sup> 300±60 min (a drink of water [200 mL] was provided at two hours after dosing). N: number of subjects contributing to the analysis. Healthy subjects were dosed with a single dose of oral semaglutide 10 mg.

経口セマグルチドの投与時の飲水量が 240 mL の場合には、26 例中 3 例で測定可能な血漿中セマグルチド濃度が得られなかったが、50 mL の場合には、すべての被験者で測定可能な血漿中セマグルチド濃度が得られた。10 日間投与の 3794 試験では、初回投与後及び 10 日間の投与後にセマグルチド濃度を測定した。初回投与後は 13% (20/158) の被験者で測定可能な血漿中セマグルチド濃度が得られなかったが、10 日間の投与後にはすべての被験者で測定可能なセマグルチド濃度が得られた (付録 2.7.2.5.4、2.7.2.5.4-1 参照)。3957 試験では、投与後 4 時間絶食させており、推奨される投与後 30 分間絶食の場合と比較して曝露量が約 80%大きくなると予想された (Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-8, Figure 5-9)。単回投与後の飲水量が 50 mL であったすべての被験者で定量可能な血漿中濃度が得られた理由として、投与から最初の食事までの時間が長かったことが考えられる。推奨される投与条件を遵守した被験者では、単回投与後に曝露量が小さくなると予想されたため、単回投与試験の代わりに 10 日間の試験を実施した。詳細は 2.7.2.1.4.2.2 を参照のこと。

#### 2.7.2.3.1.3.5 変動

臨床薬理試験において、単回投与後及び反復投与後の変動を評価した。また、投与条件を完全に遵守した場合の変動 (臨床薬理試験に基づく) 及び実臨床での 2 型糖尿病患者における変動 (第 3a 相試験に基づく) を説明するため、母集団薬物動態モデリングを実施した。

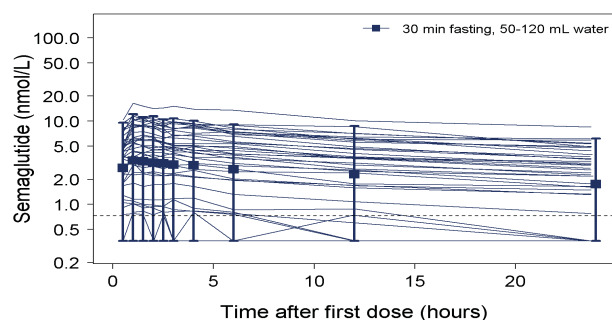
経口投与されたセマグルチドのバイオアベイラビリティが低いことと一致して (約 1%、図 2.7.2.3-7 参照)、曝露量の総変動は比較的大きい<sup>16</sup>。経口セマグルチドは 1 日 1 回投与で、t<sub>1/2</sub> が長い (約 1 週間) ことから、定常状態での曝露量にはそれまでの投与が寄与している。このため、曝露量の投与間変動は反復投与後に小さくなり、単回投与後と比較して定常状態で総変動が小さくなる。

#### 臨床薬理試験における変動

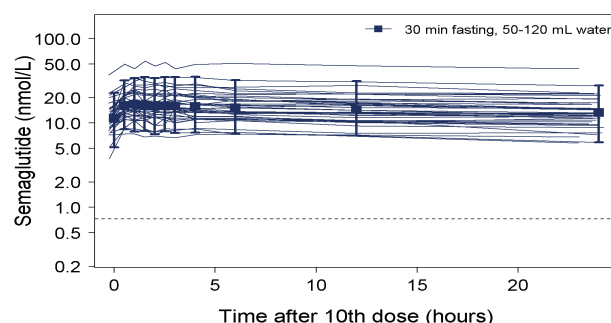
反復投与後のセマグルチド曝露量の総変動は、単回投与後と比較して大幅に小さい。3957 試験では、経口セマグルチド単回投与後の曝露量の変動 (CV%) は AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>max</sub> のいずれについても 137~146%であった (表 2.7.2.3-3)。第 3a 相試験のモデリングに基づく、C<sub>avg</sub> の変動は 96%であった。臨床薬理試験全体において、定常状態でのセマグルチド曝露量の総変動は、AUC<sub>0-24h</sub> が 34~92%、C<sub>max</sub> が 33~93%であった (表 2.7.2.3-2)。

3794 試験のデータを用いて、反復投与後にセマグルチド曝露量の変動が小さくなることを示す (図 2.7.2.3-3)。3794 試験では、単回投与後及び 10 日間の投与後に血漿中セマグルチド濃度を測定した。10 日間の投与後に曝露量の 90% 範囲が小さくなり、総変動が小さくなることが示された。

### A) After a single dose



### B) After 10 doses



Healthy subjects. Oral semaglutide 10 mg for 10 days. Full lines are individual profiles, data points with error bars are geometric means with 90% ranges. The dotted vertical line represents the lower limit of quantification of the assay. Only subjects randomised to groups fasting for 30 minutes after dosing are shown.

図 2.7.2.3-3 変動：経口セマグルチド単回投与後及び 10 日間投与後の個々の薬物動態プロファイル (3794 試験)

3991 試験及び 4140 試験では、3 日間にわたり定常状態での曝露量の被験者内変動及び被験者間変動を評価した。定常状態では、曝露量 ( $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ) の被験者内変動は被験者間変動と比較して一貫して小さかった。 $C_{max}$  の変動は  $AUC_{0-24h}$  と同様であった (表 2.7.2.3-4)。また、4140 試験では、 $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の総変動は日本人及びコーカシアン健康被験者間で同様であった。

表 2.7.2.3-4 定常状態におけるセマグルチドの曝露量 ( $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ) の変動 (3991 試験及び 4140 試験)

| Trial | Dose (mg) | N  | Variability (CV% [95% CI]) |                 |                |                |                 |               |
|-------|-----------|----|----------------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|
|       |           |    | $AUC_{0-24h}$              |                 |                | $C_{max}$      |                 |               |
|       |           |    | Within-subject             | Between-subject | Total          | Within-subject | Between-subject | Total         |
| 3991  | 20        | 15 | 19.7                       | 68.6            | 72.7           | 24.1           | 65.5            | 71.5          |
|       |           |    | [15.7 ; 26.5]              | [48.0 ; 126.8]  | [51.9 ; 126.4] | [19.2 ; 32.6]  | [45.7 ; 121]    | [51.6 ; 121]  |
|       | 40        | 25 | 32.6                       | 74.0            | 84.4           | 34.9           | 71.2            | 83.1          |
|       |           |    | [27.0 ; 41.1]              | [54.5 ; 119.1]  | [64.5 ; 124.6] | [29.0 ; 44.1]  | [52.4 ; 115]    | [64.0 ; 121]  |
|       | 40, T2D   | 8  | 25.3                       | 58.0            | 65.0           | 31.0           | 53.1            | 63.6          |
|       |           |    | [18.7 ; 39.4]              | [36.7 ; 153.2]  | [43.4 ; 138.4] | [22.8 ; 48.6]  | [33.2 ; 146]    | [43.5 ; 125]  |
| 4140  | 40, C     | 16 | 13.3                       | 35.6            | 38.3           | 15.5           | 35.1            | 38.8          |
|       |           |    | [10.7 ; 17.7]              | [25.6 ; 59.4]   | [24.2 ; 97.7]  | [12.4 ; 20.6]  | [25.1 ; 59.1]   | [24.7 ; 95.0] |
|       | 40, J     | 17 | 24.4                       | 34.8            | 43.3           | 27.3           | 33.3            | 44.0          |
|       |           |    | [19.6 ; 32.2]              | [24.5 ; 61.2]   | [28.9 ; 90.7]  | [21.9 ; 36.2]  | [23.1 ; 60.7]   | [29.7 ; 87.5] |

C: Caucasian; J: Japanese; N: number of subjects contributing to the analysis.



### 母集団薬物動態モデルによる変動の推定

投与方法及び投与条件を完全に遵守させるために治験スタッフの監督の下で治験薬を投与した試験を用いて、臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルを構築した。したがって、このモデルから、潜在的な交絡因子としての遵守状況を除いた、経口セマグルチドの曝露量の変動に関する情報が得られる。

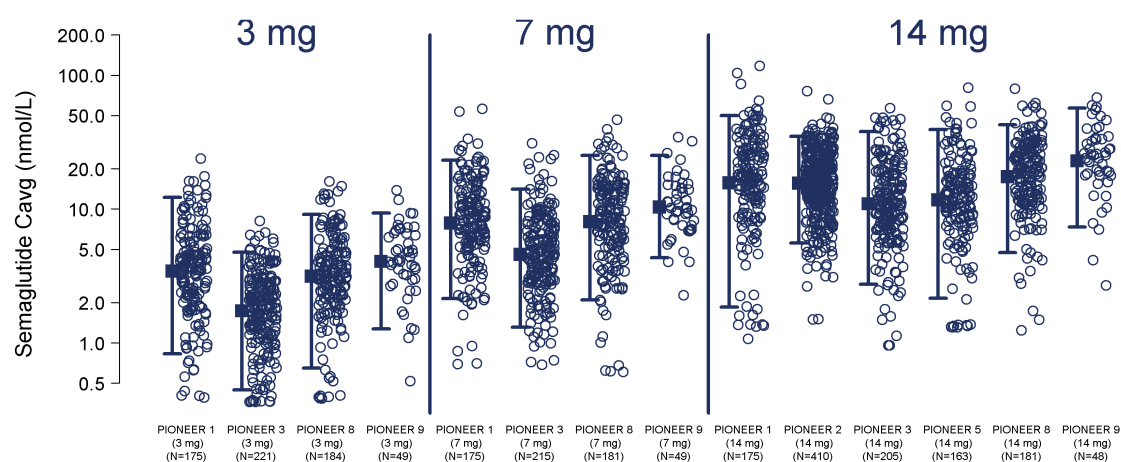
経口セマグルチド単回投与後、曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) の総変動は 166%と推定された。定常状態では、曝露量 ( $C_{avg}$ ) の総変動は 68%と推定され、反復投与後に総変動が小さくなることが裏付けられた。定常状態での曝露量の総変動が単回投与後と比較して小さくなったのは被験者内変動が小さくなったためである。バイオアベイラビリティの被験者内変動 (単回投与後の曝露量の被験者内変動に相当) は 137%と推定された。定常状態では、曝露量の被験者内変動は小さく、33%と推定された。詳細は Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-14 を参照のこと。

反復投与後に被験者内変動が小さくなったのは反復投与が曝露量に寄与しているためである。1日1回という投与頻度と  $t_{1/2}$  が長いこと (約1週間) によって、以前の複数回の投与が定常状態での曝露量に寄与しており、直近の投与は総曝露量の約 10% (平均) に寄与すると考えられる (Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-13)。このため、単回投与後と比較して定常状態では曝露量の変動が小さくなる。さらに、1回の投与での吸収の変動が定常状態での曝露量に与える影響は小さく、1回の投与の吸収が低くなることや高くなることがあっても (投与条件の逸脱、投与忘れ又は二重投与などによる)、曝露量に対する影響はごくわずかである (2.7.2.3.5.2 参照)。

臨床薬理モデルにおいて推定された  $C_{avg}$  の被験者内変動及び被験者間変動は、3991 試験及び 4140 試験で推定された  $AUC_{0-24h}$  の変動と同様である (表 2.7.2.3-4)。

また、特定の第 3a 相試験においてセマグルチドの濃度を測定した (図 2.7.2.3-4 参照)。第 3a 相試験のデータに基づいて、共変量を含まないベースモデルを用いて定常状態での  $C_{avg}$  の総被験者間変動を評価し ( $CV=96\%$ )、共変量を含むフルモデルを用いて同様の人口統計学的プロファイルをもつ被験者間の変動を評価した ( $CV=84\%$ )。薬物動態モデルに共変量を組み込むことにより、ベースモデルで説明されなかった変動の 18.1%が説明された (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.2.3 参照)。

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 (図 2.7.2.3-4)。試験間でみられた曝露量 ( $C_{avg}$ ) の幾何平均における差は、試験デザイン及び試験対象集団の特徴に関連するものと考えられた。曝露量の範囲は試験間で同様であったため、幾何平均の差は有効性及び安全性データの解釈に影響するものではないと考えられた。



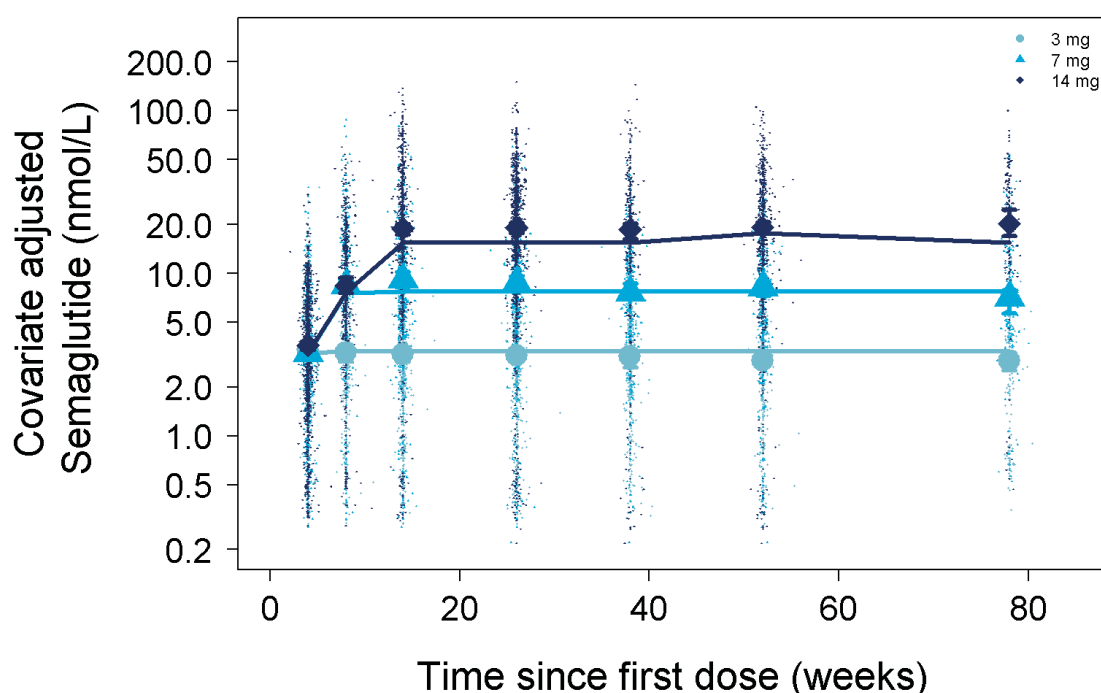
Data are model-derived individual  $C_{avg}$  estimates for each trial obtained by the reduced population PK model (open circles). Filled squares with error bars represent geometric means with 90% ranges. Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281)

図 2.7.2.3-4 第 3a 相試験におけるセマグルチド濃度

#### 2.7.2.3.1.3.6 投与期間の影響の評価

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、78 週間にわたりセマグルチド曝露量の投与期間の影響を評価し、4140 試験及び 3794 試験ならびに臨床薬理試験のモデリングにより経口セマグルチドの累積率を評価した。

第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析では、時間（投与期間）がどの程度セマグルチドの曝露量に影響を及ぼすかについて、グラフに基づき探索的に検討した。第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析に含めた 6 つの第 3a 相試験では、定常状態に到達後、共変量で調整したセマグルチド濃度は一定となり（[図 2.7.2.3-5](#)）、セマグルチドの薬物動態は経時的に変化しないことが示唆された。



Data are individual covariate adjusted concentrations (small dots) and medians with 95% CIs for each visit (large filled symbols with error bars). Lines are population predictions from the reduced population PK model. Data from trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281.

図 2.7.2.3-5 第 3a 相試験におけるセマグルチド濃度の推移

### 累積率

累積率は、臨床薬理試験において算出し、また、臨床薬理の母集団薬物動態モデルに基づき推定した。

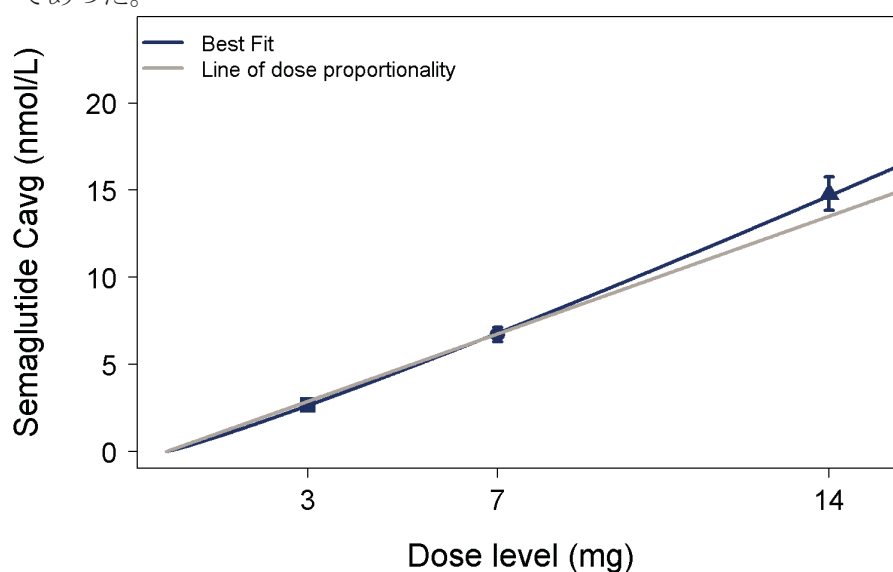
モデリングから、 $R_{acc}$  は定常状態で 12.6 と推定された (Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Table 5-2)。これは、4140 試験において 40 mg 投与時の定常状態でのデータを用いて算出した理論上の累積率  $R_{theor}$  と概ね一致している。4140 試験において、 $R_{theor}$  は日本人被験者とコーカシアン被験者で同様であり、 $R_{theor}$  の幾何平均 (CV%) は、日本人被験者で 10.2 (9.4%)、コーカシアン被験者で 11.0 (8.8%) であった [4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-7]。

3794 試験では、経口セマグルチドを 10 日間投与した被験者において  $R_{acc}$  を算出した (定常状態の約 66%。Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.1)。経口セマグルチドを 120 mL 以下の水で服用し、投与後 30 分間絶食させた被験者では、 $R_{acc, day 10}$  の幾何平均は 10.0 であり、定常状態では  $R_{acc}$  15.0 に相当すると予想された。このように、4140 試験の  $R_{theor}$  又はモデリングで得られた  $R_{acc}$  に基づくと、3794 試験の  $R_{acc}$  は予想よりも高い。しかし、この違いは、本試験の 1 例の被験者で Day 1 の観測値がすべて LLOQ 未満であり (Day 1 には非現実的なほど低い AUC を補完した)、当該

被験者の  $R_{acc}$  が 729 まで増加したことにより、概ね説明可能と考えられた〔3794 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-6〕。

#### 2.7.2.3.1.3.7 用量比例性の評価

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、2 型糖尿病患者における用量比例性を評価した（検討した経口セマグルチドの用量は 3、7、14 mg）。セマグルチドの曝露量は用量に比例して増加した（[図 2.7.2.3-6](#)）。用量を 2 倍にしたときの  $C_{avg}$  の増加（ $2^\beta$ ）の推定値は 2.16（95%信頼区間：2.07; 2.25）であった。



Data are median exposures with 95% CIs. Best fit line was obtained by linear regression of log exposure vs. log dose.

図 2.7.2.3-6 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態モデルにおける用量依存性

さらに、経口セマグルチド 10、20 及び 40 mg を用いた臨床薬理試験（3991 試験及び 4140 試験）において用量依存性を評価した。3991 試験では、経口セマグルチドの用量を 20 mg から 40 mg に増量した場合に、曝露量の増加は 2 倍よりやや小さかった〔3991 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Table 11-2〕。4140 試験では、健康被験者に対して 10、20 及び 40 mg を投与した場合、経口セマグルチドの曝露量は増加したが、用量比例性を下回った。用量を 2 倍にしたときの増加（ $2^\beta$ ）の推定値は以下のとおりであった〔日本人被験者とコーカシアン被験者の共通の推定値。4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-6 参照〕：

- $AUC_{0-24h}$  : 1.78（95%信頼区間：1.63; 1.94）
- $C_{max}$  : 1.78（95%信頼区間：1.63; 1.95）

用量を2倍にしたときの  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の増加 ( $2^{\beta}$ ) の推定値は日本人被験者とコーカシアン被験者で同様であり、 $AUC_{0-24h}$  ( $p=0.613$ )、 $C_{max}$  ( $p=0.823$ ) のいずれについても人種と用量との間に有意な交互作用は認められなかった ([2.7.2.3.1.7.8](#))。

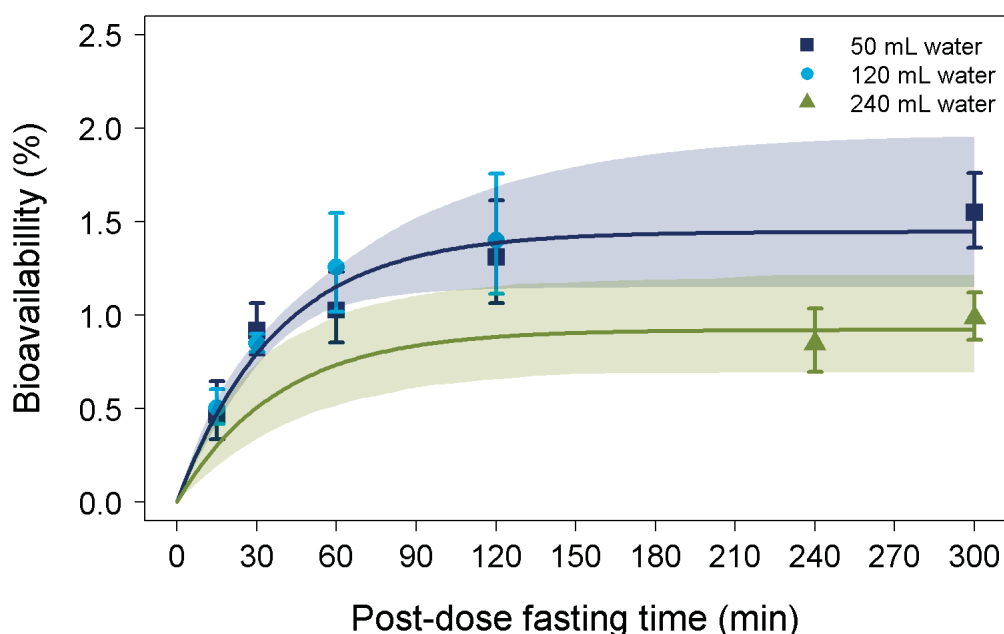
#### 2.7.2.3.1.4 投与条件

##### 2.7.2.3.1.4.1 概観

4154 試験、3794 試験、3957 試験及び 4279 試験では、セマグルチドの曝露量に対する投与条件の影響を検討した。これらの試験の結果をさらに裏付けるため、臨床薬理試験データのモデリングを用いた検討も行った。検討した投与条件には、セマグルチドの曝露量に対する食物（投与前 30 分、投与後 15、30、60 又は 120 分）、投与時の飲水量（50、120 又は 240 mL）及び複数の経口プラセボ錠と経口セマグルチドとの併用投与が含まれた。これらの検討では、4154 試験の 1 群（摂食状態で投与する群）を除いて、経口セマグルチドの投与はいずれも空腹時（一晚絶食）に行った。臨床薬理試験の試験デザインの詳細は、[2.7.2.1.4.1.1](#) 及び [2.7.2.1.4.1.3](#) を参照のこと。

胃内に食物又は多量の水（120 mL 超）が存在する場合、セマグルチドの吸収は低下した。さらに、経口セマグルチドを複数の経口プラセボ錠と同時に服用した場合（含有される薬物の種類にかかわらず併用投与する併用薬剤の影響を再現するため）、セマグルチドの曝露量が小さくなった。したがって、第 3a 相試験に用いられ、経口セマグルチドの市販後の使用において推奨される投与条件として、経口セマグルチドは空腹時に、1 錠をコップ約半分の水（約 120 mL 以下）とともに経口投与することとし、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（詳細は [2.7.2.3.5.1](#) を参照のこと）。

臨床薬理試験の薬物動態データのモデリングにより、投与条件が経口セマグルチド投与後のセマグルチドの曝露量に影響を及ぼすことが裏付けられた ([図 2.7.2.3-7](#))。経口投与したセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティは約 1%である。



Data points are means with 95% CIs of individual model-derived parameter estimates, based on the full PK model which included all covariates. Lines are model-derived relationships to the fasting time and shaded areas are 95% CIs obtained by bootstrapping, based on the final PK model which retained only significant covariates from the full PK model. Based on data from trials 3794, 3957, 4079, 4082, 4141 and 4154.

図 2.7.2.3-7 投与条件：投与後絶食時間（投与時の飲水量で層別）に対するバイオアベイラビリティ

#### 2.7.2.3.1.4.2 食事の影響

##### 摂食状態での投与

4154 試験では、摂食及び絶食状態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。本試験では摂食状態群、絶食状態群及び対照群を設定した。本項では絶食状態群については考察しない。摂食状態群及び対照群には、一晩絶食後、朝に経口セマグルチドを 10 日間投与した。両群の投与条件は以下のとおりであった。

摂食状態群：

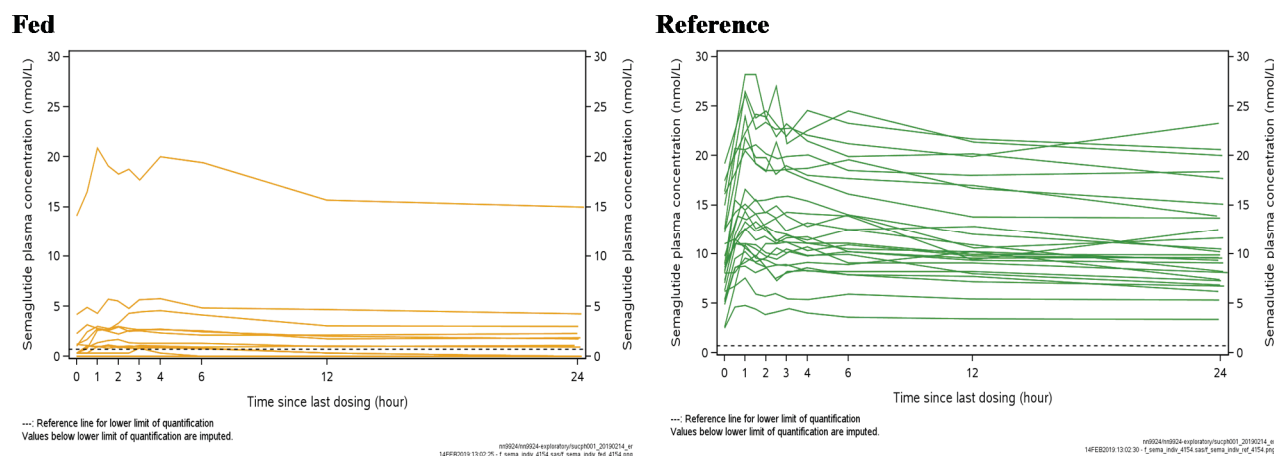
- 投与 30 分前に高脂肪高カロリー食を摂取
- 投与時の飲水量は 240 mL
- 投与後 4 時間絶食

対照群（推奨される投与条件に従う）：

- 投与前は絶食
- 投与時の飲水量は 120 mL
- 投与後 30 分間絶食



摂食状態群では曝露はほとんど認められなかった。摂食状態群の 25 例中 1 例においてのみ他の群と同程度の曝露が認められたが、14 例では LLOQ を超える濃度は認められなかった（[図 2.7.2.3-8](#)）。



Healthy subjects. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Individual profiles after the 10<sup>th</sup> dosing. In the fed group, 14 out of 25 subjects had no concentrations above LLOQ at any time.

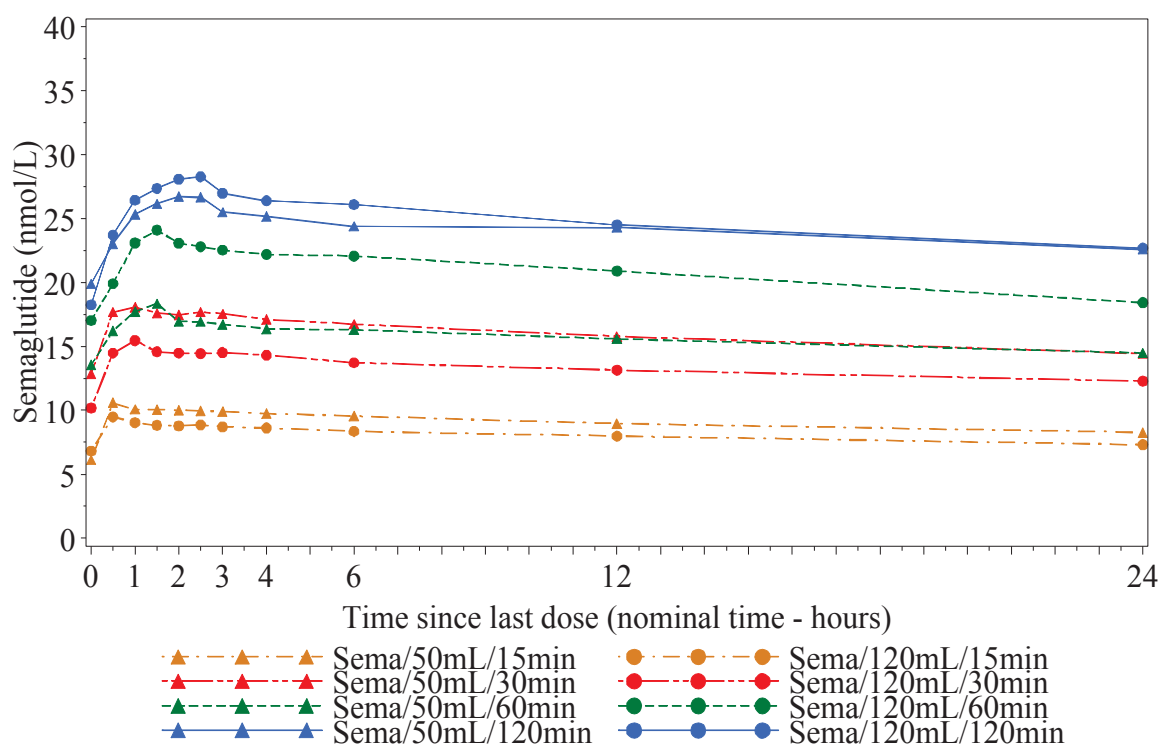
図 2.7.2.3-8 摂食状態での投与：セマグルチドの曝露量一個々のプロファイル（4154 試験）

曝露量の差は胃内の食物によるものと考えられる。摂食状態群の被験者で曝露量が小さかったことから、患者には空腹時に経口セマグルチドを服用するよう指示することとした。摂食群でセマグルチドの曝露量が小さかった理由として、投与時の飲水量が対照群（120 mL）と比較して摂食状態群（240 mL）で多かったことが考えられたが（曝露量が約 40%小さくなると予想される。Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-8 参照）、このことは空腹時に投与する必要があるという結論に影響しないと判断された。

4154 試験（経口セマグルチド 10 mg）の結論は、臨床用量である 3、7 及び 14 mg においても適用されると考えられた。経口セマグルチドはペプチド系製剤であり、セマグルチド（タンパク質）と SNAC（吸収促進剤）を含有する。セマグルチドの吸収は、SNAC とセマグルチドの分子が近接していることに依存しており、濃度勾配の形成が妨げられれば、SNAC の吸収促進作用は阻害される<sup>15</sup>。この阻害の影響はセマグルチドの用量には依存しないと考えられる。モデリングにより、経口セマグルチドの吸収は食物摂取後すぐに消失すること、すなわち食物が SNAC の吸収促進作用を阻害することが示された（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-11）。4154 試験（経口セマグルチド 10 mg）の結果から、胃内に食物が存在することでセマグルチドの吸収が妨げられることが示された。以上のことから、セマグルチドが適切に吸収されるよう、経口セマグルチドは用量にかかわらず空腹時に服用する必要がある（[2.7.2.3.5.1](#) 参照）。

### 投与後の絶食時間

3794 試験では、経口セマグルチドを 50 または 120 mL の水と服用し、投与後 15、30、60 又は 120 分間絶食という投与条件を用いて経口セマグルチドを 10 日間投与した後のセマグルチドの薬物動態を比較した。全群の Day 10 のセマグルチド曝露量（幾何平均）プロファイルを図 2.7.2.3-9 に示す。



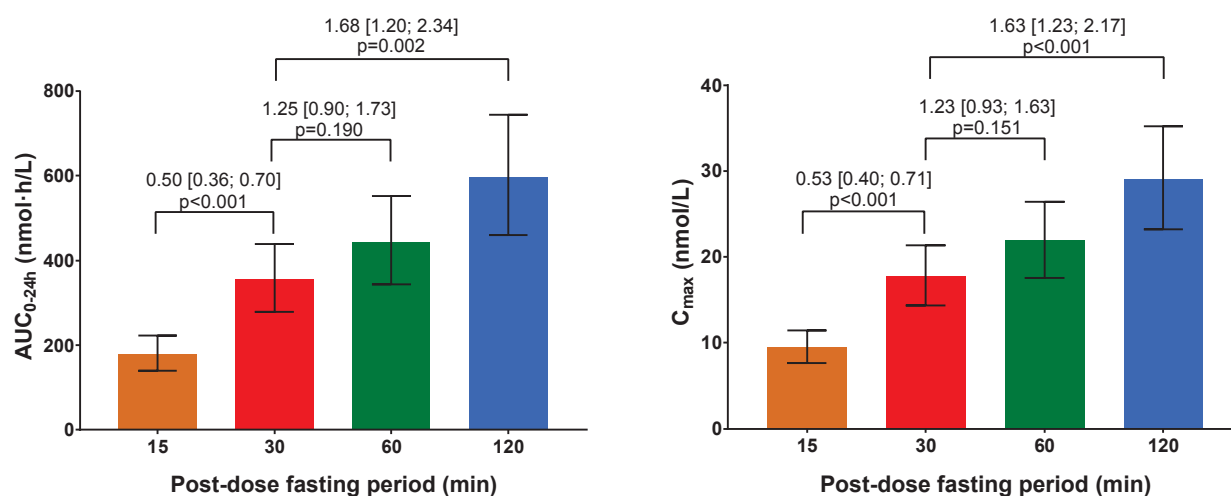
/nn9924/nn9924-3794/freeze\_20130226\_ctr  
26FEB2013:10:56:18 - f\_mean\_pk.sas/e\_geomean\_sema\_day10\_fas.cgm

Healthy subjects. Oral semaglutide 10 mg for 10 days. Geometric mean profiles after the 10th dosing.

図 2.7.2.3-9 投与後の絶食時間：8 通りの投与条件におけるセマグルチド濃度プロファイル (3794 試験)

セマグルチドの曝露量 ( $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ) は投与から最初の食事までの時間が長くなるにつれて大きくなった。セマグルチドの曝露量 ( $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ) について、投与時の飲水量と投与後絶食時間との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった。また、2 つの投与時の飲水量 (50 mL 及び 120 mL) 間では統計的な有意差は認められなかった。このため、事後解析を実施し、飲水量に関わらない曝露量に対する投与後絶食時間の影響を評価した (図 2.7.2.3-10)。計画された解析の結果は 3794 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.4) Section 11.1 を参照のこと。





Healthy subjects. Oral semaglutide 10 mg for 10 days. Least square mean estimates and 95% CIs are shown for each bar. 30 minutes was used as reference for all comparisons (estimated ratio with 95% CI).

There was no interaction between fasting period and the volume of water (50 ml vs 120 ml) for AUC<sub>0-24h</sub> (p=0.53) or C<sub>max</sub> (p=0.39), and the main effect of water was not statistically significant for AUC<sub>0-24h</sub> (p=0.54) or C<sub>max</sub> (p=0.68). Therefore, the interaction between volume of water and post-dose fasting time, as well as the volume of water is not included in the presentation.

図 2.7.2.3-10 投与後の絶食時間：セマグルチド曝露量（3794 試験）

投与から食事までの時間が短い場合には  $t_{max}$  が早いことから、投与後の食事によりセマグルチドの吸収が妨げられることが示された〔3794 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-4〕。

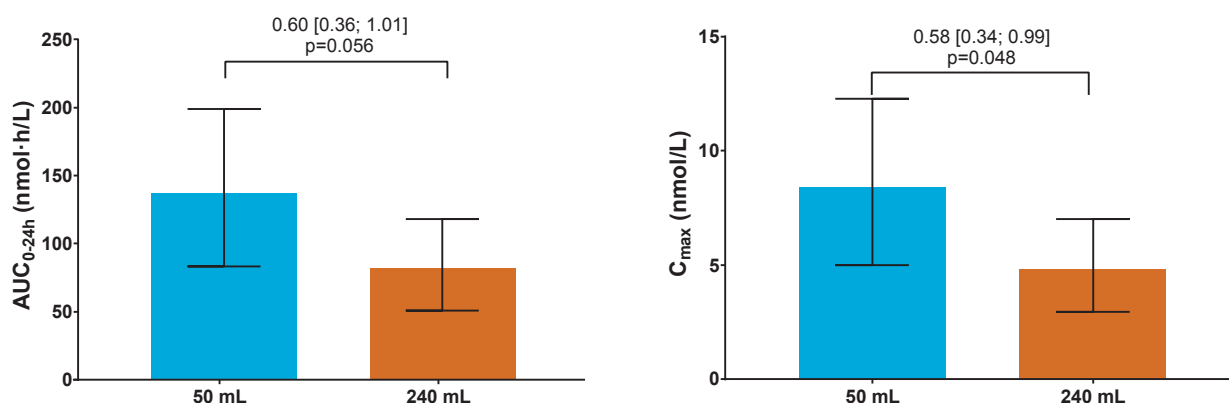
薬物動態モデリングにより、食物摂取後は吸収が速やかに消失することがさらに裏付けられた。詳細は Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.3 を参照のこと。

#### 2.7.2.3.1.4.3 投与時の飲水量

3794 試験では 50 又は 120 mL の水で 10 日間投与した後のセマグルチドの曝露量を検討し、3957 試験では 50 又は 240 mL の水で単回投与した後のセマグルチドの曝露量を検討した。

3794 試験では、飲水量が 50 mL の場合と 120 mL の場合で 10 日間投与後のセマグルチドの曝露量に有意差は認められなかった。この結果は投与後絶食時間に関わらず同様であった（[図 2.7.2.3-9](#)）。詳細は 3794 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Section 11.1, 11.2.1 を参照のこと。

3957 試験では、飲水量が 50 mL の場合と比較して飲水量が 240 mL の場合には単回投与後のセマグルチドの曝露量が約 40% 小さかった（[図 2.7.2.3-11](#)）。



Healthy subjects. Single dose of oral semaglutide 10 mg. Mean estimates are shown for each bar. 50 ml was used as reference for the comparison (estimated ratio with 95% CI).

図 2.7.2.3-11 投与時の飲水量：セマグルチドの曝露量（3957 試験）

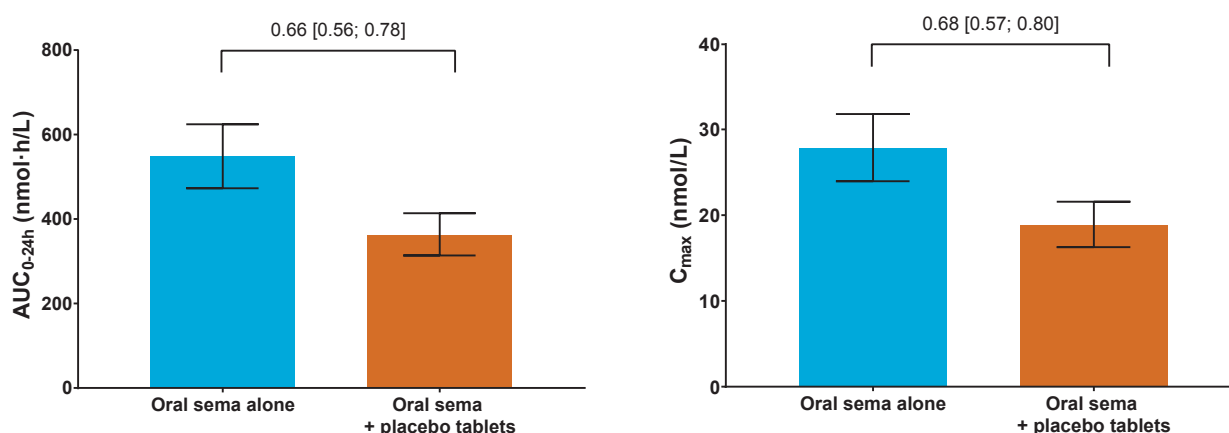
錠剤崩壊完了までの時間は、投与時の飲水量が 50 mL（85 分）の場合、240 mL（57 分）の場合と比較して長かった〔3957 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-3〕。錠剤崩壊完了までの時間が長い場合にはセマグルチドの曝露量が高くなり、錠剤崩壊完了までの時間が 2 倍になると、平均して AUC<sub>0-24h</sub> は 2.35 倍、C<sub>max</sub> は 1.82 倍となった〔詳細は 3957 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Section 11.2.5 を参照のこと〕。

3794 試験及び 3957 試験では、t<sub>max,SD</sub> は投与時の飲水量との関連は認められなかった〔3794 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-4 及び 3957 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）EOT Table 14.2.15 を参照のこと〕。

薬物動態モデリングにより 120 mL 以下の水での服用がさらに支持された（[図 2.7.2.3-7](#)）。セマグルチドの曝露量は、投与時の飲水量が 50 mL の場合と 120 mL の場合で同様であるが、120 mL の場合と比較して 240 mL の場合には 38% 小さくなると推定された（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-8）。

#### 2.7.2.3.1.4.4 他の経口薬との併用投与

4279 試験では、他の複数の錠剤が胃内に存在することが、セマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすかを検討した。含有される薬物の種類にかかわらず併用薬剤の影響を再現するため、プラセボ錠を選択し、錠数は 5 錠とした。これは、2 型糖尿病患者が経口セマグルチドと同時に服用すると考えられる現実的な錠数であると判断された。被験者には推奨する投与条件に従うよう指示した。ただし、プラセボと経口セマグルチドは、120 mL 以下の水で同時に、又はいずれか一方を服用した後すぐに他方を服用することとした。



Healthy subjects. Oral semaglutide 14 mg at steady-state. Mean estimates are shown for each bar. Subjects when treated with oral semaglutide and placebo tablets were used as reference for the comparison (estimated ratio with 95% CI).

図 2.7.2.3-12 プラセボ 5 錠との同時投与：セマグルチドの曝露量（4279 試験）

プラセボ 5 錠と同時投与した場合、経口セマグルチドを単独投与した場合と比較して AUC<sub>0-24h</sub> は 34%、C<sub>max</sub> は 32% 小さかった（[図 2.7.2.3-12](#)）。詳細は 4279 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Section 11.3 を参照のこと。

このため、経口セマグルチドは単独で投与し、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 分あけて服用する必要がある。

### 2.7.2.3.1.5 分布

2 型糖尿病患者における絶対的分布容積の推定値は 7.9 L であった（モデリングに基づく。Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Table 5-3）。モデルの構築においてセマグルチド静脈内投与のデータを組み込んだため、絶対的分布容積の推定が可能であった（[2.7.2.3.1.2.4](#)）。

絶対的分布容積の推定値と一致して、<sup>3</sup>H-セマグルチド関連物質の血漿中放射能の血中放射能に対する比より、<sup>3</sup>H-セマグルチドが主に血漿中に分布することが示唆された。これは、<sup>3</sup>H-セマグルチド関連物質の血漿中濃度／血中濃度比が 0.51～0.57 の範囲であったこと、及び血漿中に循環する主な成分がセマグルチド未変化体であったこと、またヘマトクリットにおける平均値が 0.45（血液量の約 55% が血漿）であることに基づいたものであった〔NN9535-3789 の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Section 11.2.1.2〕。

4140 試験（日本人及びコーカシアン被験者）、4065 試験及び 4145 試験では、健康被験者において定常状態での経口セマグルチド投与後の見かけの分布容積を評価した（[付録 2.7.2.5.3.1.1](#) 参照）。これらの値は経口セマグルチドのバイオアベイラビリティが低いことを反映していた。

検討したすべての被験者において、セマグルチドの血漿タンパク結合率は 99%超であった〔4082 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-4〕。 *In vitro* 試験により、セマグルチドの主要な結合血漿タンパクはアルブミンであることが示された。

#### 2.7.2.3.1.6 代謝及び消失

##### 2.7.2.3.1.6.1 代謝及び排泄

<sup>3</sup>H-セマグルチドを用いた動物試験により、経口投与後の代謝プロファイルは皮下投与後の代謝プロファイルと同様であり、セマグルチドの代謝経路が投与経路に依存しないことが示された。このことは、ヒトにおける皮下投与後の吸収、代謝及び排泄を検討した試験が適用可能であり〔NN9535-3789 の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) 〕<sup>17</sup>、ヒトにおける経口投与後の代謝を代表するものであることを裏付けている。

ヒトにおいて <sup>3</sup>H-セマグルチドを皮下投与した試験により、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  $\beta$  酸化により代謝されることが示されたことから、代謝は特定の器官に限定されるものではないと考えられる。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ることが示され、皮下投与後にはセマグルチド関連物質の約 2/3 が尿中に、1/3 が糞中に排泄された。血漿中の代謝物の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) はセマグルチドよりも小さかった (それぞれセマグルチドの血漿中曝露量の 10%未満)。血漿中代謝物の一つ (P3B、[図 2.7.2.3-13](#)) がセマグルチド 20~37 位のアミノ酸を有するペプチド配列であることが明らかとなった (N 末端から 13 番目のアミノ酸で切断後)<sup>17</sup>。この代謝物はタンパク質分解切断後に生成されることが予想された。セマグルチドと NEP を *in vitro* でインキュベーションした結果、NEP によりこの代謝物 P3B が形成可能であることが示された。しかし、セマグルチドはペプチド系薬剤であり、*in vivo* でのセマグルチドの代謝には別のタンパク質分解酵素が寄与している可能性がある。

尿中の 2 つの主要代謝物 (U6 及び U7) はブタン二酸又はヘキサン二酸のアミノ酸側鎖を有する ADO リンカー (親水性スペーサー) と結合する 26 位のリジンの遊離体として同定され ([図 2.7.2.3-13](#))、脂肪二酸側鎖の連続的  $\beta$  酸化により生成される代謝物であった。

尿中へのセマグルチド未変化体の排泄は少ない (<sup>3</sup>H-セマグルチドの皮下投与後約 3%)<sup>17</sup>。4082 試験では、経口投与後、LC-MS/MS 法によりいずれの尿検体においてもセマグルチドは定量できず、4079 試験では (末期腎疾患患者 1 例の) 1 検体でのみ検出された〔4082 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) EOT Table 14.2.87 及び 4079 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) EOT Table 14.2.304〕。

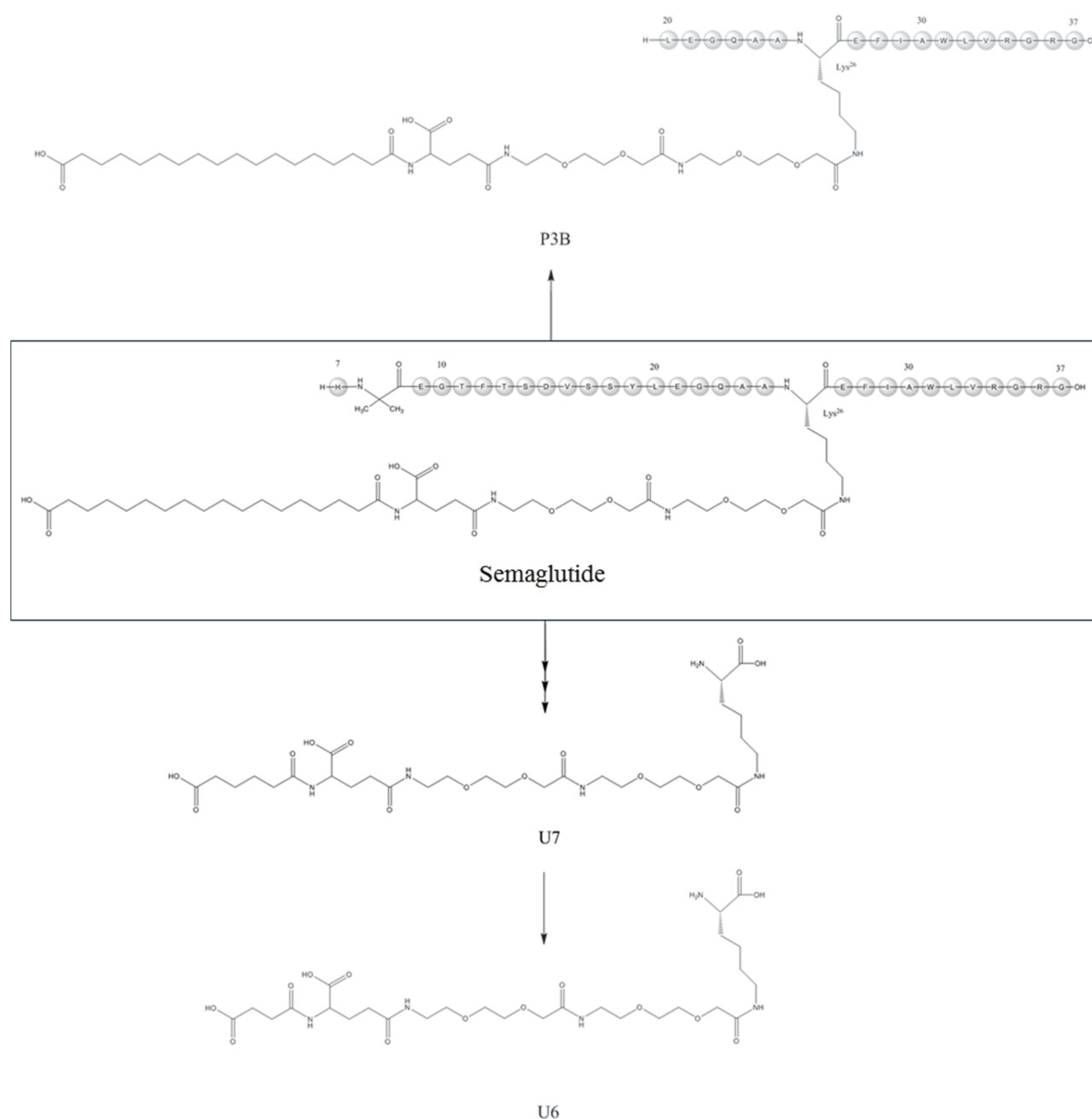


図 2.7.2.3-13 ヒトの血漿中（P）及び尿中（U）で同定されたセマグルチド及びセマグルチド代謝物

#### 2.7.2.3.1.6.2 消失

セマグルチドの  $t_{1/2}$  の幾何平均は約 1 週間であった。2 型糖尿病患者における  $t_{1/2}$  の幾何平均（推定値）は 145 時間であった（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Table 5-3）。定常状態での試験では、 $t_{1/2}$  の幾何平均は 139～174 時間であった（付録 2.7.2.5.3.1.1 参照）。4140 試験では、 $t_{1/2}$  の幾

何平均は日本人被験者（161 時間）とコーカシアン被験者（174 時間）で同様であった〔4140 試験の治療総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-7）。

2 型糖尿病患者におけるセマグルチドのクリアランスの幾何平均（推定値）は 0.039 L/h であった（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Table 5-3）。モデルの構築においてセマグルチド静脈内投与のデータを組み込んだため、絶対的クリアランスの推定が可能であった（[2.7.2.3.1.2.4](#) 参照）。4140 試験（日本人及びコーカシアン被験者）、4065 試験及び 4145 試験では、健康被験者において、定常状態における経口セマグルチドの見かけのクリアランスを評価した（付録 [2.7.2.5.3.1.1](#) 参照）。これらの値は経口セマグルチドのバイオアベイラビリティが低いことを反映していた。

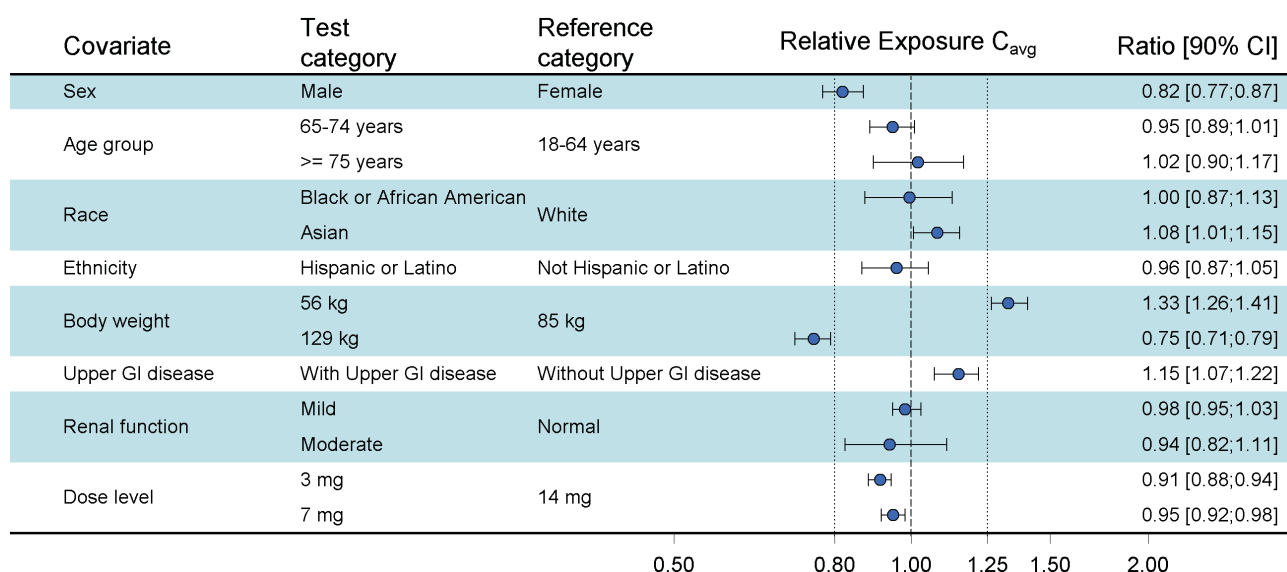
### 2.7.2.3.1.7 内因性要因

#### 2.7.2.3.1.7.1 概観

臨床薬理試験の結果及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析に基づき、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。4 つの臨床薬理試験において、日本人及びコーカシアン被験者におけるセマグルチドの薬物動態（4140 試験）、セマグルチドの薬物動態に対する腎機能（4079 試験）、肝機能（4082 試験）及び上部消化管疾患の有無（4267 試験）の影響を評価した。母集団薬物動態解析は 6 つの第 3a 相（PIONEER）試験の結果に基づく。臨床薬理試験の試験デザインは [2.7.2.1.4.1.1](#) 及び [2.7.2.1.4.1.2](#)、母集団薬物動態解析に用いた試験の試験デザインは [2.7.2.1.4.1.7](#) を参照のこと。

第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析及び臨床薬理試験の結果から、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。

母集団薬物動態解析の結果を [図 2.7.2.3-14](#) に示す。母集団薬物動態解析の結果は、各共変量カテゴリについて、参照被験者に対する用量で補正した定常状態での曝露量（ $C_{avg}$ ）の比とその 90%信頼区間で示した。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った。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。詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.2.3 を参照のこと。母集団薬物動態解析に含めた被験者の背景を Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 8-2 に示す。



Data are average dose-normalised semaglutide concentrations relative to a reference subject profile (White, non-Hispanic or Latino female aged 18-64 years, with body weight of 85 kg, without upper GI disease or renal impairment, dosed 14 mg). The plot and the right column show means and 90% CIs. Body weight categories (56 and 129 kg) represent the 5% and 95% percentiles in the data. Vertical dotted lines indicate the (0.80; 1.25)-interval. Data from trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281.

図 2.7.2.3-14 内因性要因：経口セマグルチド投与後の曝露量に対する共変量の影響 - forest plot - 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析

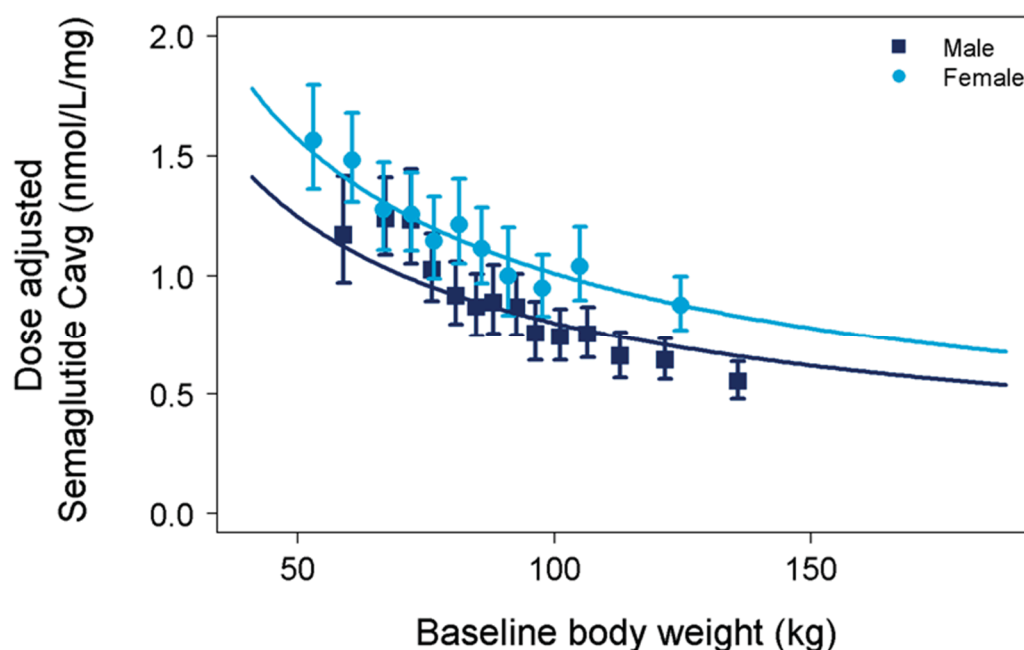
全集団、日本人集団及びサブグループにおける HbA1c 及び体重の曝露量-反応関係の評価について、それぞれ [2.7.2.3.3.2](#) 及び [2.7.2.3.3.3](#) に記載する。有効性及び安全性に関する内因性要因のサブグループ解析は、[Module 2.7.3.3.9](#) 及び [Module 2.7.4.5.1](#) を参照のこと。

#### 2.7.2.3.1.7.2 性別

2 型糖尿病患者を対象とした第 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、セマグルチドの曝露量に対する性別の影響を評価した。解析に含めた被験者の男女比は比較的バランスが取れていた（男性 56%、[Module 5.3.3.5](#)、Phase 3a modelling report, Table 8-2）。

女性被験者と比較した男性被験者におけるセマグルチドの  $C_{avg}$  の平均の 90%信頼区間は (0.80; 1.25) の範囲内に含まれなかった。他の共変量で調整した場合、女性被験者と比較して男性被験者では  $C_{avg}$  が 18%低くなると推定されたが（[図 2.7.2.3-14](#)）、観測された体重の範囲では、 $C_{avg}$  は男性被験者と女性被験者で大きく重なっていた（[図 2.7.2.3-15](#)）。





Data (geometric mean with 95% CI) are model-derived dose-normalised average semaglutide exposures ( $C_{avg}$ ) versus quantiles of baseline body weight. Lines are model-derived exposure versus body weight relationships. Data from trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281.

図 2.7.2.3-15 男性被験者及び女性被験者におけるセマグルチドの  $C_{avg}$  (推定値) - 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析

男性被験者と女性被験者のセマグルチド曝露量の差は、一貫して認められているものではなく、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。週 1 回投与の皮下注射セマグルチドの第 3a 相試験では、男性被験者と女性被験者との間に差は認められず<sup>18</sup>、経口セマグルチドの臨床薬理試験では、女性被験者と比較して男性被験者で曝露量が大きかった。経口セマグルチドの第 2 相試験の共変量解析は、男性被験者と女性被験者で曝露量に差があることを支持していた (Module 5.3.3.3、Phase 2 modelling report, Figure 5)。

概して、第 3a 相試験では女性被験者と比較して男性被験者で曝露量が小さかったものの、 $C_{avg}$ に基づき、男性被験者において臨床的に意味のある反応がみられると予測された。経口セマグルチド 7 mg を 26 週間投与した男性被験者では、ベースラインと比較して HbA1c が 1.0% 低下し、体重が 2.4% 減少すると予想された (Module 5.3.3.5, Phase 3a modelling report, Appendix 8.23)。被験者の一部では (男女とも) 経口セマグルチド 3 mg である程度の効果が得られ、7 mg から 14 mg に増量するとすべての被験者でさらなる血糖コントロールの改善及び体重減少がみられると予想された (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.5.2)。したがって、性別に関わらず、すべての患者において提案する経口セマグルチドの投与方法に従うことが適切と考えた。



### 2.7.2.3.1.7.3 年齢

2型糖尿病患者を対象とした第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、セマグルチドの曝露量に対する年齢の影響を評価した。解析に含めた被験者は22～92歳であり、大部分（66%）が65歳未満で、6%（148例）が75歳以上であった（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 8-2）。

18～64歳の被験者と比較した65～74歳及び75歳以上の被験者におけるセマグルチドの $C_{avg}$ の平均の90%信頼区間は、（0.80; 1.25）の範囲内であった（図 2.7.2.3-14）。このことから、年齢に関わらず、すべての患者において提案する経口セマグルチドの投与方法に従うことが適切と考えた。

### 2.7.2.3.1.7.4 体重

2型糖尿病患者を対象とした第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、セマグルチドの曝露量に対する体重の影響を評価した。この解析に含まれた被験者の平均体重は88.5 kg（範囲：40～188 kg）であった（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 8-2）。

体重85 kgの被験者（事前に規定した値で、体重のおおよその中央値に相当する）と比較した、低体重（56 kg：データセットの5パーセンタイル値）及び高体重（129 kg：データセットの95パーセンタイル値）の被験者における $C_{avg}$ の平均の90%信頼区間は、（0.80; 1.25）の範囲に含まれなかった（図 2.7.2.3-14）。セマグルチドの曝露量は体重と逆相関し、体重が重い場合には曝露量が小さかった。この曝露量と体重との逆相関は日本人被験者においても認められた（図 2.7.2.3-16）。

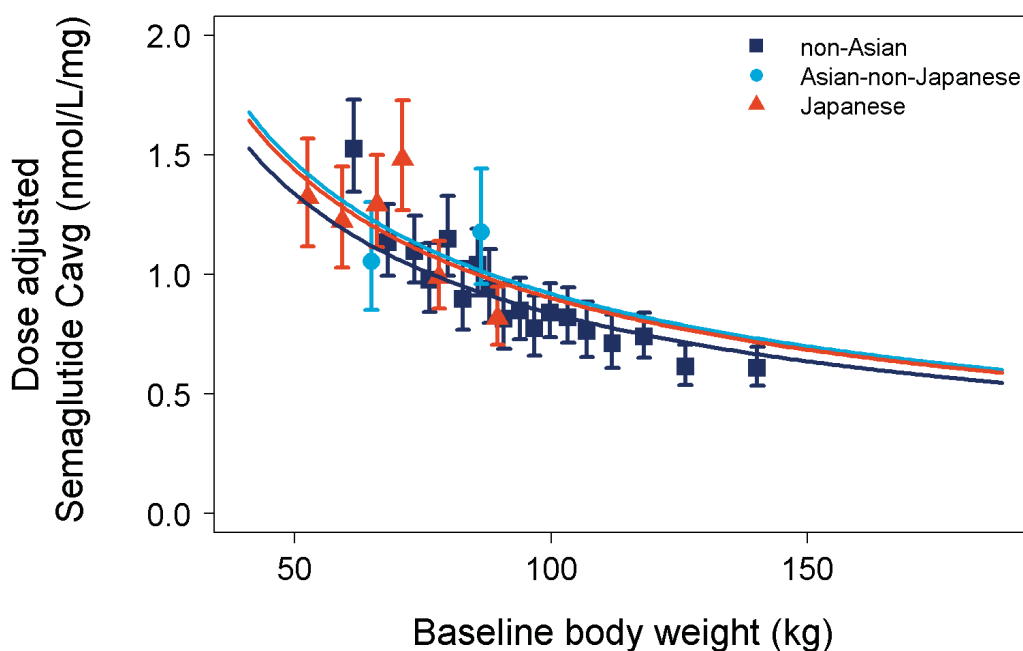


図 2.7.2.3-16 日本人、アジア人（非日本人）及び非アジア人におけるセマグルチドの $C_{avg}$ （推定値）と体重の関係 - 第3a相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析

ベースラインで高体重の被験者では、低体重の被験者と比較して曝露量が小さかったものの、これらの被験者の曝露量に基づき、臨床的に意味のある反応がみられると予測された。体重が最も重い10%の被験者では、経口セマグルチド 7 mg の 26 週間投与により、ベースラインと比較して HbA1c が 0.9%低下し、体重が 2.4%減少すると予想された (Module 5.3.3.5, Phase 3a modelling report, Appendix 8.23)。体重が最も重い 10%の被験者でも、その一部では経口セマグルチド 3 mg である程度の効果が得られ、7 mg から 14 mg に増量するとすべての被験者でさらなる血糖コントロールの改善及び体重減少がみられると予想された (Module 5.3.3.5, Phase 3a modelling report, Section 5.5.2)。したがって、体重に関わらず、すべての患者において提案する経口セマグルチドの投与方法に従うことが適切と考えた。

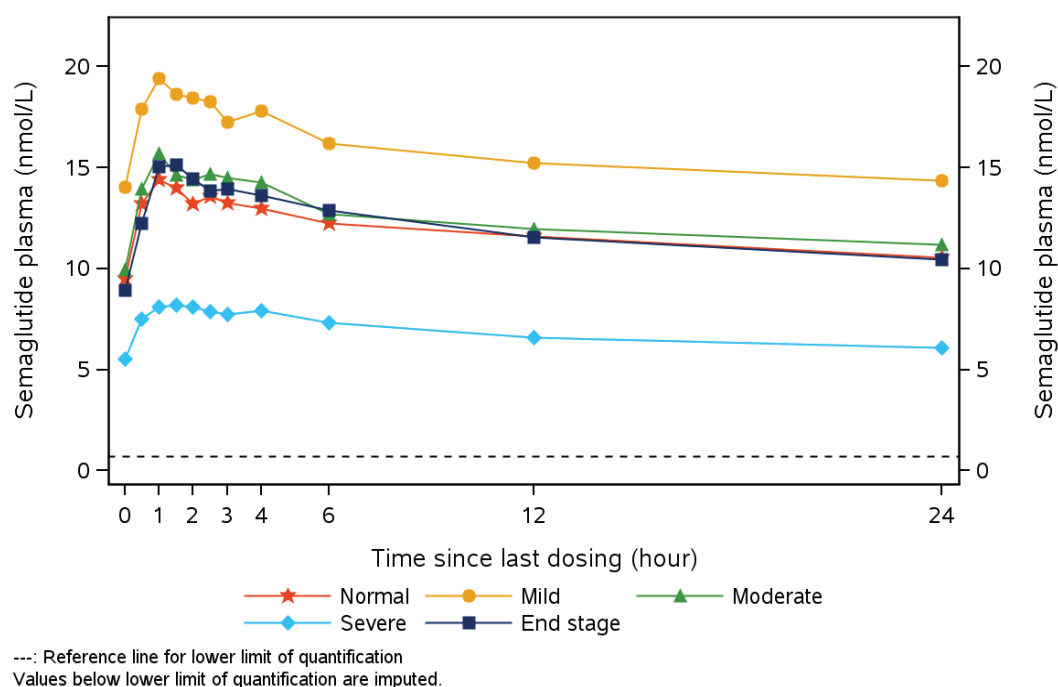
#### 2.7.2.3.1.7.5 腎機能障害

臨床薬理試験 (4079 試験)<sup>19</sup>及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析では、腎機能障害のセマグルチドの曝露量への影響を検討した。

#### セマグルチドの曝露量に対する腎機能障害の影響を検討した臨床薬理試験

臨床薬理試験 (4079 試験)において、セマグルチドの曝露量に対する腎機能障害の影響を評価した。この試験には、正常な腎機能を有する被験者、軽度の腎機能障害を有する被験者、中等度の腎機能障害を有する被験者、重度の腎機能障害を有する被験者 [CLcr (Cockcroft & Gault 式を用いて推算)により分類] 及び末期腎疾患を有する被験者 (血液透析を必要とする)を組み入れた [2.7.2.3.1.2.3又は 4079 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.5) Table 9-8]。10 日間の投与期間では、経口セマグルチド 5 mg を 5 日間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 5 日間投与した (2.7.2.1.4.2.2 参照)。さらに、10 日間の投与によって得られた結論が定常状態を表すものであるかどうかを評価するため、すべての腎機能グループの個々の被験者のパラメータに基づいて、定常状態における薬物動態プロファイルのシミュレーションを実施した。

経口セマグルチドの 10 日間投与後のセマグルチドのプロファイル (幾何平均) を腎機能グループ別に図 2.7.2.3-17 に示す。



Subjects with normal renal function or renal impairment. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Geometric mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.3-17 腎機能障害：セマグルチドの曝露量（4079 試験）

腎機能障害の程度が高くなることによる、セマグルチド曝露量の一貫した増減パターンはみられなかった（表 2.7.2.3-5）。また、血液透析は経口投与後のセマグルチドの曝露量に影響しないと考えられた〔4079 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Section 11.2.1.8〕。経口セマグルチド投与後の曝露量に変動がみられるため、「影響なし」の基準は事前に規定しなかった。

表 2.7.2.3-5 腎機能障害：セマグルチド曝露量の比（4079 試験）

|                       |          | N       | Estimate | 90% CI        |
|-----------------------|----------|---------|----------|---------------|
| AUC, 0-24h (nmol*h/L) |          |         |          |               |
| Group ratio           |          |         |          |               |
| Mild                  | / Normal | 12 / 24 | 1.37     | [0.91 ; 2.06] |
| Moderate              | / Normal | 12 / 24 | 1.13     | [0.69 ; 1.84] |
| Severe                | / Normal | 12 / 24 | 0.61     | [0.42 ; 0.88] |
| End stage             | / Normal | 11 / 24 | 1.02     | [0.59 ; 1.79] |
| Cmax (nmol/L)         |          |         |          |               |
| Group ratio           |          |         |          |               |
| Mild                  | / Normal | 12 / 24 | 1.39     | [0.93 ; 2.06] |
| Moderate              | / Normal | 12 / 24 | 1.20     | [0.75 ; 1.93] |
| Severe                | / Normal | 12 / 24 | 0.61     | [0.42 ; 0.87] |
| End stage             | / Normal | 11 / 24 | 1.06     | [0.61 ; 1.84] |

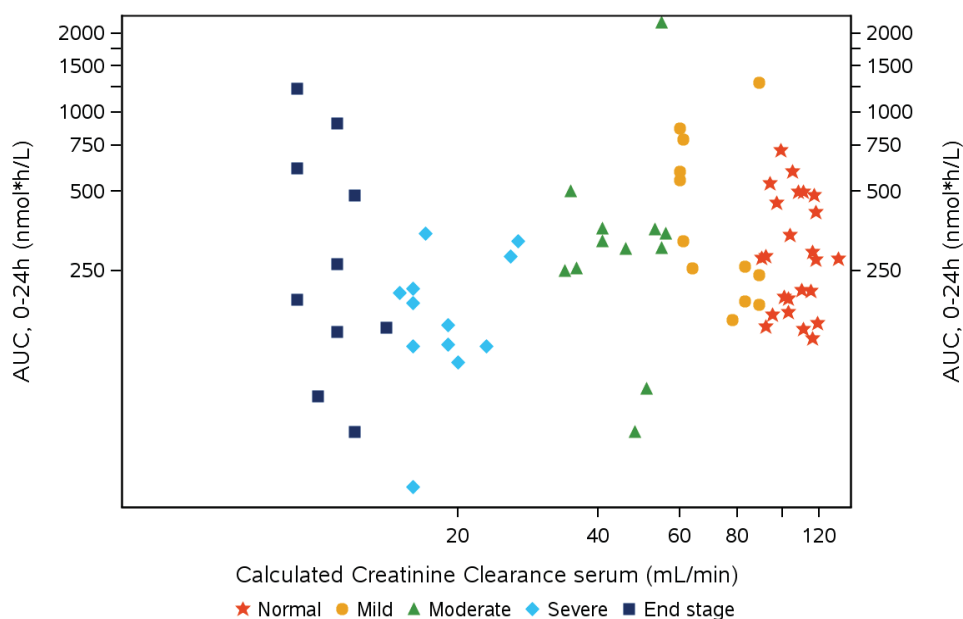
N: Number of subjects contributing to the analysis in the groups of subjects with impaired/normal renal function, CI: Confidence interval  
 The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of variance model with renal function group and sex as factors and logarithmic transformed body weight and age assessed at baseline as covariates, allowing for different variation in each renal function group.

$t_{\max}$  の中央値はすべての腎機能グループで同様であった。 $t_{1/2}$  は、末期腎疾患のグループ（ $t_{1/2}$  の幾何平均は 153 時間）を除いて、腎機能障害の程度が高くなるにつれてやや長くなった（ $t_{1/2}$  の幾何平均は 152～165 時間）〔4079 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.5）Table 11-5〕。腎機能障害を有する被験者における  $t_{1/2}$  の幾何平均は、他の定常状態における試験で認められた範囲（ $t_{1/2}$  の幾何平均は 139～174 時間）を超えなかった（付録 2.7.2.5.3.1.1 参照）。

いずれの腎機能グループでも、クレアチニクリアランス（ $CL_{CR}$ ）と曝露量（ $AUC_{0-24h}$  又は  $C_{\max}$ ）との間に統計的に有意な相関は認められなかった〔図 2.7.2.3-18 及び 4079 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.5）Table 11-3, Figure 3-18, Figure 11-7〕。このモデルから求めた推定値は腎機能グループ間の比に変換することができる。例えば、 $CL_{CR}$  20 mL/min（重度の腎機能障害）と  $CL_{CR}$  100 mL/min（正常な腎機能）とを比較した場合、 $AUC_{0-24h}$  の比は 0.80（90%信頼区間：0.60; 1.06）となり、これ以外についても同様と考えられる（付録 2.7.2.5.4、2.7.2.5.4-5）。 $CL_{CR}$  とセマグルチドの  $C_{\max}$  との間にも統計的に有意な相関は認められなかった（付録 2.7.2.5.4、2.7.2.5.4-5）。

$CL_{CR}$  の分類に加え、被験者を eGFR（modification of diet in renal disease により推定）で分類した場合でも、腎機能障害の程度に応じた曝露量の変化に一貫した傾向は認められなかった〔4079 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Section 11〕。

定常状態における薬物動態プロファイル（シミュレーションに基づく）は、4079 試験における 10 日間の投与によって得られた結論を支持するものであった（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-7）。



Subjects with normal renal function or renal impairment. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. AUC<sub>0-24h</sub> after the 10<sup>th</sup> dosing versus baseline CL<sub>CR</sub>.

図 2.7.2.3-18 腎機能障害：AUC<sub>0-24h</sub>と CL<sub>CR</sub>—scatter plot (4079 試験)

### 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態モデリング—腎機能

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、セマグルチドの曝露量に対する腎機能の影響を評価した。

第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態モデルでは、被験者の大部分（63%）が正常な腎機能を有しており、軽度の腎機能障害を有する被験者は 30%、中等度の腎機能障害を有する被験者は 7%（n=178）認められた。ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満であった被験者 7 例は、中等度の腎機能障害に分類された。本解析に含められた被験者のうち 900 例以上で、いずれかの腎機能障害が認められた。詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 8-2 を参照のこと。

4234 試験は中等度の腎機能障害を有する被験者のみを組み入れた試験であった。他の共変量因子で調整した解析では、4233 試験の被験者（主に正常な腎機能を有する被験者が含まれた）と比較して 4234 試験の被験者で C<sub>avg</sub> が 23% 小さかった。これらの影響を評価した結果、これは eGFR に関連するものではないことが示唆されたことから、試験による影響と eGFR 低値の影響を分離するため、腎機能を連続変数として評価した。詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Figure 5-9 を参照のこと。

最終モデルでは、正常な腎機能を有する被験者と比較した、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者の定常状態のセマグルチド曝露量（平均）の比の 90% 信頼区間は（0.80; 1.25）の範囲内であった（図 2.7.2.3-14）。セマグルチドの皮下投与では、臨床薬理試験<sup>20</sup>又は第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析<sup>18</sup>において、腎機能障害の程度による影響は認められなかった。

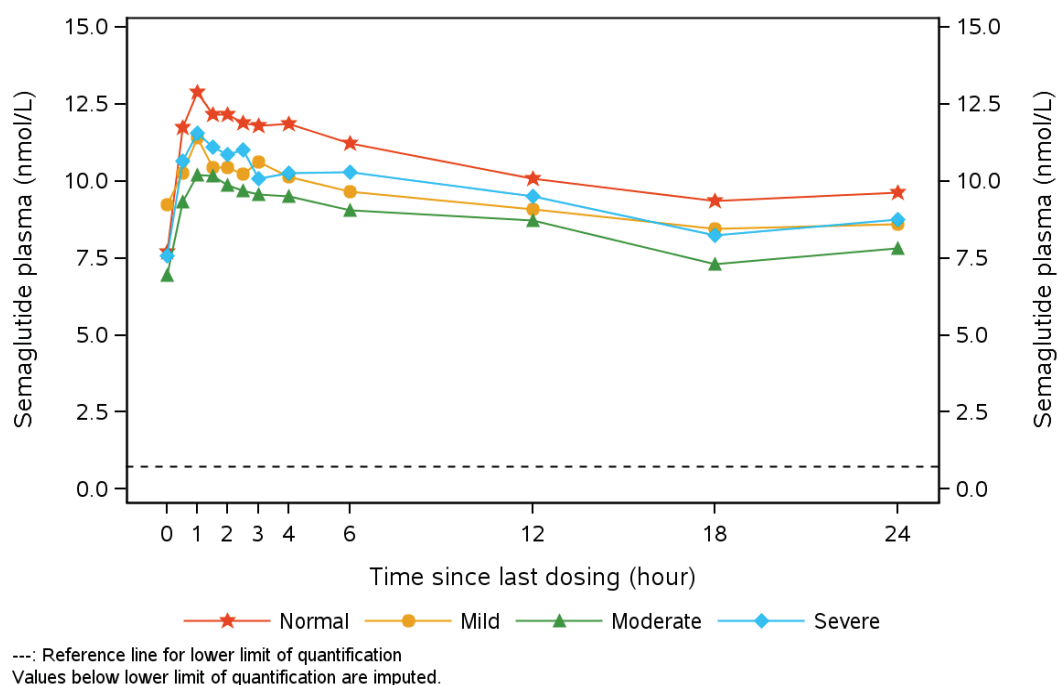
以上より、腎機能の程度に関わらず、すべての患者において提案する経口セマグルチドの投与方法に従うことが適切と考えた。

#### 2.7.2.3.1.7.6 肝機能障害

臨床薬理試験（4082 試験）<sup>21</sup>において、セマグルチドの曝露量に対する肝機能障害の影響を評価した。この試験には正常な肝機能を有する被験者、軽度の肝機能障害を有する被験者、中等度の肝機能障害を有する被験者、重度の肝機能障害を有する被験者を組み入れた〔Child-Pugh 分類により定義。[2.7.2.3.1.2.3](#)又は 4082 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.5）Table 9-1 参照〕。10 日間の投与期間において、経口セマグルチド 5 mg を 5 日間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 5 日間投与した（[2.7.2.1.4.2.2](#) 参照）。

肝機能障害の影響を評価するため、4082 試験では曝露量及びセマグルチドの非結合画分を測定し、曝露量と Child-Pugh 分類に用いた肝機能検査値（連続値）との関連性を検討した。さらに、10 日間の投与によって得られた結論が定常状態を表すものであるかどうかを評価するため、すべての肝機能グループの個々の被験者のパラメータに基づいて、定常状態における薬物動態プロファイルのシミュレーションを実施した。

経口セマグルチドの 10 日間投与後のセマグルチドのプロファイル（幾何平均）を肝機能グループ別に [図 2.7.2.3-19](#) に示す。



Subjects with normal hepatic function or hepatic impairment. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Geometric mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.3-19 肝機能障害：セマグルチドの曝露量（4082 試験）

セマグルチドの曝露量はすべての肝機能グループで同様であった。AUC<sub>0-24h</sub>又はC<sub>max</sub>と肝機能障害の程度との間に相関は認められなかった（表 2.7.2.3-6 参照）。経口セマグルチド投与後の曝露量に変動がみられるため、「影響なし」の基準は事前に規定しなかった。

表 2.7.2.3-6 肝機能障害：セマグルチド曝露量の比（4082 試験）

|                       |          | N       | Estimate | 90% CI        |
|-----------------------|----------|---------|----------|---------------|
| AUC, 0-24h (nmol*h/L) |          |         |          |               |
| Group ratio           |          |         |          |               |
| Mild                  | / Normal | 11 / 22 | 0.91     | [0.60 ; 1.40] |
| Moderate              | / Normal | 12 / 22 | 0.87     | [0.57 ; 1.31] |
| Severe                | / Normal | 7 / 22  | 0.90     | [0.61 ; 1.32] |
| Cmax (nmol/L)         |          |         |          |               |
| Group ratio           |          |         |          |               |
| Mild                  | / Normal | 11 / 22 | 0.92     | [0.60 ; 1.40] |
| Moderate              | / Normal | 12 / 22 | 0.85     | [0.55 ; 1.30] |
| Severe                | / Normal | 7 / 22  | 0.88     | [0.61 ; 1.28] |

N: Number of subjects contributing to the analysis in the groups of subjects with impaired/normal hepatic function, CI: Confidence interval  
The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of variance model with hepatic function group and sex as factors and logarithmic transformed body weight and age assessed at baseline as covariates, allowing for different variation in each hepatic function group.

t<sub>max</sub>の中央値はすべての肝機能グループで同様であり、すべての肝機能グループにおいてt<sub>1/2</sub>の幾何平均に明らかな傾向は認められなかった〔4082 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.5）Table 11-2〕。

Child-Pugh 分類に用いた肝機能検査値（連続値）の変化に伴う、統計的に有意な曝露量の変化は認められず、肝機能障害の程度がセマグルチドの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが裏付けられた。

定常状態における薬物動態プロファイル（シミュレーションに基づく）は、4082 試験における 10 日間の投与によって得られた結論を支持するものであった（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-7）。

#### 2.7.2.3.1.7.7 上部消化管疾患

2.7.2.3.1.3.2に記載したとおり、経口投与したセマグルチドは主に胃で吸収される。2 型糖尿病患者は上部消化管（主に食道、胃及び十二指腸）疾患を併発していることが多く<sup>22,23,24</sup>、上部消化管疾患は経口投与したセマグルチドの吸収に影響を及ぼす可能性がある。臨床薬理試験（4267 試験）及び第 3a 相試験（いずれも 2 型糖尿病患者対象）のデータに基づく母集団薬物動態解析では、上部消化管疾患のセマグルチドの曝露量への影響を検討した。

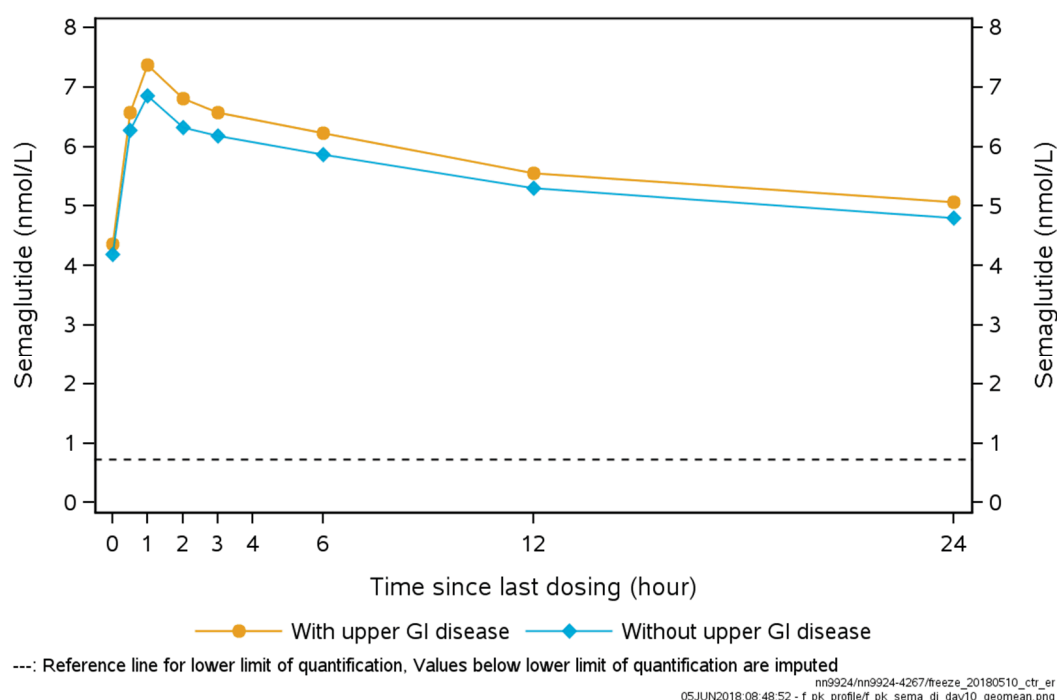


### セマグルチドの曝露量に対する上部消化管疾患の影響を検討した臨床薬理試験

4267 試験では、よくみられる 2 種類の上部消化管疾患が経口セマグルチドの薬物動態特性に及ぼす影響を検討した。この試験には上部消化管疾患（慢性胃炎及び／又は GERD と定義）を有する被験者と上部消化管疾患のない被験者を組み入れた。セマグルチドの曝露量に対する上部消化管疾患の影響はセマグルチドの用量に依存しないと予想されたため、10 日間の投与期間において、経口セマグルチド 3 mg を 5 日間投与した後、経口セマグルチド 7 mg を 5 日間投与した（[2.7.2.1.4.2.2](#) 参照）。

上部消化管疾患の影響を評価するため、4267 試験ではセマグルチドの曝露量を検討した。さらに、10 日間の投与によって得られた結論が定常状態を表すものであるかどうかを評価するため、2 つのグループ（上部消化管疾患を有する被験者と上部消化管疾患のない被験者）の個々の被験者のパラメータに基づいて、定常状態における薬物動態プロファイルのシミュレーションを実施した。

経口セマグルチドの 10 日間の投与後のセマグルチドのプロファイル（幾何平均）を上部消化管疾患の有無別に [図 2.7.2.3-20](#) に示す。



Subjects with T2D. Oral semaglutide 3 mg for 5 days followed by oral semaglutide 7 mg for 5 days. Geometric mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.3-20 上部消化管疾患：セマグルチドの曝露量（4267 試験）

上部消化管疾患を有する被験者と上部消化管疾患のない被験者で最終投与後のセマグルチドの曝露量（AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>max</sub>）に統計的な有意差は認められなかった（[表 2.7.2.3-7](#)）。上部消化管疾患を有す



る被験者では、上部消化管疾患のない被験者と比較して曝露量がやや大きかったが（AUC 18%、 $C_{\max}$  16%）、この増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

表 2.7.2.3-7 上部消化管疾患：セマグルチド曝露量の比（4267 試験）

|                               | N     | Estimate | 95% CI       |
|-------------------------------|-------|----------|--------------|
| AUC, 0-24h (nmol*h/L)         |       |          |              |
| Group ratio                   |       |          |              |
| With/without upper GI disease | 35/18 | 1.18     | [0.80; 1.75] |
| $C_{\max}$ (nmol/L)           |       |          |              |
| Group ratio                   |       |          |              |
| With/without upper GI disease | 35/18 | 1.16     | [0.77; 1.76] |

N: Number of subjects contributing to the analysis in the groups of subjects with/without upper GI disease, CI: Confidence interval, GI: Gastrointestinal  
The endpoint is logarithmic transformed and analysed in a linear normal model with age and logarithmic transformed weight as continuous covariates and sex and group (two levels: with/without upper GI disease) as fixed effects and the model allows for different variations in each of the two groups.

$t_{\max}$  の中央値及び  $t_{1/2}$  の幾何平均は、上部消化管疾患を有する被験者と上部消化管疾患のない被験者で同様であった〔4267 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-3〕。

定常状態における薬物動態プロファイル（シミュレーションに基づく）は、4267 試験における 10 日間の投与によって得られた結論を支持するものであった（Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Figure 5-7）。

### 第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態モデリングー上部消化管疾患

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、セマグルチドの曝露量に対する上部消化管疾患の影響を評価した。上部消化管疾患は、ベースラインで診断されていた GERD、慢性胃炎、胃潰瘍及び／又は胃不全麻痺が持続しているものと定義した。

第 3a 相試験データに基づく母集団薬物動態モデルでは、大部分の被験者（78%）で上部消化管疾患は認められず、上部消化管疾患が認められた被験者は 22%（n=530）であった（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 8-2）。

上部消化管疾患のない被験者と比較した、上部消化管疾患を有する被験者の  $C_{\text{avg}}$  の比の 90%信頼区間は（0.80; 1.25）の範囲内であった（[図 2.7.2.3-14](#)）。4267 試験と同様に、上部消化管疾患を有する被験者では、上部消化管疾患のない被験者と比較して曝露量（ $C_{\text{avg}}$ ）がやや大きかった（15%）が、これは臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

以上より、上部消化管疾患の有無に関わらず、すべての患者において提案する経口セマグルチドの投与方法に従うことが適切と考えた。

### 2.7.2.3.1.7.8 日本人被験者、人種及び民族

臨床薬理試験（4140 試験）において、日本人被験者及びコーカシアン被験者を対象にセマグルチドの薬物動態を検討した。さらに、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、経口セマグルチドの薬物動態に対する人種及び民族の影響（白人被験者と日本人被験者における曝露量の比較を含む）を検討した。

4140 試験では、両親がコーカシアンである被験者を「コーカシアン」、両親が日本人である被験者を「日本人」と定義した。

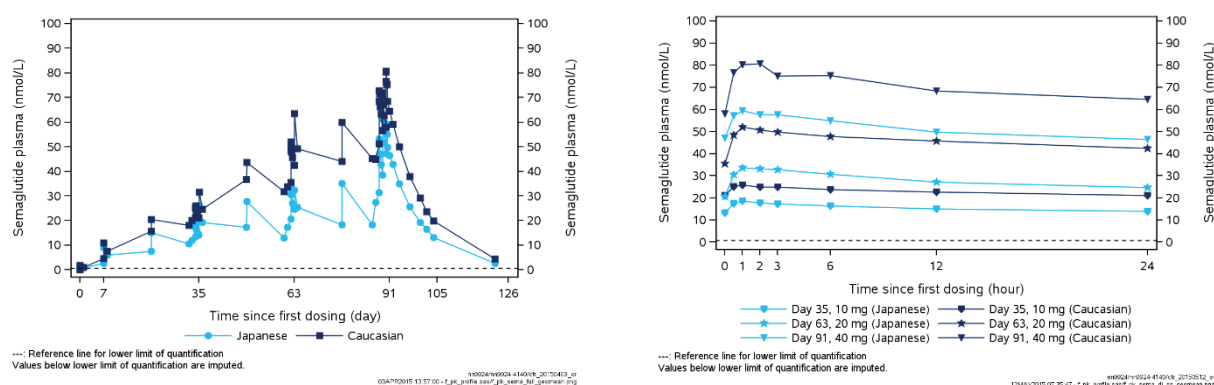
第 3a 相試験では人種は被験者の報告によるものであった。40 例未満の人種グループは最も大きな人種グループ（白人）と併合したため、最終的なデータセットでは人種グループは 3 つ（アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人）であった。第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析モデルでは、人種がアジア人で、日本国内の治験実施施設で治験に参加した被験者を「日本人」とした。

#### 日本人被験者及びコーカシアン被験者における薬物動態を検討する臨床薬理試験

4140 試験では、健康日本人及びコーカシアン被験者において、経口セマグルチド 10、20 及び 40 mg 投与後の定常状態でのセマグルチドの薬物動態特性を比較した。4140 試験の用量は海外第 2 相用量設定試験に用いた用量に従って選択した（Module 5.3.5.1、3790 試験の治験総括報告書参照）。

4140 試験の投与期間は 13 週間であり、経口セマグルチド 5 mg を 1 週間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 4 週間、20 mg を 4 週間投与し、最後に 40 mg を 4 週間投与した。被験者は各用量での定常状態における薬物動態パラメータの算出に寄与した。試験デザインは 4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.5）Figure 9-1 を参照のこと。

血漿中セマグルチド濃度プロファイル（幾何平均）を人種別に[図 2.7.2.3-21](#)に、薬物動態パラメータ（AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub>）を[表 2.7.2.3-2](#)に示す。



Healthy subjects. Geometric mean profiles. Subjects were treated with oral semaglutide 5 mg for 1 week, 10 mg for 4 weeks, 20 mg for 4 weeks and finally 40 mg for 4 weeks. Left panel shows the concentration versus time profile for the complete trial duration of trial 4140. Right panel shows concentration versus time profile in a dosing interval (0-24h) at steady state, following the last dose of oral semaglutide 10, 20 and 40 mg.

図 2.7.2.3-21 日本人被験者及びコーカシアン被験者：セマグルチドの曝露量（4140 試験）

4140 試験では、コーカシアン被験者と比較して日本人被験者では体重が低かったにもかかわらず、検討したすべての用量で曝露量が小さかった。経口セマグルチド 10、20 及び 40 mg の定常状態での曝露量に基づく共通の人種間の比（日本人／コーカシアン）の推定値は以下のとおりであった〔4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）EOT Table 14.2.3〕。

- $AUC_{0-24h}$  : 0.71 (95%信頼区間 : 0.56; 0.91)
- $C_{max}$  : 0.74 (95%信頼区間 : 0.59; 0.94)

日本人被験者及びコーカシアン被験者におけるセマグルチド 10、20 及び 40 mg の用量比例性の統計解析から、用量を 2 倍にしたときのセマグルチドの曝露量の増加の程度は 2 倍未満であることが示された。また、用量比例性の解析では人種と用量との間に交互作用は認められなかったことから〔 $AUC_{0-24h}$  は  $p=0.613$ 、 $C_{max}$  は  $p=0.823$ 。4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-6〕、日本人被験者とコーカシアン被験者では、用量の増加に伴う曝露量の増加について違いがないことが示唆された。臨床用量である 3、7 及び 14 mg での用量比例性の検討については、[2.7.2.3.1.3.7](#) を参照のこと。

見かけのクリアランス及び見かけの分布容積は、コーカシアン被験者（ $CL/F$  : 5.75 L/h 及び  $V_{ss}/F$  : 1512 L）と比較して日本人被験者（ $CL/F$  : 7.88 L/h 及び  $V_{ss}/F$  : 1903 L）で大きかった。これらの数値は、経口セマグルチドのバイオアベイラビリティが低いこと、及びコーカシアン被験者と比較して日本人被験者で曝露量が小さいことを反映していた。すべての試験における見かけの分布容積は[付録 2.7.2.5.3.1.1](#) を参照のこと。

平均滞留時間、 $R_{theor}$ 、 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は日本人被験者とコーカシアン被験者で同様であった〔4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-7〕。

4140 試験で認められた日本人被験者とコーカシアン被験者の曝露量の差は、両集団間の真の差ではないと考えられた。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 試験における経口セマグルチド 20 mg の定常状態での曝露量を参照のこと。付録 2.7.2.5.3.1.1)。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より、日本人被験者では白人被験者と比較して曝露量がやや高いことが示された。このことから、4140 試験の健康被験者で認められたセマグルチドの薬物動態の差から、日本人被験者とコーカシアン被験者の実際の曝露量に差があると断定することは困難であると考えられた。

### 母集団薬物動態解析

第 3a 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析に含まれた被験者の大部分は白人であった (67%)。その他に、日本人は 22%、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 6.5%、アジア人 (非日本人) が 4.0%であった。被験者の大部分 (85%) は非ヒスパニック系/非ラテン系であった (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 8-2, Table 8-4)。

日本人被験者では、白人被験者と比較して曝露量がやや大きかった [ $1.09$  (90%信頼区間:  $1.02$ ;  $1.17$ )] が、曝露量の比の 90%信頼区間は ( $0.80$ ;  $1.25$ ) の範囲内であった (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Figure 5-14)。また、曝露量と体重との逆相関は、日本人、アジア人 (非日本人) 及び非アジア人のいずれでも同様に認められた。日本人被験者と白人被験者の曝露量の差は小さく、臨床的に意味のあるものではないことが裏付けられた。

このほかの人種 [アジア人 (非日本人) 及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 vs. 白人] 及び民族 (ヒスパニック系/ラテン系 vs. 非ヒスパニック系/非ラテン系) に関する共変量については、いずれも曝露量の比の 90%信頼区間が ( $0.80$ ;  $1.25$ ) の範囲内であったため、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

以上より、人種又は民族に関わらず、すべての患者において提案する経口セマグルチドの投与方法に従うことが適切と考えた。

### 2.7.2.3.1.8 外因性要因

#### 2.7.2.3.1.8.1 薬物相互作用の概観

臨床薬理試験において、リシノプリル、ワルファリン、メトホルミン、ジゴキシン、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル)、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシシン (ベースラインで調整した T4) の薬物動態に対する経口セマグルチドの影響を評価した。その結果を [2.7.2.3.1.8.2](#) に記載する。また、臨床薬理試験においてセマグルチドの薬物動態に対するオメプラゾールの影響を評価した。その結果を [2.7.2.3.1.8.3](#) に記載する。セマグルチドの薬物動態に対する経口

セマグルチドとプラセボの併用投与（同時服用）の影響を [2.7.2.3.1.4.4](#) に記載する。薬物相互作用試験のデザインの詳細は [2.7.2.1.4.1.3](#) を参照のこと。

薬物相互作用試験の結果から、経口セマグルチドと併用する薬剤の用量調節は必要ないことが示された。これらの試験では、SNAC が吸収促進作用を発揮するには経口セマグルチドは SNAC を含有する製剤とする必要があることも示された。経口セマグルチドとの併用投与時にみられたいくつかの被相互作用薬の曝露量への軽微な影響は、GLP-1 受容体作動薬（セマグルチドを含む）の投与による胃内容排出の遅延によるものと考えられる ([2.7.2.3.2.4](#))。また、胃内 pH を上昇させる薬剤の投与を受けている被験者において経口セマグルチドの用量調節は必要なく、胃内 pH が高い状態でもセマグルチドに対する SNAC の吸収促進作用が維持されることが示された。

#### 2.7.2.3.1.8.2 薬物相互作用 - 相互作用薬としての経口セマグルチド

##### 背景

セマグルチドによる CYP 酵素の阻害、CYP 酵素の誘導又は薬物トランスポーターの阻害に関連する臨床的に意味のある薬物相互作用は認められないと予想される ([2.7.2.1.3](#))。セマグルチドを含む GLP-1 受容体作動薬の投与による胃内容排出のわずかな遅延 ([2.7.2.3.2.4](#)) が併用した経口薬の吸収に影響を及ぼす可能性がある。

相互作用薬として、経口セマグルチドが他の薬剤の曝露量に影響を及ぼすかどうかを検討するため、適切なモデル薬剤（被相互作用薬）の選択にあたり以下の点を考慮した。

- 2 型糖尿病患者が日常的に使用する薬剤
- 治療域が狭い薬剤
- 膜透過性が低く、完全に吸収されず〔生物薬剤学分類システム (BCS) クラス III〕、理論上、吸収促進作用の影響を最も受けやすい薬剤
- *in vitro* 薬物相互作用試験に基づいて選択したトランスポーターの指標基質として用いる薬剤

被相互作用薬の選択理由に関する詳細を [表 2.7.2.3-8](#) に示す。



表 2.7.2.3-8 薬物相互作用：被相互作用薬の選択理由 - 経口セマグルチドを相互作用薬とした試験

| Trial | Victim drug(s)<br>(indication)                                                | Rationale for victim drug selection                                                                                                                                                            |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4065  | <b>lisinopril</b><br>(hypertension)                                           | リシノプリルは、膜透過性が低く（BCS クラス III）、完全に吸収されず、代謝を受けないため（バイオアベイラビリティは約 25%）、経口セマグルチドに含まれる SNAC がその他の併用薬の吸収を高めるかどうかを検討するための適切なモデル薬剤として選択した。                                                              |
| 4065  | <b>warfarin<sup>a</sup></b><br>(prevention of thrombosis and thromboembolism) | ワルファリンは 2 型糖尿病患者が日常的に使用する薬剤で、治療域が狭い薬剤であるため選択した。ワルファリン曝露量における臨床的に意味のある変化は、出血（曝露量が多い）又は血栓塞栓性イベント（曝露量が小さい）のリスクを増大させる可能性がある。そのため、経口セマグルチドのワルファリンの曝露量への影響を検討した。                                     |
| 4145  | <b>metformin</b><br>(type 2 diabetes)                                         | メトホルミンは、2 型糖尿病患者において最も一般的に使用される薬剤であることから選択した。メトホルミンは、膜透過性が低く（BCS クラス III）、完全に吸収されず、代謝を受けないため（メトホルミン 850 mg のバイオアベイラビリティは 50～60%）、SNAC の吸収促進作用を受けやすい可能性がある。                                     |
| 4145  | <b>digoxin</b><br>(atrial fibrillation)                                       | ジゴキシンは治療域が狭い薬剤であることから選択した。経口セマグルチドのジゴキシンの曝露量への影響を検討した。                                                                                                                                         |
| 4249  | <b>ethylenestradiol/<br/>levonorgestrel</b><br>(oral contraceptive)           | 一般的に使用されるエチニルエストラジオール、レボノルゲストレル配合製剤を経口避妊薬として選択した。                                                                                                                                              |
| 4250  | <b>furosemide</b><br>(oedema and hypertension)                                | 初期の <i>in vitro</i> 試験の結果から、SNAC が OAT1 及び OAT3 トランスポーターを阻害する可能性があることが示唆された。フロセミドは OAT1 及び OAT3 トランスポーターの指標基質である被相互作用薬で <sup>25</sup> 、SNAC がトランスポーターの基質である薬剤の血漿中濃度を変化させる可能性を評価するために使用した。      |
| 4250  | <b>rosuvastatin</b><br>(dyslipidaemia)                                        | 初期の <i>in vitro</i> 試験の結果は、SNAC が BCRP 及び OATP1B1 トランスポーターを阻害する可能性があることを示唆した。ロスバスタチンは BCRP 及び OATP1B1 トランスポーターの指標基質である被相互作用薬で <sup>8</sup> 、SNAC がトランスポーターの基質である薬剤の血漿中濃度を変化させる可能性を評価するために使用した。 |
| 4279  | <b>levothyroxine</b><br>(thyroid hormone replacement therapy)                 | レボチロキシンは一般的に処方される甲状腺ホルモン補充治療薬で、治療域が狭い薬剤である。経口セマグルチドと投与条件が同様（1 日の最初の食事の前に投与する）であるため、両薬剤を一緒に投与した場合のレボチロキシン吸収に対する経口セマグルチドの影響を評価することは重要である。                                                        |

<sup>a</sup> racemic mixture of S-warfarin and R-warfarin.

BCS: Biopharmaceutics Classification System

経口セマグルチドに含まれる SNAC が消化管に同時に存在する他の薬剤の吸収を促進するかどうかを検討するため、[表 2.7.2.3-8](#)に記載した被相互作用薬の薬物動態に対する SNAC（セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤を使用）の影響も評価した。その結果を[付録 2.7.2.5.2.3.1.8.2](#)に記載する。リシノプリルは、膜透過性が低く（BCS クラス III）、完全に吸収されず、代謝を受けない（バイオアベイラビリティは約 25%）ため、モデル薬剤（被相互作用薬）として選択した。SNAC が BCRP、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 トランスポーターを阻害して（[付録 2.7.2.5.2.1.3](#)）、経口セマグルチドと併用投与する薬剤及びこれらのトランスポーターの基質である薬剤の血漿中濃度を変化させる可能性

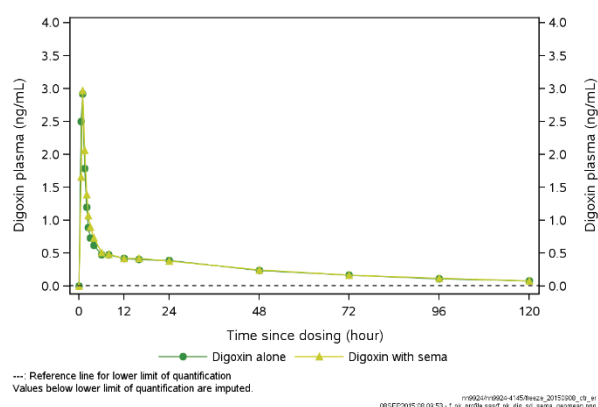
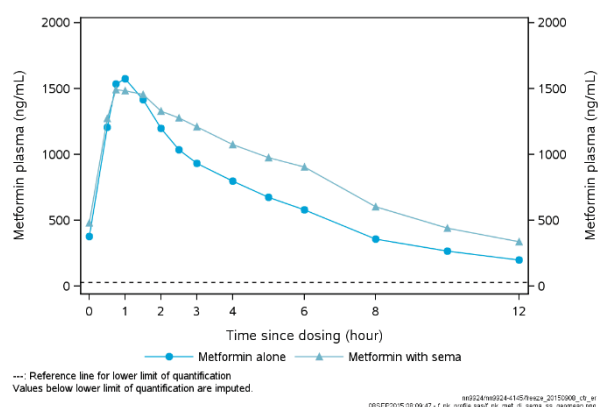
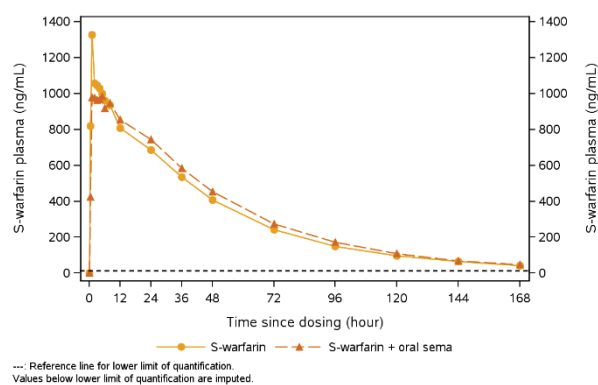
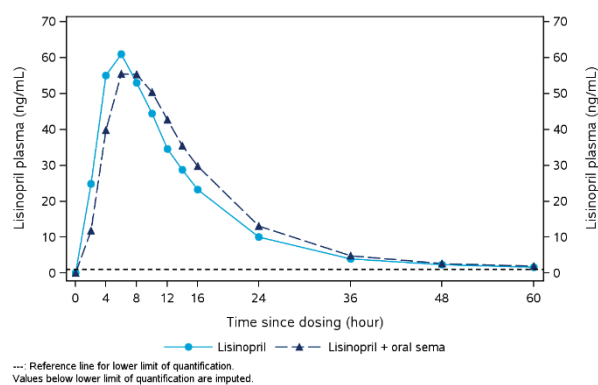
があることを示唆した初期の *in vitro* 試験の結果を検討するため、薬物相互作用に関する臨床試験を実施した。4250 試験では、指標基質を用いて、この薬物相互作用の可能性を検討している。被相互作用薬の選択理由の詳細は表 2.7.2.3-8 を参照のこと。

相互作用薬としての経口セマグルチドを検討する際に用いた試験デザインでは、以下の点を考慮した。

- 定常状態において投与を行い、経口セマグルチドの用量は第 3a 相試験で検討した最高用量である 14 mg 以上とした。
- 被相互作用薬の用量及び投与方法は、毒性のリスクを最小限に抑え、治療上意味のある曝露量が得られるよう設定した。被相互作用薬の用量及び投与方法は表 2.7.2.3-9 を参照のこと。
- 相互作用が最も強いと考えられる投与条件を再現するため、経口セマグルチド及び被相互作用薬を併用投与した（同時に服用させた）。
- 治療間の比（経口セマグルチド併用／非併用）の両側 90%信頼区間が「影響なし」の範囲（0.80; 1.25）に完全に含まれる場合に、経口セマグルチドの併用投与は被相互作用薬の曝露量に影響を及ぼさないと結論付けることとした。

## 結果

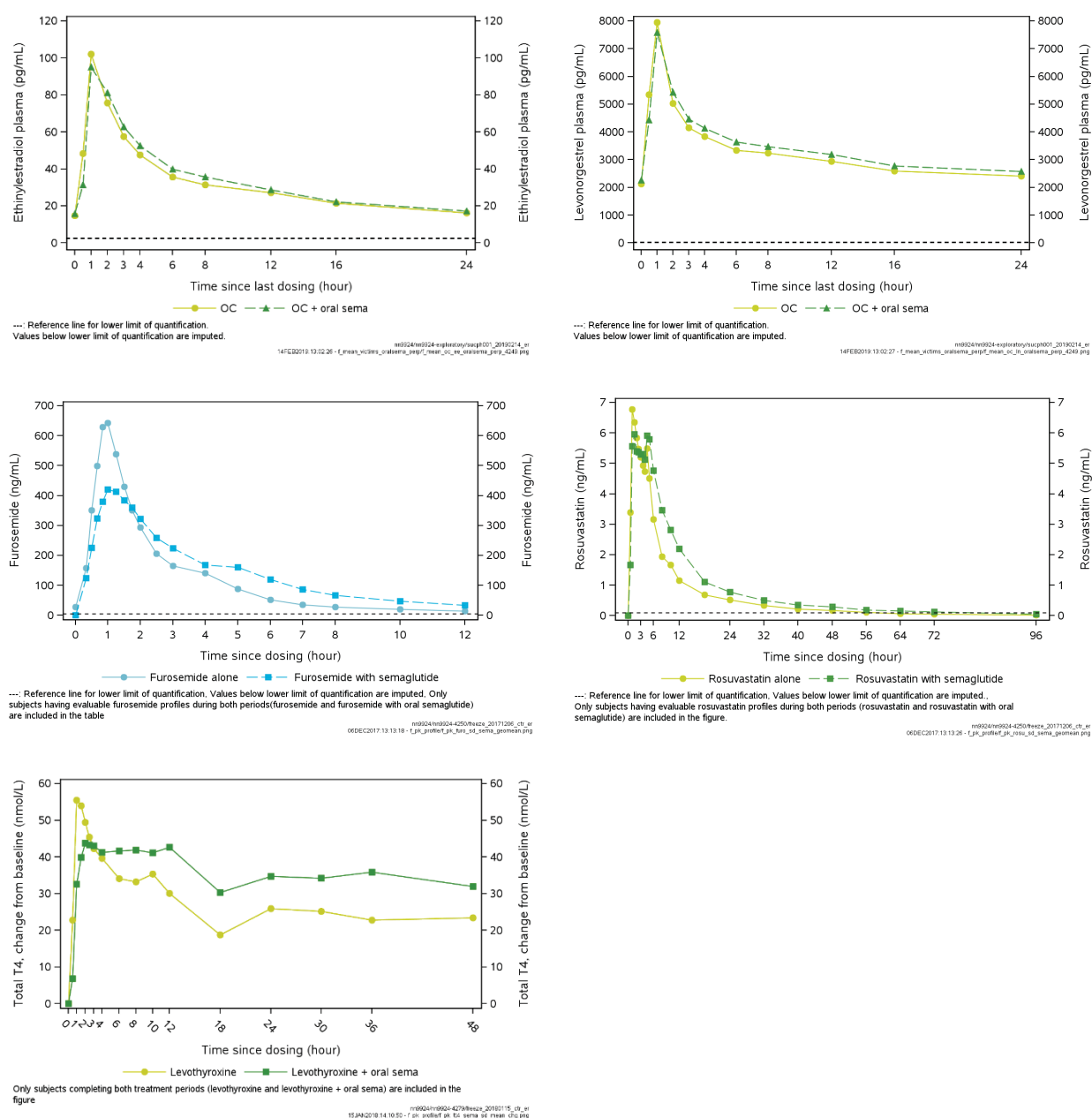
被相互作用薬を単独投与又は経口セマグルチドと併用投与したときの定常状態における濃度の推移を図 2.7.2.3-22 及び図 2.7.2.3-23 に示す。ワルファリンは、異なるチトクロム P450 酵素で代謝される 2 つの鏡像異性体、R-ワルファリン及び S-ワルファリンで構成されている。S-ワルファリンは R-ワルファリンよりも作用が 2～5 倍強いいため、S-ワルファリンのみのデータを図 2.7.2.3-22 に示す。R-ワルファリンの平均曝露量は S-ワルファリンと同様の傾向を示した [4065 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Figure 11-6]。



Healthy subjects. Single doses for lisinopril, S-warfarin, digoxin, and multiple doses for metformin (twice daily for 3.5 days) with/without oral semaglutide 20 mg at steady-state. Geometric mean profiles.

図 2.7.2.3-22 薬物相互作用：リシノプリル、S-ワルファリン、メトホルミン及びジゴキシンの経口セマグルチド非併用／併用下の濃度の推移（4065 試験及び 4145 試験）





Healthy subjects. Single doses for furosemide, rosuvastatin and levothyroxine and multiple doses for ethinylestradiol/levonorgestrel (once daily for 8 days) with/without oral semaglutide 14 mg at steady-state. Geometric mean profiles are shown for ethinylestradiol, levonorgestrel, furosemide and rosuvastatin and arithmetic mean profiles (baseline corrected) are shown for levothyroxine (total T4).

図 2.7.2.3-23 薬物相互作用：エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシン（総 T4）の経口セマグルチド併用/非併用下の濃度の推移（4249 試験、4250 試験及び 4279 試験）

統計解析の結果、事前に規定した「影響なし」の基準に基づいて、経口セマグルチドを他の経口薬と併用投与（同時服用）した場合に以下のことが示された（表 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-24）。

- リシノプリル、S-ワルファリン、R-ワルファリン、ジゴキシン、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについては、AUC 及び  $C_{\max}$  に対する影響は認められなかった。
- メトホルミン及びレボチロキシンの場合は AUC は増加したが（それぞれ+32%及び+33%）、 $C_{\max}$  に対する影響は認められなかった。
- フロセミドについては AUC の増加（+28%）及び  $C_{\max}$  の低下（-34%）が認められた。
- ロスバスタチンについては、AUC（+41%）及び  $C_{\max}$ （+10%）の増加が認められた。

表 2.7.2.3-9 薬物相互作用：経口セマグルチドの影響 - 被相互作用薬の曝露量の治療間の比（4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験及び 4279 試験）

| Trial | Victim drug <sup>a,b</sup>          | N  | AUC <sup>c</sup>            | $C_{\max}$ <sup>d</sup>     |
|-------|-------------------------------------|----|-----------------------------|-----------------------------|
|       |                                     |    | Ratio <sup>e</sup> (90% CI) | Ratio <sup>e</sup> (90% CI) |
| 4065  | lisinopril (20 mg)                  | 46 | 1.07 (0.99; 1.15)           | 0.96 (0.88; 1.06)           |
| 4065  | S-warfarin (25 mg)                  | 46 | 1.08 (1.04; 1.12)           | 0.88 (0.83; 0.94)           |
| 4065  | R-warfarin (25 mg)                  | 46 | 1.11 (1.06; 1.15)           | 0.91 (0.86; 0.96)           |
| 4145  | metformin (850 mg)                  | 31 | 1.32 (1.23; 1.43)           | 0.98 (0.90; 1.06)           |
| 4145  | digoxin (500 µg)                    | 31 | 1.03 (0.96; 1.11)           | 0.98 (0.89; 1.09)           |
| 4249  | ethylenestradiol (0.03 mg)          | 25 | 1.06 (1.01; 1.10)           | 0.97 (0.90; 1.05)           |
| 4249  | levonorgestrel (0.15 mg)            | 25 | 1.06 (0.97; 1.17)           | 0.95 (0.87; 1.05)           |
| 4250  | furosemide (40 mg)                  | 39 | 1.28 (1.16; 1.42)           | 0.66 (0.53; 0.82)           |
| 4250  | rosuvastatin (20 mg)                | 33 | 1.41 (1.24; 1.60)           | 1.10 (0.94; 1.28)           |
| 4279  | levothyroxine (600 µg) <sup>f</sup> | 43 | 1.33 (1.25; 1.42)           | 0.88 (0.81; 0.94)           |

<sup>a</sup> single doses for lisinopril, warfarin, digoxin, furosemide, rosuvastatin and levothyroxine and multiple doses for metformin (twice daily for 3.5 days) and ethylenestradiol/levonorgestrel (once daily for 8 days). <sup>b</sup> oral semaglutide (20 mg in trials 4065 and 4145 and 14 mg in trials 4249, 4250, 4279) at steady state used as perpetrator drug. <sup>c</sup> AUC<sub>0-∞</sub> for lisinopril, S- and R-warfarin, digoxin, furosemide and rosuvastatin; AUC<sub>0-12h</sub> for metformin; AUC<sub>0-24h</sub> for ethylenestradiol and levonorgestrel; baseline-corrected AUC<sub>0-48h</sub> for levothyroxine. <sup>d</sup> baseline-corrected  $C_{\max}$  for levothyroxine. <sup>e</sup> estimated treatment ratio (with/without co-administration of oral semaglutide). <sup>f</sup> measured as baseline-corrected T4.

The conclusion that oral semaglutide co-administration did not affect exposures of the victim drugs was declared if the two-sided 90% confidence interval for the ratio (with/without oral semaglutide) fell entirely within the no-effect interval (0.80; 1.25). N: number of subjects contributing to analysis

ワルファリンを経口セマグルチドと併用投与した場合、ワルファリンの薬物動態と一致して、国際標準比（INR）により評価したワルファリンの抗凝固作用に影響はみられなかった。INR の増分曲線下面積の平均及び INR の最大反応の治療間の比（経口セマグルチド併用／非併用）の推定値は以下のとおりであった〔4065 試験の試験総括報告書（Module 5.3.3.4）Figure 11-7, Figure 11-10）。

- $iAUC_{INR, 0-144h}$  : 1.00 (90%信頼区間 : 0.93; 1.06)
- $INR_{\max}$  : 0.98 (90%信頼区間 : 0.96; 1.01)

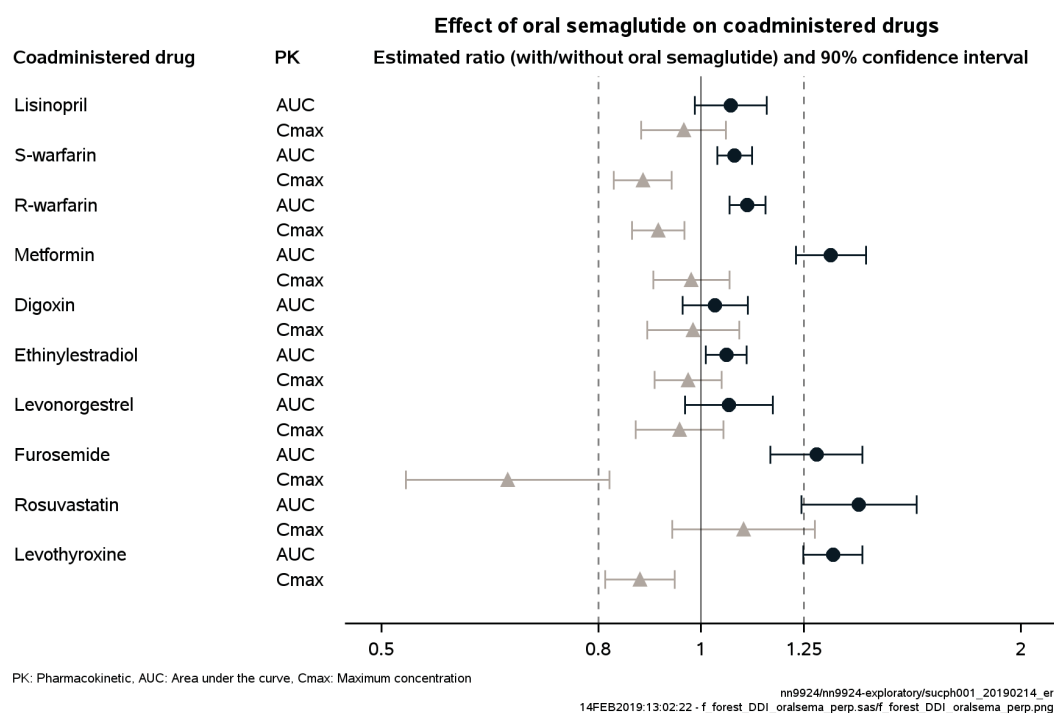


図 2.7.2.3-24 薬物相互作用：併用した経口薬に対する経口セマグルチドの影響 - forest plot

メトホルミン、フロセミド及びロスバスタチンについては、治療域が広いことから、曝露量の変化の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。実臨床では、レボチロキシンを単独投与又は他の薬剤と併用投与する場合には甲状腺パラメータのモニタリングが行われている。このため、患者に経口セマグルチドをレボチロキシンと同時に投与する場合には、甲状腺パラメータのモニタリングも考慮する必要がある。

以上のことから、薬物相互作用試験の結果に基づき、経口セマグルチドと併用投与する薬剤の用量調節は必要ないと考えた。

### 経口セマグルチドの SNAC 成分

リシノプリルの曝露量（AUC 及び  $C_{max}$ ）は、経口セマグルチドと併用投与した場合に影響を受けなかったことから（表 2.7.2.3-9）、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。さらに、経口セマグルチドと併用投与した場合にメトホルミン、レボチロキシン、フロセミド及びロスバスタチンの曝露量パラメータで認められた増加は、これらの薬剤の曝露量は SNAC 単剤（セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤）と併用投与した場合に増加しなかったため、SNAC の作用に関連するものではなかった（付録 2.7.2.5.2.3.1.8.2）。このことから、SNAC を 1 錠中に含有する製剤においてのみ、SNAC の吸収促進作用がみられることが示された。また、経口セマグルチドと併用投与した場合に、フロセミド（OAT1 及び OAT3 トランスポ

ーターの指標基質である被相互作用薬）及びロスバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 トランスポーターの指標基質である被相互作用薬）で認められた AUC の増加が SNAC による BCRP、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 トランスポーターの阻害を介するものではないことも示された。

一方、メトホルミン、レボチロキシン、フロセミド及びロスバスタチンの曝露量への軽微な影響は、セマグルチドを含む GLP-1 受容体作動薬の投与による胃内容排出の遅延によるものと考えられる（[2.7.2.3.2.4](#)）。この仮説は、これらの被相互作用薬を経口セマグルチドと併用投与した場合、単独投与した場合と比較して濃度－時間プロファイルがより平坦である（ $C_{max}$  が低く、曝露時間が長い）ことによって裏付けられている（[図 2.7.2.3-22](#) 及び [図 2.7.2.3-23](#)）。

### 2.7.2.3.1.8.3 薬物相互作用 - 被相互作用薬としての経口セマグルチド

#### 背景

SNAC の溶解性は pH に依存し、SNAC は溶解すると pH 緩衝作用を示し、局所的に胃内 pH を一時的に上昇させることによってタンパク質分解からセマグルチドを保護し、セマグルチドの吸収を促進する（Module 2.6.2.7）<sup>15</sup>。胃内 pH を上昇させる薬剤（オメプラゾールなど）と経口セマグルチドの併用は SNAC の溶解性に影響を及ぼすと考えられるため、セマグルチドの曝露量だけでなく SNAC の曝露量にも影響を及ぼす可能性がある。4141 試験では、オメプラゾールを用いて、この薬物相互作用の可能性を検討した<sup>26</sup>。相互作用薬としてオメプラゾールを選択した理由の詳細を[表 2.7.2.3-10](#)に記載する。

表 2.7.2.3-10 薬物相互作用：相互作用薬の選択理由（4141 試験）

| Perpetrator drug | Rationale for perpetrator drug selection                                                                 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| omeprazole       | プロトンポンプ阻害薬は胃酸の分泌を抑制し、胃内 pH を上昇させることがある。胃内 pH の上昇は、SNAC の吸収促進作用に影響を及ぼし、その結果、セマグルチドの吸収及び血漿中濃度を変化させる可能性がある。 |

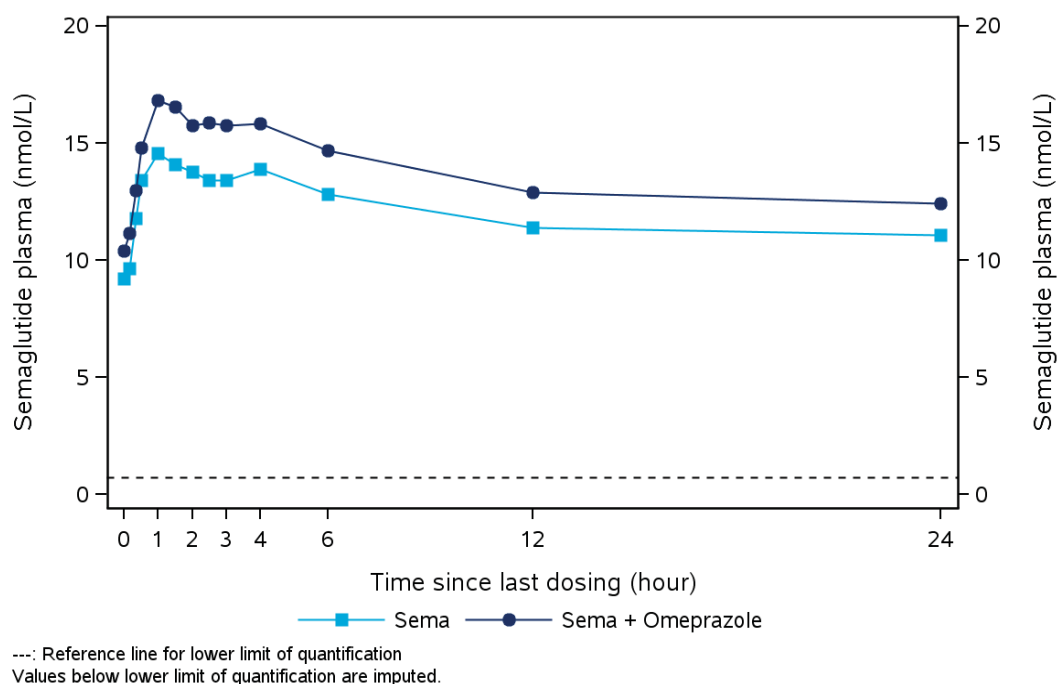
相互作用薬としてのオメプラゾールを検討した 4141 試験のデザインでは、以下の点を考慮した。

- 経口セマグルチドを 10 日間（5 mg を 5 日間、続いて 10 mg を 5 日間）単独投与又はオメプラゾールと併用投与した。
- オメプラゾールの用量は、海外における *helicobacter pylori* の除菌及び胃潰瘍の治療における最高推奨用量である 40 mg とした。
- 胃内 pH が最も上昇し、薬物相互作用が認められる可能性が高い期間にセマグルチドの薬物動態を評価するため、オメプラゾールの投与 2 時間後に経口セマグルチドを投与した。

#### 結果

経口セマグルチドとオメプラゾールを併用投与した被験者（経口セマグルチド＋オメプラゾール群）及び経口セマグルチドを単独投与した被験者（経口セマグルチド群）におけるセマグルチドの濃度の

推移を図 2.7.2.3-25 に示す。投与 9 日目の胃内 pH の測定値により、経口セマグルチド+オメプラゾール群で胃内 pH が高いことが確認された〔4141 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-7〕。



Healthy subjects. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Geometric mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.3-25 薬物相互作用：オメプラゾール併用又は非併用下のセマグルチド濃度の推移（4141 試験）

経口セマグルチド+オメプラゾール群と経口セマグルチド群でセマグルチドの曝露量（AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>max</sub>）に統計的有意差は認められなかった（表 2.7.2.3-11）。経口セマグルチド+オメプラゾール群では、経口セマグルチド群と比較して曝露量がやや大きかったが（AUC 13%、C<sub>max</sub> 16%）、この増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、胃内 pH とセマグルチドの曝露量との間に相関は認められなかった〔4141 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Section 11.2.1.3〕。

表 2.7.2.3-11 薬物相互作用：オメプラゾールの影響 - セマグルチド曝露量の治療間の比（4141 試験）

| Victim drug <sup>a,b</sup> | N     | AUC <sub>0-24h</sub> ratio <sup>c</sup> [95% CI] | C <sub>max</sub> ratio <sup>c</sup> [95% CI] |
|----------------------------|-------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| oral semaglutide (10 mg)   | 26/27 | 1.13 [0.84; 1.53]                                | 1.16 [0.85; 1.57]                            |

<sup>a</sup> multiple doses for oral semaglutide (5 mg for 5 days followed by 10 mg for 5 days); <sup>b</sup> omeprazole (40 mg for 10 days) used as perpetrator drug; <sup>c</sup> estimated treatment ratio (with/without omeprazole treatment)

N: number of subjects contributing to the analysis in the oral semaglutide with/without omeprazole treatment groups.

2 群の結果の比較は、CYP2C19 の代謝表現型（オメプラゾールを代謝する主要酵素）の分布の偏りによる影響を受けないと考えられる。CYP2C19 遺伝子型分析により、4141 試験の被験者の大部分が Extensive metabolizer (N=52) であり、経口セマグルチド+オメプラゾール群の 2 例が Poor metabolizer であることが示された〔4141 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）EOT Table 14.1.2〕。

4141 試験により、胃内 pH の上昇による、臨床的に意味のあるセマグルチドの全身曝露量の変化がないことが示された。このことから、胃内 pH を上昇させる薬剤の投与を受けている被験者において経口セマグルチドの用量調節は必要なく、胃内 pH が高い状態でもセマグルチドに対する SNAC の吸収促進作用が維持されることが示された。

## 2.7.2.3.2 薬力学的作用

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

セマグルチドによる HbA1c の低下及び体重減少の作用機序に関するデータを示すため、本臨床概要には皮下注射セマグルチド（週 1 回投与）の申請時に評価したデータを記載する<sup>27,28,29,30</sup>。NN9535-3635、NN9535-3684 及び NN9535-3685 のパラメータを表 2.7.2.3-12 に、試験デザインを表 2.7.2.1-5 に示す。皮下注射セマグルチドのデータを参照する根拠については 2.7.2.3.4 を参照のこと。また、本臨床概要には、経口投与した際の空腹時のグルコースパラメータに対するセマグルチドの影響についても記載する。3991 試験及び 4140 試験のパラメータを表 2.7.2.3-12、試験デザインを表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.3-12 薬力学的作用パラメータを評価した臨床薬理試験

| Trial ID              | N  | Dose                | Key assessments                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |    |                     | Pharmacodynamic parameters presented in this summary                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Subjects with T2D     |    |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3991                  | 23 | 40 mg               | Standard blood sampling                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                       |    |                     | <b>Glucose metabolism (2.7.2.3.2.3)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Glucose (fasting)</li><li>Insulin (fasting)</li><li>C-peptide (fasting)</li></ul>                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucagon (fasting)</li><li>HbA<sub>1c</sub></li></ul> <b>Body weight (2.7.2.3.2.5.2)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Body weight</li></ul>                                                                                                                                                    |
| NN9535-3635           | 75 | 1.0 mg <sup>a</sup> | Intravenous glucose tolerance test, meal stimulation test (24 hours), arginine stimulation test, graded glucose infusion test                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                       |    |                     | <b>Glucose metabolism (2.7.2.3.2.3)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Glucose (fasting and postprandial)</li><li>Insulin (fasting and postprandial)</li><li>C-peptide (fasting and postprandial)</li></ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucagon (fasting and postprandial)</li><li>Insulin secretion rate (ISR)</li><li>HbA<sub>1c</sub></li></ul>                                                                                                                                                                                             |
| NN9535-3684           | 38 | 1.0 mg <sup>a</sup> | Hypoglycaemic clamp                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                       |    |                     | <b>Counter-regulation during hypoglycaemia (2.7.2.3.2.5.32.7.2.3.2.3.52.7.2.3.2.3.5)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Glucagon (fasting and clamp)</li><li>C-peptide (fasting and clamp)</li><li>Adrenaline (clamp)</li><li>Noradrenaline (clamp)</li><li>Cortisol (clamp)</li><li>Growth hormone (clamp)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucose infusion rate (clamp)</li><li>Hypoglycaemic symptoms (clamp)</li><li>Recognition of hypoglycaemia (clamp)</li><li>Cognitive function tests (clamp)</li></ul> <b>Glucose metabolism (2.7.2.3.2.3)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Glucose (fasting)</li><li>HbA<sub>1c</sub></li></ul> |
| Subjects with obesity |    |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| NN9535-3685           | 30 | 1.0 mg <sup>a</sup> | Standardised and fat-rich meal tests and <i>ad libitum</i> meals, control of Eating Questionnaire (CoEQ), Leeds Food Preference Task (LFPT), indirect calorimetry, air displacement plethysmography                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                       |    |                     | <b>Gastric emptying (2.7.2.3.2.4)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Gastric emptying</li></ul> <b>Energy balance and appetite (2.7.2.3.2.5)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Appetite</li><li>Energy intake</li></ul>                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>Energy expenditure</li><li>Control of eating/food cravings</li><li>Food preference</li><li>Body composition</li></ul> <b>Lipid metabolism (2.7.2.3.2.6)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Lipids</li></ul>                                                                                      |
| Healthy subjects      |    |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 4140                  | 48 | 10, 20 and 40 mg    | To assess and compare the pharmacodynamic effects of oral semaglutide between healthy male Japanese and Caucasian subjects.<br><b>PD effects in Japanese and Caucasian subjects (2.7.2.3.2.7)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Body weight</li></ul> FPG and fasting levels of C-peptide, insulin and glucagon      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>a</sup> dose was given subcutaneously. N: number of subjects exposed to trial product

For trial 3991 assessments performed after 10 weeks of oral semaglutide 40 mg treatment (including two 1-weekly and one 2-weekly dose escalation steps) with a two hours post-dose fasting period (longer than the post-dose fasting period of 30 min used in the phase 3a trials). For trials NN9535-3635, NN9535-3684 and NN9535-3685 assessments performed after 12 weeks of s.c. semaglutide 1.0 mg treatment (including two 4-weekly dose escalation steps).

表 2.7.2.3-12 に示す薬力学的作用パラメータにより、空腹時及び食後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン反応、ならびに β 細胞機能に対するセマグルチドの薬理作用を評価した。特



に、これらの影響におけるグルコース濃度依存性を評価した。また、胃内容排出及び脂質代謝に対するセマグルチドの影響も評価した。さらに、セマグルチドが体重減少作用を有することから、食欲、エネルギー摂取量及びエネルギー消費量に対するセマグルチドの影響を評価することにより、体重減少の作用機序を検討した。また、身体組成、食行動のコントロール及び食物の嗜好に対するセマグルチドの影響を評価した。このほか、健康日本人及びコーカシアン被験者において経口セマグルチドの薬力学的作用を比較した。

#### 2.7.2.3.2.2 評価方法

以下の項目については付録 2.7.2.5.5 を参照のこと。

- バイオアナリシスの方法 (付録 2.7.2.5.5.1)
- [表 2.7.2.3-12](#) に記載した薬力学的作用の評価方法の詳細 (付録 2.7.2.5.5.2)
- 薬力学的作用パラメータ (付録 2.7.2.5.5.3)
- 薬力学的作用に関するエンドポイントの統計解析 (付録 2.7.2.5.5.4)

#### 2.7.2.3.2.3 グルコース代謝

##### 2.7.2.3.2.3.1 概観

3991 試験、NN9535-3635 及び NN9535-3684 では、2 型糖尿病患者においてグルコース代謝に対するセマグルチドの影響を評価した。具体的には、空腹時及び食後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン反応、ならびに  $\beta$  細胞機能に対するセマグルチドの影響を検討した。さらに、高血糖状態及び低血糖状態に対する反応をはじめ、これらの作用のグルコース依存性を評価した。

要約すると、プラセボと比較してセマグルチドは、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を含む複数の  $\beta$  細胞機能を改善させ、また空腹時及び食後のグルカゴン濃度を低下させることによって、空腹時及び食後血糖値を低下させる。食後血糖の低下には胃内容排出の遅延も関与している。

低血糖時の拮抗反応は、セマグルチド及びプラセボで同程度であった。これは、グルカゴン濃度及び C-ペプチド濃度、ならびにクランプ実施中のグルコース注入量 ( $AUC_{GIR}$ ) への反応に基づいている。プラセボと比較してセマグルチドで低血糖に関する自覚の低下が認められた。しかしながら、グルコース依存的な作用機序から、セマグルチドの投与による低血糖のリスクは低いと考えられる。

#### HbA1c

第 3a 相試験における HbA1c に対する経口セマグルチドの効果でも同様にみられているように、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では、2 型糖尿病患者において投与後 10～12 週に HbA1c の低下が認められた [Module 2.7.3.3.4.1 及び Module 2.7.3.3.4.2、3991 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) EOT Table 14.2.76、NN9535-3635 の治験総括報告書 (Module 5.3.3.2) EOT Tables



14.3.5.111 及び 14.3.5.113、NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.3.2) EOT Tables 14.3.5.88 及び 14.3.5.90 参照]。

### グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの 24 時間推移

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象としてベースライン及び皮下注射セマグルチド 1.0 mg/ プラセボの定常状態において、グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの 24 時間の平均濃度プロファイルを得た。このプロファイルは 3 回の標準食 [朝食、昼食、夕食 (高タンパク食)] で得られたものであった。このプロファイルを [図 2.7.2.3-26](#) に示す。

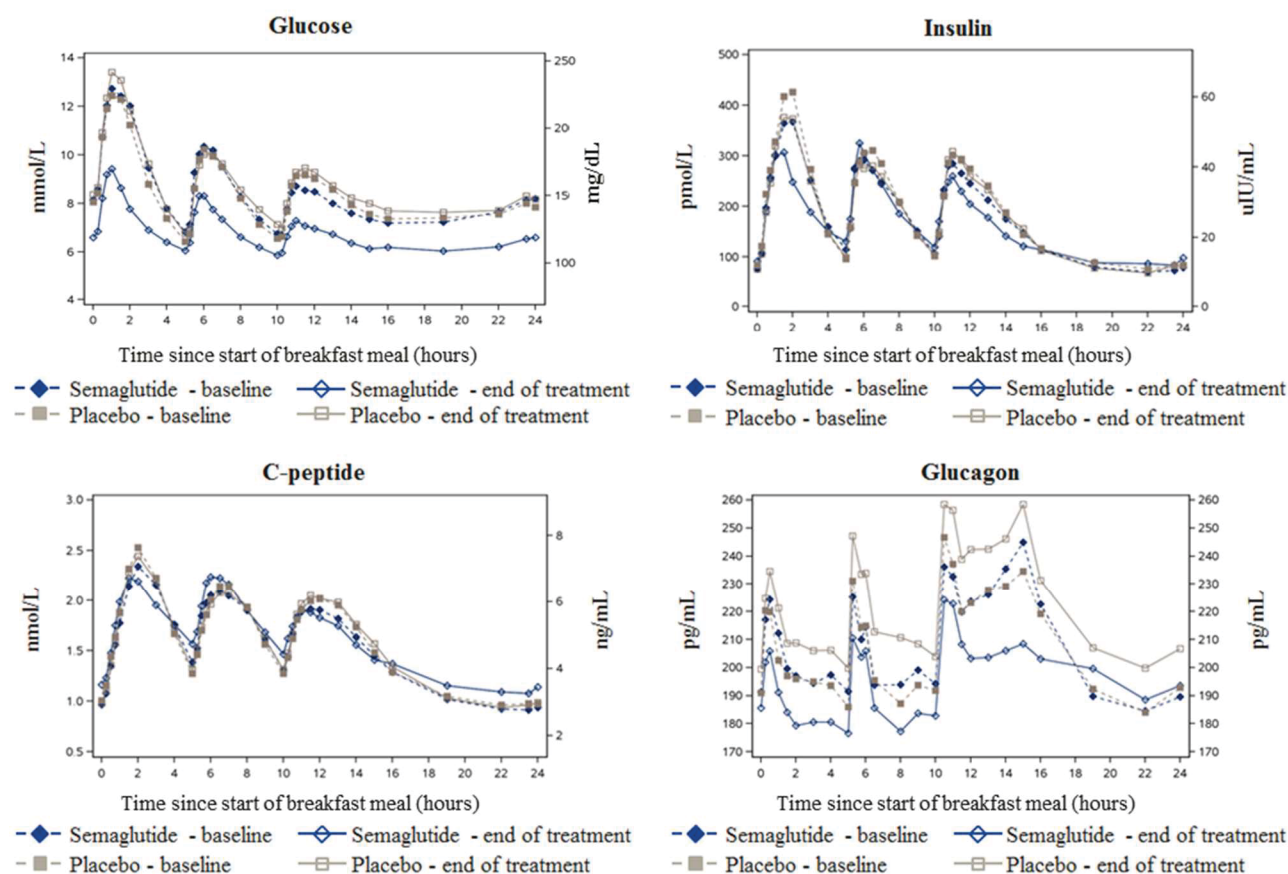


図 2.7.2.3-26 2 型糖尿病患者におけるベースライン及びセマグルチド 1.0 mg/ プラセボの 12 週間投与後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度の 24 時間プロファイル [朝食、昼食及び夕食 (高タンパク食) を含む] (NN9535-3635)

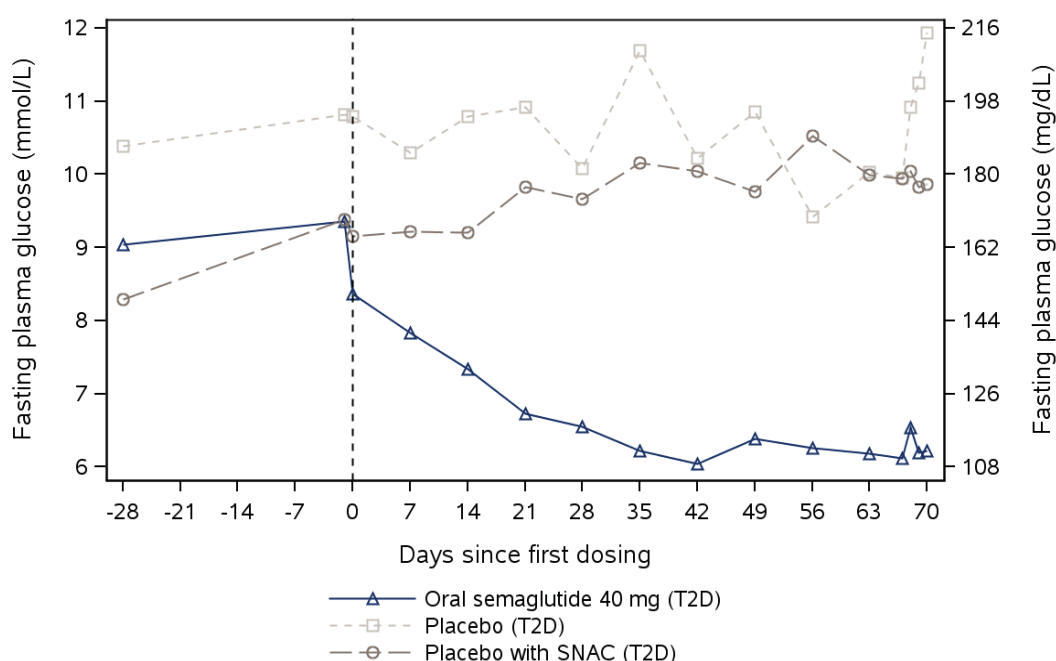
全般的に、グルコース濃度及びグルカゴン濃度は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与後で低い傾向がみられた。グルコース濃度及びグルカゴン濃度の低下は初回の採血時点 (空腹状態、名目時間 : 0) でみられ、24 時間の食事負荷試験の実施中も継続してみられた。皮下注射セマグルチド

の投与により、空腹時インスリン濃度及びC-ペプチド濃度は上昇する傾向がみられたが、食後インスリン濃度及びC-ペプチド濃度のピーク値は低下する傾向がみられた（[図 2.7.2.3-26](#)）。

空腹時及び食後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度に対するセマグルチドの影響を [2.7.2.3.2.3.2](#)～[2.7.2.3.2.3.4](#)に記載する。

#### 2.7.2.3.2.3.2 グルコース反応

3991 試験では、2 型糖尿病患者においてセマグルチドによる空腹時血漿中グルコース濃度の低下がみられた。経口セマグルチド投与後 10 週における低下量の平均は 2.3 mmol/L (41 mg/dL) であった〔3991 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) Table 11–8〕。また、3991 試験のデータから、経口セマグルチドによる空腹時血漿中グルコース濃度の低下は投与初期（投与開始後 1 週間以内）に認められることが示された（[図 2.7.2.3-27](#)）。なお、3991 試験の開始用量は経口セマグルチド 5 mg であった。経口セマグルチドによる空腹時の血漿中グルコース濃度の低下作用は第 3a 相試験のデータにより裏付けられた (Module 2.7.3.3.4.5.2 及び Module 2.7.3.3.4.6.2)。皮下注射セマグルチドについても同様の結果が得られた〔NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.3.2) EOT Tables 14.3.5.102 及び 14.3.5.104、Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Tables 22 to 24) 。



Dose escalation of oral semaglutide was used: 5 mg for 1 week followed by 10 mg for 1 week and then 20 mg for two weeks before reaching maintenance dose of 40 mg. Mean plot is shown.

図 2.7.2.3-27 2 型糖尿病患者における空腹時血漿中グルコース濃度 (mmol/L) –経口セマグルチド 40 mg まで–3991 試験

### 食後グルコース反応

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象として 24 時間食事負荷試験（3 食を含む）を行い、食後グルコース濃度に対するセマグルチドの影響を評価した。24 時間のグルコース濃度プロファイル（空腹時及び食後のグルコース濃度を含む）は[図 2.7.2.3-26](#)を参照のこと。

皮下注射セマグルチドの投与により、食事負荷試験の 3 食すべての食後〔朝食後（0～5 時間）、昼食後（5～10 時間）及び夕食後（10～15 時間）〕に食後グルコース反応が低下した（[図 2.7.2.3-26](#) 及び [表 2.7.2.3-13](#)）。結果的に全般的なグルコース濃度（ $AUC_{0-24h}$ ）はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで 22%低下した（[表 2.7.2.3-13](#)）。皮下注射セマグルチドを投与した被験者における 24 時間の平均グルコース濃度の低下量は 1.7 mmol/L（30 mg/dL）であったが、プラセボでは低下はみられなかった（Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Tables 23, 24）。皮下注射セマグルチドの投与による食後反応（絶対値）はいずれの食事においても同様であった。これらの傾向と一致して、平均食後増加量は 3 食すべてにおいてプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで低下した〔[表 2.7.2.3-13](#)、[図 2.7.2.3-26](#) 及び Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Figures 1 to 3（各食事後）〕。

また、朝食後 2 時間のグルコース濃度は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで 37%低下した（[表 2.7.2.3-13](#)）。皮下注射セマグルチドを投与した被験者では、朝食後 2 時間のグルコース濃度が、ベースラインの約 12 mmol/L（216 mg/dL）から 4.1 mmol/L（74 mg/dL）低下したが、プラセボを投与した被験者では低下はみられなかった〔NN9535-3635 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.2.74 及び Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Table 20〕。

肥満被験者を対象とした食事負荷試験（朝食）実施中のグルコースの食後増加量（ $iAUC_{\text{glucose}, 0-1h}$ ）に関する統計解析では、胃内容排出を共変量として含めた場合（NN9535-3685）、皮下注射セマグルチドとプラセボの治療間差は小さくなり、-0.56 mmol\*h/L（95%信頼区間：-0.88; -0.23）から-0.33 mmol\*h/L（95%信頼区間：-0.70; 0.05）になった。このことから、食後早期の胃内容排出の遅延が、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドでグルコースの食後増加量が小さかったことに寄与していたことを示唆している（Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Table 30）。胃内容排出の詳細は[2.7.2.3.2.4](#)を参照のこと。

表 2.7.2.3-13 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルコースパラメータに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635)

| Parameter                             | N     | Treatment effect                                  | 95% CI         | p-value |
|---------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|----------------|---------|
| <b>Absolute response</b>              |       | <b>ETR</b>                                        |                |         |
|                                       |       | <b>s.c. semaglutide 1.0 mg/placebo</b>            |                |         |
| AUC <sub>0-24h</sub>                  | 37/38 | 0.78                                              | [0.74; 0.82]   | <0.0001 |
| AUC <sub>0-5h</sub> (breakfast)       | 37/38 | 0.71                                              | [0.67; 0.76]   | <0.0001 |
| AUC <sub>5-10h</sub> (lunch)          | 37/38 | 0.79                                              | [0.74; 0.85]   | <0.0001 |
| AUC <sub>10-15h</sub> (dinner)        | 37/38 | 0.80                                              | [0.75; 0.86]   | <0.0001 |
| <b>Concentration<sup>a</sup></b>      |       |                                                   |                |         |
| 2 hour postprandial                   | 37/38 | 0.63                                              | [0.58; 0.70]   | <0.0001 |
| <b>Mean postprandial increment</b>    |       | <b>Treatment difference</b>                       |                |         |
|                                       |       | <b>s.c. semaglutide 1.0 mg – placebo (mmol/L)</b> |                |         |
| iAUC <sub>(0-5h)/5h</sub> (breakfast) | 37/38 | -1.11                                             | [-1.52; -0.71] | <0.0001 |
| iAUC <sub>(5-10h)/5h</sub> (lunch)    | 37/38 | -0.92                                             | [-1.30; -0.54] | <0.0001 |
| iAUC <sub>(10-15h)/5h</sub> (dinner)  | 37/38 | -0.60                                             | [-0.93; -0.28] | 0.0004  |

<sup>a</sup> glucose concentration 2 hours following breakfast; postprandial endpoints were added *post hoc*

AUC: area under the curve; iAUC: incremental AUC relative to the pre-meal concentration; CI: confidence interval; ETR: estimated treatment ratio; N: number of subjects at baseline (s.c. semaglutide 1.0 mg/placebo).

### 静脈内ブドウ糖負荷試験実施中のグルコース反応

2 型糖尿病患者を対象とした静脈内ブドウ糖負荷試験 (IVGTT) でグルコース 25 g を急速静注した結果、平均グルコース濃度 (AUC<sub>glucose, 0-10min</sub> 及び AUC<sub>glucose, 10-120min</sub>) は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与によりそれぞれ 13% 及び 25% 低下した (Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Table 28)。平均グルコース濃度の推移については、NN9535-3635 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Figure 14.2.53 を参照のこと。

### 2.7.2.3.2.3.3 インスリン反応

#### 空腹時インスリン及び C-ペプチド

3991 試験では、2 型糖尿病患者において空腹時インスリン及び C-ペプチドに対する経口セマグルチドの影響は認められなかった [3991 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) EOT Tables 14.2.53, 14.2.65]。空腹時インスリン及び C-ペプチドを評価した日本人被験者が参加した第 3a 相試験において (4233 試験及び 4281 試験)、26 週に空腹時インスリン及び C-ペプチドの上昇が認められた (詳細は Module 2.7.3.3.4.6 参照)。セマグルチドの薬力学的作用を検討した試験では、皮下注射セマグルチド 1.0 mg 投与後において、プラセボと比較して空腹時インスリン濃度及び空腹時 C-ペプチド濃度はそれぞれ 30% 及び 23% 上昇した [NN9535-3635 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Tables 14.2.314, 14.2.315]。

### 食後インスリン及びC-ペプチド反応

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象として 24 時間食事負荷試験を実施し、食後インスリン及び C-ペプチド濃度に対するセマグルチドの影響を評価した（[図 2.7.2.3-26](#) 参照）。食後インスリンの結果は C-ペプチドの結果と同様であったため、本項ではインスリンのデータのみを記載する〔Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Figures 15 to 17（各食事後）、Tables 18, 19（平均食後増加量）、NN9535-3635 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）EOT Tables 14.2.131（治療間の比、24 時間）、14.2.307 to 14.2.309（治療間の比、各食事後）〕。

食事負荷試験実施中の全般的なインスリン濃度（AUC<sub>0-24h</sub>）に対しては、プラセボと比較してセマグルチドによる影響は認められなかった（[表 2.7.2.3-14](#)）。これは皮下注射セマグルチドの投与を受けた被験者において全般的にグルコース濃度が低下し、インスリン感受性（HOMA-IR により測定。[Module 2.7.3.3.4.5.5](#) 及び [Module 2.7.3.3.4.6.5](#) 参照）が上昇したことにより、インスリンの全般的な要求量の低下につながったことに起因すると考えられる。インスリンの食後反応（絶対値）はいずれの食事においても同様であった。

朝食及び夕食後のインスリンの平均食後増加量は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で低下したが、昼食後の差については統計的に有意ではなかった〔[表 2.7.2.3-14](#)、[図 2.7.2.3-26](#) 及び [Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Figures 10 to 12（各食事後）](#)〕。

表 2.7.2.3-14 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後インスリンパラメータに対するセマグルチドの影響（NN9535-3635）

| Parameter                          | N     | Treatment effect                                  | 95% CI           | p-value |
|------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|------------------|---------|
| <b>Absolute response</b>           |       |                                                   |                  |         |
|                                    |       | <b>ETR</b>                                        |                  |         |
|                                    |       | <b>s.c. semaglutide 1.0 mg/placebo</b>            |                  |         |
| AUC0-24h                           | 37/38 | 1.01                                              | [0.93; 1.10]     | 0.8243  |
| AUC0-5h (breakfast)                | 37/38 | 0.95                                              | [0.84; 1.07]     | 0.4032  |
| AUC5-10h (lunch)                   | 37/38 | 1.05                                              | [0.94; 1.18]     | 0.3921  |
| AUC10-15h (dinner)                 | 37/38 | 0.90                                              | [0.81; 1.01]     | 0.0770  |
| <b>Mean postprandial increment</b> |       |                                                   |                  |         |
|                                    |       | <b>Treatment difference</b>                       |                  |         |
|                                    |       | <b>s.c. semaglutide 1.0 mg – placebo (pmol/L)</b> |                  |         |
| iAUC(0-5h)/5h (breakfast)          | 37/38 | -43.47                                            | [-73.06; -13.89] | 0.0046  |
| iAUC(5-10h)/5h (lunch)             | 37/38 | -15.33                                            | [-50.80; 20.15]  | 0.3918  |
| iAUC(10-15h)/5h (dinner)           | 37/38 | -42.90                                            | [-81.81; -3.99]  | 0.0312  |

Postprandial endpoints were added *post hoc*

AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; iAUC: incremental AUC relative to the pre-meal concentration. N: number of subjects at baseline (s.c. semaglutide 1.0 mg/placebo).

### 第 1 相及び第 2 相のインスリン反応

2 型糖尿病患者では、糖尿病進行の初期段階においてインスリン分泌不全が生じ、初期に第 1 相インスリン分泌の低下がみられる。このため、セマグルチドによる第 1 相インスリン分泌への影響を検討した。さらに、第 2 相インスリン反応についても評価した。

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者における IVGTT（グルコース 25 g を 2 分間で急速静注）実施中のインスリン反応を、投与開始前及び投与終了後に評価した。第 1 相及び第 2 相におけるインスリン反応〔インスリン濃度及びインスリン分泌速度（ISR）。C-ペプチド濃度の解析により推定。詳細は付録 2.7.2.5.5.3 を参照のこと〕をそれぞれ  $AUC_{0-10min}$  及び  $AUC_{10-120min}$  として評価した。

第 1 相及び第 2 相の両相において、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与でインスリン濃度及び ISR が上昇した（図 2.7.2.3-28）。IVGTT 中の ISR の全体的な傾向は、インスリン濃度の変化を反映しており、これらは皮下注射セマグルチドの投与によって急速な静脈内グルコース注入に対するインスリン反応が増加したことを裏付けている。

プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、IVGTT 後の第 1 相インスリン反応（インスリン濃度及び ISR）、ならびに第 2 相インスリン反応（インスリン濃度及び ISR）が、それぞれ約 3 倍及び約 2 倍上昇した（表 2.7.2.3-15）。

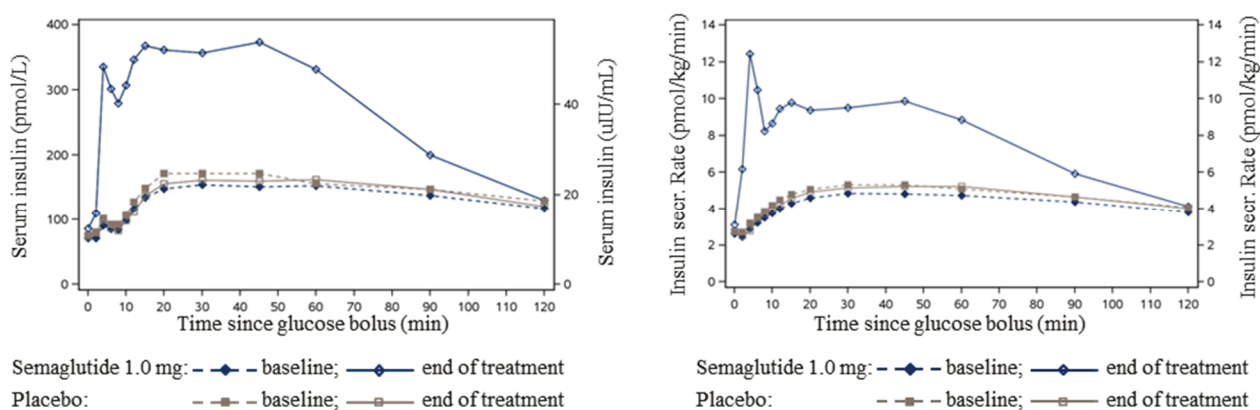


図 2.7.2.3-28 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT 実施時のインスリン濃度（左）及び ISR（右）（NN9535-3635）



表 2.7.2.3-15 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT でのインスリン濃度及び ISR に対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635)

|              | Parameter                | Treatment               | Mean ratio<br>to baseline | ETR [95% CI]      | p-value |
|--------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|---------|
| Insulin      |                          |                         |                           |                   |         |
| First phase  | AUC <sub>0–10min</sub>   | s.c. semaglutide 1.0 mg | 2.91                      | 3.02 [2.53; 3.60] | <0.0001 |
|              |                          | Placebo                 | 0.96                      |                   |         |
| Second phase | AUC <sub>10–120min</sub> | s.c. semaglutide 1.0 mg | 2.03                      | 2.10 [1.86; 2.37] | <0.0001 |
|              |                          | Placebo                 | 0.97                      |                   |         |
| ISR          |                          |                         |                           |                   |         |
| First phase  | AUC <sub>0–10min</sub>   | s.c. semaglutide 1.0 mg | 2.85                      | 2.93 [2.50; 3.43] | <0.0001 |
|              |                          | Placebo                 | 0.97                      |                   |         |
| Second phase | AUC <sub>10–120min</sub> | s.c. semaglutide 1.0 mg | 1.74                      | 1.75 [1.60; 1.91] | <0.0001 |
|              |                          | Placebo                 | 1.00                      |                   |         |

CI: confidence interval; ETR: estimated treatment ratio; ISR: insulin secretion rate.

### アルギニン負荷試験

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象として高血糖状態（付録 2.7.2.5.5.2）でアルギニン負荷試験を実施し、β 細胞の最大分泌能に対するセマグルチドの影響を評価した。

セマグルチドを投与した被験者で、0 分時点（アルギニン注入前）の高血糖状態でインスリン濃度及び ISR が上昇したことは、グルコース濃度が高い状況において、プラセボを投与した被験者と比較して β 細胞機能が改善していたことを示唆している（図 2.7.2.3-29）。0 分時点でインスリン濃度及び ISR の値が上昇しているにもかかわらず、アルギニンに対する相対的な反応（すなわちインスリン濃度及び ISR の増加量）はプラセボと皮下注射セマグルチドで同程度であった。ISR は、アルギニン注入後 5～10 分でアルギニン注入前の値まで戻り、引き続きプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで高い値が維持された。インスリン濃度にも同様の傾向がみられた。インスリン濃度はプラセボではアルギニン注入後 15～20 分で注入前の値まで戻ったが、皮下注射セマグルチドではわずかに高い濃度で維持された。

プラセボと比較した皮下注射セマグルチドのインスリン濃度及び ISR に対する影響（AUC により測定）は、アルギニン負荷試験の最初の 10 分間と比較して負荷試験の全期間においてより大きかった

（NN9535-3635 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）EOT Tables 14.2.174, 14.2.184）。プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与により、アルギニン負荷試験後のインスリン濃度の AUC<sub>0-10min</sub> 及び AUC<sub>0-30min</sub> はそれぞれ約 2.8 倍及び 4.4 倍増加し、ISR の AUC<sub>0-10min</sub> 及び AUC<sub>0-30min</sub> はそれぞれ 1.7 倍及び 2.7 倍増加した（すべての AUC パラメータで  $p < 0.001$ ）。

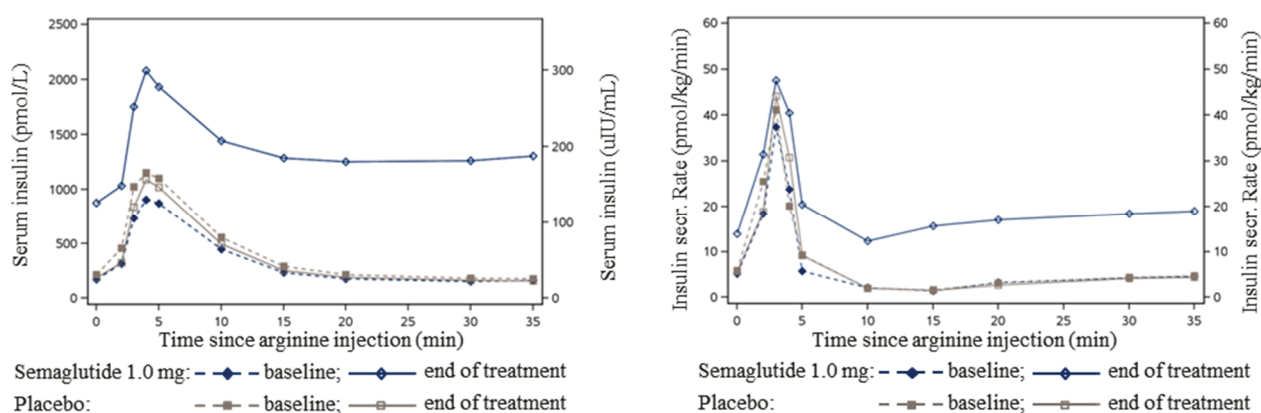


図 2.7.2.3-29 2 型糖尿病患者における投与後 12 週のア르기ニン負荷試験時のインスリン濃度（左）及び ISR（右）（NN9535-3635）

### インスリン分泌のグルコース依存性

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象としてグルコース注入速度を調節しながら血中グルコース濃度を漸増する段階的グルコース注入試験（付録 2.7.2.5.5.2）で、ISR のグルコース依存性に対するセマグルチドの影響を評価した。当該試験では、皮下注射セマグルチドの投与を受けない健康被験者を対照群として設定した。

2 型糖尿病患者では、グルコース濃度を 5 mmol/L から 12 mmol/L（90 mg/dL から 216 mg/dL）に上げたときの ISR の曲線下面積（ $AUC_{ISR}$ ）はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で大きかった。治療間の比の推定値（セマグルチド／プラセボ）は 2.45（95%信頼区間：2.16; 2.77、 $p<0.001$ ）であった（図 2.7.2.3-30 及び NN9535-3635 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）EOT Tables 14.2.215, 14.2.218, 14.2.226, 14.2.229）。皮下注射セマグルチドの投与における AUC は対照群と同様であった。

また、ISR-グルコース濃度曲線の傾きは、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで大きかった。治療間の比の推定値（皮下注射セマグルチド／プラセボ）は 2.78（95%信頼区間：2.44; 3.16、 $p<0.001$ ）であった。（図 2.7.2.3-30 及び NN9535-3635 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）EOT Tables 14.2.215, 14.2.218, 14.2.226, 14.2.229）。皮下注射セマグルチドの投与における傾きは対照群とほぼ同じであった。



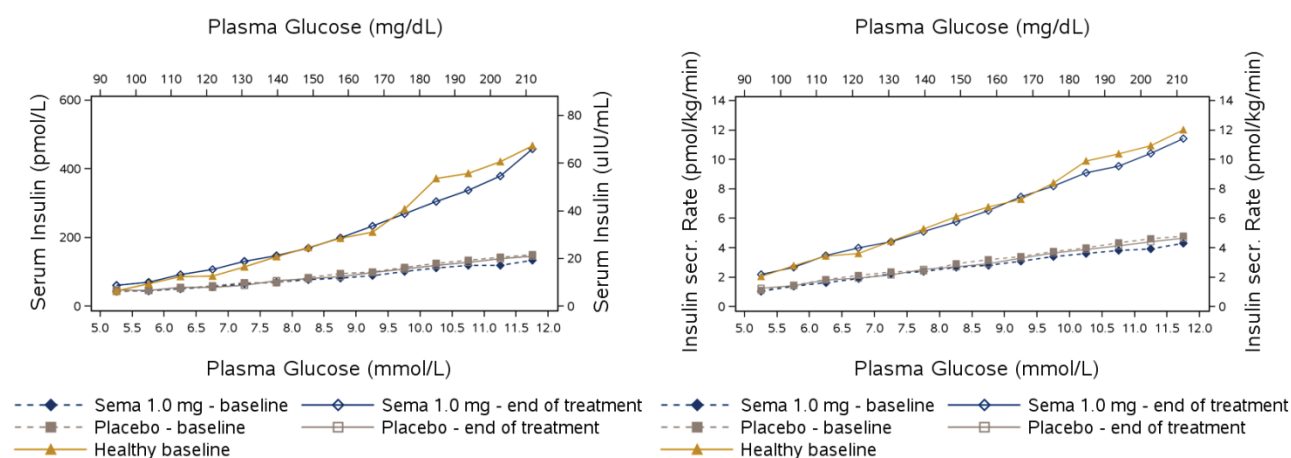


図 2.7.2.3-30 2 型糖尿病患者及び健康被験者における投与後 12 週の段階的グルコース注入試験でのグルコース濃度とインスリン濃度（左）及びインスリン分泌速度（右）の関係（NN9535-3635）

#### 2.7.2.3.2.3.4 グルカゴン反応

2 型糖尿病患者では、空腹時及び食後のいずれにおいても、グルカゴン分泌が過多になり<sup>31</sup>、結果として肝臓から多量のグルコースが放出される。この好ましくない状況に対するセマグルチドの影響について、2 型糖尿病患者を対象とした複数のグルコース代謝試験で検討した。

##### 空腹時グルカゴン

3991 試験では、2 型糖尿病患者において空腹時グルカゴン濃度に対する経口セマグルチドの投与による影響は認められなかった〔3991 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Table 14.2.55〕。しかしながら、第 3a 相試験では、空腹時グルカゴン濃度はベースラインから 26 週までに経口セマグルチド 7 mg で 9%及び 14 mg で 10%低下した（Module 2.7.3.3.4.6.4）。セマグルチドの薬力学的作用を検討した試験では、プラセボと比較して皮下注射セマグルチド 1.0 mg の投与後にグルカゴンが 8~21%低下した〔NN9535-3635 治験総括報告書（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.2.316 及び Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Table 29〕。

##### 高血糖状態におけるグルカゴン反応

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象として夕食（高タンパク食）を含めた 24 時間食事負荷試験を実施し、食後グルカゴン濃度に対するセマグルチドの影響を評価した。グルカゴン濃度の 24 時間推移（空腹時及び食後の濃度を含む）は図 2.7.2.3-26 を参照のこと。投与開始前及び投与終了時の IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験の実施中のグルカゴン反応についても評価した。

セマグルチドは、食事負荷試験の 3 食すべて（朝食、昼食及び夕食）において食後グルカゴン反応（絶対値）を低下させ、結果的に全般的なグルカゴン濃度（AUC<sub>0-24h</sub>）の低下（12%）につながった

([図 2.7.2.3-26](#)、[表 2.7.2.3-16](#))。食後グルカゴン反応に対するセマグルチドの影響は、食事の種類に関わらず同様であった。これらの結果と一致して、朝食後及び夕食（高タンパク食）後の平均食後増加量はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で低下したが、昼食後の差については統計的に有意ではなかった〔[表 2.7.2.3-16](#)、[図 2.7.2.3-26](#)及び Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Figures 6 to 8（各食事後）〕。

表 2.7.2.3-16 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の 24 時間食事負荷試験での食後グルカゴンパラメータに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635)

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

postprandial endpoints were added post hoc

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

N: number of subjects at baseline (s.c. semaglutide 1.0 mg/placebo).

24 時間食事負荷試験でみられたグルカゴン代謝の改善は、IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験でのグルカゴン反応の評価のデータによって裏付けられている〔NN9535-3635 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Figures 14.2.42, 14.2.186, 14.2.231 及び[表 2.7.2.3-17](#)〕。グルカゴン濃度は、いずれの試験においても初回の採血時点ではプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで低下した（上記の空腹時グルカゴンに関する記載を参照のこと）。

グルカゴン分泌は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで、グルコース急速静注（IVGTT）では 10%低下、アルギニン負荷試験では 18~20%低下した（[表 2.7.2.3-17](#)）。皮下注射セマグルチドの投与におけるグルカゴン分泌の低下量は、IVGTT の第 1 相（0~10 分）と第 2 相（10~120 分）で同様であり、アルギニン負荷試験の最初の 10 分間（0~10 分）と全期間（0~30 分）で同様であった。さらに、段階的グルコース注入試験では、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドでグルカゴン濃度が 13%低かった（[表 2.7.2.3-17](#)）。これらの試験で認められたグルカゴン反応の低下は、空腹時グルカゴン濃度がプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで低かった傾向と一致しており、これにより治療間の差が生じたと考えられた。

表 2.7.2.3-17 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の IVGTT、アルギニン負荷試験及び段階的グルコース注入試験でのグルカゴンに対するセマグルチドの影響 (NN9535-3635)

| Test                                | Parameter                                             | N     | ETR  | 95% CI       | p-value |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------|------|--------------|---------|
| s.c. semaglutide 1.0 mg/ placebo    |                                                       |       |      |              |         |
| <b>IVGTT</b>                        |                                                       |       |      |              |         |
|                                     | AUC <sub>0-120min</sub>                               | 36/36 | 0.90 | [0.85; 0.95] | 0.0002  |
|                                     | AUC <sub>0-10min</sub>                                | 36/36 | 0.90 | [0.85; 0.96] | 0.0009  |
|                                     | AUC <sub>10-120min</sub>                              | 36/36 | 0.90 | [0.85; 0.95] | 0.0002  |
| <b>Arginine stimulation test</b>    |                                                       |       |      |              |         |
|                                     | AUC <sub>0-10min</sub>                                | 36/37 | 0.80 | [0.75; 0.87] | <0.0001 |
|                                     | AUC <sub>0-30min</sub>                                | 36/37 | 0.82 | [0.78; 0.87] | <0.0001 |
| <b>Graded glucose infusion test</b> |                                                       |       |      |              |         |
|                                     | AUC <sub>glucagon, 5-12 mmol/L glucose interval</sub> | 37/38 | 0.87 | [0.82; 0.93] | <0.0001 |

AUC: area under the curve; ETR: estimated treatment ratio; CI: confidence interval; N: number of subjects at baseline (s.c. semaglutide 1.0 mg/placebo)

#### 2.7.2.3.2.3.5 低血糖時の拮抗反応

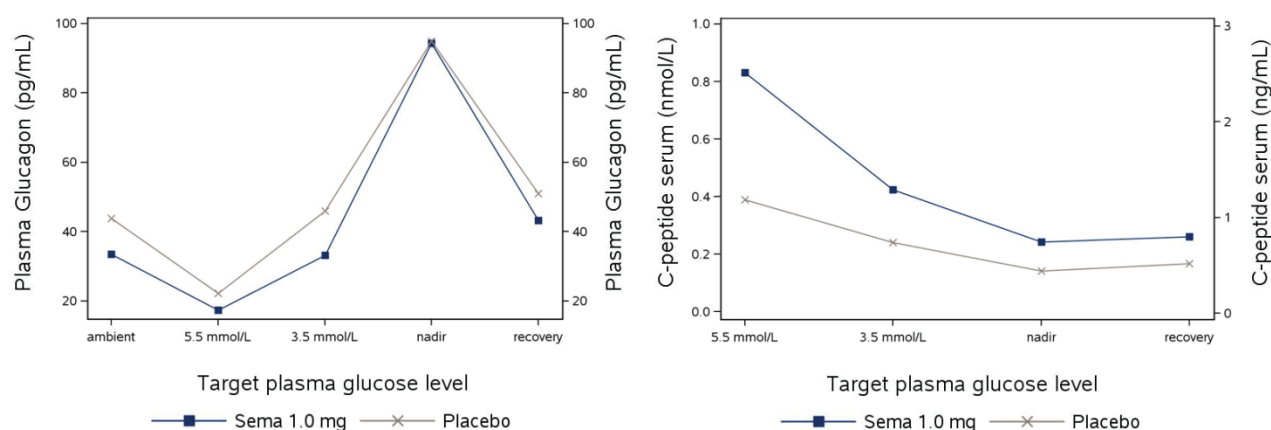
2 型糖尿病患者を対象として、低血糖クランプを用いて低血糖時の拮抗反応に対するセマグルチドの影響を評価した〔血漿中グルコース濃度の目標値：5.5 mmol/L（100 mg/dL）、3.5 mmol/L（63 mg/dL）及び 2.5 mmol/L（45 mg/dL）〕。クランプ実施中は拮抗ホルモン及び C-ペプチドに加え、低血糖の症状及び自覚、認知機能の評価も行った（付録 2.7.2.5.5.2）。

すべての被験者において、血漿中グルコース濃度の底値〔2.5 mmol/L（45 mg/dL）〕に達することができなかった。そのため、両時期において底値における平均血漿中グルコース濃度は目標値よりわずかに高く、2.9 mmol/L（52 mg/dL）であった。重要なこととして、被験者の大部分において、皮下注射セマグルチドとプラセボの投与後の底値における被験者内の差は小さかった。そのため、底値での平均血漿中グルコース濃度は治療の影響を受けているとは考えられなかった〔NN9535-3684 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）Section 11〕。

#### 低血糖時のグルカゴン反応及び C-ペプチド反応

平均グルカゴン濃度及び平均 C-ペプチド濃度の推移を [図 2.7.2.3-31](#) に示す。[2.7.2.3.2.3.4](#) に記載したとおり、セマグルチドの投与により空腹時グルカゴン濃度が低下し、血漿中グルコースのベース濃度（クランプ実施前日の空腹時）においても低下がみられた。血漿中グルコース濃度の目標値 5.5 mmol/L（100 mg/dL）ではプラセボと比較して皮下注射セマグルチドでグルカゴン値が低く、底値でのグルカゴン濃度は治療間で同程度であった。そのため、5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値までの平均グルカゴン濃度の増加量（相対値）の推定値はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで 28% 高かった〔NN9535-3684 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）Section 11.1〕。

血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値までの平均グルカゴン濃度の増加量 (絶対値) の推定値は、皮下注射セマグルチド及びプラセボで同様であった [p=0.418、NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.2]。



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

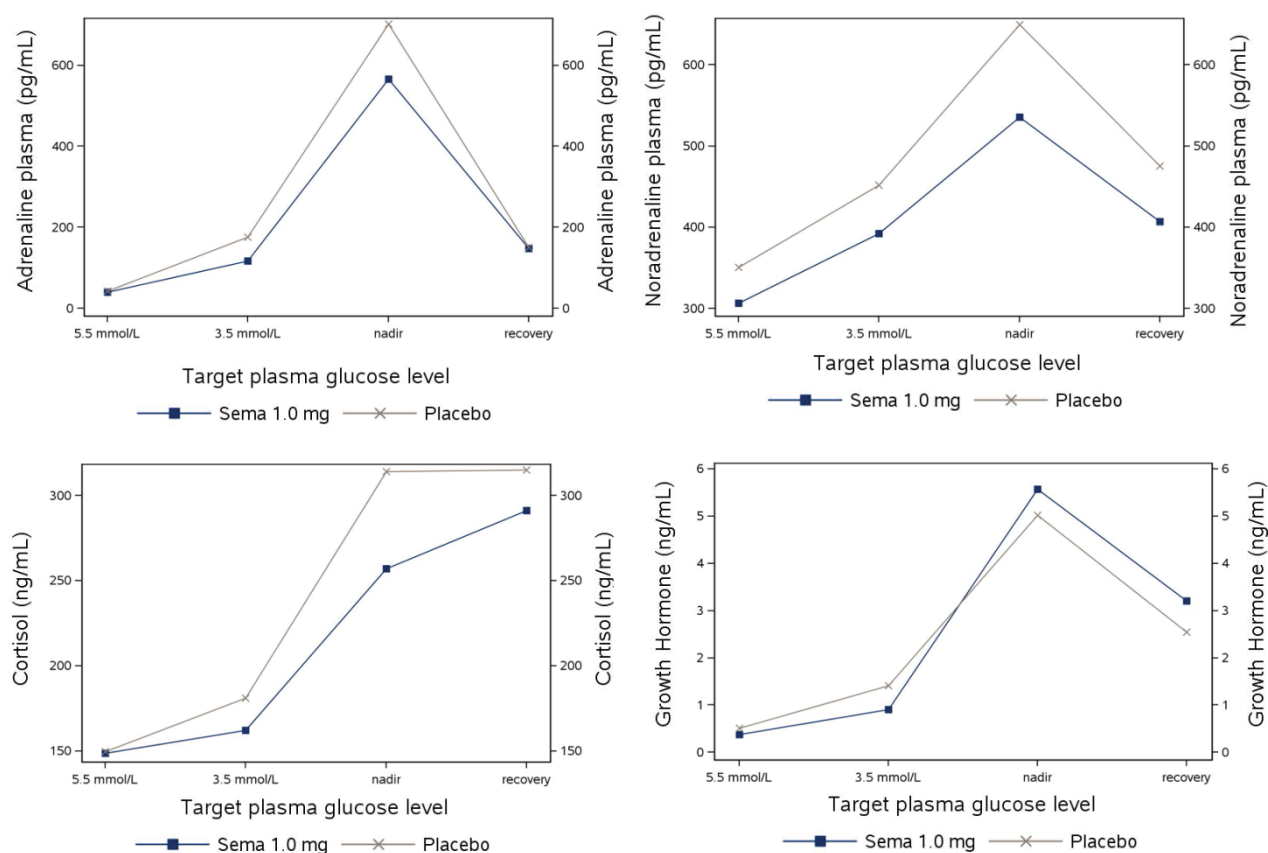
図 2.7.2.3-31 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプでのグルカゴン濃度 (左) 及び C-ペプチド濃度 (右) (NN9535-3684)

2.7.2.3.2.3.3に記載したとおり、セマグルチドの投与により空腹時 C-ペプチド濃度が上昇した。血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) での C-ペプチド濃度もプラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で高かった (図 2.7.2.3-31)。血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値までの平均 C-ペプチド濃度の低下量 (絶対値) の推定値は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で大きかった [p<0.001、NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.150]。これらの結果は、低血糖時のインスリン分泌抑制がセマグルチドの投与後も維持されることを示唆している。

#### アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモンの低血糖時反応

グルカゴン及び C-ペプチドだけでなく、他の拮抗ホルモンの反応についても段階的な低血糖クランプを用いて評価した (図 2.7.2.3-32)。

概して、皮下注射セマグルチド及びプラセボのいずれにおいても、すべてのホルモン濃度は血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L (100 mg/dL) から底値にかけて上昇した。しかし、アドレナリン濃度 (p=0.093)、ノルアドレナリン濃度 (p=0.038) 及びコルチゾール濃度 (p=0.007) の増加量は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で小さかった。アドレナリン濃度の差については統計的に有意ではなかった [NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Tables 14.2.44, 14.2.71, 14.2.98, 14.2.124]。



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

図 2.7.2.3-32 2 型糖尿病患者における投与後 12 週の段階的低血糖クランプ試験でのアドレナリン濃度（左上）、ノルアドレナリン濃度（右上）、コルチゾール濃度（左下）及び成長ホルモン濃度（右下）（NN9535-3684）

### クランプ実施中のグルコース注入

低血糖クランプは、高い一定の速度でインスリンを注入することで行った。規定された血漿中グルコース濃度〔血漿中グルコース濃度の目標値：5.5 mmol/L（100 mg/dL）、3.5 mmol/L（63 mg/dL）及び 2.5 mmol/L（45 mg/dL）〕でのクランプ中（約 30 分間）、グルコース濃度を安定化させるために拮抗反応に加えてグルコース注入を行った。クランプ中のグルコース注入量を  $AUC_{GIR}$  として示した。

血漿中グルコース濃度を一定に保つための拮抗反応が全体的に低下した場合に  $AUC_{GIR}$  が大きくなる（グルコース必要量が多い）と予想される。プラセボ及び皮下注射セマグルチドの投与で、すべての規定された血漿中グルコース濃度における平均  $AUC_{GIR}$  の推定値は同様であった〔 $p>0.1$ 、NN9535-3684 の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）Table 14.2.181〕。すなわち、アドレナリン（ $p=0.093$ ）、ノルアドレナリン及びコルチゾールの拮抗ホルモン反応はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で減少したものの、全般的な拮抗ホルモン反応は影響を受けなかった。（前項参照）。



### 低血糖時の低血糖症状、自覚及び認知機能

クランプ実施中、血漿中グルコース濃度の目標値 5.5 mmol/L (100 mg/dL)、3.5 mmol/L (63 mg/dL) 及び底値の 2.5 mmol/L (45 mg/dL) において、低血糖症状スコア (HSS)、認知機能テスト及び低血糖に関する自覚テストを実施した。

HSS は 11 の質問に対する被験者の回答に基づいており、総スコア (11~77) を算出した。血漿中グルコース濃度の目標値 5.5 mmol/L (100 mg/dL) における平均 HSS の推定値は皮下注射セマグルチド及びプラセボと同様であったが、底値 [目標値 2.5 mmol/L (45 mg/dL)] における平均 HSS の推定値はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで 12% 低かった (症状が少なかった)。治療間の比の推定値 (皮下注射セマグルチド/プラセボ) は、血漿中グルコース濃度の目標値である 5.5 mmol/L (100 mg/dL) で 0.99 (95%信頼区間 : 0.94; 1.03,  $p=0.514$ )、底値で 0.88 (95%信頼区間 : 0.79; 0.98,  $p=0.019$ ) であった [NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.265]。

低血糖の自覚に関する評価では、「低血糖を感じますか (Do you feel hypo?)」という質問に対して、血漿中グルコース濃度の目標値である 5.5 mmol/L (100 mg/dL) では、プラセボ投与時の 1 例を除くすべての被験者が「いいえ」と回答した。プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、低血糖中に「はい」と回答した被験者の割合は低く、血漿中グルコース濃度 3.5 mmol/L (63 mg/dL) において皮下注射セマグルチド及びプラセボでそれぞれ 2.9% 及び 15.6%、底値レベルにおいてそれぞれ 32.4% 及び 51.4% であった [NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Section 11.2.1.13]。

認知機能 [トレイルメイキングテストパート B (Trail Making B)、精神運動検査 (Digit Symbol Substitution Test) 及び 4-選択反応時間 (4-Choice Reaction Time)] に対しては、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与による影響は認められなかった [NN9535-3684 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Tables 14.2.272, 14.2.277, 14.2.282, 14.2.287]。

経口セマグルチドの第 3a 相プログラムでは、全般的に経口セマグルチドの投与による低血糖の発現はまれであった。詳細については [Module 2.7.4.2.2.9](#) を参照のこと。このことは、セマグルチドがグルコース濃度依存的にインスリン分泌を制御するという作用機序より予想されたことであった。NN9535-3684 では、低血糖クランプ実施中に HSS 及び低血糖の自覚テストを実施した。クランプ開始前において、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で空腹時血漿中グルコース濃度が低く、つまり、プラセボの投与では低血糖時の血漿中グルコース濃度への低下量が大きかったことになる。

#### 2.7.2.3.2.4 胃内容排出

NN9535-3685 では、標準食を用いた食事負荷試験により胃内容排出に対する定常状態のセマグルチドの影響を評価した。

パラセタモール (アセトアミノフェン) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1h}$  はプラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与でそれぞれ 23% 及び 27% 小さかったが、 $AUC_{0-5h}$  に差はみられなかった ([図 2.7.2.3-33](#) 及

び表 2.7.2.3-18)。これらの結果は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで食後初期に胃内容排出が遅延したが、食後期間全体を通して胃内容排出の遅延はなかったことを示している。

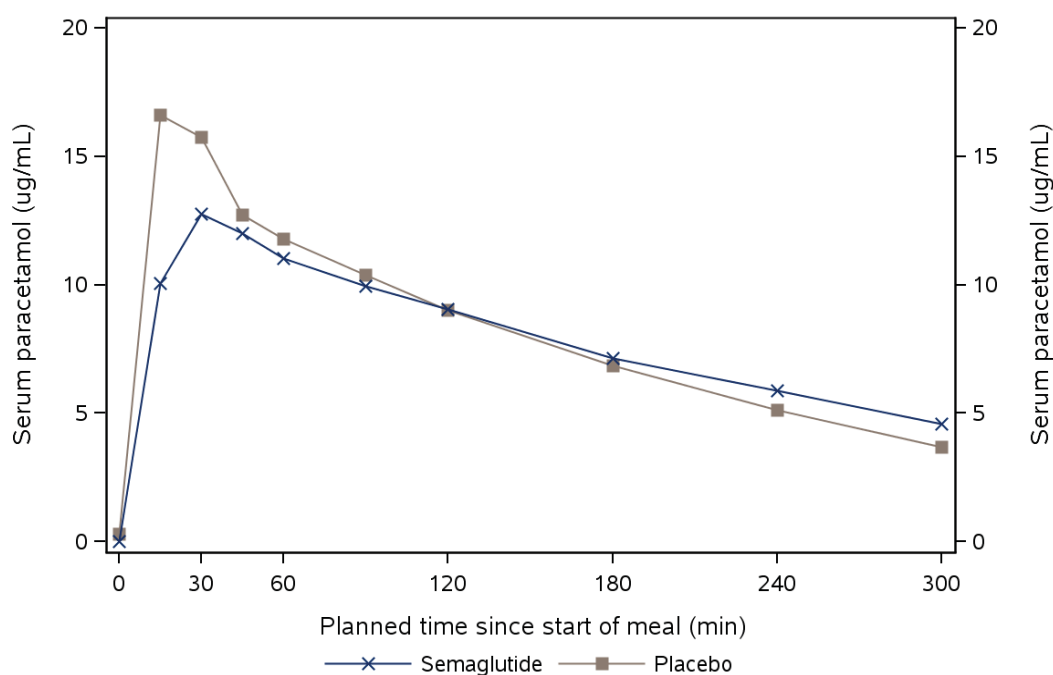


図 2.7.2.3-33 胃内容排出—投与後 12 週における肥満被験者のパラセタモール（アセトアミノフェン）濃度の推移（NN9535-3685）

表 2.7.2.3-18 胃内容排出に対するセマグルチドの影響 - 投与後 12 週における肥満被験者のパラセタモール（アセトアミノフェン）濃度プロファイルから得た AUC 及び  $C_{max}$ （NN9535-3685）

|                                     | N  | Estimate | 95% CI       |
|-------------------------------------|----|----------|--------------|
| AUC paracetamol, 0-1h (ug*h/mL)     |    |          |              |
| Treatment ratio                     |    |          |              |
| Sema 1.0 mg / placebo               | 28 | 0.73     | [0.61; 0.87] |
| AUC paracetamol, 0-5h (ug*h/mL)     |    |          |              |
| Treatment ratio                     |    |          |              |
| Sema 1.0 mg / placebo               | 28 | 0.94     | [0.88; 1.01] |
| $C_{max}$ paracetamol, 0-5h (ug/mL) |    |          |              |
| Treatment ratio                     |    |          |              |
| Sema 1.0 mg / placebo               | 28 | 0.77     | [0.67; 0.88] |

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval  
The estimates derive from a linear mixed model on logarithmic-transformed data including treatment and treatment period as fixed effects and subject as random effect.  
Subjects received 1500 mg paracetamol as part of the standardised breakfast.

### 2.7.2.3.2.5 エネルギーバランス及び食欲

#### 2.7.2.3.2.5.1 概観

NN9535-3685 では、肥満被験者を対象としてエネルギーバランス及び食欲に対するセマグルチドの影響を評価した。具体的には、皮下注射セマグルチド 1.0 mg 投与後の身体組成、自由裁量の食事におけるエネルギー摂取量、食行動のコントロール、食物渴望〔Control of Eating Questionnaire (CoEQ) により評価〕及び食物の嗜好〔自由裁量の間食のエネルギー摂取量及び Leeds Food Preference Task (LFPT) 法により評価〕を検討した。

要約すると、セマグルチドの投与でみられる体重減少は主に体脂肪量の減少によるものであった。体重減少の作用機序は空腹時及び食後における食欲抑制作用であり、これにより 1 日のエネルギー摂取量は減少したが、セマグルチドがエネルギー消費量を増加させることは示されなかった。また、プラセボと比較して、セマグルチドの投与により食行動のコントロールが改善され、食物渴望が少なくなり、高脂肪食に対する嗜好が低下した。

#### 2.7.2.3.2.5.2 体重及び身体組成

##### 体重

経口セマグルチドの第 3a 相試験での体重に対するセマグルチドの効果においても予想されたように、経口セマグルチドの臨床薬理試験では、2 型糖尿病患者において投与開始後 10 週に体重の低下がみられた〔Module 2.7.3.3.5.1、Module 2.7.3.3.5.2 及び 3991 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) Table 11-10 参照〕。

##### 身体組成

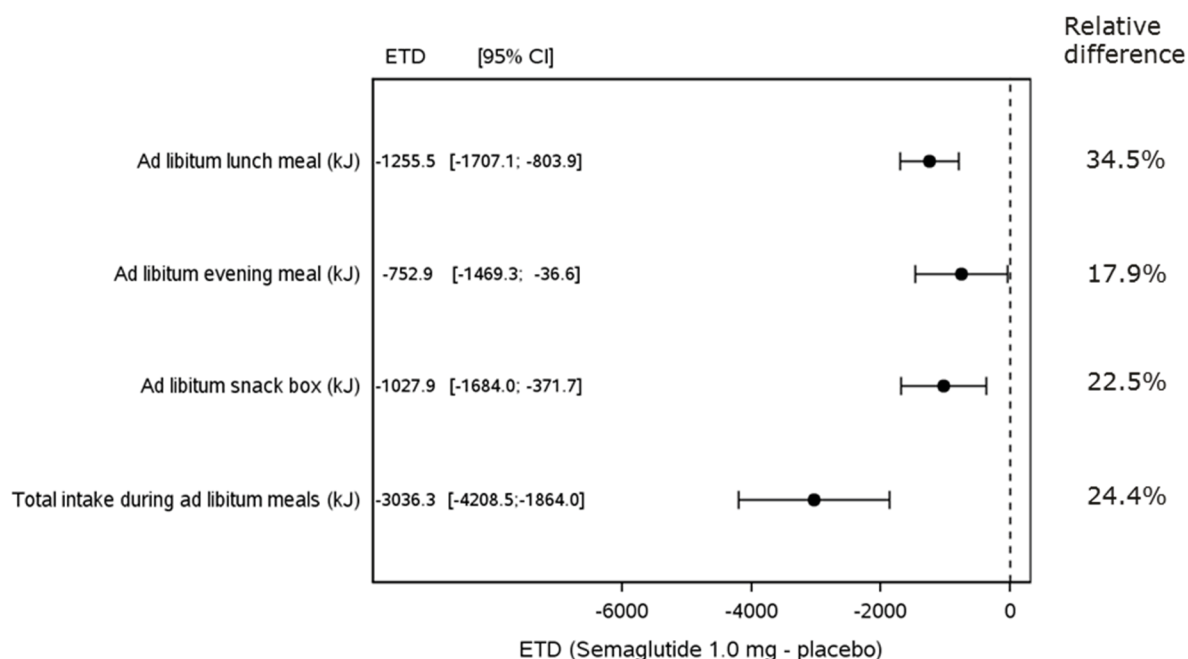
皮下注射セマグルチドの投与では、ベースラインから投与後 12 週までの低下量は、体脂肪量の平均 (標準偏差) が -3.52 kg (2.10)、除脂肪体重の平均 (標準偏差) が -1.11 kg (1.14)、体脂肪率の平均値 (標準偏差) が -1.66% (1.46) であった〔NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.221〕。体脂肪量は除脂肪体重と比較して 約 3 倍低下した。プラセボの投与では、体脂肪量、除脂肪体重及び体脂肪率はベースラインから投与後 12 週にかけていずれも比較的安定して維持された〔NN9535-3685 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.221〕。しかし、この試験はクロスオーバー試験であり、第 1 期投与期間において皮下注射セマグルチドの投与を受けた被験者では持ち越し効果があった可能性があるため、プラセボに関するデータの解釈には注意が必要である〔NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Figures 14.2.213 to 14.2.215〕。

#### 2.7.2.3.2.5.3 エネルギー摂取量

食事負荷試験 (標準朝食) 後、その日の残りの食事 (自由裁量の昼食、自由裁量の夕食及び自由裁量の間食) のエネルギー摂取量は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で低下した (17.9



～34.5%) (図 2.7.2.3-34)。結果として、すべての自由裁量の食事での平均エネルギー摂取量の治療間差（セマグルチドープラセボ）は約 3000 kJ（725 kcal 相当。Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Table 32）となり、これはプラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で自由裁量のエネルギー摂取量が 24.4%低下したことに相当する (図 2.7.2.3-34)。



ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval.

図 2.7.2.3-34 肥満被験者における投与後 12 週の自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響 - forest plot (NN9535-3685)

#### 2.7.2.3.2.5.4 エネルギー消費量

肥満被験者を対象として (NN9535-3685)、安静時代謝率 (RMR) 及び基質 (主要栄養素) の酸化を評価する呼吸商 (RQ) を用いてエネルギー消費量に対するセマグルチドの影響を検討した (付録 2.7.2.5.5.2)。いずれのパラメータにも臨床的に意味のある変化は認められなかったが、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で RMR はわずかに低かった。治療間差の推定値は、-601.9 kJ/24 時間 (95%信頼区間: -958.9; -244.9) であった。この差のうちごく一部は治療間の除脂肪体重の差によって説明ができると考えられた [除脂肪体重を調整した解析での治療間差の推定値は-507.5 kJ/24 時間 (95%信頼区間: -1060.6; 45.6)] [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Table 11-3]。負のエネルギーバランス及び体重減少が、拮抗反応としてエネルギー消費量の減少を伴うことは通常の生理反応である<sup>32,33,34</sup>。このため、セマグルチドの投与により体重減少後に RMR のわずかな低下が認められるのは予測されたものである (2.7.2.3.2.5.2 参照)。

RQ に対するセマグルチドの影響はみられなかった。これは、セマグルチドの投与では各主要栄養素の酸化に違いがなかったことを示唆している [NN9535-3685 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.232, 234]。

#### 2.7.2.3.2.5.5 食欲に関する主観的スコア

肥満被験者を対象として (NN9535-3685)、空腹状態及び食後期間における食欲 [空腹感 (hunger)、満腹感 (satiety)、飽満感 (fullness) 及び予想食事摂取量 (prospective food consumption)]、のどの渇き (thirst)、悪心 (nausea) 及び健康状態 (well-being) に対するセマグルチドの影響を評価した (付録 2.7.2.5.5.2 及び付録 2.7.2.5.5.3 参照)。複合エンドポイントである総合的な食欲スコア (OAS) は、付録 2.7.2.5.5.2 に示すとおり 4 つの食欲に関する個々のスコアの平均値として計算した。高い OAS スコアは、被験者の満腹感スコア及び飽満感スコアが高く、空腹感スコア及び予想食事摂取量スコアが低い、つまり食欲の抑制を意味している。

空腹時のスコア (時間=0) に基づくと、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで全般的な食欲抑制の傾向が認められた (図 2.7.2.3-35)。すなわち、OAS スコアが高く、空腹感スコア及び予想食事摂取量スコアが低く、飽満感スコア及び満腹感スコアが高かった。しかし、満腹感スコアにおける差については統計的に有意ではなかった。

空腹時の渴望スコア、健康状態スコア及び悪心スコアについてはプラセボ及び皮下注射セマグルチドで差は認められなかった [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figure 11-7]。

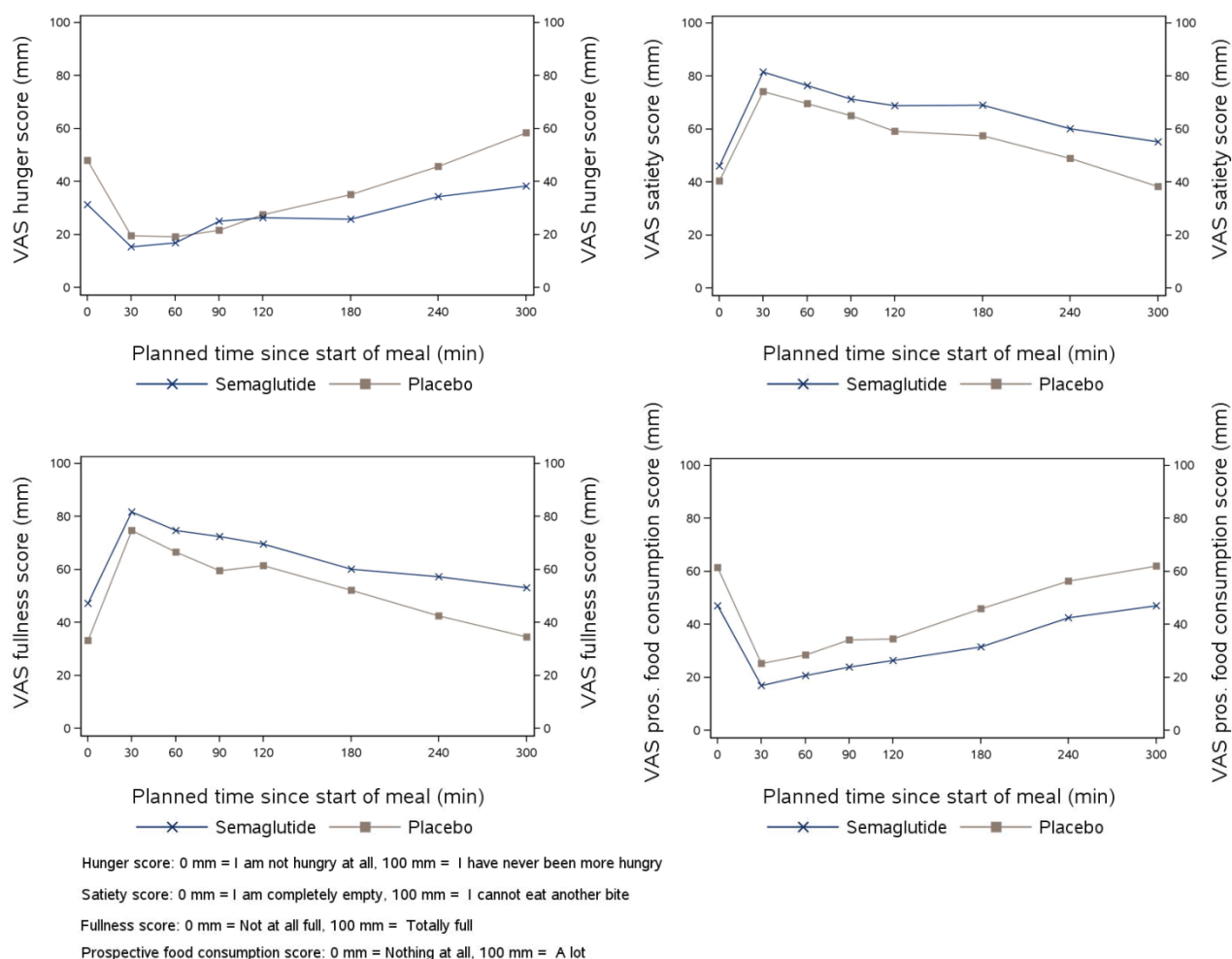


図 2.7.2.3-35 肥満被験者における投与後 12 週の空腹感、満腹感、飽満感及び予想食事摂取量の視覚的アナログスケールのプロファイル (NN9535-3685)

図 2.7.2.3-35 に示す食欲のパラメータについて、OAS スコア（絶対値）は、5 時間の食後期間中のすべての時点において、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで高かった。スコアの平均食後増加量においても、空腹時のスコアと同様な傾向が認められたが、満腹感スコアの増加量のみがプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで統計的に有意に高かった。これらの結果は、食事によって引き起こされる効果ではなく、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで全般的な食欲抑制効果（高い OAS スコア）があることを示唆している [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figures 11-4, 11-8]。

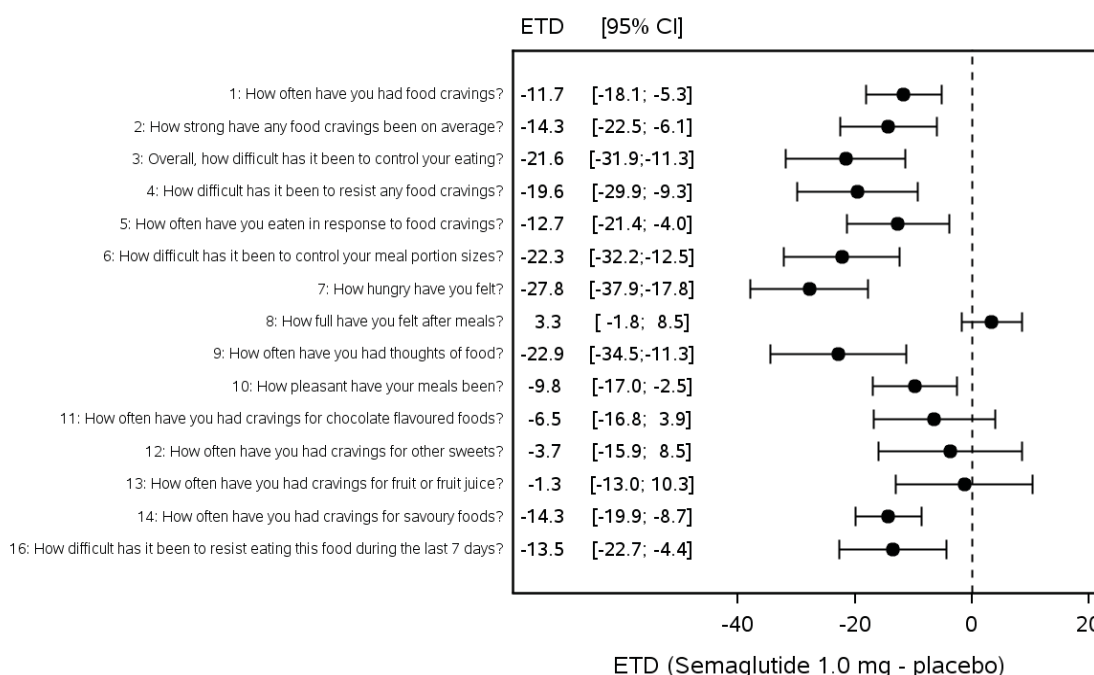
のどの渇き、健康状態及び悪心に関するスコアの朝食前又は食後の増加量について、皮下注射セマグルチド及びプラセボとの間で差は認められなかった。食後の悪心スコアは、食事の影響を受けなかった [食事負荷試験中のいずれの時点においても平均悪心スコアは 25 mm 未満 (100 mm 中) であった] [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figure 11-6]。

### 2.7.2.3.2.5.6 食行動のコントロール、食物渴望及び食物の嗜好

#### 食行動のコントロール及び食物渴望

皮下注射セマグルチド 1.0 mg での定常状態における被験者の 7 日間の行動経験に基づいて評価した結果、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、食行動への全体的なコントロールは良好で、食物渴望は小さかった (図 2.7.2.3-36)。CoEQ の測定結果によると、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、食物渴望が小さく (質問 1~5 及び 16)、空腹感が少なく、食事量コントロールにおける難しさが少なく (質問 6~7)、食事のことを考える頻度が低く (質問 9)、塩味の効いた食物に対する渴望が少なく (質問 14)、食事に対する楽しみが低い (質問 10) という結果となった。食後の飽満感 (質問 8) 及び甘い食物への渴望 (質問 11~13) においては治療間で統計的に有意な差は認められなかった。

4233 試験及び 4222 試験では CoEQ の改訂版を用いた [4223 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.184、4222 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) EOT Tables 14.2.173]。NN9535-3685 でみられた食行動のコントロールの改善、食物渴望の低下及び空腹感の低下は、経口セマグルチドの第 3a 相試験データにより裏付けられた [4223 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) EOT Tables and Figures 14.2.185-14.2.192、4222 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) EOT Tables and Figures 14.2.174-14.2.181]。なお、第 3a 相試験では経口セマグルチドと実対照薬の比較であり、NN9535-3685 における対照薬はプラセボである。



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

図 2.7.2.3-36 肥満被験者における投与後 12 週の食行動のコントロールに関する質問項目 (CoEQ) に対するセマグルチドの影響 - forest plot - (NN9535-3685)

### 食物の嗜好

被験者の嗜好に基づいて組み合わせられた間食でのエネルギー摂取量、ならびに 4 つの異なる食物カテゴリ (高脂肪で甘い食物、高脂肪で甘くない食物、低脂肪で甘い食物、低脂肪で甘くない食物) の LFPT から得た顕在嗜好 (explicit liking) スコア及び潜在欲求 (implicit wanting) スコアにより、食物の嗜好に対するセマグルチドの影響を評価した (付録 2.7.2.5.5.2)。

間食からのエネルギー摂取量について、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、4 種類すべての食物カテゴリを通して平均エネルギー摂取量が全般的に低い傾向がみられ、高脂肪で甘くない食物カテゴリにおいて治療間で統計的に有意な差が認められた [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figure 11-9]。

それに合わせて、LFPT から得た顕在嗜好 (explicit liking) スコアについて、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで、すべての食物カテゴリを通して全般的にスコアが低い傾向 (主観的な嗜好が低いことを示す) がみられ、高脂肪で甘くない食物カテゴリにおいて治療間で統計的に有意な差が認められた [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figure 11-7]。

LFPT から得た潜在欲求 (implicit wanting) スコアは上記の結果と一致した。すべての被験者において、他の食物カテゴリと比較して高脂肪で甘くない食物及び低脂肪で甘い食物の 2 つの食物カテゴリに対する一般的嗜好があった。高脂肪で甘くない食物カテゴリでのスコアはプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで低く、低脂肪で甘い食物カテゴリでのスコアはプラセボと比較して皮下注射セマグルチドで高かった [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figure 11-8]。この結果は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドで、高脂肪で甘くない食物に対する嗜好が比較的低く、低脂肪で甘い食物に対する嗜好が比較的高かったことを示している。

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

### 2.7.2.3.2.6 脂質代謝

肥満被験者を対象として (NN9535-3685)、8 時間の食事負荷試験 (高脂肪朝食) の実施前及び実施中に皮下注射セマグルチド 1.0 mg の脂質代謝に対する影響を評価した。

NN9535-3685 では、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、空腹時のトリグリセリド (TG) 濃度及び超低密度リポタンパク (VLDL) 濃度はそれぞれ 12%及び 21%低かった。空腹時の遊離脂肪酸 (FFA) 濃度及びアポリポタンパク B48 (ApoB48) 濃度は、治療間で差は認められなかった。また、空腹時の高密度リポタンパクコレステロール、低密度リポタンパクコレステロール及び総コレステロールの濃度は皮下注射セマグルチド及びプラセボで同様であった [NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.141]。NN9535-3685 において、iAUC<sub>0-8h</sub>を指標とした食後反応

に関しては、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与で、TG、VLDL 及び ApoB48 はそれぞれ 40.7%、42.8% 及び 49.6% 低かった。一方 FFA は治療間で差が認められなかった。TG、VLDL コレステロール、FFA 及び ApoB48 の濃度-時間曲線を NN9535-3685 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.2) Figure 11-14 に示す。統計解析は Module 5.3.5.4, Additional pharmacodynamic analyses for s.c. semaglutide, Tables 33 to 36 に示す。

概して、NN9535-3685 で認められたセマグルチドの投与による空腹時血中脂質プロファイルの改善は、経口セマグルチドの第 3a 相試験の結果によって裏付けられた (Module 2.7.3.3.7.1.1 及び Module 2.7.3.3.7.2.1)。さらに、NN9535-3685 の結果は、プラセボと比較して皮下注射セマグルチドの投与では食後の脂質代謝が改善されたことを示唆している。

#### 2.7.2.3.2.7 日本人被験者及びコーカシアン被験者における薬力学的作用

臨床薬理試験 (4140 試験) では、日本人とコーカシアンの健康男性被験者を対象として、経口セマグルチドの薬力学的作用を比較検討した。薬力学的作用の比較には、体重及び空腹時のグルコース代謝パラメータ (空腹時血糖値、C-ペプチド、インスリン及びグルカゴン) のベースラインから投与終了までの変化量を用いた。

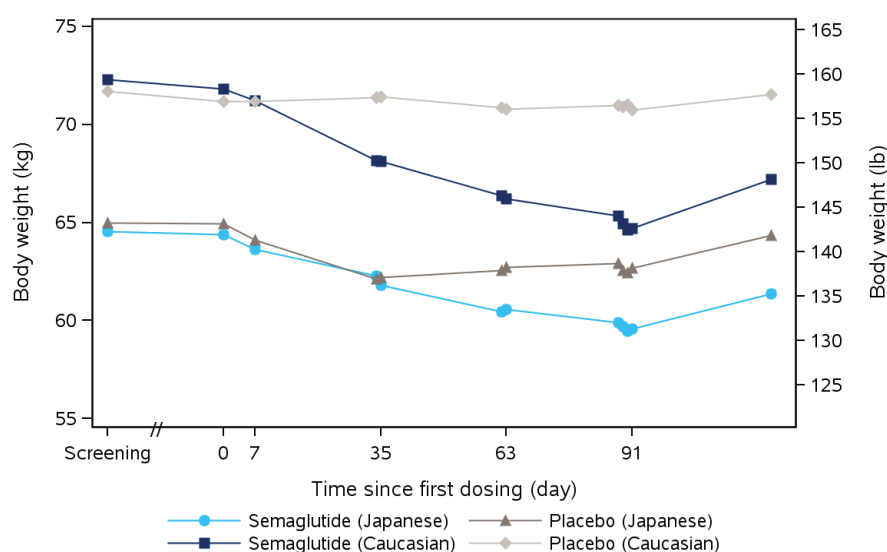
4140 試験の投与期間は 13 週間であり、経口セマグルチド 5 mg を 1 週間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 4 週間、20 mg を 4 週間投与し、最後に 40 mg を 4 週間投与した。試験デザインは 4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Figure 9-1 を参照のこと。

#### 体重

ベースライン (Day 0) から投与終了までの体重 (平均) は、いずれの人種においてもプラセボと比較して経口セマグルチドで大きく低下した (Day 91、[図 2.7.2.3-37](#))。

体重減少量は、いずれの人種においてもプラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意に大きかった。コーカシアン被験者では日本人被験者と比較して体重減少量が大きい傾向がみられたが (群差の推定値: -6.37 kg vs -3.83 kg)、両人種間の差は統計的に有意ではなかった。人種間の差 (日本人ーコーカシアン) の推定値は 2.54 kg (95%信頼区間: -1.04; 6.13) であった [4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-12]。





Healthy subjects. Subjects randomised to oral semaglutide dosed 5 mg (days 1–7), 10 mg (days 8–35), 20 mg (days 36–63) and 40 mg (days 64–91).

図 2.7.2.3-37 日本人被験者及びコーカシアン被験者：体重（4140 試験）

#### 空腹時のグルコース代謝パラメータ

いずれの人種においても、ベースラインから投与終了までの空腹時血糖値の低下量の平均は、プラセボと比較して経口セマグルチドで大きかった。群差の推定値は以下のとおりであった。

- 日本人被験者：-4.2 mg/dL（95%信頼区間：-8.3; -0.2）
- コーカシアン被験者：-6.1 mg/dL（95%信頼区間：-9.8; -2.4）

健康被験者において、この空腹時血糖値の変化量は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、空腹時血糖値の変化量には人種間で統計的有意差は認められなかった。人種間の差（日本人–コーカシアン）の推定値は 1.9 mg/dL（95%信頼区間：-3.6; 7.3）であった〔4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）EOT Table 14.2.83〕。

空腹時の C-ペプチド、インスリン又はグルカゴンについては、いずれの人種の健康被験者においても経口セマグルチド群とプラセボ群で有意差は認められなかった。また、空腹時の C-ペプチド、インスリン又はグルカゴンの変化率には人種間（日本人とコーカシアン）で有意差は認められなかった〔4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.5）EOT Table 14.2.86, 14.2.89, 14.2.92〕。

#### 2.7.2.3.3 曝露量-反応関係の評価

以下の項目について、母集団薬物動態解析を用いて、全集団での検討ならびに日本人と非日本人の比較のための曝露量-反応関係解析モデルを構築した。

- HbA1c ([2.7.2.3.3.2](#))

- 体重 ([2.7.2.3.3.3](#))
- 悪心及び嘔吐 ([2.7.2.3.3.4](#))

#### 2.7.2.3.3.1 曝露量-反応関係の評価方法

セマグルチドの曝露量-反応関係解析の目的は、特定の有効性及び忍容性のエンドポイントにおける曝露量-反応関係の特徴を明らかにすることであった。

曝露量-反応関係解析には以下のエンドポイントを含めた。

- ベースラインから 26 週までの HbA1c の変化量及び 26 週において HbA1c 7%未満〔米国糖尿病学会 (ADA) の目標値〕又は HbA1c 6.5%以下〔米国臨床内分泌学会 (AACE) の目標値〕を達成した被験者の割合 ([2.7.2.3.3.2](#))
- ベースラインから 26 週までの体重の変化率 ([2.7.2.3.3.3](#))
- 最初の 26 週間に悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合 ([2.7.2.3.3.4](#))

また、日本人被験者と非日本人被験者における曝露量-反応関係の比較は、HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量及び悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合について評価した。

主要解析は、予定された薬物動態の評価のための血液検体が得られたすべての被験者及びプラセボを投与した被験者に基づいて実施した。有効性データの欠測値は繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) に基づいて補完した。モデルの適格性評価及び感度分析については Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 4.7 を参照のこと。

また、各エンドポイントの曝露量-反応関係を以下の要因のサブグループごとに検討した。

- |                 |           |
|-----------------|-----------|
| • 試験            | • 性別      |
| • 用量            | • 年齢      |
| • ベースラインの HbA1c | • 人種      |
| • ベースラインの体重     | • 民族      |
| • ベースラインの BMI   | • 腎機能     |
| • 糖尿病罹病期間       | • 上部消化管疾患 |

全体的に、曝露量-反応関係を示すために用いたグラフでは、要約データを重ね合わせた提示とし、平均値及び 95%信頼区間をそれぞれ点及びエラーバーで示し、モデルから求めた曝露量-反応関係を線で示した。プラセボデータは血漿中セマグルチド濃度 0 nmol/L として示す。

方法に関する詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 4.6 を参照のこと。

#### 2.7.2.3.3.2 HbA1c に対するセマグルチド曝露量の影響

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量は曝露量に依存していた ([図 2.7.2.3-38A](#))。経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で得られる濃度範囲で、効果は一貫して増加した。[図 2.7.2.3-38](#) では、経口

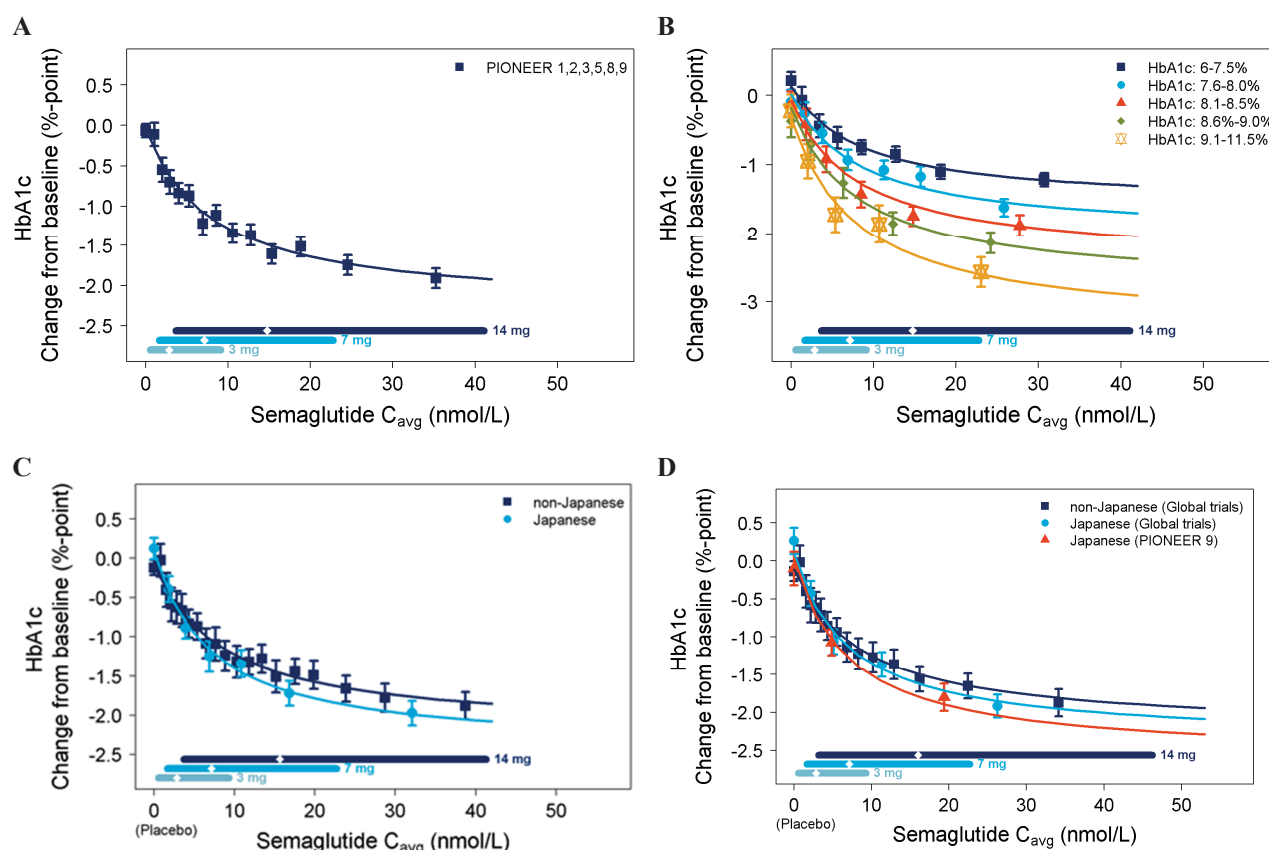


セマグルチド 3、7 及び 14 mg での中央値及び 90%の曝露量の範囲を X 軸に沿って示している。日本人被験者では、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の 90%の曝露量範囲は、それぞれ 1～12 nmol/L、2～25 nmol/L 及び 5～23 nmol/L であった (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Figure 5–6)。

様々な共変量効果について、HbA1c のベースラインからの変化量に関する曝露量-反応関係を検討した。曝露量-反応関係はベースラインの HbA1c に依存する傾向を示し (図 2.7.2.3-38B)、程度は小さいが、併用薬にも依存する傾向を示した (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Figure 5–19)。予想されたとおり、ベースラインの HbA1c が低い被験者と比較してベースラインの HbA1c が高い被験者で HbA1c の低下量が大きかった。曝露量が多い場合、ベースラインの HbA1c が最も低い被験者 (6～7.5%) では HbA1c が約 1%低下したのに対して、ベースラインの HbA1c が最も高い被験者 (9.1%以上) では HbA1c が約 3%低下した。

日本人被験者と非日本人被験者では、HbA1c に関する曝露量-反応関係は同様であった。曝露量と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 2.7.2.3-38C)。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 2.7.2.3-38D に示す。この解析では、HbA1c 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った。

全集団及び日本人被験者における HbA1c に関する曝露量-反応関係の詳細は、Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.3.3, Section 5.3.8 を参照のこと。



Data are mean HbA<sub>1c</sub> response values with 95% CI obtained after 26 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C<sub>avg</sub> (plus placebo at C<sub>avg</sub> 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<sub>1c</sub>, 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 2.7.2.3-38 26 週の HbA<sub>1c</sub> の変化量とセマグルチド曝露量の関係

このほか、全集団において、HbA<sub>1c</sub> の ADA の目標値（HbA<sub>1c</sub> 7%未満）及び AACE の目標値（HbA<sub>1c</sub> 6.5%以下）を達成した被験者の割合を検討した。目標値を達成した被験者の割合は曝露量の増加に伴い増加した。予想されたとおり、HbA<sub>1c</sub> の低下量はベースラインの HbA<sub>1c</sub> が高い被験者で大きかったものの、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> が高い被験者と比較して、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> が低い被験者で目標値を達成した被験者の割合が高かった。詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.3.4 を参照のこと。

第 3a 相試験における HbA<sub>1c</sub> に対する経口セマグルチドの効果については、Module 2.7.3.3.4 を参照のこと。

以上のことから、HbA1cの低下量は経口セマグルチド3、7及び14 mgで得られる濃度範囲内においてセマグルチドの曝露量とともに増加した。このことは、用量を3 mgから7 mgまで、あるいはさらに14 mgに増量することでより血糖コントロールが改善する可能性があることを示している。さらに、サブグループ別に曝露量-反応関係に関するベネフィットを評価した結果、経口セマグルチドの用量を増量することで、すべてのサブグループにおいて血糖コントロールのさらなる改善が得られることが裏付けられた（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.5.2）。

### 2.7.2.3.3.3 体重に対するセマグルチド曝露量の影響

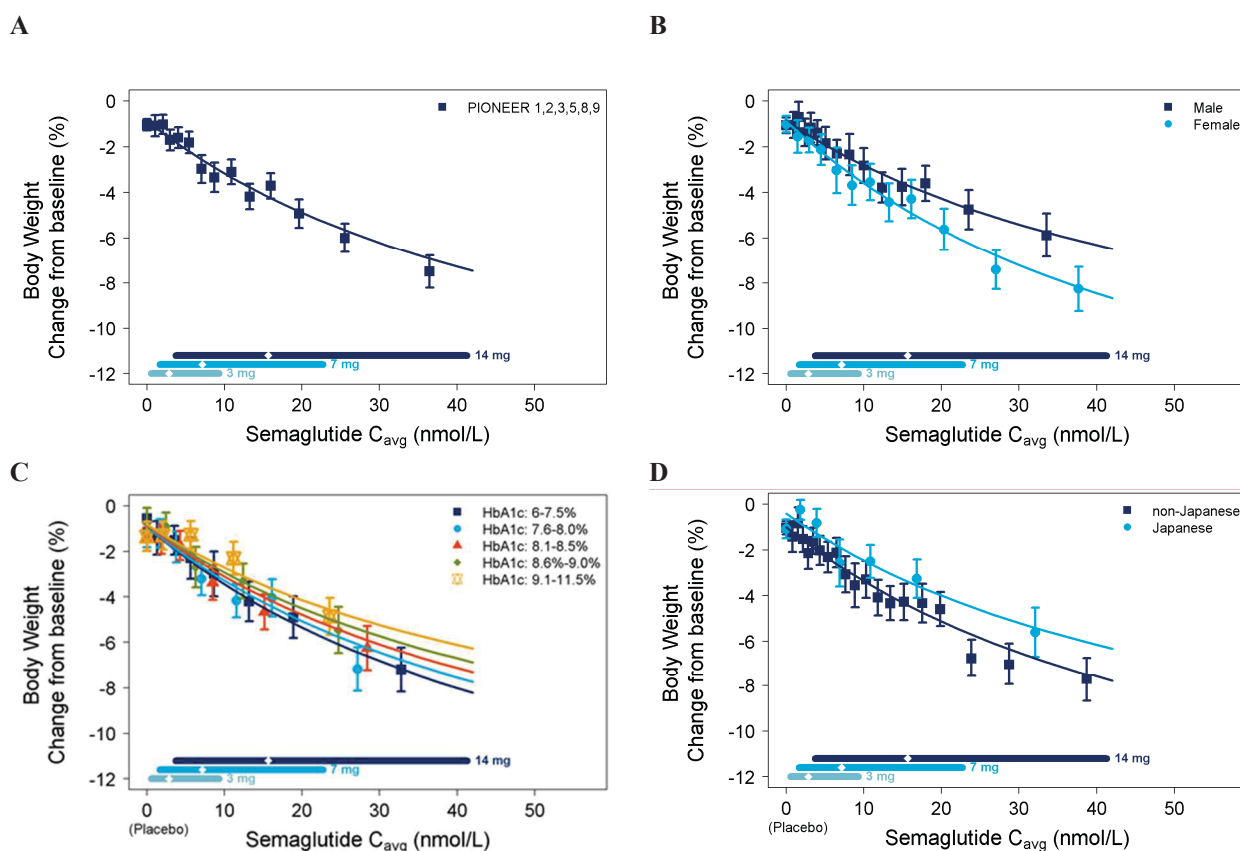
ベースラインから26週までの体重の減少量は曝露量に依存していた。経口セマグルチド3、7及び14 mgで得られる濃度範囲で、効果は一貫して増加した（[図 2.7.2.3-39A](#) 参照）。経口セマグルチドで得られる最大曝露量で効果が横ばいになる傾向はみられなかった。

様々な共変量効果について、体重のベースラインからの変化量に関する曝露量-反応関係を検討した。曝露量-反応関係は、性別及びベースラインのHbA1cにより異なる傾向がみられた。曝露量が同様の場合には、男性被験者と比較して女性被験者で体重減少量が大きい傾向がみられた（[図 2.7.2.3-39B](#)）。ベースラインのHbA1cが低い被験者と比較して、ベースラインのHbA1cが高い被験者では体重減少量が小さい傾向がみられた。この結果は、2型糖尿病患者における体重減少を検討した他の試験と一致している[35,36,37](#)。

曝露量-反応関係モデルから、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体重減少量が小さいことが示された（[図 2.7.2.3-39D](#)）。

体重減少に関する曝露量-反応関係解析（全集団及び日本人集団）の詳細は、Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.3.5, 5.3.8を参照のこと。第3a相試験における体重に対する経口セマグルチドの効果の詳細は、[Module 2.7.3.3.5](#)を参照のこと。

結論として、経口セマグルチド3、7及び14 mgで得られる濃度範囲内において、体重減少量はセマグルチドの曝露量とともに増加した。このことは、用量を3 mgから7 mgまで、あるいはさらに14 mgに増量することで体重減少量が大きくなる可能性があることを示している。さらに、サブグループ別に曝露量-反応関係に関するベネフィットを検討した結果、経口セマグルチドの用量を増量することで、すべてのサブグループにおいてさらなる体重減少が得られることが裏付けられた（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.5.2）。



Data are mean % body weight loss values with 95% CI following 26 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of  $C_{avg}$  values plus placebo (at  $C_{avg}$  of 0 nmol/L). Lines through data represent covariate-adjusted model-derived relations for each trial population. The horizontal lines with diamonds along the x-axes represent medians and 90% exposure ranges. Panel A shows the total population, panel B is stratified by sex, and panel C is stratified by Japanese vs non-Japanese subjects. Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281).

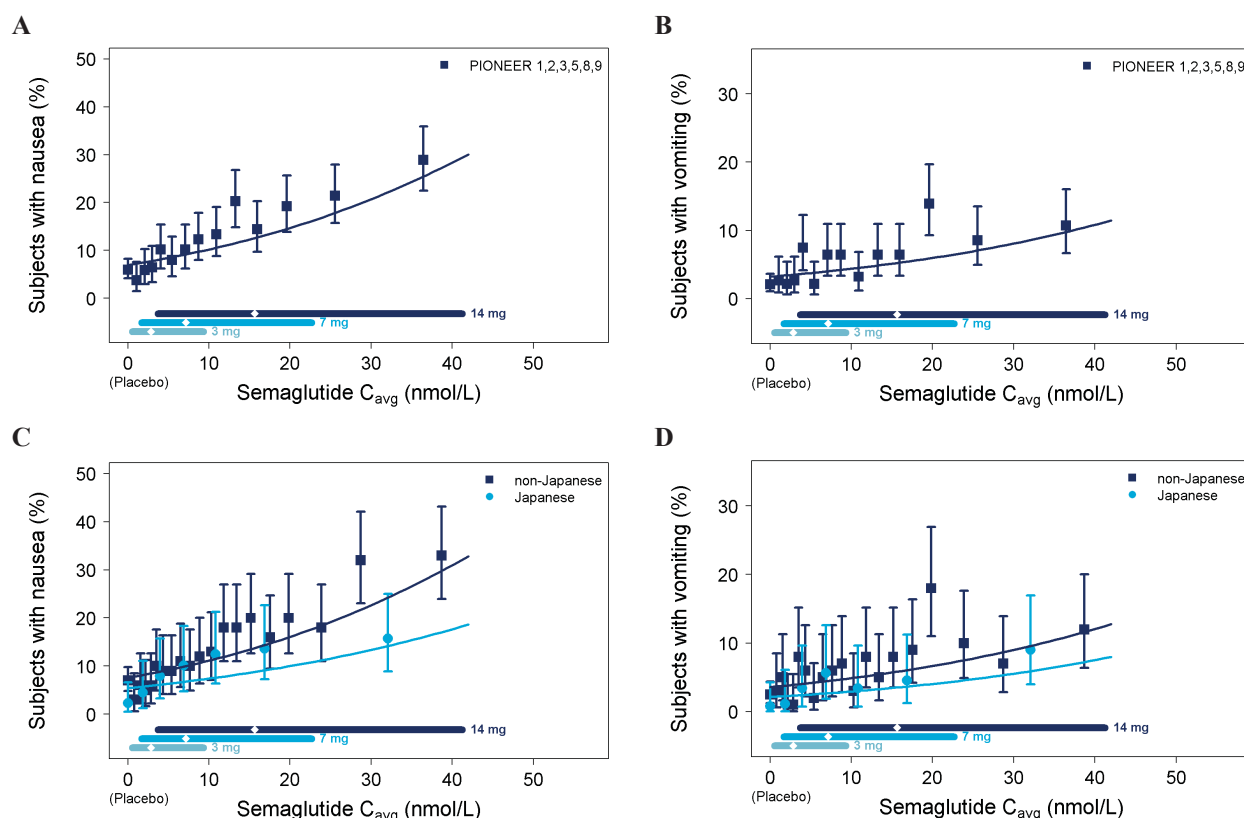
図 2.7.2.3-39 26 週の体重の変化とセマグルチド曝露量の関係

#### 2.7.2.3.3.4 悪心及び嘔吐に対するセマグルチド曝露量の影響

GLP-1 受容体作動薬による治療と胃腸障害の有害事象との関係はよく知られている。胃腸障害の有害事象は、投与開始後初期に最も多く、その後は経時的に減少する。臨床試験では、経口セマグルチド投与中の胃腸障害の有害事象を軽減させるために用量漸増法を用いた。事前に規定したモデリング解析計画に従って悪心及び嘔吐について解析した。

予想されたとおり、26 週間の投与期間中に悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合は曝露量に依存する傾向がみられた。経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg で得られる濃度範囲で、これらの有害事象を発現した被験者の割合は一貫して増加した (図 2.7.2.3-40A 及び B)。

悪心（図 2.7.2.3-40C）及び嘔吐（図 2.7.2.3-40D）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。



Data are mean proportions, with 95% CI, of subjects reporting nausea or vomiting following 26 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of  $C_{avg}$  values plus placebo (at  $C_{avg}$  of 0 nmol/L). Lines through data represent covariate-adjusted model-derived relations for each trial population. The horizontal lines with diamonds along the x-axes represent medians and 90% exposure ranges. The panels show: proportions of subjects reporting nausea (A) and vomiting (B) in the total population; the lower panels shows the same analysis for nausea (C) and vomiting (D) stratified by Japanese vs non-Japanese subjects. Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281).

図 2.7.2.3-40 26 週の投与期間に悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合と曝露量の関係

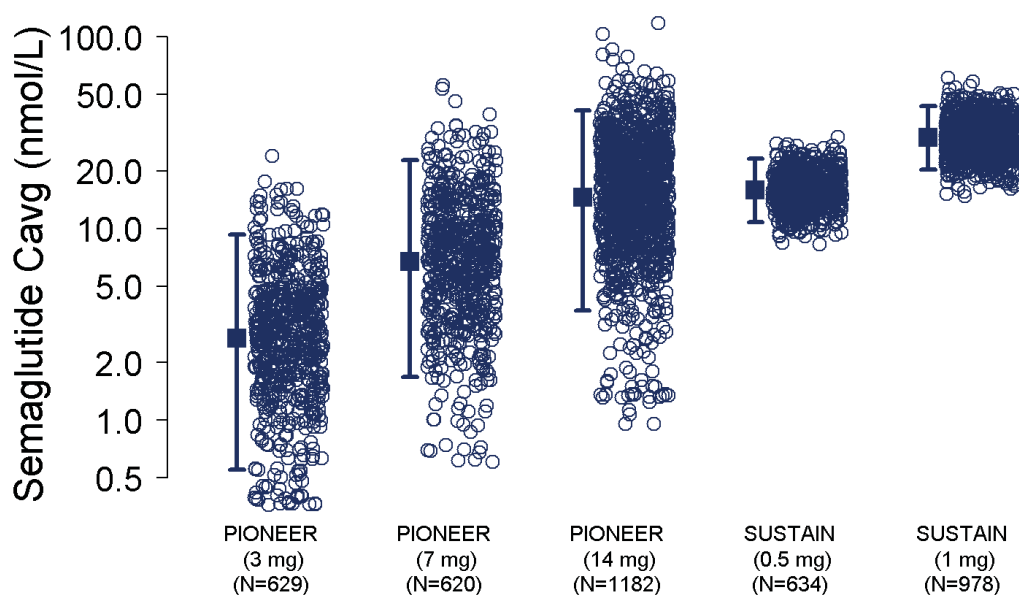
検討した曝露量範囲では、男性被験者と比較して女性被験者で悪心及び嘔吐の発現が多かった。さらに、試験対象集団に関連する共変量が影響を及ぼし、単独療法試験では発現件数が少なかった。胃腸障害の有害事象に関する曝露量-反応関係の詳細は、Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.3.6、経口セマグルチドの安全性に関する詳細は Module 2.7.4 を参照のこと。

### 2.7.2.3.4 経口投与と皮下投与の比較—セマグルチドの曝露及び曝露量-反応関係

#### セマグルチドの曝露量の比較

経口セマグルチド及び皮下注射セマグルチドで得られたセマグルチドの曝露量を比較するため、経口セマグルチドの第 3a 相試験及び皮下注射セマグルチドの第 3a 相試験で得られたスパースサンプリングによる薬物動態データに基づき、モデルから定常状態での曝露量を推定した。皮下注射セマグルチドの 2 つの臨床用量 (0.5 mg 及び 1.0 mg) で得られる曝露量と比較して、経口セマグルチド 3 mg で得られる曝露量は低いため、本検討には経口セマグルチド 3 mg は含めなかった。

曝露量の範囲は、経口セマグルチドの投与後と比較して皮下注射セマグルチドの投与後で狭かったが、経口セマグルチドの 7 mg 及び 14 mg と皮下注射セマグルチドの 0.5 mg 及び 1.0 mg で大きく重なっていた (図 2.7.2.3-41)。曝露量 (幾何平均) は経口セマグルチド 14 mg と皮下注射セマグルチド 0.5 mg で同様であった ( $C_{avg}$ : 14.6 nmol/L vs 15.9 nmol/L)。曝露量の 90% 範囲の上限は経口セマグルチド 14 mg と皮下注射セマグルチド 1.0 mg で同様であり、経口セマグルチド 7 mg と皮下注射セマグルチド 0.5 mg で同様であった (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Table 5.4)。



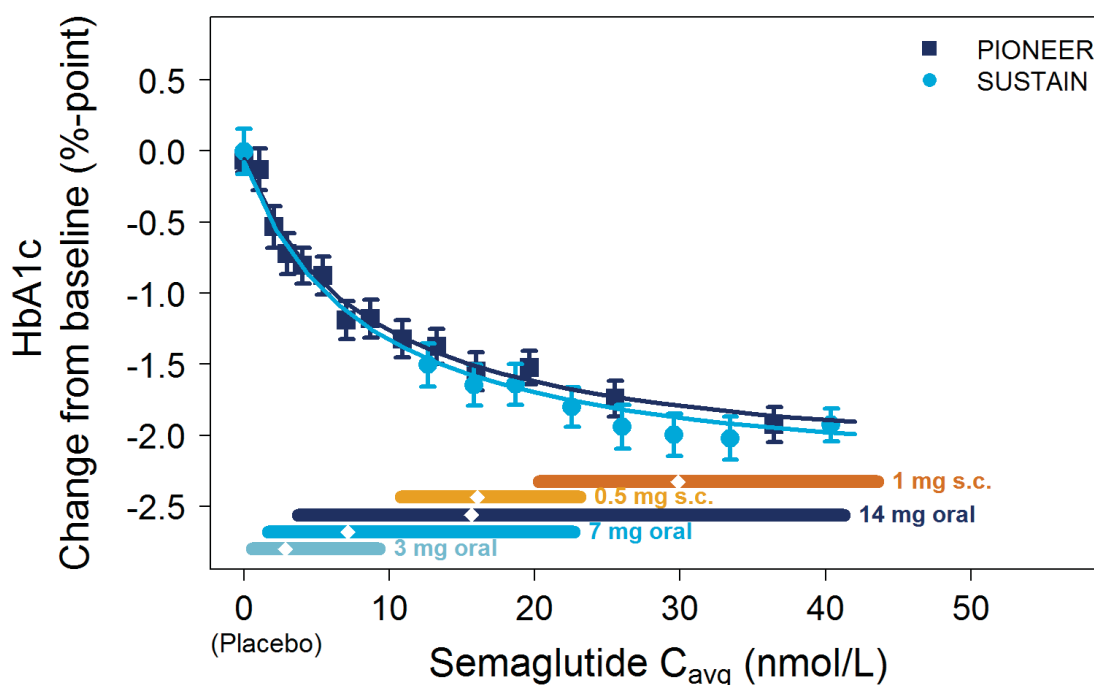
Data are individual  $C_{avg}$  values (open symbols) and geometric means with 90% ranges (closed symbols with error bars). Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8, and 9 (trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281); SUSTAIN 1, 2, 3 and 6; and SUSTAIN Japan OAD (trials NN9535-3623, -3626, -3624, -3744 and -4091)

図 2.7.2.3-41 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 (モデリング)



### 曝露量-反応関係の比較

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。このため、HbA1c 及び体重などの薬力学的作用パラメータに対するセマグルチドの治療効果は曝露量のみ依存すると予想される。このことを示すため、経口セマグルチド及び週 1 回投与の皮下注射セマグルチドの第 3a 相試験で得られたデータの曝露量-反応関係解析の結果を比較した。[図 2.7.2.3-42](#) に示すとおり、HbA1c の低下における曝露量-反応関係は、セマグルチドの経口投与と皮下投与で同様であった。これは体重減少、悪心及び嘔吐に関する比較でも同様であった (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Figure 5-24)。



Data (circles and squares) are means and 95% CIs at week 26. Exposure is presented as ten quantiles of  $C_{avg}$  for semaglutide and one quantile for placebo (at  $C_{avg}$  of 0 nmol/L). The fitted solid line represents covariate-adjusted, model-derived relations for each programme. The horizontal lines along the x-axis represent medians and 90% exposure ranges with the median exposure represented by a diamond. Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8, and 9 (trial 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281); SUSTAIN 1, 2, 3 and 4; and SUSTAIN Japan OAD (trials NN9535-3626, -3626, -3624, and -4091)

図 2.7.2.3-42 HbA1c に関する曝露量-反応関係 - 経口投与と皮下投与の比較 (モデリング)

### セマグルチドの皮下投与で得られた薬力学的作用データの関連

セマグルチドによる HbA1c の低下及び体重減少の作用機序に関するデータを示すため、本臨床概要には週 1 回投与の皮下注射セマグルチド 1.0 mg を検討した 3 つの臨床薬理試験で得られたデータを記載する ([2.7.2.3.2](#))。これらの試験のデータは週 1 回投与の皮下注射セマグルチドの申請時に評価したものであった<sup>27,28,29,30</sup>。

経口セマグルチド 14 mg で得られる曝露量は、皮下注射セマグルチド 1.0 mg を検討した 3 つの臨床薬理試験で得られた曝露量と重なっているものの、平均値はやや小さかった (Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Figure 5-6B)。

上述の、セマグルチドの曝露量及び曝露量-反応関係に関する経口セマグルチドと皮下注射セマグルチドの比較に基づき、皮下注射セマグルチド 1.0 mg で得られた薬力学的作用データ及び結論は経口セマグルチドを投与した被験者においても関連する情報であると考えられる。

### 2.7.2.3.5 用法・用量に関する検討

#### 2.7.2.3.5.1 推奨される投与条件

臨床薬理試験、第 3a 相試験で用いた投与条件及び薬物動態データのモデリングに基づき、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、以下の投与条件が推奨される。

用法・用量に関して、添付文書には以下の情報を含める予定である。

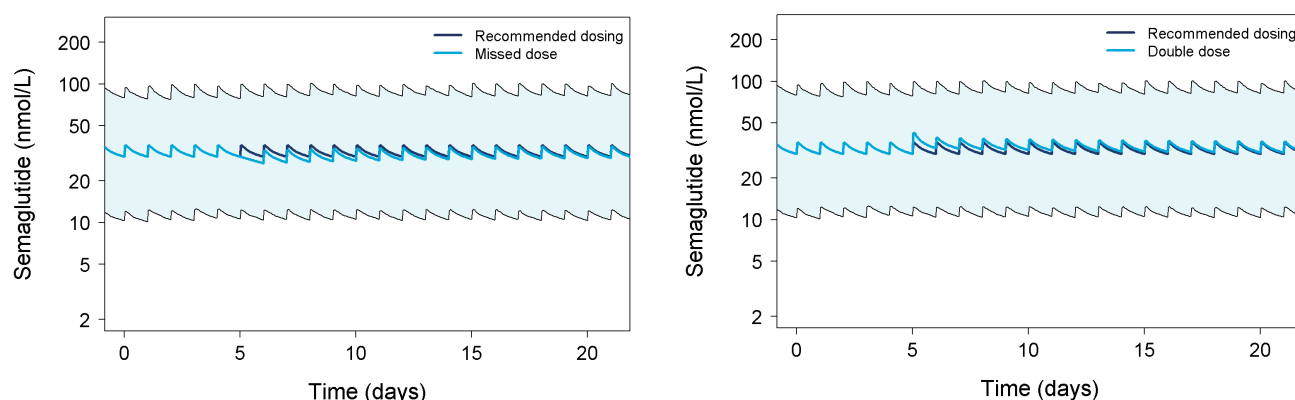
- 経口セマグルチドは 1 日 1 回 1 錠を経口投与する。
- 経口セマグルチドは空腹時に服用する。1 錠をコップ約半分の水 (約 120 mL 以下) とともに経口投与する。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。服用後少なくとも 30 分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。
- 投与を忘れた場合はその日は投与せず、翌日投与すること。

#### 2.7.2.3.5.2 投与を忘れた場合及び予定される投与方法からの逸脱

経口セマグルチドの投与忘れ又は規定用量以上の投与、ならびに予定される投与方法及び投与条件からの 1 回又は継続的な逸脱の影響を検討するため、臨床薬理試験のデータに基づく薬物動態モデルを用いて薬物動態プロファイルのシミュレーションを行った (Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.7)。

経口セマグルチドの投与を 1 回忘れた場合、次回投与は予定どおり行う。セマグルチドの  $t_{1/2}$  が長いこと (約 1 週間) 及び経口セマグルチドは 1 日 1 回投与する薬剤であることから、1 回の投与忘れ又は二重投与がセマグルチドの曝露量に及ぼす影響はわずかであり、一時的なものである (図 2.7.2.3-43)。また、1 回の投与で、絶食時間が短い又は長い場合や多量の水で服用した場合のセマグルチドの曝露量に対する影響はごくわずかなものである。





Data are population predictions (dark blue lines) with 90% prediction intervals. Illustrated are recommended dosing conditions (shaded area) and deviations from the dosing regimen and dosing conditions (light blue lines). Left panel illustrates a missed dose on day 5; the right panel illustrates a doubled dose on day 5.

図 2.7.2.3-43 投与忘れ又は二重投与 - 経口セマグルチド 14 mg 投与後の定常状態におけるセマグルチドの薬物動態プロファイルのシミュレーション

推奨される投与条件からの継続的な逸脱により曝露量が時間とともに徐々に変化し、逸脱に応じて曝露量が増加又は低下することがある。 $t_{1/2}$ が長い場合、新たに定常状態に到達するまで約4週間を要する。セマグルチドの吸収に対する様々な投与条件の影響は[図 2.7.2.3-7](#)を参照のこと。

詳細は Module 5.3.3.5、Clinical pharmacology modelling report, Section 5.2.4.7 を参照のこと。

### 2.7.2.3.5.3 日本で予定している臨床用量

第3a相プログラムでは経口セマグルチドの3用量（3、7及び14 mg）が検討されており、いずれも臨床用量とする。日本人2型糖尿病患者の大部分で、経口セマグルチド7 mgが臨床的に意味のある治療オプションとなり得ると考えられることから、維持用量は7 mgを予定している。

曝露量-反応関係モデリングに基づく、曝露量の増加は、HbA1c（[図 2.7.2.3-38](#)）及び体重（[図 2.7.2.3-39](#)）の大幅な低下ならびに悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合（[図 2.7.2.3-40](#)）の増加と関連していた。

曝露量-反応関係解析から、治療効果（プラセボと比較して0.5%以上のHbA1cの低下と定義）を得るには2.4 nmol/Lを超えるセマグルチド曝露量が必要であることが示唆された。7 mg及び14 mgの投与で得られる曝露量の範囲は、全集団及び日本人集団において、臨床曝露量の範囲に概ね含まれていた。3 mgでは、治療効果が得られる曝露量に到達しない被験者の割合は、非日本人被験者では29%であったが、日本人被験者では14%と非日本人被験者と比較して低かった（Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.5.1）。

経口セマグルチドの用量-反応関係の評価に基づき、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の使用の適切性が支持された（[表 2.7.2.3-19](#)）。一部の被験者では、セマグルチド3 mgで治療効果が得られると予想された。曝露量の全範囲にわたり明らかな効果の増大が認められ、

用量を 3 mg から 7 mg 又は 7 mg から 14 mg に増量することで血糖コントロールの改善及び体重減少の効果が大きくなることが示唆された。また、用量を増量することで悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合の増加がみられたが、3 mg から 7 mg への増量では悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合の増加の程度は小さかった。

表 2.7.2.3-19 HbA<sub>1c</sub>、体重減少、悪心及び嘔吐に関する用量別の曝露量-反応関係の推定

| Population   | Dose (mg) | C <sub>avg</sub> (nmol/L) | Change in HbA <sub>1c</sub> (%-point) | Weight loss (%) | Proportion reporting nausea (%) | Proportion reporting vomiting (%) |
|--------------|-----------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Japanese     | Placebo   | 0                         | 0.08                                  | -0.46           | 6.6                             | 3.0                               |
| Japanese     | 3         | 3.6                       | -0.82                                 | -1.55           | 7.5                             | 3.5                               |
| Japanese     | 7         | 8.4                       | -1.28                                 | -2.71           | 9.0                             | 4.4                               |
| Japanese     | 14        | 16.8                      | -1.65                                 | -4.25           | 12.4                            | 6.6                               |
| non-Japanese | Placebo   | 0                         | -0.09                                 | -1.00           | 8.0                             | 3.8                               |
| non-Japanese | 3         | 2.8                       | -0.66                                 | -1.91           | 9.3                             | 4.3                               |
| non-Japanese | 7         | 6.5                       | -1.03                                 | -2.92           | 11.6                            | 5.1                               |
| non-Japanese | 14        | 12.9                      | -1.36                                 | -4.32           | 16.7                            | 6.9                               |

Data from subjects in PIONEER 1, 2, 3, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281). Placebo from PIONEER 1, 5, 8 and 9 (trials 4233, 4234, 4280 and 4281) included as C<sub>avg</sub> of 0 nmol/L.

曝露量-反応関係に影響を及ぼす共変量因子により定義したサブグループにおいて、用量をさらに評価した。いずれのサブグループの検討でも、経口セマグルチドの用量を 3 mg から 7 mg に増量し、さらに 14 mg に増量した場合に血糖コントロール及び体重への効果が一貫して大きくなると予測された。詳細は Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.5.2 を参照のこと。

結論として、曝露量-反応関係解析により、いずれのサブグループでも、日本人被験者の経口セマグルチドの臨床用量は 3、7 及び 14 mg とすることが適切であることが支持された。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ことを踏まえ、ベネフィット／リスクバランスは 3 mg に比べ 7 mg でより好ましいことから、経口セマグルチドの維持用量は 7 mg が適切と考える。

## 2.7.2.4 特別な試験

### 2.7.2.4.1 QTcによる心室再分極の評価

2つの thorough QT/QTc 試験〔皮下注射セマグルチド 1.5 mg を用いた QTc 試験 (NN9535-3652) 及び SNAC 3.6 g を用いた試験 (4247 試験)〕において QT 間隔への影響の可能性を評価した。

セマグルチドの QTc 測定における曝露量 ( $C_{avg}$ ) の幾何平均は、第 3a 相試験における経口セマグルチド 14 mg 投与後の  $C_{avg}$  の 3~4 倍であった (59.1 nmol/L vs 14.6 nmol/L)。SNAC の QTc 評価には SNAC 3.6 g (経口セマグルチド 1 錠の SNAC 含有量である 300 mg の 12 倍) を用いており、曝露量は SNAC の  $C_{max}$  の最大値を上回っていた。セマグルチド又は SNAC による QT の延長は認められず、経口セマグルチドの投与が心室再分極に影響を及ぼさないことが示された。

NN9535-3652 の結果を以下に要約し〔詳細は NN9535-3652 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 11 参照〕、4247 試験の結果を付録 2.7.2.5.2.4.1 に要約する。

#### 2.7.2.4.1.1 QTc パラメータ

プライマリーエンドポイントは、臨床用量を超える皮下注射セマグルチド (1.5 mg) 又はプラセボ投与後の定常状態において、投与後 48 時間までの 11 時点について時間を一致させた心電図記録に基づく心拍数で個別に補正した QT 間隔 (QTcI) であった。

#### 2.7.2.4.1.2 QTc パラメータの統計解析

プラセボ対照 3 群並行群間比較試験において、皮下注射セマグルチドの反復投与及びモキシフロキサシンの単回投与を行い、QTc を測定した。モキシフロキサシン 400 mg の単回投与を陽性対照として本試験の分析感度を確認した。

プライマリーエンドポイントは、11 の測定時点について時間を一致させた QTcI を目的変数とする MMRM を用いて解析した。このモデルでは、治療 (皮下注射セマグルチド 1.5 mg 又はプラセボ) を固定効果、ベースラインの QTcI の測定値を共変量として含め、無構造共分散行列を仮定した。また、治療効果及び共変量を測定した時点内で入れ子 (nested) にした。このモデルを用い、帰無仮説「ベースラインで調整した時間を一致させた QTcI の治療間差 (皮下注射セマグルチド 1.5 mg-プラセボ) が 10 ms より大きい」に対して有意水準 5% の 11 回の片側検定を実施し、治療間差の推定値及び片側 95% 信頼区間を示した (完全を期するため両側 90% 信頼区間も示した)。

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

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

統計解析の詳細は NN9535-3652 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 9.7.5 を参照のこと。

#### 2.7.2.4.1.3 QTc の結果

モキシフロキサシンの単回投与により分析感度を確認した。QTcI における治療間差 (モキシフロキサシン-プラセボ) の推定値は、いずれの確認時点 (投与後 3 時間及び 6 時間) でも 5 ms を統計的に有意に上回った [NN9535-3652 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 11.2.1]。

皮下注射セマグルチド 1.5 mg 投与後の定常状態での QT の延長 (QTcI に基づく) はみられなかった。治療間差の推定値に対する 11 の測定時点の両側 90%信頼区間の上限 (片側 95%信頼区間の上限に相当) はすべて 10 ms を下回った (図 2.7.2.4-1)。時間を一致させた QTcI における治療間差の推定値の最大値に対する両側 90%信頼区間の上限は 0.29 ms であった [NN9535 3652 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Table 11-1]。

皮下注射セマグルチド 1.5 mg で得られた結果と同様に、皮下注射セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg でも QT の延長 (QTcI に基づく) はみられなかった。プラセボと比較した QTcI の治療間差の推定値は以下の範囲であった [NN9535 3652 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Tables 11-4, 11-5, 11-1]。

- 0.5 mg : -9.61 ms (90%信頼区間 : -12.96; -6.25) ~ -4.50 ms (90%信頼区間 : -8.00; -1.01)
- 1.0 mg : -9.04 ms (90%信頼区間 : -12.64; -5.44) ~ -2.33 ms (90%信頼区間 : -5.96; 1.31)
- 1.5 mg : -6.56 ms (90%信頼区間 : -10.14; -2.98) ~ -3.16 ms (90%信頼区間 : -6.62; 0.29)

QTcI の治療間差の推定値は、3 つすべての用量において同様であり、用量及び時間に依存しないことが示された [図 2.7.2.4-1 及び NN9535-3652 の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 11.2.2.2]。

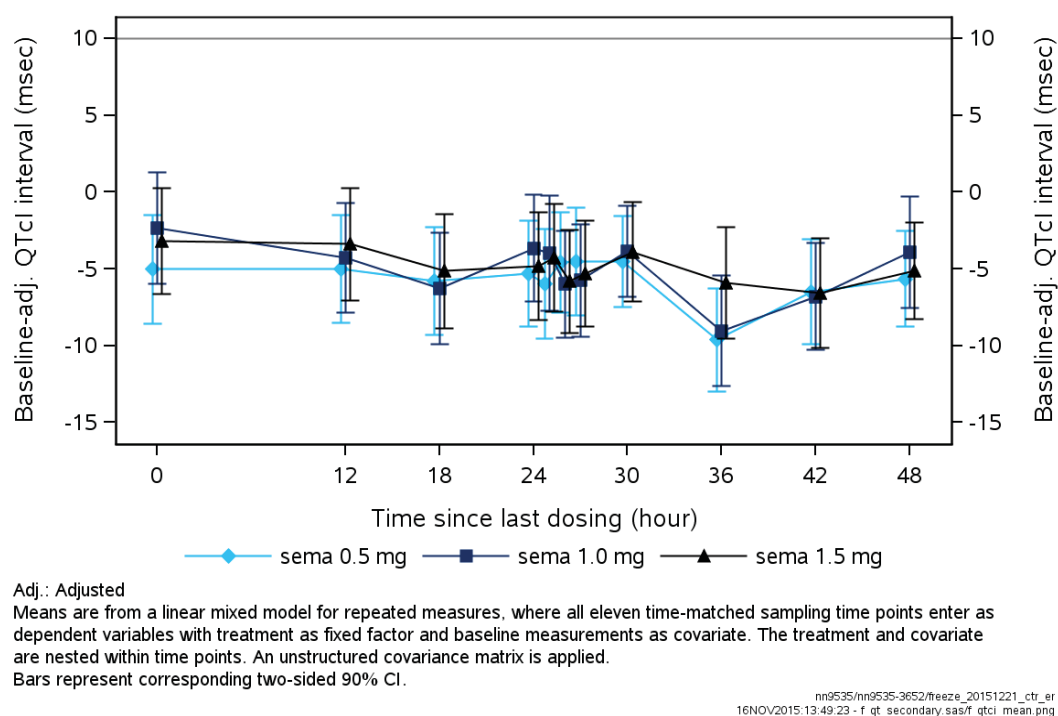


図 2.7.2.4-1 QTcIーベースラインで調整した治療間差（皮下注射セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg vs プラセボ）の推定値（NN9535-3652）

皮下注射セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の定常状態でのベースライン及びプラセボで調整した QTcI、ならびに対応する血漿中セマグルチド濃度について、曝露量-反応関係を評価した（[図 2.7.2.4-2](#)）。セマグルチド濃度と QTcI との間に関連性は認められず、傾きの推定値は 0.43（95%信頼区間：-0.03; 0.89）であった〔NN9535-3652 の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）Section 11.2.2.7〕。

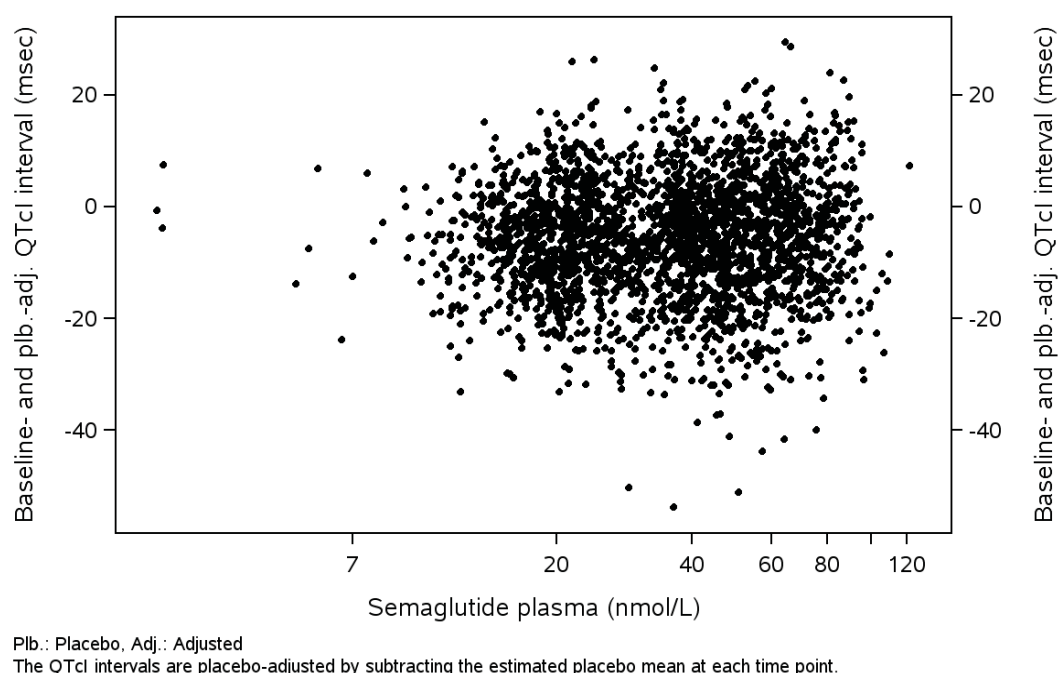


図 2.7.2.4-2 QTcI と血漿中セマグルチド濃度—散布図—NN9535-3652 試験

QTcIの結果と同様に、3つすべての用量において線形回帰補正したQT間隔（QTcL）及びFridericia法で補正したQT間隔（QTcF）に基づくと、QTの延長はみられなかった。一方、Bazett法で補正したQT間隔（QTcB）に基づくとすべての用量でQTの延長がみられたが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。QTcBに基づくQTの延長は心拍数の増加から予想されることであるため、今後QTcBはQT/QTc試験における補正法として推奨されない<sup>11</sup>。QTcL、QTcF、QTcB及び未補正のQT間隔の詳細は、NN9535-3652の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）Section 11.2.2.3を参照のこと。

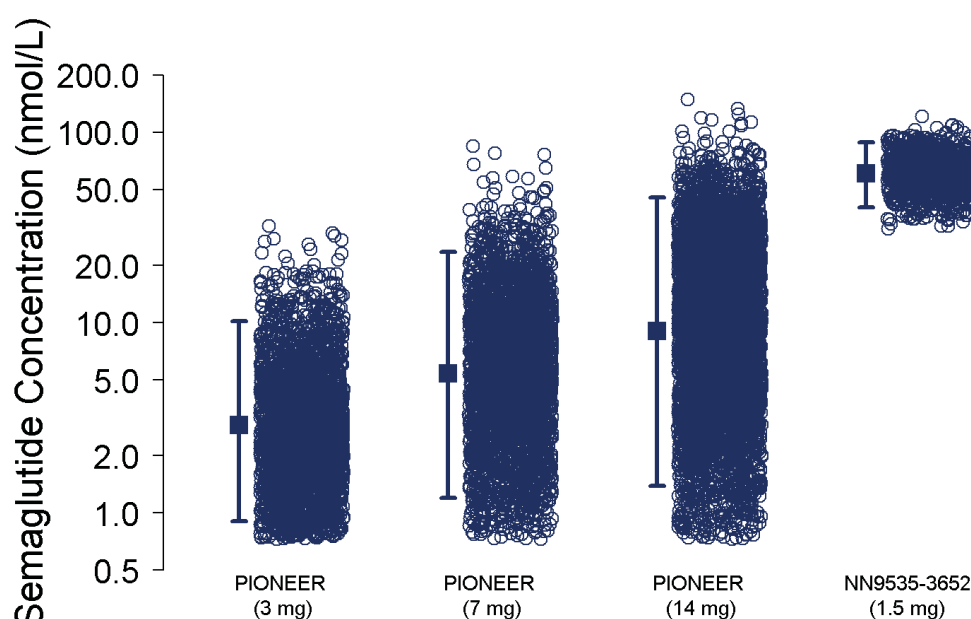
心拍数は、セマグルチドの投与によりすべての用量で増加し、心拍数における治療間差の推定値は用量依存的であると考えられた〔NN9535-3652の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）EOT Tables 14.2.17 to 14.2.19〕。皮下注射セマグルチド 1.5 mg 投与後の最大増加量（投与後 48 時間に認められた）は 11.1 bpm（90%信頼区間：9.6; 12.6）であり、本試験において QTcI をプライマリーエンドポイントとすることの妥当性が示された。

PR 間隔はセマグルチドの投与によりすべての用量で延長したが、用量依存性及び時間依存性は示されなかった。ベースラインで調整した PR 間隔の最大増加量における治療間差（皮下注射セマグルチドープラセボ）の推定値は 10.02 ms（95%信頼区間：6.15; 13.89）であり、最大の増加は皮下注射セマグルチド 1.5 mg の投与後 30 時間に認められた〔NN9535-3652 の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）EOT Tables 14.2.20 to 14.2.22〕。

安全性の評価に関して、皮下注射セマグルチド 1.5 mg までの各用量の投与に関連する新たな安全性の懸念は認められなかった。安全性の評価の詳細、心電図パラメータ及び心臓血管障害に対するセマグルチドの影響については、[Module 2.7.4.4.3](#) 及び [Module 2.7.4.2.2.7](#) を参照のこと。

#### 2.7.2.4.1.4 経口セマグルチドの QTc 評価に対する曝露量の適切性

NN9535-3652 において QTc を評価した皮下注射セマグルチド 1.5 mg の曝露量は、経口セマグルチドの投与後に許容できない QT の延長がみられないことを説明するために適切であると考えられた。第 3a 相試験における経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の投与後及び皮下注射セマグルチド 1.5 mg の投与後の血漿中濃度を [図 2.7.2.4-3](#) に示す。QTc 評価におけるセマグルチドの曝露量 ( $C_{avg}$ ) の幾何平均は 59.1 nmol/L であった [NN9535-3652 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Table 11-10]。これは、第 3a 相試験の経口セマグルチド 14 mg 投与後の  $C_{avg}$  (全集団: 14.6 nmol/L、日本人被験者: 16.7 nmol/L) の 3~4 倍であった。QTc 試験におけるセマグルチド濃度の中央値は、経口セマグルチド 14 mg の投与で得られる濃度の 90% 範囲を上回っていた。また、QTc とセマグルチド濃度との間に曝露量-反応関係は認められなかった。このため、QTc 試験 (NN9535-3652) により経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の適切性が十分に裏付けられたと考えられる。



Data are individual semaglutide concentrations (open symbols) and geometric means with 90% ranges (closed symbols with error bars). Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8, 9 (trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281) and trial NN9535-3652 (QTc trial)

図 2.7.2.4-3 セマグルチドの曝露量 - 第 3a 相試験の経口セマグルチド vs. QTc 試験の皮下注射セマグルチド (モデリング)



#### 2.7.2.4.2 免疫原性

経口セマグルチドの開発において用いられた免疫原性プログラム（免疫原性のリスク因子、測定法、解析方法及び臨床試験における免疫原性に関するデータを含む）については、Module 5.3.5.3、Integrated summary of immunogenicity を参照のこと。主なデータの要約を以下に示す。これらのデータは Module 5.3.5.3、Integrated summary of immunogenicity, Section 4 及び Module 5.3.3.5、Phase 3a modelling report, Section 5.2.5 に詳述した結果に基づくものである。

免疫原性は、経口セマグルチド臨床開発プログラム〔3つの第1相試験（3692試験、3991試験、4140試験）、1つの第2相試験（3790試験）及び6つの第3a相試験（4233試験、4223試験、4222試験、4224試験、4234試験及び4281試験）〕において評価した。抗体分析のための検体は投与開始前（ベースラインの検体）、投与期間中（第2相及び第3a相試験のみ）及び事後調査来院時（セマグルチドの適切な wash-out 期間後）に採取した（詳細は Module 5.3.5.3、Integrated summary of immunogenicity, Section 3.1）。第3a相試験において経口セマグルチドを投与した被験者 2924 例の 22,343 検体を抗体分析の対象とした。SNAC の免疫原性については、SNAC はペプチドではなく、免疫原性を示す可能性はないため評価しなかった。

日本人が参加した第3a相試験では、抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者の割合は、投与開始後のいずれの時点においても低く（0～2.1%）、試験終了時に、*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体又は *in vitro* で内因性 GLP-1 に対して中和作用を有する抗セマグルチド抗体の産生は認められなかった（Module 2.7.4.2.2.12.3）。

治療による抗体産生が認められたすべての被験者において、抗体産生は一過性のものであり、抗セマグルチド抗体価は低く、事後調査ではいずれも抗体陰性となった。数例では投与前から抗体が認められていたが、経口セマグルチドの投与による上昇はみられず、事後調査時に抗体陽性であった2検体は、いずれもベースライン時にも抗体陽性であった被験者から採取したものであった。

抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者の薬物動態データに基づき、抗セマグルチド抗体の産生は血漿中セマグルチド濃度に影響を及ぼすことはないと考えられた。

抗セマグルチド抗体の産生はセマグルチドの有効性（HbA1c の低下）に影響を及ぼさなかった。

抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者で報告された有害事象に基づき、抗セマグルチド抗体の産生は安全性に影響を及ぼすことはないと考えられた。

概して、経口セマグルチドの免疫原性は低く、ヒトアミノ酸配列由来の他の GLP-1 アナログと同様である。したがって、抗セマグルチド抗体の産生が認められた被験者においても、経口セマグルチドのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。



### 2.7.2.5 付録

本 Module に対する付録は、付録 2.7.2.5.1、付録 2.7.1.5.2、付録 2.7.1.5.3、付録 2.7.1.5.4 及び付録 2.7.1.5.5 として添付した。

## 参考文献

- <sup>1</sup> FDA Guidance for Industry: Food-effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002 2002.
- <sup>2</sup> European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr 2). 21 Jun 2012.
- <sup>3</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, Draft Guidance. 22 Mar 2010.
- <sup>4</sup> European Medicines Agency. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 23 June 2004.
- <sup>5</sup> FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 2003.
- <sup>6</sup> European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 17 Feb 2005.
- <sup>7</sup> Food and Drug Administration, CDER. Guidance for industry. Drug Interaction Studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations, Draft guidance. Feb 2012.
- <sup>8</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis and Clinical Implications. Draft Guidance. Oct 2017.
- <sup>9</sup> International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E14. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, Step 4 Version. 12 May 2005.
- <sup>10</sup> US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. October 2005.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Food and Drug Administration, CDER. Draft guidance on Levothyroxine sodium. Dec 2014.
- <sup>14</sup> Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population Pharmacokinetics of Semaglutide for Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019; Accepted for publication (DOI: 10.1007/s13300-019-0581-y).
- <sup>15</sup> 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).
- <sup>16</sup> Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(6):601-7.
- <sup>17</sup> Jensen L, Helleberg H, Roffel A, van Lier JJ, Bjørnsdóttir I, Pedersen PJ, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *Eur J Pharm Sci.* 2017;104:31-41.
- <sup>18</sup> Carlsson Petri KC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Semaglutide s.c. Once-Weekly in Type 2 Diabetes: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(4):1533-47.
- <sup>19</sup> Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1571-80.
- <sup>20</sup> Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1381-90.
- <sup>21</sup> Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(10):1314-23.

- <sup>22</sup> Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Association of upper gastrointestinal symptoms with functional and clinical characteristics in elderly. *World J Gastroenterol*. 2011;17(25):3020-6.
- <sup>23</sup> Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus--a cross-sectional study. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(74):643-8.
- <sup>24</sup> Kim JH, Park HS, Ko SY, Hong SN, Sung IK, Shim CS, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2010;16(14):1782-7.
- <sup>25</sup> Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet] 2016 [cited 2018 20 Nov].
- <sup>26</sup> Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(8):869-77.
- <sup>27</sup> Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2017.
- <sup>28</sup> Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242-51.
- <sup>29</sup> Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):610-9.
- <sup>30</sup> Korsatko S, Jensen L, Brunner M, Sach-Friedl S, Tarp MD, Holst AG, et al. Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2565-73.
- <sup>31</sup> Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3717-23.
- <sup>32</sup> Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995;332(10):621-8.
- <sup>33</sup> Muller MJ, Bosy-Westphal A. Adaptive thermogenesis with weight loss in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):218-28.
- <sup>34</sup> Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor H. *The Biology of Human Starvation. The Biology of Human Starvation*. 1. Minneapolis, US: Minnesota Press; 1950. p. 303-39.
- <sup>35</sup> Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1526-7.
- <sup>36</sup> Heshka S, Yang MU, Wang J, Burt P, Pi-Sunyer FX. Weight loss and change in resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(6):981-6.
- <sup>37</sup> Bray GA. Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *The Lancet*. 1969;294(7617):397-8.

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

## 2.7.2.5. 付録

### 1. 個々の臨床薬理試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

ページ

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 目次 .....                                                 | 2  |
| 2.7.2.5.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の要約 .....       | 3  |
| 2.7.2.5.1.1.1 セマグルチドーヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験 ..... | 3  |
| 2.7.2.5.1.1.2 SNACーヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験.....    | 11 |
| 2.7.2.5.1.2 個々の臨床薬理試験の要約.....                            | 14 |

#### 2.7.2.5.1.1.1 セマグルチドーヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

## Report location: Ozempic® NDA 209637, Seq 001, Study NN214196 (M 5.3.2.2)

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Method</b> | <p>Evaluation of the potential inhibitory effect of semaglutide by the use of human liver hepatocytes and cytochrome P450 (CYP) model substrates. To evaluate semaglutide as a direct and time-dependent inhibitor of CYP activity, cryopreserved human hepatocytes from a pool of ten individuals were incubated in suspension with marker substrates in the presence or absence of semaglutide.</p> <p>Under the experimental conditions examined, there was little or no evidence of direct or time-dependent inhibition by semaglutide of any of the CYP enzymes evaluated as evidenced by a lack of any concentration-dependent decrease in enzyme activity. The IC<sub>50</sub> values were reported as &gt; 5 µM for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 and &gt; 40 µM for CYP3A4/5, the highest respective concentration evaluated for each enzyme.</p> |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Results | Enzyme   | Substrate             | Direct inhibition                  |                                                       | Time-dependent inhibition              |                                                       |                                                            |
|---------|----------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|         |          |                       | Zero-minute preincubation          |                                                       | 240-minute preincubation without NADPH |                                                       | Potential for metabolism-dependent inhibition <sup>c</sup> |
|         |          |                       | IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> | Inhibition observed at highest conc. (%) <sup>b</sup> | IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>     | Inhibition observed at highest conc. (%) <sup>b</sup> |                                                            |
|         | CYP1A2   | Phenacetin            | > 5                                | NA                                                    | > 5                                    | 1.8                                                   | Little or no                                               |
|         | CYP2B6   | Bupropion             | > 5                                | NA                                                    | > 5                                    | NA                                                    | Little or no                                               |
|         | CYP2C8   | Amodiaquine           | > 5                                | 1.1                                                   | > 5                                    | NA                                                    | Little or no                                               |
|         | CYP2C9   | Diclofenac            | > 5                                | NA                                                    | > 5                                    | NA                                                    | Little or no                                               |
|         | CYP2C19  | <i>S</i> -Mephenytoin | > 5                                | NA                                                    | > 5                                    | NA                                                    | Little or no                                               |
|         | CYP2D6   | Dextromethorphan      | > 5                                | NA                                                    | > 5                                    | NA                                                    | Little or no                                               |
|         | CYP3A4/5 | Testosterone          | > 40                               | NA                                                    | > 40                                   | NA                                                    | Little or no                                               |
|         | CYP3A4/5 | Midazolam             | > 40                               | NA                                                    | > 40                                   | NA                                                    | Little or no                                               |

<sup>a</sup>Average data (i.e., percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC<sub>50</sub> values.

<sup>b</sup>Inhibition observed (%) is calculated with the following formula (results are rounded to two significant figures): Inhibition observed (%) = 100% – Percent solvent control.

<sup>c</sup>Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC<sub>50</sub> values both with and without preincubation and with and without NADPH-generating system present in the pre-incubation, NA=Not applicable. No value was obtained as the rates at the highest concentration of semaglutide evaluated were higher than the control rates.

**NN215048: CYP induction study in human hepatocytes****Report Location:** Ozempic® NDA 209637, Seq 001, Study NN215048 (M 5.3.2.2)

**Method** Investigation of the effects of treating primary cultures of cryopreserved human hepatocytes with semaglutide on the expression of cytochrome P450 (CYP) enzymes, hepatocytes were treated with dimethyl sulfoxide, flumazenil, semaglutide or omeprazole, phenobarbital and rifampin and incubated in situ with phenacetin, bupropion and midazolam for analysis by LC-MS/MS. Additionally, hepatocytes were harvested with Buffer RLT to isolate RNA and analyzed by qRT-PCR to assess the effect of semaglutide on CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 mRNA levels..

| <b>Results</b> | <b>Sample</b>             | <b>Mean activity (Fold change <math>\pm</math> SD)</b> |                   |                 | <b>Mean mRNA levels (Fold change <math>\pm</math> SD)</b> |                   |                 |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                |                           | <b>CYP1A2</b>                                          | <b>CYP2B6</b>     | <b>CYP3A4/5</b> | <b>CYP1A2</b>                                             | <b>CYP2B6</b>     | <b>CYP3A4</b>   |
|                | 0.1% DMSO                 | 1.00 $\pm$ 0.00                                        | 1.00 $\pm$ 0.00   | 1.00 $\pm$ 0.00 | 1.00 $\pm$ 0.00                                           | 1.00 $\pm$ 0.00   | 1.00 $\pm$ 0.00 |
|                | Semaglutide 0.03 $\mu$ M  | 1.00 $\pm$ 0.09                                        | 1.14 $\pm$ 0.14   | 1.11 $\pm$ 0.06 | 0.919 $\pm$ 0.071                                         | 1.04 $\pm$ 0.16   | 1.11 $\pm$ 0.15 |
|                | Semaglutide 0.1 $\mu$ M   | 0.916 $\pm$ 0.083                                      | 1.06 $\pm$ 0.07   | 1.06 $\pm$ 0.02 | 0.887 $\pm$ 0.087                                         | 1.06 $\pm$ 0.18   | 1.10 $\pm$ 0.07 |
|                | Semaglutide 0.3 $\mu$ M   | 0.902 $\pm$ 0.201                                      | 1.15 $\pm$ 0.45   | 1.06 $\pm$ 0.28 | 0.812 $\pm$ 0.106                                         | 0.990 $\pm$ 0.281 | 1.04 $\pm$ 0.22 |
|                | Semaglutide 1 $\mu$ M     | 0.920 $\pm$ 0.035                                      | 1.15 $\pm$ 0.21   | 1.14 $\pm$ 0.05 | 0.882 $\pm$ 0.083                                         | 1.06 $\pm$ 0.20   | 1.17 $\pm$ 0.19 |
|                | Semaglutide 3 $\mu$ M     | 0.978 $\pm$ 0.080                                      | 1.24 $\pm$ 0.22   | 1.21 $\pm$ 0.07 | 0.923 $\pm$ 0.131                                         | 1.14 $\pm$ 0.20   | 1.21 $\pm$ 0.20 |
|                | Semaglutide 5 $\mu$ M     | 0.947 $\pm$ 0.098                                      | 1.20 $\pm$ 0.18   | 1.19 $\pm$ 0.10 | 0.980 $\pm$ 0.113                                         | 1.10 $\pm$ 0.14   | 1.21 $\pm$ 0.19 |
|                | Semaglutide 10 $\mu$ M    | 0.962 $\pm$ 0.031                                      | 1.26 $\pm$ 0.14   | 1.20 $\pm$ 0.03 | 0.887 $\pm$ 0.113                                         | 1.11 $\pm$ 0.13   | 1.27 $\pm$ 0.23 |
|                | Semaglutide 15 $\mu$ M    | 0.913 $\pm$ 0.056                                      | 1.19 $\pm$ 0.34   | 1.19 $\pm$ 0.23 | 0.861 $\pm$ 0.275                                         | 1.05 $\pm$ 0.15   | 1.21 $\pm$ 0.31 |
|                | Flumazenil 25 $\mu$ M     | 0.906 $\pm$ 0.117                                      | 0.965 $\pm$ 0.134 | 1.03 $\pm$ 0.13 | 0.943 $\pm$ 0.223                                         | 0.866 $\pm$ 0.114 | 1.21 $\pm$ 0.44 |
|                | Omeprazole 50 $\mu$ M     | 35.6 $\pm$ 17.9                                        | NA                | NA              | 50.5 $\pm$ 19.2                                           | NA                | NA              |
|                | Phenobarbital 750 $\mu$ M | NA                                                     | 8.28 $\pm$ 3.67   | NA              | NA                                                        | 8.67 $\pm$ 2.38   | NA              |
|                | Rifampin 20 $\mu$ M       | NA                                                     | NA                | 11.6 $\pm$ 5.3  | NA                                                        | NA                | 27.6 $\pm$ 18.5 |

In conclusion, under the conditions of this study, where positive controls caused anticipated and appropriate increases in CYP enzyme expression, treatment of cultured human hepatocytes with up to 15  $\mu$ M semaglutide caused little or no increase ( $<2.0$ -fold change) in CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4/5 activity and mRNA levels.

**NN215026: Transporter inhibition study in human hepatocytes****Report Location:** Ozempic® NDA 209637, Seq 001, Study NN215026 (M 5.3.2.2)

**Method** The ability of semaglutide to inhibit human efflux ABC transporters (namely, P-gp and BCRP) was evaluated by measuring the bidirectional permeability of a probe substrate (digoxin or prazosin) across a monolayer of Caco-2 and MDCKII-BCRP cells in the presence of semaglutide. The ability of semaglutide to inhibit human uptake SLC transporters OATP1B1 and OATP1B3 and semaglutide to inhibit SLC transporters OAT1, OAT3 and OCT2 was evaluated by measuring the accumulation of probe substrates (estradiol-17 $\beta$ -glucuronide [OATP1B1 and OATP1B3], *p*-aminohippurate [OAT1], estrone-3-sulfate [OAT3] or metformin [OCT2]) in transporter-expressing and control HEK293 cells in the presence of semaglutide. Results shows that under the conditions evaluated, semaglutide is not an inhibitor of the efflux transporters P-gp and BCRP, nor is it an inhibitor of the uptake transporters OCT2, OAT1 and OAT3. Semaglutide inhibited the uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3 with IC<sub>50</sub> values of 3.50 and 2.95  $\mu$ M, respectively. The potential for clinical relevant interactions with semaglutide on the investigated drug transporters is considered low when compared to the expected systemic exposure

| Results | Transporter | Test system | Substrate                | Semaglutide conc. evaluated ( $\mu$ M) | Percent of control at highest concentration evaluated (%) |                   | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|---------|-------------|-------------|--------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
|         |             |             |                          |                                        | Without BSA                                               | With BSA          |                             |
|         | P-gp        | Caco-2      | Digoxin                  | 0.6, 6                                 | 113                                                       | 118               | NA                          |
|         | BCRP        | MDCKII      | Prazosin                 | 0.6, 6                                 | 89.0                                                      | 95.3              | NA                          |
|         | OATP1B1     | HEK293      | Estradiol glucuronide    | 0.5, 5                                 | 55.8                                                      | 107               | NA                          |
|         |             |             |                          | 0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 10             | 39.9                                                      | 56.4 <sup>a</sup> | 3.50                        |
|         | OATP1B3     | HEK293      | Estradiol glucuronide    | 0.5, 5                                 | 32.7                                                      | 78.4              | NA                          |
|         |             |             |                          | 0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 10             | 28.3                                                      | 57.1 <sup>a</sup> | 2.95                        |
|         | OAT1        | HEK293      | <i>p</i> -Aminohippurate | 0.05, 0.5                              | 81.8                                                      | 62.7 <sup>b</sup> | NA                          |
|         | OAT3        | HEK293      | Estrone sulfate          | 0.05, 0.5                              | 91.5                                                      | 151 <sup>b</sup>  | NA                          |
|         | OCT2        | HEK293      | Metformin                | 0.05, 0.5                              | 95.9                                                      | 99.3              | NA                          |

<sup>a</sup>Uptake in the presence of BSA only evaluated at highest test article concentration (10  $\mu$ M).<sup>b</sup>Uptake was low in the presence of BSA, possibly due to binding of the probe substrate to BSA. Inhibition evaluated only in incubations without BSA.

NA=Not applicable



**NN206642: *In vitro* cross species metabolism of [<sup>3</sup>H]Tyr-semaglutide in hepatocytes****Report Location:** Ozempic<sup>®</sup> NDA 209637, Seq 001, Study NN206642 (M 5.3.2.2)

|                                               |                                                          |               |              |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| <b>Species:</b>                               | Hepatocytes:<br>Wistar rat<br>Cynomolgus monkey<br>Human |               |              |
| <b>Concentration:</b>                         | 10 nM and 1000 nM (37 kBq/mL)                            |               |              |
| <b>Analyte</b>                                | [ <sup>3</sup> H]Tyr-semaglutide                         |               |              |
| <b>Assay:</b>                                 | Liquid Chromatography; Radiochemical detection           |               |              |
| <b>Sampling time:</b>                         | 4 and 24 hours                                           |               |              |
| <b>Species</b>                                | <b>Rat</b>                                               | <b>Monkey</b> | <b>Human</b> |
| <b>Time (h)</b>                               | 4 and 24                                                 | 4 and 24      | 4 and 24     |
| <b>Concentrations (nM)</b>                    | 10 and 1000                                              | 10 and 1000   | 10 and 1000  |
| <b>Compounds</b>                              |                                                          |               |              |
| <b>(% of total concentration)<sup>a</sup></b> |                                                          |               |              |
| <b>Parent</b>                                 | >99                                                      | 100           | 100          |
| <b>H1</b>                                     | <1                                                       | ND            | ND           |

<sup>a</sup>Based on total peak areas in HPLC radiochromatograms following subtraction of control values.

ND = not detected

**Additional Information:** High metabolic stability was observed at both tested concentrations. In human and monkey incubations no metabolites could be detected and in the rat hepatocyte incubations one peak was detected at a very low level.

**214064: *In vitro* cross species metabolism of [<sup>3</sup>H]Oct-semaglutide in hepatocytes****Report Location:** Ozempic<sup>®</sup> NDA 209637, Seq 001, Study NN214064 (M 5.3.2.2)

| <b>Species:</b>       | Cryopreserved pooled hepatocytes:<br>Sprague Dawley rat (male)<br>Cynomolgus monkey (male)<br>Human (mixed gender) |                      |        |       |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-------|
| <b>Concentration:</b> | 10 nM (0.011 MBq/mL) and 1000 nM (0.067 MBq/mL))                                                                   |                      |        |       |
| <b>Analyte:</b>       | [ <sup>3</sup> H]Oct-semaglutide                                                                                   |                      |        |       |
| <b>Assay:</b>         | Liquid Chromatography; Radiochemical detection                                                                     |                      |        |       |
| <b>Sampling time:</b> | 4 hours                                                                                                            |                      |        |       |
|                       |                                                                                                                    | 1000 nM <sup>c</sup> |        |       |
| Peak/Region           | Retention time interval (min)                                                                                      | Rat                  | Monkey | Human |
| H1 <sup>a</sup>       | 3.53                                                                                                               | +                    | ND     | ND    |
| H2                    | 34.67                                                                                                              | +                    | ND     | ND    |
| H3                    | 35.60-35.73                                                                                                        | +                    | ND     | +     |
| H4                    | 36.07                                                                                                              | +                    | ND     | ND    |
| H5                    | 37.20                                                                                                              | +                    | ND     | ND    |
| H6                    | 38.07                                                                                                              | +                    | ND     | +     |
| H7                    | 39.27                                                                                                              | +                    | ND     | ND    |
| H8 <sup>b</sup>       | 39.93                                                                                                              | +                    | +      | +     |
| semaglutide (H9)      | 41.20-41.27                                                                                                        | +                    | +      | +     |
| H10                   | 43.07                                                                                                              | +                    | ND     | ND    |

ND = not detected

<sup>a</sup>expected to be tritiated water<sup>b</sup>impurity, not of metabolic origin<sup>c</sup>no metabolites were observed in the 10 nM incubations

**208380/213228: *In vitro* plasma protein binding****Report Location:** Ozempic<sup>®</sup> NDA 209637, Seq 001, Studies NN208380 (M 5.3.2.1) and NN213228 (M 5.3.2.1)

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Species/strain:</b> | CD-1 mice, Wistar rats, Sprague Dawley rats, New Zealand White rabbit, Göttingen minipigs, Cynomolgus monkeys and humans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Analyte:</b>        | Semaglutide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Test system:</b>    | Pooled EDTA plasma from at least five male and five female and human serum albumin (HSA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Method.</b>         | SPR technology, using a Biacore T100 instrument, was used to investigate binding between semaglutide and plasma proteins. Flow cells of CM5 sensor chips were immobilised with semaglutide. Plasma was passed over the flow cells in nine dilutions in the range of 0.01%-10%. Binding assays were run at 37°C. A kinetic analysis based on the 1:1 binding model was performed to determine the dissociation constant, $K_D$ , and percentage fraction unbound ( $f_u$ ) of semaglutide in each pool of plasma |

|                              | Study No. 208380 |                       |             |                                 | Study No. 213228 |                       |             |                                 |
|------------------------------|------------------|-----------------------|-------------|---------------------------------|------------------|-----------------------|-------------|---------------------------------|
| Species                      | Sex              | % $f_u$ Mean $\pm$ SD |             | Plasma albumin $K_D$ ( $\mu$ M) | Sex              | % $f_u$ Mean $\pm$ SD |             | Plasma albumin $K_D$ ( $\mu$ M) |
| <b>Mouse (CD-1)</b>          | M                | 0.56                  | $\pm$ 0.23  | 2.21 $\pm$ 0.93                 | M/F              | 0.28                  | $\pm$ 0.05  | 1.07 $\pm$ 0.19                 |
|                              | F                | 0.36                  | $\pm$ 0.16  | 1.36 $\pm$ 0.60                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
| <b>Rat (Wistar)</b>          | M                | 0.65                  | $\pm$ 0.23  | 2.86 $\pm$ 1.03                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
|                              | F                | 0.60                  | $\pm$ 0.16  | 2.77 $\pm$ 0.77                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
| <b>Rat (Sprague Dawley)</b>  | M                | 0.59                  | $\pm$ 0.25  | 2.42 $\pm$ 1.05                 | M/F              | 0.19                  | $\pm$ 0.04  | 0.80 $\pm$ 0.14                 |
|                              | F                | 0.67                  | $\pm$ 0.12  | 3.14 $\pm$ 0.55                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
| <b>Rabbit (NZ White)</b>     | F                | 0.036                 | $\pm$ 0.011 | 0.14 $\pm$ 0.05                 | F                | 0.07                  | $\pm$ 0.01  | 0.27 $\pm$ 0.05                 |
| <b>Minipig (Göttingen)</b>   | F                | 0.22                  | $\pm$ 0.19  | 1.37 $\pm$ 1.19                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
| <b>Monkey (cynomolgus)</b>   | M                | 0.19                  | $\pm$ 0.05  | 0.94 $\pm$ 0.26                 | M/F              | 0.46                  | $\pm$ 0.09  | 2.19 $\pm$ 0.45                 |
|                              | F                | 0.10                  | $\pm$ 0.02  | 0.49 $\pm$ 0.08                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
| <b>Human</b>                 | M                | 0.18                  | $\pm$ 0.05  | 1.06 $\pm$ 0.30                 | M/F              | 0.36                  | $\pm$ 0.05  | 2.10 $\pm$ 0.31                 |
|                              | F                | 0.19                  | $\pm$ 0.04  | 1.08 $\pm$ 0.21                 | -                | -                     | - -         | - - -                           |
| <b>HSA</b>                   | -                | -                     | - -         | - - -                           | -                | 0.17                  | $\pm$ 0.02  | 1.09 $\pm$ 0.10                 |
| <b>HSA (fatty acid free)</b> | -                | -                     | - -         | - - -                           | -                | 0.04                  | $\pm$ 0.002 | 0.27 $\pm$ 0.02                 |

**Additional Information:** In general, the plasma protein binding was comparable between species and the observed difference between the studies was 2-3 fold. The  $f_u$  was < 1% for all species investigated

**214379: Metabolite ID on samples collected from trial NN9535-3789****Report Location:** Ozempic® NDA 209637, Seq 001, Study NN214379 (M 5.3.2.3)

|                                  |                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gender:</b>                   | Males                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Formulations:</b>             | Described in trial NN9535-3789                                                                                                                                                                                 |
| <b>Method of Administration:</b> | Subcutaneous                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Dose:</b>                     | 0.5 mg (450 µCi) per subject of [ <sup>3</sup> H]Oct-semaglutide                                                                                                                                               |
| <b>Sampling times:</b>           | Plasma and urine collected until 96 and 192-216 h post dose, respectively                                                                                                                                      |
| <b>Assays/Methods:</b>           | Analysis of HPLC fractions of biological samples with UPLC-MS and UPLC-RAM, and processing of mass spectrometry data with MassLynx v4.1 SCN851 software for calculation of the mono isotopic molecular weights |

| Biological sample | Biological components | Mass of ion <sup>a</sup><br>(g/mol) | Type of ion <sup>b</sup>                            | Mass of neutral molecule <sup>c</sup><br>(g/mol) | Chemical formula                                                  | Mass of chemical formula (g/mol) | Mass Accuracy <sup>d</sup><br>(ppm) |
|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Plasma            | Semaglutide (P4)      | 4112.1328                           | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 4111.1255                                        | C <sub>187</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub> | 4111.1154                        | 2.5                                 |
|                   |                       | 4165.0454                           | [M-2H <sup>+</sup> +Fe <sup>3+</sup> ] <sup>+</sup> | 4111.1251                                        |                                                                   |                                  | 2.4                                 |
|                   | P3B                   | 2716.5317                           | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 2715.5244                                        | C <sub>126</sub> H <sub>206</sub> N <sub>30</sub> O <sub>36</sub> | 2715.5211                        | 1.2                                 |
|                   |                       | 2769.4463                           | [M-2H <sup>+</sup> +Fe <sup>3+</sup> ] <sup>+</sup> | 2715.5260                                        |                                                                   |                                  | 1.8                                 |
|                   | P3C-I                 | 4112.1187                           | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 4111.1114                                        | C <sub>187</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub> | 4111.1154                        | -1.0                                |
|                   | P3C-II                | 4112.1167                           | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 4111.1094                                        |                                                                   |                                  | -1.5                                |
|                   | P3C-III               | 4112.1250                           | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 4111.1177                                        |                                                                   |                                  | 0.6                                 |
|                   |                       | 4165.0259                           | [M-2H <sup>+</sup> +Fe <sup>3+</sup> ] <sup>+</sup> | 4111.1056                                        |                                                                   |                                  | -2.4                                |
| Urine             | Semaglutide (U22)     | 4112.1191                           | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 4111.1118                                        | C <sub>187</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub> | 4111.1154                        | -0.9                                |
|                   |                       | 4165.0273                           | [M-2H <sup>+</sup> +Fe <sup>3+</sup> ] <sup>+</sup> | 4111.1070                                        |                                                                   |                                  | -2.0                                |
|                   | U6                    | 666.3265                            | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 665.3192                                         | C <sub>27</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>14</sub>    | 665.3120                         | 10.8                                |
|                   | U7                    | 694.3484                            | [M+H] <sup>+</sup>                                  | 693.3411                                         | C <sub>29</sub> H <sub>51</sub> N <sub>5</sub> O <sub>14</sub>    | 693.3432                         | -3.0                                |

<sup>a</sup>Monoisotopic masses of ions from UPLC-MS-peaks with matching retention times to UPLC-RAM-peaks (peaks in radiochromatography)<sup>b</sup>The monoisotopic masses of H<sup>+</sup> (1.0073) and Fe<sup>3+</sup> (55.9349 g/mol) were used in the calculation of M<sup>c</sup>Obtained monoisotopic mass in neutral state (M) =  $m/z$  value x charge - mass of H<sup>+</sup> or [Fe<sup>3+</sup> - 2H<sup>+</sup>]<sup>d</sup>Mass accuracy = [(matched mass- M)/matched mass] x 1x10<sup>6</sup>

## Report Location: Ozempic® NDA 209637, Seq 001, Study NN215514 (M 5.3.2.3)

\***K** = Lys<sup>26</sup> with intact side chain and **X** = Aib,

<sup>a</sup>The most abundant ions in the MS spectra, <sup>b</sup> $m/z$  values with two matching peptide sequences

2.7.2.5.1.1.2 SNAC – ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

| Study Number(s)    | Type of <i>In Vitro</i> Study             | Summary, key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 993132,<br>8288420 | Plasma protein binding                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>The plasma protein binding of SNAC and five metabolites, the two <math>\beta</math>-oxidised metabolites E494 and E506, and the three glucuronides E1245, E1246 and E1247 was evaluated <i>in vitro</i>.</li> <li>SNAC is highly bound to human plasma proteins, with a free fraction in the range of 1.6–3.1%.</li> <li>The <math>\beta</math>-oxidation metabolites E494 and E506 had higher free fractions relative to SNAC in human plasma, and ranged from ~13–15% and ~7–13%, respectively.</li> <li>Free fractions for the glucuronide metabolites E1245, E1246, and E1247 ranged from ~9–15%, ~48–59% and ~25–33%, respectively.</li> <li>Incubations conducted with human serum albumin and <math>\alpha</math>1-acid glycoprotein showed <math>^{14}\text{C}</math>-SNAC binding in human plasma to be exclusively the result of binding to human serum albumin.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.4.3 and Summary 2.6.5, Appendix A, Sections 2.6.5.6.A and 2.6.5.6.B</li> </ul> |
| 8361742            | Blood-to-plasma concentration ratio       | <ul style="list-style-type: none"> <li>The blood-to-plasma concentration ratio (<math>R_B</math>) of <math>^{14}\text{C}</math>-SNAC was evaluated <i>in vitro</i> using rat and human blood.</li> <li>Blood/plasma ratios in both species were approximately 0.6 (~1-haematocrit), indicating that <math>^{14}\text{C}</math>-SNAC is predominately associated with the plasma compartment and with no notable association with red blood cells.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.4.1 and Summary 2.6.5, Appendix A, Section 2.6.5.8.A</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 991596,<br>993529  | <i>In vitro</i> metabolism in hepatocytes | <ul style="list-style-type: none"> <li>In primary hepatocytes from rat, Rhesus monkey and humans, SNAC underwent sequential <math>\beta</math>-oxidation, producing E494 and E506.</li> <li>Three additional metabolites were observed, and retrospectively identified as the glucuronide metabolites E1245, E1246, and E1247.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.5.1 and Summary 2.6.5, Appendix A, Sections 2.6.5.10.A and 2.6.5.10.B</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| XT154037           | <i>In vitro</i> UGT metabolism            | <ul style="list-style-type: none"> <li><i>In vitro</i> studies were performed with a panel of 13 recombinant human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes to identify the UGT enzymes responsible for converting SNAC, and its <math>\beta</math>-oxidation metabolites E494 and E506, to glucuronide metabolites.</li> <li>Three UGT enzymes (UGT1A7, UGT1A8, and UGT2B7) catalysed high rates of glucuronidation of SNAC, E494 and E506.</li> <li>All three enzymes are expressed in the GI tract (e.g. stomach, small intestine and colon) and kidney. UGT2B7 is also expressed in the liver, suggesting UGT2B7 is the major contributor to hepatic glucuronidation of SNAC and its <math>\beta</math>-oxidation metabolites E494 and E506.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.5.1 and Summary 2.6.5, Appendix A, Section 2.6.5.10.C</li> </ul>                                                                                                                                                                               |
| 8288449            | Metabolite Identification                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasma from a subset of subjects from trial 3991 (N=3) was evaluated to identify any additional minor metabolites of SNAC that may be present after repeated daily dosing (10 weeks) of oral semaglutide containing 300 mg SNAC.</li> <li>E494, E506, E1245, E1246 and E1247 were the most abundant metabolites, consistent with profiles observed in the single dose <math>^{14}\text{C}</math>-SNAC AME trial (Trial ERP23 [M 5.3.3.1]).</li> <li>Also detected as minor components in plasma were; the final <math>\beta</math>-oxidation product of E506 (SNAC -6(CH<sub>2</sub>)), the acyl-glucuronide metabolite of SNAC (SNAC Acyl GlcA), and dehydrogenated metabolites of E506 (E506 -2H) and E1247 (E506 -2H +GlcA).</li> <li>All human plasma metabolites have been observed in animal plasma.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |

| Study Number(s)                    | Type of <i>In Vitro</i> Study          | Summary, key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall, the human plasma metabolite profile observed at steady-state (Trial 3991 [M 5.3.3.1]) is consistent with the profile observed after a single dose (Trial ERP23 [M 5.3.3.1]), with differences being limited to the presence of three minor metabolites (SNAC Acyl GlcA, E506 -2H, E506 -2H +GlcA) at steady-state, likely due to the increased sensitivity of the analytical technique (LC-MS/MS) used to evaluate steady-state metabolite profiles.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.5.2 and Summary 2.6.5, Appendix A, Section 2.6.5.9.E</li> </ul>                                                                                                                                                     |
| XT125038,<br>XT12A029,<br>XT175053 | <i>In vitro</i> CYP and UGT inhibition | <ul style="list-style-type: none"> <li>SNAC and its principal metabolites (E494, E506, E1245, E1246 and E1247) were evaluated as potential inhibitors of the major hepatic CYP enzymes, intestinal CYP3A4/5, and UGT enzymes.</li> <li>SNAC and its metabolites are not direct, time- or metabolism-dependent inhibitors of the major hepatic CYP enzymes or intestinal CYP3A4/5.</li> <li>SNAC and its metabolites are not direct inhibitors of the major hepatic UGTs involved in drug glucuronidation.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.7.2 and Summary 2.6.5, Appendix A, Sections 2.6.5.12.A, 2.6.5.12.B and 2.6.5.12.C</li> </ul>                                                                                                                   |
| XT123037                           | <i>In vitro</i> CYP induction          | <ul style="list-style-type: none"> <li>SNAC was evaluated for its potential to induce or suppress the expression of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 in sandwich cultures of human hepatocytes.</li> <li>Changes in CYP expression were assessed based on both mRNA levels and enzyme activity using index substrates with high specificity for each CYP enzyme.</li> <li>Analysis of the cell culture media demonstrated that the hepatocyte preparations were also exposed to the principal circulating human metabolites of SNAC.</li> <li>SNAC at clinically relevant concentrations is not an inducer of CYP enzymes.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.7.2 and Summary 2.6.5, Appendix A, Section 2.6.5.12.D</li> </ul> |
| XT128043,<br>XT168009              | <i>In vitro</i> transporter inhibition | <ul style="list-style-type: none"> <li>SNAC and its principal metabolites (E494, E506, E1245, E1246 and E1247) were evaluated as potential inhibitors of drug transporters.</li> <li>SNAC (as a 300 mg oral dose) may inhibit BCRP in the GI tract.</li> <li>SNAC and the metabolites are not inhibitors of hepatic OATP1B1, OATP1B3, or OCT1.</li> <li>SNAC and the metabolites are not inhibitors of OAT1, OAT3, OCT2, BSEP or MRP2.</li> <li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.7.2 and Summary 2.6.5, Appendix A, Sections 2.6.5.12.E and 2.6.5.12.F</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
| XT168030                           | <i>In vitro</i> transporter substrate  | <ul style="list-style-type: none"> <li>SNAC and its principal metabolites (E494, E506, E1245, E1246, and E1247) were evaluated as potential substrates of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE-1 and MATE2-K transporters.</li> <li>SNAC and the <math>\beta</math>-oxidised metabolites E494 and E506 were evaluated as substrates for OATP1B1 and OATP1B3, and the glucuronide metabolites E1245, E1246 and E1247 were evaluated as substrates for MRP2.</li> <li>SNAC is a substrate for the BCRP transporter.</li> <li>The metabolites are substrates for one or more of the following transporters: BCRP, OAT1, OAT3 and MRP2.</li> <li>SNAC and the metabolites are not substrates for P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 or MATE2-K.</li> </ul>                                                              |

| Study Number(s) | Type of <i>In Vitro</i> Study | Summary, key results and conclusions                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                               | <ul style="list-style-type: none"><li>Additional information in Module 4 documents: Summary 2.6.4, Appendix A, Section 2.6.4.7.1 and Summary 2.6.5, Appendix A, Section 2.6.5.12.G</li></ul> |



## 2.7.2.5.1.2 個々の臨床薬理試験の要約

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>            | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Treatment <sup>b</sup>                                                                                                                                                                    | Exposed subjects                                                                 | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trials investigating PK in healthy subjects</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3691 (M 5.3.3.1)</b><br><b>Single ascending dose (FHD)</b><br>SD          | Single-centre, randomised, partially double-blind, single-dose, sequential cohort (Part 1) and parallel group (Part 2)<br><br><b>1° objective of Part 1:</b> to assess the safety and tolerability of oral semaglutide in healthy male subjects<br><br><b>1° objective of Part 2:</b> to further explore safety, tolerability and exposure of oral semaglutide in addition to bioavailability compared to semaglutide s.c. and i.v. | Oral semaglutide 2, 5, 10, 15, and 20 mg, and placebo with SNAC <sup>c</sup><br><br>Oral semaglutide 2, 5, 10 mg, placebo with SNAC, semaglutide s.c. 0.4 mg, and semaglutide i.v. 0.1 mg | 84 healthy subjects (M, only)<br><br>107 healthy subjects <sup>d</sup> (M, only) | <ul style="list-style-type: none"> <li>No safety or tolerability concerns were detected in the healthy subjects treated with oral semaglutide.</li> <li>Semaglutide plasma exposure was detected after oral administration. However, the variability between subjects was high for all semaglutide PK endpoints following oral treatment and a low proportion of subjects had detectable semaglutide plasma concentrations.</li> <li>The absolute bioavailability of oral semaglutide following single oral dosing could not be assessed accurately due to low plasma semaglutide exposure after i.v. treatment.</li> </ul>                                                         |
| <b>3692 (M 5.3.3.1)</b><br><b>Multiple ascending dose 1</b><br>10 weeks (SS) | Single-centre, randomised, partially double-blind, multiple-dose, semi-sequential<br><br><b>1° objective:</b> to assess the safety and tolerability of multiple daily doses of oral semaglutide                                                                                                                                                                                                                                     | Oral semaglutide 5, 10, 2x10 mg, placebo with SNAC and semaglutide s.c. 0.5 mg                                                                                                            | 96 healthy subjects (M, only)                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oral semaglutide seem to be well tolerated.</li> <li>Gastrointestinal AEs were the most common and the frequency increased with increasing oral semaglutide dose.</li> <li>An increase in both mean amylase and lipase within the normal range was observed in all semaglutide treatment arms (both oral and subcutaneous).</li> <li>Both within- and between-subject variability of oral semaglutide plasma concentrations decreased with increasing oral semaglutide dose.</li> <li>Once daily oral dose of 2x10 mg semaglutide showed ability to reach exposure levels similar to once weekly 0.5 mg subcutaneous semaglutide.</li> </ul> |
| <b>3991 (M 5.3.3.1)</b><br><b>Multiple ascending dose 2</b><br>10 weeks (SS) | Single-centre, randomised double-blind, multiple dose, semi-parallel<br><br><b>1° objective:</b> to assess the safety and tolerability of multiple doses of once-daily oral semaglutide                                                                                                                                                                                                                                             | Oral semaglutide 20 and 40 mg, and placebo (with and without SNAC)                                                                                                                        | 84 healthy subjects<br>23 subjects with T2D (M, only)                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oral semaglutide up to 40 mg was safe and tolerated in healthy subjects and subjects with T2D</li> <li>PK properties at steady state of both semaglutide and SNAC were similar between healthy subjects and subjects with T2D</li> <li>PD effects of oral semaglutide treatment were observed from baseline to end of treatment:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>          | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                                       | Treatment <sup>b</sup>               | Exposed subjects                                                         | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | and SNAC in a tablet formulation in healthy subjects and subjects with T2D                                                                                                                                                                         |                                      |                                                                          | Fasting plasma glucose, body weight and waist circumference decreased in both healthy subjects and subjects with T2D compared to placebo treatment. In addition, a marked reduction of HbA <sub>1c</sub> was seen in subjects with T2D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>4140 (M 5.3.3.3)</b><br><b>Caucasian/<br/>Japanese</b><br>13 weeks (SS) | Single-centre, randomised double-blind, multiple-dose, parallel group<br><br><b>1° objective:</b> to assess and compare the PK of oral semaglutide at steady state between healthy male Japanese and Caucasian subjects.                           | Oral semaglutide<br>10, 20 and 40 mg | 24 healthy Caucasian subjects and 24 healthy Japanese subjects (M, only) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semaglutide exposure at steady state (<math>AUC_{0-24h,sema,SS}</math> and <math>C_{max,sema,SS}</math>) was lower in Japanese subjects compared to Caucasian subjects.</li> <li>• SNAC exposure after single dosing (<math>AUC_{0-24h,SNAC,SD}</math> and <math>C_{max,SNAC,SD}</math>) was similar between Japanese and Caucasian subjects.</li> <li>• SNAC exposure after multiple dosing (<math>AUC_{0-24h,SNAC,SS}</math> and <math>C_{max,SNAC,SS}</math>) was lower in Japanese subjects compared to Caucasian subjects.</li> <li>• Oral semaglutide induced significant weight loss in both Japanese and Caucasian subjects.</li> <li>• Once-daily oral administration for 13 weeks with up to 40 mg oral semaglutide was safe and well tolerated in healthy male Japanese and Caucasian subjects, with no new safety or tolerability findings.</li> </ul> |
| <b>3794 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Dosing conditions</b><br>10 days             | Single-centre, randomised open-label, multiple-dose, parallel group, eight armed, 2 x 4 factorial design<br><br><b>1° objective:</b> to compare the PK of semaglutide after 10 days of oral semaglutide treatment at 8 different dosing conditions | Oral semaglutide<br>10 mg            | 158 healthy subjects (M, only)                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Longer post-dose fasting period led to higher exposure of semaglutide (a post-dose fasting period of 15, 30, 60 and 120 min was investigated).</li> <li>• There was no indication of different exposures of semaglutide for the two water volumes investigated (50 ml vs 120 ml).</li> <li>• Semaglutide exposure accumulated as expected to a sub-steady state level in each arm.</li> <li>• There was no indication of accumulation of SNAC over time.</li> <li>• Exposure of SNAC was higher with shorter post-dose fasting period.</li> <li>• The most frequent AEs were GI events (~61% of subjects).</li> <li>• There were no unexpected safety findings.</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>4154 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Food effect</b><br>10 days                   | Single-centre, randomised open-label, multiple-dose, parallel group<br><br><b>1° objective:</b> to compare PK of semaglutide after treatment with oral semaglutide in fed and fasting conditions                                                   | Oral semaglutide<br>10 mg            | 78 healthy subjects (M and F)                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was almost no exposure of semaglutide when administered in the fed condition.</li> <li>• The exposure of semaglutide was observed to be 41% higher in the fasting condition compared with the reference dosing conditions.</li> <li>• SNAC exposure (<math>AUC_{0-24h,SNAC,Day10}</math>) was similar between the fed and reference dosing conditions and highest in the fasting condition.</li> <li>• <math>C_{max}</math> of SNAC was highest in the reference dosing condition, followed by the fasting condition, with the least exposure in the fed condition.</li> <li>• Semaglutide in a tablet formulation with SNAC is safe and well tolerated after 10 consecutive days of once-daily oral administration in healthy subjects.</li> </ul>                                                                                                          |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>                                 | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                            | Treatment <sup>b</sup>                    | Exposed subjects                 | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3957 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Pharmaco-scintigraphy</b><br>SD                                     | Single-centre, randomised open-label, single-dose, two-period, two-sequence cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to investigate whether the volume of water administered with oral semaglutide affects the location of tablet erosion | Oral semaglutide<br>10 mg                 | 26 healthy subjects<br>(M, only) | After single dosing of 10 mg oral semaglutide formulated with 300 mg SNAC in healthy men at two different dosing conditions (with 50 mL or 240 mL water) the following is concluded:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablet erosion occurred in the stomach for all subjects, independent of dosing water volume.</li> <li>• Slower tablet erosion (initial and complete) resulted in higher semaglutide exposure.</li> <li>• Time to complete tablet erosion (CTE) appeared to be longer when dosed with 50 mL water than with 240 mL water.</li> <li>• Time to initial tablet erosion (ITE) did not seem to be affected by the two dosing volumes.</li> <li>• Semaglutide exposure (<math>AUC_{0-24h, sema}</math> and <math>C_{max, sema}</math>) appeared higher when dosed with 50 mL water than with 240 mL of water.</li> <li>• SNAC exposure (<math>AUC_{0-6h, SNAC}</math> and <math>C_{max, SNAC}</math>) was lower when administered with 50 mL water than with 240 mL water</li> <li>• Later arrival of both the tablet and water in the proximal small bowel resulted in higher semaglutide exposure.</li> <li>• Oesophageal transit time was similar for the two dosing volumes and no oesophageal stasis was observed.</li> <li>• There were no unexpected safety findings.</li> </ul> |
| <b>Ozempic NDA 209637, Seq 001, Trial NN9535-3789 (M 5.3.3.1)</b><br><b>AME Semaglutide</b><br>SD | Single-centre, open-label, single-dose, single-group<br><br><b>1° objective:</b> to investigate absorption, metabolism and excretion in human subjects after a single s.c. administration of [ <sup>3</sup> H]-semaglutide              | s.c. [ <sup>3</sup> H]-semaglutide 0.5 mg | 7 healthy subjects<br>(M, only)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Total recovery of [<sup>3</sup>H]-semaglutide related material (sum of all excreta) was 75.1% of the administered dose: 53.0% in urine, 18.6% in faeces and 3.2% in expired air.</li> <li>• In plasma, semaglutide was the primary component circulating at all time points, accounting for 82.6% of the total amount of semaglutide-related material based on the AUC. Six metabolites were detected in plasma, each accounting for 0.4–7.7% of the semaglutide-related material based on AUC.</li> <li>• Semaglutide was extensively metabolised prior to elimination. In urine, 22 components were detected, and one component was considered likely to be semaglutide (3.1% of dose). In faeces, 7 minor metabolites were detected.</li> <li>• The pharmacokinetic properties for semaglutide were as expected.</li> <li>• No new safety issues were identified in this study.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup> | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                          | Treatment <sup>b</sup>                                                                        | Exposed subjects                                                                                                                                      | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ERP23 (M 5.3.3.1)<br>AME SNAC<br>SD                               | <p>1° objective: to determine the metabolism of SNAC and elimination of <sup>14</sup>C-labeled compounds in humans</p>                                                                | [ <sup>14</sup> C]-SNAC oral<br>g /<br>USP<br>units<br>containing Mbq<br><sup>14</sup> C-SNAC |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Trials investigating PK in special populations                    |                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 4079 (M 5.3.3.3)<br>Renal impairment<br>10 days                   | <p>Multi-centre, open-label, multiple-dose, parallel group</p> <p>1° objective: to compare PK properties in subjects with normal renal function to subjects with renal impairment</p> | Oral semaglutide<br>10 mg                                                                     | 24 subjects with normal renal function and 47 subjects with renal impairment (12 mild, 12 moderate and 12 severe and 11 subjects with ESRD) (M and F) | <p>After 10 consecutive days of oral administration of semaglutide formulated with SNAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The pharmacokinetic properties of semaglutide did not appear to be affected by renal impairment.</li> <li>• SNAC and unbound SNAC exposure (AUC) increased with increasing degree of renal impairment.</li> <li>• The β-oxidised SNAC metabolites (E494 and E506) showed increased exposure (AUC), and E506 showed decreased renal clearance, with increasing degree of renal impairment.</li> <li>• The glucuronidated SNAC metabolites (E1245, E1246 and E1247) showed increased exposure, decreased renal clearance, delayed t<sub>max</sub> and longer terminal half-life with increasing degree of renal impairment.</li> <li>• Haemodialysis did not appear to have an effect on semaglutide or SNAC exposure (AUC), but lowered exposure (AUC) of all SNAC metabolites except E494.</li> <li>• Semaglutide formulated with SNAC was safe and well tolerated in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects with normal renal function.</li> </ul> |
| 4082 (M 5.3.3.3)<br>Hepatic impairment<br>10 days                 | <p>Multi-centre, open-label, multiple-dose, parallel group</p> <p>1° objective: to compare PK properties in subjects with normal hepatic function to</p>                              | Oral semaglutide<br>10 mg                                                                     | 24 subjects with normal hepatic function and 32 subjects with hepatic impairment (12 mild, 12                                                         | <p>After 10 consecutive days of oral administration of semaglutide formulated with SNAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The pharmacokinetic properties of semaglutide did not appear to be affected by hepatic impairment. The unbound fraction of semaglutide in plasma determined <i>in vitro</i>, increased with increasing severity of hepatic impairment</li> <li>• Semaglutide was not observed at measurable levels in any urine samples in any of</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>         | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                | Treatment <sup>b</sup>                                          | Exposed subjects                                                                         | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | subjects with hepatic impairment                                                                                                                                            |                                                                 | moderate and 8 severe)<br>(M and F)                                                      | <p>the hepatic function groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The exposure of SNAC and the unbound fraction of SNAC in plasma (determined <i>in vitro</i>) increased with increasing severity of hepatic impairment</li> <li>• Renal clearance of SNAC did not appear to be affected by hepatic impairment</li> <li>• No accumulation of SNAC was observed</li> <li>• Results for SNAC metabolites: <ul style="list-style-type: none"> <li>– E494 displayed increasing AUC and C<sub>max</sub>, and decreasing renal clearance with increasing severity of hepatic impairment. E506 displayed similar AUC, decreasing C<sub>max</sub>, and increasing renal clearance with increasing severity of hepatic impairment. E1245 displayed slightly increased AUC, similar C<sub>max</sub>, increasing renal clearance, and similar t<sub>1/2</sub> with increasing severity of hepatic impairment. E1246 and E1247 displayed decreasing AUC and C<sub>max</sub>, increasing renal clearance, and shorter t<sub>1/2</sub> with increasing severity of hepatic impairment</li> <li>– The t<sub>max</sub> was similar across the hepatic function groups for all the five SNAC metabolites. For E1245, slight accumulation was observed in all hepatic function groups with no apparent trend with severity of hepatic impairment.</li> </ul> </li> <li>• Semaglutide formulated with SNAC was safe and well-tolerated in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment and in subjects with normal hepatic function</li> </ul> |
| <b>4267 (M 5.3.3.3)</b><br><b>GI disease</b><br>10 days                   | Multi-centre, open-label, multiple dose, parallel group<br><br><b>1° objective:</b> to investigate if upper GI disease influences PK properties in subjects with T2D        | Oral semaglutide<br>7 mg                                        | 55 subjects with T2D (36 with upper GI disease and 19 without upper GI disease (M and F) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was no statistically significant difference in exposure of semaglutide between subjects with and without upper GI disease.</li> <li>- The exposure appeared to be slightly higher in subjects with upper GI disease compared to subjects without upper GI disease, however the apparent increase is not expected to be clinically relevant</li> <li>• Exposure of SNAC was similar for subjects with and without upper GI disease.</li> <li>• Semaglutide formulated with SNAC was safe and well-tolerated in subjects with and without upper GI disease.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Trials investigating drug-drug interactions</b>                        |                                                                                                                                                                             |                                                                 |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>4065 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Lisinopril and warfarin</b><br>56 days (SS) | Single-centre, open-label, multiple dose, one-sequence cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady-state on the PK | Oral semaglutide<br>20 mg<br>Lisinopril 20 mg<br>Warfarin 25 mg | 52 healthy subjects (M and F)                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral semaglutide (20 mg) at steady state or 300 mg SNAC alone did not affect the exposure (AUC<sub>0-∞</sub>) of a single dose of 20 mg lisinopril or 25 mg warfarin (S- and R-warfarin) when lisinopril or warfarin was co-administered with oral semaglutide or SNAC alone.</li> <li>• Oral semaglutide (20 mg) at steady state or 300 mg SNAC alone did not affect the maximum concentration (C<sub>max</sub>) of a single dose of 20 mg lisinopril or 25 mg warfarin (S- and R-warfarin) when lisinopril or warfarin was co-administered with</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>       | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                         | Treatment <sup>b</sup>                                                          | Exposed subjects                  | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | exposure of lisinopril and warfarin                                                                                                                                                                                  |                                                                                 |                                   | <p>oral semaglutide or SNAC alone.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral semaglutide (20 mg) at steady state did not affect the INR response of a single dose of 25 mg warfarin, when given simultaneously.</li> <li>• INR<sub>max</sub> was not affected when 300 mg SNAC was given simultaneously with a single dose of 25 mg warfarin, but the overall anticoagulating effect of warfarin (iAUC<sub>0–144h,INR</sub>) decreased by 28%.</li> <li>• The secondary PK endpoints of lisinopril were similar when lisinopril was administered alone and when co-administered with oral semaglutide.</li> <li>• The secondary PK endpoints S-warfarin and R-warfarin were similar when warfarin was administered alone and when co-administered with oral semaglutide.</li> <li>• The PK profiles of semaglutide and SNAC were as expected.</li> <li>• Overall, oral semaglutide was well tolerated in healthy subjects in the context of this trial when administered alone or when co-administered with lisinopril or with warfarin, and did not result in any unexpected safety concerns.</li> </ul> |
| <b>4145 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Metformin and digoxin</b><br>56 days (SS) | <p>Single-centre, open-label, multiple dose, one-sequence cross-over</p> <p><b>1° objective:</b> to investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady-state on the PK exposure of metformin and digoxin</p> | <p>Oral semaglutide 20 mg<br/>Metformin 850 mg<br/>Digoxin 500 µg</p>           | 32 healthy subjects (M and F)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral semaglutide at steady state increased the total steady state exposure of metformin, whereas the maximum exposure was unaffected<br/>– Based on the wide therapeutic index of metformin, the increased total steady state exposure of metformin was not considered clinically relevant</li> <li>• Oral semaglutide at steady state did not affect the total and maximum exposure of digoxin after a single dose administration</li> <li>• SNAC-alone did not affect the total and maximum exposure of metformin at steady state</li> <li>• SNAC-alone did not affect the total exposure of digoxin after a single dose administration, whereas the maximum exposure decreased</li> <li>• The pharmacokinetics of semaglutide and SNAC were as expected</li> <li>• Overall, oral semaglutide was safe and well tolerated in healthy subjects in the context of this trial when administered alone and when co-administered with metformin or with digoxin</li> </ul>                                                                                                  |
| <b>4249 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Oral contraception</b><br>58 days (SS)    | <p>Single-centre, open-label, multiple dose, one-sequence cross-over</p> <p><b>1° objective:</b> to investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady-state on the PK</p>                                   | <p>Oral semaglutide 14 mg<br/>ethylenestradiol /levonorgestrel 0.03/0.15 mg</p> | 25 healthy postmenopausal females | <ul style="list-style-type: none"> <li>• When given concomitantly with a combination oral contraceptive, oral semaglutide at steady state did not change the PK (AUC<sub>0–24h</sub> and C<sub>max</sub>) of ethylenestradiol (EE) and levonorgestrel (LN), indicating no impact on the contraceptive effect.</li> <li>• When given concomitantly with a combination oral contraceptive, SNAC alone did not change the PK (AUC<sub>0–24h</sub> and C<sub>max</sub>) of EE and LN, indicating no impact on the contraceptive effect.</li> <li>• All other secondary PK endpoints were similar across all three conditions of OC</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>             | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                                                                                              | Treatment <sup>b</sup>                                                | Exposed subjects              | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | exposure of ethylenestradiol and levonorgestrel                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                               | administration periods with OC administration (OC alone, OC+SNAC and OC+oral semaglutide).<br>• The AE and tolerability profile of oral semaglutide, when administered alone or when co-administered with a combination oral contraceptive in healthy post-menopausal women, were consistent with previous pharmacology trials in the clinical development programme and did not result in unexpected safety findings.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>4250 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Furosemide and rosuvastatin</b><br>47 days (SS) | Single-centre, open-label, multiple dose, one-sequence cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady-state on the PK exposure of furosemide and rosuvastatin                                                                                       | Oral semaglutide 14 mg<br>Furosemide 40 mg<br>Rosuvastatin 20 mg      | 41 healthy subjects (M and F) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• When a single-dose of furosemide was co-administered with:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– oral semaglutide (at steady-state): the total exposure (<math>AUC_{0-\infty}</math>) of furosemide was increased and the maximum concentration (<math>C_{max}</math>) was decreased</li> <li>– SNAC-alone (as single-dose): the <math>AUC_{0-\infty}</math> of furosemide was not affected but the maximum concentration (<math>C_{max}</math>) was slightly decreased</li> </ul> </li> <li>• When a single-dose of rosuvastatin was co-administered with:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– oral semaglutide (at steady-state): both the total exposure (<math>AUC_{0-\infty}</math>) and maximum concentration (<math>C_{max}</math>) of rosuvastatin were increased</li> <li>– SNAC-alone (as single-dose): the total exposure (<math>AUC_{0-\infty}</math>) and maximum concentration (<math>C_{max}</math>) rosuvastatin were not affected</li> </ul> </li> <li>• The altered exposure of furosemide and rosuvastatin, when co-administered with oral semaglutide was not caused by the SNAC component in the oral semaglutide but may be attributed to the GLP-1 component of oral semaglutide. These altered exposures of furosemide and rosuvastatin, when co-administered with oral semaglutide are not expected to be of clinical relevance.</li> <li>• The AE and tolerability profile of oral semaglutide, when administered alone or when co-administered with furosemide or rosuvastatin in this healthy population, were found to be consistent with previous trials in the clinical development programme and the safety tolerability profile of the GLP-1 RA class.</li> </ul> |
| <b>4279 (M 5.3.3.4)</b><br><b>Levothyroxine and placebo</b><br>100 days (SS)  | Single-centre, open-label, multiple dose, one-sequence cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to investigate the effect of oral semaglutide dosed at steady-state on the PK exposure of levothyroxine and to investigate if semaglutide PK is influenced by co-administration with multiple other tablets | Oral semaglutide 14 mg<br>Levothyroxine 600 µg<br>Placebo (5 tablets) | 45 healthy subjects (M and F) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• The pharmacokinetics of levothyroxine was influenced by co-administration of oral semaglutide at steady state:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>_{bc}AUC_{0-48h}</math> of total T4 was increased</li> <li>– <math>_{bc}C_{max}</math> of total T4 was not affected</li> </ul> </li> <li>• The observed changes in pharmacokinetics of levothyroxine when co-administered with oral semaglutide may be attributed to the GLP-1 component.</li> <li>• The pharmacokinetics of oral semaglutide at steady state was influenced by co-administration of multiple tablets:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>AUC_{0-24h}</math> was decreased</li> <li>– <math>C_{max}</math> was decreased</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup> | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                             | Treatment <sup>b</sup>                                           | Exposed subjects              | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4141 (M 5.3.3.4)<br>Omeprazole<br>10 days                         | Single-centre, randomised, open-label, multiple dose, parallel group<br><br><b>1° objective:</b> to investigate the effect of omeprazole on the PK of oral semaglutide                                                   | Oral semaglutide 10 mg<br>Omeprazole 40 mg                       | 54 healthy subjects (M and F) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thus, co-administration of oral semaglutide with other oral medications may reduce the absorption of oral semaglutide.</li> <li>• The pharmacokinetics of SNAC was influenced by co-administration of multiple tablets: <ul style="list-style-type: none"> <li>– AUC<sub>0-24h</sub> was statistically significantly decreased</li> <li>– C<sub>max</sub> was statistically significantly increased</li> </ul> </li> <li>• The AE and tolerability profile of oral semaglutide, when administered alone or when co-administered with levothyroxine in this healthy population, were found to be consistent with previous clinical pharmacology trials in the clinical development programme and did not show any unexpected safety findings.</li> </ul> <p>After 10 consecutive treatment days with once daily oral semaglutide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposure of semaglutide appeared to be slightly increased, though not statistically significant, when administered with omeprazole compared to semaglutide alone.</li> <li>• Exposure of SNAC appeared to be slightly increased, though not statistically significant, for total exposure while it was similar for maximum exposure when semaglutide was administered with omeprazole in comparison to semaglutide alone.</li> <li>• Oral semaglutide was well-tolerated when administered alone and in combination with omeprazole.</li> </ul> |
| 4394 (M 5.3.3.4)<br>Probenecid and<br>ciclosporine<br>SD/MD       | Single-centre, randomised, open-label, multiple dose, 3-period cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to investigate the effect of probenecid and ciclosporin on the PK of SNAC after administration of oral semaglutide | Oral semaglutide 3 mg<br>Probenecid 500 mg<br>Ciclosporin 600 mg | 21 healthy subjects (M and F) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposure (AUC and C<sub>max</sub>) of SNAC was within the pre-specified no-effect boundaries when either probenecid (index inhibitor of OAT1 and OAT3) or ciclosporin (index inhibitor of BCRP and inhibitor of MRP2) was administered with a single dose of oral semaglutide</li> <li>• Exposure (AUC and C<sub>max</sub>) of the β-oxidised SNAC metabolites (E494 and E506) were similar or only slightly increased when oral semaglutide was administered with either probenecid or ciclosporin as compared to when oral semaglutide was administered alone</li> <li>• Exposure (AUC and C<sub>max</sub>) of the glucuronidated SNAC metabolites (E1245, E1246 and E1247) was either similar or increased up to ~2.3 fold (effect of probenecid on AUC of E1245) when oral semaglutide was administered with either probenecid or ciclosporin as compared to when oral semaglutide was administered alone</li> <li>• Overall, oral semaglutide was safe and well tolerated in healthy subjects in the context of this trial when administered alone and when co-administered with probenecid or with ciclosporin</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>                                               | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                            | Treatment <sup>b</sup>                           | Exposed subjects                                                                                                                      | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trials investigating PD effects</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ozempic NDA 209637, Seq 001, Trial NN9535-3635 (M 5.3.4.2)</b><br><b>Beta-cell function</b><br>13 weeks (SS) | Single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, parallel group<br><br><b>1° objective:</b> to evaluate the effects of semaglutide in steady state on first and second phase insulin secretion in subjects with T2D              | s.c. semaglutide 0.5 and 1.0 mg<br>Placebo       | 75 subjects with T2D (treated with diet/exercise and/or metformin)<br><br>12 healthy subjects (M and F, not exposed to trial product) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insulin secretion in both the first and the second insulin secretion phase was increased in subjects with T2D treated with semaglutide as compared to placebo as measured by the IVGTT</li> <li>Semaglutide increased the maximal insulin secretory capacity as compared to placebo as measured by the arginine stimulation test</li> <li>Semaglutide reduced postprandial glucose and glucagon, and increased C-peptide as compared to placebo in the 24-hour profiles</li> <li>β-cell responsiveness was increased after treatment with semaglutide compared to placebo, and at end-of-treatment it closely resembled that of healthy subjects as measured by the graded glucose infusion test</li> <li>Semaglutide PK profiles were as expected</li> <li>No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| <b>Ozempic NDA 209637, Seq 001, Trial NN9535-3684 (M 5.3.4.2)</b><br><b>Hypoglycaemia</b><br>13 weeks (SS)      | Single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, two-period cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to investigate the effect of semaglutide compared with placebo on glucagon response during hypoglycaemia in subjects with T2D | s.c. semaglutide 1.0 mg<br>Placebo               | 38 subjects with T2D (treated with metformin) (M and F)                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>During hypoglycaemia, treatment with semaglutide compared with placebo in subjects with T2D: <ul style="list-style-type: none"> <li>– did not compromise the increase in glucagon level</li> <li>– trended to attenuate the increase in adrenaline, noradrenaline and cortisol levels, but did not change the increase in growth hormone level</li> <li>– did not compromise the plasma glucose dependent decrease in C-peptide level</li> <li>– resulted in a similar AUC<sub>GIR</sub>, indicating an overall comparable counter-regulation</li> <li>– lowered the overall hypoglycaemic symptoms score and hypoglycaemic awareness</li> <li>– resulted in a similar decrease in cognitive function</li> </ul> </li> <li>Treatment with semaglutide did not affect the ability to recover from hypoglycaemia compared with placebo treatment</li> <li>Semaglutide pharmacokinetics were as expected</li> <li>No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide</li> </ul> |
| <b>Ozempic NDA 209637, Seq 001, Trial NN9535-3685 (M 5.3.4.2)</b><br><b>Energy intake</b><br>13 weeks (SS)      | Single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, two-period cross-over<br><br><b>1° objective:</b> to compare the effect of semaglutide and placebo on ad libitum energy intake                                                  | s.c. semaglutide 0.25, 0.5 and 1.0 mg<br>Placebo | 30 subjects with obesity (M and F)                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ad libitum energy intake was lower for subjects when treated with semaglutide compared with placebo.</li> <li>Fasting and postprandial appetite sensations were lower for subjects when treated with semaglutide compared with placebo. Postprandial increments of the composite endpoint, overall appetite score, was however not significantly different between treatments.</li> <li>Control of eating and food cravings was overall improved for subjects when</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup>                                            | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                                                                                   | Treatment <sup>b</sup>                                             | Exposed subjects                      | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                    |                                       | <p>treated with semaglutide compared with placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relative preference for fat food items was lower and relative preference for sweet food items was higher for subjects when treated with semaglutide compared with placebo.</li> <li>• Overall gastric emptying was comparable between semaglutide and placebo. A delay during the first hour after meal intake was however observed for subjects when treated with semaglutide compared with placebo.</li> <li>• Fasting, as well as postprandial, glucose and lipid metabolism were improved for subjects when treated with semaglutide compared with placebo.</li> <li>• No new safety or tolerability issues were observed for semaglutide.</li> </ul>                                                                                                                             |
| <b>Special studies</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                    |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ozempic NDA 209637, Seq 001, Trial NN9535-3652 (M 5.3.4.1)</b><br><b>QTc Semaglutide</b><br>16 weeks (SS) | <p>Single-centre, randomised, double-blind, multiple-dose, parallel group trial with a nested cross-over trial design</p> <p><b>1° objective:</b> to confirm that treatment with semaglutide does not result in an unacceptable prolongation in cardiac repolarisation compared to placebo</p> | <p>S.c. semaglutide 0.5, 1.0, 1.5 mg, moxifloxacin and placebo</p> | <p>166 healthy subjects (M and F)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• This was a negative TQT/QTc trial; treatment with semaglutide did not result in an unacceptable prolongation in cardiac repolarisation compared to placebo</li> <li>• QT assay sensitivity was established; a prolongation in cardiac repolarisation was demonstrated after administration of moxifloxacin compared to placebo</li> <li>• Heart rate was increased on all dose levels of semaglutide compared to placebo</li> <li>• PR interval was prolonged on all dose levels of semaglutide compared to placebo</li> <li>• Changes in QTcI intervals seemed independent of semaglutide concentration</li> <li>• The increase in semaglutide exposure (AUCs and C<sub>max</sub>) with increasing dose was consistent with dose-proportionality</li> <li>• No new safety or tolerability findings were observed for semaglutide</li> </ul> |

| Trial ID (location)<br>Short description<br>Duration <sup>a</sup> | Trial design<br>1° objective                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Treatment <sup>b</sup>                | Exposed subjects             | Key results and conclusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4247 (M 5.3.4.1)<br>QTc SNAC<br>SD                                | Single-centre, randomised, partially double-blind, single-dose, sequential cohort                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SNAC 1.2, 2.4, and 3.6 g              | 36 healthy subjects (M only) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• This was a negative QT/QTc trial as dosing with SNAC did not result in an unacceptable prolongation of the QTcF interval</li> <li>• There was no exposure-response relationship between SNAC concentration and QTcF interval</li> <li>• There were no relevant differences between SNAC and placebo treatment in QTcP interval, heart rate, PR interval, QRS complex duration or uncorrected QT interval.</li> <li>• AUC<sub>0-12h,SNAC,SD</sub> increased with increasing dose of SNAC consistent with dose proportionality</li> </ul> |
|                                                                   | <p>1° objective of part A: to assess safety and tolerability of three different supra-therapeutic doses of SNAC</p> <hr/> <p>Single-centre, randomised, partially double-blind, single-dose, 4-period cross-over trial</p> <p>1° objective of part B: to confirm that SNAC does not cause an unacceptable prolongation of the QTc interval compared to placebo</p> | SNAC 3.6 g, moxifloxacin, and placebo | 48 healthy subjects (M only) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>max,SNAC,SD</sub> increased with increasing dose of SNAC, however less than dose proportionally</li> <li>• All 5 investigated SNAC metabolites had t<sub>max,SD</sub> within 5 hours of dosing with 3.6 g SNAC, with the geometric mean of t<sub>1/2,SD</sub> for the 5 metabolites ranging from 2.6-4.0 hours</li> <li>• No safety or tolerability concerns were identified after administration of SNAC</li> </ul>                                                                                                              |

<sup>a</sup> single dose or maximum planned duration of treatment with oral semaglutide; <sup>b</sup> does not include doses used in dose escalation; <sup>c</sup> 2 mg semaglutide with 300 mg SNAC, 5 mg semaglutide with 150 mg or 300 mg SNAC, 10 mg semaglutide with 300 or 600 mg SNAC, 15 mg semaglutide with 450 mg SNAC, 20 mg semaglutide with 600 mg SNAC and placebo with 150, 300, 450 or 600 mg SNAC; <sup>d</sup> pooled group including 36 subjects from part 1 of the trial.

CTE: complete tablet erosion; EE: ethinylestradiol; FHD: first human dose; GIR: glucose infusion rate; INR: international normalised ratio (a marker of the ability of the blood to coagulate); ITE: initial tablet erosion; IVGTT: intravenous glucose tolerance test; LN: levonorgestrel; OC: oral contraceptive; QTc: corrected QT interval; SD: single dose; SS: steady state.

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

2.7.2.5. 付録  
2. サルカプロザートナトリウムの  
薬物動態データの要約

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 .....                                            | 4   |
| 表目次 .....                                            | 4   |
| 略語一覧 .....                                           | 6   |
| 2.7.2.5.2.1 背景及び概観 .....                             | 7   |
| 2.7.2.5.2.1.1 背景 .....                               | 7   |
| 2.7.2.5.2.1.2 臨床薬理開発プログラムの概観 .....                   | 8   |
| 2.7.2.5.2.1.3 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概観 ..... | 10  |
| 2.7.2.5.2.1.4 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴 .....               | 13  |
| 2.7.2.5.2.2 個々の試験結果の要約 .....                         | 14  |
| 2.7.2.5.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....                   | 15  |
| 2.7.2.5.2.3.1 薬物動態 .....                             | 15  |
| 2.7.2.5.2.3.1.1 SNAC の薬物動態特性を検討した試験 .....            | 15  |
| 2.7.2.5.2.3.1.2 方法 .....                             | 15  |
| 2.7.2.5.2.3.1.2.1 バイオアナリシス .....                     | 15  |
| 2.7.2.5.2.3.1.2.2 薬物動態エンドポイントの算出方法 .....             | 16  |
| 2.7.2.5.2.3.1.2.3 薬物動態パラメータの統計解析 .....               | 17  |
| 2.7.2.5.2.3.1.3 吸収及び血漿中薬物濃度 .....                    | 17  |
| 2.7.2.5.2.3.1.3.1 概観 .....                           | 17  |
| 2.7.2.5.2.3.1.3.2 単回投与及び反復投与における SNAC の薬物動態 .....    | 17  |
| 2.7.2.5.2.3.1.3.3 変動 .....                           | 20  |
| 2.7.2.5.2.3.1.3.4 時間依存性の評価 .....                     | 20  |
| 2.7.2.5.2.3.1.3.5 用量比例性の評価 .....                     | 21  |
| 2.7.2.5.2.3.1.4 投与条件 .....                           | 22  |
| 2.7.2.5.2.3.1.4.1 概観 .....                           | 22  |
| 2.7.2.5.2.3.1.4.2 食事の影響 .....                        | 22  |
| 2.7.2.5.2.3.1.4.3 投与時の飲水量 .....                      | 25  |
| 2.7.2.5.2.3.1.4.4 他の経口薬との併用投与 .....                  | 25  |
| 2.7.2.5.2.3.1.5 分布 .....                             | 26  |
| 2.7.2.5.2.3.1.6 代謝及び消失 .....                         | 27  |
| 2.7.2.5.2.3.1.6.1 概観 .....                           | 27  |
| 2.7.2.5.2.3.1.6.2 代謝及び排泄 .....                       | 27  |

|                   |                               |    |
|-------------------|-------------------------------|----|
| 2.7.2.5.2.3.1.6.3 | 消失.....                       | 29 |
| 2.7.2.5.2.3.1.6.4 | SNAC の主要代謝物の薬物動態.....         | 30 |
| 2.7.2.5.2.3.1.7   | 内因性要因.....                    | 32 |
| 2.7.2.5.2.3.1.7.1 | 概観.....                       | 32 |
| 2.7.2.5.2.3.1.7.2 | 腎機能障害.....                    | 32 |
| 2.7.2.5.2.3.1.7.3 | 肝機能障害.....                    | 35 |
| 2.7.2.5.2.3.1.7.4 | 上部消化管疾患.....                  | 38 |
| 2.7.2.5.2.3.1.7.5 | 日本人及びコーカシアン被験者における曝露量.....    | 40 |
| 2.7.2.5.2.3.1.8   | 外因性要因.....                    | 41 |
| 2.7.2.5.2.3.1.8.1 | 概観.....                       | 41 |
| 2.7.2.5.2.3.1.8.2 | 薬物相互作用 - 相互作用薬としての SNAC.....  | 42 |
| 2.7.2.5.2.3.1.8.3 | 薬物相互作用 - 被相互作用薬としての SNAC..... | 44 |
| 2.7.2.5.2.4       | 特別な試験.....                    | 50 |
| 2.7.2.5.2.4.1     | QTc による心室再分極に及ぼす影響の評価.....    | 50 |
| 2.7.2.5.2.4.1.1   | QTc パラメータ.....                | 50 |
| 2.7.2.5.2.4.1.2   | QTc パラメータの統計解析.....           | 50 |
| 2.7.2.5.2.4.1.3   | QTc の結果.....                  | 50 |
| 参考文献              | .....                         | 54 |

## 図目次

|                                                                                       | ページ |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 図 2.7.2.5.2.1-1 SNAC を評価した臨床試験の概観 .....                                               | 9   |
| 図 2.7.2.5.2.3-1 2 型糖尿病患者における SNAC 曝露量 (4267 試験) .....                                 | 18  |
| 図 2.7.2.5.2.3-2 健康被験者及び 2 型糖尿病患者における SNAC 曝露量 (3991 試験) .....                         | 19  |
| 図 2.7.2.5.2.3-3 摂食状態での投与 - SNAC 曝露量 (4154 試験) .....                                   | 23  |
| 図 2.7.2.5.2.3-4 投与後の絶食時間: SNAC 曝露量 (3794 試験) .....                                    | 24  |
| 図 2.7.2.5.2.3-5 投与時の飲水量: SNAC 曝露量 (3957 試験) .....                                     | 25  |
| 図 2.7.2.5.2.3-6 プラセボ (5 錠) との同時投与: SNAC 曝露量 (4279 試験) .....                           | 26  |
| 図 2.7.2.5.2.3-7 SNAC の代謝経路 .....                                                      | 28  |
| 図 2.7.2.5.2.3-8 腎機能障害: SNAC 曝露量 (4079 試験) .....                                       | 33  |
| 図 2.7.2.5.2.3-9 肝機能障害: SNAC 曝露量 (4082 試験) .....                                       | 36  |
| 図 2.7.2.5.2.3-10 上部消化管疾患: SNAC 曝露量 (4267 試験) .....                                    | 39  |
| 図 2.7.2.5.2.3-11 日本人被験者とコーカシアン被験者: SNAC 曝露量 (4140 試験) .....                           | 41  |
| 図 2.7.2.5.2.3-12 シクロスポリン又はプロベネシドの併用及び非併用下における SNAC の濃度-時間プロファイル (4394 試験) .....       | 46  |
| 図 2.7.2.5.2.4-1 QTcF のベースラインからの変化-時間を一致させた治療間差 (SNAC-プラセボ) の推定値 (4247 試験、パート B) ..... | 51  |
| 図 2.7.2.5.2.4-2 QTcF の曝露量-反応関係 - ベースラインで調整後の時間を一致させた治療間差 (4247 試験、パート B) .....        | 52  |

## 表目次

|                                                                           | ページ |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.2.5.2.1-1 ヒト生体試料を用いた SNAC の <i>in vitro</i> 試験 .....                | 11  |
| 表 2.7.2.5.2.3-1 SNAC の薬物動態特性を検討した臨床薬理試験 .....                             | 15  |
| 表 2.7.2.5.2.3-2 SNAC 及び 5 つの主要代謝物の定量下限 .....                              | 16  |
| 表 2.7.2.5.2.3-3 単回及び反復投与後の SNAC の薬物動態パラメータ .....                          | 20  |
| 表 2.7.2.5.2.3-4 SNAC の累積率 .....                                           | 21  |
| 表 2.7.2.5.2.3-5 SNAC 1.2 g、2.4 g 及び 3.6 g を投与後の曝露量における用量間の比 (4247 試験) ... | 22  |
| 表 2.7.2.5.2.3-6 (ERP23 試験) .....                                          | 28  |
| 表 2.7.2.5.2.3-7 (ERP23 試験) .....                                          | 29  |

|                  |                                                                                       |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.2.5.2.3-8  | SNAC 300 mg の見かけのクリアランス .....                                                         | 30 |
| 表 2.7.2.5.2.3-9  | SNAC 及び SNAC の代謝物の $t_{1/2}$ (4247 試験、4079 試験、4082 試験及び 4394 試験) .....                | 31 |
| 表 2.7.2.5.2.3-10 | SNAC 及び SNAC の代謝物の $R_{acc}$ (4079 試験、4082 試験及び 3991 試験) .....                        | 31 |
| 表 2.7.2.5.2.3-11 | 腎機能障害：曝露量及び腎クリアランスのグループ間の比 - SNAC 及び主要代謝物 (4079 試験) .....                             | 34 |
| 表 2.7.2.5.2.3-12 | 腎機能障害： $R_{acc}$ - SNAC 及び主要代謝物 (4079 試験) .....                                       | 35 |
| 表 2.7.2.5.2.3-13 | 肝機能障害：曝露量及び腎クリアランスのグループ間の比 - SNAC 及び主要代謝物 (4082 試験) .....                             | 37 |
| 表 2.7.2.5.2.3-14 | 肝機能障害： $R_{acc}$ - SNAC 及び主要代謝物 (4082 試験) .....                                       | 38 |
| 表 2.7.2.5.2.3-15 | 上部消化管疾患：SNAC 曝露量のグループ間の比 (4267 試験) .....                                              | 39 |
| 表 2.7.2.5.2.3-16 | 薬物相互作用：SNAC の影響 - 被相互作用薬の曝露量における治療間の比 (4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験、4279 試験) ..... | 44 |
| 表 2.7.2.5.2.3-17 | 薬物相互作用：相互作用薬の選択理由 (4394 試験) .....                                                     | 45 |
| 表 2.7.2.5.2.3-18 | 薬物相互作用：シクロスポリン及びプロベネシドの影響 - SNAC 曝露量における治療間の比 (4394 試験) .....                         | 47 |
| 表 2.7.2.5.2.3-19 | 薬物相互作用：シクロスポリン及びプロベネシドの影響 - SNAC 代謝物の曝露量における治療間の比 (4394 試験) .....                     | 48 |
| 表 2.7.2.5.2.3-20 | 薬物相互作用：オメプラゾールの影響 - SNAC 曝露量における治療間の比 (4141 試験) .....                                 | 49 |



## 略語及び定義一覧

|                  |                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| ANCOVA           | analysis of covariance (共分散分析)                                                        |
| AUC              | area under the concentration-time curve (濃度－時間曲線下面積)                                  |
| BCRP             | breast cancer resistance protein (乳癌耐性タンパク質)                                          |
| CI               | confidence interval (信頼区間)                                                            |
| CL/F             | apparent total plasma clearance of drug (見かけの総クリアランス)                                 |
| CL <sub>R</sub>  | renal clearance (腎クリアランス)                                                             |
| C <sub>max</sub> | maximum concentration (最高血中濃度)                                                        |
| CV%              | coefficient of variation (変動係数%)                                                      |
| CYP              | cytochrome P450 (チクトロム P450)                                                          |
| EOT              | end-of-text                                                                           |
| ESRD             | end-stage renal disease (末期腎疾患)                                                       |
| fu               | fraction unbound (非結合型)                                                               |
| LC-MS/MS         | liquid chromatography with tandem mass spectrometry (液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析)            |
| MATE             | 多剤・毒性化合物排出タンパク質                                                                       |
| MRP              | multidrug resistance protein (多剤耐性関連タンパク質)                                            |
| MRT              | mean residence time (平均滞留時間)                                                          |
| OAT              | organic anion transporter (有機アニオントランスポーター)                                            |
| OATP             | organic anion transporter polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)                                |
| OCT              | organic cation transporter (有機カチオントランスポーター)                                           |
| P                | Peptide InnOvation for Early diabetes treatment, PIONEER (経口セマグルチド第 3a 相臨床試験プログラムの名称) |
| QTcF             | Fridericia heart rate corrected QT interval (Fridericia 法で補正した QT 間隔)                 |
| QTcP             | trial population-specific heart rate corrected QT interval (試験対象集団の心拍数で補正した QT 間隔)    |
| P-gp             | P-glycoprotein (P 糖タンパク質)                                                             |
| R <sub>acc</sub> | accumulation ratio (累積率)                                                              |
| SNAC             | sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (サルカプロザートナトリウム)                       |
| t <sub>1/2</sub> | terminal half-life (終末相の消失半減期)                                                        |
| t <sub>max</sub> | time to maximum observed concentration (最高血中濃度到達時間)                                   |
| T4               | thyroxine (チロキシン)                                                                     |
| UGT              | uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UDP グルクロン酸転移酵素)                         |

## 2.7.2.5.2.1 背景及び概観

### 2.7.2.5.2.1.1 背景

GLP-1 アナログのようなペプチド製剤を経口投与する際、消化管バリアによる吸収不良やタンパク質分解酵素による幅広い分解が吸収の妨げとなる。したがって、経口投与後に十分なバイオアベイラビリティを得るためには、SNAC（サルカプロザートナトリウム）のような吸収促進剤を添加する必要がある。

SNAC は経口セマグルチドの錠剤に用いられる新規の添加剤で、経口セマグルチドの開発プログラムの非臨床試験及び臨床試験において十分に評価した。SNAC は低分子の脂肪酸誘導体であり、セマグルチドの消化管上皮からの吸収を増加させる効果がある。一つの錠剤として製剤化すると、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。

低分子では通常、腸管吸収がみられるのに対し、セマグルチドは胃内で吸収され、吸収は錠剤表面の近接部位に限定して生じることが臨床試験及びイヌを用いた前臨床試験において確認された。このことから、SNAC を含有する製剤とする必要があることが明らかとなった。また SNAC は、局所的な pH 緩衝作用を通じて、本来であれば急速に起こるはずの酵素的分解からセマグルチドを保護する。食物は SNAC 及びセマグルチドを希釈するため、吸収促進及び酵素的分解からの保護を可能とするに足る濃度勾配の形成を妨げる。ヒト及びイヌの試験から、セマグルチド経口投与後の食事摂取により、セマグルチド曝露量が急速かつ時間依存性に減少することが示された。

SNAC は胃上皮の細胞膜に作用して、経細胞路を通じたセマグルチドの吸収を促進する。これと一致して、SNAC はモデル脂質膜に取り込まれ、これを流動化させることが観察されている。胃粘膜の細胞膜に対してこのような作用を及ぼすにも関わらず、SNAC は頂端表面におけるタイトジャンクション複合体に対しては影響を及ぼさない。さらに、SNAC の吸収促進作用は一過性、分子サイズ依存性、可逆的であり、作用発現には 1 つの錠剤に含める必要があった。このため、他の粒子の消化管吸収を増加させるリスクは低い (Module 2.4) <sup>1</sup>。

SNAC は新規添加剤であることから、経口セマグルチド開発プログラムの一環として、非臨床及び臨床における検討が十分に行われている。

市販予定の経口セマグルチドの錠剤は、セマグルチド含量を問わず 300 mg の SNAC を含有する。経口セマグルチドの臨床薬理プログラムでは、一定の用量範囲 (150 mg から 3.6 g) で SNAC の検討が行なわれた。経口セマグルチドに用いる SNAC が 300 mg である理由については [Module 2.7.1.3.1](#) を参照のこと。

### SNAC 曝露量の臨床的意義

結合及び機能に関する多様な *in vitro* 及び *in vivo* 試験による検討では、SNAC 又はその代謝物には臨床的に意味のある結合又は活性は確認されなかった (Module 2.6.2)。いくつかの臨床薬理試験におい

て、SNAC 及び SNAC の代謝物の曝露量を測定した。SNAC 及び代謝物の曝露量は、特定の内因性及び外因性要因を有する被験者で増加した。第 3a 相試験プログラムでは、これらの要因により曝露量が顕著に増加すると予測される被験者も対象に含めたが、これら試験において安全性の懸念は認められなかった。さらに、皮下注射セマグルチドと経口セマグルチドのそれぞれの第 3a 相試験の結果から、両者の安全性プロファイルに違いは認められず、SNAC が経口セマグルチドの安全性プロファイルに与える影響は小さいと考えられた。臨床薬理試験において、市販予定の経口セマグルチドの SNAC 含量の 12 倍量まで検討したところ、安全性に問題はなく、忍容性が良好であることが示された。以上から、経口セマグルチドを用いた治療により SNAC 及び SNAC の代謝物に曝露しても、懸念は生じないことが裏付けられた。したがって、SNAC 又は代謝物への曝露により観察された変化は、経口セマグルチドの対象患者において臨床的に意味のある影響はないと考えられるため、これら変化の意味についてのさらなる検討は行わない。

全般的に、SNAC の評価において、SNAC を含有する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認められなかった。

#### 2.7.2.5.2.1.2 臨床薬理開発プログラムの概観

本申請資料に含められる臨床試験の概要を[図 2.7.2.5.2.1-1](#)に示す。経口セマグルチド評価のために広範な臨床薬理プログラムを実施し、SNAC の薬物動態をこのプログラムの一環として評価した。

セマグルチドとともに 1 つの錠剤に含めた SNAC の薬物動態特性を明らかにするため、本書では経口セマグルチド (NN9924) 臨床薬理プログラムのデータを示す。SNAC を含有した経口 [REDACTED] の開発プログラム (ERP、[REDACTED] が実施) から得られた情報についても提示する。さらに、SNAC 濃度は第 3a 相試験である 4233 試験、4223 試験及び 4234 試験においても測定した。

**Phase 1/clinical pharmacology trials****Pharmacokinetics**

3691 – single ascending dose (FHD)  
 3692 – multiple ascending dose 1  
 3991 – multiple ascending dose 2<sup>a</sup>  
 4140 – Caucasian/Japanese  
 3794 – dosing conditions  
 4154 – food effect  
 3957 – pharmacoscintigraphy  
 NN9535-3789 – AME semaglutide<sup>b</sup>  
 ERP23 – AME SNAC<sup>c</sup>

**Pharmacodynamics**

NN9535-3685 – energy intake<sup>b</sup>  
 NN9535-3635 – beta-cell function<sup>b</sup>  
 NN9535-3684 – hypoglycaemia<sup>b</sup>

**Drug-drug interaction**

4065 – lisinopril and warfarin  
 4145 – metformin and digoxin  
 4249 – oral contraception  
 4250 – furosemide and rosuvastatin  
 4279 – levothyroxine and placebo

4141 – omeprazole

4394 – probenecid and cyclosporine<sup>a</sup>

**Special populations**

4079 – renal impairment<sup>a</sup>  
 4082 – hepatic impairment<sup>a</sup>  
 4267 – upper gastrointestinal disease

**Special studies**

NN9535-3652 – QTc semaglutide<sup>b</sup>  
 4247 – QTc SNAC<sup>a</sup>

**Phase 2 trial**

3790 – dose finding

**Phase 3a trials – PIONEER 1-10**

P1 4233 – monotherapy vs placebo  
 P2 4223 – vs empagliflozin  
 P3 4222 – long-term vs sitagliptin  
 P4 4224 – vs liraglutide and placebo  
 P5 4234 – renal impairment vs placebo

P6 4221 – CVOT vs placebo as add-on to standard-of-care  
 P7 4257 – flexible dose vs sitagliptin  
 P8 4280 – add-on to basal insulin vs placebo  
 P9 4281 – monotherapy vs liraglutide and placebo, Japan<sup>d</sup>  
 P10 4282 – add-on to OADs vs dulaglutide, Japan

Results from trials in grey will not be presented in this appendix as they do not include SNAC PK. SNAC concentration was measured in all clinical pharmacology trials except trial 3692 and trials from the NN9535 development programme. <sup>a</sup> includes PK of SNAC metabolites, <sup>b</sup> trials with s.c. semaglutide for T2D (Ozempic®), <sup>c</sup> [REDACTED] trial, <sup>d</sup> combined phase 2/3 trial.

AME: absorption, metabolism and excretion, CVOT: cardiovascular outcomes trial, FHD: first human dose, OAD: oral anti-diabetics, QTc: corrected QT interval.

図 2.7.2.5.2.1-1 SNAC を評価した臨床試験の概観

**試験の特定**

経口セマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN9924 と固有の 4 桁の番号にて特定する（例：NN9924-3691）。本書では臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する（例：3691 試験）。

SNAC を含有した経口 [REDACTED] の開発プログラムにおける臨床試験は、ERP23 試験とする。

各試験の治験総括報告書及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については Module 5 に示す。Module 5 に示す各試験の治験総括報告書及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の参照先は、それぞれ付録 2.7.2.5.1.2 及び付録 2.7.2.5.1.1 に示す。以降、Module 5 への治験総括報告書の参照は、「3991 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Section 9.1」のように記載する。

**SNAC 評価**

本書を通じて、経口セマグルチド錠について述べる場合の表記は「経口セマグルチド」とし、各分子について述べる場合には「セマグルチド」又は「SNAC」を用いる。

経口セマグルチドの開発プログラムには、SNACを検討する計 17 の臨床薬理試験（[図 2.7.2.5.2.1-1](#)）及びヒト生体試料を用いて行われた *in vitro* 試験（[2.7.2.5.2.1.3](#)）が含まれた。また、SNAC の評価の追加情報として、XXXXXXXXXX-SNAC 開発プログラム（ERP：SNAC を含有した経口XXXXXXXXXX）の 1 つの臨床薬理試験のデータを含めた。さらに、第 3a 相試験プログラムの 3 つの試験（4233 試験、4223 試験及び 4234 試験）で得られた薬物動態データについても評価する。

経口セマグルチド臨床薬理プログラムの目的のうち、SNAC に関連しているのは以下の評価であった：

- 2 型糖尿病患者及び健康被験者（[2.7.2.5.2.3.1.3.2](#)）ならびに日本人被験者（[2.7.2.5.2.3.1.7.5](#)）における SNAC の薬物動態特性
- SNAC の吸収に対する経口セマグルチドの様々な投与条件の影響（[2.7.2.5.2.3.1.4](#)）
- SNAC の代謝及び消失、ならびに SNAC の主要代謝物の薬物動態特性（[2.7.2.5.2.3.1.6](#)）
- SNAC の薬物動態に対する腎機能障害及び血液透析、肝機能障害、ならびに上部消化管疾患の影響と、SNAC の 5 つの主要代謝物の薬物動態に対する腎機能障害及び肝機能障害の影響（腎、肝及び上部消化管疾患のそれぞれに関して [2.7.2.5.2.3.1.7.2](#)、[2.7.2.5.2.3.1.7.3](#) 及び [2.7.2.5.2.3.1.7.4](#)）
- 併用する経口薬の薬物動態に対する SNAC の影響（[2.7.2.5.2.3.1.8.2](#)）
- SNAC の薬物動態に対する併用する経口薬の影響（[2.7.2.5.2.3.1.8.3](#)）

また、以下を確認することも目的としている：

- SNAC 投与時に許容できない QT 間隔延長がみられないこと（[2.7.2.5.2.4.1](#)）

XXXXXXXXXX-SNAC 開発プログラムにおける試験の目的のうち、SNAC に関連しているのは以下の評価である：

- SNAC の吸収、代謝及び排泄（[2.7.2.5.2.3.1.6](#)）

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

臨床薬理プログラムの一環として、*in vitro* 試験の包括的プログラムにおいて SNAC を評価した。このうち 13 の試験は *in vitro* ヒト生体試料試験であり、ヒト細胞、血漿又は尿検体を用いて実施した。これらの試験の概要を[表 2.7.2.5.2.1-1](#)に示す。主な結果及び結論を以下に要約する（Module 2.6.4 への参照先を含む）。

表 2.7.2.5.2.1-1 ヒト生体試料を用いた SNAC の *in vitro* 試験

| Type of study                             | Study no.                    |
|-------------------------------------------|------------------------------|
| Plasma protein binding                    | 993132, 8288420              |
| Blood-to-plasma concentration ratio       | 8361742                      |
| <i>In vitro</i> metabolism in hepatocytes | 991596, 993529               |
| <i>In vitro</i> UGT metabolism            | XT154037                     |
| Metabolite identification                 | 8288449                      |
| <i>In vitro</i> CYP and UGT inhibition    | XT125038, XT12A029, XT175053 |
| <i>In vitro</i> CYP induction             | XT123037                     |
| <i>In vitro</i> transporter inhibition    | XT128043, XT168009           |
| <i>In vitro</i> transporter substrate     | XT168030                     |

CYP: cytochrome P450; UGT: uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

## 分布

### 血漿タンパク結合 (993132、8288420)

SNAC はヒト血漿タンパク質と高く結合し、遊離型画分は 1.6～3.1% の範囲で、主にアルブミンに結合する。動物における遊離型画分は、ヒトよりもわずかに多い (Module 2.6.4.10)。

### 血液／血漿中濃度比 (8361742)

SNAC の血液／血漿中濃度比は約 0.6 (ヘマトクリット値として約 1) であり、SNAC はほとんどが血液の血漿成分中に存在しており、赤血球とはほとんど結合しないことを示唆している (Module 2.6.4.10)。

## 代謝

### 肝細胞における *in vitro* 代謝 (991596、993529)

ラット、アカゲザル及びヒト由来の初代培養肝細胞において、SNAC は連続的に β 酸化されて E494 と E506 が生成された。SNAC、E494 及び E506 それぞれのグルクロン酸抱合代謝物である E1245、E1246 及び E1247 も同定された (Module 2.6.4.10)。

### UGT による *in vitro* 代謝 (XT154037)

13 種類の遺伝子組換えヒト UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) を用いた *in vitro* 試験において、SNAC 及び β 酸化代謝物である E494 及び E506 の、グルクロン酸抱合代謝物への代謝反応に関与する



UGT が特定された。SNAC、E494 及び E506 はいずれも、3 種の UGT (UGT1A7、UGT1A8 及び UGT2B7) により高率にグルクロン酸抱合された (Module 2.6.4.10)。

#### 代謝物同定 (8288449)

3991 試験において 300 mg SNAC (SNAC-プラセボ錠) を連日反復投与 (10 週間) した被験者サブセットから採取した血漿検体を用いて、反復投与後に認められる可能性のある副次的な代謝物を同定した。この試験結果は Module 2.6.4.10 に示す。

#### 薬物相互作用に関する *in vitro* 試験

肝における主たる薬物代謝酵素のチトクロム P450 (CYP) 及び UGT、腸管における CYP3A4/5、ならびに薬物トランスポーターを評価する *in vitro* 試験の結果に基づくと、SNAC が臨床的に意味のある薬物相互作用を起こすことは予想されない。さらに、SNAC の代謝及び輸送系を検討する *in vitro* 試験から、SNAC が他の同時投与された薬物により薬物相互作用の被相互作用薬となる可能性は低いことが示唆された。

#### CYP 及び UGT の *in vitro* 阻害 (XT125038, XT12A029, XT175053)

SNAC 及びその主要代謝物 (E494、E506、E1245、E1246 及び E1247) は、主要な肝の CYP 酵素又は腸管の CYP3A4/5 に対する直接的、時間依存的もしくは代謝依存的な阻害作用を示さない。また、薬物のグルクロン酸抱合に関与する主要な肝 UGT に対し、直接的阻害作用を示さない (Module 2.6.4.10)。

#### CYP の *in vitro* 誘導 (XT123037)

ヒト由来の初代培養肝細胞における CYP 酵素活性及び mRNA 量の *in vitro* 評価により、SNAC が臨床的に意味のある濃度において、CYP 酵素を誘導しないことが示された (Module 2.6.4.10)。

#### トランスポーターの *in vitro* 阻害 (XT128043, XT168009)

P 糖タンパク質 (P-gp)、乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B (OATP1B) 1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、胆汁酸排泄ポンプ及び多剤耐性関連タンパク質 2 (MRP2) の各トランスポーターに対し、SNAC 及び 5 種類の主要代謝物が阻害作用を示す可能性を評価した。1 つの例外を除き、いずれの結果も、臨床的に意味のある濃度において SNAC によるトランスポーターの機能は阻害されないことが示された (Module 2.6.4.10)。SNAC は BCRP 活性を阻害し、50%阻害濃度は 145  $\mu$ M であり、経口セマグルチドの SNAC の用量が 300 mgであることを考慮すると、腸管内で SNAC が BCRP を阻害する可能性が示唆された。

### In vitro のトランスポーターの基質 (XT168030)

*In vitro* 試験では、SNAC が BCRP トランスポーターの基質であること、ならびに、SNAC の代謝物が BCRP、OAT1、OAT3 及び MRP2 トランスポーターのいずれか又は複数の基質であることが示された。SNAC とその代謝物はいずれも P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、多剤・毒性化合物排出タンパク質 (MATE) 1 又は MATE2-K トランスポーターの基質ではなかった (Module 2.6.4.10)。

#### 2.7.2.5.2.1.4 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴

臨床薬理プログラムは、経口セマグルチドの単回投与試験及び 100 日間までの投与を行う反復投与試験、ならびにセマグルチド非存在下での SNAC の検討 (セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤を投与) で構成された。逐次投与、1 群及び並行群、ならびにクロスオーバーの各デザインを含む数種類の試験デザインを用い、可能な場合には二重盲検法を適用した。詳細については [Module 2.7.2.1.4.1](#) を参照のこと。

SNAC には累積が認められなかったため、単回及び反復投与時の SNAC の薬物動態はまとめて示す。1 日 1 回の投与頻度と比較して SNAC の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は短い (～2 時間) ため、SNAC は次の投与前に完全に消失する。このため、単回投与後の SNAC の薬物動態は定常状態における SNAC の薬物動態と同じである。



#### 2.7.2.5.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の特徴及び結果についての簡単な説明をそれぞれ付録 2.7.2.5.1.2 及び付録 2.7.2.5.1.1 に示す。2 型糖尿病患者における SNAC の薬物動態データが得られた第 3a 相試験の詳細は、4233 試験、4223 試験及び 4234 試験の治験総括報告書 (Module 5) を参照のこと。

### 2.7.2.5.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.5.2.3.1 薬物動態

##### 2.7.2.5.2.3.1.1 SNAC の薬物動態特性を検討した試験

SNAC の薬物動態特性を検討した臨床薬理試験の概要を[表 2.7.2.5.2.3-1](#)に示す。3692 試験を除くすべての臨床薬理試験において SNAC の薬物動態を評価し、一部の試験において 5 つの主要代謝物の血漿中濃度を測定した。

表 2.7.2.5.2.3-1 SNAC の薬物動態特性を検討した臨床薬理試験

| Type of trial         | Trial ID                                                                                        | Reference                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Pharmacokinetics      | 4267, 4279 <sup>a</sup> , 4140 <sup>b</sup> , 3691 <sup>c</sup> , 3991, 4247 <sup>d</sup>       | <a href="#">2.7.2.5.2.3.1.3</a> |
| Dosing conditions     | 3794, 4154, 3957                                                                                | <a href="#">2.7.2.5.2.3.1.4</a> |
| Distribution          | —                                                                                               | <a href="#">2.7.2.5.2.3.1.5</a> |
| Metabolism            | ERP23, 3991                                                                                     | <a href="#">2.7.2.5.2.3.1.6</a> |
| Intrinsic factors     |                                                                                                 | <a href="#">2.7.2.5.2.3.1.7</a> |
| Japanese vs Caucasian | 4140                                                                                            |                                 |
| Renal function        | 4079                                                                                            |                                 |
| Hepatic function      | 4082                                                                                            |                                 |
| Upper GI disease      | 4267                                                                                            |                                 |
| Extrinsic factors     |                                                                                                 | <a href="#">2.7.2.5.2.3.1.8</a> |
| Drug-drug interaction | 4065 <sup>a</sup> , 4145 <sup>a</sup> , 4249, 4250, 4279 <sup>a</sup> , 4141, 4394 <sup>a</sup> |                                 |

<sup>a</sup> DDI trials that include SNAC PK from oral semaglutide period without concomitant medication; <sup>b</sup> trial conducted in Japanese and Caucasian subjects; <sup>c</sup> Oral semaglutide tablets made with different manufacturing process and contained synthetic semaglutide; <sup>d</sup> tablets in trial 4247 contained SNAC without semaglutide

3691 試験では他のすべての試験と異なる経口セマグルチド錠を使用したため、当該試験は本書に含めない。この錠剤は  セマグルチドを含有し、異なる製造工程により製造された。製剤及び開発プロセスの詳細については [Module 2.7.1.1.2](#) を参照のこと。

#### 2.7.2.5.2.3.1.2 方法

##### 2.7.2.5.2.3.1.2.1 バイオアナリシス

すべての臨床薬理試験において、血漿中の SNAC 及び SNAC 代謝物のバイオアナリシスは液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により実施した。定量下限の詳細については[表 2.7.2.5.2.3-2](#)を参照のこと。尿中の SNAC 及び SNAC 代謝物は、血漿検体と同様に LC-MS/MS 法により測定した。

表 2.7.2.5.2.3-2 SNAC 及び 5 つの主要代謝物の定量下限

|       | NN9924 trials          |                       | Trial ERP23                                                                        |                       |
|-------|------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|       | LLOQ in plasma (ng/mL) | LLOQ in urine (ng/mL) | LLOQ in plasma (ng/mL)                                                             | LLOQ in urine (ng/mL) |
| SNAC  | 5.0                    | 5.0                   |  |                       |
| E494  | 5.0                    | 5.0                   |                                                                                    |                       |
| E506  | 5.0                    | 5.0                   |                                                                                    |                       |
| E1245 | 5.0                    | 10.0                  |                                                                                    |                       |
| E1246 | 5.0                    | 30.0                  |                                                                                    |                       |
| E1247 | 5.0                    | 50.0                  |                                                                                    |                       |

SNAC 及び代謝物の測定に関する詳細を [Module 2.7.1.4.3](#) に示す。

薬物相互作用試験における経口薬のバイオアナリシスについては [Module 2.7.1.1.4.2.1](#)（被相互作用薬）及び [Module 2.7.1.1.4.2.2](#)（相互作用薬）を参照のこと。すべての測定法バリデーション報告書を [Module 5.3.1.4](#) に、また試験ごとのバイオアナリティカルレポートの一覧を [Module 2.7.1](#)、[付録 2.7.1.4.2](#) に示す。

#### 2.7.2.5.2.3.1.2.2 薬物動態エンドポイントの算出方法

SNAC 及び SNAC 代謝物の薬物動態評価のためのエンドポイントの算出方法を以下に示す。

セマグルチドの薬物動態評価に使用したエンドポイントは、 $AUC_{0-504h}$  及び  $R_{theor}$  を除き、SNAC 及び SNAC 代謝物の薬物動態評価にも使用した。このため、[Module 2.7.2.3.1.2.2](#) に記載したセマグルチドに適用した方法は、SNAC の薬物動態エンドポイントの算出にも適用される。なお、SNAC 及び SNAC 代謝物の  $t_{1/2}$  は、定量下限未満の観測値を区間打ち切りデータとして用いて推定した。また、SNAC の薬物動態評価を支持するデータとして、以下のエンドポイントを算出した。

**AUC** :  $AUC_{0-6h}$  及び  $AUC_{0-tz}$  は、観測された濃度及び実際の観測時点に基づいて、線形台形法を用いて算出した。

**CL/F** : 定常状態における見かけの総クリアランスは用量/ $AUC_{0-24h}$  として算出した。

**CL<sub>R</sub>** : 腎クリアランスは、採尿期間中（36 時間）における総排泄量を総 AUC で除して算出した。5 つの検体採取期間（0～4 時間、4～8 時間、8～16 時間、16～24 時間、24～36 時間）それぞれにおける排泄量は、対応する尿採取量 ( $V_{UR}$ ) と尿中濃度 ( $C_{UR}$ ) とを乗算した  $C_{UR} \times V_{UR}$  として算出した。総排泄量は、5 つの検体採取期間における排泄量の総和とした。

**V<sub>SS</sub>/F** : 定常状態における見かけの分布容積は CL/F\*平均滞留時間 (MRT) として算出した。

**R<sub>acc</sub>** : 初回投与から定常状態までの累積率は、定常状態における最終投与後の  $AUC_{0-24h,SS}$  を初回投与後の  $AUC_{0-24h}$  で除して算出した。

### 2.7.2.5.2.3.1.2.3 薬物動態パラメータの統計解析

本書に含めた薬物動態エンドポイントの解析に使用した統計解析法の要約を以下に示す。個々の試験で実施された解析の詳細及び追加解析の説明については、Module 5 の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

全般的に、SNAC の薬物動態エンドポイントの解析は、対応するセマグルチドの薬物動態エンドポイントと同様の方法で実施した。これら統計解析の説明については [Module 2.7.2.3.1.2.3](#) を参照のこと。

4394 試験は、プロベネシド又はシクロスポリンが SNAC の薬物動態に及ぼす潜在的影響を検討した薬物相互作用試験であり、無作為割り付け、3 投与順序、3 期クロスオーバー試験としてデザインされた。統計モデルは、対数変換後のエンドポイント [ $AUC_{0-t_z}$  又は最高血中濃度 ( $C_{max}$ )] を従属変数とし、被験者、投与期 (3 水準) 及び治療 (2 水準) を因子とした線形正規モデルであった。個々の検討において各モデルに含まれた 2 水準の治療は、経口セマグルチド単独投与と、経口セマグルチドと相互作用薬 (プロベネシド又はシクロスポリンのいずれか) との併用投与であった。この薬物相互作用試験において、SNAC に対する「影響なし」 (no effect) の範囲として 0.50~2.00 を事前に規定した。

SNAC の  $AUC_{0-12h}$  及び  $C_{max}$  の用量比例性は、逐次コホートデザインを用いた 4247 試験パート A において検討した。各エンドポイントを対数変換し、SNAC 用量を連続変数の共変量とした線形正規モデルを用いて解析した。

### 2.7.2.5.2.3.1.3 吸収及び血漿中薬物濃度

#### 2.7.2.5.2.3.1.3.1 概観

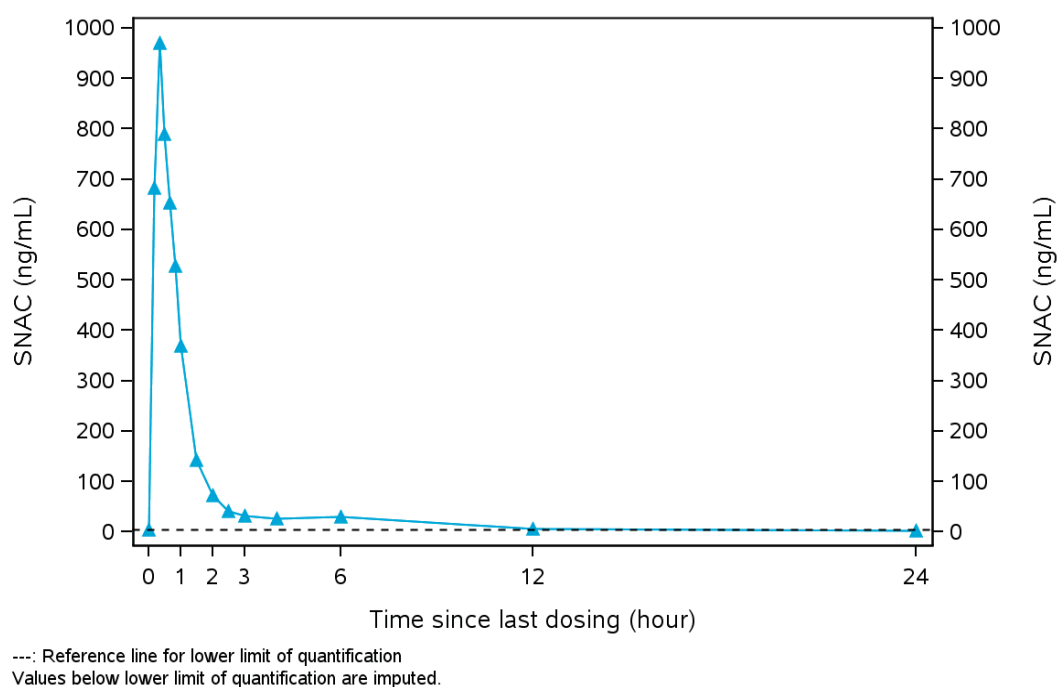
SNAC の薬物動態特性は、3991 試験、4279 試験、4267 試験、4079 試験、4082 試験及び 4140 試験のデータに基づき、セマグルチドと共に検討した。経口セマグルチドはすべて 300 mg の SNAC を含有していた。さらに、4247 試験においてセマグルチド非存在下 (セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤) で、1.2、2.4 及び 3.6 g の SNAC について検討した。

全試験を通じ、SNAC は速やかに吸収及び排泄された。経口セマグルチドの 1 日 1 回反復投与後に SNAC の累積は認められず、SNAC の薬物動態は単回投与後と反復投与後で同様であった。さらに、SNAC の薬物動態は健康被験者と 2 型糖尿病患者との間で同様であった。4267 試験において、2 型糖尿病患者に経口セマグルチドを 10 日間投与した後の SNAC の  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均は 1074 ng\*h/mL、 $C_{max}$  の幾何平均は 1092 ng/mL であり、最高血中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) の中央値は 0.3 時間であった。

#### 2.7.2.5.2.3.1.3.2 単回投与及び反復投与における SNAC の薬物動態

SNAC の薬物動態は、健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与及び反復投与を含む複数の臨床薬理試験において検討した。

4267 試験では、推奨する投与条件に従い (Module 2.7.2.3.5.1)、2 型糖尿病患者に経口セマグルチドを 10 日間投与後に、SNAC の薬物動態を検討した。当該試験で得られた SNAC 300 mg の薬物動態プロファイル (24 時間) を図 2.7.2.5.2.3-1 に示す。

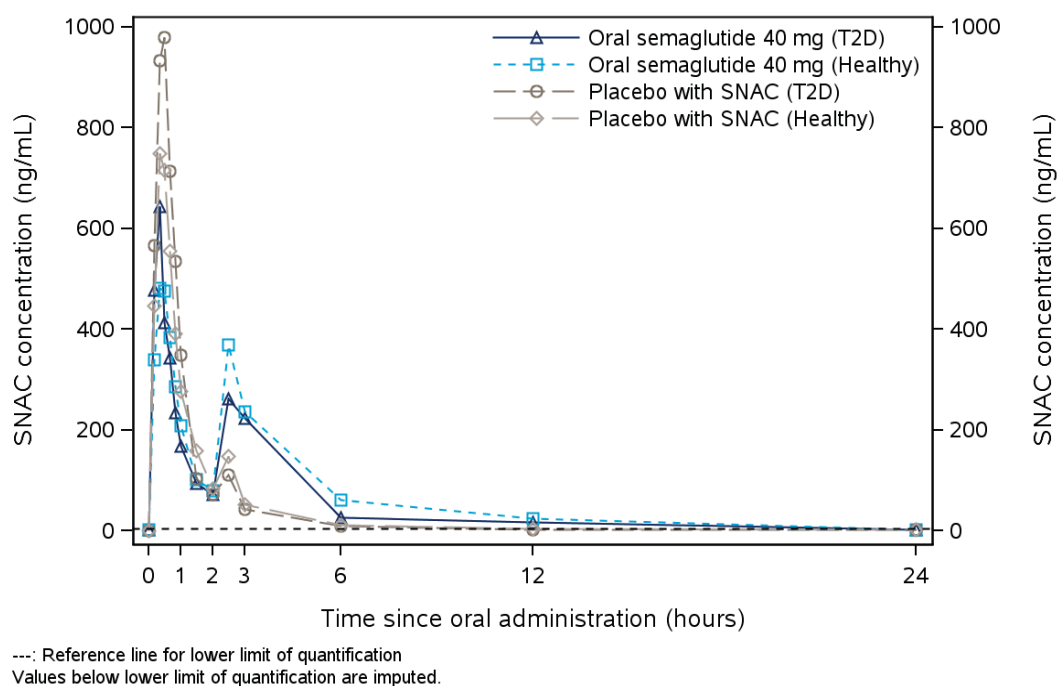


Subjects with T2D (both subjects with and without upper GI disease). Oral semaglutide 3 mg for 5 days followed by oral semaglutide 7 mg for 5 days. Arithmetic mean plot after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.5.2.3-1 2 型糖尿病患者における SNAC 曝露量 (4267 試験)

SNAC は速やかに吸収及び排泄され、SNAC の血漿中濃度は 6 時間後に定量下限に近づいた。4267 試験における SNAC の薬物動態パラメータは、他の試験の結果と同様であった (表 2.7.2.5.2.3-3)。

3991 試験では、健康被験者及び 2 型糖尿病患者における 10 週間投与後の SNAC 曝露量を検討した。投与の最後の 3 日間において、健康被験者と 2 型糖尿病患者における SNAC の曝露量は同様であった (図 2.7.2.5.2.3-2 及び表 2.7.2.5.2.3-3 参照)。なお、経口セマグルチドを投与された被験者と比較して、SNAC を含有したプラセボ (セマグルチドを含有しない錠剤) を投与された被験者で SNAC 曝露量がわずかに大きかった。



Healthy subjects and subjects with T2D. Oral semaglutide 40 mg at steady state or placebo with SNAC. Arithmetic mean profiles, averaged over last 3 days of treatment.

図 2.7.2.5.2.3-2 健康被験者及び 2 型糖尿病患者における SNAC 曝露量 (3991 試験)

2 番目のピークが認められるのは、最初の食事（投与 2 時間後）の直後である（[図 2.7.2.5.2.3-2](#)）。SNAC 曝露量に対する食事の影響の詳細については [2.7.2.5.2.3.1.4.2](#) を参照のこと。

SNAC の薬物動態を検討した全試験を通じて、曝露量は同様であった（[表 2.7.2.5.2.3-3](#)）。単回投与後（1 日目）と反復投与後の血漿中 SNAC 濃度に明らかな差は認められなかった。これは SNAC の  $t_{1/2}$  が短い（～2 時間、[表 2.7.2.5.2.3-9](#) 参照）ことと一致していた。

経口セマグルチドはいずれも 300 mg の SNAC を含有しており、その曝露量はセマグルチドの含有量にかかわらず同様であった。なお、4247 試験では、セマグルチド非存在下における 3.6 g までの SNAC の単回投与を検討した。

[表 2.7.2.5.2.3-3](#) に示す薬物動態試験の対象被験者はほとんどが健康被験者であったが、3991 試験及び 4267 試験では 2 型糖尿病患者も含まれた。[表 2.7.2.5.2.3-3](#) のほとんどの試験において、同様の投与条件が用いられた。投与条件が SNAC 曝露量に及ぼす影響の詳細については [2.7.2.5.2.3.1.4](#) を参照のこと。4140 試験の対象被験者は日本人及びコーカシアン健康被験者であった。日本人及びコーカシアン被験者における SNAC の薬物動態の比較結果は [2.7.2.5.2.3.1.7.5](#) に示す。

表 2.7.2.5.2.3-3 単回及び反復投与後の SNAC の薬物動態パラメータ

| Trial ID                    | Water (mL) | Post-dose fasting (min) | Dose (sema/SNAC [mg])            | N  | AUC <sub>0-24h</sub> (ng*h/mL) |        | C <sub>max</sub> (ng/mL) |         | t <sub>max</sub> (h) |            |
|-----------------------------|------------|-------------------------|----------------------------------|----|--------------------------------|--------|--------------------------|---------|----------------------|------------|
|                             |            |                         |                                  |    | Geo mean                       | (CV%)  | Geo mean                 | (CV%)   | median               | (min-max)  |
| 3991                        | 50         | 120                     | 20/300, day 70 <sup>a</sup>      | 15 | 1383                           | (32.8) | 658                      | (86.1)  | 0.5                  | (0.2-2.5)  |
|                             |            |                         | 40/300, day 70 <sup>a</sup>      | 25 | 1636                           | (54.1) | 607                      | (79.0)  | 0.5                  | (0.2-6.0)  |
|                             |            |                         | 40/300, T2D, day 70 <sup>a</sup> | 8  | 1206                           | (53.7) | 579                      | (191.3) | 1.4                  | (0.2-3.0)  |
| 4279 <sup>b</sup>           | 120        | 30                      | 14/300, day 48                   | 43 | 1316                           | (31.4) | 1078                     | (72.6)  | 0.7                  | (0.2-12.0) |
| 4267 <sup>c</sup>           | 120        | 30                      | 7/300, T2D, day 10               | 53 | 1074                           | (29.0) | 1092                     | (77.4)  | 0.3                  | (0.2-1.0)  |
| 4079 <sup>d</sup>           | 120        | 30                      | 5/300, day 1                     | 24 | 1020                           | (38.0) | 1095                     | (44.0)  | 0.8                  | (0.2-1.0)  |
|                             |            |                         | 10/300, day 10                   | 24 | 1029                           | (29.2) | 971                      | (89.4)  | 0.8                  | (0.3-3.0)  |
| 4082 <sup>e</sup>           | 120        | 30                      | 5/300, day 1                     | 24 | 953                            | (31.0) | 1419                     | (43.5)  | 0.3                  | (0.2-0.8)  |
|                             |            |                         | 10/300, day 10                   | 22 | 1088                           | (28.0) | 1309                     | (53.0)  | 0.5                  | (0.3-1.5)  |
| 4140                        | 120        | 30                      | 5/300, J, day 1                  | 18 | 1023                           | (21.1) | 1364                     | (59.9)  | 0.3                  | (0.2-0.7)  |
|                             |            |                         | 10/300, J, day 35                | 17 | 1246                           | (26.2) | 1475                     | (58.1)  | 0.3                  | (0.2-0.7)  |
|                             |            |                         | 20/300, J, day 63                | 17 | 1180                           | (24.5) | 987                      | (64.3)  | 0.5                  | (0.2-0.8)  |
|                             |            |                         | 40/300, J, day 91 <sup>a</sup>   | 17 | 1340                           | (27.6) | 1083                     | (100.5) | 0.7                  | (0.3-3.0)  |
|                             |            |                         | 5/300, C, day 1                  | 18 | 1134                           | (20.9) | 1246                     | (51.2)  | 0.3                  | (0.2-0.8)  |
|                             |            |                         | 10/300, C, day 35                | 17 | 1476                           | (25.4) | 1643                     | (55.0)  | 0.7                  | (0.2-1.5)  |
|                             |            |                         | 20/300, C, day 63                | 17 | 1463                           | (22.2) | 1683                     | (48.7)  | 0.7                  | (0.2-1.0)  |
|                             |            |                         | 40/300, C, day 91 <sup>a</sup>   | 16 | 1524                           | (27.1) | 1591                     | (58.8)  | 0.7                  | (0.2-0.8)  |
|                             |            |                         |                                  |    |                                |        |                          |         |                      |            |
| 4247 <sup>f</sup><br>part A | 240        | 240                     | 0/1200, SD                       | 10 | 4003                           | (24.0) | 3515                     | (51.0)  | 0.4                  | (0.3-2.2)  |
|                             |            |                         | 0/2400, SD                       | 10 | 7955                           | (27.0) | 4467                     | (66.0)  | 0.6                  | (0.3-2.5)  |
|                             |            |                         | 0/3600, SD                       | 10 | 13364                          | (36.0) | 6615                     | (62.0)  | 1.5                  | (0.2-2.0)  |
| part B                      | 240        | 240                     | 0/3600, SD                       | 46 | 14440                          | (37.0) | 10060                    | (75.0)  | 0.6                  | (0.2-1.5)  |

Trials displayed include all clinical pharmacology trials with oral semaglutide steady state without potential DDIs, trials including subjects with T2D, multiple dose trials that also include PK assessment on day 1, and trial 4247 (doses above 300 mg); In this table, the first day of dosing was defined as day 1 (in the CTR for trial 3991, this was presented as day 0). <sup>a</sup> SNAC PK was measured on the last three treatment days (days 68, 69 and 70 in trial 3991 and days 89, 90 and 91 in trial 4140), only data from the last day is shown; <sup>b</sup> PK data presented for the period where oral semaglutide was administered without potential DDI; <sup>c</sup> all subjects; <sup>d</sup> subjects with normal renal function; <sup>e</sup> subjects with normal hepatic function; <sup>f</sup> Trial 4247 had PK sampling for 12 hours, AUC<sub>0-12h</sub> is presented

C: Caucasian subjects, Geo mean: geometric mean; J: Japanese subjects; N: number of subjects contributing to the analysis; SD: single dose.

臨床薬理試験に加えて、第 3a 相試験である 4233 試験、4223 試験及び 4234 試験においても SNAC 濃度を測定した。SNAC 濃度は臨床薬理試験でみられた濃度範囲内であった。第 3a 相試験における SNAC 及び乳酸アシドーシスの詳細については [Module 2.7.4.2.2.11](#) を参照のこと。

### 2.7.2.5.2.3.1.3.3 変動

臨床薬理試験において単回及び反復投与後に SNAC 曝露量の変動を評価した。変動係数 (CV%) は、AUC<sub>0-24h</sub> が 21~54%、C<sub>max</sub> が 44~191%であった ([表 2.7.2.5.2.3-3](#))。

### 2.7.2.5.2.3.1.3.4 時間依存性の評価

健康被験者及び 2 型糖尿病患者において、単回投与後と比較して定常状態における SNAC の累積は認められなかった。反復投与後 (10~91 日) に、初回投与時と比較した累積率 (R<sub>acc</sub>) を評価した ([表 2.7.2.5.2.3-4](#))。



表 2.7.2.5.2.3-4 SNAC の累積率

| Trial ID          | Dose <sup>a</sup><br>(sema/SNAC [mg]) | Treatment day | N  | R <sub>acc</sub> |        |
|-------------------|---------------------------------------|---------------|----|------------------|--------|
|                   |                                       |               |    | Geometric mean   | (CV%)  |
| 3991              | 20/300                                | 70            | 15 | 1.15             | (39.9) |
|                   | 40/300                                |               | 25 | 1.18             | (53.5) |
|                   | 0/300                                 |               | 17 | 0.95             | (22.1) |
|                   | 40/300, T2D                           |               | 8  | 1.15             | (71.8) |
|                   | 0/300, T2D                            |               | 6  | 0.90             | (18.5) |
|                   |                                       |               |    |                  |        |
| 4140              | 40/300, C                             | 91            | 16 | 1.37             | (19.0) |
|                   | 40/300, J                             |               | 17 | 1.27             | (22.5) |
| 3794 <sup>b</sup> | 10/300                                | 10            | 19 | 1.21             | (39.0) |
| 4079 <sup>c</sup> | 10/300                                | 10            | 24 | 1.01             | (38.8) |
| 4082 <sup>d</sup> | 10/300                                | 10            | 22 | 1.15             | (21.7) |

In this table, the first day of dosing was defined as day 1 (in the CTR for trial 3991, this was presented as day 0).

<sup>a</sup> in all multiple dose trials except trial 3794, the dose of oral semaglutide was gradually escalated, the final dose is shown in this table; <sup>b</sup> Only results from the group following the proposed dosing conditions presented; <sup>c</sup> subjects with normal renal function; <sup>d</sup> subjects with normal hepatic function.

C: Caucasian subjects; J: Japanese subjects; N: number of subjects contributing to the analysis.

#### 2.7.2.5.2.3.1.3.5 用量比例性の評価

市販予定の経口セマグルチドの SNAC の含有量はいずれも 300 mg であるため、臨床用量における用量比例性の評価は実施しなかった。

4247 試験において 1.2、2.4 及び 3.6 g の用量の SNAC（セマグルチド非存在下）に関して用量比例性を検討した。AUC<sub>0-12h</sub> は用量に比例して増加したが、C<sub>max</sub> の増加は用量比例性を下回る増加であった。用量を 2 倍にしたときの曝露量の増加 (2<sup>β</sup>) の推定値は以下のとおりであった：

- AUC<sub>0-12h</sub> : 2.12 (95%信頼区間 : 1.80; 2.50)
- C<sub>max</sub> : 1.46 (95%信頼区間 : 1.07; 2.00)

用量間の比を表 2.7.2.5.2.3-5 に示す。用量比例性の詳細については 4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Table 11-2 を参照のこと。



表 2.7.2.5.2.3-5 SNAC 1.2 g、2.4 g 及び 3.6 g を投与後の曝露量における用量間の比 (4247 試験)

|                      | N       | Estimate | 95% CI         | p-value |
|----------------------|---------|----------|----------------|---------|
| AUC, 0-12h (ng*h/mL) |         |          |                |         |
| Treatment ratio      |         |          |                |         |
| 2.4 g / 1.2 g        | 10 / 10 | 1.99     | [ 1.52 ; 2.59] | <.0001  |
| 3.6 g / 2.4 g        | 10 / 10 | 1.68     | [ 1.29 ; 2.19] | 0.0004  |
| Cmax (ng/mL)         |         |          |                |         |
| Treatment ratio      |         |          |                |         |
| 2.4 g / 1.2 g        | 10 / 10 | 1.27     | [ 0.77 ; 2.11] | 0.3406  |
| 3.6 g / 2.4 g        | 10 / 10 | 1.48     | [ 0.89 ; 2.46] | 0.1238  |

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

The endpoints are analysed using an analysis of variance (ANOVA) model with the log-transformed endpoint as dependent variable and treatment as fixed factor. The mean difference in log-transformed endpoints between two treatments is estimated and back-transformed to original scale and presented as a ratio.

#### 2.7.2.5.2.3.1.4 投与条件

##### 2.7.2.5.2.3.1.4.1 概観

経口セマグルチド投与後の SNAC の曝露量に対する投与条件の影響を、4154 試験、3794 試験、3957 試験及び 4279 試験において検討した。検討した投与条件には、食物（投与前 30 分、投与後 15、30、60 又は 120 分）、投与時の飲水量（50、120 又は 240 mL）及び経口セマグルチドを 5 つの経口プラセボ錠と同時投与した場合の SNAC 曝露量に対する影響が含まれた。

SNAC の吸収を増加させる投与条件はセマグルチドの曝露量を減少させると考えられた。投与と食事のタイミングが SNAC の曝露量に与える影響は、セマグルチドの曝露量に与える影響よりも小さかった。投与時の飲水量が増えると（120 mL 超）SNAC の曝露量は増加した。

食前食後の投与の SNAC の曝露量に対する影響は、セマグルチドの曝露量に対する影響よりも小さいと考えられた。経口セマグルチド投与時の飲水量が 50 又は 120 mL の場合には SNAC の曝露量は同様であり、240 mL の場合には増加すると考えられた。経口セマグルチドと他の経口薬を同時投与すると、SNAC 曝露量に変化が認められた（AUC<sub>0-24h</sub> が 8%減少、C<sub>max</sub> が 29%増加）。推奨する経口セマグルチドの投与条件は、SNAC ではなくセマグルチドの曝露量を最適化するために選択された条件である (Module 2.7.2.3.5.1)。

##### 2.7.2.5.2.3.1.4.2 食事の影響

##### 摂食状態での投与

4154 試験では、米国食品医薬品局<sup>2</sup>及び欧州医薬品庁<sup>3</sup>のガイドラインに従い、摂食及び絶食状態での経口セマグルチド投与後の SNAC 曝露量を検討した。この試験では摂食状態群、絶食状態群及び対照

群を設定した。3 群すべてにおいて経口セマグルチドを 10 日間投与した。これら投与群に対する投与条件は以下のとおり：

摂食状態群：

- 一晩絶食
- 投与 30 分前に高脂肪高カロリー食を摂取
- 投与時の飲水量は 240 mL
- 投与後 4 時間絶食

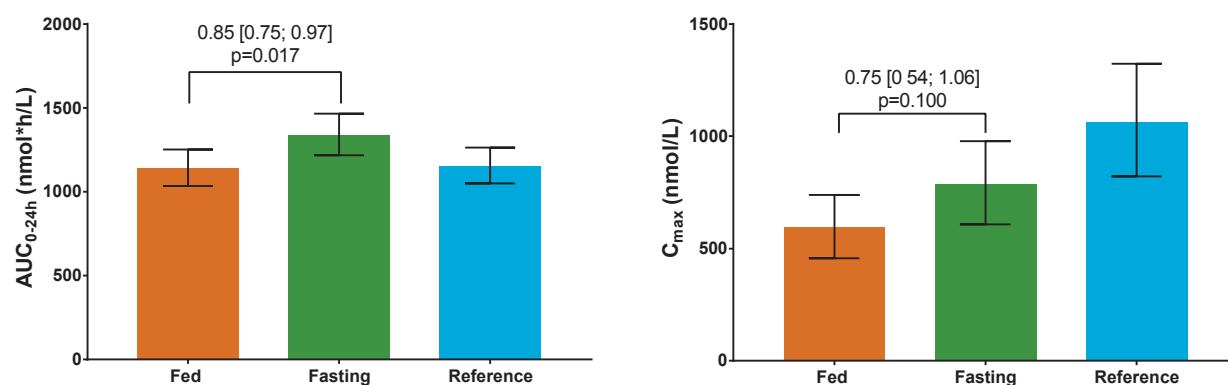
絶食状態群：

- 一晩絶食
- 投与前は絶食
- 投与時の飲水量は 240 mL
- 投与後 4 時間絶食

対照群（推奨される投与条件に従う）：

- 一晩絶食
- 投与前は絶食
- 投与時の飲水量は 120 mL
- 投与後 30 分間絶食

SNAC 曝露量について、絶食状態群の被験者と比較すると、摂食状態群の  $AUC_{0-24h}$  は有意に小さく（15%小さい）、 $C_{max}$  には統計的な有意差は認められなかった（[図 2.7.2.5.2.3-3](#)）。



Healthy subjects. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Mean estimates and 95% CIs are shown for each bar. 'Fasting' group was used as reference for the comparison (estimated ratio with 95% CI).

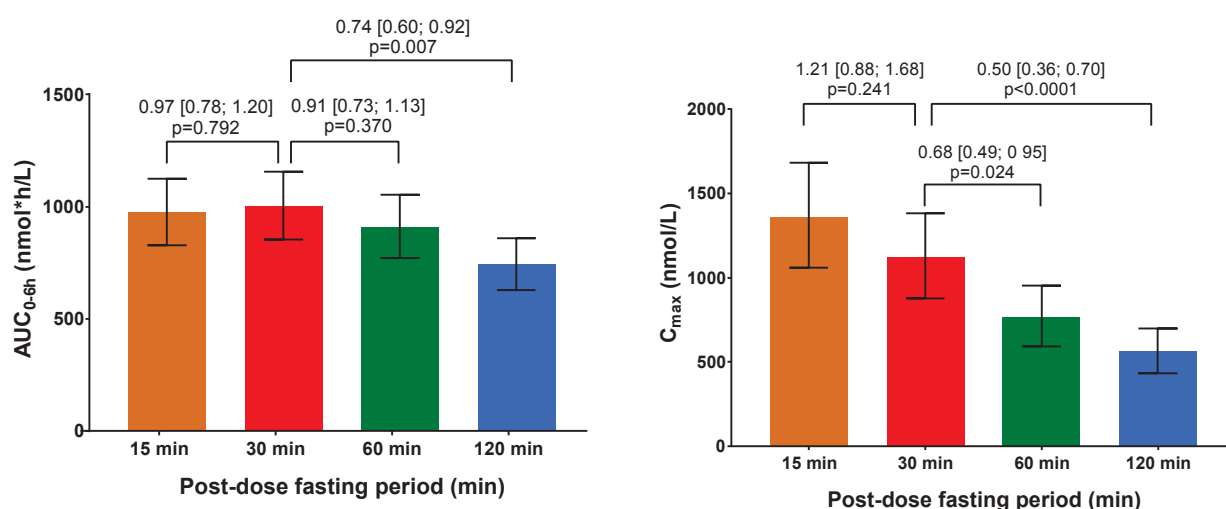
図 2.7.2.5.2.3-3 摂食状態での投与 - SNAC 曝露量（4154 試験）

対照群における飲水量（120 mL）は、摂食状態群及び絶食状態群（240 mL）と比較して少なかった。摂食状態群及び絶食状態群の飲水量が多いことから、これらの群における SNAC 曝露量は対照群より大きくなると予測されるため（2.7.2.5.2.3.1.4.3）、対照群との比較結果を解釈する際には注意が必要である。すべての群間における治療間の比の推定値については、4154 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-3 を参照のこと。

### 投与後の絶食時間

3794 試験では、経口セマグルチドを 50 又は 120 mL の水と服用し、投与後 15、30、60 又は 120 分間絶食という投与条件を用いて経口セマグルチドを 10 日間投与した後の SNAC の薬物動態を比較した。

SNAC 曝露量（ $AUC_{0-6h}$  及び  $C_{max}$ ）は投与から最初の食事までの時間が長くなるにつれて小さくなった（図 2.7.2.5.2.3-4）。SNAC 曝露量については、投与時の飲水量と投与後絶食時間との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった。また、2 つの投与時の飲水量（50 及び 120 mL）間では統計的な有意差は認められなかった。このため、事後解析を実施し、飲水量に関わらない曝露量に対する投与後絶食時間の影響を評価した。計画された解析の結果は 3794 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Section 11.1 を参照のこと。



Healthy subjects. Oral semaglutide 10 mg for 10 days. Least square mean estimates and 95% CIs are shown for each bar. 30 minutes was used as reference for all comparisons (estimated ratio with 95% CI).

There was no interaction between fasting period and the volume of water (50 ml vs 120 ml) for  $AUC_{0-6h}$  ( $p=0.609$ ) or  $C_{max}$  ( $p=0.732$ ), and the main effect of water was not statistically significant for  $AUC_{0-6h}$  ( $p=0.396$ ) or  $C_{max}$  ( $p=0.848$ ). Therefore, the interaction between volume of water and post-dose fasting time, as well as the volume of water is not included in the presentation.

図 2.7.2.5.2.3-4 投与後の絶食時間：SNAC 曝露量（3794 試験）

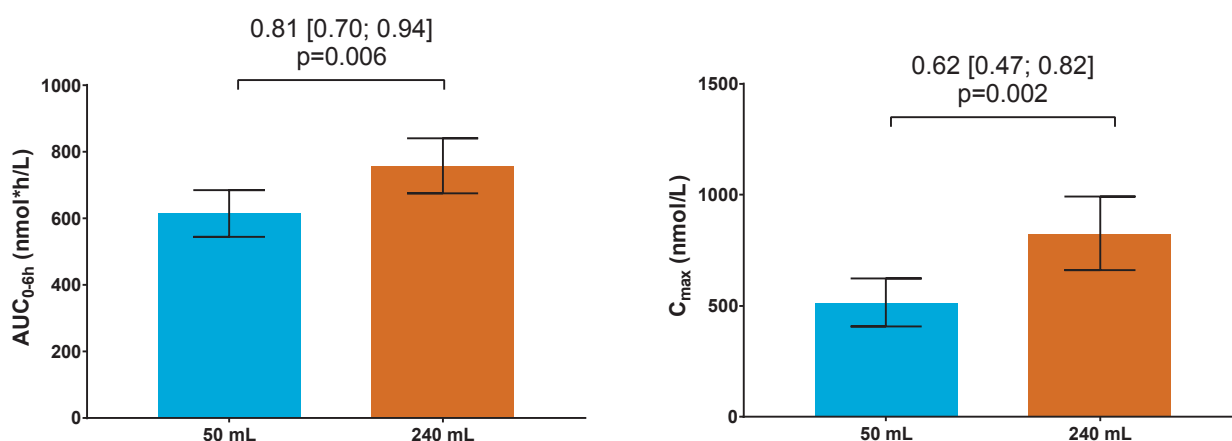
SNAC の曝露量は、投与から食事までの時間が長いほど小さくなると考えられた。この結果は、セマグルチドの曝露量に対する影響とは対照的であり、セマグルチドの曝露量は投与から食事までの時間が長いほど大きくなった (Module 2.7.2.3.1.4.2)。

#### 2.7.2.5.2.3.1.4.3 投与時の飲水量

異なる量の水と経口セマグルチドを服用後の SNAC 曝露量は、3794 試験では 10 日間投与後に、また 3957 試験では単回投与後に検討した。

上述のとおり、50 又は 120 mL の水で投与した場合の SNAC 曝露量には、統計的に有意な差は認められなかった (2.7.2.5.2.3.1.4.2)。3957 試験において 240 mL の水で投与した場合の SNAC 曝露量は 50 mL の場合と比較して大きかった (図 2.7.2.5.2.3-5)。

飲水量による影響は、経口投与後のセマグルチド曝露量にも認められた。SNAC 曝露量と同様に、50 及び 120 mL では差が認められなかったが、50 mL と比較して 240 mL ではセマグルチド曝露量が小さかった (Module 2.7.2.3.1.4.3)。



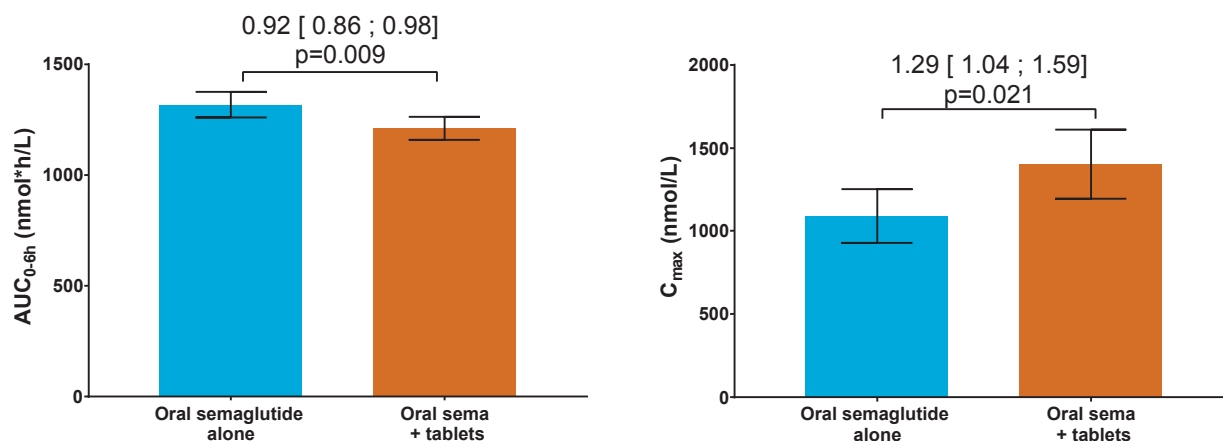
Healthy subjects. Single dose of oral semaglutide 10 mg. Mean estimates are shown for each bar. 240 ml was used as reference for the comparison (estimated ratio with 95% CI).

図 2.7.2.5.2.3-5 投与時の飲水量：SNAC 曝露量 (3957 試験)

#### 2.7.2.5.2.3.1.4.4 他の経口薬との併用投与

4279 試験では、他の複数の錠剤が胃内に存在することが、経口セマグルチド投与後の SNAC の薬物動態に影響を及ぼすかを検討した。含有される薬物の種類にかかわらず併用薬剤の影響を再現するため、プラセボ錠を選択し、錠数は 5 錠とした。これは、2 型糖尿病患者が経口セマグルチドと同時に服用すると考えられる現実的な錠数であると判断された。被験者には推奨する投与条件に従うよう指示した。ただし、プラセボと経口セマグルチドは、120 mL 以下の水で同時に、又はいずれか一方を服用した後すぐに他方を服用することとした。

プラセボを同時に経口投与することによる SNAC 曝露量への影響がみられた。AUC<sub>0-24h</sub> はわずかに小さくなり、C<sub>max</sub> は高くなった (図 2.7.2.5.2.3-6)。



Healthy subjects. Oral semaglutide 14 mg at steady-state. Mean estimates are shown for each bar. Subjects treated with oral semaglutide alone were used as reference for the comparison (estimated ratio with 95% CI). Subjects dosed with oral semaglutide, containing 300 mg SNAC.

図 2.7.2.5.2.3-6 プラセボ (5 錠) との同時投与 : SNAC 曝露量 (4279 試験)

経口セマグルチドをプラセボ (5 錠) と同時投与した場合、SNAC 曝露量よりもセマグルチド曝露量に対する影響の方が大きかった (Module 2.7.2.3.1.4.4 参照)。

#### 2.7.2.5.2.3.1.5 分布

SNAC の分布を動物及びヒトにおいて検討した。さらに、経口セマグルチド投与被験者の血漿検体を用いて SNAC の血漿タンパク結合特性を検討した。

<sup>14</sup>C-SNAC を用いてマウス及びラットにおける SNAC の組織分布を検討した結果、急速な吸収ならびに血流量の多い組織への分布が明らかになった。組織中濃度は血漿中濃度とほぼ平衡状態であり、同程度の速度で低下した。<sup>14</sup>C-SNAC 由来の放射能は、胎盤関門を通過し、乳汁中にも分泌されることが示された (Module 2.6.4.10)。

健康被験者では、経口セマグルチド 10 日間投与後において、投与 30 分後 (t<sub>max</sub> に相当) に採取した血漿検体中の SNAC 非結合型分率の幾何平均は約 0.02 であった [4079 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-7 及び 4082 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-8]。In vitro 試験において、SNAC はアルブミンとのみ結合することが示されている (Module 2.6.4.10)。要約すると、これらのデータは、SNAC がヒト血漿中でアルブミンに作用し、強く結合することを示している。

2 型糖尿病患者において、SNAC の幾何平均 V<sub>ss</sub>/F は 584 L であった [4267 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-5]。健康被験者において、定常状態の幾何平均 V<sub>ss</sub>/F の範囲は 354~458 L

であった〔4279 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-13 及び 4140 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-11〕。なお、経口セマグルチド中の SNAC の絶対的バイオアベイラビリティについては検討していないため、真の分布容積は算出しなかった。

#### 2.7.2.5.2.3.1.6 代謝及び消失

##### 2.7.2.5.2.3.1.6.1 概観

SNAC のクリアランスの大部分には代謝が寄与している。これに一致して、血漿中の全 SNAC 関連物質中で SNAC の未変化体の占める割合は小さく、尿中及び糞中に排泄される SNAC の未変化体はごくわずかであった。SNAC の代謝及び排泄は速やかであり、SNAC 関連物質のおよそ [REDACTED] 以内に尿中排泄される。投与量のおよそ [REDACTED] % が SNAC 未変化体として尿中に回収される。ヒト血漿中で同定されたすべての SNAC 代謝物は動物においても生成される。

SNAC は速やかに消失し、 $t_{1/2}$  はおよそ 2 時間であり、反復投与後の SNAC 及び 5 つの主要代謝物に累積は認められなかった。

##### 2.7.2.5.2.3.1.6.2 代謝及び排泄

SNAC の代謝については、ERP23 試験において [REDACTED]

[REDACTED]。さらに、3991 試験において、健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象として SNAC の代謝物を検討した。これら試験及び関連する非臨床試験の結果を以下に要約する。詳細については ERP23 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Section 11、3991 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.1）Section 11.2.1 及び Module 2.6.4.10 を参照のこと。

SNAC は連続的  $\beta$  酸化を受けて速やかに代謝されるか、あるいはグルクロン酸と抱合し E1245 が生じる（[図 2.7.2.5.2.3-7](#)）。SNAC の  $\beta$  酸化代謝物である E494（ $\beta$  酸化を 1 回受けたもの）及び E506（ $\beta$  酸化を 2 回受けたもの）もまた、グルクロン酸と抱合してそれぞれ E1246 と E1247 が生じる。代謝物を *in vitro* 及び *in vivo* の広範な結合試験及び機能試験で検討したが、臨床的に意味のある結合又は活性はみられなかった（Module 2.6.2.7 参照）。

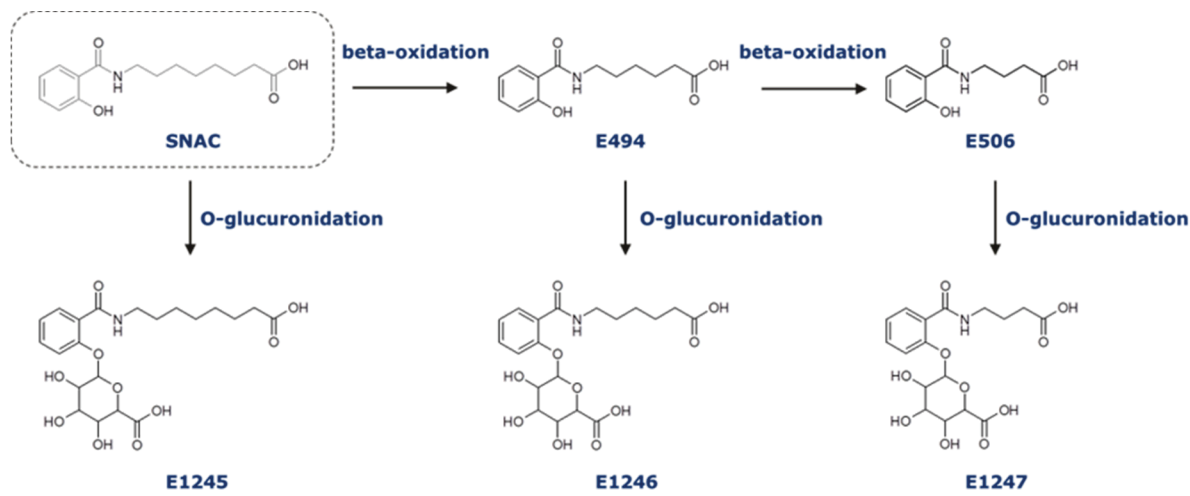


図 2.7.2.5.2.3-7 SNAC の代謝経路

SNAC 及び 5 つの主要代謝物（E494、E506、E1245、E1246 及び E1247）は、単回投与後の血漿中における [redacted] であった（表 2.7.2.5.2.3-6）。グルクロン酸抱合体（E1245、E1246 及び E1247）は血漿中の [redacted]

[redacted]

[redacted]

同定されたすべての SNAC の代謝物は動物において認められている（Module 2.6.4.10）。

表 2.7.2.5.2.3-6 [redacted] (ERP23 試験)

| SNAC or metabolite | Plasma exposure <sup>a</sup><br>AUC (%) |
|--------------------|-----------------------------------------|
| SNAC               | 5.1%                                    |
| E494               | 1.4%                                    |
| E506               | 7.9%                                    |

|            |  |
|------------|--|
| [redacted] |  |
|------------|--|



表 2.7.2.5.2.3-7 (ERP23 試験)

| Route of excretion | Cumulative % of radioactive dose |       |
|--------------------|----------------------------------|-------|
|                    |                                  | 216 h |
| Urine              |                                  | 82%   |
| Faeces             |                                  | 3.8%  |

た (表 2.7.2.5.2.3-7)。ヒトにおける SNAC の代謝及び排泄プロファイルは動物におけるそれぞれのプロファイルと同様である (Module 2.6.4.10 参照)。

さらに 3991 試験では、患者のサブグループを対象に経口セマグルチド 10 週間投与後の SNAC の代謝物を評価した。5 つの主要代謝物 (E494、E506、E1245、E1246 及び E1247) の薬物動態を健康被験者 5 例及び 2 型糖尿病患者 5 例において評価したところ、健康被験者と 2 型糖尿病患者との比較でも、定常状態と単回投与後との比較でも、明らかな差は認められなかった [3991 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) Table 11-6]。また、単回投与後に同定されていない他の副次的な代謝物の有無を、別の被験者サブセット (n=3) から得た血漿を用いて評価した。SNAC とその 5 種の主要代謝物に加えて、E506 の  $\beta$  酸化体、SNAC のアシルグルクロン酸抱合代謝物ならびに E506 及び E1247 の脱水素化代謝物 (E506-2H と E506-2H +GlcA) が検出されたが、これは使用した分析技術の感度が上昇したために検出された可能性が高い。なお、これら代謝物は動物でも認められている (Module 2.6.4.10)。

SNAC の 5 つの主要代謝物の薬物動態は他の臨床試験においても検討した (2.7.2.5.2.3.1.6.4)。

#### 2.7.2.5.2.3.1.6.3 消失

SNAC の見かけの総クリアランスを表 2.7.2.5.2.3-8 に示す。見かけのクリアランスは健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であった (4267 試験)。

SNAC は血漿中から速やかに消失するため、臨床薬理試験において SNAC 300 mg を含有した経口セマグルチドを投与後に SNAC の  $t_{1/2}$  を推定することはできなかった。しかし、4247 試験の用量 (1.2、2.4 及び 3.6 g) で SNAC の  $t_{1/2}$  を推定することが可能であった。SNAC の  $t_{1/2}$  の幾何平均はおよそ 2 時間であった。SNAC 及び 5 つの主要代謝物の  $t_{1/2}$  は表 2.7.2.5.2.3-9 に示す。



表 2.7.2.5.2.3-8 SNAC 300 mg の見かけのクリアランス

| Trial ID          | Dose<br>(sema/SNAC [mg]) | Treatment day | N  | CL/F (L/h)     |        |
|-------------------|--------------------------|---------------|----|----------------|--------|
|                   |                          |               |    | Geometric mean | (CV%)  |
| 4140              | 5/300, C                 | 1             | 18 | 265            | (20.9) |
|                   | 10/300, C                | 35            | 17 | 203            | (25.4) |
|                   | 20/300, C                | 63            | 17 | 205            | (22.2) |
|                   | 40/300, C                | 91            | 16 | 197            | (27.1) |
|                   | 5/300, J                 | 1             | 18 | 293            | (21.1) |
|                   | 10/300, J                | 35            | 17 | 241            | (26.2) |
|                   | 20/300, J                | 63            | 17 | 254            | (24.5) |
|                   | 40/300, J                | 91            | 17 | 224            | (27.6) |
| 4079 <sup>a</sup> | 10/300                   | 10            | 24 | 292            | (29.2) |
| 4082 <sup>b</sup> | 10/300                   | 10            | 22 | 276            | (27.9) |
| 4267              | 7/300, T2D               | 10            | 53 | 279            | (29.0) |
| 4145              | 20/300                   | 55            | 31 | 227            | (24.9) |
| 4279              | 14/300                   | 48            | 43 | 228            | (31.4) |
| 4141              | 10/300                   | 10            | 27 | 267            | (29.9) |

All trials used oral semaglutide tablets containing SNAC 300 mg. CL/F from trial 4065 is not presented due to a calculation error for this parameter in this trial. <sup>a</sup> subjects with normal renal function; <sup>b</sup> subjects with normal hepatic function.

C: Caucasian subjects; J: Japanese subjects; N: number of subjects contributing to the analysis

#### 2.7.2.5.2.3.1.6.4 SNAC の主要代謝物の薬物動態

SNAC の 5 つの主要代謝物の薬物動態を、4247 試験においては SNAC 1.2、2.4 又は 3.6 g の単回投与後に、4079 試験、4082 試験においては経口セマグルチド (SNAC 300 mg 含有) の 10 日間投与後に、また 4394 試験においては経口セマグルチド (SNAC 300 mg 含有) の単回投与後に評価した。

代謝物は速やかに消失し、 $t_{1/2}$  の幾何平均は 2.6~7.8 時間の範囲であった (表 2.7.2.5.2.3-9)。

表 2.7.2.5.2.3-9 SNAC 及び SNAC の代謝物の  $t_{1/2}$  (4247 試験、4079 試験、4082 試験及び 4394 試験)

| Trial ID          | Dose<br>(sema/SNAC [mg]) | N <sup>a</sup> | t½ (hr) / geometric mean (CV%) |        |      |        |      |        |       |        |       |        |       |        |
|-------------------|--------------------------|----------------|--------------------------------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
|                   |                          |                | SNAC                           |        | E494 |        | E506 |        | E1245 |        | E1246 |        | E1247 |        |
| 4247,<br>Part A   | 0/1200, SD               | 10             | 1.9                            | (53.5) | 2.6  | (49.4) | 4.8  | (85.9) | 3.0   | (27.2) | 3.6   | (40.4) | 2.7   | (30.1) |
|                   | 0/2400, SD               | 10             | 1.9                            | (26.4) | 3.2  | (43.6) | 4.4  | (54.6) | 2.9   | (34.0) | 2.9   | (20.5) | 2.9   | (21.2) |
|                   | 0/3600, SD               | 10             | 1.9                            | (27.7) | 2.8  | (34.8) | 3.7  | (38.1) | 3.2   | (38.1) | 2.7   | (25.5) | 3.3   | (17.6) |
| Part B            | 0/3600, SD               | 46             | 2.1                            | (33.5) | 3.2  | (39.2) | 4.0  | (45.7) | 2.9   | (30.7) | 2.6   | (17.3) | 2.9   | (20.0) |
| 4079 <sup>b</sup> | 10/300, day 10           | 24             | -                              |        | -    |        | -    |        | 4.3   | (26.0) | 5.5   | (40.5) | 7.6   | (46.4) |
| 4082 <sup>c</sup> | 10/300, day 10           | 21             | -                              |        | -    |        | -    |        | 4.5   | (27.8) | 6.8   | (45.0) | 7.2   | (43.1) |
| 4394              | 3/300, SD                | 21             | -                              |        | -    |        | -    |        | 3.6   | (26.7) | 4.5   | (34.7) | 7.8   | (48.6) |

<sup>a</sup> N varied between metabolites and treatment arms in trial 4247 and 4079. For trial 4247, part A, N was 7–10, and in part B, N was 38–46. In trial 4079, N was 23–24; <sup>b</sup> subjects with normal renal function; <sup>c</sup> subjects with normal hepatic function

SD: single dose; N: number of subjects contributing to the analysis

10 日間投与後（4079 試験及び 4082 試験の健康被験者）又は 10 週間投与後（3991 試験の健康被験者及び 2 型糖尿病患者）において、5 つの主要代謝物には明らかな累積性は認められず、いずれの代謝物についても  $R_{acc}$  は 1 に近い値であった（表 2.7.2.5.2.3-10）。

表 2.7.2.5.2.3-10 SNAC 及び SNAC の代謝物の  $R_{acc}$  (4079 試験、4082 試験及び 3991 試験)

| Trial ID              | N              | R <sub>acc</sub> / geometric mean (CV%) |        |      |        |      |        |       |        |       |         |       |        |
|-----------------------|----------------|-----------------------------------------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|--------|
|                       |                | SNAC                                    |        | E494 |        | E506 |        | E1245 |        | E1246 |         | E1247 |        |
| 4079 <sup>a</sup>     | 24             | 1.01                                    | (38.8) | 1.04 | (41.3) | 0.94 | (20.3) | 1.12  | (27.0) | 1.07  | (31.9)  | 1.04  | (8.4)  |
| 4082 <sup>b</sup>     | 22             | 1.15                                    | (21.7) | 1.14 | (41.0) | 1.06 | (13.2) | 1.14  | (19.4) | 0.98  | (30.3)  | 0.99  | (9.1)  |
| 3991 <sup>c</sup>     | 5              | 1.46                                    | (51.9) | 1.19 | (77.2) | 1.06 | (39.5) | 1.28  | (34.0) | 0.81  | (88.0)  | 0.76  | (33.9) |
| 3991 <sup>c</sup> T2D | 5 <sup>d</sup> | 0.87                                    | (73.5) | 1.55 | (72.5) | 0.87 | (92.2) | 1.09  | (89.4) | 0.80  | (158.1) | 0.73  | (82.7) |

<sup>a</sup>only subjects with normal renal function; <sup>b</sup>subjects with normal hepatic function; <sup>c</sup>subjects presented come from a sub-group; <sup>d</sup>for metabolite E494, only 4 subjects contributed to the analysis.

N: number of subjects contributing to the analysis

3991 試験では、一部の被験者において主要代謝物の薬物動態を検討した。これら被験者は、代謝物の探索的なバイオアナリシスのために、血漿の残量が十分であるかによって選択した。

### 2.7.2.5.2.3.1.7 内因性要因

#### 2.7.2.5.2.3.1.7.1 概観

内因性要因による SNAC 曝露量への影響については、経口セマグルチドの 4 つの臨床薬理試験で検討した〔日本人及びコーカシアン被験者における SNAC の薬物動態（4140 試験）、ならびに SNAC の薬物動態に対する腎機能（4079 試験）、肝機能（4082 試験）及び上部消化管疾患の状態（4267 試験）の影響〕。

内因性要因に関連した SNAC 曝露量の変化は、臨床的に問題とされないと考えられた。詳細については [2.7.2.5.2.1.1](#) を参照のこと。

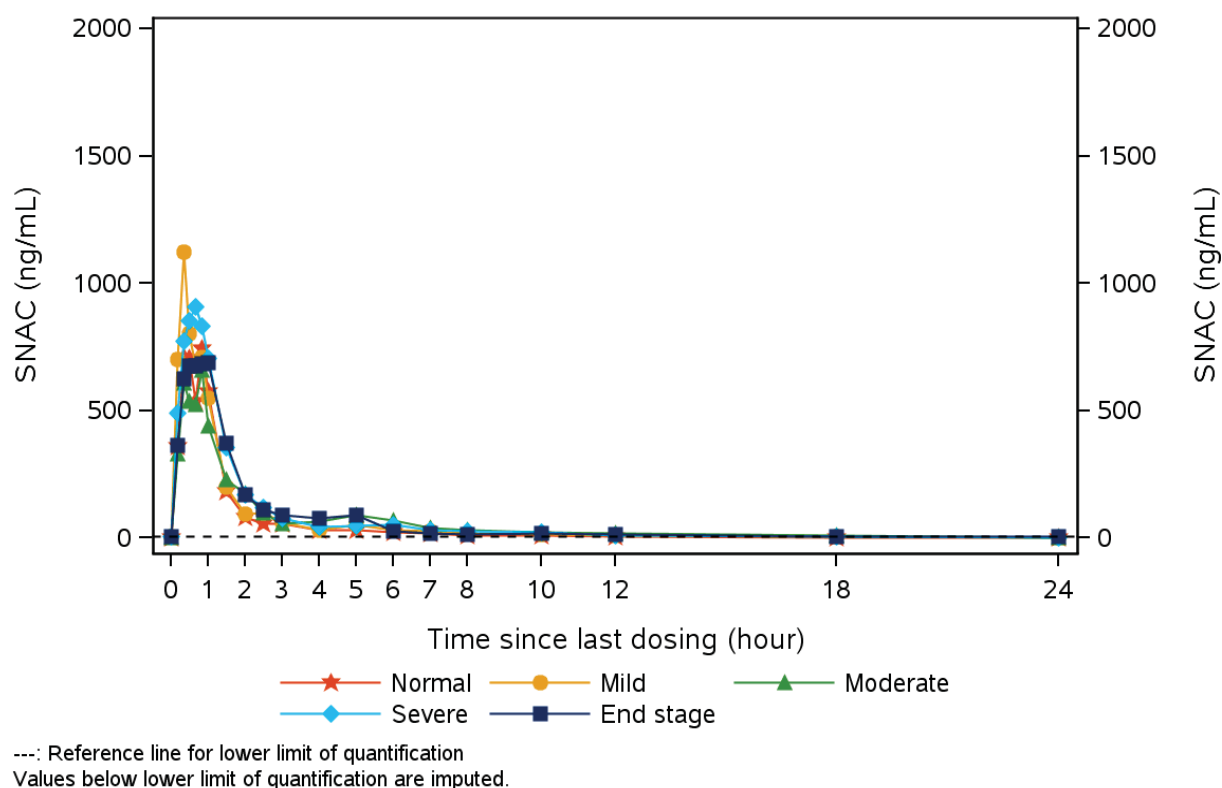
#### 2.7.2.5.2.3.1.7.2 腎機能障害

SNAC 曝露量に対する腎機能障害の影響は、臨床薬理試験（4079 試験）において経口セマグルチドを 10 日間投与後に評価した（[Module 2.7.2.1.4.1.2](#) 参照）。クレアチニンクリアランス（Cockcroft & Gault 式を用いて推算）により分類した腎機能グループに基づき結果を示す（[Module 2.7.2.3.1.2.3](#)）。この試験には、末期腎疾患（ESRD、血液透析を要する）患者も含まれた。

腎機能障害による影響を評価するため、SNAC 及び 5 つの主要代謝物の曝露量、腎クリアランス、及び累積性を評価した。さらに、血漿中の非結合型 SNAC 濃度を検討した。

経口セマグルチドの 10 日間投与後における SNAC の薬物動態プロファイルを腎機能グループごとに [図 2.7.2.5.2.3-8](#) に示す。

SNAC の  $AUC_{0-24h}$  は、腎機能障害の程度が高くなるにつれて大きくなった。ただし、末期腎疾患のグループについては  $AUC_{0-24h}$  が中等度の腎機能障害グループと同様であった。正常な腎機能を有するグループと比較した場合、AUC の増加は重度の腎機能障害グループにおいて最大となった（AUC が 49% 大きい）。 $C_{max}$  について、腎機能による一貫したパターンは認められなかった（[表 2.7.2.5.2.3-11](#)）。 $t_{max}$  の中央値はすべての腎機能グループで同様であった。SNAC の非結合型分率は、腎機能障害の程度が高くなるほど増加し、幾何平均は正常な腎機能を有するグループの 0.021 から重度の腎機能障害を有するグループの 0.030 までの範囲であった。すべての被験者において少量の SNAC 未変化体が尿中に排泄され、腎機能障害の程度が高くなることによる  $CL_R$  の一貫した増減パターンはみられなかった（[表 2.7.2.5.2.3-11](#)）。すべての腎機能グループを通じた  $CL_R$  の幾何平均（推定値）は 0.01～0.09 L/h（正常な腎機能被験者において 0.06 L/h）の範囲であった〔4079 試験の治験総括報告書（[Module 5.3.3.3](#)）Table 11-7〕。



Subjects with normal renal function or renal impairment. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Arithmetic mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.5.2.3-8 腎機能障害：SNAC 曝露量（4079 試験）

SNAC 主要代謝物の曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) は腎機能障害の程度が高くなるにつれて大きくなった。 $\beta$ 酸化代謝物 (E494 及び E506) では、腎機能障害の程度が高くなることによる  $C_{max}$  の一貫した増減パターンは認められなかった。グルクロン酸抱合代謝物 (E1245、E1246 及び E1247) では、腎機能障害の程度が高くなるにつれて  $C_{max}$  は高くなった (表 2.7.2.5.2.3-11)。E494 の腎クリアランスについては、腎機能障害の程度が高くなることによる一貫した増減パターンは認められなかったが、他の 4 つの代謝物の腎クリアランスは、腎機能障害の程度が高くなるにつれて低下した。グルクロン酸抱合代謝物は主に尿中に排泄されるが (表 2.7.2.5.2.3-6)、腎機能障害を有する被験者においてグルクロン酸抱合代謝物の曝露量が増加することは、これらの被験者において腎クリアランスが低下していることと一致している。

末期腎疾患グループにおいて、血液透析は SNAC の曝露量に影響しないと考えられた。代謝物の曝露量は血液透析の影響を受けないか、小さくなるかであった [4079 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.1) Section 11.2.1.8]。

表 2.7.2.5.2.3-11 腎機能障害：曝露量及び腎クリアランスのグループ間の比 - SNAC 及び主要代謝物 (4079 試験)

|              | Renal function group | N     | Estimated group ratio (compared to normal function) [90% CI] |                 |                  |               |                 |               |
|--------------|----------------------|-------|--------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|
|              |                      |       | AUC <sub>0-24h</sub>                                         |                 | C <sub>max</sub> |               | CL <sub>R</sub> |               |
| <b>SNAC</b>  | Mild                 | 12/24 | 1.19                                                         | [1.01 ; 1.42]   | 0.94             | [0.63 ; 1.41] | 1.41            | [0.89 ; 2.22] |
|              | Moderate             | 12/24 | 1.30                                                         | [1.08 ; 1.57]   | 0.70             | [0.45 ; 1.10] | 1.27            | [0.81 ; 2.00] |
|              | Severe               | 12/24 | 1.49                                                         | [1.26 ; 1.75]   | 1.06             | [0.64 ; 1.75] | 0.51            | [0.33 ; 0.80] |
|              | ESRD                 | 11/24 | 1.32                                                         | [1.13 ; 1.55]   | 0.79             | [0.51 ; 1.22] | -               | -             |
| <b>E494</b>  | Mild                 | 12/24 | 1.71                                                         | [1.30 ; 2.25]   | 1.27             | [0.80 ; 2.01] | 1.19            | [0.69 ; 2.06] |
|              | Moderate             | 12/24 | 1.46                                                         | [1.08 ; 1.99]   | 0.71             | [0.40 ; 1.25] | 1.07            | [0.64 ; 1.80] |
|              | Severe               | 12/24 | 2.58                                                         | [2.03 ; 3.28]   | 1.38             | [0.83 ; 2.29] | 0.61            | [0.33 ; 1.14] |
|              | ESRD                 | 11/24 | 2.73                                                         | [2.17 ; 3.44]   | 1.09             | [0.68 ; 1.74] | -               | -             |
| <b>E506</b>  | Mild                 | 12/24 | 1.77                                                         | [1.43 ; 2.19]   | 1.36             | [0.87 ; 2.11] | 0.49            | [0.36 ; 0.67] |
|              | Moderate             | 12/24 | 1.98                                                         | [1.63 ; 2.41]   | 0.88             | [0.58 ; 1.33] | 0.30            | [0.24 ; 0.39] |
|              | Severe               | 12/24 | 3.23                                                         | [2.53 ; 4.12]   | 1.40             | [0.88 ; 2.21] | 0.27            | [0.20 ; 0.35] |
|              | ESRD                 | 11/24 | 3.11                                                         | [2.65 ; 3.65]   | 1.02             | [0.72 ; 1.46] | -               | -             |
| <b>E1245</b> | Mild                 | 12/24 | 1.52                                                         | [1.23 ; 1.87]   | 1.07             | [0.87 ; 1.31] | 0.67            | [0.58 ; 0.78] |
|              | Moderate             | 12/24 | 3.39                                                         | [2.62 ; 4.37]   | 1.44             | [1.08 ; 1.92] | 0.31            | [0.25 ; 0.39] |
|              | Severe               | 12/24 | 5.89                                                         | [4.24 ; 8.19]   | 1.93             | [1.43 ; 2.59] | 0.10            | [0.08 ; 0.13] |
|              | ESRD                 | 11/24 | 7.49                                                         | [6.09 ; 9.21]   | 2.08             | [1.64 ; 2.65] | -               | -             |
| <b>E1246</b> | Mild                 | 12/24 | 1.60                                                         | [1.25 ; 2.05]   | 1.22             | [0.83 ; 1.81] | 0.67            | [0.58 ; 0.79] |
|              | Moderate             | 12/24 | 2.87                                                         | [2.07 ; 3.96]   | 1.08             | [0.71 ; 1.66] | 0.34            | [0.28 ; 0.42] |
|              | Severe               | 12/24 | 9.44                                                         | [6.67 ; 13.36]  | 2.47             | [1.76 ; 3.46] | 0.11            | [0.09 ; 0.14] |
|              | ESRD                 | 11/24 | 26.66                                                        | [19.88 ; 35.74] | 4.96             | [3.68 ; 6.68] | -               | -             |
| <b>E1247</b> | Mild                 | 12/24 | 1.53                                                         | [1.30 ; 1.79]   | 1.17             | [0.97 ; 1.41] | 0.69            | [0.59 ; 0.82] |
|              | Moderate             | 12/24 | 2.90                                                         | [2.34 ; 3.60]   | 1.45             | [1.13 ; 1.88] | 0.35            | [0.28 ; 0.42] |
|              | Severe               | 12/24 | 7.98                                                         | [5.92 ; 10.75]  | 2.83             | [2.15 ; 3.73] | 0.11            | [0.08 ; 0.14] |
|              | ESRD                 | 11/24 | 15.94                                                        | [13.15 ; 19.33] | 4.55             | [3.77 ; 5.47] | -               | -             |

N: Number of subjects contributing to the analysis in the groups of subjects with impaired/normal renal function

The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of variance model with renal function group and sex as factors and log(weight) and age assessed at baseline as covariates, allowing for different variation in each renal function group. Subjects with ESRD were excluded from the analysis of renal clearance because these subjects do not necessarily produce any urine.

腎機能障害を有する被験者において SNAC の累積は認められなかった。末期腎疾患を有する被験者においてわずかに累積が認められたが、末期腎疾患を有する被験者 11 例中 10 例では、8 回目及び 9 回目の経口セマグルチドの投与前に SNAC 濃度は定量下限未満になり、これら被験者において累積がみられないことが示唆された。なお、代謝物にはわずかな累積が認められた ([表 2.7.2.5.2.3-12](#))。

表 2.7.2.5.2.3-12 腎機能障害：R<sub>acc</sub> - SNAC 及び主要代謝物（4079 試験）

| Renal impairment group | N  | R <sub>acc</sub> Geometric mean (CV%) |        |      |        |      |        |       |        |       |        |       |        |
|------------------------|----|---------------------------------------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
|                        |    | SNAC                                  |        | E494 |        | E506 |        | E1245 |        | E1246 |        | E1247 |        |
| Normal                 | 24 | 1.01                                  | (38.8) | 1.04 | (41.3) | 0.94 | (20.3) | 1.12  | (27.0) | 1.07  | (31.9) | 1.04  | (8.4)  |
| Mild                   | 12 | 1.04                                  | (23.3) | 1.11 | (38.2) | 1.05 | (14.0) | 1.23  | (37.7) | 1.05  | (22.7) | 1.13  | (11.6) |
| Moderate               | 12 | 1.12                                  | (18.5) | 0.84 | (48.3) | 0.97 | (23.3) | 1.61  | (34.4) | 0.97  | (37.3) | 1.13  | (20.9) |
| Severe                 | 12 | 1.05                                  | (16.2) | 1.03 | (39.9) | 1.14 | (16.8) | 1.53  | (37.0) | 1.27  | (33.5) | 1.68  | (31.7) |
| ESRD                   | 11 | 1.30                                  | (28.9) | 1.29 | (38.9) | 1.32 | (27.5) | 1.54  | (25.9) | 1.85  | (44.2) | 2.25  | (26.1) |

N: number of subjects contributing to the analysis

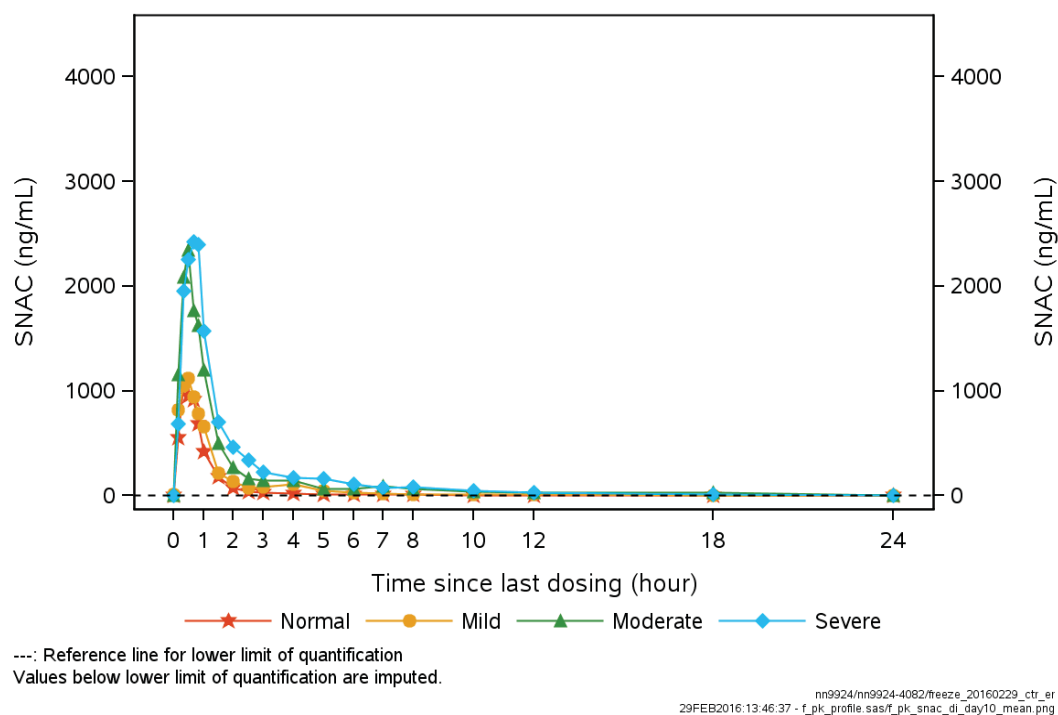
SNAC 及び代謝物の曝露量の増加がみられたものの、4079 試験又は第 3a 相試験プログラム（中等度の腎機能障害患者のみが組み入れられた 4234 試験を含む）では、腎機能障害を有する被験者において安全性の懸念は認められなかった。腎機能障害を有する被験者における経口セマグルチドの安全性に関する詳細については、[Module 2.7.4.5.3.7](#) を参照のこと。SNAC 及び主要代謝物の曝露量の変化には臨床的意味はないと考えられる ([2.7.2.5.2.1.1](#) 参照)。

### 2.7.2.5.2.3.1.7.3 肝機能障害

SNAC 曝露量に対する肝機能障害の影響は、臨床薬理試験（4082 試験）において経口セマグルチドを 10 日間投与後に評価した。詳細については [Module 2.7.2.1.4.1.2](#) を参照のこと。肝機能グループ（正常な肝機能、及び Child-Pugh 分類による軽度、中等度又は重度の肝機能障害）に基づき結果を示す ([Module 2.7.2.3.1.2.3](#))。

肝機能障害の影響を評価するため、4082 試験では SNAC 及び 5 つの主要代謝物の曝露量、腎クリアランス及び累積性を検討した。さらに、SNAC 曝露量と Child-Pugh 分類に使用した肝機能検査値（連続値）との関連の探索的な検討、ならびに血漿中の非結合型 SNAC の濃度の評価を行った。

経口セマグルチドを 10 日間投与後の SNAC の平均プロファイルを肝機能グループごとに [図 2.7.2.5.2.3-9](#) に示す。



Subjects with normal hepatic function or hepatic impairment. Oral semaglutide 5 mg for 5 days followed by oral semaglutide 10 mg for 5 days. Arithmetic mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.5.2.3-9 肝機能障害：SNAC 曝露量（4082 試験）

SNAC の曝露量（ $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$ ）は肝機能障害の程度が高くなるにつれて増加した（表 2.7.2.5.2.3-13）。 $t_{max}$  の中央値はすべての肝機能グループを通じて同様であった。SNAC の非結合型分率は肝機能障害の程度が高くなるにつれて増加し、正常な肝機能を有するグループの 0.019 から重度の肝機能障害を有するグループの 0.035 までの範囲であった。少量の SNAC の尿中排泄が認められたが、肝機能による一貫したパターンはみられなかった（表 2.7.2.5.2.3-13）。肝機能グループを通じて、 $CL_R$  の幾何平均（推定値）は 0.05~0.11 L/h（正常な肝機能グループにおいて 0.08 L/h）であった〔4082 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Table 11-8〕。



表 2.7.2.5.2.3-13 肝機能障害：曝露量及び腎クリアランスのグループ間の比 - SNAC 及び主要代謝物 (4082 試験)

|       | Hepatic function group | N     | Estimated group ratio (compared to normal function) [90% CI] |               |                  |               |                 |               |
|-------|------------------------|-------|--------------------------------------------------------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|
|       |                        |       | AUC <sub>0-24h</sub>                                         |               | C <sub>max</sub> |               | CL <sub>R</sub> |               |
| SNAC  | Mild                   | 11/22 | 1.50                                                         | [1.28 ; 1.74] | 1.10             | [0.83 ; 1.45] | 0.81            | [0.49 ; 1.35] |
|       | Moderate               | 12/22 | 2.69                                                         | [2.00 ; 3.62] | 1.90             | [1.40 ; 2.58] | 0.65            | [0.43 ; 1.00] |
|       | Severe                 | 7/22  | 3.64                                                         | [2.84 ; 4.68] | 2.00             | [1.10 ; 3.66] | 1.20            | [0.75 ; 1.91] |
| E494  | Mild                   | 11/22 | 1.36                                                         | [1.04 ; 1.78] | 0.97             | [0.66 ; 1.42] | 0.83            | [0.53 ; 1.31] |
|       | Moderate               | 12/22 | 2.35                                                         | [1.59 ; 3.48] | 1.39             | [0.93 ; 2.06] | 0.52            | [0.34 ; 0.78] |
|       | Severe                 | 7/22  | 4.08                                                         | [3.04 ; 5.47] | 1.64             | [0.97 ; 2.78] | 0.48            | [0.27 ; 0.83] |
| E506  | Mild                   | 11/22 | 1.02                                                         | [0.80 ; 1.30] | 0.81             | [0.53 ; 1.24] | 0.88            | [0.57 ; 1.34] |
|       | Moderate               | 12/22 | 0.84                                                         | [0.68 ; 1.03] | 0.59             | [0.44 ; 0.78] | 1.17            | [0.72 ; 1.90] |
|       | Severe                 | 7/22  | 0.96                                                         | [0.75 ; 1.23] | 0.43             | [0.28 ; 0.66] | 1.48            | [0.96 ; 2.28] |
| E1245 | Mild                   | 11/22 | 1.19                                                         | [0.90 ; 1.56] | 1.12             | [0.90 ; 1.40] | 1.01            | [0.81 ; 1.27] |
|       | Moderate               | 12/22 | 1.09                                                         | [0.94 ; 1.27] | 0.94             | [0.70 ; 1.26] | 1.49            | [1.19 ; 1.87] |
|       | Severe                 | 7/22  | 1.25                                                         | [1.03 ; 1.51] | 0.83             | [0.56 ; 1.23] | 1.61            | [1.07 ; 2.40] |
| E1246 | Mild                   | 11/22 | 0.97                                                         | [0.70 ; 1.33] | 0.82             | [0.51 ; 1.32] | 1.02            | [0.80 ; 1.31] |
|       | Moderate               | 12/22 | 0.67                                                         | [0.52 ; 0.88] | 0.56             | [0.37 ; 0.85] | 1.54            | [1.20 ; 1.96] |
|       | Severe                 | 7/22  | 0.54                                                         | [0.46 ; 0.63] | 0.31             | [0.22 ; 0.45] | 2.12            | [1.75 ; 2.57] |
| E1247 | Mild                   | 11/22 | 1.00                                                         | [0.77 ; 1.30] | 0.98             | [0.75 ; 1.27] | 1.02            | [0.82 ; 1.28] |
|       | Moderate               | 12/22 | 0.62                                                         | [0.48 ; 0.79] | 0.65             | [0.49 ; 0.85] | 1.43            | [1.14 ; 1.78] |
|       | Severe                 | 7/22  | 0.41                                                         | [0.33 ; 0.51] | 0.40             | [0.27 ; 0.60] | 2.06            | [1.71 ; 2.48] |

N: Number of subjects contributing to the analysis in the groups of subjects with impaired/normal hepatic function

Child-Pugh 分類に用いた肝機能検査値（連続値）の変化と SNAC 曝露量との間に相関があると考えられた。直接ビリルビンの増加は AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub> 及び非結合型 SNAC (Fu<sub>SNAC</sub>) の増加と相関しており、血清アルブミンの減少は Fu<sub>SNAC</sub> の増加との相関していた。詳細については 4082 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Section 11.2.2.1 を参照のこと。

肝機能障害による代謝物の曝露量への影響がみられた。最も大きな変化が認められたのは E494 の曝露量であり、正常な肝機能を有するグループと比較して重度の肝機能障害を有するグループでは AUC<sub>0-24h</sub> が 4 倍大きかった。E494 の C<sub>max</sub> は肝機能障害の程度が高くなるにつれて増加し、他の代謝物の C<sub>max</sub> は肝機能障害の程度が高くなるにつれて減少する傾向を示した。代謝物の腎クリアランスは、肝機能障害の程度が高くなるにつれて上昇したが、E494 については低下した (表 2.7.2.5.2.3-13)。



肝機能障害を有する被験者において SNAC の累積は認められなかった（表 2.7.2.5.2.3-14）。E1245 には、すべての肝機能グループを通じてわずかな累積が認められた。他の 4 つの代謝物には累積が認められなかった。

表 2.7.2.5.2.3-14 肝機能障害：R<sub>acc</sub> - SNAC 及び主要代謝物（4082 試験）

| Hepatic impairment group | N  | R <sub>acc</sub> Geometric mean (CV%) |        |      |        |      |        |       |        |       |        |       |        |
|--------------------------|----|---------------------------------------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
|                          |    | SNAC                                  |        | E494 |        | E506 |        | E1245 |        | E1246 |        | E1247 |        |
| Normal                   | 22 | 1.15                                  | (21.7) | 1.14 | (41.0) | 1.06 | (13.2) | 1.14  | (19.4) | 0.98  | (30.3) | 0.99  | (9.1)  |
| Mild                     | 11 | 1.02                                  | (8.7)  | 0.94 | (26.2) | 1.00 | (11.5) | 1.21  | (39.1) | 0.91  | (27.8) | 1.02  | (10.4) |
| Moderate                 | 12 | 0.93                                  | (24.6) | 0.85 | (40.6) | 0.96 | (13.2) | 1.12  | (25.7) | 0.85  | (21.1) | 0.99  | (10.1) |
| Severe                   | 7  | 0.93                                  | (28.1) | 0.87 | (25.4) | 0.82 | (16.4) | 1.16  | (24.9) | 0.89  | (14.5) | 0.95  | (8.5)  |

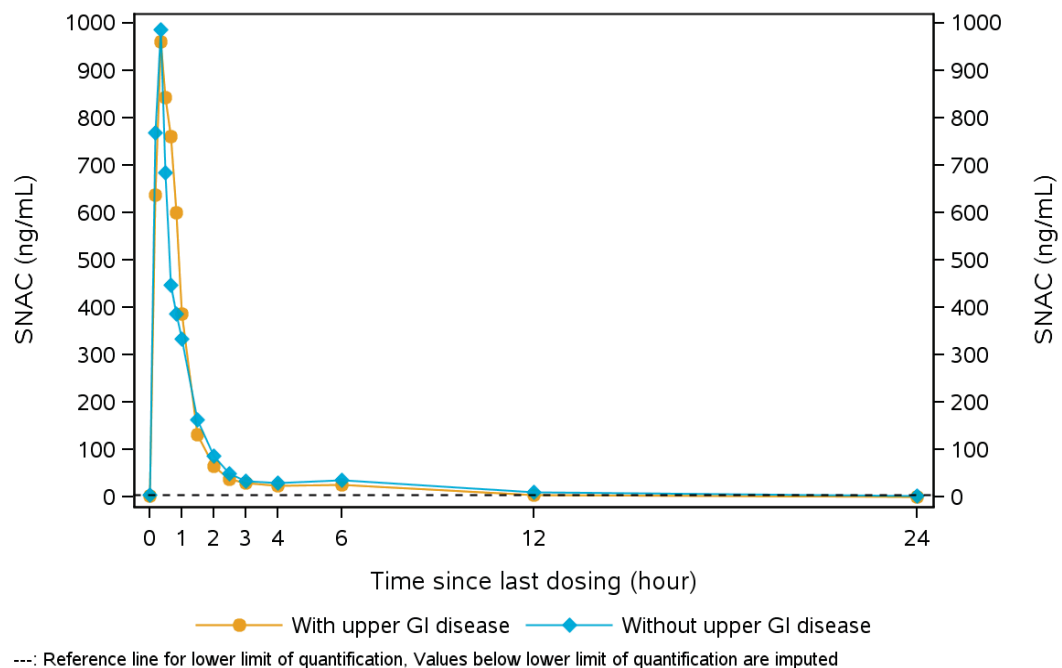
N: number of subjects contributing to the analysis

SNAC 及び 5 つの主要代謝物の曝露量が増加したにも関わらず、4082 試験では肝機能障害を有する被験者において安全性の懸念は認められなかった。肝機能障害を有する被験者における安全性の詳細については、Module 2.7.4.5.3.8 を参照のこと。SNAC 及び主要代謝物の曝露量の変化には臨床的意味はないと考えられる（2.7.2.5.2.1.1 参照）。

#### 2.7.2.5.2.3.1.7.4 上部消化管疾患

SNAC 曝露量に対する上部消化管疾患の影響は、臨床薬理試験（4267 試験）において経口セマグルチドを 10 日間投与後に評価した。詳細については Module 2.7.2.1.4.1.2 を参照のこと。

経口セマグルチド 10 日間投与後の SNAC の平均プロファイルを上部消化管疾患の有無別に [図 2.7.2.5.2.3-10](#) に示す。



Subjects with T2D. Oral semaglutide 3 mg for 5 days followed by oral semaglutide 7 mg for 5 days. Arithmetic mean profiles after the 10<sup>th</sup> dosing.

図 2.7.2.5.2.3-10 上部消化管疾患：SNAC 曝露量（4267 試験）

この結果から、SNAC の曝露量（AUC 及び  $C_{max}$ ）は上部消化管疾患の有無にかかわらず同様であることが示された（表 2.7.2.5.2.3-15）。

表 2.7.2.5.2.3-15 上部消化管疾患：SNAC 曝露量のグループ間の比（4267 試験）

|                               | N     | Estimate | 95% CI       |
|-------------------------------|-------|----------|--------------|
| AUC, 0-24h (ng*h/mL)          |       |          |              |
| Group ratio                   |       |          |              |
| With/without upper GI disease | 35/18 | 1.06     | [0.89; 1.26] |
| $C_{max}$ (ng/mL)             |       |          |              |
| Group ratio                   |       |          |              |
| With/without upper GI disease | 35/18 | 1.08     | [0.71; 1.65] |

N: Number of subjects contributing to the analysis in the groups of subjects with/without upper GI disease, CI: Confidence interval, GI: Gastrointestinal  
The endpoint is logarithmic transformed and analysed in a linear normal model with age and logarithmic transformed weight as continuous covariates and sex and group (two levels: with/without upper GI disease) as fixed effects and the model allows for different variations in each of the two groups.

$t_{\max}$  の中央値は上部消化管疾患の有無にかかわらず同様であり [4267 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-5]、2 型糖尿病患者における SNAC の薬物動態特性が上部消化管疾患の影響を受けないことが裏付けられた。

#### 2.7.2.5.2.3.1.7.5 日本人及びコーカシアン被験者における曝露量

臨床薬理試験 (4140 試験) において、日本人及びコーカシアン被験者における経口セマグルチド投与後の SNAC の曝露量を比較した。詳細については [Module 2.7.2.1.4.1.1](#) を参照のこと。

経口セマグルチドの投与後 91 日 (Day 91) における日本人及びコーカシアン被験者の SNAC の平均プロファイルを図 [2.7.2.5.2.3-11](#) に示す。初回投与後 (Day 1) の平均プロファイルは 4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Figure 11-7、投与後 35 日 (Day 35) 及び投与後 63 日 (Day 63) の平均プロファイルは 4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Figure 11-8 を参照のこと。両人種において、同様の速やかな吸収及び消失が認められ、いずれの観測時点においてプロファイルは同様であった。

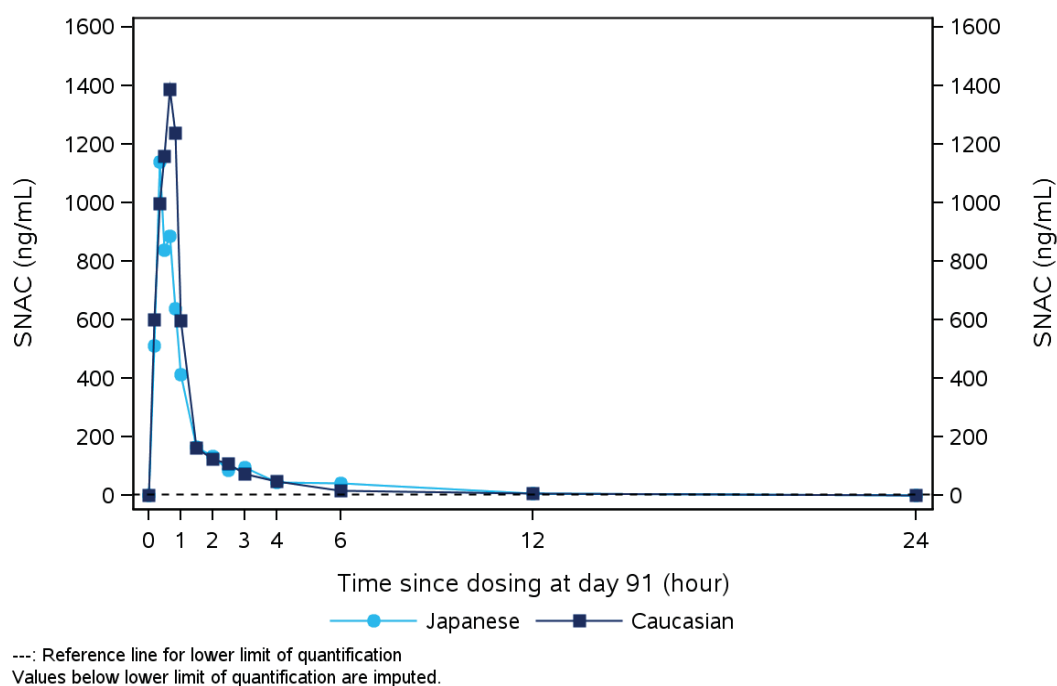
日本人被験者では、コーカシアン被験者よりも SNAC 曝露量が小さかった。Day 35、63 及び 91 における薬物動態評価のための検体 (それぞれ経口セマグルチド 10、20 及び 40 mg の定常状態) から得られたデータに基づくと、共通の人種間の比の推定値 (日本人/コーカシアン) は以下のとおりであった [4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-10] :

- $AUC_{0-24h}$  : [95%信頼区間 : 0.84 (0.72; 0.98) ]
- $C_{\max}$  : [95%信頼区間 : 0.71 (0.53; 0.95) ]

見かけのクリアランス及び見かけの分布容積は、日本人及びコーカシアン被験者それぞれについていずれの観測時点においても同様であったが、コーカシアン被験者と比較して、日本人被験者で高値であった [4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-8, Table 11-11] :

- CL/F の幾何平均 (Day 1、35、63 及び 91)
  - 日本人被験者 : 223.8~293.2 L/h
  - コーカシアン被験者 : 196.8~264.7 L/h
- $V_{ss}/F$  の幾何平均 (Day 91)
  - 日本人被験者 : 457.6 L
  - コーカシアン被験者 : 353.7 L

MRT 及び  $R_{acc}$  の幾何平均、ならびに  $t_{\max}$  の中央値は、いずれの観測時点においても日本人被験者とコーカシアン被験者で同様であった [4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-8, Table 11-11] 。



Healthy subjects. Oral semaglutide 40 mg at steady-state. Arithmetic mean profiles.

図 2.7.2.5.2.3-11 日本人被験者とコーカシアン被験者：SNAC 曝露量（4140 試験）

4140 試験では、SNAC 及びセマグルチドの曝露量は、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、当該試験でみられた日本人被験者における SNAC 曝露量は、他の臨床薬理試験（大部分の被験者がコーカシアン）で得られた曝露量の範囲内であった。各試験における SNAC 曝露量の詳細は表 2.7.2.5.2.3-3、4140 試験におけるセマグルチド曝露量の検討は Module 2.7.2.3.1.7.8 を参照のこと。

#### 2.7.2.5.2.3.1.8 外因性要因

##### 2.7.2.5.2.3.1.8.1 概観

臨床薬理試験において、リシノプリル、ワルファリン、メトホルミン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル）、フロセミド、ロスバスタチン及びレボチロキシン〔ベースラインで調整したチロキシン（T4）〕の薬物動態に対する SNAC 単独投与（セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤を投与）の影響を評価した。結果を 2.7.2.5.2.3.1.8.2 に示す。また、SNAC の薬物動態に対するプロベネシド、シクロスポリン及びオメプラゾールの影響を、臨床薬理試験において評価した。結果を 2.7.2.5.2.3.1.8.3 に示す。

薬物相互作用試験の結果から、SNAC が薬物相互作用の相互作用薬又は被相互作用薬となる可能性は低いと考えられた。また、これらの試験では、SNAC の吸収促進作用の発現には SNAC は 1 つの錠剤中に含める必要があることが示された。

#### 2.7.2.5.2.3.1.8.2 薬物相互作用 - 相互作用薬としての SNAC

##### 背景

経口セマグルチドを相互作用薬とする薬物相互作用試験では、経口セマグルチドに含まれる SNAC が消化管に同時に存在する他の薬剤の吸収を促進するかどうかを検討するため、SNAC 単独投与（セマグルチドを含有しない以外は同一処方の錠剤を投与）の期間を設けた。リシノプリルは、膜透過性が低く（BCS クラス III）、完全に吸収されず、代謝を受けない（バイオアベイラビリティは約 25%）ため、モデル薬剤（被相互作用薬）として選択した。SNAC 単独投与期間における他の被相互作用薬の薬物動態から、吸収促進可能性の追加情報が得られた。

初期の *in vitro* 試験では、SNAC が BCRP、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 トランスポーターを阻害して（付録 2.7.2.5.2.1.3）、経口セマグルチドを同時投与（すなわち同時に服用）した場合には、併用投与する薬剤及びこれらのトランスポーターの基質である薬剤の血漿中濃度を変化させる可能性が示唆された。この薬物相互作用の可能性は 4250 試験において検討されており、SNAC がフロセミド（OAT1 及び OAT3 の指標基質）又はロスバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 の指標基質）と同時投与された<sup>4</sup>。

相互作用薬として SNAC を検討した試験の試験デザインの詳細（被相互作用薬の選択理由を含む）については [Module 2.7.2.3.1.8.2](#) を参照のこと。

SNAC を相互作用薬として検討する際に用いられた試験デザインでは、以下の点を考慮した：

- SNAC は単回投与した。ただし、メトホルミンと SNAC の併用投与（朝、同時に服用）は 4 日間、経口避妊薬と SNAC の併用投与（1 日 1 回）は 8 日間とした。SNAC の用量は 300 mg であり、経口セマグルチド 1 錠中の含量と等しい用量であった。
- 被相互作用薬の用量及び投与方法は、毒性のリスクを最小限に抑え、治療上意味のある曝露量が得られるよう設定した。被相互作用薬の用量及び投与方法は [表 2.7.2.5.2.3-16](#) を参照のこと。
- SNAC 単独での投与期間と経口セマグルチドでの投与期間とを比較しやすくするとともに、相互作用が最も強いと考えられる投与条件を再現するため、SNAC と被相互作用薬は同時投与した。
- 治療間の比（SNAC 併用／非併用）の両側 90%信頼区間が「影響なし」の範囲（0.80～1.25）に完全に含まれる場合に、SNAC の併用投与は被相互作用薬の曝露量に影響を及ぼさないと結論付けることとした。

##### 結果

SNAC 併用／非併用下における被相互作用薬の濃度-時間プロファイルの参照先を [表 2.7.2.5.2.3-16](#) に示す。

統計解析の結果、事前規定した「影響なし」の基準 (no-effect boundary) に基づいて、SNAC を他の経口薬と併用投与 (同時服用) した場合に以下のことが示された (表 2.7.2.5.2.3-16) :

- リシノプリル、S-ワルファリン及び R ワルファリン、メトホルミン、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、ならびにロスバスタチンについては、AUC 及び  $C_{\max}$  に対する影響は認められなかった
- $C_{\max}$  の低下がジゴキシン (-18%)、フロセミド (-10%)、及びレボチロキシン (-15%) で認められたが、AUC には影響は認められなかった。

リシノプリルの曝露量 (AUC 及び  $C_{\max}$ ) は、経口セマグルチドと併用投与した場合に影響を受けなかったことから、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。実際に、薬物相互作用試験で検討した被相互作用薬のいずれにおいても、SNAC との併用投与時に曝露量の増加は認められなかった (表 2.7.2.5.2.3-16)。このことから、SNAC の吸収促進作用の発現には SNAC は 1 つの錠剤中に含める必要があることが裏付けられた。

SNAC との併用投与時に、OAT1、OAT3、BCRP 及び OATP1B1 トランスポーターの相互作用を受ける指標基質 (フロセミド及びロスバスタチン) の曝露量 (AUC 及び  $C_{\max}$ ) が増加しなかったことから、SNAC がこれらトランスポーターを介した相互作用薬となる可能性が低いことが示唆された。SNAC との併用投与時にフロセミドに認められた  $C_{\max}$  の低下は、経口セマグルチドとの併用投与時にも認められたが、その低下量は経口セマグルチド投与時 (-34%) と比較して SNAC 投与時 (-10%) で小さかった (表 2.7.2.5.2.3-16 及び Module 2.7.2、表 2.7.2.3-9)。

SNAC との併用投与時にジゴキシン及びレボチロキシンに認められた  $C_{\max}$  の低下は、経口セマグルチド (300 mg の SNAC を含有) との併用投与時には認められなかったため、経口セマグルチドとの併用投与においては問題としないと考えられた (表 2.7.2.5.2.3-16 及び Module 2.7.2、図 2.7.2.3-23)。

表 2.7.2.5.2.3-16 薬物相互作用：SNAC の影響 - 被相互作用薬の曝露量における治療間の比（4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験、4279 試験）

| Trial | Victim drug <sup>a</sup>            | N  | AUC <sup>b</sup><br>Ratio <sup>d</sup> (90% CI) | C <sub>max</sub> <sup>c</sup><br>Ratio <sup>d</sup> (90% CI) | Link to concentration–time profile<br>of victim drug |
|-------|-------------------------------------|----|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 4065  | lisinopril (20 mg)                  | 50 | 0.95 (0.89; 1.01)                               | 0.89 (0.81; 0.97)                                            | Trial 4065 (M 5.3.3.4), Figure 11–1                  |
| 4065  | S-warfarin (25 mg) <sup>e</sup>     | 37 | 1.04 (1.02; 1.07)                               | 0.94 (0.88; 1.01)                                            | Trial 4065 (M 5.3.3.4), Figure 11–3                  |
| 4065  | R-warfarin (25 mg) <sup>e</sup>     | 37 | 1.06 (1.03; 1.08)                               | 0.96 (0.90; 1.02)                                            | Trial 4065 (M 5.3.3.4), Figure 11–6                  |
| 4145  | metformin (850 mg)                  | 32 | 1.05 (0.99; 1.12)                               | 1.06 (0.98; 1.14)                                            | Trial 4145 (M 5.3.3.4), Figure 11–3                  |
| 4145  | digoxin (500 µg)                    | 32 | 0.96 (0.91; 1.01)                               | 0.82 (0.73; 0.92)                                            | Trial 4145 (M 5.3.3.4), Figure 11–7                  |
| 4249  | ethylenestradiol (0.03 mg)          | 25 | 1.04 (1.00; 1.09)                               | 1.13 (1.07; 1.19)                                            | Trial 4249 (M 5.3.3.4), Figure 11–1                  |
| 4249  | levonorgestrel (0.15 mg)            | 25 | 1.13 (1.06; 1.19)                               | 1.08 (1.01; 1.15)                                            | Trial 4249 (M 5.3.3.4), Figure 11–5                  |
| 4250  | furosemide (40 mg)                  | 40 | 0.99 (0.91; 1.07)                               | 0.90 (0.74; 1.11)                                            | Trial 4250 (M 5.3.3.4), Figure 11–1                  |
| 4250  | rosuvastatin (20 mg)                | 40 | 0.97 (0.91; 1.02)                               | 0.92 (0.82; 1.02)                                            | Trial 4250 (M 5.3.3.4), Figure 11–4                  |
| 4279  | levothyroxine (600 µg) <sup>f</sup> | 45 | 0.97 (0.90; 1.04)                               | 0.85 (0.79; 0.92)                                            | Trial 4279 (M 5.3.3.4), Figure 11–2                  |

<sup>a</sup> single doses for lisinopril, warfarin, digoxin, furosemide, rosuvastatin and levothyroxine and multiple doses for metformin (twice daily for 3.5 days) and ethylenestradiol/levonorgestrel (once daily for 8 days). <sup>b</sup> AUC<sub>0–∞</sub> for lisinopril, S- and R-warfarin, digoxin, furosemide and rosuvastatin, AUC<sub>0–12h</sub> for metformin, AUC<sub>0–24h</sub> for ethinylestradiol and levonorgestrel, and baseline-corrected AUC<sub>0–48h</sub> for levothyroxine. <sup>c</sup> baseline-corrected C<sub>max</sub> for levothyroxine.

<sup>d</sup> estimated treatment ratio (with/without co-administration of SNAC). <sup>e</sup> data shown for S- and R-warfarin are based on a sensitivity analyses that excluded 12 subjects who were incorrectly dosed with 1 warfarin tablet instead of 5 tablets in the warfarin with SNAC dosing period; see details in Trial 4065 (M 5.3.3.4), Section 9.8.2. <sup>f</sup> measured as baseline-corrected T4.

The conclusion that SNAC co-administration did not affect exposures of the victim drugs was declared if the two-sided 90% confidence interval for the ratio (with/without SNAC) fell entirely within the no-effect interval (0.80; 1.25)

N: number of subjects contributing to the analysis

### 2.7.2.5.2.3.1.8.3 薬物相互作用 - 被相互作用薬としての SNAC

#### 背景

代謝は SNAC のクリアランスの主な決定因子であり、β 酸化及びグルクロン酸抱合の 2 種の代謝経路が並行して作用する ([2.7.2.5.2.3.1.6.2](#))。In vitro 試験により、SNAC 及びその β 酸化代謝物のグルクロン酸抱合を引き起こす複数の UGT が同定されている。SNAC が UGT を介した薬物相互作用の被相互作用薬となる可能性については、4394 試験において、経口セマグルチドとプロベネシド（一般的な UGT 阻害剤）との併用投与により評価した。In vitro 試験では、SNAC が BCRP トランスポーターの基質であること、ならびに、SNAC の代謝物が BCRP、OAT1、OAT3 及び MRP2 トランスポーターのいずれか又は複数の基質であることが示された (Module 2.6.4.10)。4394 試験では、プロベネシド（OAT1 及び OAT3 の指標阻害剤）又はシクロスポリン（BCRP の指標阻害剤及び MRP2 の阻害剤）のいずれかがこれらトランスポーターを阻害することにより、SNAC が薬物相互作用の被相互作用薬となる可能性についても検討した。相互作用薬の選択理由については[表 2.7.2.5.2.3-17](#)を参照のこと。



表 2.7.2.5.2.3-17 薬物相互作用：相互作用薬の選択理由（4394 試験）

| Perpetrator drug   | Rationale for perpetrator drug selection                                                                                                 |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>probenecid</b>  | プロベネシドは OAT1 及び OAT3 トランスポーターの指標阻害剤であり、UGT も阻害する <sup>5,6,7</sup> 。これらの阻害作用が、SNAC 及び SNAC 代謝物の薬物動態へ影響する可能性がある。                           |
| <b>ciclosporin</b> | シクロスポリンは BCRP 及び OATP1B1 の指標阻害剤及び MRP2 の阻害剤であり、MRP2 トランスポーターを阻害する <sup>5,6,7,8</sup> 。これらのトランスポーターの阻害が、SNAC 及び SNAC 代謝物の薬物動態へ影響する可能性がある。 |

指標阻害剤のプロベネシド及びシクロスポリンを検討する 4394 試験の試験デザインでは、以下の点を考慮した：

- 経口セマグルチドは 3 mg（300 mg SNAC 含有）の単回投与とした。これは、SNAC は反復投与による累積性がみられず（詳細は [2.7.2.5.2.3.1.3.4](#) 参照）、SNAC の含量（1 錠中 300 mg）は第 3a 相試験で検討したすべての経口セマグルチド錠で同一であることによる。
- プロベネシドは、定常状態に到達させるために経口セマグルチド投与前 3.5 日間にわたり投与した。プロベネシド 500 mg の 1 日 2 回経口投与は、この用量により UGT ならびに OAT1 及び OAT3 トランスポーターの両方を十分に阻害する曝露量が得られることが示されているため使用した<sup>9,10,11,12,13</sup>。このプロベネシド用量は痛風治療の推奨用量と一致している。
- シクロスポリンは、安全性及び忍容性を考慮し、健康被験者の免疫抑制の遷延に関連する潜在的リスクを最小限とするため、600 mg の単回経口投与とした。このシクロスポリン用量は、BCRP、OATP1B1、及び MRP2 トランスポーターを十分に阻害する用量である<sup>9,14</sup>。
- 阻害剤の曝露量が最大となり（C<sub>max</sub>）、相互作用が最も強いと考えられる時点での SNAC の薬物動態を評価するため、経口セマグルチドはシクロスポリン及びプロベネシドのそれぞれの最終投与後 1 時間及び 2 時間に投与した。
- シクロスポリン及びプロベネシドに対して「影響なし」と結論づける基準は、治療間の比（シクロスポリン又はプロベネシド併用／非併用）の両側 90%信頼区間が「影響なし」の範囲（0.50～2.00）に完全に含まれることとした。「影響なし」の基準は SNAC についてのみ規定した（SNAC の 5 つの主要代謝物には規定せず）。

SNAC の溶解性は pH に依存し、SNAC は溶解すると pH 緩衝作用を示し、局所的に胃内 pH を一時的に上昇させることによってタンパク質分解からセマグルチドを保護し、セマグルチドの吸収を促進する（Module 2.6.2）<sup>1</sup>。胃内 pH を上昇させる薬剤（オメプラゾールなど）と経口セマグルチドの併用は SNAC の溶解性に影響を及ぼすと考えられるため、セマグルチドの曝露量だけでなく SNAC の曝露量にも影響を及ぼす可能性がある。4141 試験では、オメプラゾールを用いて、この薬物相互作用の可能

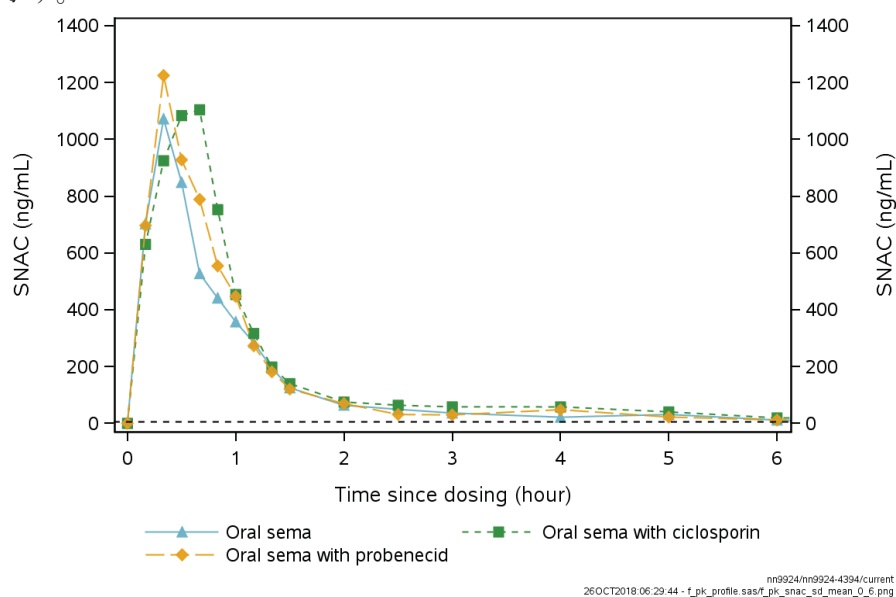


性を検討した。背景情報（相互作用薬としてオメプラゾールを選択した理由を含む）については [Module 2.7.2.3.1.8.3](#) を参照のこと。

## 結果

### シクロスポリン及びプロベネシドの影響（4394 試験）

シクロスポリン又はプロベネシドの併用及び非併用下における SNAC の濃度-時間プロファイルを [図 2.7.2.5.2.3-12](#) に示す。



Healthy subjects. Single dose of oral semaglutide 3 mg. Arithmetic mean profiles.

図 2.7.2.5.2.3-12 シクロスポリン又はプロベネシドの併用及び非併用下における SNAC の濃度-時間プロファイル（4394 試験）

プロベネシド（OAT1 及び OAT3 の指標阻害剤かつ UGT 阻害剤）又はシクロスポリン（BCRP の指標阻害剤かつ MRP2 の阻害剤）を経口セマグルチド（単回）と併用投与した場合、SNAC 曝露量（AUC 及び  $C_{max}$ ）は、事前規定した「影響なし」の範囲に含まれた（[表 2.7.2.5.2.3-18](#)）。

表 2.7.2.5.2.3-18 薬物相互作用：シクロスポリン及びプロベネシドの影響 - SNAC 曝露量における治療間の比（4394 試験）

| Victim drug <sup>a</sup> | Index inhibitor <sup>b</sup> | N  | AUC <sub>0-tz</sub><br>Ratio <sup>c</sup> [90% CI] | C <sub>max</sub><br>Ratio <sup>c</sup> [90% CI] |
|--------------------------|------------------------------|----|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| SNAC (300 mg)            | probenecid (500 mg)          | 21 | 1.15 [1.07; 1.24]                                  | 1.23 [0.98; 1.54]                               |
| SNAC (300 mg)            | ciclosporin (600 mg)         | 21 | 1.31 [1.22; 1.41]                                  | 1.41 [1.13; 1.76]                               |

<sup>a</sup> single dose of oral semaglutide 3 mg; <sup>b</sup> multiple doses of probenecid (2 x 250 mg, twice daily for 3.5 days) and single dose of ciclosporin (6 x 100 mg); <sup>c</sup> estimated treatment ratio (with/without index inhibitor)

The criteria for declaring 'no effect' for ciclosporin and probenecid was the requirement for the two-sided 90% confidence interval for the ratio (with/without ciclosporin or probenecid) to fall entirely within the no-effect interval (0.50; 2.00).

N: number of subjects contributing to the analysis

シクロスポリン又はプロベネシド併用及び非併用下における SNAC の 5 つの主要代謝物の濃度-時間プロファイルについては、4394 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4、Figures 11-3 [E494], 11-4 [E506], 11-5 [E1245], 11-6 [E1246], 11-7 [E1247]）を参照のこと。

経口セマグルチドをプロベネシド又はシクロスポリンと併用投与した場合の SNAC の β 酸化代謝物（E494 及び E506）の曝露量（AUC<sub>0-tz</sub> 及び C<sub>max</sub>）は、経口セマグルチド単独投与時と同程度又はわずかに増加した（表 2.7.2.5.2.3-19）。

経口セマグルチドをプロベネシド又はシクロスポリンと併用投与した場合の SNAC のグルクロン酸抱合代謝物（E1245、E1246 及び E1247）の曝露量（AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub>）は、経口セマグルチド単独投与時と同程度又は 2.3 倍まで増加した（E1245 の AUC に対するプロベネシドの影響）（表 2.7.2.5.2.3-19）。

表 2.7.2.5.2.3-19 薬物相互作用：シクロスポリン及びプロベネシドの影響 - SNAC 代謝物の曝露量における治療間の比（4394 試験）

| Victim metabolite <sup>a</sup> | Index inhibitor <sup>b</sup> | N  | AUC <sup>c</sup><br>Ratio <sup>d</sup> [90% CI] | C <sub>max</sub><br>Ratio <sup>d</sup> [90% CI] |
|--------------------------------|------------------------------|----|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| E494                           | probenecid (500 mg)          | 21 | 1.31 [1.10; 1.55]                               | 1.26 [0.94; 1.69]                               |
| E506                           | probenecid (500 mg)          | 21 | 1.20 [1.13; 1.28]                               | 1.12 [0.94; 1.34]                               |
| E1245                          | probenecid (500 mg)          | 21 | 2.31 [2.06; 2.57]                               | 1.47 [1.32; 1.63]                               |
| E1246                          | probenecid (500 mg)          | 21 | 2.12 [1.87; 2.39]                               | 1.38 [1.12; 1.71]                               |
| E1247                          | probenecid (500 mg)          | 21 | 1.87 [1.77; 1.98]                               | 1.31 [1.21; 1.43]                               |
| E494                           | ciclosporin (600 mg)         | 21 | 1.17 [0.99; 1.39]                               | 1.16 [0.87; 1.56]                               |
| E506                           | ciclosporin (600 mg)         | 21 | 1.00 [0.94; 1.07]                               | 1.03 [0.86; 1.22]                               |
| E1245                          | ciclosporin (600 mg)         | 21 | 1.61 [1.44; 1.80]                               | 1.34 [1.20; 1.48]                               |
| E1246                          | ciclosporin (600 mg)         | 21 | 1.02 [0.90; 1.15]                               | 0.98 [0.79; 1.21]                               |
| E1247                          | ciclosporin (600 mg)         | 21 | 1.10 [1.04; 1.16]                               | 1.01 [0.93; 1.10]                               |

<sup>a</sup> single dose of oral semaglutide 3 mg; <sup>b</sup> multiple doses of probenecid (2 x 250 mg, twice daily for 3.5 days) and single doses of ciclosporin (6 x 100 mg); <sup>c</sup> AUC<sub>0-tz</sub> for E494 and E506; AUC<sub>0-∞</sub> for E1245, E1246 and E1247; <sup>d</sup> estimated treatment ratio (with/without index inhibitor)

No-effect boundaries were not pre-specified for the effect of probenecid and ciclosporin on PK of the five principal SNAC metabolites

N: number of subjects contributing to the analysis

### オメプラゾールの影響（4141 試験）

4141 試験において経口セマグルチドとオメプラゾールを併用投与した被験者（経口セマグルチド+オメプラゾール群）及び経口セマグルチドを単独投与した被験者（経口セマグルチド群）における SNAC の濃度-時間プロファイルについては、4141 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4、Figure 11-6）を参照のこと。投与 9 日目の胃内 pH の測定値により、経口セマグルチド+オメプラゾール群で胃内 pH が高いことが確認された〔4141 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.4）Table 11-7〕。

経口セマグルチドとオメプラゾールを併用投与した被験者と経口セマグルチドを単独投与した被験者との比較では、SNAC の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>max</sub>）に統計的有意差は認められなかった（表 2.7.2.5.2.3-20）。このことから、胃内 pH の上昇による SNAC 曝露量の変化はないことが示された。

表 2.7.2.5.2.3-20 薬物相互作用：オメプラゾールの影響 - SNAC 曝露量における治療間の比（4141 試験）

| Victim drug <sup>a,b</sup> | N     | AUC <sub>0-24h</sub><br>Ratio <sup>c</sup> [95% CI] | C <sub>max</sub><br>Ratio <sup>c</sup> [95% CI] |
|----------------------------|-------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| SNAC (300 mg)              | 26/27 | 1.14 [0.997; 1.30]                                  | 0.96 [0.68; 1.36]                               |

<sup>a</sup> multiple doses for oral semaglutide (5 mg for 5 days followed by 10 mg for 5 days); <sup>b</sup> omeprazole (40 mg for 10 days) used as perpetrator of drug-drug interaction; <sup>c</sup> estimated treatment ratio (with/without omeprazole treatment)

N: number of subjects contributing to the analysis in the oral semaglutide with/without omeprazole treatment groups.

## 2.7.2.5.2.4 特別な試験

### 2.7.2.5.2.4.1 QTcによる心室再分極に及ぼす影響の評価

健康被験者を対象として、SNAC 投与後に許容できない心室再分極遅延がみられないことを確認するため、プラセボを比較対照とする thorough QT/QTc 試験 [4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) 参照] を実施した。

#### 2.7.2.5.2.4.1.1 QTc パラメータ

QTc 評価の co-primary エンドポイントは、治験薬投与後 12 時間の心電図記録における 14 の QT 間隔 (Fridericia 法により補正した QTc : QTcF) であった。QTc 評価で用いた SNAC 用量は 3.6 g であり、この用量は、セマグルチドの含量にかかわらず市販予定のすべての経口セマグルチドの錠剤に含まれる SNAC の含量 (300 mg) の 12 倍であった。

#### 2.7.2.5.2.4.1.2 QTc パラメータの統計解析

QTc の評価は、1 つの SNAC 投与期及び 1 つのモキシフロキサシン投与期ならびに 2 つのプラセボ投与期を含む 4 期クロスオーバー試験において実施した。モキシフロキサシン 400 mg の単回投与を陽性対照として QT/QTc 試験の分析感度を確認した。必要症例数を減らすために 2 つのプラセボ投与期を設定した。

4247 試験の co-primary エンドポイントは、14 の共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて個別に解析した。14 の QTcF のエンドポイントそれぞれを従属変数として ANCOVA モデルに含め、被験者、期間及び治療を固定効果、各投与期のベースラインの QTcF を共変量とした。このモデルを用い、帰無仮説「ベースラインで調整後の時間を一致させた QTcF の治療間差 (SNAC-プラセボ) が 10 ms より大きい」に対して、有意水準 5% の 14 回の片側検定を実施した。

14 の測定時点の p 値がすべて統計的有意性を示した場合、許容できない QT 延長がみられないことが確認されることとした。また、同様に、ベースラインで調整後の時間を一致させた 14 の治療間差の両側 90% 信頼区間の上限がすべて 10 ms を下回った場合にも、許容できない QT 延長がみられないことが確認されることとした。

統計解析に関する詳細については 4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 9.7.5.3, 9.7.5.4 を参照のこと。

#### 2.7.2.5.2.4.1.3 QTc の結果

QT/QTc 試験が分析感度を有していることが確認された。ベースラインで調整後の時間を一致させた QTcF における治療間差 (モキシフロキサシン-プラセボ) の推定値は、いずれの確認時点 (投与後 2、3 及び 4 時間) でも 5 ms を上回った [4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 11.3.1] 。

SNAC 3.6 g を単回投与後に QT の延長 (QTcF に基づく) は認められず、QTcF における SNAC とプラセボとの差は一定 (0 ms 前後) であったことから、SNAC が心室再分極に影響しないことが示唆された (図 2.7.2.5.2.4-1)。

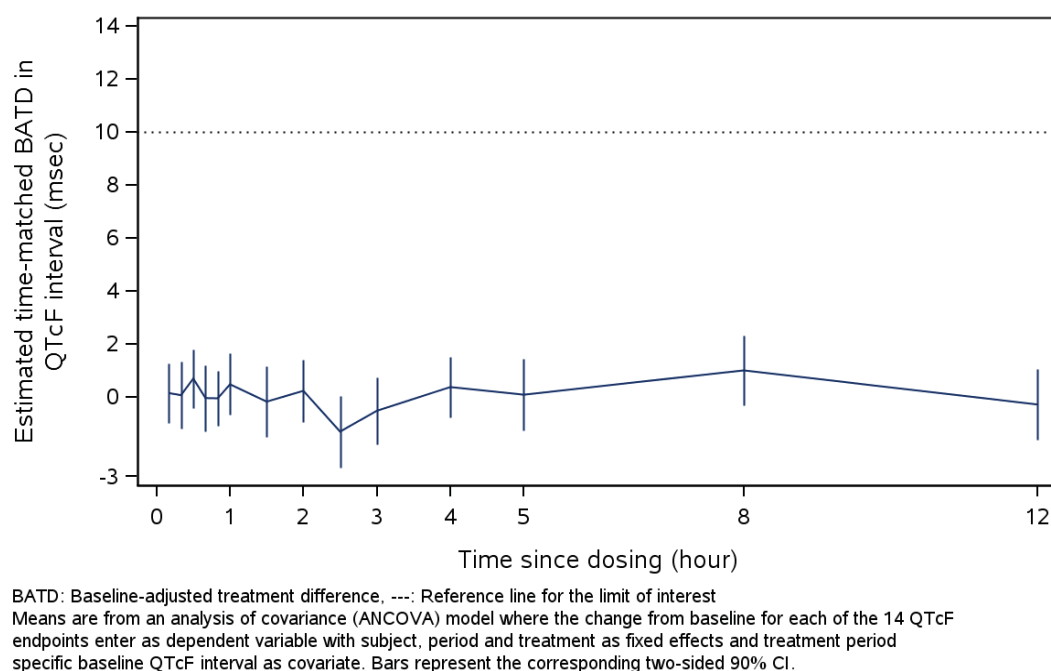


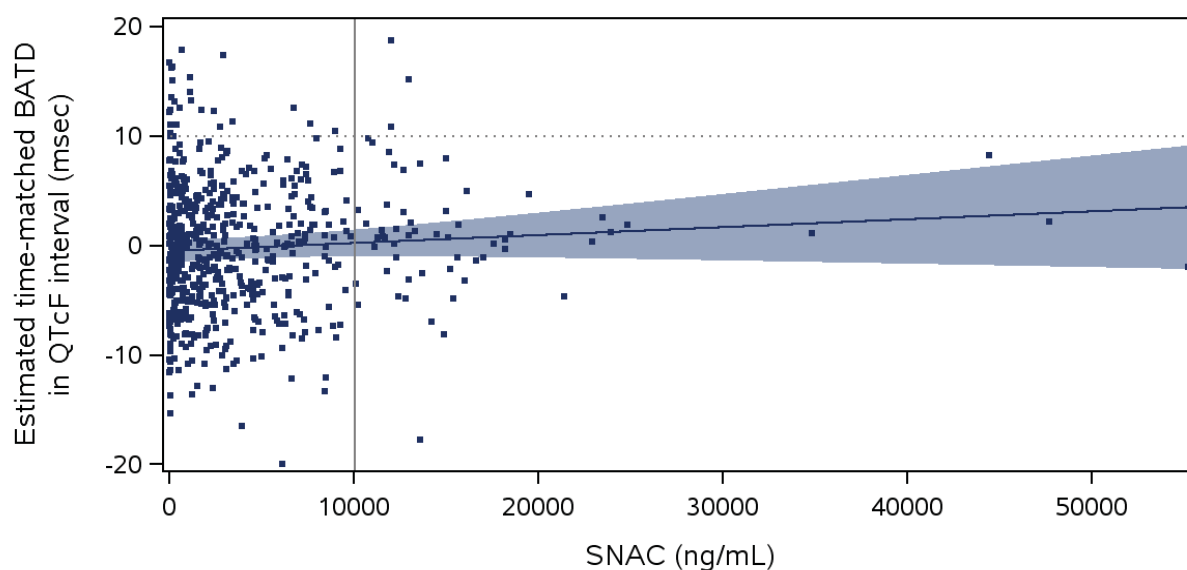
図 2.7.2.5.2.4-1 QTcF のベースラインからの変化—時間を一致させた治療間差 (SNAC—プラセボ) の推定値 (4247 試験、パート B)

時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量における治療間差の推定値は以下の範囲であった [4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Table 11-5]。

- 最短：2.5 時間において -1.3 ms (90%信頼区間：-2.7 ; 0.0)
- 最長：投与後 8 時間において 1.0 ms (90%信頼区間：-0.3 ; 2.3)

さらに、各被験者の  $t_{\max}$  における QTcF を解析した。各被験者の  $t_{\max}$  における QTcF の治療間差 (SNAC—プラセボ) は 1.2 ms (90%信頼区間：0.0; 2.5) であり、この解析結果も SNAC 3.6 g が心室再分極の遅延を引き起こさないという結論を裏付けている。結果の詳細については 4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 11.3.3 を参照のこと。

SNAC 濃度と QTcF との曝露量-反応関係を評価した (図 2.7.2.5.2.4-2)。ベースラインで調整後の時間を一致させた QTcF の治療間差の推定値は、平均  $C_{\max}$  (10,060 ng/mL) において 10 ms を十分に下回った。さらに、QTcF と SNAC 濃度との間に相関はみられなかった。傾きの推定値は 0.00007 (95%信頼区間：-0.00006 ; 0.00020) であった。詳細については 4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Section 11.3.4 を参照のこと。



BATD: Baseline-adjusted treatment difference

---: Reference line for the limit of interest. Vertical line represents geometric mean of C<sub>max</sub>.

Means are from a linear normal mixed effects model where the time-matched treatment difference in change from baseline QTcF interval between SNAC and placebo enter as dependent variable with SNAC concentration as continuous fixed effect and as a random effect, an intercept as fixed effect and as a random effect, and baseline QTcF interval in the period where SNAC is administered as a continuous fixed effect. Band represent the corresponding two-sided 90% CI. Data points represent observed values.

Subjects were treated with a single dose of SNAC 3.6 g.

図 2.7.2.5.2.4-2 QTcF の曝露量-反応関係 - ベースラインで調整後の時間を一致させた治療間差 (4247 試験、パート B)

4247 試験で認められた曝露量から、SNAC 300 mg 投与後に許容できない QT 延長はみられないとの予測は妥当であると考えられた (図 2.7.2.5.2.4-2)。4247 試験において認められた SNAC の最高濃度は 55,200 ng/mL であった。なお、2 型糖尿病患者に対して SNAC 300 mg を投与後の C<sub>max</sub> の平均は 1,092 ng/mL (4267 試験) であり、試験全体を通じて SNAC 300 mg 投与後に認められた最高濃度は 14,100 ng/mL であった (4082 試験における中等度の肝機能障害の女性被験者)。日本人健康被験者において認められた SNAC の最高濃度は 4,700 ng/mL であった [4140 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.3.3) Table 11-9]。

さらに、QTc 評価期間中に SNAC の 5 つの主要代謝物を測定した。SNAC の 5 つの代謝物すべてにおいて、t<sub>max</sub> の中央値は 1~4 時間であった [4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Table 11-10]。12 時間の測定期間中に SNAC の 5 つの代謝物の C<sub>max</sub> と、代謝物の消失相のほとんどが認められた [4247 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.4.1) Table 11-11]。SNAC の主要代謝物の C<sub>max</sub> の最高値が認められたのは 4247 試験であった。

QTcFに加え、投与後 12 時間にわたり QTcP（試験対象集団の心拍数で補正した QT 間隔）を評価した。QTcF の結果と同様、SNAC 投与後に QT の延長（QTcP に基づく）は認められなかった。詳細については 4247 試験の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）Section 11.4.1.1 を参照のこと。

SNAC 3.6 g の投与による一時的なわずかな心拍数の増加がみられたが、臨床的に意味はないと考えられた。心拍数の増加量の最大値（投与後 2 時間に観測）は 2.1 bpm（90% 信頼区間：1.1; 3.1）であり、本試験において QTcF をプライマリーエンドポイントとして使用することの妥当性が示された。PR 間隔又は QRS 複合時間において、SNAC とプラセボとの間で差は認められなかった。これら心電図パラメータの詳細については 4247 試験の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）Section 11.4.1.2 を参照のこと。

本試験において、SNAC 3.6 g の投与に関連した安全性の懸念は認められなかった。安全性ならびに経口セマグルチドによる QTc パラメータ及び心血管系疾患への影響に関する結果については、それぞれ [Module 2.7.4.4.3](#) 及び [Module 2.7.4.2.2.7](#) を参照のこと。



## 参考文献

- <sup>1</sup> 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).
- <sup>2</sup> FDA Guidance for Industry: Food-effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002 2002.
- <sup>3</sup> European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr 2). 21 Jun 2012.
- <sup>4</sup> Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet] 2016 [cited 2018 20 Nov].
- <sup>5</sup> Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, Giacomini KM, Stieger B, Cass CE, et al. Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(1):52-63.
- <sup>6</sup> Zamek-Gliszczynski MJ, Chu X, Polli JW, Paine MF, Galetin A. Understanding the transport properties of metabolites: case studies and considerations for drug development. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):650-64.
- <sup>7</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis and Clinical Implications. Draft Guidance. Oct 2017.
- <sup>8</sup> Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*. 2005;5(5):987-94.
- <sup>9</sup> Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, Curtin C, Mamidi RN, Weiner S, et al. Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(2):115-28.
- <sup>10</sup> Coss CC, Jones A, Dalton JT. Pharmacokinetic drug interactions of the selective androgen receptor modulator GTx-024(Enobosarm) with itraconazole, rifampin, probenecid, celecoxib and rosuvastatin. *Invest New Drugs*. 2016;34(4):458-67.
- <sup>11</sup> Macha S, Koenen R, Sennewald R, Schöne K, Hummel N, Riedmaier S, et al. Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2014;36(2):280-90.e1.
- <sup>12</sup> Markowitz JS, Devane CL, Liston HL, Boulton DW, Risch SC. The effects of probenecid on the disposition of risperidone and olanzapine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):30-8.
- <sup>13</sup> Abe Y, Nakano Y, Kanazawa T, Furihata T, Endo T, Kobayashi M. Investigation of Drug-Drug Interactions Between Ritobegron, a Selective  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist, With Probenecid in Healthy Men. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(3):201-7.
- <sup>14</sup> Davenport JM, Covington P, Bonifacio L, McIntyre G, Venitz J. Effect of uptake transporters OAT3 and OATP1B1 and efflux transporter MRP2 on the pharmacokinetics of eluxadoline. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):534-42.

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

#### 2.7.2.5. 付録

### 3. 臨床薬理試験におけるセマグルチドの薬物動態エンドポイント

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

ページ

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 目次 .....                                         | 2  |
| 略語及び定義一覧 .....                                   | 3  |
| 2.7.2.5.3.1 薬物動態エンドポイント .....                    | 4  |
| 2.7.2.5.3.1.1 反復投与後のセマグルチドの薬物動態の要約 .....         | 4  |
| 2.7.2.5.3.1.2 単回投与後のセマグルチドの薬物動態の要約 .....         | 7  |
| 2.7.2.5.3.1.3 特別な患者集団：セマグルチドの反復投与後の薬物動態の要約 ..... | 8  |
| 2.7.2.5.3.1.4 薬物相互作用：薬物動態の要約 .....               | 9  |
| 2.7.2.5.3.1.4.1 経口セマグルチドを相互作用薬として検討.....         | 9  |
| 2.7.2.5.3.1.4.2 経口セマグルチドを被相互作用薬として検討.....        | 12 |

## 略語及び定義一覧

|                    |                                                                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AUC                | area under the concentration-time curve                                                                     |
| $AUC_{0-xh}$       | area under the concentration-time curve from time zero (dosing) to x hours after dosing                     |
| $AUC_{0-\infty}$   | area under the concentration-time curve from time zero (dosing) to infinity                                 |
| $AUC_{0-last}$     | area under the concentration-time curve from time zero (dosing) until the last quantifiable concentration   |
| $AUC_{0-tz}$       | see $AUC_{0-last}$                                                                                          |
| $_{bc}AUC_{0-48h}$ | baseline-corrected area under the concentration-time curve from time zero (dosing) to 48 hours after dosing |
| $C_{max}$          | maximum observed concentration                                                                              |
| $_{bc}C_{max}$     | maximum observed baseline-corrected concentration                                                           |
| CL/F               | apparent total plasma clearance                                                                             |
| CO                 | cross-over trial design                                                                                     |
| CV                 | coefficient of variation                                                                                    |
| DB                 | double-blind                                                                                                |
| ESRD               | end-stage renal disease                                                                                     |
| ETD                | estimated treatment difference                                                                              |
| HV                 | healthy volunteer                                                                                           |
| i.v.               | intravenous                                                                                                 |
| N                  | number of subjects exposed to trial product                                                                 |
| OL                 | open-label                                                                                                  |
| ONF                | overnight fast (at least 6 hours)                                                                           |
| s.c.               | subcutaneous                                                                                                |
| SNAC               | sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (also named salcaprozate sodium)                            |
| SS                 | oral semaglutide steady state                                                                               |
| $t_{1/2}$          | terminal elimination half-life                                                                              |
| $t_{max}$          | time to maximum observed concentration                                                                      |
| V/F                | apparent volume of distribution                                                                             |
| $V_{ss}/F$         | apparent volume of distribution at steady state                                                             |
| $V_z/F$            | apparent volume of distribution during terminal phase                                                       |

## 2.7.2.5.3.1 薬物動態エンドポイント

## 2.7.2.5.3.1.1 反復投与後のセマグルチドの薬物動態の要約

| <b>Trial ID [location]<br/>Design<br/>Duration</b>             | <b>N<sup>a</sup><br/>total<br/>group</b>          | <b>Dosing<br/>conditions<sup>b</sup><br/>(min/mL-<br/>min)</b> | <b>Dose (mg)-group<sup>c,d</sup></b>                                                                                                                      | <b>AUC<sub>0-24h</sub><br/>Geom. mean (CV%)<br/>(nmol·h/L)</b>                                                  | <b>C<sub>max</sub><br/>Geom. mean<br/>(CV%)<br/>(nmol/L)</b>                                                       | <b>t<sub>max</sub><br/>Median (min-max)<br/>(h)</b>                                                          | <b>t<sub>½</sub><br/>Geom. mean<br/>(CV%) (h)</b>      | <b>CL/F<br/>Geom. mean<br/>(CV%) (L/h)</b>                                                       | <b>V/F<br/>Geom. mean<br/>(CV%) (L)</b>                    |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Summary of steady-state pharmacokinetics of semaglutide</b> |                                                   |                                                                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                                              |                                                        |                                                                                                  |                                                            |
| 3692 [M 5.3.3.1]<br>DB<br>SS                                   | <b>96</b><br>20<br>21<br>19                       | ONF/50-120                                                     | Oral sema 5<br>Oral sema 10<br>Oral sema 2x10                                                                                                             | 24.08 (113.37)<br>204.93 (73.54)<br>391.74 (59.95)                                                              | 2.81 (82.66)<br>10.73 (74.99)<br>20.09 (60.95)                                                                     | 1.50 (0.48-5.98)<br>1.97 (0.00-23.90)<br>1.04 (0.00-6.05)                                                    | 138.90 (34.35)<br>170.14 (38.53)<br>152.45 (10.79)     | -<br>-<br>-                                                                                      | -<br>-<br>-                                                |
| 3991 [M 5.3.3.1]<br>DB<br>SS                                   | <b>107</b><br>16<br>32<br>11                      | 600/50-120                                                     | Oral sema 20-HV<br>Oral sema 40-HV<br>Oral sema 40-T2D                                                                                                    | 741.66 (66.58)<br>1480.35 (77.99)<br>1300.82 (54.69)                                                            | 37.05 (62.21)<br>73.10 (79.68)<br>64.52 (53.66)                                                                    | 2.00 (0.5-3.1)<br>2.00 (0.0-24.0)<br>2.51 (0.0-6.0)                                                          | 153.34 (8.66)<br>161.08 (9.06)<br>158.18 (19.48)       | -<br>-<br>-                                                                                      | -<br>-<br>-                                                |
| 4140 [M 5.3.3.3]<br>DB<br>SS                                   | <b>48</b><br>18<br>18<br>18<br><br>18<br>18<br>18 | ONF/120-30                                                     | <b>Caucasian subjects</b><br>Oral sema 10<br>Oral sema 20<br>Oral sema 40<br><br><b>Japanese subjects</b><br>Oral sema 10<br>Oral sema 20<br>Oral sema 40 | 551.30 (59.68)<br>1105.24 (58.84)<br>1689.92 (37.99)<br><br>374.03 (59.17)<br>675.94 (43.84)<br>1234.37 (36.99) | 26.794 (58.388)<br>53.497 (59.185)<br>84.280 (38.481)<br><br>19.052 (62.074)<br>34.740 (46.264)<br>61.557 (38.522) | 1.00 (0.0-3.0)<br>1.00 (0.5-6.0)<br>1.00 (0.5-6.0)<br><br>1.00 (0.5-2.0)<br>1.00 (0.5-6.0)<br>1.00 (0.0-6.0) | -<br>-<br>174.07 (9.22)<br><br>-<br>-<br>161.11 (9.91) | 4.41 (59.68)<br>4.40 (58.84)<br>5.75 (37.99)<br><br>6.50 (59.17)<br>7.19 (43.84)<br>7.88 (36.99) | -<br>-<br>1512.12 (40.15)<br><br>-<br>-<br>1903.17 (37.28) |
| 4065 [M 5.3.3.4] <sup>e</sup><br>OL, CO<br>SS                  | <b>52</b>                                         | ONF/120-30                                                     | Oral sema 20                                                                                                                                              | 761.96 (57.07)                                                                                                  | 37.35 (57.21)                                                                                                      | 1.00 (0.00-11.95)                                                                                            | 161.70 (10.67)                                         | 6.38 (57.07)                                                                                     | <b>V<sub>ss</sub>/F</b><br>1509.49 (50.55)                 |
| 4145 [M 5.3.3.4] <sup>e</sup><br>OL, CO<br>SS                  | <b>32</b>                                         | ONF/120-30                                                     | Oral sema 20                                                                                                                                              | 719 (60.0)                                                                                                      | 35.8 (61.4)                                                                                                        | 1.0 (0.0-2.5)                                                                                                | 162 (9.9)                                              | 6.76 (60.0)                                                                                      | <b>V<sub>ss</sub>/F</b><br>1637 (56.8)                     |

| <b>Trial ID [location]<br/>Design<br/>Duration</b>              | <b>N<sup>a</sup><br/>total<br/>group</b> | <b>Dosing<br/>conditions<sup>b</sup><br/>(min/mL-<br/>min)</b> | <b>Dose (mg)-group<sup>c,d</sup></b> | <b>AUC<sub>0-24h</sub><br/>Geom. mean (CV%)<br/>(nmol·h/L)</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>Geom. mean<br/>(CV%)<br/>(nmol/L)</b> | <b>t<sub>max</sub><br/>Median (min-max)<br/>(h)</b> | <b>t<sub>½</sub><br/>Geom. mean<br/>(CV%) (h)</b> | <b>CL/F<br/>Geom. mean<br/>(CV%) (L/h)</b> | <b>V/F<br/>Geom. mean<br/>(CV%) (L)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4249 [M 5.3.3.4] <sup>e</sup><br>OL, CO<br>SS                   | <b>25</b>                                | ONF/120-30                                                     | Oral sema 14                         | 512 (76.5)                                                     | 25.7 (71.1)                                                  | 1.0 (0.5-12.0)                                      | -                                                 | 6.65 (76.5)                                | -                                       |
| 4250 [M 5.3.3.4] <sup>e</sup><br>OL, CO<br>SS                   | <b>41</b>                                | ONF/120-30                                                     | Oral sema 14                         | 554 (82.3)                                                     | 28.4 (77.5)                                                  | 2.1 (0.5-6.1)                                       | -                                                 | -                                          | -                                       |
| 4279 [M 5.3.3.4]<br>OL, CO<br>SS                                | <b>45</b>                                | ONF/120-30                                                     | Oral sema 14                         | 544 (78.1)                                                     | 27.7 (73.3)                                                  | 1.0 (0.0-11.9)                                      | -                                                 | -                                          | -                                       |
| <b>Summary of 10-day dosing pharmacokinetics of semaglutide</b> |                                          |                                                                |                                      |                                                                |                                                              |                                                     |                                                   |                                            |                                         |
| 3794 [M 5.3.3.4]<br>OL<br>10 day                                | <b>158</b>                               |                                                                | Oral sema 10                         |                                                                |                                                              |                                                     |                                                   |                                            |                                         |
|                                                                 | 20                                       | ONF/50-15                                                      |                                      | 160.5 (89.5)                                                   | 9.1 (85.2)                                                   | 0.5 (0.5-3.0)                                       | 155.70 (5.6)                                      | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 20                                       | ONF/50-30                                                      |                                      | 382.4 (52.3)                                                   | 19.5 (49.0)                                                  | 1.0 (0.5-4.0)                                       | 156.19 (8.7)                                      | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 20                                       | ONF/50-60                                                      |                                      | 376.0 (55.5)                                                   | 18.6 (53.7)                                                  | 1.5 (0.5-4.0)                                       | 153.03 (10.9)                                     | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 19                                       | ONF/50-120                                                     |                                      | 578.5 (48.7)                                                   | 27.8 (50.6)                                                  | 2.3 (0.5-12.0)                                      | 155.34 (7.0)                                      | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 19                                       | ONF/120-15                                                     |                                      | 192.9 (63.2)                                                   | 9.7 (65.2)                                                   | 0.5 (0.5-6.1)                                       | 150.43 (11.4)                                     | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 20                                       | ONF/120-30                                                     |                                      | 318.7 (34.0)                                                   | 15.8 (34.8)                                                  | 1.0 (0.5-12.0)                                      | 154.24 (10.9)                                     | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 20                                       | ONF/120-60                                                     |                                      | 499.1 (81.5)                                                   | 24.8 (89.4)                                                  | 1.5 (0.5-6.0)                                       | 158.57 (8.8)                                      | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 20                                       | ONF/120-120                                                    |                                      | 592.5 (49.8)                                                   | 29.4 (46.1)                                                  | 2.0 (1.0-4.0)                                       | 155.84 (9.7)                                      | -                                          | -                                       |
| 4154 [M 5.3.3.4]<br>OL<br>10 day                                | <b>78</b>                                |                                                                | Oral sema 10                         |                                                                |                                                              |                                                     |                                                   |                                            |                                         |
|                                                                 | 26                                       | Fed:<br>0/240-240                                              |                                      | -                                                              | -                                                            | -                                                   | -                                                 | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 26                                       | Fasting:<br>600/240-240                                        |                                      | 382.76 (107.12)                                                | 20.11 (107.75)                                               | 1.75 (0.50-6.02)                                    | 159.58 (10.16)                                    | -                                          | -                                       |
|                                                                 | 26                                       | Reference:<br>360/120-30                                       |                                      | 271.87 (46.21)                                                 | 14.24 (45.47)                                                | 1.00 (0.50-4.00)                                    | 152.36 (6.82)                                     | -                                          | -                                       |
| 4141 [M 5.3.3.4]<br>OL<br>10 day                                | <b>28</b>                                | ONF/120 - 30                                                   | Oral sema 10                         | 289 (48.3)                                                     | 15.1 (48.4)                                                  | 1.0 (0.2-4.0)                                       | 150 (9.6)                                         | -                                          | -                                       |

For PK parameters measured on concurrent days in trial 3692, 3991 and 4140, only calculated values from the last day are shown.

<sup>a</sup> The number of subjects used for the pharmacokinetic parameter estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); <sup>b</sup> dosing conditions: Pre-dose fasting time (min) / maximum volume of water in allowed with dosing (mL) - post-dose fasting time (min); <sup>c</sup> unless otherwise stated, the SNAC content was 300 mg; <sup>d</sup> Trials 3691 & 3692 were conducted with a different formulation and with drug substance produced with a different method than other clinical trials, and trial 3691 used a different assay for bioanalysis. Results cannot be directly compared to results from other trials; <sup>e</sup> In these trials, oral semaglutide was co-administered with other drugs which may influence the PK of semaglutide.

## 2.7.2.5.3.1.2 単回投与後のセマグルチドの薬物動態の要約

| Trial ID [location]<br>Design<br>Duration | N <sup>a</sup><br>total<br>group                    | Dosing<br>conditions <sup>b</sup><br>(min/mL-<br>min) | Dose (mg)-group <sup>c,d</sup>                                                                                                                                                    | AUC <sub>0-24h</sub><br>Geom. mean (CV%)<br>(nmol·h/L)                                                                                                   | C <sub>max</sub><br>Geom. mean<br>(CV%)<br>(nmol/L)                                                            | t <sub>max</sub><br>Median (min-max)<br>(h)                                                                                                       | t <sub>½</sub><br>Geom. mean<br>(CV%) (h)                                            | CL/F<br>Geom. mean<br>(CV%) (L/h)                                                 | V/F<br>Geom. mean<br>(CV%) (L)                                                      |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 3691 [M 5.3.3.1] <sup>e</sup><br>DB<br>SD | <b>84</b><br>10<br>10<br>10<br>10<br>10<br>10<br>10 | 600/50 - 300                                          | (sema [mg]/ SNAC [mg])<br><b>Part 1:</b><br>Oral sema 5/150<br>Oral sema 15/450<br>Oral sema 10/600<br>Oral sema 20/600<br>Oral sema 2/300<br>Oral sema 5/300<br>Oral sema 10/300 | <b>AUC<sub>0-last</sub></b><br>14.32 (58.38)<br>2.54 (43.55)<br>151.52 (113.50)<br>740.13 (75.28)<br>22.79 (141.03)<br>110.17 (97.52)<br>204.61 (102.48) | 1.75 (28.09)<br>0.93 (63.56)<br>3.36 (101.72)<br>2.31 (49.05)<br>2.72 (114.74)<br>4.06 (64.16)<br>4.13 (88.16) | 2.00 (1.00-10.00)<br>2.00 (1.50-2.00)<br>2.25 (1.50-10.00)<br>174.00 (84.00-264.00)<br>1.00 (1.00-1.00)<br>1.50 (0.50-2.50)<br>2.00 (0.50-168.00) | Harmonic mean<br>(CV%)<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-                            | -<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-                                                   | <b>V<sub>z</sub>/F</b><br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-                           |
|                                           |                                                     |                                                       | <b>Part 2:</b><br>Oral sema 2/300<br>Oral sema 5/300<br>Oral sema 10/300<br>i.v. sema 0.1/0<br>s.c. sema 0.4/0                                                                    | 13.07 (206.08)<br>46.01 (126.45)<br>138.37 (104.85)<br>121.51 (28.50)<br>1036.46 (47.43)                                                                 | 1.67 (116.79)<br>2.21 (91.06)<br>4.18 (71.78)<br>-<br>4.62 (18.61)                                             | 1.25 (1.00-2.50)<br>1.50 (0.50-120.00)<br>1.50 (0.50-168.00)<br>-<br>48.00 (42.00-72.00)                                                          | 6.25 (189.35)<br>7.94 (112.92)<br>24.69 (141.64)<br>38.25 (38.20)<br>112.21 (103.25) | 15.53 (113.61)<br>12.31 (176.29)<br>8.57 (308.27)<br>0.16 (28.26)<br>0.08 (36.77) | 302.14 (47.15)<br>526.34 (75.27)<br>696.90 (55.49)<br>9.73 (27.86)<br>13.85 (14.83) |
|                                           | <b>107</b><br>24<br>24<br>24<br>10<br>10            |                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
|                                           |                                                     |                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
|                                           |                                                     |                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
|                                           |                                                     |                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
|                                           |                                                     |                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
|                                           |                                                     |                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
| 3957 [M 5.3.3.4]<br>OL, CO<br>SD          | <b>26</b>                                           |                                                       | Oral sema 10                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
|                                           | 26                                                  | 480/50 - 300                                          |                                                                                                                                                                                   | 128.848 (137.135)                                                                                                                                        | 7.831 (145.822)                                                                                                | 1.5 (0.5-3.0)                                                                                                                                     | -                                                                                    | -                                                                                 | -                                                                                   |
|                                           | 26                                                  | 480/240 - 300                                         |                                                                                                                                                                                   | 77.691 (137.135)                                                                                                                                         | 4.536 (145.822)                                                                                                | 1.5 (0.5-4.0)                                                                                                                                     | -                                                                                    | -                                                                                 | -                                                                                   |

<sup>a</sup> The number of subjects used for the pharmacokinetic parameter estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); <sup>b</sup> dosing conditions: Pre-dose fasting time (min) / post-dose fasting time (min) – maximum volume of water (mL) allowed with dosing; <sup>c</sup> unless otherwise stated, the SNAC content was 300 mg; <sup>d</sup> Trials 3691 & 3692 were conducted with a different formulation and with drug substance produced with a different method than other clinical trials, and trial 3691 used a different assay for bioanalysis. Results cannot be directly compared to results from other trials; <sup>e</sup> PK endpoints for responders (at least one quantifiable plasma concentration) are presented for trial 3691.



## 2.7.2.5.3.1.3 特別な患者集団：セマグルチドの反復投与後の薬物動態の要約

| <b>Trial ID [location]<br/>Design<br/>Duration</b> | <b>N<sup>a</sup><br/>total<br/>group</b> | <b>Dosing<br/>conditions<sup>b</sup><br/>(min/mL-min)</b> | <b>Dose (mg)-group<sup>c</sup></b>                                                                                                       | <b>AUC<sub>0-24h</sub><br/>Geom. mean (CV%)<br/>(nmol·h/L)</b>                 | <b>C<sub>max</sub><br/>Geom. mean (CV%)<br/>(nmol/L)</b>                 | <b>t<sub>max</sub><br/>Median (min-max)<br/>(h)</b>                               | <b>t<sub>1/2</sub><br/>Geom. mean<br/>(CV%) (h)</b>                        |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 4079 [M 5.3.3.3]<br>OL<br>10 day                   | <b>71</b><br>24<br>12<br>12<br>12<br>11  | ONF/120 - 30                                              | <b>Renal impairment</b><br>Oral sema 10-normal<br>Oral sema 10-mild<br>Oral sema 10-moderate<br>Oral sema 10-severe<br>Oral sema 10-ESRD | 283.7 (53.3)<br>378.2 (78.9)<br>298.5 (107.3)<br>163.5 (65.6)<br>287.7 (128.7) | 14.9 (53.2)<br>20.2 (75.9)<br>16.6 (102.0)<br>8.6 (62.9)<br>15.7 (128.3) | 1.0 (0.5-4.0)<br>1.0 (0.5-2.5)<br>1.0 (0.5-4.0)<br>1.5 (0.5-4.0)<br>1.0 (0.5-2.0) | 151.7 (9.1)<br>159.3 (12.0)<br>162.8 (11.2)<br>164.9 (8.9)<br>152.8 (49.0) |
| 4082 [M 5.3.3.3]<br>OL<br>10 day                   | <b>56</b><br>24<br>12<br>12<br>8         | ONF/120 - 30                                              | <b>Hepatic impairment</b><br>Oral sema 10-normal<br>Oral sema 10-mild<br>Oral sema 10-moderate<br>Oral sema 10-severe                    | 250.3 (64.0)<br>221.9 (78.3)<br>204.2 (71.4)<br>227.8 (41.6)                   | 13.3 (62.3)<br>11.8 (82.4)<br>10.5 (73.5)<br>12.0 (41.4)                 | 1.0 (0.5-4.0)<br>1.0 (0.5-3.0)<br>1.0 (1.0-3.0)<br>1.5 (1.0-3.0)                  | 156.4 (12.1)<br>142.1 (7.6)<br>146.7 (13.9)<br>153.7 (12.5)                |
| 4267 [M 5.3.3.3]<br>OL<br>10 day                   | <b>55</b><br>36<br>19                    | ONF/120 - 30                                              | <b>Upper GI disease</b><br>Oral sema 7-with<br>Oral sema 7-without                                                                       | 139 (73.7)<br>131 (73.6)                                                       | 7.5 (78.0)<br>7.0 (76.3)                                                 | 1.0 (0.0-6.0)<br>1.0 (0.5-6.0)                                                    | 141 (11.6)<br>142 (9.3)                                                    |

<sup>a</sup> The number of subjects used for the pharmacokinetic parameter estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects); <sup>b</sup> dosing conditions: Pre-dose fast (min) / maximum volume of water (mL) allowed with dosing - post-dose fast (min); <sup>c</sup> unless otherwise stated, the SNAC content was 300 mg.

## 2.7.2.5.3.1.4 薬物相互作用：薬物動態の要約

## 2.7.2.5.3.1.4.1 経口セマグルチドを相互作用薬として検討

| Trial ID<br>Location<br>Design<br>Duration | N <sup>a</sup> | Treatment                     |                     | PK parameters for victim drug            |                                         |                                             |                                             |                                   |                                              | Estimated ratio (90% CI)<br>(with sema/without sema) |                      |
|--------------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
|                                            |                | Victim drug<br>(unit for AUC) | Perpetrator<br>drug | AUC<br>Geom. Mean<br>(CV%)               | C <sub>max</sub><br>Geom. mean<br>(CV%) | t <sub>max</sub><br>Median (min-max)<br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>Geom. Mean<br>(CV%) (h) | CL/F<br>Geom. mean<br>(CV%) (L/h) | V <sub>z</sub> /F<br>Geom. mean<br>(CV%) (L) | AUC                                                  | C <sub>max</sub>     |
| 4065<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO<br>SS          | 52             | S-Warfarin<br>(ng·h/mL)       | -                   | AUC <sub>0-inf</sub><br>56559.85 (39.35) | 1518.47 (25.50)                         | 1.00 (0.50-7.92)                            | 37.74 (27.17)                               | 0.44 (39.35)                      | 24.07 (20.18)                                | 1.08<br>(1.04; 1.12)                                 | 0.88<br>(0.83; 0.94) |
|                                            |                |                               | Oral sema<br>20 mg  | 60885.00 (45.03)                         | 1339.37 (34.50)                         | 1.02 (0.52-23.90)                           | 38.07 (26.93)                               | 0.41 (45.66)                      | 22.44 (26.33)                                |                                                      |                      |
|                                            |                | R-Warfarin<br>(ng·h/mL)       | -                   | AUC <sub>0-inf</sub><br>79043.84 (22.46) | 1460.96 (24.17)                         | 1.00 (0.50-7.92)                            | 46.42 (15.75)                               | 0.32 (22.46)                      | 21.18 (18.04)                                | 1.11<br>(1.06; 1.15)                                 | 0.91<br>(0.86; 0.96) |
|                                            |                |                               | Oral sema<br>20 mg  | 86547.79 (30.34)                         | 1330.01 (31.46)                         | 1.50 (0.52-23.92)                           | 47.76 (17.04)                               | 0.29 (31.47)                      | 19.81 (23.54)                                |                                                      |                      |
|                                            |                | Lisinopril<br>(ng·h/mL)       | -                   | AUC <sub>0-inf</sub><br>987.64 (31.72)   | 62.61 (38.23)                           | 6.00 (3.98-8.03)                            | 20.13 (29.95)                               | 20.25 (31.72)                     | 588.19 (49.40)                               | 1.07<br>(0.99; 1.15)                                 | 0.96<br>(0.88; 1.06) |
|                                            |                |                               | Oral sema<br>20 mg  | 1037.66 (42.82)                          | 59.74 (49.59)                           | 6.02 (4.02-14.00)                           | 17.92 (27.76)                               | 19.27 (42.82)                     | 498.36 (62.45)                               |                                                      |                      |
| 4145<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO<br>SS          | 32             | Metformin<br>(ng·h/mL)        | -                   | AUC <sub>0-12h</sub><br>7873 (23.4)      | 1690 (18.5)                             | 0.8 (0.5-1.5)                               | 16 (57.7)                                   | 108 (23.4)                        | 988 (40.2)                                   | 1.32<br>(1.23; 1.43)                                 | 0.98<br>(0.90; 1.06) |
|                                            |                |                               | Oral sema<br>20 mg  | 10430 (26.5)                             | 1654 (32.5)                             | 1.0 (0.5-6.0)                               | 13 (72.3)                                   | 81 (26.5)                         | 815 (48.4)                                   |                                                      |                      |
|                                            |                | Digoxin<br>(ng·h/mL)          | -                   | AUC <sub>0-inf</sub><br>37.19 (27.4)     | 3.11 (33.4)                             | 1.00 (0.48-1.03)                            | 42 (11.0)                                   | 13.44 (27.4)                      | 818 (25.7)                                   | 1.03<br>(0.96; 1.11)                                 | 0.98<br>(0.89; 1.09) |
|                                            |                |                               | Oral sema<br>20 mg  | 38.33 (37.4)                             | 3.06 (36.2)                             | 1.00 (0.48-1.55)                            | 43 (12.9)                                   | 13.04 (37.4)                      | 805 (30.8)                                   |                                                      |                      |

| Trial ID<br>Location               | N <sup>a</sup> | Treatment                               | PK parameters for victim drug |                                                          |                                                    |                   |             |             |             | Estimated ratio (90% CI)<br>(with sema/without sema) |                                    |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 4249<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO,<br>SS | 25             | Ethylloestradiol                        | -                             | <b>AUC<sub>0-24h</sub></b><br>783.1 (23.5)               | 102.8 (24.6)                                       | 1.0 (1.0-2.0)     | 19.1 (17.5) | 38.3 (23.5) | 867 (21.4)  | 1.06<br>(1.01; 1.10)                                 | 0.97<br>(0.90; 1.05)               |
|                                    |                | (pg·h/mL)                               | Oral sema<br>14 mg            | 826.9 (22.5)                                             | 99.9 (22.7)                                        | 1.0 (1.0-3.0)     | 20.5 (17.2) | 36.3 (22.5) | 835 (23.5)  |                                                      |                                    |
|                                    |                | Levonorgestrel                          | -                             | <b>AUC<sub>0-24h</sub></b><br>77662.9 (30.4)             | 7974.6 (28.2)                                      | 1.0 (0.5-4.0)     | 32.8 (15.4) | 1.9 (30.4)  | 101 (26.9)  | 1.06<br>(0.97; 1.17)                                 | 0.95<br>(0.87; 1.05)               |
|                                    |                | (pg·h/mL)                               | Oral sema<br>14 mg            | 82478.3 (34.1)                                           | 7610.3 (27.2)                                      | 1.0 (0.5-1.0)     | 31.9 (17.2) | 1.8 (34.1)  | 94 (35.3)   |                                                      |                                    |
| 4250<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO<br>SS  | 41             | Furosemide                              | -                             | <b>AUC<sub>0-inf</sub></b><br>1864.2 (25.0)              | 847.2 (54.2)                                       | 0.9 (0.5-4.1)     | 4.4 (42.2)  | 21.5 (25.0) | 76.3 (56.0) | 1.28<br>(1.16; 1.42)                                 | 0.66<br>(0.53; 0.82)               |
|                                    |                | (ng·h/mL)                               | Oral sema<br>14 mg            | 2393.8 (32.2)                                            | 556.9 (67.6)                                       | 1.3 (0.5-12.0)    | 4.2 (81.1)  | 16.7 (32.2) | 92.8 (76.5) |                                                      |                                    |
|                                    |                | Rosuvastatin                            | -                             | <b>AUC<sub>0-inf</sub></b><br>64.130 (45.3)              | 7.540 (63.0)                                       | 1.03 (0.50-4.97)  | 17.1 (54.5) | 312 (45.3)  | 4810 (68.3) | 1.41<br>(1.24; 1.60)                                 | 1.10<br>(0.94; 1.28)               |
|                                    |                | (ng·h/mL)                               | Oral sema<br>14 mg            | 90.297 (58.0)                                            | 8.263 (69.3)                                       | 1.50 (0.95-10.08) | 20.5 (47.7) | 221 (58.0)  | 4205 (69.0) |                                                      |                                    |
| 4279<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO,<br>SS | 45             | Levothyroxine<br>total T4<br>(nmol·h/L) | -                             | <b><sup>bc</sup>AUC<sub>0-48h</sub></b><br>1234.3 (31.8) | <b><sup>bc</sup>C<sub>max</sub></b><br>58.7 (33.6) | 1.0 (1.0-10.0)    | -           | -           | -           | 1.33<br>(1.25; 1.42)                                 | 0.88<br>(0.81; 0.94)               |
|                                    |                |                                         | Oral sema<br>14 mg            | 1642.3 (28.4)                                            | 51.4 (29.3)                                        | 3.0 (1.0-36.3)    | -           | -           | -           |                                                      |                                    |
|                                    |                | Levothyroxine<br>total T3<br>(nmol·h/L) | -                             | -4.8 (5.5)                                               | 0.2 (0.1)                                          | 2.0 (0.0-48.0)    | -           | -           | -           | <b>ETD</b><br>6.20<br>(4.40; 7.99)                   | <b>ETD</b><br>0.05<br>(0.01; 0.10) |
|                                    |                |                                         | Oral sema<br>14 mg            | 1.4 (4.4)                                                | 0.2 (0.1)                                          | 23.8 (0.5-48.0)   | -           | -           | -           |                                                      |                                    |
|                                    |                | Levothyroxine<br>free T4<br>(pmol·h/L)  | -                             | 163.5 (33.3)                                             | 8.1 (34.1)                                         | 1.5 (1.0-12.0)    | -           | -           | -           | 1.31<br>(1.23; 1.39)                                 | 0.91<br>(0.84; 0.98)               |
|                                    |                |                                         | Oral sema<br>14 mg            | 214.1 (30.0)                                             | 7.3 (32.2)                                         | 2.5 (1.0-18.0)    | -           | -           | -           |                                                      |                                    |
|                                    |                | Levothyroxine<br>free T3<br>(pmol·h/L)  | -                             | -8.3 (11.8)                                              | 0.3 (0.2)                                          | 2.0 (0.0-48.0)    | -           | -           | -           | <b>ETD</b><br>15.92<br>(11.73; 20.11)                | <b>ETD</b><br>0.20<br>(0.11; 0.28) |
|                                    |                |                                         | Oral sema<br>14 mg            | 7.6 (10.3)                                               | 0.5 (0.2)                                          | 12.0 (0.5-48.0)   | -           | -           | -           |                                                      |                                    |

<sup>a</sup> The number of subjects used for the pharmacokinetic parameter estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects).

The dosing conditions for oral semaglutide were the same for all DDI trials: Oral semaglutide was dosed in the morning, after an overnight fast of at least 6 hours, with 120 mL of water, and no food or additional water for 30 minutes after dosing. Trial 4279 used baseline-corrected concentrations of levothyroxine because it is indistinguishable from endogenous T4. ETD was used for total and free T3 because after baseline correction of concentration values, some PK endpoints for T3 became negative for some subjects and were inappropriate for log transformation.

## 2.7.2.5.3.1.4.2 経口セマグルチドを被相互作用薬として検討

| Trial ID<br>Location<br>Design<br>Duration | N <sup>a</sup> | Treatment                    |                      | PK parameters for semaglutide                          |                                                  |                                          |                                           |                                   |                                              | Estimated ratio (90% CI)<br>(with/without interacting drug) |                      |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                            |                | Victim drug                  | Perpetrator drug     | AUC <sub>0-24h</sub><br>Geom. Mean<br>(CV%) (nmol·h/L) | C <sub>max</sub><br>Geom. mean<br>(CV%) (nmol/L) | t <sub>max</sub><br>Median (min-max) (h) | t <sub>½</sub><br>Geom. Mean<br>(CV%) (h) | CL/F<br>Geom. mean<br>(CV%) (L/h) | V <sub>z</sub> /F<br>Geom. mean<br>(CV%) (L) | AUC                                                         | C <sub>max</sub>     |
| 4141<br>M 5.3.3.4<br>OL<br>10 day          | 28             | Oral<br>semaglutide<br>10 mg | -                    | 289 (48.3)                                             | 15.1 (48.4)                                      | 1.0 (0.2-4.0)                            | 150 (9.6)                                 | -                                 | -                                            | 1.13                                                        | 1.16                 |
|                                            | 26             |                              | omeprazole           | 328 (71.3)                                             | 17.5 (73.0)                                      | 1.0 (1.0-6.0)                            | 156 (9.5)                                 | -                                 | -                                            | (0.88; 1.45)                                                | (0.90; 1.49)         |
| 4279<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO<br>SS          | 45             | Oral<br>semaglutide<br>14 mg | -                    | 544 (78.1)                                             | 27.7 (73.3)                                      | 1.0 (0.0-11.9)                           | -                                         | -                                 | -                                            | 0.66                                                        | 0.68                 |
|                                            |                |                              | 5 placebo<br>tablets | 365 (104.5)                                            | 18.8 (98.8)                                      | 1.0 (0.0-3.0)                            | -                                         | -                                 | -                                            | (0.56; 0.78)                                                | (0.57; 0.80)         |
|                                            |                |                              |                      | PK parameters for SNAC                                 |                                                  |                                          |                                           |                                   |                                              |                                                             |                      |
| 4394<br>M 5.3.3.4<br>OL, CO<br>SD          | 21             | Oral<br>semaglutide<br>3 mg  | -                    | AUC <sub>0-tz</sub><br>886 (35.2)                      | 1027 (60.6)                                      | 0.33 (0.17-1.33)                         | -                                         | -                                 | -                                            | -                                                           | -                    |
|                                            |                |                              | ciclosporin          | 1159 (31.1)                                            | 1447 (63.1)                                      | 0.67 (0.22-0.85)                         | -                                         | -                                 | -                                            | 1.31<br>(1.22; 1.41)                                        | 1.41<br>(1.13; 1.76) |
|                                            |                |                              | probenecid           | 1019 (30.6)                                            | 1266 (50.6)                                      | 0.35 (0.22-1.00)                         | -                                         | -                                 | -                                            | 1.15<br>(1.07; 1.24)                                        | 1.23<br>(0.98; 1.54) |

<sup>a</sup> The number of subjects used for the pharmacokinetic parameter estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects).

The dosing conditions for oral semaglutide were the same for all DDI trials: Oral semaglutide was dosed in the morning, after an overnight fast of at least 6 hours, with 120 mL of water.

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

2.7.2.5. 付録  
4. 追加の薬物動態の解析

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                                                                                                     | ページ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 目次 .....                                                                                            | 2   |
| 2.7.2.5.4-1 経口セマグルチド初回投与後にセマグルチド濃度を測定することができなかった被験者－3794 試験 .....                                   | 3   |
| 2.7.2.5.4-2 定常状態におけるセマグルチド濃度プロファイル－幾何平均－経口セマグルチド 14 mg－4279 試験 .....                                | 4   |
| 2.7.2.5.4-3 単回投与後のセマグルチドの薬物動態エンドポイント－解析結果－3957 試験 .....                                             | 5   |
| 2.7.2.5.4-4 10 回目投与後のセマグルチドの薬物動態エンドポイント－解析結果－3794 試験 .....                                          | 6   |
| 2.7.2.5.4-5 クレアチニンクリアランスに関連するセマグルチドの薬物動態エンドポイント－解析結果－4079 試験 .....                                  | 8   |
| 2.7.2.5.4-6 併用投与における他の薬剤に対する経口セマグルチドの影響－forest plot－4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験及び 4279 試験 ..... | 9   |
| 2.7.2.5.4-7 10 回目投与後の SNAC 濃度プロファイル－算術平均－経口セマグルチド 7 mg－4267 試験 .....                                | 10  |
| 2.7.2.5.4-8 定常状態における SNAC 濃度プロファイル－算術平均（連続する 3 日間）－経口セマグルチド 40 mg 及び SNAC を含有するプラセボ－3991 試験 .....   | 11  |
| 2.7.2.5.4-9 10 回目投与後の SNAC の薬物動態エンドポイント－解析結果－3794 試験 .....                                          | 12  |
| 2.7.2.5.4-10 SNAC の累積率－3991 試験 .....                                                                | 14  |
| 2.7.2.5.4-11 SNAC の累積率－サブグループ－3991 試験 .....                                                         | 15  |
| 2.7.2.5.4-12 SNAC 代謝物 E494 の累積率－サブグループ－3991 試験 .....                                                | 15  |
| 2.7.2.5.4-13 SNAC 代謝物 E506 の累積率－サブグループ－3991 試験 .....                                                | 16  |
| 2.7.2.5.4-14 SNAC 代謝物 E1245 の累積率－サブグループ－3991 試験 .....                                               | 16  |
| 2.7.2.5.4-15 SNAC 代謝物 E1246 の累積率－サブグループ－3991 試験 .....                                               | 17  |
| 2.7.2.5.4-16 SNAC 代謝物 E1247 の累積率－サブグループ－3991 試験 .....                                               | 17  |

**2.7.2.5.4-1 経口セマグルチド初回投与後にセマグルチド濃度を測定することができなかった被験者－3794 試験**

|              | Sema/50mL/15mn<br>N (%) | Sema/50mL/30mn<br>N (%) | Sema/50mL/60mn<br>N (%) | Sema/50mL/120mn<br>N (%) |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Exposed      | 20 (100.0)              | 20 (100.0)              | 20 (100.0)              | 19 (100.0)               |
| Non-absorber | 4 ( 20.0)               | 3 ( 15.0)               | 1 ( 5.0)                | 6 ( 31.6)                |

|              | Sema/120mL/15mn<br>N (%) | Sema/120mL/30mn<br>N (%) | Sema/120mL/60mn<br>N (%) | Sema/120mL/120mn<br>N (%) |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Exposed      | 19 (100.0)               | 20 (100.0)               | 20 (100.0)               | 20 (100.0)                |
| Non-absorber | 2 ( 10.5)                | 1 ( 5.0)                 | 3 ( 15.0)                | 0                         |

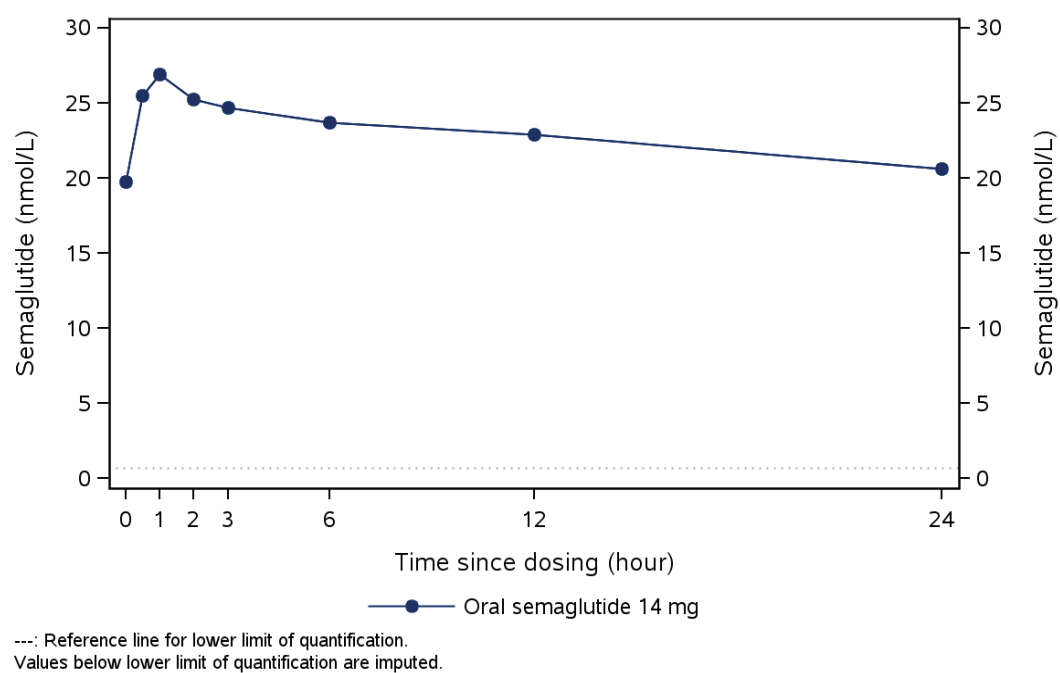
N: Number of subjects

%: Proportion of exposed subjects

Non-absorber: Subject without any quantifiable semaglutide concentrations above the lower limit of quantification during the 24 hours after the first oral semaglutide administration

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:28 - t\_sema\_nonabs\_summary\_3794/t\_sema\_nonabs\_summary\_3794.txt





#### 2.7.2.5.4-2 定常状態におけるセマグルチド濃度プロファイルー幾何平均ー経口セマグルチド 14 mgー4279 試験

## 2.7.2.5.4-3 単回投与後のセマグルチドの薬物動態エンドポイントー解析結果ー3957 試験

| Obs | Estimate for      | Label          | Estimated mean | Estimate for common CV (%) for the two treatments | Lower 95% confidence limit | Upper 95% confidence limit | P-value |
|-----|-------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| 1   | AUC (0-24h)       | 240 mL         | 77.691         | 137.135                                           | 51.073                     | 118.182                    | <.0001  |
| 2   | AUC (0-24h)       | 50 mL          | 128.848        | 137.135                                           | 83.468                     | 198.900                    | <.0001  |
| 3   | AUC (0-24h) ratio | 50 mL / 240 mL | 1.658          | .                                                 | 0.986                      | 2.790                      | 0.0562  |
| 4   | AUC (0-24h) ratio | 240 mL / 50 mL | 0.603          | .                                                 | 0.358                      | 1.014                      | 0.0562  |
| 5   | Cmax              | 240 mL         | 4.536          | 145.822                                           | 2.936                      | 7.008                      | <.0001  |
| 6   | Cmax              | 50 mL          | 7.831          | 145.822                                           | 4.992                      | 12.285                     | <.0001  |
| 7   | Cmax ratio        | 50 mL / 240 mL | 1.726          | .                                                 | 1.006                      | 2.963                      | 0.0478  |
| 8   | Cmax ratio        | 240 mL / 50 mL | 0.579          | .                                                 | 0.337                      | 0.994                      | 0.0478  |

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
 14FEB2019:13:02:28 - t\_ana\_pk\_censored\_3957.sas/t\_ana\_pk\_censored\_3957.txt

## 2.7.2.5.4-4 10 回目投与後のセマグルチドの薬物動態エンドポイントー解析結果ー3794 試験

Number of subjects used in analysis by endpoint and treatment arm

| Obs | Endpoint          | Treatment arm     | Number of subjects used in analysis |
|-----|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
| 1   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/120mL/120min | 18                                  |
| 2   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/120mL/15min  | 19                                  |
| 3   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/120mL/30min  | 20                                  |
| 4   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/120mL/60min  | 19                                  |
| 5   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/50mL/120min  | 18                                  |
| 6   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/50mL/15min   | 19                                  |
| 7   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/50mL/30min   | 20                                  |
| 8   | AUC_SEMA_0_24H_MD | Sema/50mL/60min   | 18                                  |
| 9   | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/120mL/120min | 18                                  |
| 10  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/120mL/15min  | 19                                  |
| 11  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/120mL/30min  | 20                                  |
| 12  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/120mL/60min  | 19                                  |
| 13  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/50mL/120min  | 18                                  |
| 14  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/50mL/15min   | 19                                  |
| 15  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/50mL/30min   | 20                                  |
| 16  | C_MAX_SEMA_MD     | Sema/50mL/60min   | 18                                  |

P-value for interaction between fasting period and water volume

Factors in model: Fasting period, water volume and interaction between the two

| Obs | Endpoint          | Fixed effect         | P-value |
|-----|-------------------|----------------------|---------|
| 1   | AUC_SEMA_0_24H_MD | water_vol*postdose_f | 0.5298  |
| 2   | C_MAX_SEMA_MD     | water_vol*postdose_f | 0.3943  |

P-value for water volume in model

Factors in model: Fasting period and water volume

| Obs | Endpoint          | Fixed effect | P-value |
|-----|-------------------|--------------|---------|
| 1   | AUC_SEMA_0_24H_MD | water_volume | 0.5409  |
| 2   | C_MAX_SEMA_MD     | water_volume | 0.6756  |

Pharmacokinetic endpoints of semaglutide after 10th dosing - statistical analysis - trial 3794

P-value for post-dose fasting time in model

Factor in model: Fasting period

| Obs | Endpoint          | Fixed effect     | P-value |
|-----|-------------------|------------------|---------|
| 1   | AUC_SEMA_0_24H_MD | postdose_fasting | <.0001  |
| 2   | C_MAX_SEMA_MD     | postdose_fasting | <.0001  |

Pharmacokinetic endpoints of semaglutide after 10th dosing - statistical analysis - trial 3794

Least square mean estimates and 95% confidence intervals  
Only including post-dose fasting time in the model

| Obs | Endpoint          | Post-dose<br>fasting<br>time | LS-mean | 95%<br>Lower CI | 95%<br>Upper CI |
|-----|-------------------|------------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| 1   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 120min                       | 585.49  | 460.19          | 744.91          |
| 2   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 15min                        | 175.98  | 139.21          | 222.47          |
| 3   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 30min                        | 349.11  | 277.81          | 438.71          |
| 4   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 60min                        | 434.89  | 342.94          | 551.49          |
| 5   | C_MAX_SEMA_MD     | 120min                       | 28.61   | 23.25           | 35.21           |
| 6   | C_MAX_SEMA_MD     | 15min                        | 9.37    | 7.66            | 11.47           |
| 7   | C_MAX_SEMA_MD     | 30min                        | 17.53   | 14.40           | 21.34           |
| 8   | C_MAX_SEMA_MD     | 60min                        | 21.57   | 17.58           | 26.47           |

Ratio estimates, 95% confidence intervals and p-values  
Only including post-dose fasting time in the model

| Obs | Endpoint          | Ratio<br>(numerator vs<br>denominator) | Ratio<br>estimate | 95%<br>Lower CI | 95%<br>Upper CI | P-value |
|-----|-------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 1   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 120 vs 30 min                          | 1.68              | 1.20            | 2.34            | 0.0025  |
| 2   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 60 vs 30 min                           | 1.25              | 0.90            | 1.73            | 0.1897  |
| 3   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 30 vs 15 min                           | 1.98              | 1.43            | 2.75            | <.0001  |
| 4   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 15 vs 30 min                           | 0.50              | 0.36            | 0.70            | <.0001  |
| 5   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 120 vs 60 min                          | 1.35              | 0.96            | 1.89            | 0.0844  |
| 6   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 120 vs 15 min                          | 3.33              | 2.38            | 4.66            | <.0001  |
| 7   | AUC_SEMA_0_24H_MD | 60 vs 15 min                           | 2.47              | 1.77            | 3.45            | <.0001  |
| 8   | C_MAX_SEMA_MD     | 120 vs 30 min                          | 1.63              | 1.23            | 2.17            | 0.0009  |
| 9   | C_MAX_SEMA_MD     | 60 vs 30 min                           | 1.23              | 0.93            | 1.63            | 0.1510  |
| 10  | C_MAX_SEMA_MD     | 30 vs 15 min                           | 1.87              | 1.41            | 2.48            | <.0001  |
| 11  | C_MAX_SEMA_MD     | 15 vs 30 min                           | 0.53              | 0.40            | 0.71            | <.0001  |
| 12  | C_MAX_SEMA_MD     | 120 vs 60 min                          | 1.33              | 0.99            | 1.78            | 0.0572  |
| 13  | C_MAX_SEMA_MD     | 120 vs 15 min                          | 3.05              | 2.29            | 4.08            | <.0001  |
| 14  | C_MAX_SEMA_MD     | 60 vs 15 min                           | 2.30              | 1.73            | 3.07            | <.0001  |

#### 2.7.2.5.4-5 クレアチニンクリアランスに関連するセマグルチドの薬物動態エンドポイントー解析結果ー4079 試験

|                       | FAS | N  | Estimate of coefficient | 90% CI           | 95% CI           | p-value |
|-----------------------|-----|----|-------------------------|------------------|------------------|---------|
| AUC, 0-24h (nmol*h/L) |     |    |                         |                  |                  |         |
| Parameter             |     |    |                         |                  |                  |         |
| log(CLcr)             | 71  | 70 | 0.138                   | [-0.038 ; 0.314] | [-0.072 ; 0.348] | 0.1947  |
| log(weight)           | 71  | 70 | -0.068                  | [-1.013 ; 0.876] | [-1.199 ; 1.062] | 0.9041  |
| age                   | 71  | 70 | -0.014                  | [-0.027 ; 0.000] | [-0.030 ; 0.003] | 0.1051  |
| female                | 71  | 70 | 0.129                   | [-0.223 ; 0.481] | [-0.293 ; 0.550] | 0.5440  |
| Cmax (nmol/L)         |     |    |                         |                  |                  |         |
| Parameter             |     |    |                         |                  |                  |         |
| log(CLcr)             | 71  | 70 | 0.127                   | [-0.047 ; 0.300] | [-0.081 ; 0.335] | 0.2287  |
| log(weight)           | 71  | 70 | -0.114                  | [-1.048 ; 0.820] | [-1.232 ; 1.004] | 0.8394  |
| age                   | 71  | 70 | -0.013                  | [-0.027 ; 0.000] | [-0.030 ; 0.003] | 0.1097  |
| female                | 71  | 70 | 0.143                   | [-0.205 ; 0.491] | [-0.274 ; 0.559] | 0.4958  |

FAS: Number of subjects in full analyses set

N: Number of subjects contributing to analysis

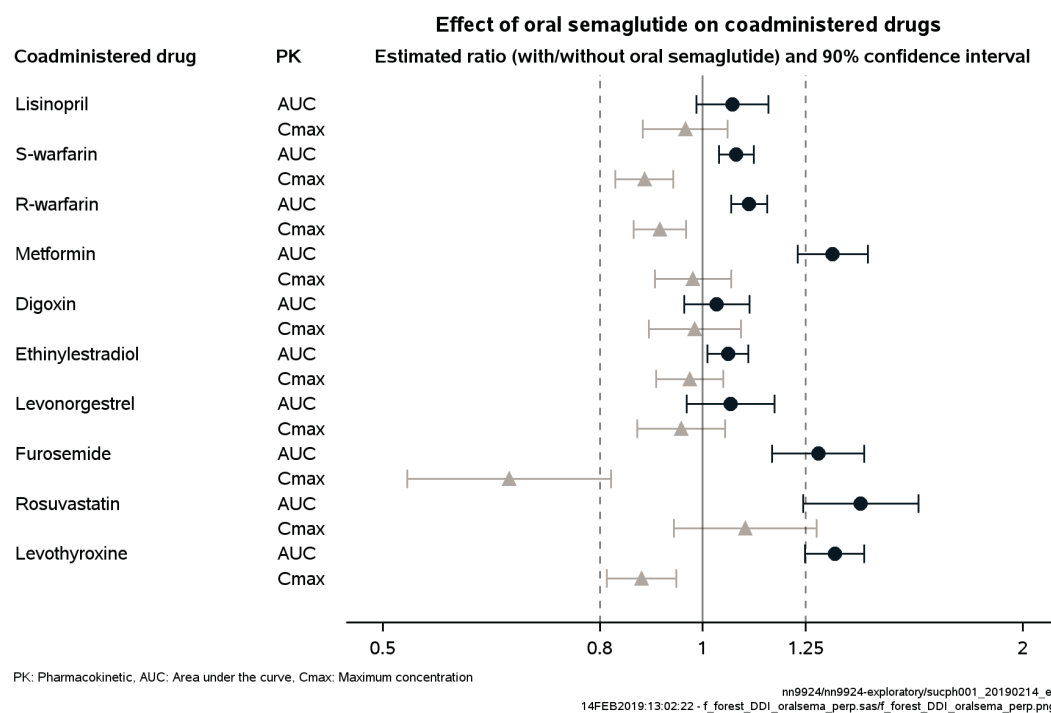
CI: Confidence interval, CLcr: Creatinine clearance

The endpoint is logarithmic transformed and analysed by a linear regression model with log(CLcr), log(weight) and age assessed at baseline as continuous independent variables. Sex is included as a factor.

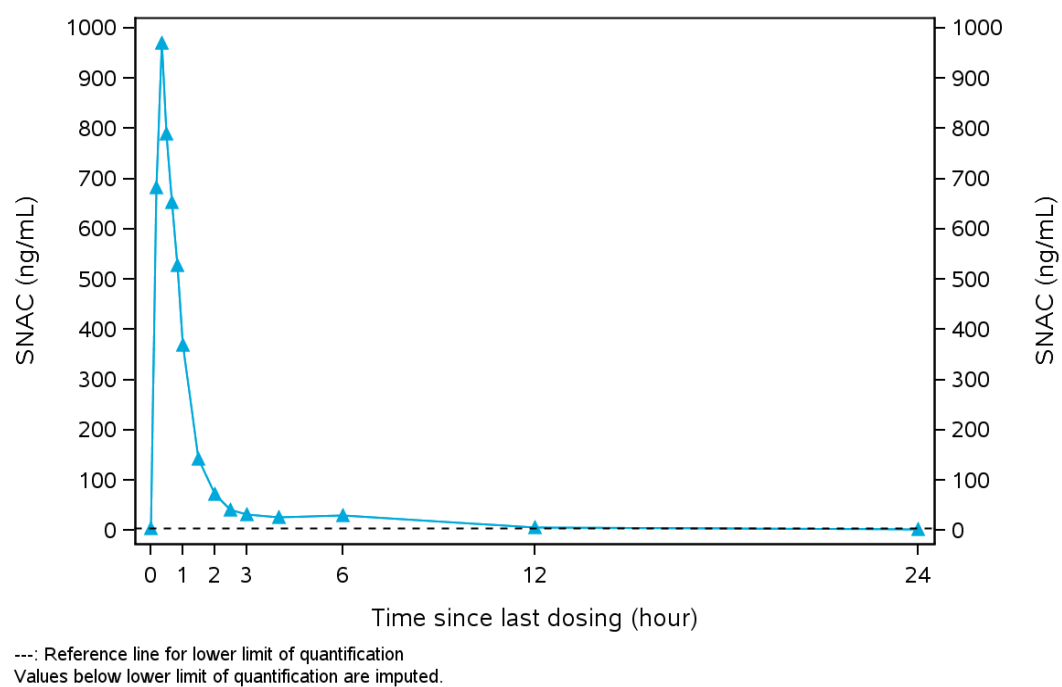
Estimated parameter coefficients with corresponding 90% CI, 95% CI and p-value for test of parameter coefficient equal to 0 are reported.

For two groups, one with impaired creatinine clearance of x mL/min and one with a normal creatinine clearance of y mL/min, the estimates for log(CLcr) can be used to derive an expected ratio between the groups as (assuming they have the same sex, weight and age):  $(x/y)^{\text{estimate}}$ . E.g. letting x=20 and y=100 then the ratio estimate for AUC(0-24h) would be  $(20/100)^{0.138} = 0.80$ . A confidence interval can be derived in a similar way using each bound as the estimate in the formula.

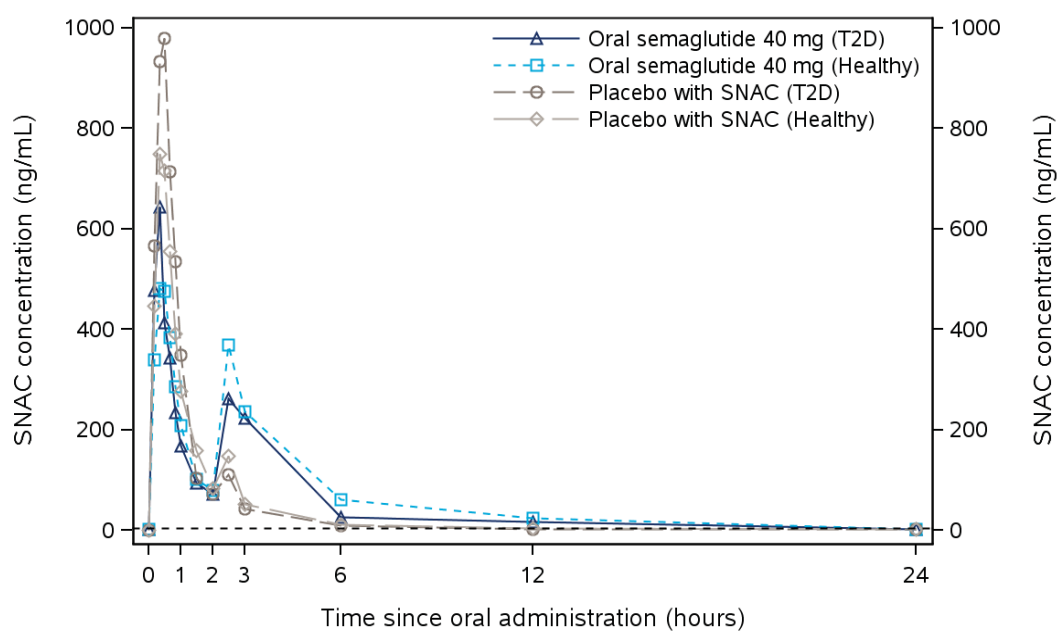
nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:21 - a\_ana2\_pk\_4079.sas/a\_sema\_stat2\_ana\_4079.txt



2.7.2.5.4-6 併用投与における他の薬剤に対する経口セマグルチドの影響—forest plot—4065 試験、4145 試験、4249 試験、4250 試験及び 4279 試験



2.7.2.5.4-7 10回目投与後の SNAC 濃度プロファイルー算術平均ー経口セマグルチド 7 mgー4267 試験



nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:25 - f\_snac\_arithmean\_3days\_3991.sas/f\_snac\_arithmean\_3days\_3991.png

2.7.2.5.4-8 定常状態における SNAC 濃度プロファイルー算術平均（連続する 3 日間）ー経口セマグルチド 40 mg 及び SNAC を含有するプラセボー3991 試験



## 2.7.2.5.4-9 10 回目投与後の SNAC の薬物動態エンドポイントー解析結果ー3794 試験

Number of subjects used in analysis by endpoint and treatment arm

| Obs | Endpoint         | Treatment arm     | Number of subjects used in analysis |
|-----|------------------|-------------------|-------------------------------------|
| 1   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/120mL/120min | 18                                  |
| 2   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/120mL/15min  | 19                                  |
| 3   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/120mL/30min  | 19                                  |
| 4   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/120mL/60min  | 18                                  |
| 5   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/50mL/120min  | 18                                  |
| 6   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/50mL/15min   | 19                                  |
| 7   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/50mL/30min   | 20                                  |
| 8   | AUC_SNAC_0_6H_MD | Sema/50mL/60min   | 18                                  |
| 9   | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/120mL/120min | 18                                  |
| 10  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/120mL/15min  | 19                                  |
| 11  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/120mL/30min  | 19                                  |
| 12  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/120mL/60min  | 18                                  |
| 13  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/50mL/120min  | 18                                  |
| 14  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/50mL/15min   | 19                                  |
| 15  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/50mL/30min   | 20                                  |
| 16  | C_MAX_SNAC_MD    | Sema/50mL/60min   | 18                                  |

P-value for interaction between fasting period and water volume in model  
Factors in model: Fasting period, water volume and interaction between the two

| Obs | Endpoint         | Fixed effect         | P-value |
|-----|------------------|----------------------|---------|
| 1   | AUC_SNAC_0_6H_MD | water_vol*postdose_f | 0.6092  |
| 2   | C_MAX_SNAC_MD    | water_vol*postdose_f | 0.7317  |

P-value for water volume in model  
Factors in model: Fasting period and water volume

| Obs | Endpoint         | Fixed effect | P-value |
|-----|------------------|--------------|---------|
| 1   | AUC_SNAC_0_6H_MD | water_volume | 0.3957  |
| 2   | C_MAX_SNAC_MD    | water_volume | 0.8484  |

P-value for post-dose fasting time in model  
Factor in model: Fasting period

| Obs | Endpoint         | Fixed effect     | P-value |
|-----|------------------|------------------|---------|
| 1   | AUC_SNAC_0_6H_MD | postdose_fasting | <.0001  |
| 2   | C_MAX_SNAC_MD    | postdose_fasting | <.0001  |

Pharmacokinetic endpoints of SNAC after 10th dosing - statistical analysis - trial 3794

Least square mean estimates and 95% confidence intervals  
Only including post-dose fasting time in the model

| Obs | Endpoint         | Post-dose<br>fasting<br>time | LS-mean | 95%<br>Lower CI | 95%<br>Upper CI |
|-----|------------------|------------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| 1   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 120min                       | 735.55  | 629.04          | 860.10          |
| 2   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 15min                        | 965.54  | 829.17          | 1124.33         |
| 3   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 30min                        | 993.61  | 854.96          | 1154.74         |
| 4   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 60min                        | 900.26  | 769.89          | 1052.69         |
| 5   | C_MAX_SNAC_MD    | 120min                       | 550.39  | 434.02          | 697.95          |
| 6   | C_MAX_SNAC_MD    | 15min                        | 1334.38 | 1058.94         | 1681.46         |
| 7   | C_MAX_SNAC_MD    | 30min                        | 1099.56 | 875.20          | 1381.43         |
| 8   | C_MAX_SNAC_MD    | 60min                        | 750.84  | 592.10          | 952.15          |

Ratio estimates, 95% confidence intervals and p-values  
Only including post-dose fasting time in the model

| Obs | Endpoint         | Ratio<br>(numerator vs<br>denominator) | Ratio<br>estimate | 95%<br>Lower CI | 95%<br>Upper CI | P-value |
|-----|------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 1   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 120 vs 30 min                          | 0.74              | 0.60            | 0.92            | 0.0069  |
| 2   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 60 vs 30 min                           | 0.91              | 0.73            | 1.13            | 0.3702  |
| 3   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 30 vs 15 min                           | 1.03              | 0.83            | 1.27            | 0.7916  |
| 4   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 15 vs 30 min                           | 0.97              | 0.78            | 1.20            | 0.7916  |
| 5   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 120 vs 60 min                          | 0.82              | 0.65            | 1.02            | 0.0731  |
| 6   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 120 vs 15 min                          | 0.76              | 0.61            | 0.95            | 0.0149  |
| 7   | AUC_SNAC_0_6H_MD | 60 vs 15 min                           | 0.93              | 0.75            | 1.16            | 0.5272  |
| 8   | C_MAX_SNAC_MD    | 120 vs 30 min                          | 0.50              | 0.36            | 0.70            | <.0001  |
| 9   | C_MAX_SNAC_MD    | 60 vs 30 min                           | 0.68              | 0.49            | 0.95            | 0.0235  |
| 10  | C_MAX_SNAC_MD    | 30 vs 15 min                           | 0.82              | 0.60            | 1.14            | 0.2409  |
| 11  | C_MAX_SNAC_MD    | 15 vs 30 min                           | 1.21              | 0.88            | 1.68            | 0.2409  |
| 12  | C_MAX_SNAC_MD    | 120 vs 60 min                          | 0.73              | 0.52            | 1.03            | 0.0697  |
| 13  | C_MAX_SNAC_MD    | 120 vs 15 min                          | 0.41              | 0.30            | 0.57            | <.0001  |
| 14  | C_MAX_SNAC_MD    | 60 vs 15 min                           | 0.56              | 0.40            | 0.78            | 0.0008  |

## 2.7.2.5.4-10 SNAC の累積率—3991 試験

|                      | 20 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>healthy | SNAC-placebo<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D | SNAC-placebo<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|
| Day 69               |                       |                       |                         |                   |                     |
| Racc                 |                       |                       |                         |                   |                     |
| N                    | 15                    | 25                    | 17                      | 8                 | 6                   |
| Mean (SD)            | 1.24 (0.49)           | 1.33 (0.65)           | 0.97 (0.19)             | 1.33 (0.63)       | 0.91 (0.16)         |
| Geometric Mean (CV%) | 1.15 (39.87)          | 1.18 (53.48)          | 0.95 (22.09)            | 1.15 (71.82)      | 0.90 (18.50)        |
| Median               | 1.24                  | 1.33                  | 1.00                    | 1.29              | 0.92                |
| Min; Max             | 0.6 ; 2.5             | 0.4 ; 2.7             | 0.5 ; 1.3               | 0.3 ; 2.3         | 0.7 ; 1.1           |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation

sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes

40 mg semaglutide treated subjects are pooled cohorts 'Oral 40' and 'Oral 60'.

The SNAC content in all tablets was 300 mg.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:33 - t\_sum\_snac\_3991.sas/t\_sum\_snac\_3991.txt

## 2.7.2.5.4-11 SNAC の累積率－サブグループ－3991 試験

|                      | 40 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 69               |                       |                   |
| Racc                 |                       |                   |
| N                    | 5                     | 5                 |
| Mean (SD)            | 1.59 (0.72)           | 1.00 (0.48)       |
| Geometric Mean (CV%) | 1.46 (51.93)          | 0.87 (73.53)      |
| Median               | 1.45                  | 1.15              |
| Min; Max             | 0.7 ; 2.7             | 0.3 ; 1.6         |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation  
sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes  
40 mg semaglutide treated subjects are pooled cohorts 'Oral 40' and 'Oral 60'.  
The SNAC content in all tablets was 300 mg.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:33 - t\_sum\_snac\_amend\_3991.sas/t\_sum\_snac\_amend\_3991.txt

## 2.7.2.5.4-12 SNAC 代謝物 E494 の累積率－サブグループ－3991 試験

|                      | 40 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 69               |                       |                   |
| Racc                 |                       |                   |
| N                    | 5                     | 4                 |
| Mean (SD)            | 1.46 (1.15)           | 1.80 (1.06)       |
| Geometric Mean (CV%) | 1.19 (77.17)          | 1.55 (72.53)      |
| Median               | 1.07                  | 1.65              |
| Min; Max             | 0.6 ; 3.4             | 0.7 ; 3.2         |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation  
sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes  
The SNAC content in all tablets was 300 mg.  
Responders are defined as subjects with at least one measurable concentration of  
SNAC metabolite E494.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:34 - t\_sum\_amend\_3991.sas/t\_sum\_e494\_3991.txt

## 2.7.2.5.4-13 SNAC 代謝物 E506 の累積率－サブグループ－3991 試験

|                      | 40 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 69               |                       |                   |
| Racc                 |                       |                   |
| N                    | 5                     | 5                 |
| Mean (SD)            | 1.11 (0.36)           | 1.06 (0.64)       |
| Geometric Mean (CV%) | 1.06 (39.47)          | 0.87 (92.18)      |
| Median               | 1.22                  | 1.22              |
| Min; Max             | 0.6 ; 1.4             | 0.3 ; 1.9         |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation  
sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes  
The SNAC content in all tablets was 300 mg.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:34 - t\_sum\_amend\_3991.sas/t\_sum\_e506\_3991.txt

## 2.7.2.5.4-14 SNAC 代謝物 E1245 の累積率－サブグループ－3991 試験

|                      | 40 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 69               |                       |                   |
| Racc                 |                       |                   |
| N                    | 5                     | 5                 |
| Mean (SD)            | 1.33 (0.46)           | 1.30 (0.65)       |
| Geometric Mean (CV%) | 1.28 (34.02)          | 1.09 (89.38)      |
| Median               | 1.05                  | 1.36              |
| Min; Max             | 1.0 ; 1.9             | 0.3 ; 2.1         |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation  
sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes  
The SNAC content in all tablets was 300 mg.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:33 - t\_sum\_amend\_3991.sas/t\_sum\_e1245\_3991.txt

## 2.7.2.5.4-15 SNAC 代謝物 E1246 の累積率－サブグループ－3991 試験

|                      | 40 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 69               |                       |                   |
| Racc                 |                       |                   |
| N                    | 5                     | 5                 |
| Mean (SD)            | 1.05 (0.98)           | 1.16 (0.84)       |
| Geometric Mean (CV%) | 0.81 (87.99)          | 0.80 (158.1)      |
| Median               | 0.70                  | 1.32              |
| Min; Max             | 0.4 ; 2.8             | 0.1 ; 2.0         |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation  
sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes  
The SNAC content in all tablets was 300 mg.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:33 - t\_sum\_amend\_3991.sas/t\_sum\_e1246\_3991.txt

## 2.7.2.5.4-16 SNAC 代謝物 E1247 の累積率－サブグループ－3991 試験

|                      | 40 mg sema<br>healthy | 40 mg sema<br>T2D |
|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Day 69               |                       |                   |
| Racc                 |                       |                   |
| N                    | 5                     | 5                 |
| Mean (SD)            | 0.79 (0.25)           | 0.87 (0.48)       |
| Geometric Mean (CV%) | 0.76 (33.91)          | 0.73 (82.68)      |
| Median               | 0.83                  | 1.08              |
| Min; Max             | 0.5 ; 1.1             | 0.3 ; 1.4         |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, CV: Geometric coefficient of variation  
sema: semaglutide, T2D: subjects with type 2 diabetes  
The SNAC content in all tablets was 300 mg.

nn9924/nn9924-exploratory/sucph001\_20190214\_er  
14FEB2019:13:02:33 - t\_sum\_amend\_3991.sas/t\_sum\_e1247\_3991.txt

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

#### 2.7.2.5. 付録

### 5. 薬力学的作用パラメータの評価方法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

|                                    | ページ |
|------------------------------------|-----|
| 目次 .....                           | 2   |
| 略語及び定義一覧 .....                     | 3   |
| 2.7.2.5.5.1. バイオアナリシス .....        | 4   |
| 2.7.2.5.5.2. 薬力学的作用の評価方法 .....     | 6   |
| 2.7.2.5.5.3. 薬力学的作用パラメータ .....     | 10  |
| 2.7.2.5.5.4. 薬力学作用パラメータの統計解析 ..... | 13  |
| 参考文献 .....                         | 16  |



**略語及び定義一覧**

|       |                                                      |
|-------|------------------------------------------------------|
| AUC   | area under the concentration-time curve (濃度－時間曲線下面積) |
| CoEQ  | Control of Eating Questionnaire                      |
| FFA   | free fatty acid (遊離脂肪酸)                              |
| HDL   | high density lipoprotein (高密度リポタンパク)                 |
| ISR   | insulin secretion rate (インスリン分泌速度)                   |
| IVGTT | intravenous glucose tolerance test (静脈内ブドウ糖負荷試験)     |
| LDL   | low density lipoprotein (低密度リポタンパク)                  |
| LFPT  | Leeds Food Preference Task                           |
| RMR   | resting metabolic rate (安静時代謝率)                      |
| RQ    | respiratory quotient (呼吸商)                           |
| VAS   | visual analogue scale (視覚的アナログスケール)                  |
| VLDL  | very low density lipoprotein (超低密度リポタンパク)            |

## 2.7.2.5.5.1. バイオアナリシス

薬力学的作用の評価において用いたバイオアナリシスの一覧を[表 2.7.2.5.5.1-1](#)に示す。

表 2.7.2.5.5.1-1 薬力学的作用の評価に用いたバイオアッセイ

| Parameter                   | Analysis method                                                                                                     | Medium             | Trial ID                  |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Glucose Metabolism</b>   |                                                                                                                     |                    |                           |
| Glucose                     | Hexokinase method, Roche                                                                                            | Plasma             | 3991                      |
|                             | SuperGL glucose analyser                                                                                            | Blood <sup>a</sup> | NN9535-3635               |
|                             | SuperGL glucose analyser                                                                                            | Plasma             | NN9535-3684 <sup>b</sup>  |
|                             | Hexokinase method, Roche                                                                                            | Serum              | NN9535-3684, NN9535-3685, |
| Insulin                     | ECLIA, Roche                                                                                                        | Serum              | 3991                      |
|                             | ECLIA, Roche                                                                                                        | Serum              | NN9535-3635, NN9535-3684  |
|                             | ECLIA, Siemens                                                                                                      | Serum              | NN9535-3685               |
| C-peptide                   | ECLIA, Roche                                                                                                        | Serum              | 3991                      |
|                             | ECLIA, Roche                                                                                                        | Serum              | NN9535-3635, NN9535-3684  |
|                             | ECLIA, Siemens                                                                                                      | Serum              | NN9535-3685               |
| Glucagon                    | EIA, Yanaihara Institute Inc.                                                                                       | Plasma             | 3991                      |
|                             | RIA, Eurodiagnostica                                                                                                | Plasma             | NN9535-3635               |
|                             | ELISA, Mercodia                                                                                                     | Plasma             | NN9535-3684               |
|                             | RIA, Millipore                                                                                                      | Plasma             | NN9535-3685               |
| HbA <sub>1c</sub>           | Immunoturbidimetry, Roche                                                                                           | EDTA-blood         | 3991                      |
|                             | HPLC, Tosoh / G8                                                                                                    | EDTA-blood         | NN9535-3635               |
|                             | Immunoturbidimetry, Roche                                                                                           | EDTA-blood         | NN9535-3684               |
| <b>Gastric emptying</b>     |                                                                                                                     |                    |                           |
| Paracetamol (acetaminophen) | LC-MS/MS                                                                                                            | Plasma             | NN9535-3685               |
| <b>Lipids</b>               |                                                                                                                     |                    |                           |
| Triglyceride                | Enzymatic, Roche Modular                                                                                            | Serum              | NN9535-3685               |
| FFA                         | Enzymatic, ILAB 650                                                                                                 | Serum              | NN9535-3685               |
| Apolipoprotein B48          | ELISA, BioVendor                                                                                                    | Serum              | NN9535-3685               |
| Total cholesterol           | Enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular                                                           | Serum              | NN9535-3685               |
| VLDL cholesterol            | lipoprotein separation by ultracentrifugation followed by enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular | Serum              | NN9535-3685               |
| LDL cholesterol             | lipoprotein separation by                                                                                           | Serum              | NN9535-3685               |

| Parameter       | Analysis method                                                                              | Medium | Trial ID    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|
|                 | ultracentrifugation followed by enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular    |        |             |
| HDL cholesterol | chemical precipitation followed by enzymic determination, Sekisui Diagnostics, Roche Modular | Serum  | NN9535-3685 |
| <b>Hormones</b> |                                                                                              |        |             |
| Adrenaline      | ELISA, DRG Instruments GmbH                                                                  | Plasma | NN9535-3684 |
| Noradrenaline   | ELISA, DRG Instruments GmbH                                                                  | Plasma | NN9535-3684 |
| Cortisol        | ECLIA, Roche                                                                                 | Serum  | NN9535-3684 |
| Growth hormone  | CLIA, IDS-iSYS                                                                               | Serum  | NN9535-3684 |

<sup>a</sup>automatically calculated to plasma glucose <sup>b</sup>used during the hypoglycaemic clamp

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

## 2.7.2.5.5.2. 薬力学的作用の評価方法

### 食事負荷試験

NN9535-3635 では、2 型糖尿病患者を対象として、ベースライン時及び投与終了時に 24 時間の複数回の食事負荷試験を実施し、空腹時及び食後のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度に対するセマグルチドの影響を評価した。食事負荷試験は朝食、昼食及び高タンパクの夕食（35 E%タンパク含有）の 3 つの標準食で構成された。血液検体採取及び食事時間の詳細については、Module 5.3.4.2、NN9535-3635 治験総括報告書 Table 9-6 を参照のこと。

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、標準朝食の摂取前及び摂取中におけるグルコース代謝に対するセマグルチドの影響を評価した。血液検体は朝食後、5 時間にわたって頻回採取した。詳細は Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Table 9-5 を参照のこと。また、高脂肪標準朝食（66 E%脂肪含有）摂取前及び摂取中における脂質代謝の評価も行った。血液検体は朝食後、8 時間にわたって頻回採取した。詳細は Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Table 9-6 を参照のこと。食事負荷試験開始前に、空腹時の高密度リポタンパク（HDL）コレステロール、低密度リポタンパク（LDL）コレステロール及び総コレステロールの測定のため採血を行った。

### インスリン分泌

#### 静脈内ブドウ糖負荷試験

NN9535-3635 では 2 型糖尿病患者を対象として、静脈内ブドウ糖負荷試験（IVGTT）を実施して第 1 相（0～10 分）及び第 2 相（10～120 分）のインスリン分泌反応を評価した。グルコース 25 g を 2 分間で急速静注した後、2 時間にわたって頻回採血し、グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチド濃度を測定した。C-ペプチド濃度に基づいてインスリン分泌速度（ISR）を算出した。詳細は Module 5.3.4.2、NN9535-3635 治験総括報告書 Section 9.5.2.1 を参照のこと。

#### アルギニン負荷試験

NN9535-3635 では 2 型糖尿病患者を対象として、アルギニン負荷試験を実施して  $\beta$  細胞の最大分泌能を評価した。負荷試験は高血糖状態で行った。グルコース静注を調整し、2 時間以内に血漿中グルコース濃度を目標値の 16 mmol/L（288 mg/dL）に到達させた。2 時間のグルコース注入後、アルギニン 5 g を 30 秒以内に急速静注した後、35 分間にわたって頻回採血を行い、グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチド濃度を測定した。C-ペプチド濃度に基づいて ISR を算出した。詳細は Module 5.3.4.2、NN9535-3635 治験総括報告書 Section 9.5.2.3 を参照のこと。

### 段階的グルコース注入試験

NN9535-3635 では 2 型糖尿病患者を対象として、段階的グルコース注入試験〔3 時間の静注で血漿中グルコース濃度を 5 mmol/L から 12 mmol/L (90 mg/dL から 216 mg/dL) に上昇させた〕を行い、グルコース濃度依存的なインスリン及びグルカゴン分泌を評価した。5~12 mmol (90~216 mg/dL) のグルコース濃度間隔におけるインスリン、ISR 及びグルカゴンの AUC のセマグルチドとプラセボの比、ならびに ISR-グルコース濃度曲線の傾きを算出して評価した。当該試験では対照群として健康被験者（セマグルチド非投与）を設定した。採血時点及び設定した血漿中グルコース濃度の目標値の詳細は Module 5.3.4.2、NN9535-3635 治験総括報告書 Table 9-9 を参照のこと。

### 低血糖クランプ

NN9535-3684 では 2 型糖尿病患者を対象とした低血糖クランプを実施して、低血糖時のグルカゴン反応及び他の拮抗ホルモン反応に対するセマグルチドの影響を評価した。

一晚のクランプを実施し、グルコース及びインスリン静注を調整することにより血漿中グルコース濃度を目標値の 5.5 mmol/L (100 mg/dL) に到達させた。翌朝に血漿中グルコース濃度の目標値を 5.5 mmol/L (100 mg/dL)、3.5 mmol/L (63 mg/dL) 及び最低値の 2.5 mmol/L (45 mg/dL) とした段階的な低血糖クランプを実施した。継続的なインスリン注入 (2.5 mU/kg/分) とグルコース注入の調節によって血漿中グルコース濃度の各目標値を達成させた。インスリン注入を終了させて、血漿中グルコース濃度が 3.9 mmol/L (70 mg/dL) を超えたとき低血糖からの回復とした (Module 5.3.4.2、NN9535-3684 治験総括報告書 Section 9.5.2.1 参照)。

血漿中グルコース濃度が各目標値に達した時点で、拮抗ホルモン（グルカゴン、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモン）、インスリン及び C-ペプチドの測定のために血液検体を採取した。また、血漿中グルコース濃度の目標値別に、低血糖症状スコア、低血糖に関する自覚テスト及び認知機能テストによる評価も行った (Module 5.3.4.2、NN9535-3684 治験総括報告書 Section 9.5.2.2 参照)。

### 胃内容排出

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、パラセタモール（アセトアミノフェン）吸収法<sup>1,2</sup>により胃内容排出を評価した。被験者は食事負荷試験の標準朝食とともに、献立の中のヨーグルトに溶解させたパラセタモール 1500 mg を摂取した。食後 5 時間にわたってパラセタモール測定のための血液検体を採取し、胃内容排出速度を評価した (Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.1 参照)。

## 身体組成

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、空気置換プレチスモグラフィー（air displacement plethysmography）を用いてセマグルチドの身体組成に対する影響を評価した<sup>3,4</sup>。

## エネルギー摂取量

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、標準朝食〔エネルギー量 600 kcal (2512 kJ)〕後の自由裁量の食事におけるエネルギー摂取量に対するセマグルチドの影響を評価した。標準朝食の約 5 時間後に、自由裁量による同一の昼食を提供した。その約 5 時間後に自由裁量によるbuffet形式の夕食を提供した。夕食時には、被験者に心地よい飽満感を得るまで食事をするように指示した。夕食後 1 時間には各被験者に自由裁量の間食（スナックボックス）を提供し、食物の嗜好を測定した。スナックボックスには 4 つの食物カテゴリ（高脂肪で甘い／低脂肪で甘い／高脂肪で甘くない／低脂肪で甘くない）から異なる種類の食物が入れられた。スナックボックスは、食物カテゴリにおける各被験者の嗜好に基づいて組み合わせられ、最大 5 時間自由に摂取することができた。詳細については Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.1 を参照のこと。

## エネルギー消費量

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、安静時代謝率（RMR）及び呼吸商（RQ）を用いてエネルギー消費量に対するセマグルチドの影響を評価した。換気フードシステム（ventilated hood system）<sup>5</sup>を用いた間接熱量測定法で空腹時に 30 分にわたって測定し、測定結果は 24 時間あたりのエネルギー消費量で表した。RQ は個々の主要栄養素の酸化を評価する方法である。RQ 比が 1 とは純粋な糖質の酸化から予想される値を表し、0.7 は純粋な脂質酸化から予想される概値を表している。詳細については Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.7 を参照のこと。

## 食欲、のどの渇き、健康状態、悪心及び食事のおいしさ（palatability）

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、被験者の食欲パラメータ（空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量）、のどの渇き、健康状態及び悪心に対するセマグルチドの影響を評価した。評価は 100 mm の視覚的アナログスケール（VAS）法<sup>6</sup>を用いて、標準朝食の摂取前と摂取後 5 時間まで実施された（Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.1）。また、自由裁量の昼食時、夕食時及び間食時の食事のおいしさ（味、見た目及び全体的な楽しさ）も VAS 法を用いて測定した。

## 食行動のコントロール及び食物の嗜好

NN9535-3685 では肥満被験者を対象として、セマグルチド 1.0 mg の定常状態における 1 週間の食行動のコントロール及び食物渴望に対するセマグルチドの影響を Control of Eating Questionnaire（CoEQ）法<sup>7</sup>を用いて評価した。詳細については Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.3 を

参照のこと。食物の嗜好は Leeds Food Preference Task (LFPT) 法<sup>[8,9,10,11](#)</sup>及び間食の選択傾向から評価した。詳細については Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.4 を参照のこと。

### 2.7.2.5.5.3. 薬力学的作用パラメータ

#### 薬力学的作用パラメータの一般的側面

グルコース代謝、脂質代謝、胃内容排出及び食欲におけるセマグルチドの薬力学的作用特性は、主にグルコース、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、トリグリセリド、超低密度リポタンパク（VLDL）、遊離脂肪酸（FFA）、アポリポタンパク B48 及びパラセタモール／アセトアミノフェン（胃内容排出の評価のため）の濃度推移、ならびに視覚的アナログスケール（VAS）スコア（食欲に関するパラメータの評価のため）の推移により評価した。

濃度の推移を評価するために用いた主な薬力学的作用パラメータを以下に示す。

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

#### 個々の試験におけるエンドポイント

##### β細胞機能の評価に関するエンドポイント

2 コンパートメントモデル及び母集団に基づく C-ペプチド動態パラメータを用いて、C-ペプチド濃度の数学的な解析（deconvolution 法）により、インスリン分泌速度（ISR）を推定した<sup>12,13</sup>。2つの隣接した時点を用いて各 ISR を算出し、データベース上は、これらの2時点のうち後ろの時点のデータとして取り扱った。ISR の前値（時間=0）は C-ペプチド濃度の前値に基づいて算出した。

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

##### 低血糖中の拮抗反応の評価に関するエンドポイント

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

また、低血糖の自覚は被験者へ「低血糖を感じますか (Do you feel hypo?)」と質問することにより行われ、低血糖症状スコアは Edinburgh Hypoglycaemia Scale<sup>14,15</sup>を用いて測定した。低血糖症状スコアは、



各血漿中グルコース濃度において、自律的神経症状（autonomic symptoms）、中枢神経症状（neuroglycopenic symptoms）及び全身けん怠感（general malaise）のカテゴリに基づいて記録された。さらに、3つの認知機能テスト〔トレイルメイキングテストパート B（Trail Making B）<sup>16,17</sup>、精神運動検査（Digit Symbol Substitution Test）（ウェクスラー成人知能検査（Wechsler Adult Intelligence Scale）改定版のサブテスト）<sup>18</sup>、及び 4-選択反応時間（Four-choice Reaction Time）<sup>19</sup>〕を、規定した血漿中グルコース濃度の時点で実施した。Module 5.3.4.2、NN9535-3684 治験総括報告書 Section 9.7.4 を参照のこと。

#### 身体組成の評価に関するエンドポイント

身体組成については、体脂肪量（body fat mass）、除脂肪体重（body lean mass）及び体脂肪率（body fat percentage）をエンドポイントとして算出した。

#### エネルギー摂取量及び食欲の評価に関するエンドポイント

自由裁量による同一の昼食、自由裁量による異なる食品を含む夕食、及び 4 つの食物カテゴリから被験者ごとに選択して組み合わせた自由裁量による間食（Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.5.2.1）におけるエネルギー摂取量を食物摂取量の記録に基づいて測定した。

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

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

高い OAS は食欲が抑制されている状態を示す。

#### エネルギー消費量の評価に関するエンドポイント

エネルギー消費量については、エンドポイントである RMR（24 時間あたり）及び RQ を算出した。

#### 食行動のコントロール及び食物の嗜好の評価に関するエンドポイント

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

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

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

VAS スコア（各食物カテゴリにおいてその食物をどの程度好んでいるか）により測定した顕在嗜好（explicit liking）、及び異なる 2 つの食物カテゴリからの二者択一方式によって測定した潜在欲求（implicit wanting）は、食物カテゴリごとに計算した。詳細については Module 5.3.4.2、NN9535-3685 治験総括報告書 Section 9.7.4 を参照のこと。

#### 2.7.2.5.5.4. 薬力学作用パラメータの統計解析

概して、薬力学作用エンドポイントは正規線形モデル（共分散分析）を用いて、エンドポイント又は対数変換したエンドポイントを目的変数、治療を説明変数として解析した。クロスオーバー試験である NN9535-3684 及び NN9535-3685 では、同一被験者の薬力学的反応を異なる条件下で比較したが、その比較では、時期を固定効果、被験者を変量効果又は固定効果として含めて調整を行った。NN9535-3635 では、薬力学的作用エンドポイントのベースライン値を投与開始前に測定し、ベースラインからの変化量を解析して、薬力学的作用のベースライン値（又はそれを対数変換した値）を共変量として含めた。

薬力学的作用エンドポイントの解析に適用した有意水準は 5%であった。その結果、群間に有意差がないとする仮説を検定した試験では 95%信頼区間を算出した。多重性の調整は行わなかった。

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

#### 皮下注射セマグルチドの承認申請のため追加で実施した計算及び統計解析

皮下投与用のセマグルチド製剤（以降、皮下注射セマグルチド）の開発プログラム（NN9535）の承認申請のため、追加の計算及び統計解析を実施した。この追加計算及び解析については個別の治験総括報告書に記載していない。皮下注射セマグルチドの開発プログラムにおける追加情報を以下に記載する。

試験間で小数点を合わせるため、個別の試験で得られた一部の記述統計量を再計算した。解釈をしやすくするために、NN9535-3685 のエネルギー摂取量、グルコース代謝及び脂質代謝のパラメータについて再解析を行い、相対的な治療間差を算出した。

NN9535-3635 ではグルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチドの食後反応を探索的に検討するため、また NN9535-3685 では胃内容排出に対するセマグルチドの影響と血漿中グルコース濃度との関連を探索的に検討するため、それぞれ追加の統計解析を行った。また完全を期するため、NN9535-3684 での空腹時グルカゴン及び NN9535-3635 の静脈内ブドウ糖負荷試験実施中のグルコースに対する解析を行った。

統計解析について以下に述べる。

### グルコース、グルカゴン、インスリン及び C-ペプチドの食後反応

NN9535-3635 において、定常状態のグルコース、グルカゴン、インスリン及び C ペプチドの食後反応を探索的に検討するために追加の統計解析を行った。

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

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

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

グルコースの食後反応の記述統計量を再計算した。解釈をしやすいするため、AUC のエンドポイントを時間間隔の長さで除して、 $AUC_{t1-t2}/(t2-t1)$  として平均食後濃度を算出した。

### 胃内容排出及びグルコース反応

クロスオーバー試験である NN9535-3685 では、標準食摂取中におけるパラセタモール (アセトアミノフェン) 吸収法を用いてセマグルチドの胃内容排出に対する影響を評価した。皮下注射セマグルチドの開発プログラム (NN9535) における承認申請のために、観察された胃内容排出に対するセマグルチドの影響 (パラセタモールの  $AUC_{0-1h}$  により評価) と血漿中グルコース濃度  $iAUC_{0-1h}$  との関連を探索的に検討するよう、追加の統計解析を行った。

NN9535-3685 では、血漿中グルコース濃度の増加量の AUC について、治療及び時期を固定効果、空腹時濃度を連続変数の共変量、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。胃内容排出に対して観察されたセマグルチドの影響を探索的に検討するため、パラセタモールの AUC の対数変換値を被験者ごとの平均を用いて中心化した値を連続変数の共変量としてさらに調整した解析を実施した。

### 静脈内ブドウ糖負荷試験実施中のグルコース反応

NN9535-3635 では静脈内ブドウ糖負荷試験実施中のグルコースの AUC はエンドポイントとして定義しなかったが、皮下注射セマグルチドの開発プログラム (NN9535) における承認申請のために、本エンドポイントを計算し解析した。ベースラインから投与終了までの変化量は、対数変換した値を用いて正規線形モデルにより解析した。このモデルでは治療を固定効果、対数変換したベースライン値を連続変数の共変量として含めた。

### 空腹時グルカゴン

NN9535-3684 では空腹時血漿中グルカゴン濃度（ベース濃度）の統計解析を行わなかったが、皮下注射セマグルチドの開発プログラム（NN9535）における承認申請のために本解析を実施した。血漿中グルカゴン濃度を対数変換し、治療、時期及び被験者を固定効果として含めた正規線形モデルにより解析した。

## 参考文献

- <sup>1</sup> Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig Dis Sci*. 2001;46(10):2256-62.
- <sup>2</sup> Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. *Journal of Gastroenterology*. 1998;33(6):785-91.
- <sup>3</sup> Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(3):453-67.
- <sup>4</sup> Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, et al. Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. *Obes Res*. 2005;13(7):1232-7.
- <sup>5</sup> Nicholson MJ, Holton J, Bradley AP, Beatty PC, Campbell IT. The performance of a variable-flow indirect calorimeter. *Physiol Meas*. 1996;17(1):43-55.
- <sup>6</sup> Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(1):38-48.
- <sup>7</sup> Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(12):1313-7.
- <sup>8</sup> Finlayson G, King N, Blundell J. The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. *Appetite*. 2008;50(1):120-7.
- <sup>9</sup> Griffioen-Roose S, Mars M, Finlayson G, Blundell JE, de Graaf C. The effect of within-meal protein content and taste on subsequent food choice and satiety. *Br J Nutr*. 2011;106(5):779-88.
- <sup>10</sup> Verschoor E, Finlayson G, Blundell J, Markus CR, King NA. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. *Br J Nutr*. 2010;104(4):595-602.
- <sup>11</sup> Finlayson G, Arlotti A, Dalton M, King N, Blundell JE. Implicit wanting and explicit liking are markers for trait binge eating. A susceptible phenotype for overeating. *Appetite*. 2011;57(3):722-8.
- <sup>12</sup> Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes*. 1992;41(3):368-77.
- <sup>13</sup> Hovorka R, Soons PA, Young MA. ISEC: a program to calculate insulin secretion. *Comput Methods Programs Biomed*. 1996;50(3):253-64.
- <sup>14</sup> McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(9):690-705.
- <sup>15</sup> Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia*. 1993;36(8):771-7.
- <sup>16</sup> Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2277-81.
- <sup>17</sup> FDA Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. October 2005.
- <sup>18</sup> Wechsler D. Manual of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. New York: The Psychological Corporation Ltd. 1981 1981.
- <sup>19</sup> Wilkinson RT, Houghton D. Portable 4-Choice Reaction-Time Test with Magnetic-Tape Memory. *Behavior Research Methods & Instrumentation*. 1975;7(5):441-6.

リベルサス錠 3mg  
リベルサス錠 7mg  
リベルサス錠 14mg

### 2.7.3 臨床的有効性

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 .....                                     | 7   |
| 表目次 .....                                     | 8   |
| 略語及び定義一覧 .....                                | 11  |
| 2.7.3.1 背景及び概観 .....                          | 12  |
| 2.7.3.1.1 経口セマグルチドの適応症及び開発の経緯 .....           | 12  |
| 2.7.3.1.2 臨床開発プログラム .....                     | 12  |
| 2.7.3.1.3 臨床試験の呼称 .....                       | 15  |
| 2.7.3.1.4 試験の目的、estimand 及びエンドポイント .....      | 15  |
| 2.7.3.1.4.1 試験の目的 .....                       | 15  |
| 2.7.3.1.4.2 Estimand .....                    | 15  |
| 2.7.3.1.4.3 エンドポイント .....                     | 16  |
| 2.7.3.1.5 試験デザイン及び試験方法の概要 .....               | 18  |
| 2.7.3.1.5.1 無作為割り付け、層別化及び盲検化 .....            | 18  |
| 2.7.3.1.5.2 対象被験者及び適格性基準 .....                | 19  |
| 2.7.3.1.5.2.1 選択基準 .....                      | 19  |
| 2.7.3.1.5.2.2 除外基準 .....                      | 20  |
| 2.7.3.1.5.3 併用した糖尿病薬及び対照薬 .....               | 22  |
| 2.7.3.1.5.4 経口セマグルチドの投与量及び用量漸増 .....          | 23  |
| 2.7.3.1.5.5 レスキュー治療の基準、追加の糖尿病薬及びレスキュー治療 ..... | 23  |
| 2.7.3.1.5.5.1 治験実施計画書で規定したレスキュー治療の基準 .....    | 23  |
| 2.7.3.1.5.5.2 追加の糖尿病薬及びレスキュー治療 .....          | 24  |
| 2.7.3.1.5.6 治験薬投与の早期中止 .....                  | 25  |
| 2.7.3.1.5.7 試験の中止 .....                       | 25  |
| 2.7.3.1.5.8 試験完了例及び投与完了例 .....                | 25  |
| 2.7.3.1.6 統計手法 .....                          | 26  |
| 2.7.3.1.6.1 データの取り扱い .....                    | 26  |
| 2.7.3.1.6.2 解析対象集団及び観察期間 .....                | 26  |
| 2.7.3.1.6.2.1 解析対象集団 .....                    | 26  |
| 2.7.3.1.6.2.2 観察期間 .....                      | 26  |
| 2.7.3.1.6.3 仮説の検証と多重性 .....                   | 28  |
| 2.7.3.1.6.4 有効性エンドポイントの事前に規定された統計解析 .....     | 30  |



|               |                                         |    |
|---------------|-----------------------------------------|----|
| 2.7.3.1.6.5   | 欠測データ及び感度分析.....                        | 32 |
| 2.7.3.1.6.5.1 | 欠測データに関する仮定 .....                       | 32 |
| 2.7.3.1.6.5.2 | 感度分析 .....                              | 33 |
| 2.7.3.1.6.6   | サブグループにおける血糖コントロールの評価 .....             | 33 |
| 2.7.3.1.7     | 日本人集団と全集団における有効性の結果の一貫性に関する検討 .....     | 35 |
| 2.7.3.1.8     | 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有効性 .....  | 36 |
| 2.7.3.2       | 個々の試験結果の要約 .....                        | 37 |
| 2.7.3.2.1     | 日本人被験者が参加した第 3a 相試験 .....               | 37 |
| 2.7.3.2.1.1   | 4233 試験－単独療法 .....                      | 37 |
| 2.7.3.2.1.2   | 4222 試験－長期安全性、シタグリプチンとの比較 .....         | 39 |
| 2.7.3.2.1.3   | 4224 試験－リラグルチドとの比較 .....                | 41 |
| 2.7.3.2.1.4   | 4280 試験－インスリンへの追加投与 .....               | 44 |
| 2.7.3.2.1.5   | 4281 試験－単独療法、国内試験 .....                 | 46 |
| 2.7.3.2.1.6   | 4282 試験－デュラグルチドとの比較、国内試験 .....          | 50 |
| 2.7.3.2.2     | 外国人被験者を対象とした第 3a 相試験 .....              | 53 |
| 2.7.3.2.2.1   | 4234 試験－腎機能障害を有する患者 .....               | 53 |
| 2.7.3.2.2.2   | 4221 試験－心血管アウトカム試験 .....                | 55 |
| 2.7.3.3       | 全試験を通しての結果の比較と解析 .....                  | 57 |
| 2.7.3.3.1     | 各 estimand における有効性結果の提示 .....           | 57 |
| 2.7.3.3.2     | 検証的検定に基づく有効性結果の要約 .....                 | 57 |
| 2.7.3.3.2.1   | HbA1c .....                             | 57 |
| 2.7.3.3.2.2   | 体重 .....                                | 58 |
| 2.7.3.3.2.3   | 欠測データ及び感度分析－HbA1c 及び体重 .....            | 59 |
| 2.7.3.3.3     | 試験対象集団 .....                            | 61 |
| 2.7.3.3.3.1   | 被験者の内訳 .....                            | 62 |
| 2.7.3.3.3.2   | ベースラインの被験者背景 .....                      | 64 |
| 2.7.3.3.4     | 血糖コントロール .....                          | 66 |
| 2.7.3.3.4.1   | HbA1c のベースラインからの変化量－治療方針 estimand ..... | 66 |
| 2.7.3.3.4.2   | HbA1c のベースラインからの変化量－仮想 estimand .....   | 69 |
| 2.7.3.3.4.3   | HbA1c の目標値の達成率－治療方針 estimand .....      | 72 |
| 2.7.3.3.4.4   | HbA1c の目標値の達成率－仮想 estimand .....        | 73 |
| 2.7.3.3.4.5   | その他の糖代謝に関連するエンドポイント－治療方針 estimand ..... | 76 |
| 2.7.3.3.4.5.1 | 複合エンドポイント－治療方針 estimand .....           | 76 |
| 2.7.3.3.4.5.2 | 空腹時血糖値－治療方針 estimand .....              | 77 |

|               |                                                                 |     |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.3.3.4.5.3 | 血糖自己測定値－治療方針 estimand.....                                      | 77  |
| 2.7.3.3.4.5.4 | 空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴン－治療方針<br>estimand.....            | 77  |
| 2.7.3.3.4.5.5 | HOMA-IR（インスリン抵抗性）及び HOMA-B（ $\beta$ 細胞機能）－治療方針<br>estimand..... | 78  |
| 2.7.3.3.4.6   | その他の糖代謝に関連するエンドポイント－仮想 estimand.....                            | 78  |
| 2.7.3.3.4.6.1 | 複合エンドポイント－仮想 estimand.....                                      | 78  |
| 2.7.3.3.4.6.2 | 空腹時血糖値－仮想 estimand.....                                         | 80  |
| 2.7.3.3.4.6.3 | 血糖自己測定値－仮想 estimand.....                                        | 83  |
| 2.7.3.3.4.6.4 | 空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴン－仮想<br>estimand.....              | 85  |
| 2.7.3.3.4.6.5 | HOMA-IR（インスリン抵抗性）及び HOMA-B（ $\beta$ 細胞機能）－仮想 estimand....       | 86  |
| 2.7.3.3.4.7   | 血糖コントロールに関する有効性の結論.....                                         | 86  |
| 2.7.3.3.5     | 体重に関連する有効性の結果.....                                              | 87  |
| 2.7.3.3.5.1   | 体重のベースラインからの変化量－治療方針 estimand.....                              | 87  |
| 2.7.3.3.5.2   | 体重のベースラインからの変化量－仮想 estimand.....                                | 90  |
| 2.7.3.3.5.3   | その他の体重に関連するエンドポイント－治療方針 estimand.....                           | 93  |
| 2.7.3.3.5.3.1 | 体重減少率 5%以上及び 10%以上－治療方針 estimand.....                           | 93  |
| 2.7.3.3.5.3.2 | 体重の変化率（%）－治療方針 estimand.....                                    | 93  |
| 2.7.3.3.5.3.3 | BMI－治療方針 estimand .....                                         | 94  |
| 2.7.3.3.5.3.4 | ウエスト周囲径－治療方針 estimand.....                                      | 94  |
| 2.7.3.3.5.4   | その他の体重に関連するエンドポイント－仮想 estimand.....                             | 94  |
| 2.7.3.3.5.4.1 | 体重減少率 5%以上及び 10%以上－仮想 estimand .....                            | 94  |
| 2.7.3.3.5.4.2 | 体重の変化率（%）－仮想 estimand.....                                      | 95  |
| 2.7.3.3.5.4.3 | BMI－仮想 estimand .....                                           | 97  |
| 2.7.3.3.5.4.4 | ウエスト周囲径－仮想 estimand.....                                        | 97  |
| 2.7.3.3.5.5   | 体重減少に関する結論.....                                                 | 98  |
| 2.7.3.3.6     | 糖尿病薬の使用.....                                                    | 99  |
| 2.7.3.3.6.1   | 追加の糖尿病薬を開始するまでの時間－治療方針 estimand.....                            | 99  |
| 2.7.3.3.6.2   | レスキュー治療を開始するまでの時間－仮想 estimand.....                              | 100 |
| 2.7.3.3.6.3   | インスリン投与量（4280 試験） .....                                         | 101 |
| 2.7.3.3.7     | その他の有効性の結果.....                                                 | 103 |
| 2.7.3.3.7.1   | その他の有効性の結果－治療方針 estimand.....                                   | 103 |
| 2.7.3.3.7.1.1 | 空腹時脂質－治療方針 estimand.....                                        | 103 |

|               |                                              |     |
|---------------|----------------------------------------------|-----|
| 2.7.3.3.7.1.2 | C 反応性タンパクー治療方針 estimand.....                 | 103 |
| 2.7.3.3.7.2   | その他の有効性の結果ー仮想 estimand .....                 | 104 |
| 2.7.3.3.7.2.1 | 空腹時脂質ー仮想 estimand.....                       | 104 |
| 2.7.3.3.7.2.2 | C 反応性タンパクー仮想 estimand.....                   | 105 |
| 2.7.3.3.8     | 患者報告アウトカム.....                               | 105 |
| 2.7.3.3.8.1   | 糖尿病 QOL 質問票.....                             | 105 |
| 2.7.3.3.8.2   | Short Form 36 version 2（アキュート版） .....        | 106 |
| 2.7.3.3.8.3   | Impact of Weight on Quality of Life.....     | 106 |
| 2.7.3.3.8.4   | 食事コントロールに関するアンケート .....                      | 107 |
| 2.7.3.3.8.5   | 糖尿病治療満足度質問票.....                             | 107 |
| 2.7.3.3.9     | 部分集団における血糖コントロールの結果の比較.....                  | 108 |
| 2.7.3.3.9.1   | 人口統計学的特性及び疾患特性別のセマグルチドの曝露量ー母集団薬物動態解析 .....   | 108 |
| 2.7.3.3.9.2   | 人口統計学的特性に基づくサブグループ解析ー治療方針 estimand.....      | 109 |
| 2.7.3.3.9.2.1 | 性別 .....                                     | 109 |
| 2.7.3.3.9.2.2 | 年齢 .....                                     | 111 |
| 2.7.3.3.9.3   | 疾患特性に基づくサブグループ解析ー治療方針 estimand.....          | 111 |
| 2.7.3.3.9.3.1 | ベースラインの HbA1c.....                           | 111 |
| 2.7.3.3.9.3.2 | ベースラインの糖尿病罹病期間 .....                         | 113 |
| 2.7.3.3.9.3.3 | ベースラインの体重 .....                              | 113 |
| 2.7.3.3.9.3.4 | ベースラインの BMI.....                             | 115 |
| 2.7.3.3.9.3.5 | ベースラインの腎機能障害 .....                           | 115 |
| 2.7.3.3.9.3.6 | ベースラインの上部消化管疾患 .....                         | 116 |
| 2.7.3.3.10    | 日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性の検討 .....              | 117 |
| 2.7.3.3.10.1  | 被験者の内訳.....                                  | 117 |
| 2.7.3.3.10.2  | 被験者背景及びベースライン特性（ベースラインの内因性及び外因性民族的要因） .....  | 120 |
| 2.7.3.3.10.3  | 有効性エンドポイント.....                              | 120 |
| 2.7.3.3.10.4  | 結論.....                                      | 127 |
| 2.7.3.3.11    | 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の検討..... | 128 |
| 2.7.3.3.11.1  | 曝露.....                                      | 128 |
| 2.7.3.3.11.2  | 被験者背景及びベースライン特性.....                         | 130 |
| 2.7.3.3.11.3  | 有効性エンドポイント.....                              | 131 |
| 2.7.3.3.11.4  | 結論.....                                      | 133 |
| 2.7.3.4       | 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 .....                     | 135 |

|             |                                          |     |
|-------------|------------------------------------------|-----|
| 2.7.3.4.1   | 第 3a 相試験で用いた投与量及び用量漸増法の選択 .....          | 135 |
| 2.7.3.4.1.1 | 投与量の選択.....                              | 135 |
| 2.7.3.4.1.2 | 用量漸増法.....                               | 137 |
| 2.7.3.4.1.3 | 国際共同の第 3a 相試験への日本人 2 型糖尿病患者の組み入れ妥当性..... | 137 |
| 2.7.3.4.2   | 日本人における用量-反応関係.....                      | 138 |
| 2.7.3.4.3   | 推奨用量.....                                | 139 |
| 2.7.3.4.4   | 推奨される投与条件.....                           | 142 |
| 2.7.3.5     | 効果の持続、耐薬性 .....                          | 143 |
| 2.7.3.5.1   | 経口セマグルチドによる HbA1c に対する効果の持続.....         | 143 |
| 2.7.3.5.2   | 経口セマグルチドによる体重に対する効果の持続.....              | 143 |
| 2.7.3.5.3   | 抗セマグルチド抗体.....                           | 143 |
| 結論          | .....                                    | 145 |
| 参考文献        | .....                                    | 146 |

## 図目次

|              | ページ                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 図 2.7.3.1-1  | 経口セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれる臨床試験..... 13                                                     |
| 図 2.7.3.1-2  | 第 3a 相試験の概要..... 14                                                                        |
| 図 2.7.3.1-3  | 追加の糖尿病薬及びレスキュー治療の定義..... 25                                                                |
| 図 2.7.3.1-4  | 観察期間..... 27                                                                               |
| 図 2.7.3.1-5  | 統計的検定ストラテジーの例（4222 試験）..... 29                                                             |
| 図 2.7.3.3-1  | HbA1c（%）のベースラインからの変化量－forest plot－治療方針 estimand..... 67                                    |
| 図 2.7.3.3-2  | HbA1c（%）のベースラインからの変化量（推定値）－bar plot－治療方針 estimand..... 68                                  |
| 図 2.7.3.3-3  | HbA1c（%）のベースラインからの変化量（平均）の推移－in-trial 観察期間..... 69                                         |
| 図 2.7.3.3-4  | HbA1c（%）のベースラインからの変化量－forest plot－仮想 estimand..... 70                                      |
| 図 2.7.3.3-5  | HbA1c（%）のベースラインからの変化量（推定値）－bar plot－仮想 estimand..... 71                                    |
| 図 2.7.3.3-6  | HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合－bar plot－in-trial 観察期間..... 73                                     |
| 図 2.7.3.3-7  | HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合－bar plot－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間..... 74                  |
| 図 2.7.3.3-8  | 低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合－bar plot－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間..... 79 |
| 図 2.7.3.3-9  | HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成した被験者の割合－bar plot－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間..... 80  |
| 図 2.7.3.3-10 | 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の推移－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間..... 82                            |
| 図 2.7.3.3-11 | 血糖自己測定プロファイル－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間..... 84                                      |
| 図 2.7.3.3-12 | 体重（kg）のベースラインからの変化量－forest plot－治療方針 estimand..... 88                                      |
| 図 2.7.3.3-13 | 体重（kg）のベースラインからの変化量（推定値）－bar plot－治療方針 estimand..... 89                                    |
| 図 2.7.3.3-14 | 体重のベースラインからの変化量の推移－in-trial 観察期間のデータ..... 90                                               |
| 図 2.7.3.3-15 | 体重（kg）のベースラインからの変化量－forest plot－仮想 estimand..... 91                                        |
| 図 2.7.3.3-16 | 体重（kg）のベースラインからの変化量（推定値）－bar plot－仮想 estimand..... 92                                      |
| 図 2.7.3.3-17 | 体重減少率 5%以上を達成した被験者の割合－bar plot－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間..... 95                    |
| 図 2.7.3.3-18 | 体重の変化率（%）（推定値）－bar plot－仮想 estimand..... 96                                                |
| 図 2.7.3.3-19 | 1 日総インスリン投与量－ベースラインからの変化量の推移－治療方針 estimand（4280 試験）..... 102                               |
| 図 2.7.3.3-20 | セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－forest plot..... 109                                                  |
| 図 2.7.3.3-21 | HbA1c（%）（男女別）－群間差の推定値－forest plot－治療方針 estimand..... 110                                   |

|              |                                                                                                                     |     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 図 2.7.3.3-22 | HbA1c (%) のベースラインからの変化量 (ベースラインの HbA1c 別) - 治療方針 estimand.....                                                      | 112 |
| 図 2.7.3.3-23 | HbA1c (%) (体重別) - 群間差の推定値 - forest plot - 治療方針 estimand.....                                                        | 114 |
| 図 2.7.3.3-24 | 日本人集団 (左) と全集団 (右) における HbA1c (%) (平均) の経時推移 - 治療方針 estimand (4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験) .....              | 122 |
| 図 2.7.3.3-25 | 26 週における HbA1c (%) のベースラインからの変化量 (推定値) - bar plot - 治療方針 estimand - 日本人集団 (4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験) ..... | 123 |
| 図 2.7.3.4-1  | 経口セマグルチドの投与量に対する HbA1c (A) 及び体重 (B) のベースラインからの変化量.....                                                              | 136 |
| 図 2.7.3.4-2  | セマグルチドの平均濃度に対する HbA1c のベースラインからの変化量 - 3790 試験のデータに基づく予測.....                                                        | 136 |
| 図 2.7.3.4-3  | 26 週における HbA1c のベースラインからの変化量の用量-反応曲線 - E <sub>max</sub> モデル - 4281 試験.....                                          | 139 |

## 表目次

|             | ページ                                                      |
|-------------|----------------------------------------------------------|
| 表 2.7.3.1-1 | 有効性に関連するエンドポイント－国際共同治験及び国内試験..... 17                     |
| 表 2.7.3.1-2 | 各試験の盲検化、無作為割り付け及び層別化の概要 ..... 19                         |
| 表 2.7.3.1-3 | 国際共同治験及び国内試験における主な選択基準 ..... 20                          |
| 表 2.7.3.1-4 | 国際共同治験及び国内試験に共通の除外基準 ..... 21                            |
| 表 2.7.3.1-5 | 各試験の腎機能、肝機能及び血糖コントロールに関連する除外基準－国際共同治<br>験及び国内試験 ..... 22 |
| 表 2.7.3.1-6 | 各試験の併用した糖尿病薬－国際共同治験及び国内試験..... 23                        |
| 表 2.7.3.1-7 | 血糖コントロールの評価を目的としたサブグループ ..... 34                         |
| 表 2.7.3.1-8 | 一貫性の基準を満たす確率 ..... 36                                    |
| 表 2.7.3.2-1 | 主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（4233 試験） ..... 38               |
| 表 2.7.3.2-2 | 主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4233 試験） ..... 38                 |
| 表 2.7.3.2-3 | 主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（4222 試験） ..... 40               |
| 表 2.7.3.2-4 | 主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4222 試験） ..... 41                 |
| 表 2.7.3.2-5 | 主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（4224 試験） ..... 43               |
| 表 2.7.3.2-6 | 主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4224 試験） ..... 43                 |
| 表 2.7.3.2-7 | 主な有効性の結果－治療方針 estimand（4280 試験） ..... 45                 |

|              |                                                                             |    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.7.3.2-8  | 主な有効性の結果－仮想 estimand (4280 試験) .....                                        | 46 |
| 表 2.7.3.2-9  | 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4281 試験) .....                                      | 48 |
| 表 2.7.3.2-10 | 主な有効性の結果－仮想 estimand (4281 試験) .....                                        | 49 |
| 表 2.7.3.2-11 | 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4282 試験) .....                                      | 51 |
| 表 2.7.3.2-12 | 主な有効性の結果－仮想 estimand (4282 試験) .....                                        | 52 |
| 表 2.7.3.2-13 | 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4234 試験) .....                                      | 54 |
| 表 2.7.3.2-14 | 主な有効性の結果－仮想 estimand (4234 試験) .....                                        | 54 |
| 表 2.7.3.2-15 | HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 (4221 試験) .....                     | 56 |
| 表 2.7.3.3-1  | HbA1c (%) のベースラインからの変化量の検証的解析－治療方針 estimand－国際<br>共同治験.....                 | 58 |
| 表 2.7.3.3-2  | 体重 (kg) のベースラインからの変化量の検証的解析－治療方針 estimand－国際共<br>同治験.....                   | 59 |
| 表 2.7.3.3-3  | 欠測データ－HbA1c 及び体重－治療方針 estimand.....                                         | 60 |
| 表 2.7.3.3-4  | 欠測データ－HbA1c 及び体重－仮想 estimand.....                                           | 61 |
| 表 2.7.3.3-5  | 欠測データ及び感度分析－HbA1c 及び体重－各試験の治験総括報告書への参照先 .....                               | 61 |
| 表 2.7.3.3-6  | 被験者の内訳－国際共同治験及び国内試験 .....                                                   | 63 |
| 表 2.7.3.3-7  | 人口統計学的特性及びベースライン特性－国際共同治験及び国内試験.....                                        | 65 |
| 表 2.7.3.3-8  | 治験薬投与開始前の治療－国際共同治験及び国内試験 .....                                              | 66 |
| 表 2.7.3.3-9  | ベースライン及びランダム来院時の HbA1c (%) の平均－レスキュー治療薬<br>の投与がない on-treatment 観察期間.....    | 72 |
| 表 2.7.3.3-10 | ランダム来院における HbA1c の目標値を達成した被験者の割合－レスキュー<br>治療薬の投与がない on-treatment 観察期間 ..... | 75 |
| 表 2.7.3.3-11 | HbA1c の目標値を達成するオッズ－統計解析結果への参照先.....                                         | 75 |
| 表 2.7.3.3-12 | その他の糖代謝に関連するエンドポイント－各試験の治験総括報告書への参照先.....                                   | 76 |
| 表 2.7.3.3-13 | 空腹時血糖値－仮想 estimand－統計解析結果への参照先.....                                         | 83 |
| 表 2.7.3.3-14 | 血糖自己測定値－仮想 estimand－統計解析結果への参照先.....                                        | 85 |
| 表 2.7.3.3-15 | 空腹時 C-ペプチド、インスリン、プロインスリン及びグルカゴン－仮想 estimand<br>－統計解析結果への参照先.....            | 85 |
| 表 2.7.3.3-16 | HOMA-IR 及び HOMA-B－仮想 estimand－統計解析結果への参照先.....                              | 86 |
| 表 2.7.3.3-17 | その他の体重に関連するエンドポイント－各試験の治験総括報告書への参照先.....                                    | 93 |
| 表 2.7.3.3-18 | 体重の変化率 (%)－仮想 estimand－統計解析結果への参照先.....                                     | 96 |
| 表 2.7.3.3-19 | BMI－仮想 estimand－統計解析結果への参照先 .....                                           | 97 |
| 表 2.7.3.3-20 | ウエスト周囲径－仮想 estimand－統計解析結果への参照先.....                                        | 98 |
| 表 2.7.3.3-21 | 追加の糖尿病薬－各試験の治験総括報告書への参照先 .....                                              | 99 |



|              |                                                                                             |     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 表 2.7.3.3-22 | 無作為割り付けから追加の糖尿病薬を開始するまでの時間－統計解析－治療方針 estimand.....                                          | 100 |
| 表 2.7.3.3-23 | レスキュー治療を開始するまでの時間－統計解析－仮想 estimand .....                                                    | 101 |
| 表 2.7.3.3-24 | 空腹時脂質－各試験の治験総括報告書への参照先 .....                                                                | 103 |
| 表 2.7.3.3-25 | 空腹時脂質－仮想 estimand－統計解析結果への参照先.....                                                          | 104 |
| 表 2.7.3.3-26 | 日本人集団の内訳（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験） .....                                           | 118 |
| 表 2.7.3.3-27 | 26 週における HbA1c（%）－治療方針 estimand－日本人集団及び全集団（4233 試験） .....                                   | 124 |
| 表 2.7.3.3-28 | 26 週における HbA1c（%）－治療方針 estimand－日本人集団及び全集団（4222 試験） .....                                   | 125 |
| 表 2.7.3.3-29 | 26 週における HbA1c（%）－治療方針 estimand－日本人集団及び全集団（4224 試験） .....                                   | 126 |
| 表 2.7.3.3-30 | 26 週における HbA1c（%）－治療方針 estimand－日本人集団及び全集団（4280 試験） .....                                   | 127 |
| 表 2.7.3.3-31 | 治療法別の被験者の内訳－日本人被験者（4282 試験、4222 試験、4280 試験、4233 試験、4281 試験） .....                           | 129 |
| 表 2.7.3.3-32 | 治療法別の投与終了時における HbA1c のベースラインからの変化量（%）－日本人被験者（4282 試験、4222 試験、4280 試験、4233 試験、4281 試験） ..... | 132 |
| 表 2.7.3.4-1  | 第 3a 相試験で選択された経口セマグルチドの投与量におけるモデルで予測された平均濃度（C <sub>avg</sub> ）及び HbA1c の変化量 .....           | 137 |



## 略語及び定義一覧

|         |                                                                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANCOVA  | analysis of covariance (共分散分析)                                                                                         |
| BMI     | body-mass index [体容量指数: 体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> ]                                                                    |
| CI      | confidence interval (信頼区間)                                                                                             |
| CoEQ    | Control of Eating Questionnaire (食事コントロールに関するアンケート)                                                                    |
| CRP     | C-reactive protein (C 反応性タンパク)                                                                                         |
| 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)                                                                 |
| DTSQ    | diabetes treatment satisfaction questionnaire (糖尿病治療満足度質問票)                                                            |
| eCRF    | electronic case report form (電子症例報告書)                                                                                  |
| eGFR    | estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)                                                                        |
| EOT     | end-of-text                                                                                                            |
| 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)                                                                                 |
| HDL     | high-density lipoprotein (高密度リポタンパク)                                                                                   |
| HOMA-B  | homeostatic model assessment, beta cell function                                                                       |
| HOMA-IR | homeostatic model assessment, insulin resistance                                                                       |
| 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) |
| IWQOL   | Impact of Weight on Quality of Life                                                                                    |
| LDL     | low-density lipoprotein (低密度リポタンパク)                                                                                    |
| MACE    | major cardiovascular event (主要な心血管イベント)                                                                                |
| MAR     | missing-at-random                                                                                                      |
| MMRM    | mixed model for repeated measurements (繰り返し測定に対する混合モデル)                                                                |
| OAD     | oral antidiabetic drug (経口糖尿病薬)                                                                                        |
| P       | Peptide InnOvation for Early diabetes treatment, PIONEER (経口セマグルチド第 3a 相臨床試験プログラムの名称)                                  |
| PRO     | patient-reported outcome (患者報告アウトカム)                                                                                   |
| PP      | per-protocol (治験実施計画書に適合した)                                                                                            |
| QTc     | corrected QT interval (補正した QT 間隔)                                                                                     |
| SAS     | safety analysis set (安全性解析対象集団)                                                                                        |
| SD      | standard deviation (標準偏差)                                                                                              |
| SF-36v2 | Short Form 36 version 2 (acute version)                                                                                |
| SGLT-2  | sodium-glucose cotransporter-2 (ナトリウム・グルコース共役輸送体-2)                                                                    |
| SMBG    | self-measured blood glucose (自己血糖測定値)                                                                                  |
| 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)                                                                                              |
| TZD     | thiazolidinedione (チアゾリジン薬)                                                                                            |
| VLDL    | very-low-density lipoprotein (超低密度リポタンパク)                                                                              |
| α-GI    | α-glucosidase inhibitor (α-グルコシダーゼ阻害薬)                                                                                 |

### 2.7.3.1 背景及び概観

#### 2.7.3.1.1 経口セマグルチドの適応症及び開発の経緯

経口投与が可能な初のグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬の開発を目的として、経口投与用のセマグルチドの製剤（以降、経口セマグルチド）の臨床開発プログラム（NN9924）が開始された。経口セマグルチドは、利便性の高い1日1回経口投与のペプチド系薬剤による、より多くの2型糖尿病患者における長期的な血糖コントロールの最適化を目指して開発された。セマグルチドはヒト GLP-1 に対して高い相同性を有する、強力な長時間作用型 GLP-1 アナログである<sup>1</sup>。経口投与用のセマグルチドの製剤には、1錠中に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）300 mg が含まれている。

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2 mg）は、2型糖尿病の治療薬として世界各国で承認を取得している（日本での承認日：2018年3月23日）。また、皮下注射セマグルチドでは、体重を減少させ、心血管リスクを低下させることが示されている。

#### 2.7.3.1.2 臨床開発プログラム

##### グローバル臨床開発プログラム

経口セマグルチドの臨床開発プログラムには計35の完了した臨床試験が含まれる（[図 2.7.3.1-1](#)）。このうち28試験は経口セマグルチドを用いた臨床試験、2試験は SNAC のみを検討した臨床試験、5試験は皮下注射セマグルチドの開発プログラムに含まれた臨床試験であった。

- 2型糖尿病患者を対象とした第3a相試験：10試験〔心血管アウトカム試験（CVOT、4221試験）<sup>2</sup>を含む〕
- 2型糖尿病患者を対象とした経口セマグルチドの海外第2相用量設定試験：1試験
- 臨床薬理試験：24試験
  - － 経口セマグルチドを検討した臨床薬理試験：17試験
  - － SNAC を検討した臨床薬理試験：2試験〔吸収、代謝及び排泄試験及び補正した QT 間隔（QTc）試験〕
  - － 経口セマグルチドに関連する、皮下注射セマグルチドの開発プログラムの臨床薬理試験：5試験

上述の試験のうち、以下の試験に日本人被験者が参加した：

臨床薬理試験：1試験（4140試験）、第3a相試験（国際共同治験）：4試験（4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験）、国内第2/3a相試験：1試験（4281試験）ならびに国内第3a相試験：1試験（4282試験）。

第 3a 相試験では、無作為割り付けされた被験者は計 9543 例であり、このうち 5707 例に経口セマグルチドが投与された。

#### 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 <sup>a</sup> – 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 <sup>b</sup> – 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

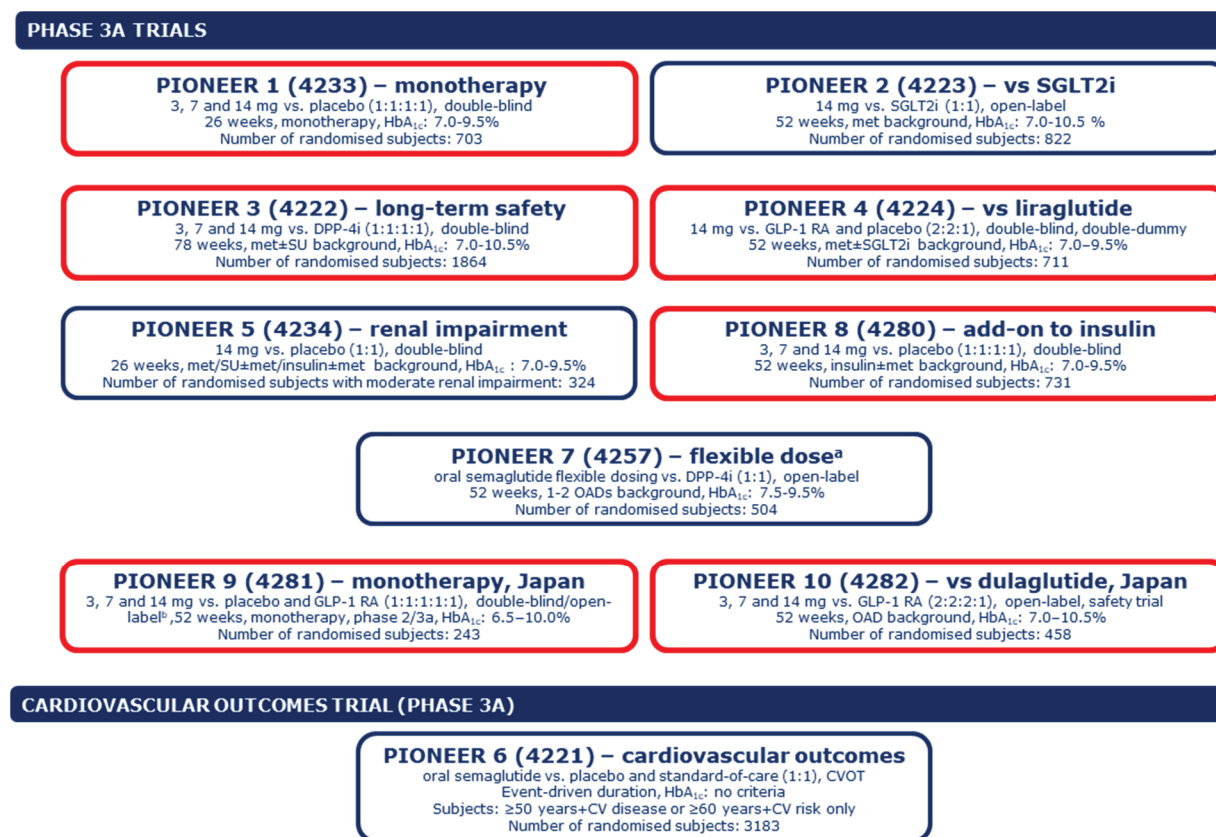
|                                            |                                               |                                            |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Pharmacokinetics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

**a.** Includes an ongoing extension trial; **b.** phase 2/3 trial; **c.** trials with once-weekly s.c. semaglutide for T2D (Ozempic<sup>®</sup>). The Novo Nordisk project number NN9535 is included for these trials; **d.** trial sponsored by [REDACTED]. AME: absorption, metabolism and excretion; FHD: first human dose; QTc: corrected QT interval.

図 2.7.3.1-1 経口セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれる臨床試験

#### 有効性の評価に用いた臨床試験

本臨床概要には、日本人 2 型糖尿病患者が含まれる第 3a 相試験の有効性データを記載する。日本人における経口セマグルチドの有効性は、主に国際共同の検証的試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験。以降、「国際共同治験」と記載する）及び 2 つの国内第 3a 相試験（4281 試験及び 4282 試験、以降、「国内試験」と記載する）に基づき評価する（[図 2.7.3.1-2](#)の赤枠で囲んだ試験を参照のこと）。外国人被験者を対象とした 4234 試験（腎機能障害を有する患者を対象とした試験）及び 4221 試験（CVOT）は、特別な患者集団における安全性情報が得られているため、Module 2.7.4 臨床的安全性の評価に含めた。これらの試験（4234 試験及び 4221 試験）における有効性及び安全性の結果の要約は本臨床概要の [2.7.3.2.2.1](#) 及び [2.7.3.2.2.2](#) に記載する。



a. investigates the flexible dose adjustment of oral semaglutide 3, 7 and 14 mg; includes an ongoing extension trial;  
b. double-blind vs placebo; open-label vs liraglutide 0.9 mg. 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 2.7.3.1-2 第 3a 相試験の概要

「国際共同治験に関する基本的な考え方について」<sup>3)</sup>に従い、4つの国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）において、日本人集団と全集団における有効性の結果の一貫性について評価した。詳細は [2.7.3.1.7](#)、結果は [2.7.3.3.10](#) を参照のこと。

また、4222 試験、4282 試験及び 4280 試験のデータに基づき、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」<sup>4)</sup>に準拠し、日本人被験者における経口糖尿病薬又はインスリンとの併用下での経口セマグルチドの長期有効性を検討した。これらの試験のデータに基づき、糖尿病薬との併用療法〔以下の 1 剤との併用療法：スルホニルウレア薬（SU）、グリニド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）、チアゾリジン薬（TZD）、ナトリウム・グルコース共役輸送体-2（SGLT-2）阻害薬、メトホルミン又はインスリン〕における有効性を評価した。詳細は [2.7.3.1.8](#)、結果は [2.7.3.3.11](#) を参照のこと。

### 2.7.3.1.3 臨床試験の呼称

経口セマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN9924 と固有の 4 桁の番号にて特定する（例：NN9924-4233）。本臨床概要では臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する（例：4233 試験、4222 試験）。一部の図表内においては、4 桁の固有番号と P1、P3（第 3a 相試験プログラムの呼称である「PIONEER」に基づく）などの略語を共に記載する。

### 2.7.3.1.4 試験の目的、estimand 及びエンドポイント

#### 2.7.3.1.4.1 試験の目的

日本人被験者が参加した国際共同治験の主要目的は、2 型糖尿病患者を対象として、単独療法又は他の糖尿病薬との併用療法における経口セマグルチドの血糖コントロールに対する効果をプラセボ及び／又は実薬対照と比較することであった。副次的目的は、体重に対する効果、ならびに安全性及び忍容性を比較検討することであった。

4281 試験及び 4282 試験は、日本のみで実施した国内試験であった。4281 試験の主要目的は、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、血糖コントロールに対する経口セマグルチドの用量-反応関係をプラセボを対照に評価することであった。副次的目的は、経口セマグルチドの安全性及び忍容性、ならびに血糖コントロール及び体重に対する効果をプラセボ及びリラグルチド 0.9 mg と比較検討することであった。4282 試験の主要目的は、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、 $\alpha$ -GI 又は SGLT-2 阻害薬のいずれか）との併用療法における経口セマグルチド（1 日 1 回投与）の安全性及び忍容性について、デュラグルチド 0.75 mg（週 1 回皮下投与）と比較検討することであった。副次的目的は、経口セマグルチドの血糖コントロール及び体重に対する効果をデュラグルチド 0.75 mg と比較検討することであった。

主要目的及びプライマリーエンドポイントの試験別の一覧は Module 5.3.5.3、ISE Appendix 6.1、Table 6.1.2 を参照のこと。

#### 2.7.3.1.4.2 Estimand

第 3a 相試験プログラムにおける試験の目的は、ICH E9 (R1) ガイドライン（案）<sup>5</sup>の estimand のフレームワークに従って評価した。

Estimand は関心のある科学的疑問に対する答えを得るために何を推定する必要があるのかを詳細に定義するものである。Estimand の記述には以下の 4 つの要素が含まれる。

1. 対象集団（例：適格性基準により定義される集団）
2. 関心のある変数（エンドポイント、例：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量）



3. 中間事象の取り扱い方法（例：レスキュー治療の開始又は治験薬投与の早期中止後に収集されたデータであるかどうかは問わない）
4. 集団レベルでの要約（例：平均値の治療間差）

すべての第 3a 相試験において、各有効性エンドポイントについて治療方針 **estimand** 及び仮想 **estimand** を用いて治療効果を定量化した<sup>5</sup>。これらの **estimand** では、中間事象である追加の糖尿病薬の開始（[2.7.3.1.5.5.2](#) で定義）及び治験薬投与の早期中止（[2.7.3.1.5.6](#) で定義）を考慮することにより、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の 2 つの異なる側面に対応した。

**治療方針 estimand** では、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評価した。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** では、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。

ICH E9 (R1) ガイドライン案<sup>5</sup>の定義に従って、治療方針 **estimand** については治療方針戦略、仮想 **estimand** については仮想戦略により、治験薬投与の早期中止及びレスキュー治療の開始という 2 つの中間事象を考慮した。2 つの **estimand** について、**in-trial** 観察期間及びレスキュー治療薬の投与がない **on-treatment** 観察期間の 2 つの観察期間に基づいてデータを選択した（[2.7.3.1.6.2.2](#) で定義）。各試験の治験実施計画書では、4281 試験を除くすべての第 3a 相試験では治療方針 **estimand** を主要 **estimand** とし、4281 試験では仮想 **estimand** を主要 **estimand** と規定した。

本臨床概要では、HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量の結果及び HbA1c の目標値の達成に関する結果については、治療方針 **estimand** と仮想 **estimand** の両方を同様に記載する。補足的セカンダリーエンドポイントの結果は、治療方針 **estimand** については検証的検定の評価時点（26 週）での統計解析の結論に重点を置いて記載し、レスキュー治療及び治験薬投与の早期中止による交絡を含まない効果を定量化するため、仮想 **estimand** の結果をより詳細に示す。

#### 2.7.3.1.4.3 エンドポイント

国際共同治験及び国内試験における有効性に関連するエンドポイントの概要を[表 2.7.3.1-1](#)に示す。大部分のエンドポイントは血糖コントロール及び体重に関連するものであり、2 型糖尿病における開発プログラムでは標準的なエンドポイントである。また、空腹時脂質プロファイル及び C 反応性タンパク（CRP、炎症及び関連する心血管リスクに関するバイオマーカー、4233 試験で評価）に対する経口セマグルチドの効果も評価した。患者報告アウトカム（PRO）を補足的セカンダリーエンドポイントに含めた。

HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量は、すべての国際共同治験及び国内試験で評価した。4つの国際共同治験では、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量をプライマリーエンドポイントとし、体重のベースラインから 26 週までの変化量を検証的セカンダリーエンドポイントとした。国内試験では検証的エンドポイントを設定しなかった。

有効性エンドポイントは、「追加の糖尿病薬を開始するまでの時間／レスキュー治療を開始するまでの時間」を除いて、いずれも各ランドマーク来院（試験に応じて 26 週、52 週及び 78 週）で評価した。

表 2.7.3.1-1 有効性に関連するエンドポイントー国際共同治験及び国内試験

|                                                                      | Global trials  |                |                |                | Japanese trials |                   |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|
|                                                                      | 4233           | 4222           | 4224           | 4280           | 4281            | 4282 <sup>c</sup> |
| <b>Glycaemia-related endpoints</b>                                   |                |                |                |                |                 |                   |
| <b>Change from baseline in:</b>                                      |                |                |                |                |                 |                   |
| HbA1c                                                                | X <sup>a</sup> | X <sup>a</sup> | X <sup>a</sup> | X <sup>a</sup> | X <sup>a</sup>  | X                 |
| FPG                                                                  | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| SMBG                                                                 | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| Fasting insulin                                                      | X              |                |                |                | X               |                   |
| Fasting C-peptide                                                    | X              |                |                |                | X               |                   |
| Fasting proinsulin                                                   | X              |                |                |                | X               |                   |
| Fasting glucagon                                                     | X              |                |                |                | X               |                   |
| HOMA-B (beta-cell function)                                          | X              |                |                |                | X               |                   |
| HOMA-IR (insulin resistance)                                         | X              |                |                |                | X               |                   |
| Total daily insulin dose                                             |                |                |                | X              |                 |                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> treatment targets (ADA/AACE)<sup>b</sup></b>     | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| <b>Time to rescue medication/additional anti-diabetic medication</b> | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| <b>Body weight-related endpoints</b>                                 |                |                |                |                |                 |                   |
| <b>Change from baseline in:</b>                                      |                |                |                |                |                 |                   |
| Body weight (kg and %)                                               | X <sup>d</sup> | X <sup>d</sup> | X <sup>d</sup> | X <sup>d</sup> | X               | X                 |
| Body-mass index                                                      | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| Waist circumference                                                  | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| <b>≥5%/ ≥10% weight loss<sup>b</sup></b>                             | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| <b>Composite endpoints<sup>e</sup></b>                               |                |                |                |                |                 |                   |
| HbA1c/body weight/hypoglycaemia                                      | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| <b>Other endpoints</b>                                               |                |                |                |                |                 |                   |
| <b>Change from baseline in:</b>                                      |                |                |                |                |                 |                   |
| Fasting lipid profile                                                | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |
| C-reactive protein                                                   | X              |                |                |                |                 |                   |
| <b>Patient-reported outcomes (PROs)<sup>f</sup></b>                  | X              | X              | X              | X              | X               | X                 |

**a.** Primary endpoint: Change from baseline at week 26; **b.** binary endpoint. ADA/JDS (JDS: target for prevention of diabetic complication): HbA1c <7.0%, AACE: HbA1c ≤6.5%, only few subjects in the Japanese trials 4281 and 4282 achieved a ≥10% weight loss, and odds of achieving this target were not calculated, **c.** In trial 4282, the primary objective and the associated endpoints were safety-related; efficacy-related endpoints were secondary and supportive; **d.** Confirmatory secondary endpoint: Change from baseline at week 26 (confirmatory for kg only); **e.** Composite binary endpoints evaluating combinations of categorical HbA1c and body weight outcomes and occurrence of hypoglycaemia; **f.** Generic and/or T2D-specific PRO instruments; not all PROs were included in all trials.

7点血糖値プロファイル（朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後及び就寝時の血糖自己測定値）を評価した。7点血糖値プロファイルは、プロファイルの平均及び食後血糖増加量の平均（3回の食事前後における血糖自己測定値の差の平均）について評価した。

空腹時脂質のうち、超低密度リポタンパク（VLDL）は4222試験、4224試験、4280試験、4281試験及び4282試験で測定し、総コレステロール、低密度リポタンパク（LDL）、高密度リポタンパク（HDL）及びトリグリセリドはすべての国際共同試験及び国内試験で測定した。第3a相試験プログラムの後期において、遊離脂肪酸の保存及び取り扱いに関する要件を室温から冷凍に変更した（-20°C以下で保存）。この変更後、第3a相試験プログラムで採取したすべての検体を無効とし、遊離脂肪酸データに基づく結論は出さなかった。

#### 2.7.3.1.5 試験デザイン及び試験方法の概要

国際共同試験及び国内試験のデザインの主な特徴を[図 2.7.3.1-2](#)及びModule 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.1, Table 6.1.2に示す。いずれの試験も、経口セマグルチドの有効性及び安全性をプラセボ及び／又は実薬対照と比較する無作為割り付け、並行群間、多施設共同試験であった。全体的に、試験デザイン及び試験方法の特徴は試験間で同様であり、対象被験者が2型糖尿病患者を代表する集団となるよう、同様の適格性基準を用いた。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週、52週又は78週）であった。

##### 2.7.3.1.5.1 無作為割り付け、層別化及び盲検化

被験者は、前治療（スクリーニング時の糖尿病治療）又は国（日本／日本以外）により層別割り付けされた。各試験の割り付け比及び層別因子の概要を[表 2.7.3.1-2](#)に示す。

すべての試験において、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。2つの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）の試験とし、4282試験は非盲検試験とした。各試験の盲検化の概要を[表 2.7.3.1-2](#)に示す。



表 2.7.3.1-2 各試験の盲検化、無作為割り付け及び層別化の概要

| Trial              |      | Oral sema |      |       | Comparator      |         | Rando-<br>misation<br>ratio | Blinding                                | Stratification                                                     |                           |
|--------------------|------|-----------|------|-------|-----------------|---------|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                    |      |           |      |       |                 |         |                             |                                         | By anti-diabetic<br>background<br>medication                       | By country <sup>a</sup>   |
| Global<br>trial    | 4233 | 3 mg      | 7 mg | 14 mg |                 | Placebo | 1:1:1:1                     | Double-blind                            |                                                                    | Japanese/<br>non-Japanese |
|                    | 4222 | 3 mg      | 7 mg | 14 mg | Sita<br>100 mg  |         | 1:1:1:1                     | Double-blind<br>Double dummy            | met/ met + SU                                                      | Japanese/<br>non-Japanese |
|                    | 4224 |           |      | 14 mg | Lira<br>1.8 mg  | Placebo | 2:2:1                       | Double-blind<br>Double dummy            | met/<br>met + SGLT2i                                               | Japanese/<br>non-Japanese |
|                    | 4280 | 3 mg      | 7 mg | 14 mg |                 | Placebo | 1:1:1:1                     | Double-blind                            | met/<br>no met<br>Basal insulin/<br>basal-bolus/<br>premix insulin | Japanese/<br>non-Japanese |
| Japanese<br>trials | 4281 | 3 mg      | 7 mg | 14 mg | Lira<br>0.9 mg  | Placebo | 1:1:1:1:1                   | Double-blind<br>Open-label <sup>b</sup> | OAD at<br>screening/ no<br>OAD at screening                        |                           |
|                    | 4282 | 3 mg      | 7 mg | 14 mg | Dula<br>0.75 mg |         | 2:2:2:1                     | Open-label                              | SU/ glinide/<br>TZD/ $\alpha$ -GI/<br>SGLT2i                       |                           |

a. Japanese/non-Japanese only; b. Double-blind for the three doses of oral semaglutide and for placebo, open-label for s.c. liraglutide.

## 2.7.3.1.5.2 対象被験者及び適格性基準

### 2.7.3.1.5.2.1 選択基準

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、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。適格性基準は第 3a 相試験全体で共通しており、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 (表 2.7.3.1-3)。

表 2.7.3.1-3 国際共同治験及び国内試験における主な選択基準

| Key inclusion criteria<br>(abbreviated form) | Global trials |      |      |                | Japanese trials |      |
|----------------------------------------------|---------------|------|------|----------------|-----------------|------|
|                                              | 4233          | 4222 | 4224 | 4280           | 4281            | 4282 |
| HbA <sub>1c</sub> limits:                    |               |      |      |                |                 |      |
| 6.5–9.5% (48–80 mmol/mol)                    |               |      |      |                | X <sup>a</sup>  |      |
| 7.0–9.5% (53–80 mmol/mol)                    | X             |      | X    | X              |                 |      |
| 7.0–10.0% (53–86 mmol/mol)                   |               |      |      |                | X <sup>b</sup>  |      |
| 7.0–10.5% (53–91 mmol/mol)                   |               | X    |      |                |                 | X    |
| Anti-diabetic treatment at screening:        |               |      |      |                |                 |      |
| Diet and exercise alone                      | X             |      |      |                | X               |      |
| OAD monotherapy                              |               | X    | X    |                | X <sup>c</sup>  | X    |
| Combination therapy, 2 OADs                  |               | X    | X    |                |                 |      |
| Basal insulin ± metformin                    |               |      |      | X              |                 |      |
| Basal-bolus or premix insulin ± metformin    |               |      |      | X <sup>d</sup> |                 |      |

**a.** for subjects treated with OAD as monotherapy at screening; **b.** for subjects treated with diet and exercise therapy alone at screening; **c.** Pre-trial OAD used at screening was to be washed-out for 8 weeks prior to randomisation; **d.** Combinations of metformin + basal-bolus insulin or metformin + premix insulin were not allowed for Japanese subjects.

#### 2.7.3.1.5.2.2 除外基準

被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性のある疾患を有する被験者が登録されないよう、除外基準を設定した。大部分の除外基準は国際共同治験及び国内試験で共通していた（表 2.7.3.1-4）。各試験のその他の除外基準（腎機能及び肝機能に関連するもの等）を表 2.7.3.1-5 に要約する。

表 2.7.3.1-4 国際共同治験及び国内試験に共通の除外基準

---

過去に本治験に参加したことがある被験者。参加とは、文書同意取得と定義する。

スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者

スクリーニング前 90 日<sup>a</sup>の間に、選択基準に記載されている薬剤に加え、糖尿病又は肥満に対するその他の治験薬の投与を受けた被験者<sup>b</sup>。ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は可とする。

治験薬あるいは関連製剤に対して過敏症を有する、又はその疑いがある被験者

妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者

被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）

多発性内分泌腺腫瘍症 2 型又は甲状腺髄様癌の家族歴又は既往歴を有する被験者

急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者

治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃下垂全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者

スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者

ニューヨーク心臓協会クラス IV に分類される被験者

スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者

緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者。無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する。

悪性腫瘍（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（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者

---

**a.** 4281 試験及び 4282 試験では 60 日。**b.** 4281 試験及び 4282 試験では、スクリーニング前 90 日の間に週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬又は DPP-4 阻害薬の投与を受けた被験者は除外基準に抵触。4281 試験では、スクリーニング時に TZD 以外の経口糖尿病薬による治療を実施中の被験者については、スクリーニング前 90 日の間に TZD の投与を受けた被験者は除外基準に抵触

表 2.7.3.1-5 各試験の腎機能、肝機能及び血糖コントロールに関連する除外基準－国際共同治験及び国内試験

|                                                         | Global trials |      |      |      | Japanese trials |      |
|---------------------------------------------------------|---------------|------|------|------|-----------------|------|
|                                                         | 4233          | 4222 | 4224 | 4280 | 4281            | 4282 |
| Renal function                                          |               |      |      |      |                 |      |
| Renal impairment (eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | x             | x    | x    | x    |                 |      |
| Renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) |               |      |      |      | x               | x    |
| Hepatic function                                        |               |      |      |      |                 |      |
| Alanine aminotransferase (ALT) > 2.5 x ULN              | x             |      | x    | x    |                 |      |
| Glycaemic control                                       |               |      |      |      |                 |      |
| History of diabetic ketoacidosis                        |               |      | x    |      |                 | x    |
| Known hypoglycaemic unawareness <sup>a</sup>            |               |      |      | x    |                 |      |

a. according to Clarke's questionnaire. eGFR: estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI); ULN: upper limit of normal.

#### 2.7.3.1.5.3 併用した糖尿病薬及び対照薬

##### 対照薬

国際共同治験及び国内試験における実薬の対照薬は、GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド及びデュラグルチド）及びジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬（シタグリプチン）であった。各試験の対照薬の概要を表 2.7.3.1-2 に示す。これらの対照薬は 2 型糖尿病の治療に一般的に使用されている薬剤である。4233 試験、4224 試験、4280 試験及び 4281 試験は経口セマグルチドとプラセボを比較した。

##### 併用した糖尿病薬（併用薬）

4222 試験、4224 試験、4280 試験及び 4282 試験では、試験期間中は前治療の糖尿病薬（単剤又 2 剤以上）の投与を継続した。GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬は、生理的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。各試験の前治療薬の概要を表 2.7.3.1-6 に示す。

いずれの試験においても、治療の強化が必要とならない限り、併用した経口糖尿病薬はスクリーニング時と同じ用量での投与を継続することとした。詳細は 2.7.3.1.5.5 を参照のこと。

表 2.7.3.1-6 各試験の併用した糖尿病薬—国際共同治験及び国内試験

|                 | Trial | Background anti-diabetic medication                                                                               |
|-----------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Global trials   | 4233  | None                                                                                                              |
|                 | 4222  | Metformin ± SU                                                                                                    |
|                 | 4224  | Metformin ± SGLT2i                                                                                                |
|                 | 4280  | Basal insulin ± metformin, basal-bolus insulin ± metformin <sup>a</sup> , premix insulin ± metformin <sup>a</sup> |
| Japanese trials | 4281  | None <sup>b</sup>                                                                                                 |
|                 | 4282  | 1 of the following: SU, glinide, TZD, $\alpha$ -GI, SGLT2i                                                        |

**a.** Combination of basal-bolus or premix insulin with metformin was not allowed for Japanese subjects; **b.** For subjects treated with OAD monotherapy at screening, pre-trial OAD was discontinued at screening and washed-out for 8 weeks prior to randomisation, and initiation of anti-diabetic medication between the day of screening and the day of randomisation was not allowed.

4280 試験の併用薬はインスリンであった。低血糖のリスクを最小限に抑えるため、ベースライン時に 1 日総インスリン投与量を 20%減量することとした。最初の 26 週間では、インスリン投与量の調節は可能としたが、最大 1 日総インスリン投与量は無作為割り付け時の 1 日総インスリン投与量を超えてはならないこととした。後半の 26 週間では上限は設けず、目標血糖値に従ってインスリン投与量を調節することを可能とした。

#### 2.7.3.1.5.4 経口セマグルチドの投与量及び用量漸増

4233 試験、4222 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験では 3 用量（3、7 及び 14 mg）の経口セマグルチドを検討した。4224 試験では経口セマグルチド 14 mg のみを検討した。

胃腸障害の副作用を軽減するため、第 2 相用量設定試験（3790 試験）及び GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラス全般における使用経験に基づき、用量漸増法を採用した。いずれの試験においても、開始用量は経口セマグルチド 3 mg とし、無作為割り付けされた用量に応じて 4 週間ごとに 7 mg、次に 14 mg に増量した。3 mg 群は投与開始時（week 0）にすでに維持用量になっており、7 mg 群及び 14 mg 群では、維持用量に到達したのはそれぞれ投与開始後 4 週及び 8 週であった。二重盲検試験では、用量漸増期の治療及び用量の盲検性を維持するため、4～7 週の治験薬及び 8 週以降の治験薬は新たに交付した（盲検化に関する詳細は [2.7.3.1.5.1](#) を参照のこと）。

#### 2.7.3.1.5.5 レスキュー治療の基準、追加の糖尿病薬及びレスキュー治療

##### 2.7.3.1.5.5.1 治験実施計画書で規定したレスキュー治療の基準

すべての投与群において血糖コントロールを許容範囲内に保つため、許容できない高血糖が持続する被験者に対して、新たな糖尿病薬の開始による治療の強化又は併用薬の治療の強化を提案すること

とした。これは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治療の基準に従って行った。

プラセボ対照試験では、治験実施計画書に規定されたレスキュー治療の基準をより厳格なものとし、実薬対照試験よりも低いレベルの高血糖での治療の強化を推奨した。レスキュー治療の基準は、試験期間中特定の時点での空腹時血糖値及び／又は HbA1c 値に基づく。これらの時点は、治療の強化前に、用量漸増、インスリン投与量の調節（該当する場合）及び血糖パラメータに対して期待される無作為割り付けされた治験薬の効果を観察するのに必要な期間が考慮されている。4233 試験、4222 試験、4224 試験、4281 試験及び 4282 試験では、8 週以降に空腹時血糖値に基づくレスキュー治療の基準を適用し、さらに、試験期間が 26 週間を超える試験では 26 週以降に HbA1c 値に基づくレスキュー治療の基準も適用した。4280 試験では、Basal インスリン投与量を調節する期間も考慮し、16 週以降にレスキュー治療の基準を適用した。

#### 2.7.3.1.5.5.2 追加の糖尿病薬及びレスキュー治療

各 estimand に関して、治療の強化を中間事象とみなすかの判断のため、「追加の糖尿病薬」及び「レスキュー治療」という概念を導入した。

##### 追加の糖尿病薬

予定投与期間中（無作為割り付けから予定された投与終了来院まで）に開始した治験薬以外の糖尿病薬を追加の糖尿病薬と定義した（[図 2.7.3.1-3](#)）。追加の糖尿病薬は治験薬の投与を継続した状態で開始する（add-on）か、治験薬投与の早期中止後に開始するか、いずれも可能であった。糖尿病薬の短期間（21 日以内）の使用（併発疾患に関連して使用した場合等）は追加の糖尿病薬とみなさないこととした。

前治療薬の投与量の 20%を超える増量による治療の強化も追加の糖尿病薬とみなした。4280 試験では、1 日総インスリン投与量の 20%を超える増量が連続する 2 回以上の来院で認められた場合に限り、インスリン投与量の増量を追加の糖尿病薬と定義した。これは、他の糖尿病薬では投与量変更は継続的に報告されていたのに対して、1 日総インスリン投与量の報告は来院前にのみ行われていたためであった。

##### レスキュー治療

追加の糖尿病薬のうち、治験薬の投与を継続した状態で開始した糖尿病薬をレスキュー治療と定義した（[図 2.7.3.1-3](#)）。

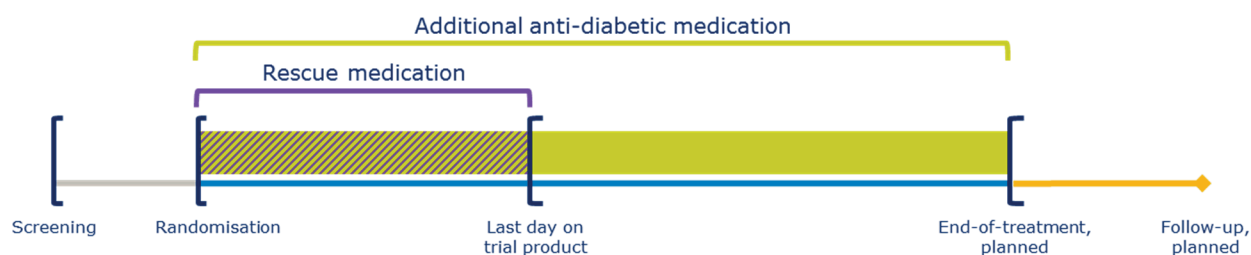


図 2.7.3.1-3 追加の糖尿病薬及びレスキュー治療の定義

#### 2.7.3.1.5.6 治験薬投与の早期中止

国際共同治験及び国内試験では、治験薬の投与を早期に中止した場合には、投与を再開しないこととした。ただし、被験者は試験への参加を継続し、引き続き予定された来院スケジュールに従うこととした。治験薬の投与を早期に中止した被験者は、投与を中止した場合の投与終了来院及び事後調査来院を行うこととした。治験薬投与の早期中止には、治験実施計画書に従い、事前に規定した安全性に関連する特定の基準を満たす必要があった。

#### 2.7.3.1.5.7 試験の中止

国際共同治験及び国内試験では、被験者が同意を撤回した場合又は追跡不能となった場合には試験を中止したものとみなした。すべての試験において、死亡した被験者も試験を中止したものとみなした。

#### 2.7.3.1.5.8 試験完了例及び投与完了例

##### 試験完了例

国際共同治験及び国内試験では、追跡不能とならなかった被験者、試験を中止していない被験者及び死亡していない被験者を試験完了例とみなした。

##### 投与完了例

国際共同治験及び国内試験では、治験責任医師が eCRF の End of Trial フォームの「Has the subject completed the treatment? : 被験者は投与を完了したか」という質問に「Yes」と回答した場合に投与完了例とみなした。



### 2.7.3.1.6 統計手法

以下の項には、国際共同治験及び国内試験の有効性データの解析に用いた解析対象集団、観察期間及び統計手法、ならびにデータの取り扱い及びサブグループにおける有効性の評価方法の概要を示す。統計解析の詳細（統計解析計画）は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の Appendix 16.1.9 を参照のこと。

#### 2.7.3.1.6.1 データの取り扱い

データの完全性を保証するため、来院の実施及びデータの収集に関して、治験実施中に生じる規定外の状況に対する取り扱いを事前に規定した。この規則は少数かつ簡潔なものとし、透明性を確保するとともに、データへの影響を最小限にとどめるよう設定した。詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の Section 9.7 及び Appendix 16.1.9 を参照のこと。

#### 2.7.3.1.6.2 解析対象集団及び観察期間

##### 2.7.3.1.6.2.1 解析対象集団

すべての試験において、ICH E9<sup>5</sup>に従い以下の解析対象集団を規定した。

**最大の解析対象集団（FAS）**には、無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。

**安全性解析対象集団（SAS）**には、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は、on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

有効性エンドポイントの評価はFASを対象とし、安全性エンドポイントの評価はSASを対象として実施した（Module 2.7.4 参照）。実薬対照を用いた国際共同治験（4222 試験及び 4224 試験）では、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に関する、非劣性の結論の安定性を評価するため、治験実施計画書に適合した〔per-protocol (PP)〕解析対象集団も定義した。

##### 2.7.3.1.6.2.2 観察期間

第 3a 相試験は、治験薬投与の早期中止又はレスキュー治療の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。有効性の評価では 2 つの観察期間を定義した。

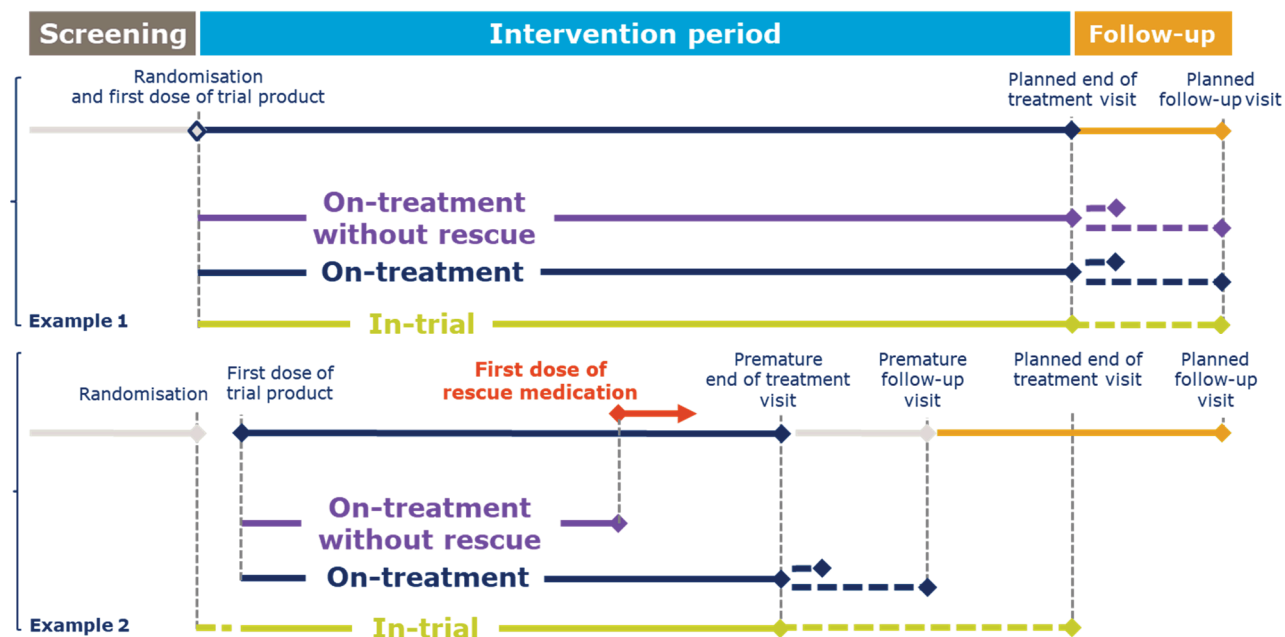
**In-trial 観察期間：**レスキュー治療薬の投与開始又は治験薬投与の早期中止後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。

**レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間：**レスキュー治療薬の投与開始後を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。



また、安全性の評価における **on-treatment** 観察期間は、レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬の投与を受けていた期間と定義した。

観察期間を図 2.7.3.1-4 に図示する。



The on-treatment without rescue period includes an ascertainment window after last dose of trial product of either +3 days (efficacy and safety) or +38 days (safety only), unless rescue medication was initiated, in which case the period stops at the date of initiating rescue medication. The in-trial period stops at the final scheduled visit and does not include any ascertainment windows. Dashed lines illustrate that a subject is not taking trial product.

**Example 1** illustrates the two observation periods for a subject who took the first dose of trial product on the day of randomisation, did not initiate rescue medication and completed the planned treatment period.

**Example 2** illustrates the two observation periods for a subject who took the first dose of trial product later than the date of randomisation, initiated rescue medication, and subsequently prematurely discontinued trial product.

図 2.7.3.1-4 観察期間

国際共同治験及び国内試験における有効性エンドポイントについては、治療方針 estimand は in-trial 観察期間のデータに基づいて評価し、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づいて評価した。

観察期間は、ベースライン後のどのデータが解析に寄与するかを規定する。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを不採用とした。

### 2.7.3.1.6.3 仮説の検証と多重性

国際共同治験では、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）を用いて、経口セマグルチドの各用量の対照薬に対する優越性の仮説を検証した。4222 試験では、シタグリプチン 100 mg に対して、プライマリーエンドポイント

（HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量）における非劣性（非劣性マージン 0.3%）の検証を行い、続いて優越性の検証を行った。4224 試験では、プライマリーエンドポイント（HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量）におけるプラセボに対する優越性の検証を行い、続いてリラグルチド 1.8 mg に対する非劣性（非劣性マージンを 0.4%）を検証した。非劣性マージンは、治験実施計画書に記載したように、個々の対照薬で知られている治療効果に基づいて設定した。

検証的仮説を以下に示す。治療間差を  $\mu$ 、非劣性マージンを  $\Delta$ 、 $H_0$  を帰無仮説及び  $H_A$  を対立仮説とする。

- HbA1c のベースラインからの変化における非劣性
  - $H_0 : \mu \geq \Delta \% \text{ vs. } H_A : \mu < \Delta \%$
- HbA1c のベースラインからの変化における優越性
  - $H_0 : \mu \geq 0.0\% \text{ vs. } H_A : \mu < 0.0\%$
- 体重のベースラインからの変化における優越性
  - $H_0 : \mu \geq 0.0 \text{ kg vs. } H_A : \mu < 0.0 \text{ kg}$

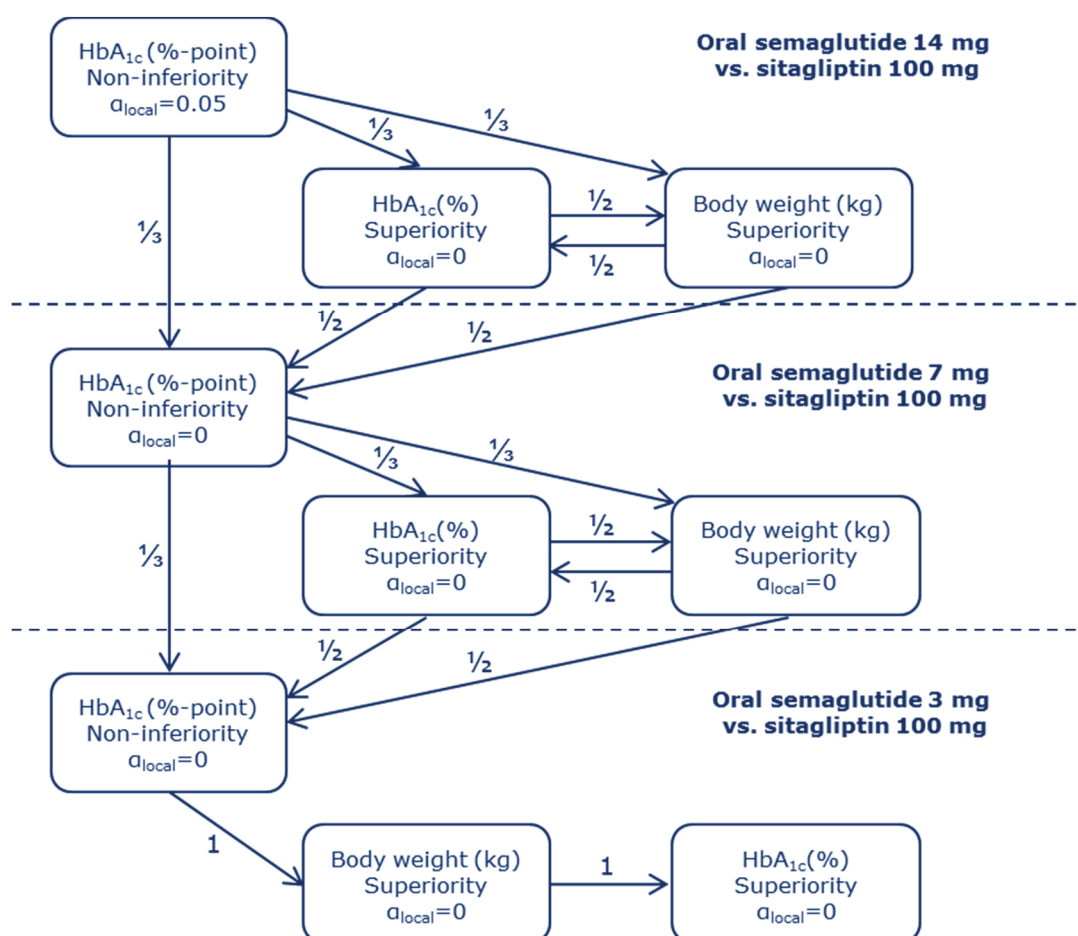
仮説は両側検定で評価した。

国際共同治験では、仮説の検証において事前に規定したグラフィカルな重み付き Bonferroni 法に基づく閉手順を用いて多重性を調整した。この方法により、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5% に制御した（治療方針 estimand のみ）。

統計的検定ストラテジーは以下の共通の原則に基づく。

- まず、血糖コントロール（HbA1c）における非劣性（実薬対照試験）又は優越性（プラセボ対照試験）を検証する。
- 次に、HbA1c（実薬対照試験）及び体重（全試験）における優越性の観点から追加のベネフィットに対する検定を実施する。
- 複数の用量群を有する試験では、引き続き低用量での HbA1c 又は体重に関する仮説を検定する前に、当該用量より高いすべての用量群で、HbA1c における非劣性（実薬対照試験）又は優越性（プラセボ対照試験）による血糖に関する有効性が検証されなければならない。

4222 試験に適用したグラフィカルアプローチの例を [図 2.7.3.1-5](#) に示す。



The overall significance level of  $\alpha = 0.05$  (two-sided) was initially allocated to the hypothesis of non-inferiority of oral semaglutide 14 mg vs sitagliptin 100 mg on HbA<sub>1c</sub>. If a hypothesis was confirmed, the local significance level ( $\alpha$ -local) was reallocated to the neighbouring hypotheses in the testing strategy according to the weight (1/3, 1/2 or 1) and in the direction indicated by the arrows. Each hypothesis was tested at its updated local significance level ( $\alpha$ -local) until all hypotheses had been confirmed or until no hypothesis could be confirmed.

図 2.7.3.1-5 統計的検定ストラテジーの例 (4222 試験)

4222 試験では、HbA<sub>1c</sub>において経口セマグルチド 14 mg がシタグリプチン 100 mg に対して非劣性であるという仮説の検証を最初に行った。この仮説は全体の有意水準である 5%で検定し、残る仮説には局所有意水準 0%を割り当てた。仮説が検証された場合には、[図 2.7.3.1-5](#)に従って有意水準を再度割り当てた。すべての仮説が検証されるまで、又は仮説が検証されなくなるまで、各仮説についてそれぞれの局所有意水準 ( $\alpha$ -local) で検定を行った。HbA<sub>1c</sub> 又は体重における優越性の観点からの追加のベネフィットに関する検定を行うには、検討する経口セマグルチドの用量で HbA<sub>1c</sub> における非劣性の仮説が検証されている必要があった。経口セマグルチドの次の用量で HbA<sub>1c</sub> における非劣性の検定を行う

には、前の用量で HbA1c における非劣性の仮説が検証されていなければならないこととした。次の用量での検定を行うために HbA1c 及び体重における優越性が検証されている必要はなかった。

治療間差の推定値によって対立仮説 ( $H_A$ ) が支持され、主要 estimand の解析における両側 p 値が厳密に統計的検定ストラテジーにより定義された局所両側有意水準を下回る場合に、優越性の仮説が検証されたとした。これは、全体の名目上の有意水準を片側 2.5% とし、局所片側有意水準に対して片側 p 値を評価することと同じである。

#### 2.7.3.1.6.4 有効性エンドポイントの事前に規定された統計解析

有効性に関連するエンドポイントの評価に用いた統計解析を estimand 及びエンドポイントの種類ごとに以下に記載する。解析は事前に治験実施計画書に規定し、各試験のデータベースロック前に完成させた統計解析計画書に詳細を記載した。統計解析計画書には PRO に関連するエンドポイントの評価方法も詳細に記載し、すべての結果及び結論は各治験総括報告書 (Module.5.3.5.1) に記載している。

連続値のエンドポイントの主要解析に用いた解析モデルを estimand ごとに以下に記載する。連続値のエンドポイントのうち、空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン、空腹時プロインスリン、空腹時グルカゴン、homeostatic model assessment, insulin resistance (HOMA-IR)、homeostatic model assessment of  $\beta$ -cell function (HOMA-B)、CRP 及び空腹時脂質は解析前に対数変換し、対数変換したベースライン値を共変量とした。

#### 治療方針 estimand

治療方針 estimand の主要解析は、エンドポイントに応じて 26 週、52 週及び 78 週の欠測データを多重補完法を用いて補完する pattern mixture モデルに基づく。治験薬投与の早期中止又は追加の糖尿病薬の開始に関わらず (in-trial 観察期間)、26 週、52 週又は 78 週に収集されたすべてのデータを統計解析に含めた。補完に用いるグループ内で、欠測データのメカニズムに missing-at-random (MAR) を仮定した。26 週の欠測データの補完は、無作為割り付けされた治療及び 26 週の治療状況により定義されるグループ内で行った。52 週又は 78 週の欠測データの補完は、無作為割り付けされた治療、26 週、52 週又は 78 週の治療状況 (4224 試験では補完に用いたグループ内の被験者が少なかったため、26 週の治療状況は除外した) により定義されるグループ内で行った。治療状況は、レスキュー治療を開始することなく治験薬の投与を継続と治験薬投与の早期中止又はレスキュー治療の開始の 2 つに分類した。2 つの国内試験では、欠測データがわずかであったため補完モデルを簡略化した。26 週及び 52 週の補完に用いたグループは、レスキュー治療を開始することなく治験薬の投与を継続した被験者の投与群ごとのグループ及び無作為割り付けされた治療に関わらず治験薬の投与を早期に中止又はレスキュー治療を開始した被験者のグループとした。

各グループの欠測データの補完は以下のように行った。

- 地域（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）及び層別因子（4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）をカテゴリカルな固定効果、ベースラインの測定値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）をベースラインから試験期間に応じて 26 週、52 週又は 78 週までの変化量の観測値に当てはめた。
- 推定された位置及び分散のパラメータを用いて、26 週、52 週又は 78 週のデータが欠測している被験者ごとに 1000 個の値を補完した。このようにして観測値と補完値を含む 1000 個の完全データセットを生成した。

1000 個の補完された完全データセットのそれぞれは、治療、地域（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）、層別因子（4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）及び層別因子間の交互作用（4280 試験）をカテゴリカルな固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。Rubin の方法<sup>6</sup>を用いて 1000 の解析結果を統合し、推論を行った。

4222 試験及び 4224 試験では、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<sup>7</sup>。

### 仮想 estimand

仮想 estimand の主要解析は、欠測データに伴う不確実性を加味した、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づく。この解析では MAR を仮定した。MMRM モデルには、従属変数として、レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間中の 26 週まで（4233 試験、4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験の HbA1c 及び体重のベースラインから 26 週までの変化量）又は試験期間に応じて 26 週、52 週又は 78 週の投与終了来院まで（上記以外のエンドポイント）に収集したベースライン後のすべての値を含めた。独立変数については、治療、地域（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）、層別因子（4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）及び層別因子間の交互作用（4280 試験）をカテゴリカルな固定効果、ベースライン値を共変量とし、いずれも来院内で入れ子（nested）にした。各被験者のエンドポイント値に対し、異なる被験者の測定値は独立であると仮定し、無構造共分散行列を用いた。制限付き最尤法を用いた。

2 値のエンドポイント〔HbA1c の目標値、体重減少率 5%又は 10%以上又は複合エンドポイントを達成した被験者の割合を評価する（表 2.7.3.1-1）〕については、以下の解析モデルを用いた。治療方針 estimand に関する欠測データの補完は連続値のエンドポイントと同様に行い、仮想 estimand に関する欠測データは、逐次多重補完法を用いて同一の治療薬に無作為割り付けされた被験者の値で補完した。連続値として補完した値は、検討するエンドポイントに応じて 2 値化し、治療、地域（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）、層別因子（4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）及び層別因子間の交互作用（4280 試験）を固定効果、ベースラインの測定値（HbA1c に関



する 2 値のエンドポイントにはベースラインの HbA1c、体重のエンドポイントにはベースラインの体重、両パラメータを統合した 2 値のエンドポイントにはベースラインの HbA1c 及びベースラインの体重) を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて、多重補完したカテゴリカルデータの完全データセットを解析した。Rubin の方法<sup>6</sup>を用いて結果を統合し、推論を行った。

イベントが発現するまでの時間に関するエンドポイント（追加の糖尿病薬を開始するまでの時間／レスキュー治療を開始するまでの時間）については、治療、地域（4222 試験、4233 試験、4224 試験及び 4280 試験）、層別因子（4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）及び層別因子間の交互作用（4280 試験）をカテゴリカルな固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いた。追加の糖尿病薬を開始するまでの時間の解析にあたっては、試験を中止した被験者又は追跡不能の被験者では、試験中止日にイベントの発現があったものとみなした。イベントの発現がなく、試験を中止していない被験者又は追跡不能となっていない被験者は、投与終了来院の前日をもって打ち切りとした。レスキュー治療を開始するまでの時間は、治験薬の初回投与からレスキュー治療の開始までの時間と定義した。無作為割り付けから治験薬の初回投与までに発現したイベントは、Day 0 に発現したものとみなし、イベントの発現がなく、試験を中止していない被験者又は追跡不能となっていない被験者は、治験薬の最終投与の前日をもって打ち切りとした。

4222 試験及び 4224 試験では、HbA1c における非劣性の結論の安定性を評価するため、PP 解析対象集団を対象とした補足的解析を実施した。この補足的解析は PP 解析対象集団を対象に、レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間におけるデータを用いて実施した。解析には、連続値のエンドポイントに対する仮想 estimand の主要解析と同様の MMRM 法を用いた。

#### 2.7.3.1.6.5 欠測データ及び感度分析

##### 2.7.3.1.6.5.1 欠測データに関する仮定

26 週の治療方針 estimand を推定する際の欠測データの割合は、概ね最大 10%と予測された。欠測データの主たる理由は試験の中止又は追跡不能によるものと推測された。

仮想 estimand を推定する際の欠測データの割合は、治験薬投与の早期中止又はレスキュー治療の開始後に収集したすべてのデータを欠測としたため、概ね高い（20%）と予測された。経口セマグルチド 14 mg 群では、他の投与群と比較して有害事象により治験薬投与を早期に中止する被験者の割合が高いと予測され、経口セマグルチド 3 mg 群では、経口セマグルチド 7 及び 14 mg 群と比較してレスキュー治療を開始する被験者が多いと予測された。欠測データの割合は用量間で同様であると仮定した。

治療方針 estimand において、検証的エンドポイントを解析する際に補完される欠測データの量を [2.7.3.3.2.3](#)に記載する。検証的エンドポイントについては、感度分析により欠測データの影響を評価した。

#### 2.7.3.1.6.5.2 感度分析

欧州医薬品庁<sup>8</sup>及び全米研究評議会<sup>9</sup>の提言に従い、事前に規定された感度分析を実施し、欠測データに対する主要解析の結果の安定性を評価した。各試験の有効性に関する結論は、主要解析の結果と感度分析の総合的な結果の評価に基づく。感度分析はプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて実施し、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントについては実施しなかった。

国際共同治験では pattern-mixture モデルに基づく感度分析を実施した。この3つの解析に共通するのは、いずれも主要解析の結論の安定性を評価することを目的としていることである。このうち2つの解析（多重補完法における対照薬に基づく pattern-mixture モデルと有害事象に基づく pattern mixture モデル）では、経口セマグルチドの投与群の一部又はすべての欠測データについて補完パターンを変更した。一方、対照群の補完パターンは主要解析のものを維持した。3つ目の解析（tipping point 解析）では、欠測データを補完する際に、検討する経口セマグルチドの投与群にペナルティを加えた。

欠測データ及び感度分析についての詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと（[表 2.7.3.3-5](#)）。

#### 2.7.3.1.6.6 サブグループにおける血糖コントロールの評価

患者背景の異なる様々な2型糖尿病患者において経口セマグルチドの血糖コントロールに関するベネフィットが得られるかどうかを評価するため、サブグループ解析を実施した。サブグループは、関連する人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び前治療から継続して併用する糖尿病薬により設定した（[表 2.7.3.1-7](#) 参照）。各サブグループにおける血糖に関する有効性の評価は、各試験における HbA1c のベースラインから26週までの変化量に基づいて実施し、記述統計量及び治療間差（経口セマグルチド vs 対照薬）の推定値を用いた。血糖コントロールのサブグループ解析は、国際共同治験及び国内試験において治療方針 estimand についてのみ実施した。本臨床概要に記載するサブグループ解析は、最初の第3a相試験のデータベースロック前に事前に規定されたものである。

表 2.7.3.1-7 血糖コントロールの評価を目的としたサブグループ

| Factors            | Category                                                     | Subgroups                                                                                                                          |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demographic factor | Sex                                                          | Male                                                                                                                               |
|                    |                                                              | Female                                                                                                                             |
|                    | Age (years)                                                  | < 65<br>65 to < 75<br>≥ 75                                                                                                         |
| Disease factors    | Baseline HbA1c (%)                                           | < 7.5<br>7.5 to ≤ 8.0<br>8.0 to ≤ 8.5<br>8.5 to ≤ 9.0<br>> 9.0                                                                     |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    | Baseline diabetes duration (years)                           | < 10<br>≥ 10                                                                                                                       |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    | Baseline body weight (kg)                                    | < 70<br>70 to < 90<br>90 to < 110<br>≥ 110                                                                                         |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    | Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )                            | < 25<br>25 to < 30<br>30 to < 35<br>≥ 35                                                                                           |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    | Baseline renal function (eGFR) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Normal (≥ 90)<br>Mild RI (≥ 60 to < 90)<br>Moderate RI (≥ 30 to < 60)<br>Severe RI (≥ 15 to < 30)<br>End-stage renal disease (<15) |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |
|                    | Upper gastrointestinal disease                               | No upper gastrointestinal disease<br>Upper gastrointestinal disease                                                                |
|                    |                                                              |                                                                                                                                    |

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI); RI: renal impairment.

サブグループ解析は、各試験における治療方針 estimand の主要解析と同様の方法を用いて実施した。主要解析と同様に欠測データを補完し、1000 個の完全データセットを生成した。1000 の完全データセットは、治療、地域（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）、層別因子（4222 試験、4224 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験）、サブグループ、層別因子間の交互作用（4280 試験）及び治療とサブグループの交互作用をカテゴリカルな固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。サブグループが他のカテゴリカルな固定効果の 1 つと交絡している場合には、カテゴリカルな固定効果及び最終的には交互作用をモデルから除外した。Rubin の方法<sup>6</sup>を用いて 1000 の解析結果を統合し、推論を行った。

この解析では、各サブグループ内の治療間差の推定値及び 95%信頼区間ならびに HbA1c のベースラインからの変化量（推定値）を提示する。サブグループ間で差がないことを示す検定（治療間差にサブグループ間で違いがないという帰無仮説に対する検定）を経口セマグルチドの各用量と対照薬との比較において実施した。1 つの試験で得られた誤っている可能性のある結果（特にサブグループの例数が少ない場合）により全体の結論を誤るリスクを低減するため、すべての試験の傾向を考慮して、包括的に結論を導いた。サブグループ内でいずれかの投与群の被験者が 5 例未満である場合には、1 サブ



グループの1投与群あたり5例以上という基準を満たすまで他のサブグループと併合した。順序付けされたサブグループ（年齢、ベースラインのHbA1c等）では、順序に従って併合した。順序付けされていないサブグループ（人種、地域等）では、被験者数が最も少ないサブグループと併合した。

#### 2.7.3.1.7 日本人集団と全集団における有効性の結果の一貫性に関する検討

全集団の結果を日本人集団に適切に外挿するため、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」<sup>3</sup>及びICH E5 ガイドライン<sup>10</sup>に基づき、日本人集団と全集団における有効性及び安全性の結果の一貫性を各国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）において検討した。

4つの国際共同治験において、日本人集団と全集団におけるベースライン特性及び被験者背景（ベースラインの内因性及び外因性の民族的要因）の類似性の評価、ならびに日本人集団と全集団における有効性及び安全性の結果の一貫性の評価を実施した。その結果を [2.7.3.3.10](#) に記載する。日本人集団と全集団における安全性の結果の一貫性に関する結果は Module 2.7.4 を参照のこと。

国際共同治験へ組み入れる日本人被験者数は、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」<sup>3</sup>で定義されている一貫性の基準に基づき設定した。日本人被験者数を算出する2つの方法では、全集団の被験者数設定における治療間差、標準偏差、非劣性マージン及び中止脱落率の仮定を用いて、全集団の被験者数の設定に用いた HbA1c の変化量の群間比較に対する計算を行った。一貫性の基準は以下のように定義した。

##### 方法 1 :

$D_{\text{Japan}} - \Delta < 0.5 (D_{\text{all}} - \Delta)$  : ここで、 $D_{\text{Japan}}$  及び  $D_{\text{all}}$  をそれぞれ日本人集団及び全集団における HbA1c の変化量の群間差（経口セマグルチドー対照薬）の推定値とする。

##### 方法 2 :

HbA1c の変化量の群間差（経口セマグルチドー対照薬）の推定値がすべての地域で  $\Delta$  以下である。

なお、 $\Delta$  は、HbA1c の変化量の優越性に関しては 0.0%、非劣性に関しては 0.3% 又は 0.4% とする。

方法 2 に基づく検討では、全集団は 3 地域から構成されると仮定した。日本以外の 2 地域の被験者数の割合は、2 地域での被験者数が等しいと仮定した場合よりも日本人被験者数がより必要となる 2 : 1 とした。

4つの国際共同治験において、経口セマグルチド 14 mg と対照薬の比較ならびに経口セマグルチドと対照薬のすべての比較で同時に、方法 1 及び方法 2 で定義される一貫性の基準を満たす確率を [表 2.7.3.1-8](#) に示す。

表 2.7.3.1-8 一貫性の基準を満たす確率

| Trial | Number of subjects<br>All/Japanese | Comparator             | Superiority/<br>Non-inferiority<br>(NI-margin) | Comparison | Probability |          |
|-------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|------------|-------------|----------|
|       |                                    |                        |                                                |            | Method 1    | Method 2 |
| 4233  | 704/100                            | Placebo                | Superiority                                    | 14 mg      | 94.0%       | 99.8%    |
|       |                                    |                        |                                                | Overall    | 62.6%       | 84.4%    |
| 4222  | 1860/200                           | Sitagliptin            | Non-inferiority (0.3%)                         | 14 mg      | 84.4%       | 97.3%    |
|       |                                    |                        |                                                | Overall    | 50.3%       | 79.4%    |
| 4224  | 690/75                             | Placebo<br>Liraglutide | Superiority<br>Non-inferiority (0.4%)          | 14 mg      | 94.3%       | 99.9%    |
|       |                                    |                        |                                                | 14 mg      | 77.3%       | 91.0%    |
| 4280  | 720/192                            | Placebo                | Superiority                                    | 14 mg      | 95.6%       | 99.7%    |
|       |                                    |                        |                                                | Overall    | 71.5%       | 87.1%    |

Trial 4244 included only oral semaglutide 14 mg

#### 2.7.3.1.8 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有効性

「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）<sup>4</sup>」では、「2型糖尿病」の適応症を意図した経口糖尿病薬では、治験薬と作用機序の異なる既承認の経口糖尿病薬との併用療法及びインスリンとの併用療法における長期安全性及び有効性を検討する臨床試験を実施するよう規定している。

経口セマグルチド開発プログラムでは、当該要件を満たすために3つの第3a相試験（4222試験、4280試験及び4282試験）を実施し、日本人被験者における経口セマグルチドと1種類の経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法のデータを得た（[2.7.3.1.5.3](#)参照）。その結果を[2.7.3.3.11](#)に記載する。併用療法の長期安全性に関する検討の結果（胃腸障害の有害事象及び低血糖を含む）はModule 2.7.4を参照のこと。併用療法における経口セマグルチドの有効性及び安全性の結果の詳細は、Module 5.3.5.4、Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapyを参照のこと。

## 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1 日本人被験者が参加した第 3a 相試験

#### 2.7.3.2.1.1 4233 試験—単独療法

有効性及び安全性の結果の要約は、4233 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) Section 2 を参照のこと。

#### 標題

食事・運動療法のみで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、プラセボに対する経口セマグルチドの有効性及び安全性の検討

#### 目的

主要目的は、食事・運動療法のみで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量 (3、7 及び 14 mg) の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討することであった。副次的目的は、体重に対する効果ならびに安全性及び忍容性を比較検討することであった。

#### 試験デザイン及び試験方法

26 週間、無作為割り付け (1 : 1 : 1 : 1)、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、国際共同治験。HbA1c 及び体重に関する検証的な評価は、26 週の治療方針 estimand に基づいた。補足的な評価は 26 週の仮想 estimand に基づいた。

#### 被験者

計 703 例を無作為に割り付けた [平均年齢 55 歳、HbA1c 8.0%、体重 88.1 kg、体容量指数 (kg/m<sup>2</sup>) (BMI) 31.8、糖尿病罹病期間 3.5 年]。経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群、14 mg 群及びプラセボ群において、治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 93.1%、89.7%、86.3%及び 89.3%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 96.6%、92.0%、93.1%及び 95.5%であった。ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の内訳については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.4, 6.2.10 を参照のこと。

#### 有効性の結果

治療方針 estimand (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む) で評価した場合、2 型糖尿病患者において、26 週の HbA1c (すべての用量) 及び体重 (14 mg のみ) の低下についてプラセボに対する経口セマグルチド単独療法の優越性が検証された (表 2.7.3.2-1)。

26 週に HbA1c 7.0%未満を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群 (3、7 及び 14 mg) で統計的に有意に高かった (治療方針 estimand)。

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排除した場合（仮想 estimand）、プラセボ群と比較して、経口セマグルチドの各用量群（3、7 及び 14 mg）で 26 週における HbA<sub>1c</sub> 低下量は統計的に有意に大きく、HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは統計的に有意に高かった（表 2.7.3.2-2）。体重減少量はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 3 mg 群では統計的な有意差はみられなかった。

表 2.7.3.2-1 主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（4233 試験）

|                                    | Oral sema                                                   |               |                | Placebo | Oral sema                           |                                 |                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=175                                               | 7 mg<br>n=175 | 14 mg<br>n=175 | n=178   | 3 mg vs<br>Placebo                  | 7 mg vs<br>Placebo              | 14 mg vs<br>Placebo             |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |         |                                     |                                 |                                 |
| Observed baseline                  | 7.9                                                         | 8.0           | 8.0            | 7.9     |                                     |                                 |                                 |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.9                                                        | -1.2          | -1.4           | -0.3    | -0.6 [-0.8 ; -0.4] <sup>S</sup>     | -0.9 [-1.1 ; -0.6] <sup>S</sup> | -1.1 [-1.3 ; -0.9] <sup>S</sup> |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |         |                                     |                                 |                                 |
| Observed baseline                  | 86.9                                                        | 89.0          | 88.1           | 88.6    |                                     |                                 |                                 |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.5                                                        | -2.3          | -3.7           | -1.4    | -0.1 [-0.9 ; 0.8]                   | -0.9 [-1.9 ; 0.1]               | -2.3 [-3.1 ; -1.5] <sup>S</sup> |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects achieving target (%)</b> |               |                |         | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                                 |                                 |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 55.1                                                        | 68.8          | 76.9           | 31.0    | 3.09 [1.91; 4.99]*                  | 5.79 [3.50; 9.59]*              | 8.36 [4.86; 14.41]*             |

S: superiority according to the testing procedure; \*: statistically significant in favour of oral semaglutide;  
cfb: change from baseline; n: number of subjects in FAS, CI: confidence interval

表 2.7.3.2-2 主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4233 試験）

|                                    | Oral sema                                                   |               |                | Placebo | Oral sema                           |                     |                      |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------|-------------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=175                                               | 7 mg<br>n=175 | 14 mg<br>n=175 | n=178   | 3 mg vs<br>Placebo                  | 7 mg vs<br>Placebo  | 14 mg vs<br>Placebo  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |         |                                     |                     |                      |
| Observed baseline                  | 7.9                                                         | 8.0           | 8.0            | 7.9     |                                     |                     |                      |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.8                                                        | -1.3          | -1.5           | -0.1    | -0.7 [-0.9; -0.5]*                  | -1.2 [-1.5 ; -1.0]* | -1.4 [-1.7 ; -1.2]*  |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |         |                                     |                     |                      |
| Observed baseline                  | 86.9                                                        | 89.0          | 88.1           | 88.6    |                                     |                     |                      |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.7                                                        | -2.5          | -4.1           | -1.5    | -0.2 [-1.0; 0.6]                    | -1.0 [-1.8 ; -0.2]* | -2.6 [-3.4 ; -1.8]*  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects achieving target (%)</b> |               |                |         | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                     |                      |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 59.1                                                        | 71.9          | 80.3           | 33.8    | 3.37 [2.05; 5.55]*                  | 8.65 [5.04; 14.83]* | 13.35 [7.49; 23.83]* |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide; n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

HbA<sub>1c</sub> 及び体重における経口セマグルチドの効果は、26 週の血糖コントロール及び体重に関連する補足的セカンダリーエンドポイントの結果により支持された。

## 安全性の結果

2型糖尿病患者を対象とした26週間の本試験では、経口セマグルチド3、7及び14 mgの単独療法は、プラセボと比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他のGLP-1受容体作動薬と同様であり、経口セマグルチドにより最も高頻度に認められた有害事象は胃腸障害であった（Module 2.7.4 参照）。

### 2.7.3.2.1.2 4222 試験－長期安全性、シタグリプチンとの比較

有効性及び安全性の結果の要約は、4222 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 2 を参照のこと。

## 標題

2型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチド及びシタグリプチンの有効性及び長期安全性の比較検討

## 目的

主要目的は、2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン又はメトホルミン+SUの併用下で、3用量（3、7及び14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与の血糖コントロールに対する効果をシタグリプチン100 mgの1日1回投与と比較検討することであった。副次的目的は、体重に対する効果ならびに長期安全性及び忍容性を比較検討することであった。

## 試験デザイン及び試験方法

78週間、無作為割り付け（1:1:1:1）、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、国際共同治験。HbA1c及び体重に関する検証的な評価は26週の治療方針 estimand に基づいた。HbA1c及び体重に関する補足的な評価は、52週及び78週の治療方針 estimand ならびに26週、52週及び78週の仮想 estimand に基づいた。

## 被験者

計1864例を無作為に割り付けた〔平均年齢58歳、HbA1c 8.3%、BMI (kg/m<sup>2</sup>) 32.5、体重91.2 kg、糖尿病罹病期間8.6年〕。スクリーニング時、すべての被験者がメトホルミンの投与を受けており、52.9%が単独で使用し、47.1%がSUと併用していた〔Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.7〕。経口セマグルチド3 mg群、7 mg群、14 mg群及びシタグリプチン100 mg群において、治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ83.3%、85.0%、80.9%及び86.9%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ92.9%、93.6%、94.2%及び96.6%であった。ベースラインの人口統計学的特性、被験者の内訳及び糖尿病前治療薬については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.4, 6.2.7, 6.2.10 を参照のこと。

## 有効性の結果

メトホルミン又はメトホルミン+SU で治療中の 2 型糖尿病患者では、治療方針 estimand（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む）で評価した場合、26 週の HbA<sub>1c</sub> 及び体重の低下について、シタグリブチン 100 mg に対する経口セマグルチド 7 及び 14 mg の優越性が示された（表 2.7.3.2-3）。HbA<sub>1c</sub> の低下において、経口セマグルチド 3 mg のシタグリブチン 100 mg に対する非劣性は検証されなかったため、3 mg に関しては、多重性を調整した HbA<sub>1c</sub> 及び体重における優越性検定は行わなかった。52 週及び 78 週における HbA<sub>1c</sub> の低下量は、シタグリブチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（52 週のみ）及び 14 mg 群（52 週及び 78 週）で統計的に有意に大きかった。体重減少量（治療方針 estimand）は、シタグリブチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチドの各用量群で統計的に有意に大きかった。26 週、52 週及び 78 週に HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、いずれもシタグリブチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に高かった。

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排除した場合（仮想 estimand）、26 週、52 週及び 78 週の HbA<sub>1c</sub> の低下量は、シタグリブチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きく、持続的な血糖コントロールの改善が示された。これと一致して、26 週、52 週及び 78 週に HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、いずれもシタグリブチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に高かった。26 週、52 週及び 78 週の体重の減少量についても、シタグリブチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-3 主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（4222 試験）

| Endpoint                           | Oral sema                                                   |               |                |                 | Sita                                |                                     |                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=466                                               | 7 mg<br>n=465 | 14 mg<br>n=465 | 100 mg<br>n=467 | 3 mg vs<br>Sita 100 mg              | Oral sema<br>7 mg vs<br>Sita 100 mg | 14 mg vs<br>Sita 100 mg         |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |                 |                                     |                                     |                                 |
| Observed baseline                  | 8.3                                                         | 8.4           | 8.3            | 8.3             |                                     |                                     |                                 |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.6                                                        | -1.0          | -1.3           | -0.8            | 0.2 [0.0 ; 0.3] <sup>#</sup>        | -0.3 [-0.4 ; -0.1] <sup>S</sup>     | -0.5 [-0.6 ; -0.4] <sup>S</sup> |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.6                                                        | -1.0          | -1.2           | -0.7            | 0.0 [-0.1 ; 0.2]                    | -0.3 [-0.4 ; -0.1]*                 | -0.5 [-0.6 ; -0.3]*             |
| Estimated cfb (week 78)            | -0.6                                                        | -0.8          | -1.1           | -0.7            | 0.0 [-0.1 ; 0.2]                    | -0.1 [-0.3 ; 0.0]                   | -0.4 [-0.6 ; -0.3]*             |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |                 |                                     |                                     |                                 |
| Observed baseline                  | 91.6                                                        | 91.3          | 91.2           | 90.9            |                                     |                                     |                                 |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.2                                                        | -2.2          | -3.1           | -0.6            | -0.6 [-1.1 ; -0.1]*                 | -1.6 [-2.0 ; -1.1] <sup>S</sup>     | -2.5 [-3.0 ; -2.0] <sup>S</sup> |
| Estimated cfb (week 52)            | -1.6                                                        | -2.4          | -3.4           | -0.8            | -0.8 [-1.4 ; -0.2]*                 | -1.7 [-2.3 ; -1.1]*                 | -2.7 [-3.3 ; -2.1]*             |
| Estimated cfb (week 78)            | -1.8                                                        | -2.7          | -3.2           | -1.0            | -0.8 [-1.5 ; -0.1]*                 | -1.7 [-2.3 ; -1.0]*                 | -2.1 [-2.8 ; -1.5]*             |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects achieving target (%)</b> |               |                |                 | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                                     |                                 |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 26.7                                                        | 43.8          | 56.4           | 32.3            | 0.74 [0.54 ; 1.02]                  | 1.97 [1.46 ; 2.66]*                 | 3.23 [2.39 ; 4.37]*             |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 26.5                                                        | 39.0          | 54.8           | 31.7            | 0.78 [0.57 ; 1.06]                  | 1.51 [1.12 ; 2.02]*                 | 2.76 [2.06 ; 3.70]*             |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 78) | 26.8                                                        | 38.9          | 44.9           | 29.4            | 0.88 [0.65 ; 1.20]                  | 1.61 [1.19 ; 2.16]*                 | 2.01 [1.50 ; 2.69]*             |

S: superiority according to the testing procedure; \* statistically significant in favour of oral semaglutide; #: statistically significant in favour of comparator. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline



表 2.7.3.2-4 主な有効性の結果 - 仮想 estimand (4222 試験)

| Endpoint                           | Oral sema                                                       |               |                | Sita            | Oral sema                           |                        |                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=466                                                   | 7 mg<br>n=465 | 14 mg<br>n=465 | 100 mg<br>n=467 | 3 mg vs<br>Sita 100 mg              | 7 mg vs<br>Sita 100 mg | 14 mg vs<br>Sita 100 mg |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |               |                |                 |                                     |                        |                         |
| Observed baseline                  | 8.3                                                             | 8.4           | 8.3            | 8.3             |                                     |                        |                         |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.5                                                            | -1.1          | -1.4           | -0.8            | 0.2 [0.1 ; 0.4] <sup>#</sup>        | -0.3 [-0.4 ; -0.2]*    | -0.6 [-0.7 ; -0.5]*     |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.4                                                            | -0.9          | -1.3           | -0.5            | 0.1 [-0.0 ; 0.3]                    | -0.4 [-0.5 ; -0.2]*    | -0.7 [-0.9 ; -0.6]*     |
| Estimated cfb (week 78)            | -0.3                                                            | -0.7          | -1.1           | -0.4            | 0.1 [-0.1 ; 0.3]                    | -0.3 [-0.4 ; -0.1]*    | -0.7 [-0.8 ; -0.5]*     |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |               |                |                 |                                     |                        |                         |
| Observed baseline                  | 91.6                                                            | 91.3          | 91.2           | 90.9            |                                     |                        |                         |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.2                                                            | -2.2          | -3.3           | -0.7            | -0.5 [-1.0 ; -0.1]*                 | -1.5 [-2.0 ; -1.1]*    | -2.6 [-3.1 ; -2.1]*     |
| Estimated cfb (week 52)            | -1.6                                                            | -2.4          | -3.8           | -0.9            | -0.7 [-1.3 ; -0.1]*                 | -1.5 [-2.1 ; -0.9]*    | -2.9 [-3.5 ; -2.3]*     |
| Estimated cfb (week 78)            | -1.9                                                            | -2.7          | -3.5           | -1.1            | -0.8 [-1.4 ; -0.1]*                 | -1.6 [-2.2 ; -0.9]*    | -2.4 [-3.0 ; -1.7]*     |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |               |                |                 | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                        |                         |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 27.9                                                            | 46.2          | 59.0           | 33.4            | 0.71 [0.52; 0.98] <sup>#</sup>      | 2.18 [1.61; 2.96]*     | 3.92 [2.87; 5.34]*      |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 31.8                                                            | 46.6          | 61.6           | 38.6            | 0.69 [0.50; 0.96] <sup>#</sup>      | 1.70 [1.25; 2.31]*     | 3.70 [2.71; 5.04]*      |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 78) | 32.9                                                            | 49.8          | 51.8           | 39.0            | 0.72 [0.51; 1.02]                   | 1.71 [1.25; 2.35]*     | 2.56 [1.87; 3.50]*      |

\* statistically significant in favour of oral semaglutide; #: statistically significant in favour of comparator. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

HbA<sub>1c</sub> 及び体重における経口セマグルチドの効果は、試験期間を通した血糖コントロール及び体重に関連するセカンダリーエンドポイントの結果により支持された。

### 安全性の結果

メトホルミン又はメトホルミン+SU で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした本長期安全性試験では、経口セマグルチド (3、7 又は 14 mg) の投与は、シタグリプチン 100 mg と比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された (メトホルミン又はメトホルミン+SU の併用下)。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 GLP-1 受容体作動薬と同様であり、経口セマグルチドにより最も高頻度に認められた有害事象は胃腸障害であった (Module 2.7.4 参照)。

#### 2.7.3.2.1.3 4224 試験ーリラグルチドとの比較

有効性及び安全性の結果の要約は、4224 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) Section 2 を参照のこと。

### 標題

2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチド、リラグルチド及びプラセボの有効性及び安全性の比較検討

## 目的

主要目的は、2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン又はメトホルミン+SGLT-2阻害薬の併用下で、経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を、リラグルチド 1.8 mg の皮下投与及びプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討することであった。副次的目的は、体重に対する効果ならびに安全性及び忍容性を比較検討することであった。

## 試験デザイン及び試験方法

52 週間、無作為割り付け（2 : 2 : 1）、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、並行群間、国際共同試験。HbA1c 及び体重に関する検証的な評価は 26 週の治療方針 estimand に基づいた。HbA1c 及び体重に関する補足的な評価は、52 週の治療方針 estimand ならびに 26 週及び 52 週の仮想 estimand に基づいた。

## 被験者

計 711 例を無作為に割り付けた〔平均年齢 56 歳、HbA1c 8.0%、BMI (kg/m<sup>2</sup>) 33.0、体重 94.0 kg、糖尿病罹病期間 7.6 年〕。ベースラインではすべての被験者がメトホルミンの投与を受けており、74.3%が単独で使用し、25.7%が SGLT-2 阻害薬と併用していた。経口セマグルチド 14 mg 群、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群において、試験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 84.6%、87.3%及び 88.0%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 97.2%、96.5%及び 94.4%であった。ベースラインの人口統計学的特性、被験者の内訳及び糖尿病前治療薬については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.4, 6.2.7, 6.2.10 を参照のこと。

## 有効性の結果

メトホルミン又はメトホルミン+SGLT-2 阻害薬で治療中の 2 型糖尿病患者では、治療方針 estimand（追加の糖尿病薬の効果及び試験薬投与の早期中止後の影響を含む）で評価した場合、26 週の HbA1c の低下について、プラセボに対する経口セマグルチド 14 mg の優越性が示され、リラグルチド 1.8 mg に対する非劣性が示された（表 2.7.3.2-5）。HbA1c の低下において、経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する優越性は検証されなかった。体重減少においては、プラセボ及びリラグルチド 1.8 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の優越性が示された。

52 週の HbA1c 低下量及び体重減少量は、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった（治療方針 estimand）。26 週及び 52 週に HbA1c 7.0% 未満を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かったが、リラグルチド 1.8 mg 群と比較した場合には有意差はみられなかった。

追加の糖尿病薬の効果及び試験薬投与の早期中止後の影響を排除した場合（仮想 estimand）、26 週及び 52 週の HbA1c の低下量は、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-6）。26 週及び 52 週に HbA1c 7.0% 未満を達成するオ



ッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かったが、リラグルチド 1.8 mg 群と比較した場合には有意差はみられなかった。また、26 週及び 52 週の体重減少量は、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。

表 2.7.3.2-5 主な有効性の結果 - 治療方針 estimand (4224 試験)

| Endpoint                           | Oral sema<br>14 mg<br>n=285                                     | Lira<br>1.8 mg<br>n=284 | Placebo<br>n=142 | Oral sema 14 mg vs<br>Lira 1.8 mg              | Oral sema 14 mg vs<br>Placebo  |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        |                                                                 |                         |                  | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b> |                                |
| Observed baseline                  | 8.0                                                             | 8.0                     | 7.9              |                                                |                                |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.2                                                            | -1.1                    | -0.2             | -0.1 [-0.3; 0.0] <sup>N</sup>                  | -1.1 [-1.2; -0.9] <sup>S</sup> |
| Estimated cfb (week 52)            | -1.2                                                            | -0.9                    | -0.2             | -0.3 [-0.5; -0.1]*                             | -1.0 [-1.2; -0.8]*             |
| <b>Body weight (kg)</b>            |                                                                 |                         |                  | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b> |                                |
| Observed baseline                  | 92.9                                                            | 95.5                    | 93.2             |                                                |                                |
| Body weight, kg (week 26)          | -4.4                                                            | -3.1                    | -0.5             | -1.2 [-1.9; -0.6] <sup>S</sup>                 | -3.8 [-4.7; -3.0] <sup>S</sup> |
| Body weight, kg (week 52)          | -4.3                                                            | -3.0                    | -1.0             | -1.3 [-2.1; -0.5]*                             | -3.3 [-4.3; -2.4]*             |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |                         |                  | <b>Estimated odds ratio [95% CI]</b>           |                                |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 67.6                                                            | 61.8                    | 14.2             | 1.31 [0.91; 1.89]                              | 17.10 [9.50; 30.77]*           |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 60.7                                                            | 55.0                    | 15.0             | 1.33 [0.93; 1.91]                              | 11.36 [6.40; 20.19]*           |

N: non-inferiority according to the testing procedure; S: superiority according to the testing procedure; \*: statistically significant in favour of oral semaglutide, n: number of subjects in FAS, CI: confidence interval, cfb: change from baseline

表 2.7.3.2-6 主な有効性の結果 - 仮想 estimand (4224 試験)

| Endpoint                           | Oral sema<br>14 mg<br>n=285                                     | Lira<br>1.8 mg<br>n=284 | Placebo<br>n=142 | Oral sema 14 mg vs<br>Lira 1.8 mg              | Oral sema 14 mg vs<br>Placebo |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        |                                                                 |                         |                  | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b> |                               |
| Observed baseline                  | 8.0                                                             | 8.0                     | 7.9              |                                                |                               |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.3                                                            | -1.1                    | -0.1             | -0.2 [-0.3; -0.1]*                             | -1.2 [-1.4; -1.0]*            |
| Estimated cfb (week 52)            | -1.2                                                            | -0.9                    | 0.2              | -0.3 [-0.4; -0.1]*                             | -1.4 [-1.6; -1.2]*            |
| <b>Body weight (kg)</b>            |                                                                 |                         |                  | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b> |                               |
| Observed baseline                  | 92.9                                                            | 95.5                    | 93.2             |                                                |                               |
| Estimated cfb (week 26)            | -4.7                                                            | -3.2                    | -0.7             | -1.5 [-2.2; -0.9]*                             | -4.0 [-4.8; -3.2]*            |
| Estimated cfb (week 52)            | -5.0                                                            | -3.1                    | -1.2             | -1.8 [-2.6; -1.0]*                             | -3.8 [-4.8; -2.7]*            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |                         |                  | <b>Estimated odds ratio [95% CI]</b>           |                               |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 72.3                                                            | 65.3                    | 16.1             | 1.45 [0.98; 2.13]                              | 19.80 [10.82; 36.24]*         |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 68.6                                                            | 62.6                    | 18.3             | 1.38 [0.93; 2.04]                              | 18.45 [9.63; 35.35]*          |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide; n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

HbA<sub>1c</sub> 及び体重における経口セマグルチドの効果は、試験期間を通じた血糖コントロール及び体重に関連する補足的セカンダリーエンドポイントの結果により支持された。

## 安全性の結果

メトホルミン又はメトホルミン+SGLT-2 阻害薬で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間の本試験では、経口セマグルチド 14 mg の投与は、プラセボ及びリラグルチド 1.8 mg と比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、経口セマグルチドにより最も高頻度に認められた有害事象は胃腸障害であった（Module 2.7.4 参照）。

### 2.7.3.2.1.4 4280 試験ーインスリンへの追加投与

有効性及び安全性の結果の要約は、4280 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 2 を参照のこと。

## 標題

インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの有効性及び安全性の検討（プラセボ対照）

## 目的

主要目的は、インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7 及び 14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討することであった。副次的目的は、体重に対する効果ならびに安全性及び忍容性をプラセボと比較検討することであった。

## 試験デザイン及び試験方法

52 週間、無作為割り付け（1 : 1 : 1 : 1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、国際共同試験。52 週間の投与期間は、最初の 26 週間のインスリン投与量に制限がある期間（インスリン治療固定期間）、及びそれに続く 26 週間のインスリン治療を制限なく調節できる期間（インスリン治療調節期間）に分けられた。詳細は [2.7.3.1.5.3](#) を参照のこと。HbA1c 及び体重に関する検証的な評価は 26 週の治療方針 estimand に基づいた。HbA1c 及び体重に関する補足的な評価は、52 週の治療方針 estimand ならびに 26 週及び 52 週の仮想 estimand に基づいた。

## 被験者

計 731 例を無作為に割り付けた〔平均年齢 61 歳、HbA1c 8.2%、空腹時血糖値 8.5 mmol/L、BMI (kg/m<sup>2</sup>) 31.0、体重 85.9 kg、糖尿病罹病期間 15.0 年〕。スクリーニング時、すべての被験者がインスリン又はインスリン+メトホルミンの投与を受けていた。経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群、14 mg 群及びプラセボ群において、治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 87.0%、81.3%、79.6% 及び 88.0% であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 94.6%、95.1%、96.7% 及び 95.1% であった。

ベースラインの人口統計学的特性、被験者の内訳及び糖尿病前治療薬については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.4, 6.2.7, 6.2.10 を参照のこと。

### 有効性の結果

インスリン又はインスリン+メトホルミンで治療中の2型糖尿病患者では、治療方針 estimand（追加の糖尿病薬の効果及び試験薬投与の早期中止後の影響を含む）で評価した場合、26週のHbA<sub>1c</sub>及び体重の低下について、プラセボに対する経口セマグルチド（3、7及び14 mg）の優越性が示された（表 2.7.3.2-7）。

治療方針 estimand を用いて評価した場合、52週のHbA<sub>1c</sub>低下量及び体重減少量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群で統計的に有意に大きかった。26週及び52週にHbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群で統計的に有意に高かった。

追加の糖尿病薬の効果及び試験薬投与の早期中止後の影響を排除した場合（仮想 estimand）、26週及び52週のHbA<sub>1c</sub>の低下量ならびにHbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、いずれもプラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-8）。また、26週及び52週の体重減少量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群で統計的に有意に大きかった。

表 2.7.3.2-7 主な有効性の結果－治療方針 estimand（4280 試験）

| Endpoint                           | Oral sema                                                       |               |                |                       | Oral sema                           |                                |                                |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=184                                                   | 7 mg<br>n=182 | 14 mg<br>n=181 | Pla-<br>cebo<br>n=184 | 3 mg vs<br>Placebo                  | 7 mg vs<br>Placebo             | 14 mg vs<br>Placebo            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |               |                |                       |                                     |                                |                                |
| Observed baseline                  | 8.2                                                             | 8.2           | 8.2            | 8.2                   |                                     |                                |                                |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.6                                                            | -0.9          | -1.3           | -0.1                  | -0.5 [-0.7; -0.3] <sup>S</sup>      | -0.9 [-1.1; -0.7] <sup>S</sup> | -1.2 [-1.4; -1.0] <sup>S</sup> |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.6                                                            | -0.8          | -1.2           | -0.2                  | -0.4 [-0.6; -0.2]*                  | -0.6 [-0.8; -0.4]*             | -0.9 [-1.1; -0.7]*             |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |               |                |                       |                                     |                                |                                |
| Observed baseline                  | 85.9                                                            | 87.1          | 84.6           | 86.0                  |                                     |                                |                                |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.4                                                            | -2.4          | -3.7           | -0.4                  | -0.9 [-1.8; -0.0] <sup>S</sup>      | -2.0 [-3.0; -1.0] <sup>S</sup> | -3.3 [-4.2; -2.3] <sup>S</sup> |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.8                                                            | -2.0          | -3.7           | 0.5                   | -1.3 [-2.4; -0.3]*                  | -2.5 [-3.6; -1.4]*             | -4.3 [-5.3; -3.2]*             |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of<br/>subjects achieving target (%)</b> |               |                |                       | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                                |                                |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 28.4                                                            | 42.5          | 58.4           | 6.8                   | 5.61 [2.77; 11.37]*                 | 12.37 [6.12; 25.00]*           | 22.52 [11.14; 45.51]*          |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 28.9                                                            | 39.6          | 54.2           | 9.3                   | 4.02 [2.13; 7.58]*                  | 7.21 [3.84; 13.54]*            | 12.96 [6.91; 24.32]*           |

S: superiority according to the testing procedure; \*: statistically significant in favour of oral semaglutide

n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

表 2.7.3.2-8 主な有効性の結果—仮想 estimand (4280 試験)

| Endpoint                           | Oral sema                                                       |               |                | Pla-<br>cebo<br>n=184 | Oral sema                           |                      |                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=184                                                   | 7 mg<br>n=182 | 14 mg<br>n=181 |                       | 3 mg vs<br>Placebo                  | 7 mg vs<br>Placebo   | 14 mg vs<br>Placebo   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |               |                |                       |                                     |                      |                       |
| Observed baseline                  | 8.2                                                             | 8.2           | 8.2            | 8.2                   |                                     |                      |                       |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.6                                                            | -1.0          | -1.4           | -0.0                  | -0.6 [-0.7; -0.4]*                  | -1.0 [-1.2; -0.8]*   | -1.4 [-1.6; -1.2]*    |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.5                                                            | -0.8          | -1.2           | 0.0                   | -0.5 [-0.8; -0.3]*                  | -0.9 [-1.1; -0.6]*   | -1.3 [-1.5; -1.0]*    |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |               |                |                       |                                     |                      |                       |
| Observed baseline                  | 85.9                                                            | 87.1          | 84.6           | 86.0                  |                                     |                      |                       |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.3                                                            | -3.0          | -4.1           | -0.4                  | -0.9 [-1.6; -0.2]*                  | -2.5 [-3.2; -1.8]*   | -3.7 [-4.4; -3.0]*    |
| Estimated cfb (week 52)            | -1.0                                                            | -2.9          | -4.3           | 0.6                   | -1.6 [-2.6; -0.7]*                  | -3.5 [-4.5; -2.6]*   | -4.9 [-5.9; -3.9]*    |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |               |                |                       | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                      |                       |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 30.9                                                            | 44.6          | 65.8           | 6.8                   | 6.35 [3.10; 13.00]*                 | 14.21 [6.89; 29.29]* | 31.84 [15.35; 66.04]* |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 35.6                                                            | 46.9          | 64.3           | 10.1                  | 4.59 [2.22; 9.50]*                  | 7.90 [3.82; 16.36]*  | 16.00 [7.77; 32.91]*  |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

HbA<sub>1c</sub> 及び体重における経口セマグルチドの効果は、試験期間を通した血糖コントロール及び体重に関連するセカンダリーエンドポイントの結果により支持された。

## 安全性の結果

インスリン又はインスリン+メトホルミンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間の本試験では、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の投与は、プラセボと比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、経口セマグルチドにより最も高頻度に認められた有害事象は胃腸障害であった（Module 2.7.4 参照）。

### 2.7.3.2.1.5 4281 試験—単独療法、国内試験

有効性及び安全性の結果の要約は、4281 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 2 を参照のこと。

## 標題

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの単独療法時の用量反応関係、安全性及び有効性の検討（プラセボ及びリラグルチド対照）

## 目的

主要目的は、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7 及び 14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与（単独療法）の血糖コントロールに関する用量反応関係をプラセボの 1 日 1 回投与を対照

に評価することであった。副次的目的は、安全性及び忍容性ならびに血糖コントロール及び体重に対する効果をプラセボ及びリラグルチド 0.9 mg と比較検討することであった。

### 試験デザイン及び投与方法

本試験は、第 2 相（用量反応）及び第 3a 相（安全性及び有効性）試験であり、52 週間、無作為割り付け（1 : 1 : 1 : 1 : 1）、二重盲検（プラセボ対照）、非盲検（実薬対照）、並行群間、多施設共同、国内試験。HbA1c 及び体重に関する評価は、26 週及び 52 週の仮想 estimand（主要 estimand）及び治療方針 estimand（副次的 estimand）に基づいた。

### 被験者

計 243 例を無作為に割り付けた〔平均年齢 59 歳、HbA1c 8.2%、体重 71.1 kg、BMI (kg/m<sup>2</sup>) 25.9、糖尿病罹病期間 7.6 年〕。治験薬の投与を完了した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群でそれぞれ 91.8%、98.0%及び 93.8%であり、リラグルチド 0.9 mg 群で 91.7%、プラセボ群で 100%であった。試験を完了した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群でそれぞれ 93.9%、100%及び 97.9%であり、リラグルチド 0.9 mg 群で 95.8%、プラセボ群で 100%であった。ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の内訳については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.2, 6.2.5, 6.2.10 を参照のこと。

### 有効性の結果

4281 試験の主要目的は、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（1 日 1 回投与）のプラセボを対照とした用量反応関係を評価することであった。2 つの estimand のいずれでも、26 週及び 52 週において、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群（3、7 及び 14 mg）で HbA1c の統計的に有意な低下が認められ、かつその低下は用量依存的であった〔表 2.7.3.2-9（治療方針 estimand）及び表 2.7.3.2-10（仮想 estimand）〕。26 週及び 52 週に HbA1c 7.0%未満を達成するオッズも、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群で統計的に有意に高かった（2 つの estimand のいずれにおいても）。リラグルチド 0.9 mg 群と比較した場合、26 週に経口セマグルチド 14 mg 群で HbA1c の統計的に有意な低下が認められた（2 つの estimand のいずれにおいても）。

2 つの estimand のいずれでも、体重の減少量については、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きく、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（26 週）及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きかった。

表 2.7.3.2-9 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4281 試験)

| Endpoint                                             | Oral sema    |              |               | Pbo  | Lira           | Oral sema                               |                         |                         | Oral sema                               |                        |                         |
|------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|------|----------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                                      | 3 mg<br>n=49 | 7 mg<br>n=49 | 14 mg<br>n=48 | n=49 | 0.9 mg<br>n=48 | 3 mg vs<br>Placebo                      | 7 mg vs<br>Placebo      | 14 mg vs<br>Placebo     | 3 mg vs<br>Lira 0.9 mg                  | 7 mg vs<br>Lira 0.9 mg | 14 mg vs<br>Lira 0.9 mg |
|                                                      |              |              |               |      |                | Estimated treatment difference [95% CI] |                         |                         | Estimated treatment difference [95% CI] |                        |                         |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                |              |              |               |      |                |                                         |                         |                         |                                         |                        |                         |
| Observed baseline                                    | 8.1          | 8.3          | 8.0           | 8.3  | 8.3            |                                         |                         |                         |                                         |                        |                         |
| Estimated cfb<br>(week 26)                           | -1.1         | -1.6         | -1.8          | -0.4 | -1.4           | -0.8 [-1.1; -0.5]*                      | -1.2 [-1.5; -0.9]*      | -1.4 [-1.7; -1.1]*      | 0.2 [-0.1; 0.5]                         | -0.2 [-0.5; 0.1]       | -0.4 [-0.7; -0.1]*      |
| Estimated cfb<br>(week 52)                           | -0.9         | -1.4         | -1.5          | -0.1 | -1.2           | -0.8 [-1.2; -0.5]*                      | -1.3 [-1.6 ; -1.0]*     | -1.4 [-1.7; -1.0]*      | 0.3 [-0.1 ; 0.6]                        | -0.2 [-0.6 ; 0.1]      | -0.3 [-0.7 ; 0.1]       |
| Body weight (kg)                                     |              |              |               |      |                |                                         |                         |                         |                                         |                        |                         |
|                                                      |              |              |               |      |                | Estimated treatment difference [95% CI] |                         |                         | Estimated treatment difference [95% CI] |                        |                         |
| Observed baseline                                    | 71.4         | 71.3         | 68.0          | 70.3 | 74.7           |                                         |                         |                         |                                         |                        |                         |
| Estimated cfb<br>(week 26)                           | -0.6         | -1.1         | -2.4          | -1.1 | -0.0           | 0.6 [-0.3; 1.5]                         | 0.0 [-0.8; 0.9]         | -1.2 [-2.1; -0.4]*      | -0.5 [-1.5; 0.4]                        | -1.1 [-2.0; -0.2]*     | -2.3 [-3.2; -1.4]*      |
| Estimated cfb<br>(week 52)                           | -0.3         | -0.8         | -2.6          | -0.6 | 0.0            | 0.3 [-0.8; 1.4]                         | -0.2 [-1.3; 0.9]        | -2.0 [-3.1; -0.9]*      | -0.3 [-1.5; 0.8]                        | -0.9 [-2.0; 0.3]       | -2.7 [-3.8; -1.5]*      |
| HbA <sub>1c</sub> target                             |              |              |               |      |                | Estimated odds ratio [95%CI]            |                         |                         | Estimated odds ratio [95%CI]            |                        |                         |
| Observed proportion of subjects achieving target (%) |              |              |               |      |                |                                         |                         |                         |                                         |                        |                         |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0%<br>(week 26)                | 52.2         | 69.4         | 80.9          | 16.3 | 53.3           | 5.99<br>[2.20; 16.33]*                  | 16.41<br>[5.74; 46.91]* | 24.10<br>[7.96; 73.02]* | 0.83 [0.35; 1.98]                       | 2.28 [0.92; 5.61]      | 3.34 [1.26; 8.86]*      |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0%<br>(week 52)                | 43.5         | 63.3         | 72.3          | 14.3 | 48.9           | 4.95<br>[1.77; 13.90]*                  | 14.40<br>[4.99; 41.60]* | 17.27<br>[5.86; 50.86]* | 0.68 [0.28; 1.63]                       | 1.97 [0.81; 4.76]      | 2.36 [0.94; 5.91]       |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide; n: number of subjects in FAS; Pbo: placebo; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

表 2.7.3.2-10 主な有効性の結果—仮想 estimand (4281 試験)

| Endpoint                              | Oral sema    |              |               | Pbo  | Lira           | Oral sema                                               |                         |                          | Oral sema                               |                        |                         |
|---------------------------------------|--------------|--------------|---------------|------|----------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                       | 3 mg<br>n=49 | 7 mg<br>n=49 | 14 mg<br>n=48 | n=49 | 0.9 mg<br>n=48 | 3 mg vs<br>Placebo                                      | 7 mg vs<br>Placebo      | 14 mg vs<br>Placebo      | 3 mg vs<br>Lira 0.9 mg                  | 7 mg vs<br>Lira 0.9 mg | 14 mg vs<br>Lira 0.9 mg |
|                                       |              |              |               |      |                | Estimated treatment difference [95% CI]                 |                         |                          | Estimated treatment difference [95% CI] |                        |                         |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                 |              |              |               |      |                |                                                         |                         |                          |                                         |                        |                         |
| Observed baseline                     | 8.1          | 8.3          | 8.0           | 8.3  | 8.3            |                                                         |                         |                          |                                         |                        |                         |
| Estimated cfb<br>(week 26)            | -1.1         | -1.5         | -1.7          | -0.1 | -1.4           | -1.1 [-1.4; -0.8]*                                      | -1.5 [-1.7; -1.2]*      | -1.7 [-2.0; -1.4]*       | 0.3 [-0.0; 0.6]                         | -0.1 [-0.4; 0.2]       | -0.3 [-0.6; -0.0]*      |
| Estimated cfb<br>(week 52)            | -0.9         | -1.3         | -1.5          | 0.5  | -1.1           | -1.3 [-1.7; -0.9]*                                      | -1.7 [-2.1; -1.3]*      | -1.9 [-2.3; -1.5]*       | 0.2 [-0.1; 0.6]                         | -0.2 [-0.5; 0.2]       | -0.4 [-0.8; 0.0]        |
| Body weight (kg)                      |              |              |               |      |                |                                                         |                         |                          |                                         |                        |                         |
|                                       |              |              |               |      |                | Estimated treatment difference [95% CI]                 |                         |                          | Estimated treatment difference [95% CI] |                        |                         |
| Observed baseline                     | 71.4         | 71.3         | 68.0          | 70.3 | 74.7           |                                                         |                         |                          |                                         |                        |                         |
| Estimated cfb<br>(week 26)            | -0.5         | -1.0         | -2.4          | -1.2 | -0.0           | 0.7 [-0.1; 1.6]                                         | 0.2 [-0.6; 1.1]         | -1.2 [-2.0; -0.3]*       | -0.4 [-1.3; 0.4]                        | -0.9 [-1.8; -0.1]*     | -2.3 [-3.2; -1.5]*      |
| Estimated cfb<br>(week 52)            | -0.0         | -0.6         | -2.8          | -1.0 | 0.4            | 1.0 [-0.1; 2.1]                                         | 0.4 [-0.7; 1.5]         | -1.8 [-2.9; -0.7]*       | -0.4 [-1.5; 0.7]                        | -1.0 [-2.1; 0.1]       | -3.2 [-4.2; -2.1]*      |
| HbA <sub>1c</sub> target              |              |              |               |      |                | Observed proportion of subjects<br>achieving target (%) |                         |                          | Estimated odds ratio [95%CI]            |                        |                         |
|                                       |              |              |               |      |                |                                                         |                         |                          |                                         |                        |                         |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0%<br>(week 26) | 55.8         | 73.3         | 79.5          | 14.6 | 53.3           | 10.41<br>[3.42; 31.69]*                                 | 27.83<br>[8.57; 90.40]* | 40.00<br>[11.84; 135.2]* | 0.80 [0.32; 1.96]                       | 2.13 [0.83; 5.46]      | 3.06 [1.13; 8.30]*      |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0%<br>(week 52) | 50.0         | 67.4         | 80.5          | 11.8 | 48.8           | 9.15<br>[2.67; 31.39]*                                  | 25.16<br>[7.12; 88.86]* | 41.11<br>[11.13; 151.8]* | 0.72 [0.29; 1.76]                       | 1.97 [0.79; 4.87]      | 3.21 [1.23; 8.41]*      |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide; n: number of subjects in FAS; Pbo: placebo; CI: confidence interval; cfb: change from baseline



## 安全性

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間の本試験では、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の投与は、プラセボと比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、リラグルチド 0.9 mg を含む他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった (Module 2.7.4 参照)。

### 2.7.3.2.1.6 4282 試験—デュラグルチドとの比較、国内試験

有効性及び安全性の結果の要約は、4282 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) Section 2 を参照のこと。

## 標題

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの経口糖尿病薬単剤との併用療法時の安全性及び有効性の検討 (デュラグルチド対照)

## 目的及び主なエンドポイント

主要目的は、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、TZD、 $\alpha$ -GI 又は SGLT-2 阻害薬) 併用下で、3 用量 (3、7 及び 14 mg) の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性をデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回皮下投与と比較検討することであった。副次的目的は、血糖コントロール及び体重に対する効果をデュラグルチド 0.75 mg と比較検討することであった。プライマリーエンドポイントは、治験薬への曝露期間における治験薬投与下で発現した有害事象の件数 (最大約 57 週間での評価) とした。検証的エンドポイントは設定していない。

## 試験デザイン及び試験方法

52 週間、無作為割り付け (2 : 2 : 2 : 1)、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国内試験。本試験では 3 用量の経口セマグルチドへの割り付けを盲検化した。HbA1c 及び体重の評価は、26 週及び 52 週の治療方針 estimand (主要 estimand) 及び仮想 estimand (副次的 estimand) に基づいた。

## 被験者

計 458 例を無作為に割り付けた (平均年齢 58 歳、HbA1c 8.3%、空腹時血糖値 9.2 mmol/L、BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) 26.2、体重 72.1 kg、糖尿病罹病期間 9.4 年)。スクリーニング時、すべての被験者が経口糖尿病薬単剤の投与を受けていた。経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群、14 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群において、治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 94.7%、93.2%、88.5% 及び 93.8% であり、試験を完了した被験者の割合は 97.7%、98.5%、97.7% 及び 96.9% であった。ベースラインの人口統計学的特性、被験者の内訳及び糖尿病前治療薬については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.2, 6.2.5, 6.2.7, 6.2.10 を参照のこと。



### 有効性の結果

経口糖尿病薬単剤で治療中の日本人2型糖尿病患者では、治療方針 estimand (表 2.7.3.2-11) 及び仮想 estimand (表 2.7.3.2-12) のいずれについても、26 週及び 52 週の HbA<sub>1c</sub> の低下量ならびに HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。経口セマグルチド 7 mg 群とデュラグルチド 0.75 mg 群では HbA<sub>1c</sub> の低下量に統計的な有意差は認められなかった。経口セマグルチド 3 mg 群では、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して HbA<sub>1c</sub> の低下量が統計的に有意に小さかった。

26 週及び 52 週の体重の減少量については、いずれの estimand についても、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。さらに、治療方針 estimand については、52 週の体重の減少量がデュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 3 mg 群で統計的に有意に大きかった。

HbA<sub>1c</sub> 及び体重における経口セマグルチドの効果は、26 週及び 52 週の血糖コントロール及び体重に関連する補足的セカンダリーエンドポイントの結果により支持された。

表 2.7.3.2-11 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4282 試験)

| Endpoint                           | Oral sema                                                   |               |                |                    | Dula                                |                         |                          |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=131                                               | 7 mg<br>n=132 | 14 mg<br>n=130 | 0.75<br>mg<br>n=65 | 3 mg vs<br>Dula 0.75 mg             | 7 mg vs<br>Dula 0.75 mg | 14 mg vs<br>Dula 0.75 mg |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |                    |                                     |                         |                          |
| Observed baseline                  | 8.2                                                         | 8.3           | 8.4            | 8.4                |                                     |                         |                          |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.1                                                        | -1.7          | -2.0           | -1.5               | 0.4 [0.1; 0.7] <sup>#</sup>         | -0.1 [-0.4; 0.1]        | -0.4 [-0.7; -0.2]*       |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.9                                                        | -1.4          | -1.7           | -1.4               | 0.5 [0.2; 0.8] <sup>#</sup>         | -0.1 [-0.3; 0.2]        | -0.3 [-0.6; -0.1]*       |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>              |               |                |                    |                                     |                         |                          |
| Observed baseline                  | 71.5                                                        | 72.7          | 72.6           | 71.2               |                                     |                         |                          |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.2                                                        | -1.0          | -2.2           | 0.3                | -0.5 [-1.3 ; 0.4]                   | -1.3 [-2.2; -0.5]*      | -2.5 [-3.3; -1.7]*       |
| Estimated cfb (week 52)            | 0.0                                                         | -0.9          | -1.6           | 1.0                | -0.9 [-1.9; -0.0]*                  | -1.9 [-2.8; -0.9]*      | -2.6 [-3.5; -1.6]*       |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects achieving target (%)</b> |               |                |                    | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |                         |                          |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 46.1                                                        | 75.0          | 82.0           | 70.3               | 0.26 [0.13; 0.54] <sup>#</sup>      | 1.33 [0.64; 2.77]       | 2.63 [1.20; 5.73]*       |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 34.1                                                        | 59.7          | 70.9           | 50.8               | 0.41 [0.21; 0.80] <sup>#</sup>      | 1.51 [0.78; 2.92]       | 3.07 [1.53; 6.16]*       |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide; #: statistically significant in favour of comparator. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

表 2.7.3.2-12 主な有効性の結果—仮想 estimand (4282 試験)

| Endpoint                           | Oral sema                                                       |               |                | Dula<br>0.75<br>mg<br>n=65 | Oral sema                                      |                         |                          |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                    | 3 mg<br>n=131                                                   | 7 mg<br>n=132 | 14 mg<br>n=130 |                            | 3 mg vs<br>Dula 0.75 mg                        | 7 mg vs<br>Dula 0.75 mg | 14 mg vs<br>Dula 0.75 mg |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        |                                                                 |               |                |                            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b> |                         |                          |
| Observed baseline                  | 8.2                                                             | 8.3           | 8.4            | 8.4                        |                                                |                         |                          |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.1                                                            | -1.7          | -2.0           | -1.6                       | 0.5 [0.3; 0.7] <sup>#</sup>                    | -0.1 [-0.3; 0.1]        | -0.4 [-0.6; -0.2]*       |
| Estimated cfb (week 52)            | -0.7                                                            | -1.4          | -1.8           | -1.3                       | 0.6 [0.3; 0.9] <sup>#</sup>                    | -0.1 [-0.4; 0.2]        | -0.5 [-0.8; -0.2]*       |
| <b>Body weight (kg)</b>            |                                                                 |               |                |                            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b> |                         |                          |
| Observed baseline                  | 71.5                                                            | 72.7          | 72.6           | 71.2                       |                                                |                         |                          |
| Estimated cfb (week 26)            | -0.1                                                            | -1.2          | -2.3           | 0.3                        | -0.4 [-1.2; 0.4]                               | -1.5 [-2.3; -0.6]*      | -2.6 [-3.5; -1.8]*       |
| Estimated cfb (week 52)            | 0.1                                                             | -1.0          | -1.9           | 1.1                        | -0.9 [-1.9; 0.1]                               | -2.1 [-3.1; -1.1]*      | -3.0 [-4.0; -2.0]*       |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |               |                |                            | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b>            |                         |                          |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 46.0                                                            | 75.8          | 84.2           | 72.6                       | 0.20 [0.09; 0.42] <sup>#</sup>                 | 1.27 [0.58; 2.78]       | 2.83 [1.22; 6.57]*       |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 52) | 39.2                                                            | 64.9          | 75.2           | 57.1                       | 0.34 [0.17; 0.68] <sup>#</sup>                 | 1.58 [0.80; 3.11]       | 3.82 [1.85; 7.92]*       |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide; #: statistically significant in favour of comparator. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

### 安全性の結果

経口糖尿病薬単剤で治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間の本試験では、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の投与は、デュラグルチド 0.75 mg と比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、経口セマグルチドにより最も高頻度に認められた有害事象は胃腸障害であった (Module 2.7.4 参照)。

## 2.7.3.2.2 外国人被験者を対象とした第 3a 相試験

### 2.7.3.2.2.1 4234 試験—腎機能障害を有する患者

有効性及び安全性の結果の要約は、4234 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 2 を参照のこと。

#### 標題

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、経口セマグルチドの有効性及び安全性の比較検討（プラセボ対照）

#### 目的

主要目的は、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て、メトホルミン、SU 又は SU+メトホルミン、あるいは Basal インスリン又は Basal インスリン+メトホルミン併用下で、経口セマグルチド 14 mg 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をプラセボと比較検討することであった。副次的目的は、体重に対する効果ならびに安全性及び忍容性を比較検討することであった。

#### 試験デザイン及び試験方法

26 週間、無作為割り付け（1 : 1）、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、並行群間試験。HbA1c 及び体重に関する検証的な評価は、26 週の治療方針 estimand に基づいた。HbA1c 及び体重に関する補足的な評価は 26 週の仮想 estimand に基づいた。

#### 被験者

計 324 例を無作為に割り付けた〔平均年齢 70 歳、HbA1c 8.0%、空腹時血糖値 9.1 mmol/L、BMI (kg/m<sup>2</sup>) 32.4、体重 90.8 kg、推算糸球体濾過量 (eGFR) 48 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、糖尿病罹病期間 14.0 年〕。スクリーニング時、被験者の 23.8%がメトホルミンの単独投与を受けており、40.7%が SU 又は SU+メトホルミン、35.5%がインスリン又はインスリン+メトホルミンの投与を受けていた。

経口セマグルチド 14 mg 群及びプラセボ群において、治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 81.6%及び 87.6%であり、試験を完了した被験者の割合はいずれも 96.9%であった。ベースラインの人口統計学的特性、被験者の内訳及び糖尿病前治療薬については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.4, 6.2.7, 6.2.10 を参照のこと。

#### 有効性の結果

メトホルミン、SU 又は SU+メトホルミン、あるいは Basal インスリン又は Basal インスリン+メトホルミンで治療中の中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では、治療方針 estimand（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む）で評価した場合、26 週の HbA1c 及び体重の低下について、プラセボに対する経口セマグルチド 14 mg の優越性が示された（表 2.7.3.2-13）。

26週に HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、治療方針 estimand で評価した場合、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。

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排除した場合（仮想 estimand）、26週の HbA<sub>1c</sub> 低下量及び体重減少量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-14）。仮想 estimand で評価した場合、26週に HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。

表 2.7.3.2-13 主な有効性の結果－治療方針 estimand（4234 試験）

| Endpoint                           | Oral sema 14 mg<br>n=163                                        | Placebo<br>n=161 | Oral sema 14 mg vs<br>Placebo       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |                  |                                     |
| Observed baseline                  | 8.0                                                             | 7.9              |                                     |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.0                                                            | -0.2             | -0.8 [-1.0; -0.6] <sup>S</sup>      |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |                  |                                     |
| Observed baseline (kg)             | 91.3                                                            | 90.4             |                                     |
| Estimated cfb (week 26)            | -3.4                                                            | -0.9             | -2.5 [-3.2; -1.8] <sup>S</sup>      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |                  | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 57.8                                                            | 22.6             | 5.50 [3.20; 9.44]*                  |

S: superiority according to the testing procedure; \*: statistically significant in favour of oral semaglutide. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

表 2.7.3.2-14 主な有効性の結果－仮想 estimand（4234 試験）

| Endpoint                           | Oral sema 14 mg<br>n=163                                        | Placebo<br>n=161 | Oral sema 14 mg vs<br>Placebo       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>        | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |                  |                                     |
| Observed baseline                  | 8.0                                                             | 7.9              |                                     |
| Estimated cfb (week 26)            | -1.1                                                            | -0.1             | -1.0 [-1.2; -0.8]*                  |
| <b>Body weight (kg)</b>            | <b>Estimated treatment difference [95% CI]</b>                  |                  |                                     |
| Observed baseline                  | 91.3                                                            | 90.4             |                                     |
| Estimated cfb (week 26)            | -3.7                                                            | -1.1             | -2.7 [-3.5; -1.9]*                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> target</b>     | <b>Observed proportion of subjects<br/>achieving target (%)</b> |                  | <b>Estimated odds ratio [95%CI]</b> |
| HbA <sub>1c</sub> < 7.0% (week 26) | 63.5                                                            | 21.3             | 8.56 [4.67; 15.70]*                 |

\*: statistically significant in favour of oral semaglutide. n: number of subjects in FAS; CI: confidence interval; cfb: change from baseline

HbA<sub>1c</sub> 及び体重における経口セマグルチドの効果は、26週間の血糖コントロール及び体重に関連する補足的セカンダリーエンドポイントの結果により支持された。

## 安全性の結果

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 週間の本試験では、経口セマグルチド 14 mg とメトホルミン、SU 又は SU+メトホルミンあるいは Basal インスリン又は Basal インスリン+メトホルミンとの併用療法は、プラセボと比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、経口セマグルチドにより最も高頻度に認められた有害事象は胃腸障害であった。

#### 2.7.3.2.2.2 4221 試験－心血管アウトカム試験

有効性及び安全性の結果の要約は、4221 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 2 を参照のこと。

##### 標題

2 型糖尿病患者を対象とした経口セマグルチドの心血管に対する安全性の検討

##### 目的

主要目的は、心血管イベントのリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、プラセボと比較して、経口セマグルチドの投与による心血管リスクの許容範囲を超える増加がみられない（プラセボと比較してリスクが 80%以上増加しない）ことを検証することであった。副次的目的は、経口セマグルチドの有効性及び安全性をプラセボと比較検討することであった。

##### 試験デザイン及び試験方法

心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした、標準治療に追加した経口セマグルチドの投与による心血管に対する安全性をプラセボと比較する無作為割り付け（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、心血管アウトカム試験。試験期間は event-driven であり、イベント判定委員会で確定された主要な心血管イベント（MACE）の最初の発現が少なくとも 122 件報告されるまで試験を継続することとした。血糖値の違いによる試験結果に対する交絡の影響を最小限に抑えるため、DPP4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬を除く糖尿病薬の投与を推奨し（非盲検）、血糖値が両群で同程度となり、被験者が臨床的に適切な HbA1c 目標値を達成できるようにした。また、用量の減量、用量漸増期間の延長及び投与中断を可とした。試験期間中、血糖コントロール、合併症、併発疾患及び心血管リスク因子の管理のため、すべての被験者に標準治療を行った。治験責任医師は試験中の被験者の管理に対して責任を負い、治験責任医師の判断で、各国の慣習及び規則に従い併用薬剤を使用した。

##### 被験者

計 3183 例を無作為に割り付けた〔平均年齢 66 歳、HbA1c 8.2%、体重 90.9 kg、BMI (kg/m<sup>2</sup>) 32.3、糖尿病罹病期間 14.9 年〕。経口セマグルチド 14 mg 群及びプラセボ群において、治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 84.7%及び 90.1%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 99.7%及び 99.6%であった。ベースラインの人口統計学的特性、被験者の内訳及び糖尿病前治療薬については、Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.2, 6.2.5, 6.2.8, 6.2.10 を参照のこと。

##### 有効性の結果

プライマリーエンドポイントであるイベント判定委員会により確定された MACE が最初に発現するまでの時間について、プラセボに対する経口セマグルチドの非劣性が検証された〔ハザード比：0.79

(95%信頼区間：0.57; 1.11)〕〔4221 試験の治験総括報告書 (Module 5.3.5.1) Section 11.1.1.3〕。95%信頼区間の上限が 1.0 を上回ったことから、プラセボに対する経口セマグルチドの優越性は示されなかった。HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量は記述統計量のみを算出した。心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者では、標準治療に経口セマグルチドを追加投与することにより、ベースラインから投与終了までに HbA1c 及び体重が低下した (表 2.7.3.2-15)。HbA1c の平均は、両群とも最初の 14 週間に低下し、その後は比較的一定であった。経口セマグルチド 14 mg 群において、ベースラインから投与終了までの HbA1c の変化量 (平均) は約-1.0%であり、体重の変化量 (平均) は-4.2 kg であった。

表 2.7.3.2-15 HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 (4221 試験)

|                                 | Oral sema<br>n=1591 | Placebo<br>n=1592 |
|---------------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>     |                     |                   |
| Observed baseline               | 8.2                 | 8.2               |
| Observed cfb (end-of-treatment) | -1.0                | -0.3              |
| <b>Body weight (kg)</b>         |                     |                   |
| Observed baseline               | 91.0                | 90.8              |
| Observed cfb (end-of-treatment) | -4.2                | -0.8              |

n: number of subjects in FAS; cfb: change from baseline

## 安全性

標準治療を実施中の心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした心血管アウトカム試験では、経口セマグルチドの投与はプラセボと比較して安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。



### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての有効性の結果（サブグループ解析を含む）の評価は、日本人2型糖尿病患者が参加した第3a相試験〔4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験（国際共同治験）、4281試験及び4282試験（国内試験）〕に基づき、試験ごとに記載する。以下に提示する試験対象集団及び有効性の解析はFASに基づく。

#### 2.7.3.3.1 各 estimand における有効性結果の提示

[2.7.3.1.4.2](#)に記載したとおり、各有効性エンドポイントについて2つの estimand を用いて経口セマグルチドの治療効果を評価した。各試験の主要 estimand は、4233試験、4222試験、4224試験及び4280試験（国際共同治験）ならびに4282試験（国内試験）では治療方針 estimand、4281試験（国内試験）では仮想 estimand とした。国際共同治験では、治療方針 estimand について、検証的エンドポイントである HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量の解析においてのみ多重性の調整を行った。検証的検定の結果の要約を [2.7.3.3.2](#)に記載する。

本臨床概要では、HbA1c 及び体重のベースラインからの変化量の結果及び HbA1c の目標値の達成に関する結果については、治療方針 estimand と仮想 estimand の両方を同様に記載する。補足的セカンダリーエンドポイントの結果は、治療方針 estimand については検証的検定の評価時点（26週）での統計解析の結論に重点を置いて記載し、レスキュー治療及び治験薬投与の早期中止による交絡の影響を排除した場合の効果を定量化するため、仮想 estimand の結果をより詳細に示す。

[2.7.3.3.4](#)に HbA1c 及び糖代謝に関連するその他の補足的セカンダリーエンドポイントを指標とする血糖に関する有効性の結果を記載する。[2.7.3.3.5](#)に体重に関連する有効性の結果を記載する。

#### 2.7.3.3.2 検証的検定に基づく有効性結果の要約

##### 2.7.3.3.2.1 HbA1c

国際共同治験では、HbA1c のベースラインから26週までの変化量がプライマリーエンドポイントであり、検証的な結論は治療方針 estimand に基づく。

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）に対する非劣性が示され、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、リラグルチド1.8 mg との比較において、経口セマグルチド14 mg のリラグルチド1.8 mg に対する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。4222試験では、経口セマグルチド3 mg のシタグリブチン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（[表 2.7.3.3-1](#)）。

国内試験では、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量は、検証的ではないプライマリーエンドポイント（4281 試験）又はセカンダリーエンドポイント（4282 試験）とした（[2.7.3.2.1.5](#) 及び [2.7.3.2.1.6](#)）。

表 2.7.3.3-1 HbA1c（%）のベースラインからの変化量の検証的解析—治療方針 estimand—国際共同試験

| HbA <sub>1c</sub> (%-point)   | Estimate [95% CI]  | p-value | alpha | Hypothesis      | Conclusion    |
|-------------------------------|--------------------|---------|-------|-----------------|---------------|
| <b>Trial 4233 - week 26</b>   |                    |         |       |                 |               |
| Oral sema 14 mg - Placebo     | -1.1 [-1.3 ; -0.9] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Placebo      | -0.9 [-1.1 ; -0.6] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 3 mg - Placebo      | -0.6 [-0.8 ; -0.4] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| <b>Trial 4222 - week 26</b>   |                    |         |       |                 |               |
| Oral sema 14 mg - Sita 100 mg | -0.5 [-0.6 ; -0.4] | <0.0001 |       | Non-inferiority | Confirmed     |
| Oral sema 14 mg - Sita 100 mg | -0.5 [-0.6 ; -0.4] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Sita 100 mg  | -0.2 [-0.4 ; -0.1] | <0.0001 |       | Non-inferiority | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Sita 100 mg  | -0.3 [-0.4 ; -0.1] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 3 mg - Sita 100 mg  | 0.2 [ 0.1 ; 0.3]   | 0.0856  | 0.05  | Non-inferiority | Not confirmed |
| Oral sema 3 mg - Sita 100 mg  | 0.2 [ 0.0 ; 0.3]   | 0.0080  |       | Superiority     | Not tested    |
| <b>Trial 4224 - week 26</b>   |                    |         |       |                 |               |
| Oral sema 14 mg - Placebo     | -1.1 [-1.2 ; -0.9] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg | -0.1 [-0.3 ; 0.0]  | <0.0001 |       | Non-inferiority | Confirmed     |
| Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg | -0.1 [-0.3 ; 0.0]  | 0.0645  | 0.05  | Superiority     | Not confirmed |
| <b>Trial 4280 - week 26</b>   |                    |         |       |                 |               |
| Oral sema 14 mg - Placebo     | -1.2 [-1.4 ; -1.0] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Placebo      | -0.9 [-1.1 ; -0.7] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |
| Oral sema 3 mg - Placebo      | -0.5 [-0.7 ; -0.3] | <0.0001 |       | Superiority     | Confirmed     |

'alpha': local significance level according to the testing strategy for hypotheses that are not confirmed; CI: confidence interval; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0 (superiority) or for test of no difference from the non-inferiority margin (non-inferiority);

### 2.7.3.3.2.2 体重

国際共同試験では、体重のベースラインから 26 週までの変化量を検証的セカンダリーエンドポイントとし、検証的な結論は治療方針 estimand に基づく。

4 つの国際共同試験では、体重のベースラインから 26 週までの低下において、対照薬に対する経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の優越性が示された。ただし、4233 試験では、プラセボに対する経口セマグルチド 3 及び 7 mg の優越性は検証されなかった。また、4222 試験では、経口セマグルチド 3 mg のシタグリブチン 100 mg に対する優越性検定は行われなかった（表 2.7.3.3-2）。

国内試験では、体重のベースラインから 26 週までの変化量は、検証的ではないセカンダリーエンドポイントとした（[2.7.3.2.1.5](#) 及び [2.7.3.2.1.6](#)）。



表 2.7.3.3-2 体重 (kg) のベースラインからの変化量の検証的解析—治療方針 estimand—国際共同治験

| Endpoint                      | Estimate [95% CI]  | p-value | alpha | Hypothesis  | Conclusion    |
|-------------------------------|--------------------|---------|-------|-------------|---------------|
| <b>Trial 4233 - week 26</b>   |                    |         |       |             |               |
| Oral sema 14 mg - Placebo     | -2.3 [-3.1 ; -1.5] | <0.0001 |       | Superiority | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Placebo      | -0.9 [-1.9 ; 0.1]  | 0.0866  | 0.025 | Superiority | Not confirmed |
| Oral sema 3 mg - Placebo      | -0.1 [-0.9 ; 0.8]  | 0.8692  | 0.025 | Superiority | Not confirmed |
| <b>Trial 4222 - week 26</b>   |                    |         |       |             |               |
| Oral sema 14 mg - Sita 100 mg | -2.5 [-3.0 ; -2.0] | <0.0001 |       | Superiority | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Sita 100 mg  | -1.6 [-2.0 ; -1.1] | <0.0001 |       | Superiority | Confirmed     |
| Oral sema 3 mg - Sita 100 mg  | -0.6 [-1.1 ; -0.1] | 0.0185  |       | Superiority | Not tested    |
| <b>Trial 4224 - week 26</b>   |                    |         |       |             |               |
| Oral sema 14 mg - Placebo     | -3.8 [-4.7 ; -3.0] | <0.0001 |       | Superiority | Confirmed     |
| Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg | -1.2 [-1.9 ; -0.6] | 0.0003  |       | Superiority | Confirmed     |
| <b>Trial 4280 - week 26</b>   |                    |         |       |             |               |
| Oral sema 14 mg - Placebo     | -3.3 [-4.2 ; -2.3] | <0.0001 |       | Superiority | Confirmed     |
| Oral sema 7 mg - Placebo      | -2.0 [-3.0 ; -1.0] | 0.0001  |       | Superiority | Confirmed     |
| Oral sema 3 mg - Placebo      | -0.9 [-1.8 ; -0.0] | 0.0392  |       | Superiority | Confirmed     |

'alpha': local significance level according to the testing strategy for hypotheses that are not confirmed; CI: confidence interval; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0 (superiority)

### 2.7.3.3.2.3 欠測データ及び感度分析—HbA1c 及び体重

検証的エンドポイントについては、統計解析の解釈に対する影響と共に欠測データの傾向を明らかにするため、事前に規定した感度分析を用いて統計的に、かつ視覚的に欠測データの影響を評価した。

治療方針 estimand については、すべての国際共同治験及び国内試験において、いずれの投与群でも、26 週の HbA1c 及び体重に関する欠測データは、解析に寄与した被験者数に対して少なく（想定通り 10%未満。[2.7.3.1.6.5.1](#) 参照）、欠測データの量に特段の傾向はみられなかった（表 2.7.3.3-3）。事前に規定した感度分析を用いた欠測データの影響の評価により、検証的検定の主解析に基づく結論が裏付けられた（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-3 欠測データ－HbA1c 及び体重－治療方針 estimand

|                                        | Global trials   |                 |                 |                 | Japanese trials |                 |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                        | 4233<br>(wk 26) | 4222<br>(wk 26) | 4224<br>(wk 26) | 4280<br>(wk 26) | 4281<br>(wk 26) | 4282<br>(wk 26) |
| Missing data for HbA <sub>1c</sub> (%) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Oral sema 3 mg                         | 4.6             | 6.7             |                 | 4.3             | 6.1             | 2.3             |
| Oral sema 7 mg                         | 8.6             | 5.8             |                 | 4.4             | 0.0             | 3.0             |
| Oral sema 14 mg                        | 8.6             | 6.2             | 2.5             | 4.4             | 2.1             | 1.5             |
| Placebo                                | 5.6             |                 | 5.6             | 4.3             | 0.0             |                 |
| Active comparator                      |                 | 4.5             | 4.2             |                 | 6.3             | 1.5             |
| Missing data for body weight (%)       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Oral sema 3 mg                         | 4.0             | 6.0             |                 | 3.8             | 6.1             | 2.3             |
| Oral sema 7 mg                         | 8.6             | 5.4             |                 | 4.4             | 0.0             | 3.0             |
| Oral sema 14 mg                        | 8.6             | 5.6             | 2.5             | 4.4             | 2.1             | 1.5             |
| Placebo                                | 5.6             |                 | 5.6             | 3.8             | 0.0             |                 |
| Active comparator                      |                 | 4.3             | 4.6             |                 | 6.3             | 1.5             |

Data from the in-trial observation period at week 26. %: number of subjects without an observation at the visit relative to number of subjects contributing to the analysis. wk: week.

仮想 estimand については (2.7.3.1.6.5.1 参照)、治験薬投与の早期中止又はレスキュー治療の開始後に収集したすべてのデータを欠測値としたため、欠測データの割合は治療方針 estimand と比較して高かった (表 2.7.3.3-4)。欠測データの量に特段の傾向はみられなかった。事前に規定した感度分析を用いた欠測データの影響の評価により、主解析に基づく結論が裏付けられた (詳細は各試験の治験総括報告書参照。表 2.7.3.3-5)。

表 2.7.3.3-4 欠測データ－HbA<sub>1c</sub> 及び体重－仮想 estimand

|                                        | Global trials   |                 |                 |                 | Japanese trials |                 |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                        | 4233<br>(wk 26) | 4222<br>(wk 26) | 4224<br>(wk 26) | 4280<br>(wk 26) | 4281<br>(wk 26) | 4282<br>(wk 26) |
| Missing data for HbA <sub>1c</sub> (%) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Oral sema 3 mg                         | 14.9            | 16.1            |                 | 12.0            | 12.2            | 3.8             |
| Oral sema 7 mg                         | 16.6            | 12.0            |                 | 13.7            | 8.2             | 6.1             |
| Oral sema 14 mg                        | 16.0            | 14.4            | 16.5            | 19.3            | 8.3             | 7.7             |
| Placebo                                | 25.3            |                 | 21.1            | 12.5            | 16.3            |                 |
| Active comparator                      |                 | 10.3            | 13.7            |                 | 6.3             | 4.6             |
| Missing data for body weight (%)       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| Oral sema 3 mg                         | 14.3            | 15.5            |                 | 11.4            | 12.2            | 3.8             |
| Oral sema 7 mg                         | 14.3            | 11.6            |                 | 13.7            | 8.2             | 6.1             |
| Oral sema 14 mg                        | 14.9            | 13.8            | 16.5            | 19.3            | 8.3             | 7.7             |
| Placebo                                | 24.7            |                 | 21.1            | 12.0            | 16.3            |                 |
| Active comparator                      |                 | 10.1            | 14.1            |                 | 6.3             | 4.6             |

Data from the on-treatment without rescue medication period at week 26; %: number of subjects without an observation at the visit relative to number of subjects contributing to the analysis. wk: week

欠測データ及び感度分析に関する詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5 欠測データ及び感度分析－HbA<sub>1c</sub> 及び体重－各試験の治験総括報告書への参照先

| Trial      | Missing data patterns and sensitivity analyses |                                          |
|------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
|            | HbA <sub>1c</sub>                              | Body weight                              |
| <b>P1</b>  | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Section 11.3.2         | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Section 11.4.2   |
| <b>P3</b>  | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 11.3.1.4       | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 11.4.1.3 |
| <b>P4</b>  | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Section 11.3.2         | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Section 11.4.2   |
| <b>P8</b>  | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Section 11.3.2         | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Section 11.4.2   |
| <b>P9</b>  | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Section 11.3.2.3       | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Section 11.4.2.3 |
| <b>P10</b> | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Section 11.3.2.1       | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Section 11.4.3   |

### 2.7.3.3.3 試験対象集団

国際共同治験及び国内試験における被験者の内訳及び人口統計学的特性の概要を以下の項に記載する。

#### 2.7.3.3.1 被験者の内訳

国際共同治験及び国内試験では、いずれの投与群でも試験を完了した被験者の割合は高く（94.3～97.8%。国内試験で最も高い）（[表 2.7.3.3-6](#)）、試験が適切に実施されたことが示され、試験結果の安定性を支持するものであった。

いずれの試験でも、治験薬の投与を完了した被験者の割合は高かった（84.0～95.1%）。特に、4222試験では、投与期間が78週間であったにもかかわらず、被験者の84.0%が治験薬の投与を完了した。

治験薬の投与を完了した被験者の割合は、経口セマグルチド14 mgと比較して3及び7 mgで高い傾向がみられた。この差は経口セマグルチド14 mgで胃腸障害の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かったことによるものであった。

表 2.7.3.3-6 被験者の内訳－国際共同治験及び国内試験

|                                                    | Global trials                                        |                                                              |                                                        |                                                      | Japanese trials                                                  |                                                               |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Trial (duration)                                   | 4233 (26 weeks)                                      | 4222 (78 weeks)                                              | 4224 (52 weeks)                                        | 4280 (52 weeks)                                      | 4281 (52 weeks)                                                  | 4282 (52 weeks)                                               |
|                                                    | <b>Total</b><br>Oral sema<br>3 mg/7 mg/14 mg/<br>Pbo | <b>Total</b><br>Oral sema<br>3 mg/7 mg/14 mg/<br>Sita 100 mg | <b>Total</b><br>Oral sema<br>14 mg/Lira 1.8 mg/<br>Pbo | <b>Total</b><br>Oral sema<br>3 mg/7 mg/14 mg/<br>Pbo | <b>Total</b><br>Oral sema<br>3 mg/7 mg/14 mg/Lira 0.9 mg/<br>Pbo | <b>Total</b><br>Oral sema<br>3 mg/7 mg/14 mg/<br>Dula 0.75 mg |
| <b>Randomised (N)</b>                              | <b>703</b><br>175/ 175/ 175/ 178                     | <b>1864</b><br>466/ 466/ 465/ 467                            | <b>711</b><br>285/ 284/ 142                            | <b>731</b><br>184/ 182/ 181/ 184                     | <b>243</b><br>49/ 49/ 48/ 48/ 49                                 | <b>458</b><br>131/ 132/ 130/ 65                               |
| <b>FAS (N)</b>                                     | <b>703</b><br>175/ 175/ 175/ 178                     | <b>1863</b><br>466/ 465/ 465/ 467                            | <b>711</b><br>285/ 284/ 142                            | <b>731</b><br>184/ 182/ 181/ 184                     | <b>243</b><br>49/ 49/ 48/ 48/ 49                                 | <b>458</b><br>131/ 132/ 130/ 65                               |
| <b>Completed treatment (%)<sup>a</sup></b>         | <b>89.6</b><br>93.1/ 89.7/ 86.3/<br>89.3             | <b>84.0</b><br>83.3/ 85.0/ 80.9/<br>86.9                     | <b>86.4</b><br>84.6/ 87.3/ 88.0                        | <b>84.0</b><br>87.0/ 81.3/ 79.6/<br>88.0             | <b>95.1</b><br>91.8/98.0/93.8/ 91.7/ 100                         | <b>92.4</b><br>94.7/ 93.2/ 88.5/ 93.8                         |
| <b>Completed treatment without rescue med. (%)</b> | <b>83.6</b><br>86.9/ 87.4/ 85.1/<br>75.3             | <b>62.3</b><br>52.1/ 64.6/ 72.0/<br>60.6                     | <b>75.5</b><br>78.2/ 81.3/ 58.5                        | <b>60.2</b><br>59.8/ 63.2/ 63.5/<br>54.3             | <b>81.5</b><br>77.6/ 87.8/ 85.4/ 87.5/ 69.4                      | <b>84.7</b><br>78.6/ 87.1/ 87.7/ 86.2                         |
| <b>Completed treatment with rescue med. (%)</b>    | <b>6.0</b><br>6.3/ 2.3/ 1.1/ 14.0                    | <b>21.7</b><br>31.1/ 20.4/ 8.8/<br>26.3                      | <b>10.8</b><br>6.3/ 6.0/ 29.6                          | <b>23.8</b><br>27.2/ 18.1/ 16.0/<br>33.7             | <b>13.6</b><br>14.3/ 10.2/ 8.3/ 4.2/ 30.6                        | <b>7.6</b><br>16.0/ 6.1/ 0.8/ 7.7                             |
| <b>Premature trial product discontinuation (%)</b> | <b>10.4</b><br>6.9/ 10.3/ 13.7/<br>10.7              | <b>16.0</b><br>16.7/ 15.0/ 19.1/<br>13.1                     | <b>13.6</b><br>15.4/ 12.7/ 12.0                        | <b>16.0</b><br>13.0/ 18.7/ 20.4/<br>12.0             | <b>4.9</b><br>8.2/ 2.0/ 6.3/ 8.3/ 0.0                            | <b>7.6</b><br>5.3/ 6.8/ 11.5/ 6.2                             |
| <b>-due to AE(s)<sup>b</sup> (%)</b>               | <b>4.0</b><br>2.3/ 4.0/ 7.4/ 2.2                     | <b>7.1</b><br>5.6/ 6.0/ 11.6/ 5.4                            | <b>9.3</b><br>11.6/ 9.5/ 4.2                           | <b>8.2</b><br>7.1/ 8.8/ 14.4/ 2.7                    | <b>1.6</b><br>2.0/ 2.0/ 4.2/ 0.0/ 0.0                            | <b>5.0</b><br>3.8/ 6.1/ 6.2/ 3.1                              |
| <b>Completed trial (%)<sup>c</sup></b>             | <b>94.3</b><br>96.6/ 92.0/ 93.1/<br>95.5             | <b>94.3</b><br>92.9/ 93.6/ 94.2/<br>96.6                     | <b>96.3</b><br>97.2/ 96.5/ 94.4                        | <b>95.3</b><br>94.6/ 95.1/ 96.7/<br>95.1             | <b>97.5</b><br>93.9/ 100/ 97.9/ 95.8/ 100                        | <b>97.8</b><br>97.7/ 98.5/ 97.7/ 96.9                         |
| <b>Withdrawal from trial (%)</b>                   | <b>5.7</b><br>3.4/ 8.0/ 6.9/ 4.5                     | <b>5.7</b><br>7.1/ 6.4/ 5.8/ 3.4                             | <b>3.7</b><br>2.8/ 3.5/ 5.6                            | <b>4.7</b><br>5.4/ 4.9/ 3.3/ 4.9                     | <b>2.5</b><br>6.1/ 0.0/ 2.1/ 4.2/ 0.0                            | <b>2.2</b><br>2.3/ 1.5/ 2.3/ 3.1                              |

**a.** subject completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; **b.** only subjects exposed to trial product; **c.** subjects who attended the final scheduled visit; Pbo: placebo; med: medication. Differences between N for Randomised and FAS are described in Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 10.1.1.

#### 2.7.3.3.2 ベースラインの被験者背景

国際共同治験及び国内試験では、試験対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、日本国内の実臨床において想定される経口セマグルチドの治療対象集団を代表するものであり、投与群間で概ね同様であった（表 2.7.3.3-7）。

いずれの試験でも女性より男性の比率が高かったが、試験ごとにみると、男女の分布は投与群間で同様であった。平均年齢は試験全体で同様であり、55～61 歳であった。平均体重は国際共同治験では 85.9～94.0 kg であり、国内試験では 71.1～72.1 kg であった。

国際共同治験では、いずれの試験でも被験者の大部分が白人であり（51～75%）、アジア人は 13～36%であった。民族については、国際共同治験ではヒスパニック系又はラテン系が被験者の 6～26%を占めた（表 2.7.3.3-7）。国際共同治験に参加した日本人被験者は、4233 試験で 116 例、4222 試験で 207 例、4224 試験で 75 例、4280 試験で 194 例であった（Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1）。

2 型糖尿病患者の治療カスケード全体にわたるよう試験対象患者を選択したため、国際共同治験及び国内試験の試験対象集団は、初期の 2 型糖尿病（4233 試験における平均糖尿病罹病期間：3.5 年）から長期にわたる 2 型糖尿病（インスリン治療の有無は問わない）（4280 試験における平均糖尿病罹病期間：15 年）まで様々であった。ベースラインの平均 HbA1c は 8.0～8.3%であった。いずれの試験にも軽度の腎機能障害を有する被験者（各試験 22.2～39.0%）及び上部消化管疾患を有する被験者（各試験 14.8～24.6%）を組み入れた（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性及びベースライン特性－国際共同治験及び国内試験

|                                                                    | Global trials           |                         |                         |                         | Japanese trials         |                         |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                    | 4233                    | 4222                    | 4224                    | 4280                    | 4281                    | 4282                    |
| Age (years, mean)<br>(min-max)                                     | 55<br>(22–84)           | 58<br>(18–84)           | 56<br>(27–83)           | 61<br>(22–85)           | 59<br>(31–79)           | 58<br>(26–83)           |
| Diabetes duration (years, mean)<br>(min-max)                       | 3.5<br>(0.1–29.9)       | 8.6<br>(0.3–40.5)       | 7.6<br>(0.3–41.1)       | 15.0<br>(0.4–45.4)      | 7.6<br>(0.2–31.3)       | 9.4<br>(0.2–35.2)       |
| HbA <sub>1c</sub> (% , mean)<br>(min-max)                          | 8.0<br>(6.4–10.0)       | 8.3<br>(5.4–12.0)       | 8.0<br>(5.5–10.5)       | 8.2<br>(6.2–11.4)       | 8.2<br>(6.5–11.1)       | 8.3<br>(6.7–11.0)       |
| Body weight (kg, mean)<br>(min-max)                                | 88.1<br>(41.2–210.9)    | 91.2<br>(42.0–188.0)    | 94.0<br>(50.6–177.9)    | 85.9<br>(43.4–175.9)    | 71.1<br>(40.2–129.2)    | 72.1<br>(37.6–160.1)    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> , mean)<br>(min-max)                        | 31.8<br>(18.0–63.1)     | 32.5<br>(16.1–67.9)     | 33.0<br>(20.3–58.8)     | 31.0<br>(17.6–56.2)     | 25.9<br>(17.7–46.8)     | 26.2<br>(16.3–62.5)     |
| Sex (% , women/ men)                                               | 49.2/ 50.8              | 47.2/ 52.8              | 48.0/ 52.0              | 46.0/ 54.0              | 21.4/ 78.6              | 25.5/ 74.5              |
| Race (% , White/ Black or African American/ Asian)                 | 75.1/ 5.3/ 17.2         | 71.1/ 8.6/ 13.2         | 73.0/ 4.1/ 13.2         | 51.4/ 6.7/ 36.0         | 0.0/ 0.0/ 100           | 0.0/ 0.0/ 100           |
| Ethnicity (% , Hisp or Latino/ not Hisp or Latino)                 | 25.6/ 70.0              | 17.2/ 80.8              | 5.6/ 94.4               | 13.3/ 81.4              | 0.0/ 100                | 0.0/ 100                |
| Upper GI disease (% , yes/no)                                      | 16.4/ 83.6              | 20.7/ 79.2              | 17.3/ 82.3              | 24.6/ 75.0              | 14.8/ 85.2              | 21.6/ 76.2              |
| Renal function (% , normal/mild RI/ moderate RI/severe RI or ESRD) | 73.7/ 25.5/<br>0.9/ 0.0 | 70.5/ 28.3/<br>1.0/ 0.1 | 70.2/ 29.1/<br>0.6/ 0.1 | 59.1/ 39.0/<br>1.9/ 0.0 | 77.0/ 22.2/<br>0.8/ 0.0 | 72.5/ 26.6/<br>0.9/ 0.0 |

Baseline: defined as the latest assessment at or prior to the randomisation visit. Some categories are omitted from this overview table; thus, proportions may not add up to 100%. Normal renal function: eGFR  $\geq 90$ ; mild RI: eGFR  $\geq 60$  to  $< 90$ ; moderate RI: eGFR  $\geq 30$  to  $< 60$ ; severe RI: eGFR  $\geq 15$  to  $< 30$ ; ESRD: eGFR  $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. eGFR was estimated using the CKD-EPI formula. Upper GI disease comprises gastroesophageal reflux, gastritis and gastric ulcer. Hisp.: Hispanic; GI: gastrointestinal; eGFR: estimated glomerular filtration rate; RI: renal impairment; ESRD: end-stage renal disease

### 国際共同治験及び国内試験における治験薬投与開始前の治療

各試験における治験薬投与開始前の治療の概要を（表 2.7.3.3-8）に示す。糖尿病薬なしからインスリン治療まで様々であり、初期から後期の 2 型糖尿病に適用される治療を反映していた。

表 2.7.3.3-8 治験薬投与開始前の治療－国際共同治験及び国内試験

|                            | Global trials |             |            |            | Japanese trials |            |
|----------------------------|---------------|-------------|------------|------------|-----------------|------------|
|                            | 4233          | 4222        | 4224       | 4280       | 4281            | 4282       |
| <b>FAS</b>                 | <b>703</b>    | <b>1863</b> | <b>711</b> | <b>731</b> | <b>243</b>      | <b>458</b> |
| No background treatment, % | 100           |             |            |            | 100             |            |
| Metformin only, %          |               | 52.9        | 74.3       |            |                 |            |
| SU ± metformin, %          |               | 47.1        |            |            |                 | 32.1       |
| SGLT2i ± metformin, %      |               |             | 25.7       |            |                 | 17.0       |
| Insulin ± OADs, %          |               |             |            | 100        |                 |            |
| TZD, %                     |               |             |            |            |                 | 17.2       |
| α-GI, %                    |               |             |            |            |                 | 16.8       |
| Glinide, %                 |               |             |            |            |                 | 16.8       |

The start and stop dates of the anti-diabetic medication were before and after the date of the screening visit, respectively. Combination of basal-bolus or premix insulin with metformin was not allowed for Japanese subjects in trial 4280. In trial 4281, for subjects treated with OAD monotherapy at screening, pre-trial OAD was discontinued at screening and washed-out for 8 weeks prior to randomisation, and initiation of anti-diabetic medication between the day of screening and the day of randomisation was not allowed. Insulin: basal insulin, basal bolus or premix. FAS: number of subjects in full analysis set, %: proportion of subjects.

4280 試験では、ベースライン時にすべての被験者がインスリンを使用していた。スクリーニング時には Basal インスリンが最も多く使用され（被験者の 41.9%）、次いで Basal-Bolus 療法（38.9%）及び混合型インスリン（17.6%）がみられた。Bolus インスリンのみ、あるいは Basal インスリン又は Bolus インスリンと混合型インスリンを使用していた被験者は 1%未満であった。インスリンの各カテゴリー内では、被験者の割合は投与群間で同様であった〔4280 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 10.2.2.2〕。

### 2.7.3.3.4 血糖コントロール

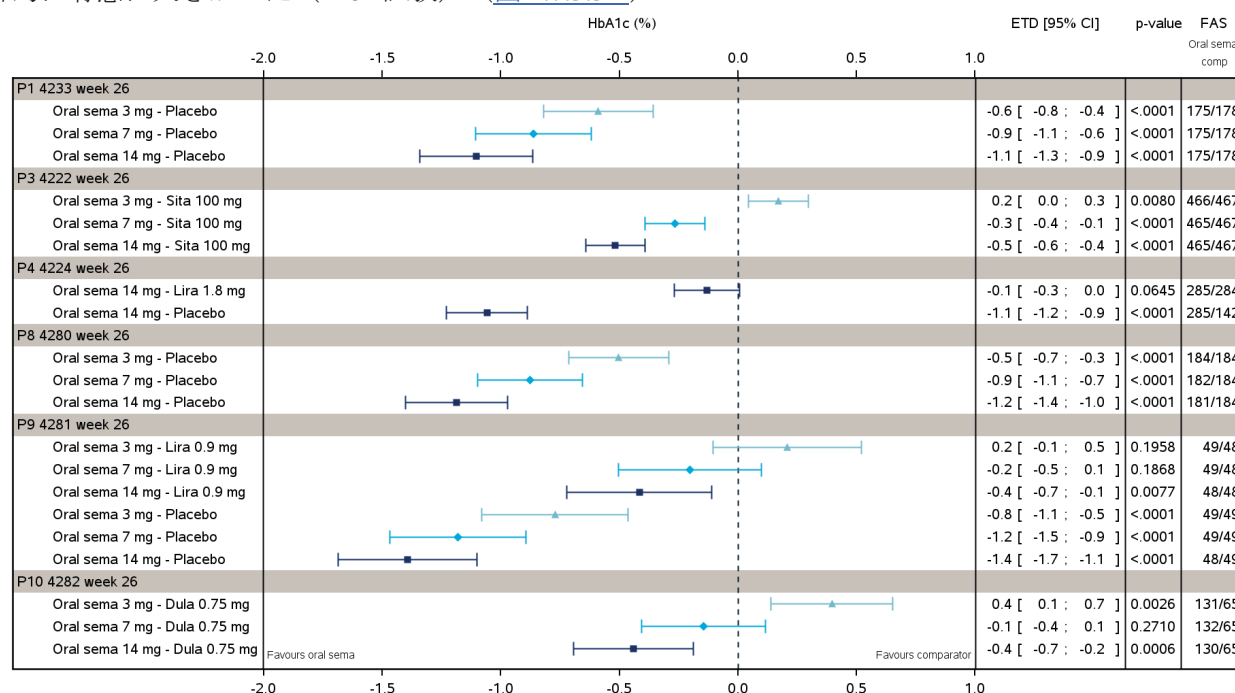
#### 2.7.3.3.4.1 HbA1c のベースラインからの変化量－治療方針 estimand

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）に対する非劣性が示され、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、リラグルチド 1.8 mg との比較において、経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する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、表 2.7.3.3-1)。当該試験では、HbA1c のベースラインからの変化量は、シタグリプチン 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 (図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-1)。

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) (図 2.7.3.3-1)

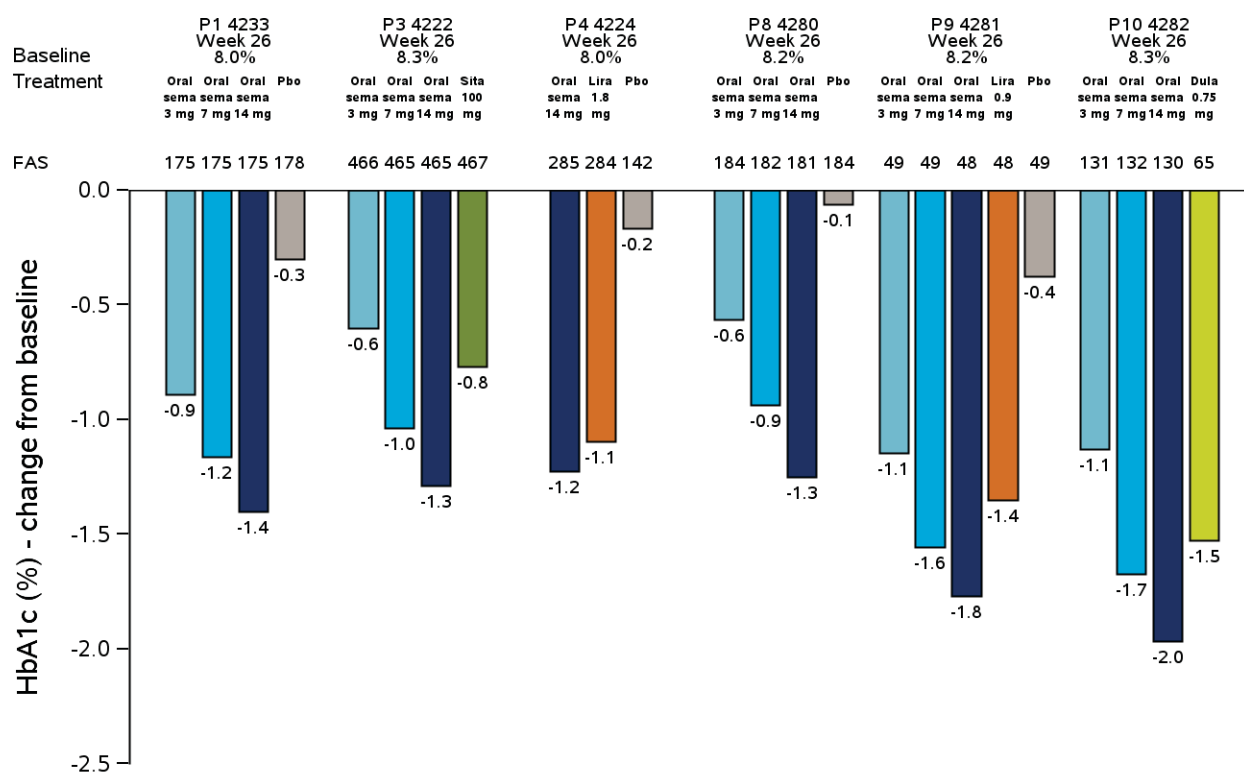


Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was 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 2.7.3.3-1 HbA1c (%) のベースラインからの変化量—forest plot—治療方針 estimand

国際共同試験及び国内試験における 26 週の HbA1c の低下量 (推定値) は、経口セマグルチド 3 mg で 0.6~1.1%、7 mg で 0.9~1.7%、14 mg で 1.2~2.0%であった (図 2.7.3.3-2)。経口セマグルチドのいずれの用量でも、HbA1c 低下量は国内試験で最も大きかった。

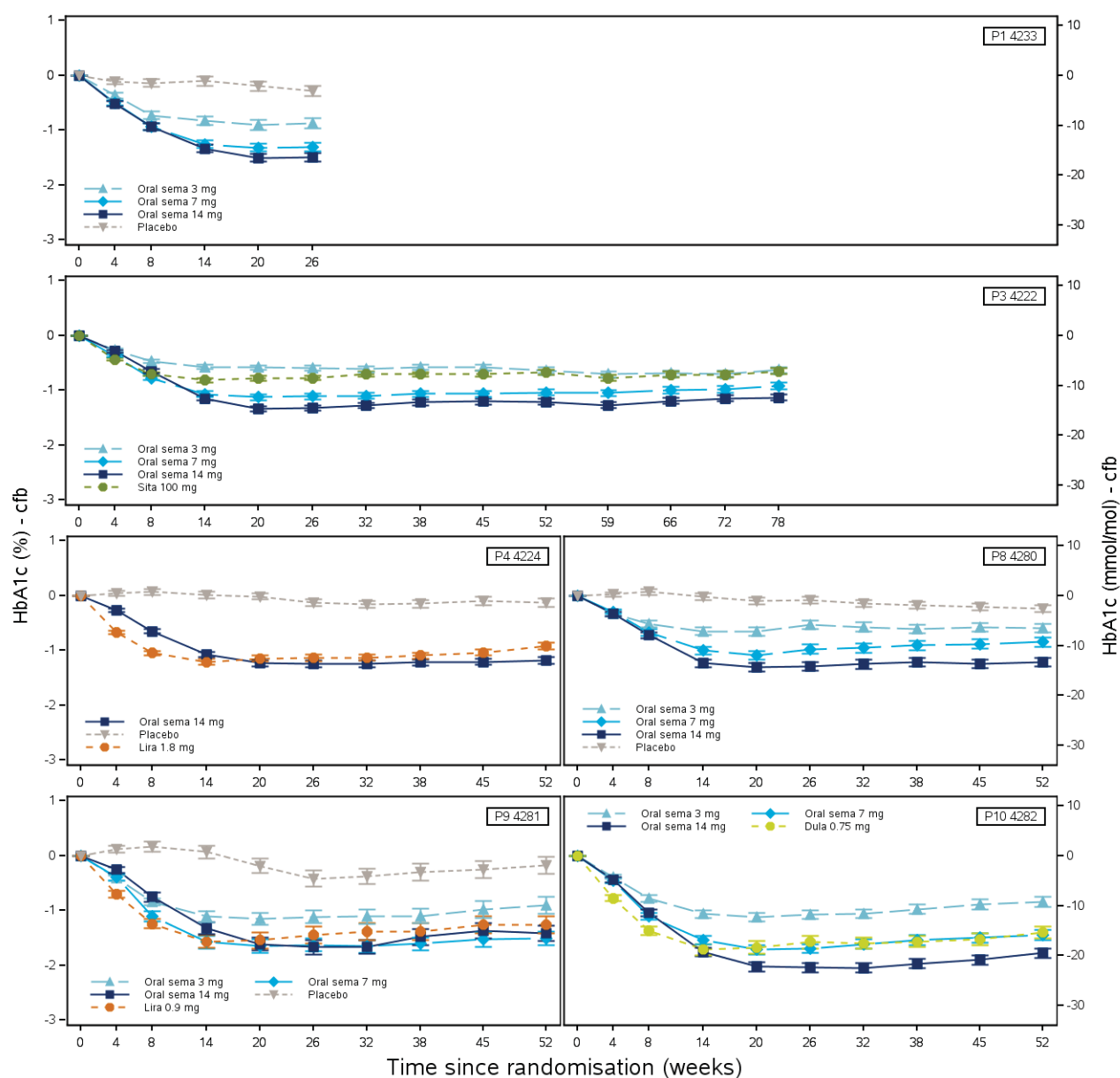


Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was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

図 2.7.3.3-2 HbA1c (%) のベースラインからの変化量（推定値）－bar plot－治療方針 estimand

国際共同治験及び国内試験では、経口セマグルチド（3 用量）の投与により 4～8 週には HbA1c の低下がみられ、約 20～32 週に最低値となった（図 2.7.3.3-3）。HbA1c の低下量は一貫して経口セマグルチド 3 mg と比較して 7 mg で大きく、7 mg と比較して 14 mg で大きかった。投与期間が 52 週間及び 78 週間のいくつかの試験では、試験終了までに最低値からのわずかな増加がみられたものの、いずれの試験でも、HbA1c の低下は試験期間を通して概ね維持されていた。投与期間が最も長い 4222 試験では、ベースラインから 78 週までの HbA1c の低下量（推定値）は経口セマグルチド 3 mg で-0.6%、7 mg で-0.8%及び 14 mg で-1.1%であり、臨床的に意味のある低下がみられた（治療方針 estimand）。78 週におけるシタグリブチン 100 mg との群間差の推定値は、経口セマグルチドの各用量でそれぞれ 0.0%（95%信頼区間：-0.1; 0.2）、-0.1%（95%信頼区間：-0.3; 0.0）、-0.4%（95%信頼区間：-0.6; -0.3）であった（表 2.7.3.2-3）。



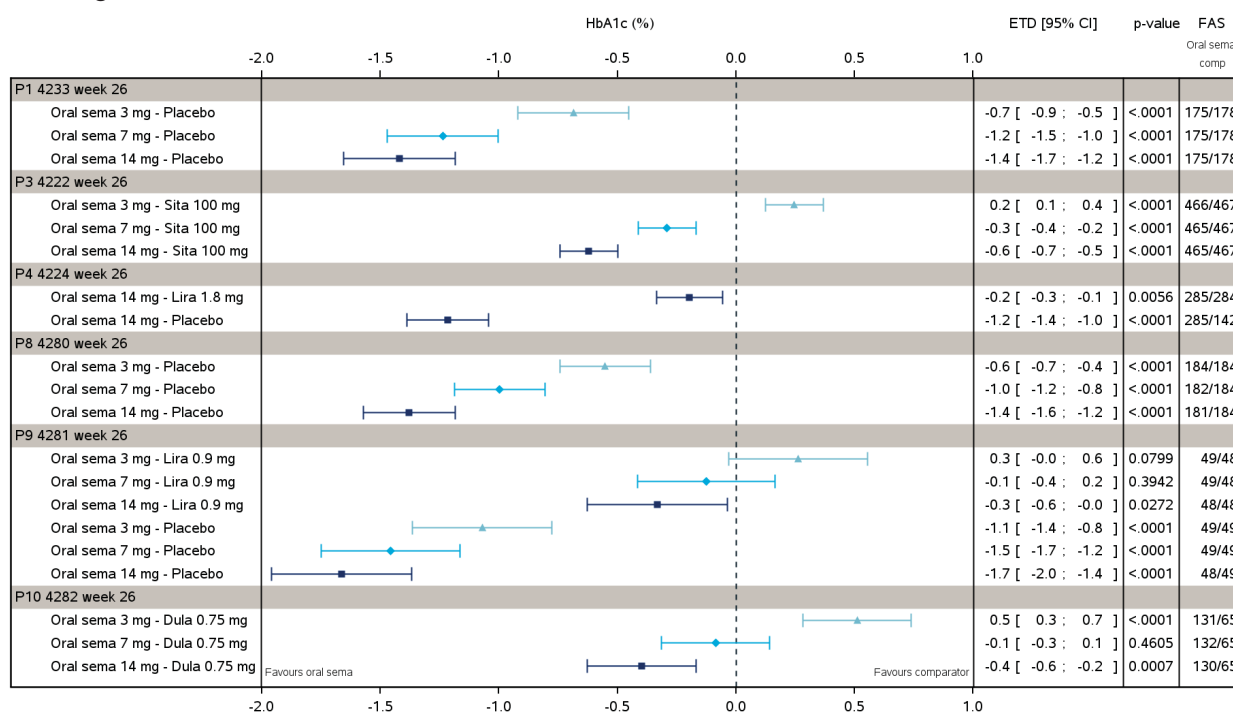
Observed data from the in-trial observation period. Error bars are  $\pm$  standard error of the mean. cfb: change from baseline

図 2.7.3.3-3 HbA1c (%) のベースラインからの変化量（平均）の推移—in-trial 観察期間

#### 2.7.3.3.4.2 HbA1c のベースラインからの変化量—仮想 estimand

国際共同治験では、HbA1c のベースラインから 26 週までの低下量は、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 で統計的に有意に大きかった。ただし、4222 試験では、26 週における HbA1c の低下量は、経口セマグルチド 3 mg と比較してシタグリプチン 100 mg で統計的に有意に大きかった（[図 2.7.3.3-4](#)）。国内試験では、26 週の HbA1c の低下量はリラグルチド 0.9 mg

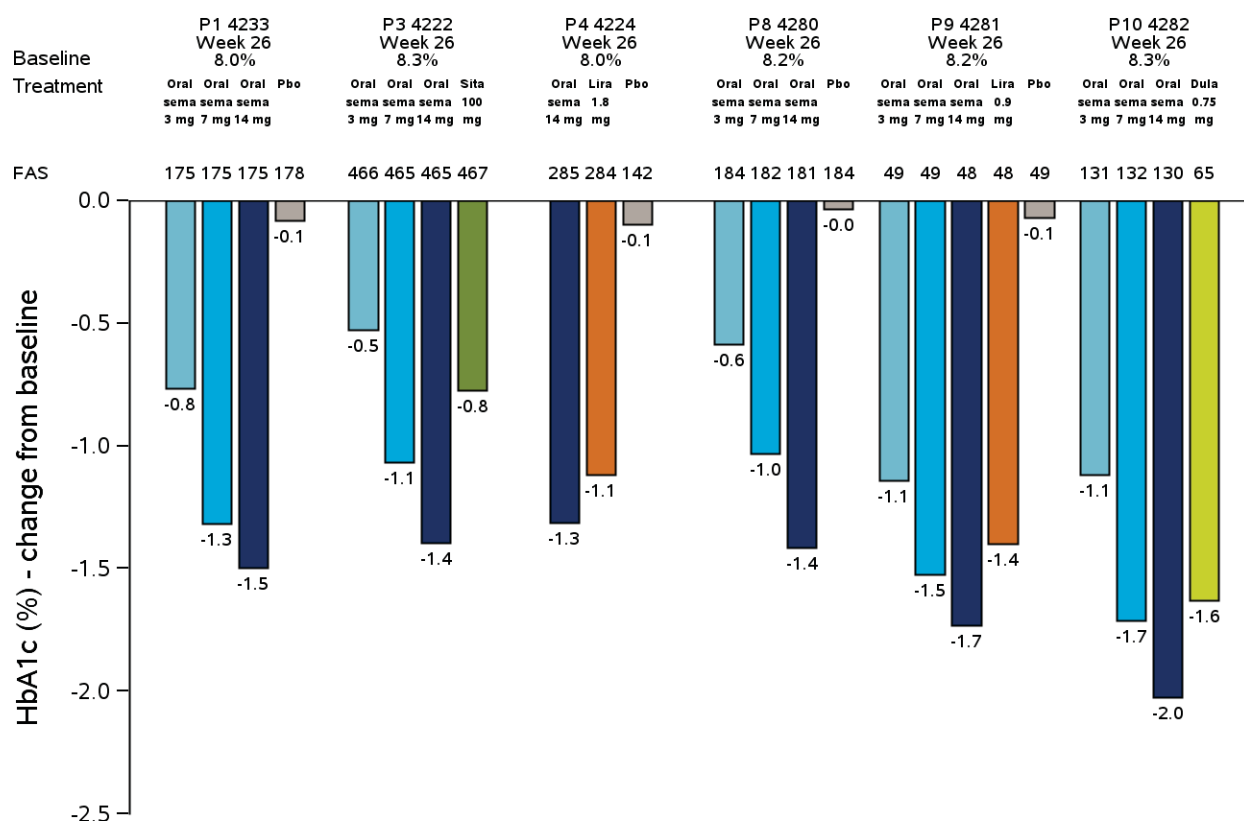
(4281 試験) 及びデュラグルチド 0.75 mg (4282 試験) と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きく、プラセボ (4281 試験) と比較して経口セマグルチドのすべての用量で統計的に有意に大きかった (4281 試験)。また、4282 試験では、経口セマグルチド 3 mg と比較して、デュラグルチド 0.75 mg で HbA1c の低下量は統計的に有意に大きかった (図 2.7.3.3-4)。



Data from the on-treatment without rescue medication period. Hypothetical estimand: Mixed model for repeated measurements: data collected after discontinuation of trial product or initiation of rescue medication were excluded. 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 the full analysis set.

図 2.7.3.3-4 HbA1c (%) のベースラインからの変化量—forest plot—仮想 estimand

仮想 estimand については、26 週の HbA1c の低下量 (推定値) は経口セマグルチド 3 mg で 0.5~1.1%、7 mg で 1.0~1.7%、14 mg で 1.3~2.0%であった (図 2.7.3.3-5)。



Data from the on-treatment without rescue medication period. Hypothetical estimand: mixed model for repeated measurements: data collected after discontinuation of trial product or initiation of rescue medication were excluded. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set

図 2.7.3.3-5 HbA1c (%) のベースラインからの変化量（推定値）—bar plot—仮想 estimand

経ロセマグルチド（3 用量）の投与による HbA1c の低下は試験期間を通して、最長 78 週まで維持された（Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.3, Figure 6.3.19, 6.3.20）。投与期間が 26 週間を超える試験では、最終のランダム来院時（52 週又は 78 週）の群間差（経ロセマグルチド—対照薬）の推定値は 26 週の結果と同程度であり、統計的推測の結果も同様であった（[2.7.3.2.1](#)）。ただし、4222 試験では、HbA1c の低下量は 26 週では経ロセマグルチド 3 mg と比較してシタグリブチン 100 mg で統計的に有意に大きかったが、78 週には統計的な有意差はみられず（[表 2.7.3.2-4](#)）、4281 試験（国内試験）では、HbA1c の低下量は 26 週ではリラグチド 0.9 mg と比較して経ロセマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかったが、52 週には統計的な有意差はみられなかった（[表 2.7.3.2-10](#)）。

最終のランダム来院時において、HbA1c（平均）は経ロセマグルチドのすべての用量でベースライン値を十分に下回り、経ロセマグルチド 14 mg では 7.0%以下であった（[表 2.7.3.3-9](#)）。

表 2.7.3.3-9 ベースライン及びランドマーク来院時の HbA<sub>1c</sub> (%) の平均－レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

| Trial                   | Oral sema<br>3 mg                | Oral sema<br>7 mg | Oral sema<br>14 mg | Comparator(s)  |                |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|----------------|
| Global trials<br>4233   | Mean HbA <sub>1c</sub> % (SD); N |                   |                    |                |                |
|                         |                                  |                   |                    | Placebo        |                |
|                         | Baseline                         | 7.9 (0.7); 175    | 8.0 (0.6); 175     | 8.0 (0.7); 175 | 7.9 (0.7); 178 |
| Week 26                 | 7.0 (1.1); 149                   | 6.6 (0.9); 146    | 6.4 (0.9); 147     | 7.5 (1.2); 133 |                |
| 4222                    |                                  |                   |                    | Sita 100 mg    |                |
| Baseline                | 8.3 (1.0); 466                   | 8.4 (1.0); 465    | 8.3 (0.9); 465     | 8.3 (0.9); 467 |                |
| Week 26                 | 7.6 (1.1); 391                   | 7.2 (1.0); 409    | 6.9 (0.9); 398     | 7.4 (0.9); 419 |                |
| Week 52                 | 7.4 (1.0); 283                   | 7.1 (0.9); 335    | 6.9 (0.9); 362     | 7.3 (0.9); 321 |                |
| Week 78                 | 7.3 (0.8); 234                   | 7.1 (1.0); 299    | 7.0 (0.8); 326     | 7.3 (1.0); 277 |                |
| 4224                    |                                  |                   |                    | Placebo        | Lira 1.8 mg    |
| Baseline                |                                  |                   | 8.0 (0.7); 285     | 7.9 (0.7); 142 | 8.0 (0.7); 284 |
| Week 26                 |                                  |                   | 6.6 (0.8); 238     | 7.6 (0.7); 112 | 6.8 (0.8); 245 |
| Week 52                 |                                  |                   | 6.6 (0.8); 220     | 7.6 (0.7); 82  | 6.9 (0.9); 230 |
| 4280                    |                                  |                   |                    | Placebo        |                |
| Baseline                | 8.2 (0.7); 184                   | 8.2 (0.7); 182    | 8.2 (0.7); 181     | 8.2 (0.7); 184 |                |
| Week 26                 | 7.5 (1.1); 162                   | 7.2 (1.0); 157    | 6.7 (0.8); 146     | 8.1 (1.0); 161 |                |
| Week 52                 | 7.4 (1.1); 104                   | 7.2 (1.0); 113    | 6.7 (0.9); 112     | 8.0 (0.9); 99  |                |
| Japanese trials<br>4281 |                                  |                   |                    | Placebo        | Lira 0.9 mg    |
| Baseline                | 8.1 (0.8); 49                    | 8.3 (1.0); 49     | 8.0 (0.9); 48      | 8.3 (1.1); 49  | 8.3 (0.8); 48  |
| Week 26                 | 7.0 (0.7); 43                    | 6.6 (0.6); 45     | 6.4 (0.6); 44      | 7.8 (0.8); 41  | 6.9 (0.7); 45  |
| Week 52                 | 7.0 (0.7); 38                    | 6.8 (0.8); 43     | 6.4 (0.8); 41      | 8.0 (0.8); 34  | 7.1 (0.7); 41  |
| 4282                    |                                  |                   |                    | Dula 0.75 mg   |                |
| Baseline                | 8.2 (0.9); 131                   | 8.3 (0.9); 132    | 8.4 (1.0); 130     | 8.4 (0.9); 65  |                |
| Week 26                 | 7.2 (1.0); 126                   | 6.7 (0.9); 124    | 6.3 (0.7); 120     | 6.7 (0.8); 62  |                |
| Week 52                 | 7.2 (0.8); 102                   | 6.8 (0.8); 114    | 6.5 (0.8); 113     | 6.9 (0.7); 56  |                |

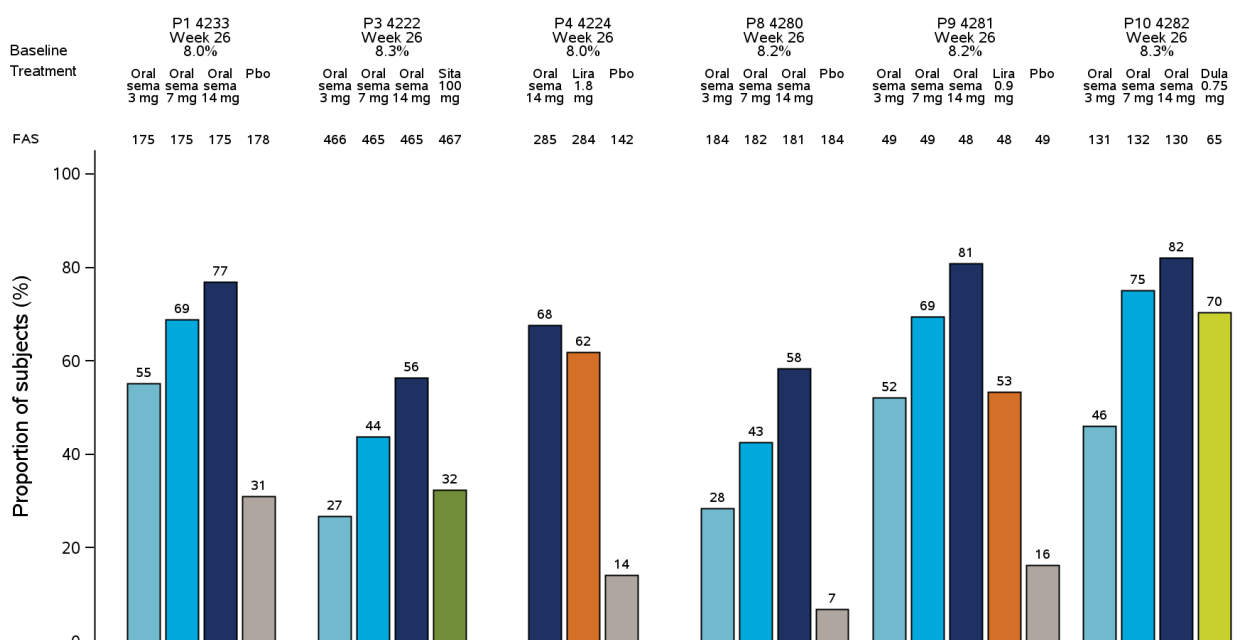
#### 2.7.3.3.4.3 HbA<sub>1c</sub> の目標値の達成率－治療方針 estimand

国際共同試験では、26 週に HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満及び HbA<sub>1c</sub> 6.5%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 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）の間には統計的な有意差は認められなかった（Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.3, Tables 6.3.13, 6.3.16）。

国内試験では、HbA<sub>1c</sub> 7.0%未満及び HbA<sub>1c</sub> 6.5%以下を達成するオッズは、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高く、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かった。また、HbA1c 7.0%未満及び HbA1c 6.5%以下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）（[図 2.7.3.3-6](#) 及び Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.13, 6.3.16）。HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg については 4233 試験で最も高く、経口セマグルチド 7 及び 14 mg については 4282 試験（国内試験）で最も高かった。

国際共同治験及び国内試験において、HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は用量の増加に伴い高くなった（[図 2.7.3.3-6](#)）。HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合においても同様の傾向が認められたが、予想されたとおり、いずれの用量でも HbA1c 7.0%未満よりも 6.5%以下を達成した被験者の割合の方が低かった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.3, Figure 6.3.17, 6.3.18）。



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

図 2.7.3.3-6 HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合—bar plot—in-trial 観察期間

#### 2.7.3.3.4.4 HbA1c の目標値の達成率—仮想 estimand

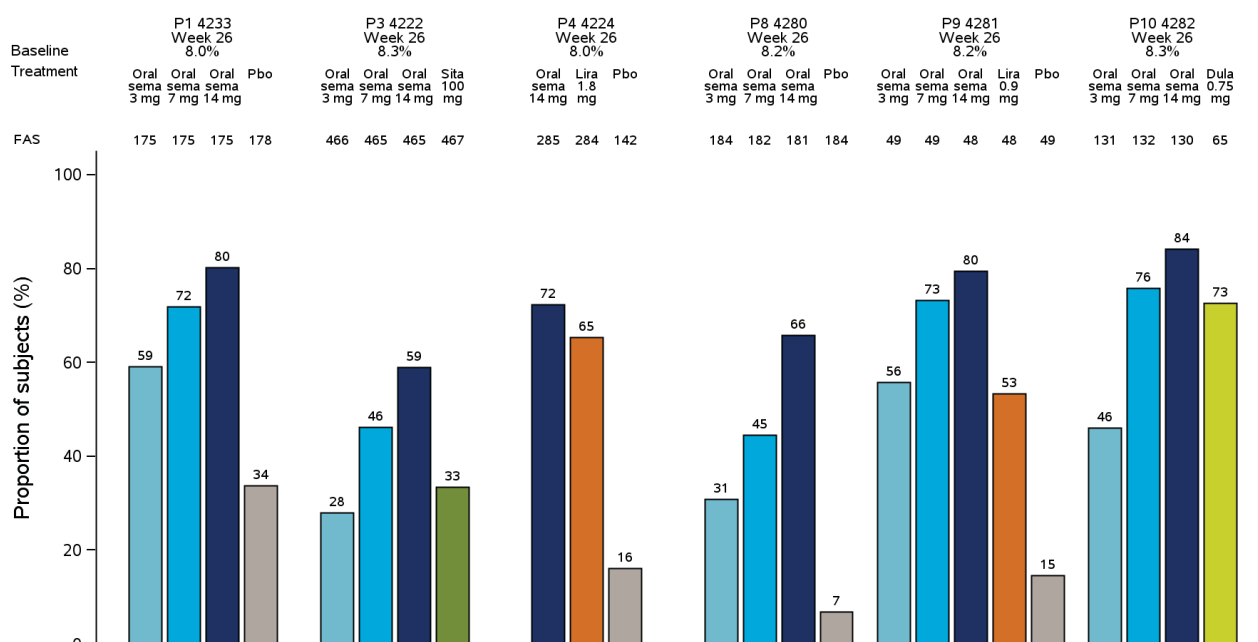
国際共同治験では、26 週に HbA1c 7.0%未満及び HbA1c 6.5%以下を達成するオッズは、対照薬（実薬及びプラセボ）と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に高かった。ただし、4222 試験では、HbA1c 7.0%未満を達成するオッズは経口セマグルチド 3 mg と比較してシタグリブチン 100 mg で統計的に有意に高く、HbA1c 6.5%以下を達成するオッズには経口セマグルチド 3 mg とシタグリブチン 100 mg との間に統計的な有意差は認められなかった。また、4224 試験では、HbA1c 6.5%以



下及び HbA1c 7.0%未満を達成するオッズにおいて、経口セマグルチド 14 mg とリラグルチド 1.8 mg との間に統計的な有意差は認められなかった (Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.31, 6.3.34)。

国内試験では、HbA1c 7.0%未満及び HbA1c 6.5%以下を達成するオッズは、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高く (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) と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に高かった (Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.31, 6.3.34)。

すべての試験において、HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は用量の増加に伴い高くなった (図 2.7.3.3-7)。HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合においても同様の傾向が認められた (経口セマグルチド 3 mg : 14~39%、経口セマグルチド 7 mg : 27~54%、経口セマグルチド 14 mg : 39~71%) (Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.3, Figure 6.3.35, 6.3.36)。



Observed data from the on-treatment without rescue medication period. %: proportion of subjects with non-missing information; Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis.

図 2.7.3.3-7 HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合—bar plot—レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

52 週及び 78 週が最終のランダム化来院であった試験では、これらのランダム化来院時に目標値を達成した被験者の割合は 26 週の結果と同様であり、目標値を達成するオッズに関する統計的推測の結果も同様であった (表 2.7.3.3-10)。ただし、4222 試験では、HbA1c 7.0%未満を達成するオッズは、26 週では経口セマグルチド 3 mg と比較してシタグリブチン 100 mg で統計的に有意に高かったものの、78 週では投与群間に統計的な有意差はみられず、4224 試験では、HbA1c 6.5%以下を達成するオッズは、



52 週ではリラグルチド 1.8 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かったものの、26 週では投与群間に統計的な有意差はみられなかった。

統計解析結果への参照先を表 2.7.3.3-11 示す。

表 2.7.3.3-10 ランドマーク来院における HbA<sub>1c</sub> の目標値を達成した被験者の割合ーレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

| Trial and land-mark visit                           | HbA <sub>1c</sub> <7.0% |                |                 |                        | HbA <sub>1c</sub> ≤6.5% |                |                 |                        |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|------------------------|
|                                                     | Oral sema 3 mg          | Oral sema 7 mg | Oral sema 14 mg | Comparator(s)          | Oral sema 3 mg          | Oral sema 7 mg | Oral sema 14 mg | Comparator(s)          |
| Observed proportion of subjects (%) Global trials   |                         |                |                 |                        |                         |                |                 |                        |
| <b>4233</b>                                         |                         |                |                 | <b>Pbo</b>             |                         |                |                 | <b>Pbo</b>             |
| Week 26                                             | 59.1                    | 71.9           | 80.3            | 33.8                   | 38.9                    | 50.0           | 68.0            | 21.1                   |
| <b>4222</b>                                         |                         |                |                 | <b>Sita 100 mg</b>     |                         |                |                 | <b>Sita 100 mg</b>     |
| Week 26                                             | 27.9                    | 46.2           | 59.0            | 33.4                   | 13.8                    | 28.1           | 39.2            | 14.1                   |
| Week 52                                             | 31.8                    | 46.6           | 61.6            | 38.6                   | 16.6                    | 29.3           | 38.1            | 17.4                   |
| Week 78                                             | 32.9                    | 49.8           | 51.8            | 39.0                   | 16.2                    | 29.4           | 35.9            | 18.4                   |
| <b>4224</b>                                         |                         |                |                 | <b>Pbo Lira 1.8 mg</b> |                         |                |                 | <b>Pbo Lira 1.8 mg</b> |
| Week 26                                             | 72.3                    |                |                 | 16.1 65.3              | 52.5                    |                |                 | 6.3 46.1               |
| Week 52                                             | 68.6                    |                |                 | 18.3 62.6              | 50.0                    |                |                 | 4.9 37.8               |
| <b>4280</b>                                         |                         |                |                 | <b>Pbo</b>             |                         |                |                 | <b>Pbo</b>             |
| Week 26                                             | 30.9                    | 44.6           | 65.8            | 6.8                    | 14.8                    | 27.4           | 49.3            | 3.7                    |
| Week 52                                             | 35.6                    | 46.9           | 64.3            | 10.1                   | 14.4                    | 25.7           | 49.1            | 2.0                    |
| Observed proportion of subjects (%) Japanese trials |                         |                |                 |                        |                         |                |                 |                        |
| <b>4281</b>                                         |                         |                |                 | <b>Pbo Lira 0.9 mg</b> |                         |                |                 | <b>Pbo Lira 0.9 mg</b> |
| Week 26                                             | 55.8                    | 73.3           | 79.5            | 14.6 53.3              | 30.2                    | 53.3           | 63.6            | 4.9 35.6               |
| Week 52                                             | 50.0                    | 67.4           | 80.5            | 11.8 48.8              | 28.9                    | 46.5           | 58.5            | 2.9 26.8               |
| <b>4282</b>                                         |                         |                |                 | <b>Dula 0.75 mg</b>    |                         |                |                 | <b>Dula 0.75 mg</b>    |
| Week 26                                             | 46.0                    | 75.8           | 84.2            | 72.6                   | 31.0                    | 54.0           | 70.8            | 50.0                   |
| Week 52                                             | 39.2                    | 64.9           | 75.2            | 57.1                   | 20.6                    | 43.0           | 58.4            | 41.1                   |

Pbo: placebo, Lira: Liraglutide, Dula: Dulaglutide.

表 2.7.3.3-11 HbA<sub>1c</sub> の目標値を達成するオッズー統計解析結果への参照先

| Trial | Odds of achieving HbA <sub>1c</sub> <7.0% and ≤6.5% – statistical analyses – hypothetical estimand |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P1    | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.167 and 14.2.169                                           |
| P3    | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.196 and 14.2.198                                           |
| P4    | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.160 and 14.2.162                                           |
| P8    | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.169 and 14.2.171                                           |
| P9    | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.13 and 14.2.16                                             |
| P10   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.161 and 14.2.163                                           |

#### 2.7.3.3.4.5 その他の糖代謝に関連するエンドポイントー治療方針 estimand

本項では、血糖コントロールに関連する補足的エンドポイント〔複合エンドポイント、空腹時血糖値、血糖自己測定値、空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴン、HOMA-IR、HOMA-B（表 2.7.3.1-1）〕の結果を記載する。仮想 estimand については、2.7.3.3.4.6.4 に各エンドポイントの詳細な結果を記載する。糖代謝に関連するエンドポイントの詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12 その他の糖代謝に関連するエンドポイントー各試験の治験総括報告書への参照先

| Trial | Composite endpoints                      | FPG; SMBG; fasting insulin, C-peptide, pro-insulin and glucagon; HOMA-IR and HOMA-B |
|-------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| P1    | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Section 11.5.1.2 | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Section 11.5.3                                              |
| P3    | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 11.5.1   | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 11.5.3                                              |
| P4    | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Section 11.5.1   | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Section 11.5.3                                              |
| P8    | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Section 11.5.1   | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Section 11.5.3                                              |
| P9    | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Section 11.5.1   | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Section 11.5.3                                              |
| P10   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Section 11.5.1   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Section 11.5.3                                              |

##### 2.7.3.3.4.5.1 複合エンドポイントー治療方針 estimand

国際共同治験では、26 週に重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成するオッズは、対照薬（プラセボ及び実薬）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）の間には統計的な有意は認められなかった。

さらに、国際共同治験において、26 週に HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成するオッズは、対照薬（プラセボ及び実薬）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。4280 試験ではプラセボと比較して経口セマグルチド 3 mg で統計的に有意に高かった。

国内試験では、26 週に重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成するオッズは、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く、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かった。26 週に HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成するオッズは、プラセボ（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（4282 試験）と比較して経口セマグルチド 7 mg で統計的に有意に高かった。

#### 2.7.3.3.4.5.2 空腹時血糖値－治療方針 estimand

国際共同治験では空腹時血糖値（平均）は経時的に低下し、低下量は経口セマグルチドの用量が高いほど大きかった。26週の空腹時血糖値の低下量は、プラセボ（4233試験及び4280試験）及びシタグリプチン 100 mg（4222試験）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く、プラセボ（4233試験）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。国内試験では、26週の空腹時血糖値の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きく（4281試験）、デュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった（4282試験）。

#### 2.7.3.3.4.5.3 血糖自己測定値－治療方針 estimand

国際共同治験及び国内試験では、7点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均はベースラインから26週まで低下し、低下量は経口セマグルチドの用量が高いほど大きかった。

国際共同治験では、26週の7点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均において、対照薬（プラセボ及び実薬）と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意な低下がみられた。ただし、4222試験では、経口セマグルチド 3 mg とシタグリプチン 100 mg との間に統計的な有意差は認められなかった。

平均食後血糖増加量（血糖自己測定）については、プラセボ（4233試験、4224試験及び4280試験）及びリラグルチド 1.8 mg（4224試験）と比較して、経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意な低下がみられた。さらに、4280試験では、経口セマグルチド 7 mg とプラセボとの間に統計的な有意差が認められた。

国内試験では、26週の7点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均において、プラセボ（4281試験）と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意な低下がみられ、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 で統計的に有意な低下がみられた。また、26週の食後血糖増加量（血糖自己測定）については、プラセボ（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 7 及び 14 mg で統計的に有意な低下がみられた。

#### 2.7.3.3.4.5.4 空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴン－治療方針 estimand

空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴンの評価は、4233試験及び4281試験で実施した。

経口セマグルチドの作用機序と一致して、26週に経口セマグルチドによる空腹時インスリン及びC-ペプチドが増加し、空腹時プロインスリン及びグルカゴンが低下した結果、HbA1cを指標とした血糖コントロールの改善が認められた。4233試験では、26週において、空腹時インスリン（経口セマグルチド 3 mg）、C-ペプチド（経口セマグルチド 3 mg 及び 7 mg）、プロインスリン（経口セマグルチド

7 mg 及び 14 mg) 及びグルカゴン (経口セマグルチド 14 mg) について、プラセボと経口セマグルチドとの間に統計的な有意差が認められた (経口セマグルチドで好ましい結果)。

4281 試験では、26 週において、空腹時インスリン (経口セマグルチド 7 mg)、C-ペプチド (経口セマグルチド 7 mg)、プロインスリン (経口セマグルチド 7 及び 14 mg) 及びグルカゴン (経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg) について、プラセボと経口セマグルチドとの間に統計的な有意差が認められた (経口セマグルチドで好ましい結果)。また、グルカゴンについては、26 週においてリラグチド 0.9 mg と経口セマグルチド 14 mg との間に統計的な有意差が認められた (経口セマグルチド 14 mg で好ましい結果)。各試験の治験総括報告書の参照先は[表 2.7.3.3-12](#)を参照のこと。

#### 2.7.3.3.4.5.5 HOMA-IR (インスリン抵抗性) 及び HOMA-B ( $\beta$ 細胞機能) – 治療方針 estimand

HOMA-IR 及び HOMA-B の評価は 4233 試験及び 4281 試験で実施した。

ベースラインの HOMA-IR 及び HOMA-B は投与群間で同様であった。4233 試験では、26 週の HOMA-IR については、経口セマグルチド 7 及び 14 mg で低下がみられ、その低下量はプラセボと比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。HOMA-B については、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で増加がみられ、ベースラインからの変化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 試験では、26 週の HOMA-B において経口セマグルチドのすべての用量とプラセボとの間に統計的な有意差が認められた (経口セマグルチドで好ましい結果)。26 週の HOMA-IR には、経口セマグルチドとプラセボ又はリラグチドとの間に統計的な有意差は認められなかった。各試験の治験総括報告書の参照先は[表 2.7.3.3-12](#)を参照のこと。

#### 2.7.3.3.4.6 その他の糖代謝に関連するエンドポイントー仮想 estimand

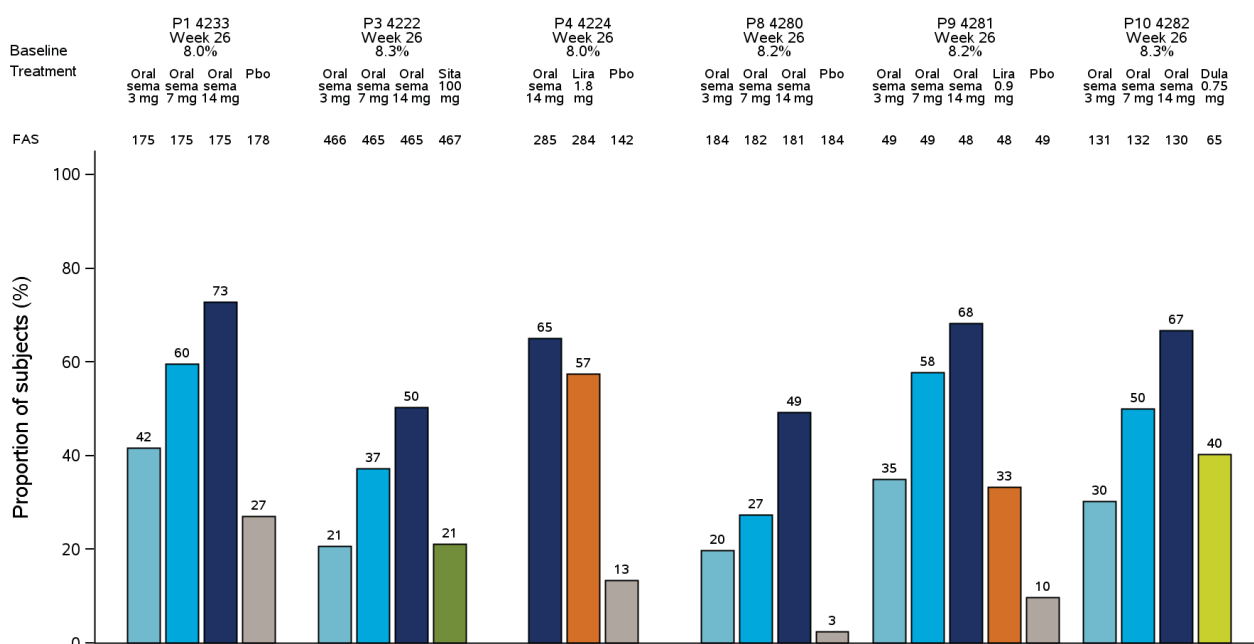
本項では、仮想 estimand について、血糖コントロールに関連する補足的エンドポイント [複合エンドポイント、空腹時血糖値、血糖自己測定値、空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴン、HOMA-IR、HOMA-B ([表 2.7.3.1-1](#))] の詳細な結果を記載する。

##### 2.7.3.3.4.6.1 複合エンドポイントー仮想 estimand

#### 低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者

国際共同治験及び国内試験では、26 週に重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、経口セマグルチドの用量の増加に伴い高くなった ([図 2.7.3.3-8](#))。国際共同治験では、26 週にこの複合エンドポイントを達成するオッズは、対照薬 (プラセボ及び実薬) 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 [経口セマグルチド 3 mg とシタグリプチン 100 mg (4222 試験) 及び経口セマグルチド 14 mg とリラグチド 1.8 mg の比較 (4224 試験) を除く。Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.37]。国内試

験では、26 週にこの複合エンドポイントを達成するオッズは、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg（4281 試験）で統計的に有意に高く、リラグルチド 0.9 mg と比較して経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg（4281 試験）で、デュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg（4282 試験）で統計的に有意に高かった〔Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.37, Figure 6.3.39〕。



Observed data from the on-treatment without rescue medication period. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in the full analysis set.

図 2.7.3.3-8 低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合—bar plot—レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

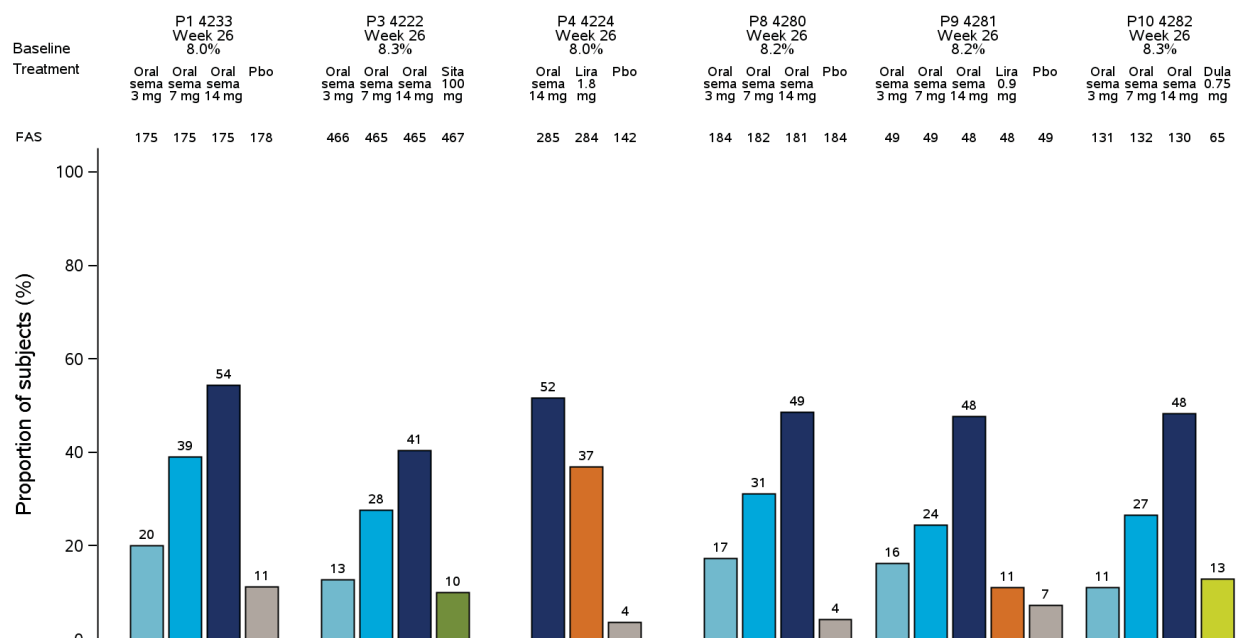
試験期間が 26 週間を超える試験では、26 週及び最終ランダム来院時にこの複合エンドポイントを達成した被験者の割合は同程度であり、統計的推測の結果も同様であった。

#### HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成した被験者

国際共同試験及び国内試験では、26 週に HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成した被験者の割合は、経口セマグルチドの用量増加に伴い増加した（[図 2.7.3.3-9](#)）。国際共同試験では、26 週にこの複合エンドポイントを達成するオッズは、経口セマグルチド 3 mg とシタグリプチン 100 mg の比較（4222 試験）を除いて、対照薬（プラセボ及び実薬）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（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.40）。

国内試験では、26 週に HbA1c の 1%以上の低下及び体重の 3%以上の減少を達成するオッズは、プラセボ（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 7 及び 14 mg

で統計的に有意に高く、リラグルチド 0.9 mg（4281 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かった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.3, Table 6.3.40）。



Observed data from the on-treatment without rescue medication period. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set

図 2.7.3.3-9 HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成した被験者の割合—bar plot—レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

#### 2.7.3.3.4.6.2 空腹時血糖値—仮想 estimand

国際共同治験及び国内試験では、ベースラインの空腹時血糖値は投与群間で同様であった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.4, 6.2.5）。大部分の試験において空腹時血糖値は 14～26 週まで低下し、残りの期間は一定であった。低下量は経口セマグルチドの用量が高いほど大きかった（[図 2.7.3.3-10](#)）。

国際共同治験では、26 週の空腹時血糖値の低下量（推定値）は経口セマグルチド 3 mg で 7.3～12.5 mg/dL、7 mg で 20.8～27.0 mg/dL 及び 14 mg で 28.0～37.4 mg/dL であった。

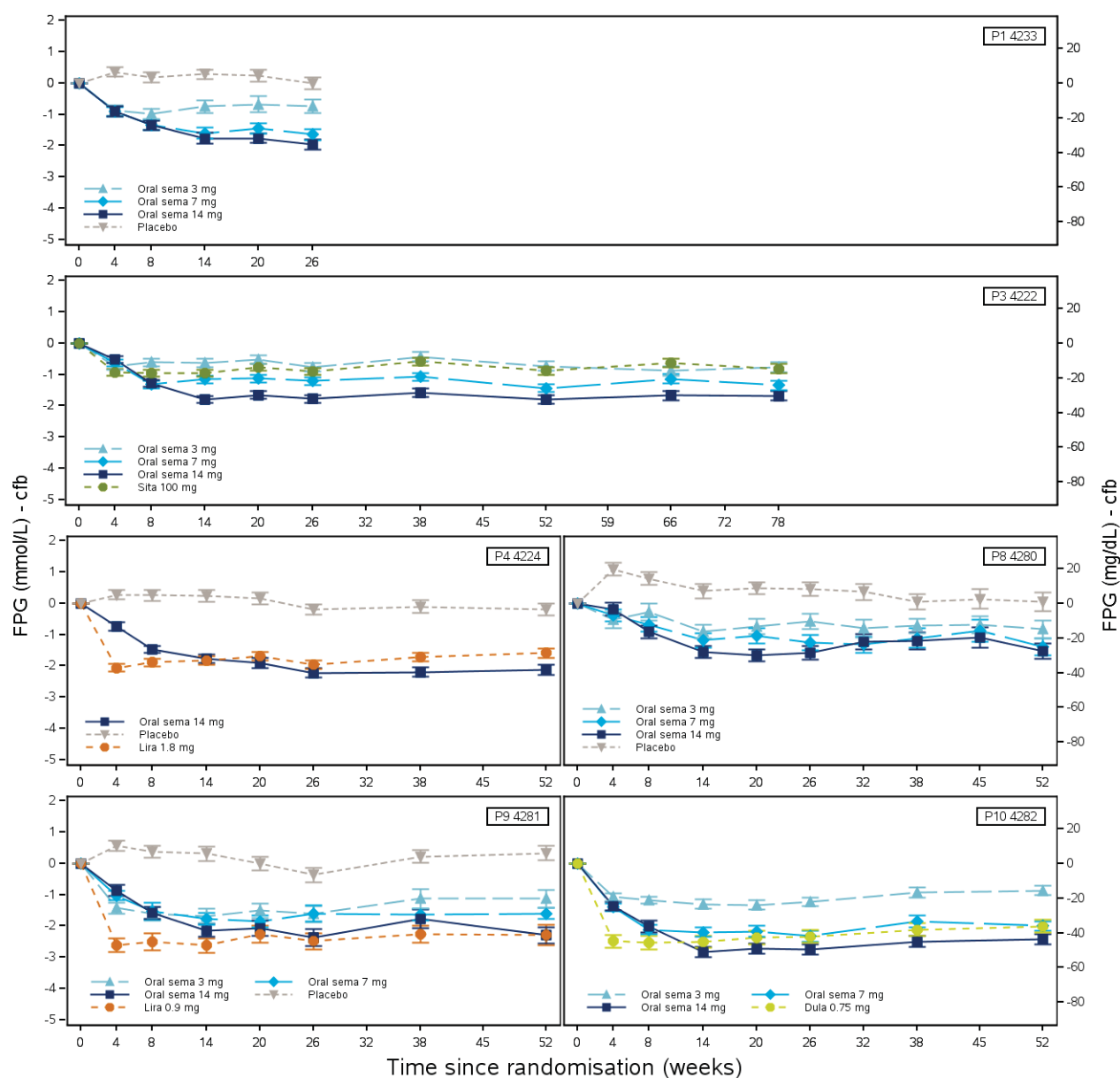
26 週の空腹時血糖値の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きく（4233 試験、4224 試験及び 4280 試験）、シタグリプチン 100 mg と比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった（4222 試験）。

国内試験では、空腹時血糖値の低下量（推定値）は経口セマグルチド 3 mg で 23.9～29.7 mg/dL、7 mg で 32.0～41.6 mg/dL 及び 14 mg で 45.0～48.3 mg/dL であった。26 週の空腹時血糖値の低下量は、



プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きく（4281 試験）、デュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった（4282 試験）。

空腹時血糖値の低下に対する経口セマグルチドの効果は、投与期間（最長で 78 週間）を通して維持された（[図 2.7.3.3-10](#)）。試験期間が 26 週間を超える試験では、最終ランドマーク来院時（52 週又は 78 週）の空腹時血糖値の変化量の群間差（経口セマグルチドー対照薬）の推定値は、26 週と同程度であった。



Observed data from the on-treatment without rescue medication period. Error bars are  $\pm$  standard error of the mean.  
cfb: change from baseline

図 2.7.3.3-10 空腹時血糖値のベースラインからの変化量の推移—レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

空腹時血糖値の統計解析の結果は各試験の治験総括報告書を参照のこと (表 2.7.3.3-13)。



表 2.7.3.3-13 空腹時血糖値—仮想 estimand—統計解析結果への参照先

| Trial | Statistical analysis of FPG<br>(hypothetical estimand) |
|-------|--------------------------------------------------------|
| P1    | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.189             |
| P3    | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.237             |
| P4    | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.192             |
| P8    | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.201             |
| P9    | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.56              |
| P10   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.192             |

#### 2.7.3.3.4.6.3 血糖自己測定値—仮想 estimand

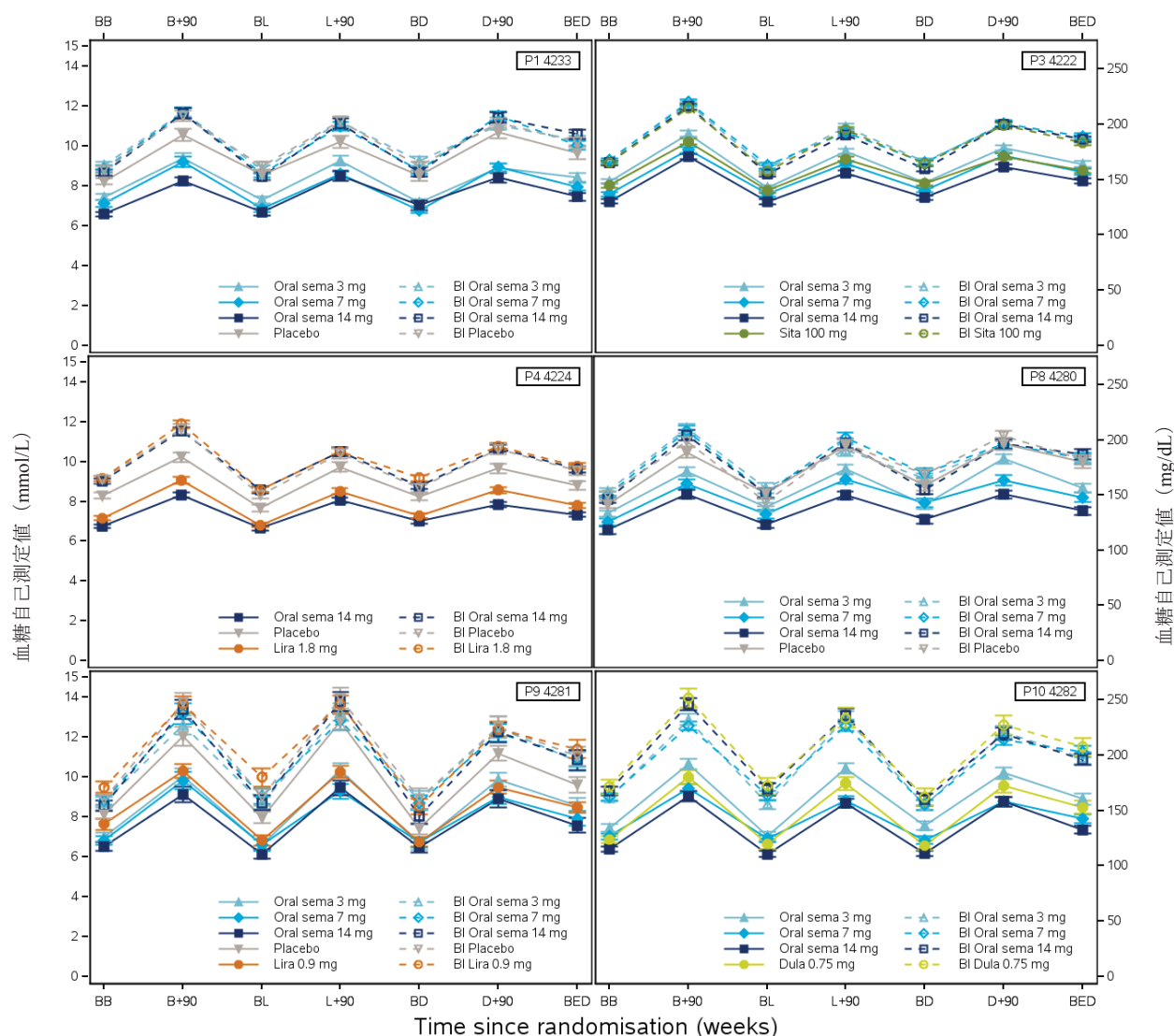
国際共同治験及び国内試験では、ベースラインにおける各測定点（7点）の血糖値（血糖自己測定）は投与群間で同様であった。7点血糖自己測定値の平均及び食後血糖増加量の平均は、経口セマグルチドの投与によりベースラインから26週まで低下し、その低下量は経口セマグルチドの用量が高いほど大きかった（[図 2.7.3.3-11](#)）。

国際共同治験では、7点血糖自己測定値の平均の26週までの低下量（推定値）は、経口セマグルチド 3 mg で 19.0～30.9 mg/dL、7 mg で 27.3～37.4 mg/dL 及び 14 mg で 34.8～42.0 mg/dL であった。26週における7点血糖自己測定値の平均の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3 及び 7 mg（4233 試験及び 4280 試験）ならびに 14 mg（4233 試験、4224 試験及び 4280 試験）で統計的に有意に大きく、シタグリプチン 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く（4222 試験）、リラグルチド 1.8 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった（4224 試験）。

26週の食後血糖増加量（血糖自己測定）の低下量の推定値は、経口セマグルチド 3 mg で 6.2～11.4 mg/dL、経口セマグルチド 7 mg で 8.4～13.8 mg/dL、経口セマグルチド 14 mg で 10.5～18.4 mg/dL であった。26週の食後血糖増加量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 7 mg（4280 試験）で統計的に有意に低下し、対照薬と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に低下した（4233 試験、4224 試験及び 4280 試験）。

国内試験では、7点血糖自己測定値の平均の26週までの低下量（推定値）は、経口セマグルチド 3 mg で 34.8～41.8 mg/dL、7 mg で 49.1～51.9 mg/dL 及び 14 mg で 54.8～60.9 mg/dL であった。26週における7点血糖自己測定値の平均の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きく（4281 試験）、デュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった（4282 試験）。また、26週における7点血糖自己測定値の平均の低下量は、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 で統計的に有意に大きかった（4282 試験）。

26週の食後血糖増加量（血糖自己測定）の低下量の推定値は、経口セマグルチド 3 mg で 12.0～15.8 mg/dL、7 mg で 26.8～27.8 mg/dL 及び 14 mg で 19.6～28.6 mg/dL であった。26週の食後血糖増加量の平均の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きく（4281 試験）、デュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 7 mg で統計的に有意に大きかった（4282 試験）。



Data from the on-treatment without rescue medication period. Error bars are  $\pm$  standard error of the mean.

BL: baseline; BB: before breakfast; B+90: 90 min. after breakfast; BL: before lunch; L+90: 90 min. after lunch; BD: before dinner; D+90: 90 min after dinner; BED: bedtime.

図 2.7.3.3-11 血糖自己測定プロファイル—レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

試験期間が 26 週間を超える試験では、最終ランドマーク来院時（52 週又は 78 週）の 7 点血糖自己測定値の平均（推定値）は 26 週と同程度であり、大部分の試験において統計的推測の結果も同様であった。統計解析結果は各試験の治験総括報告書を参照のこと（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14 血糖自己測定値—仮想 estimand—統計解析結果への参照先

| <b>Trial</b> | <b>Statistical analysis of mean SMBG and postprandial increments (hypothetical estimand)</b> |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4233         | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.193 and 14.2.196                                     |
| 4222         | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.241 and 14.2.244                                     |
| 4224         | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.196 and 14.2.199                                     |
| 4280         | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.205 and 14.2.208                                     |
| 4281         | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.64 and 14.2.69                                       |
| 4282         | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.196 and 14.2.199                                     |

#### 2.7.3.3.4.6.4 空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン及びグルカゴン—仮想 estimand

4233 試験（国際共同治験）では、26 週において、空腹時インスリンが経口セマグルチド 3 及び 7 mg で 8%増加し、経口セマグルチド 14 mg で 3%低下した。C-ペプチドは経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ 9%、10%及び 5%増加した。一方、プロインスリンは経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ 16%、27%及び 39%低下し、グルカゴンはそれぞれ 1%、9%及び 10%低下した。4233 試験では、26 週において、空腹時のインスリン、C-ペプチド（経口セマグルチド 3 及び 7 mg）、プロインスリン（経口セマグルチド 7 及び 14 mg）及びグルカゴン（経口セマグルチド 3 mg）について、経口セマグルチドとプラセボとの間に統計的な有意差が認められた（経口セマグルチドで好ましい結果）。

4281 試験（国内試験）では、26 週において、空腹時インスリン（経口セマグルチド 3 及び 7 mg）、C-ペプチド（経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg）、プロインスリン（経口セマグルチド 14 mg）及びグルカゴン（経口セマグルチド 14 mg）について、経口セマグルチドとプラセボとの間に統計的な有意差が認められた（経口セマグルチドで好ましい結果）。また、グルカゴンについては、26 週において経口セマグルチド 14 mg とプラセボとの間に統計的な有意差が認められた（経口セマグルチドで好ましい結果）。各試験の治験総括報告書の参照先は表 2.7.3.3-15 を参照のこと。

表 2.7.3.3-15 空腹時 C-ペプチド、インスリン、プロインスリン及びグルカゴン—仮想 estimand—統計解析結果への参照先

| <b>Trial</b> | <b>Fasting C-peptide, insulin, pro-insulin and glucagon (hypothetical estimand)</b> |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| P1           | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.197 to 14.2.200                             |
| P9           | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.76, 14.2.81, 14.2.86 and 14.2.91            |

#### 2.7.3.3.4.6.5 HOMA-IR（インスリン抵抗性）及び HOMA-B（ $\beta$ 細胞機能）－仮想 estimand

ベースラインの HOMA-IR 及び HOMA-B は投与群間で同様であった。

4233 試験では、HOMA-IR については、26 週において経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ 3%、11%及び 24%低下し、プラセボで 8%低下した。26 週の HOMA-IR の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。また、HOMA-B は、26 週において経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ 33%、56%及び 63%増加し、プラセボで 4%減少した。26 週の HOMA-B の増加量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。

4281 試験（国内試験）では、HOMA-IR の変化量に経口セマグルチドとプラセボ又はリラグルチド 0.9 mg と比較において統計的な有意差は認められなかった。HOMA-B の増加量は、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が、リラグルチド 0.9 mg との間に統計的な有意差はみられなかった。各試験の治験総括報告書への参照先は表 2.7.3.3-16 を参照のこと。

表 2.7.3.3-16 HOMA-IR 及び HOMA-B－仮想 estimand－統計解析結果への参照先

| Trial HOMA-IR and HOMA-B (hypothetical estimand) |                                                          |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| P1                                               | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.201 and 14.2.202 |
| P9                                               | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.101 and 14.2.106 |

#### 2.7.3.3.4.7 血糖コントロールに関する有効性の結論

経口セマグルチドの単独療法ならびに経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法により、臨床的に意味のある HbA1c の低下がみられた。投与開始後 4～8 週には経口セマグルチドの HbA1c に対する効果が認められた。HbA1c の低下は、経口セマグルチドの用量の増加に伴い大きくなり、最長 78 週間の長期試験において維持された。

国際共同治験では、血糖コントロールの改善において、プラセボに対する経口セマグルチド（すべての用量）の優越性、ならびにシタグリプチン 100 mg に対する経口セマグルチド 7 及び 14 mg の優越性が検証された。また、リラグルチド 1.8 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の非劣性も検証された。

HbA1c については、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排除した場合（治療方針 estimand）、経口セマグルチドにより 26 週に最大 1.4%の低下が認められた。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排除した場合には（仮想 estimand）、26 週の HbA1c 低下は最大 1.5%であった。HbA1c の低下は長期投与においても維持され、いずれの estimand についても 78 週に最大 1.1%の低下が認められた。

国内試験では、26 週の HbA1c の低下量は、プラセボと比較してすべての用量の経口セマグルチドで統計的に有意に大きく（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）と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。経口セマグルチドの

投与による 26 週の HbA1c の低下量は、治療方針 estimand では最大 1.8% (4281 試験) 及び 2.0% (4282 試験) であり、仮想 estimand では最大 1.7% (4281 試験) 及び 2.0% (4282 試験) であった。

国際共同試験及び国内試験では、26 週に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は最大 82%であった (治療方針 estimand)。レスキュー治療の開始又は試験薬投与の早期中止後に収集したデータを除外した場合には、26 週に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は最大 84%であった (仮想 estimand)。また、レスキュー治療の開始又は試験薬投与の早期中止後に収集したデータを除外した場合、重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は最大 73%、HbA1c の 1%以上の低下かつ体重の 3%以上の減少を達成した被験者の割合は最大 54%であった。

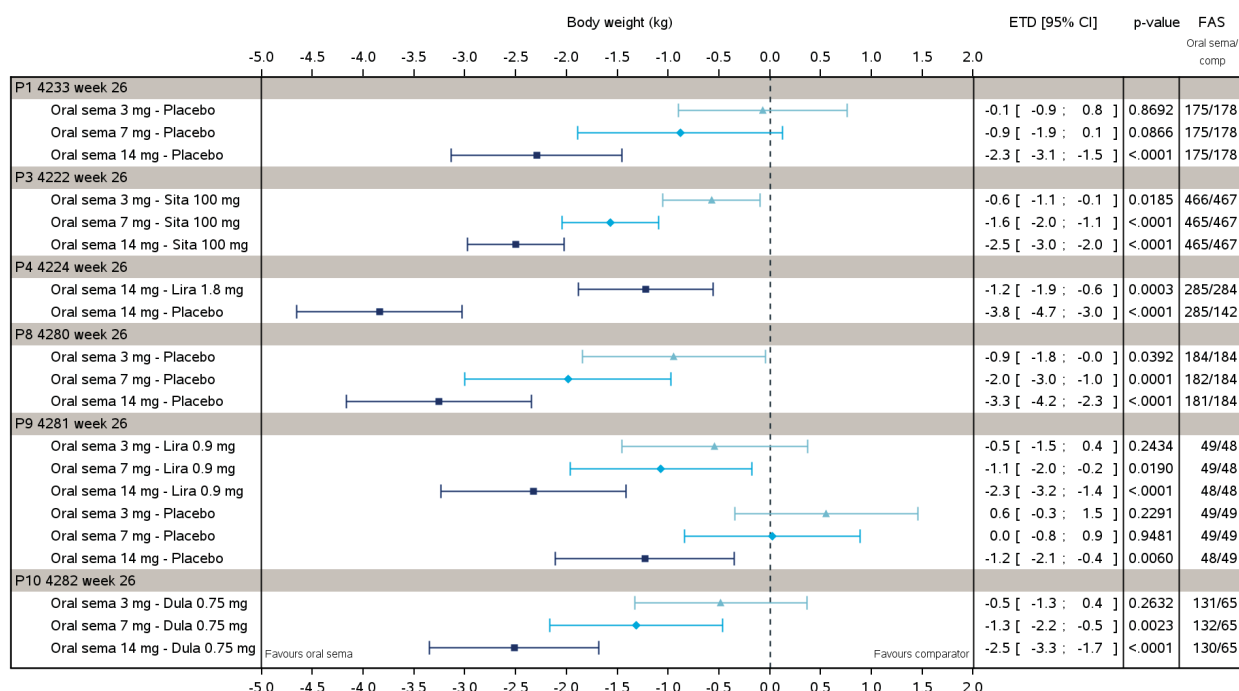
国際共同試験及び国内試験において一貫して維持されていた HbA1c の低下は、空腹時血糖値及び血糖自己測定値をはじめ、その他の血糖関連のパラメータの改善によって裏付けられた。

### 2.7.3.3.5 体重に関連する有効性の結果

#### 2.7.3.3.5.1 体重のベースラインからの変化量－治療方針 estimand

国際共同試験では、体重のベースラインから 26 週までの減少について、対照薬に対する経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の優越性が示された。ただし、4233 試験における経口セマグルチド 3 及び 7 mg のプラセボに対する優越性は検証されなかった。また、4222 試験では経口セマグルチド 3 mg のシタグリプチン 100 mg に対す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ったため) 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 (表 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-12)。

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 (図 2.7.3.3-12)。



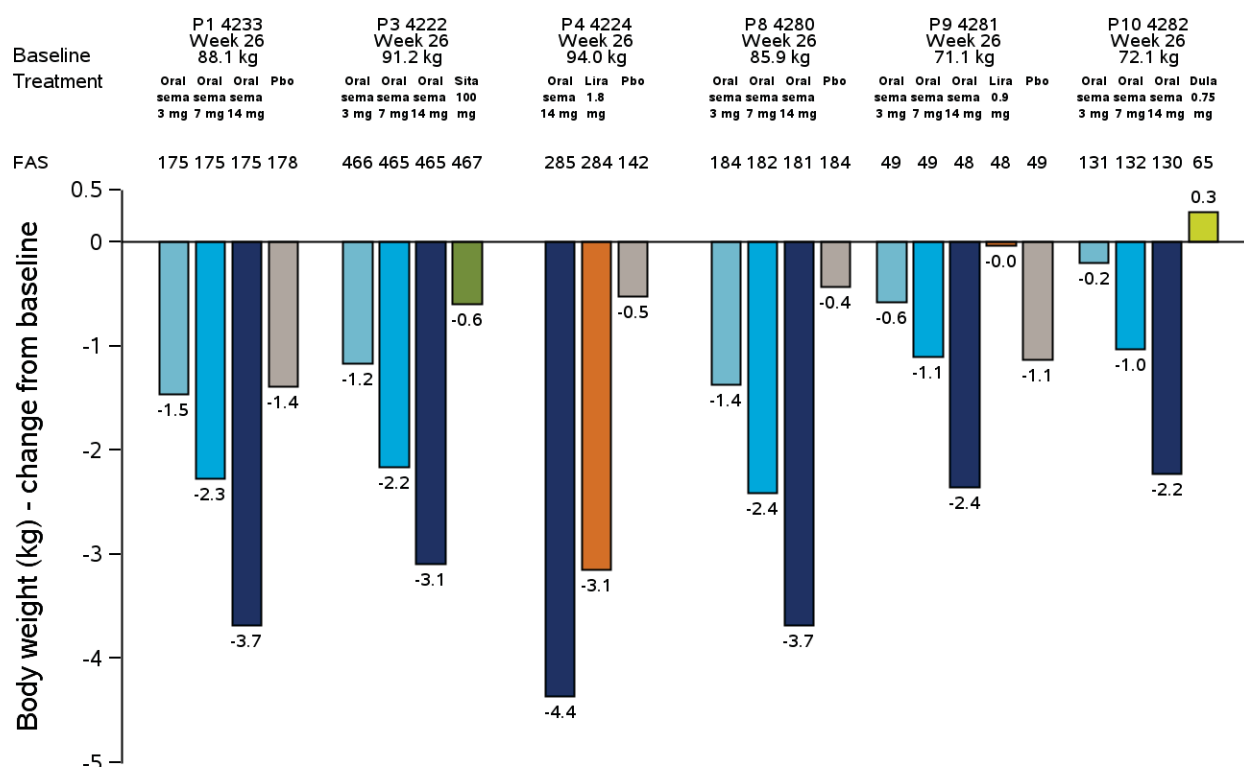
Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespective of premature discontinuation of trial product or initiation of rescue medication. Missing values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation; pattern was 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 2.7.3.3-12 体重 (kg) のベースラインからの変化量—forest plot—治療方針 estimand

国際共同治験では、26週における体重の減少量は、経口セマグルチド 3 mg で 1.2～1.5 kg、経口セマグルチド 7 mg で 2.2～2.4 kg、経口セマグルチド 14 mg で 3.1～4.4 kg であった (図 2.7.3.3-13)。ベースラインの体重は、国際共同治験 (85.9～94.0 kg) と比較すると国内試験 (71.1～72.1 kg) で小さかった (表 2.7.3.3-7)。国内試験では、26週における体重の減少量は、経口セマグルチド 3 mg で 0.2～0.6 kg、経口セマグルチド 7 mg で 1.0～1.1 kg、経口セマグルチド 14 mg で 2.2～2.4 kg であった (図 2.7.3.3-13)。





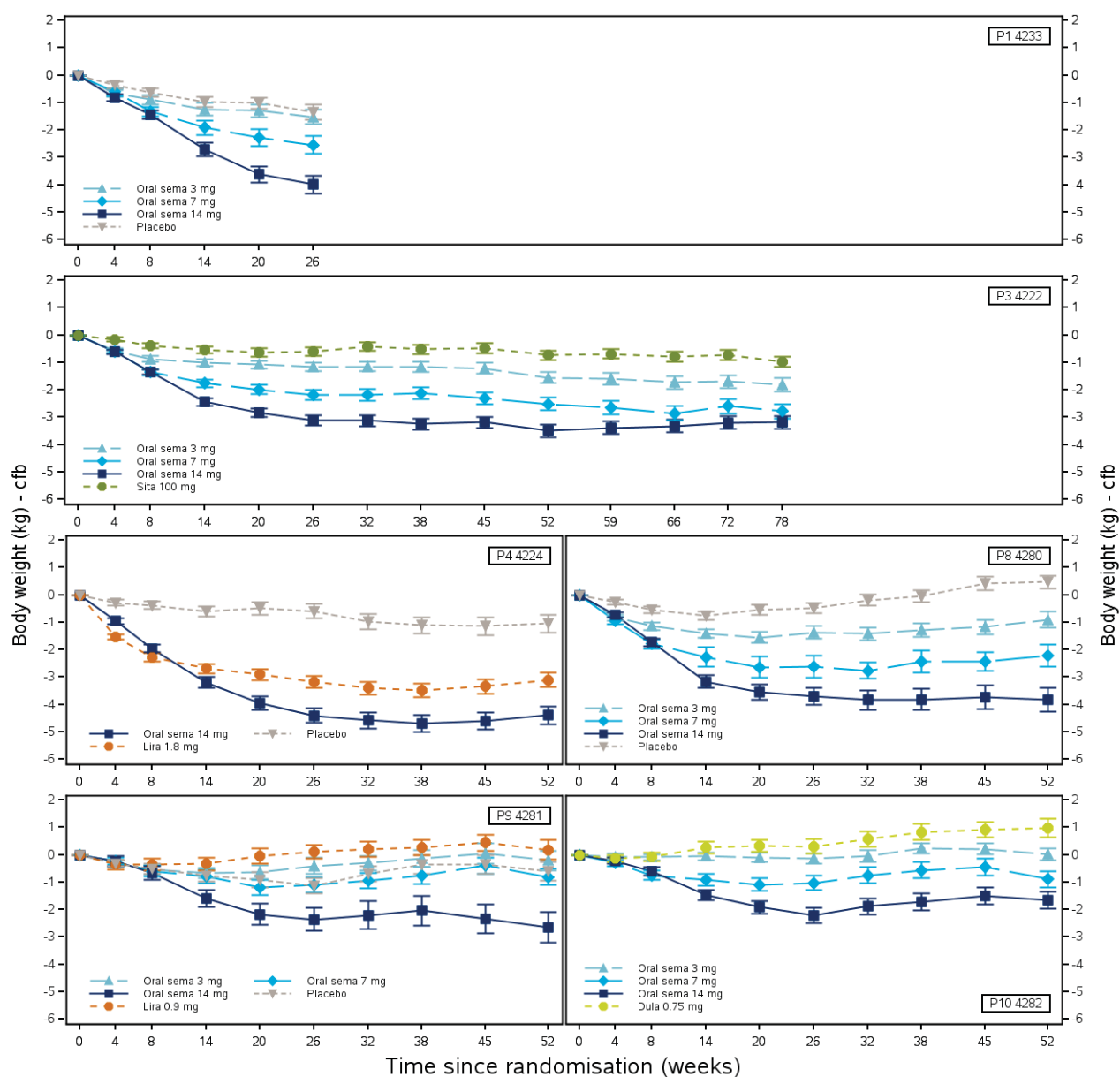
Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product and initiation of rescue medication (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication). Missing values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

Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set.

図 2.7.3.3-13 体重 (kg) のベースラインからの変化量 (推定値) —bar plot—治療方針 estimand

国際共同試験では、体重減少に対する経口セマグルチドの効果は試験期間を通して概ね維持され、体重の最大の減少は投与開始後約 26～32 週に認められた。

体重減少は 78 週まで長期にわたり概ね維持された。一部の試験では、試験終了に向かって体重（平均）がやや増加する傾向がみられたが、最終ランダム来院時にはベースライン値を十分に下回っていた（図 2.7.3.3-14）。試験期間が最も長い 4222 試験では、体重のベースラインから 78 週までの変化量（推定値）は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ -1.8、-2.7 及び -3.2 kg であり、シタグリプチン 100 mg との群間差の推定値はそれぞれ -0.8 kg（95%信頼区間：-1.5; -0.1）、-1.7 kg（95%信頼区間：-2.3; -1.0）、-2.1 kg（95%信頼区間：-2.8; -1.5）であった（表 2.7.3.2-3）。国内試験では、20～26 週に最大の減少がみられ、その後は 52 週まで概ね維持された（図 2.7.3.3-14）。



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

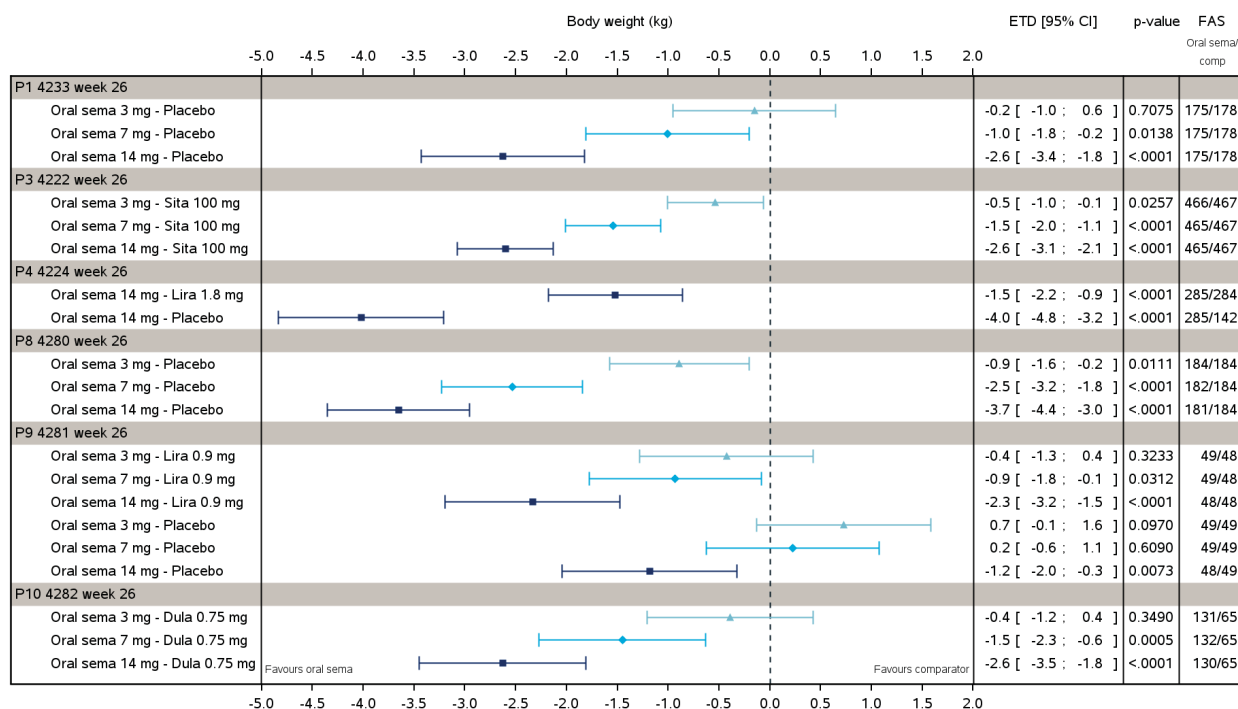
図 2.7.3.3-14 体重のベースラインからの変化量の推移—in-trial 観察期間のデータ

#### 2.7.3.3.5.2 体重のベースラインからの変化量—仮想 estimand

体重のベースラインから 26 週までの低下量は、対照薬と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。ただし、4233 試験では経口セマグルチド 3 mg とプラセボとの間に統計的な有意差は認められなかった。国内試験では、体重のベースラインから 26 週までの低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きく (4281 試験)、リラグルチド 0.9 mg



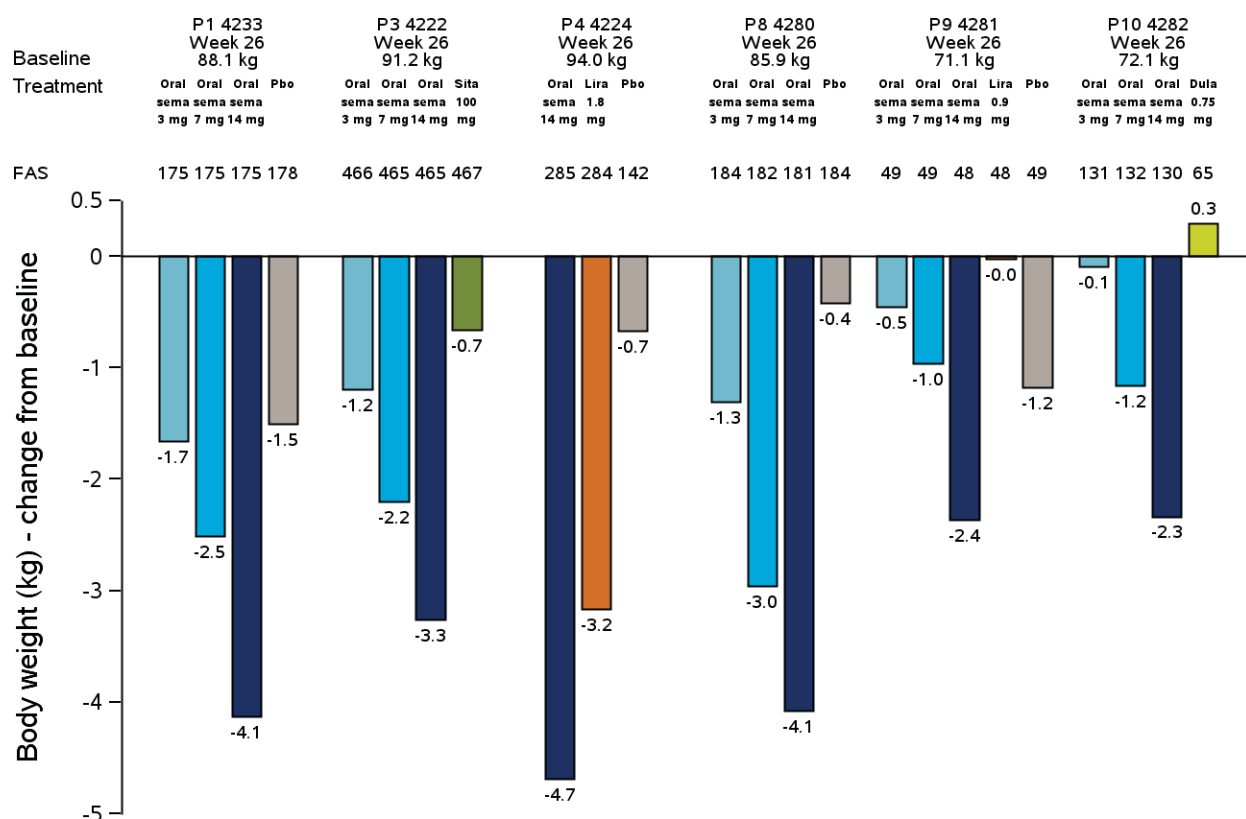
(4281 試験) 及びデュラグルチド 0.75 mg (4282 試験) と比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった (図 2.7.3.3-15)。



Data from the on-treatment without rescue medication period. Hypothetical estimand: Mixed model for repeated measurements; data collected after discontinuation of trial product or initiation of rescue medication were excluded. ETD: estimated treatment difference; CI: confidence interval; FAS: number of subjects in full analysis set

図 2.7.3.3-15 体重 (kg) のベースラインからの変化量—forest plot—仮想 estimand

国際共同治験では、26 週における体重の減少量は、経口セマグルチド 3 mg で 1.2～1.7 kg、経口セマグルチド 7 mg で 2.2～3.0 kg、経口セマグルチド 14 mg で 3.3～4.7 kg であった。国内試験では、26 週における体重の減少量は国際共同治験よりも少なく、経口セマグルチド 3 mg で 0.1～0.5 kg、経口セマグルチド 7 mg で 1.0～1.2 kg、経口セマグルチド 14 mg で 2.3～2.4 kg であった (図 2.7.3.3-16)。



Data from the on-treatment without rescue medication period. Hypothetical estimand: mixed model for repeated measurements: data collected after discontinuation of trial product or initiation of rescue medication were excluded. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set

図 2.7.3.3-16 体重 (kg) のベースラインからの変化量 (推定値) —bar plot—仮想 estimand

国際共同治験では、経口セマグルチドによる体重減少は試験期間を通して概ね維持された (Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.19)。試験期間が 26 週間を超える試験では、最終ランダム来院時の群間差 (経口セマグルチド対照薬) の推定値は 26 週の結果と同様であり、統計的有意性に関する結論も同様であった (2.7.3.2.1)。

試験期間が最も長い 4222 試験では、体重のベースラインから 78 週間までの変化量 (推定値) は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ -1.9、-2.7 及び -3.5 kg であり、シタグリプチン 100 mg との群間差の推定値はそれぞれ -0.8 kg (95%信頼区間: -1.4; -0.1)、-1.6 kg (95%信頼区間: -2.2; -0.9) 及び -2.4 kg (95%信頼区間: -3.0; -1.7) であった (表 2.7.3.2-4)。

国内試験では、経口セマグルチドにより 26 週までに体重が減少し、52 週まで概ね維持された (Module ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.20)。最終ランダム来院時 (52 週) の群間差 (経口セマグルチド対照薬) の推定値は 26 週と同様であった (表 2.7.3.2-10 及び表 2.7.3.2-12)。

### 2.7.3.3.5.3 その他の体重に関連するエンドポイントー治療方針 estimand

本項では、治療方針 estimand についての結果の要約を示す。仮想 estimand については、[2.7.3.3.5.4](#)に各エンドポイントの詳細な結果を記載する。体重に関連するエンドポイントの詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと（[表 2.7.3.3-17](#)）。

**表 2.7.3.3-17 その他の体重に関連するエンドポイントー各試験の治験総括報告書への参照先**

| <b>Trial</b> | <b>Other body weight-related endpoints</b>            |
|--------------|-------------------------------------------------------|
| P1           | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Sections 11.5.4.1 to 11.5.4.4 |
| P3           | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Sections 11.4.3 to 11.4.4     |
| P4           | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Sections 11.4.4 to 11.4.5     |
| P8           | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Sections 11.4.4 to 11.4.5     |
| P9           | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Sections 11.4.4 to 11.4.5     |
| P10          | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Sections 11.4.4 to 11.4.5     |

#### 2.7.3.3.5.3.1 体重減少率 5%以上及び 10%以上ー治療方針 estimand

26 週に体重減少率 5%以上又は 10%以上を達成した被験者の割合は、経口セマグルチドの用量の増加に伴って高くなった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.14, 6.4.17）。国際共同治験では、26 週に体重減少率 5%以上及び 10%以上を達成するオッズは、対照薬（プラセボ及び実薬）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 についても、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、体重減少率 5%以上を達成した被験者の割合は、経口セマグルチドの用量の増加に伴って高くなったが、この割合は国際共同治験よりも低かった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.15, 6.4.18）。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（4281 試験）、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（4282 試験）。国内試験では体重減少率 10%以上を達成した被験者が極めて少なく、この目標値を達成するオッズは算出しなかった。

#### 2.7.3.3.5.3.2 体重の変化率（%）ー治療方針 estimand

国際共同治験及び国内試験において、ベースラインから 26 週までの体重の変化率（%）は、対照薬（プラセボ及び実薬）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。ただし、4281 試験では経口セマグルチド 7 mg とプラセボ及びリラグルチド 0.9 mg との間に有意差はみられなかった。経口セマグルチド 3 mg では、体重のベースラインから 26 週までの変化率（%）は、シタグリプチン 100 mg（4222 試験）及びプラセボ（4280 試験）と比較して統計的に有意に大きかった。治

療方針 estimand に関する体重の変化率 (%) の推移図及び bar plot は Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.9～6.4.12 を参照のこと。

#### 2.7.3.3.5.3.3 BMI—治療方針 estimand

国際共同治験及び国内試験では、BMI のベースラインから 26 週までの低下量は、対照薬（プラセボ及び実薬）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。ただし、4281 試験では経口セマグルチド 7 mg とプラセボとの間に有意差はみられなかった。経口セマグルチド 3 mg では、BMI のベースラインから 26 週までの低下量は、シタグリプチン 100 mg（4222 試験）及びプラセボ（4280 試験）と比較して統計的に有意に大きかった。

#### 2.7.3.3.5.3.4 ウエスト周囲径—治療方針 estimand

国際共同治験では、ウエスト周囲径が減少し、減少量は経口セマグルチドの用量が高いほど大きかった。ウエスト周囲径のベースラインから 26 週までの減少量は、対照薬（プラセボ及び実薬）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。国内試験では、ウエスト周囲径のベースラインから 26 週までの減少量は、経口セマグルチドのいずれの用量でも国際共同治験より小さかった。経口セマグルチド 14 mg とリラグルチド 0.9 mg（4281 試験）及びデュラグルチド 0.75 mg（4282 試験）との間に統計的有意差が認められた。

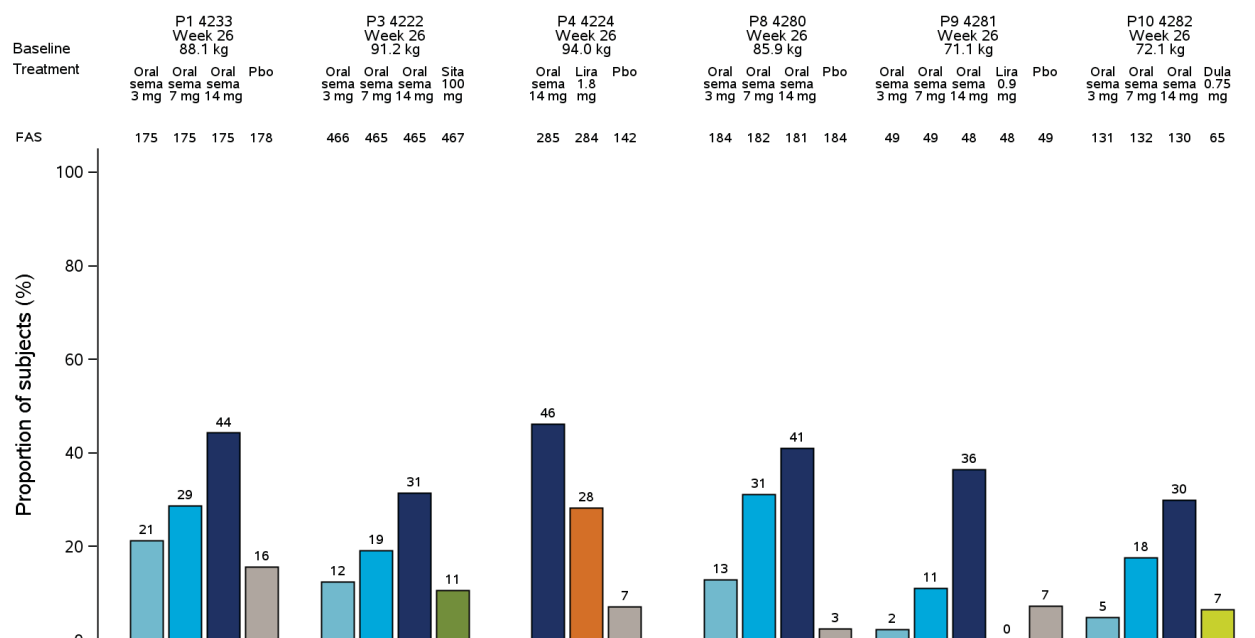
#### 2.7.3.3.5.4 その他の体重に関連するエンドポイント—仮想 estimand

##### 2.7.3.3.5.4.1 体重減少率 5%以上及び 10%以上—仮想 estimand

国際共同治験では、体重減少率 5%以上を達成した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg で 12～21%、経口セマグルチド 7 mg で 19～31%、経口セマグルチド 14 mg で 31～46%であった（[図 2.7.3.3-17](#)）。体重の 10%以上の減少を達成した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg で 1～3%、経口セマグルチド 7 mg で 5～9%、経口セマグルチド 14 mg で 7～15%であった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.35）。26 週に体重減少率 5%以上及び 10%以上を達成するオッズは、対照薬（プラセボ及び実薬）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 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Table 6.4.31, 6.4.34）。4280 試験では、経口セマグルチド 3 mg についても、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%以上を達成した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg で 2～5%、経口セマグルチド 7 mg で 11～18%、経口セマグルチド 14 mg で 30～36%であった（[図 2.7.3.3-17](#)）。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（4281 試験）、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（4282 試験）（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4,

Table 6.4.31)。国内試験では、体重減少率 10%以上を達成した被験者は極めて少なく、この目標値を達成するオッズは算出しなかった。

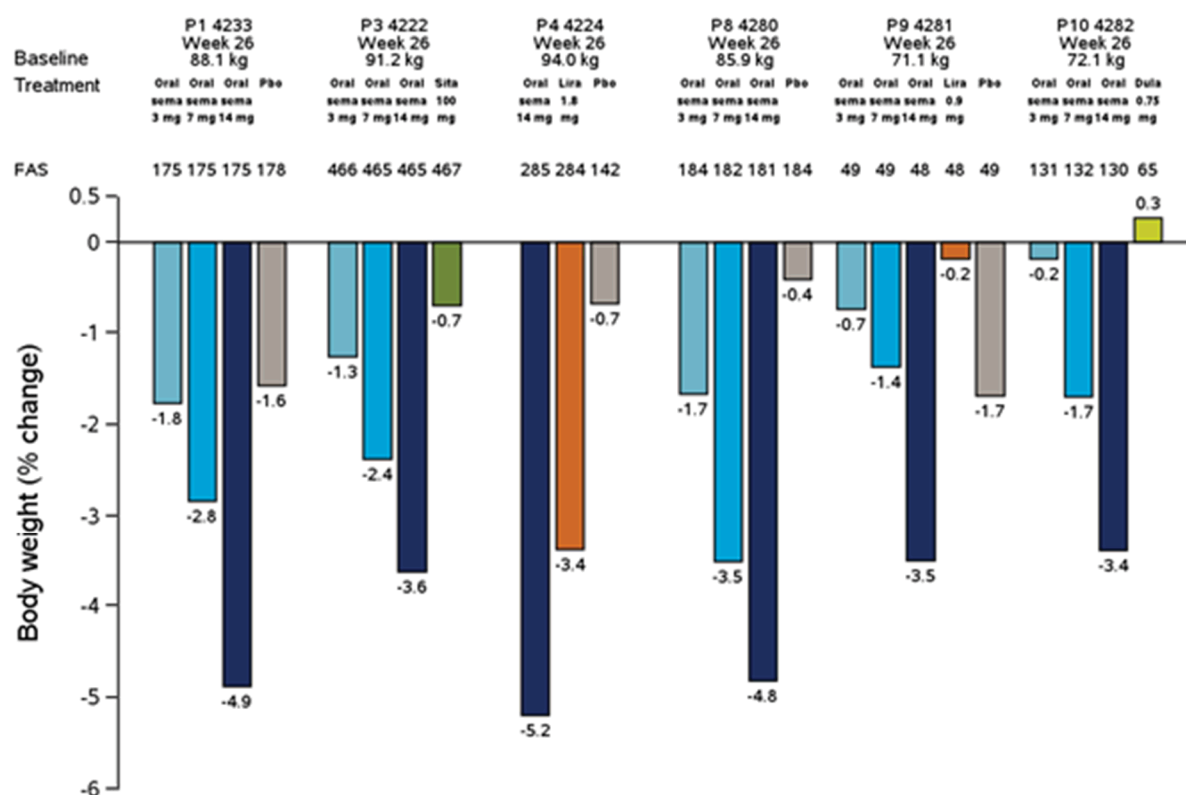


Observed data from the on-treatment without rescue period. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set

図 2.7.3.3-17 体重減少率 5%以上を達成した被験者の割合—bar plot—レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間

#### 2.7.3.3.5.4.2 体重の変化率 (%) —仮想 estimand

体重の変化量 (kg) の結果と一致して、26 週の体重の減少率 (%) (推定値) はほとんどの対照薬と比較して経口セマグルチドで大きかった。体重の減少量は経口セマグルチドの用量が高いほど大きかった (図 2.7.3.3-18 及び Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.27)。国際共同試験では、26 週の体重の変化率 (%) は対照薬 (プラセボ及び実薬) と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。ただし、4233 試験では経口セマグルチド 3 mg とプラセボとの間に有意差はみられなかった。国内試験でも同様の結果が得られたが、国際共同試験と比較して体重の変化率 (%) はやや小さかった (Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.4, Figure 6.4.28)。26 週の体重の変化率 (%) 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 で統計的に有意に大きく (4281 試験)、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 で統計的に有意に大きかった (4282 試験)。



Data from the on-treatment without rescue medication period. Hypothetical estimand: Mixed model for repeated measurements; data collected after discontinuation of trial product or initiation of rescue medication were excluded. Pbo: placebo; FAS: number of subjects in full analysis set.

図 2.7.3.3-18 体重の変化率 (%) (推定値) —bar plot— 仮想 estimand

試験期間が 26 週間を超える試験では、最終ランダム化来院の結果は 26 週の結果と同様であった。仮想 estimand に関する体重の変化率 (%) の統計解析の結果は各試験の治験総括報告書を参照のこと (表 2.7.3.3-18)。

表 2.7.3.3-18 体重の変化率 (%) —仮想 estimand—統計解析結果への参照先

| Trial Statistical analyses of change in body weight (%) (hypothetical estimand) |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| P1                                                                              | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.204 |
| P3                                                                              | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.246 |
| P4                                                                              | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.201 |
| P8                                                                              | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.210 |
| P9                                                                              | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.112 |
| P10                                                                             | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.201 |



#### 2.7.3.3.5.4.3 BMI—仮想 estimand

いずれの試験でもベースラインの BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) は投与群間で同様であったが、国内試験 (25.9～26.2) と比較して国際共同治験 (31.0～33.0) で高値であった ([表 2.7.3.3-7](#))。

国際共同治験では、26 週の BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) の低下量 (推定値) は経口セマグルチド 3 mg で 0.4～0.6、経口セマグルチド 7 mg で 0.8～1.1、経口セマグルチド 14 mg で 1.2～1.7 であった。BMI のベースラインから 26 週までの変化量は、対照薬 (プラセボ及び実薬) と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。ただし、4233 試験では経口セマグルチド 3 mg とプラセボとの間に有意差はみられなかった。

国内試験では、経口セマグルチドによる BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) の低下量 (推定値) は国際共同治験よりも小さく、経口セマグルチド 3 mg で 0.1～0.2、経口セマグルチド 7 mg で 0.4、経口セマグルチド 14 mg で 0.9 であった。BMI のベースラインから 26 週までの変化量は、プラセボ (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) と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きく、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 7 mg で統計的に有意に大きかった。

BMI の結果は経口セマグルチドによる体重減少と一致していた ([2.7.3.3.5.2](#))。また、BMI の低下に対する経口セマグルチドの効果は 78 週まで長期にわたり維持された (4222 試験)。

BMI の統計解析結果は各試験の治験総括報告書を参照のこと ([表 2.7.3.3-19](#))。また、仮想 estimand に関する BMI の記述統計量は Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.5, Table 6.5.7～6.5.15 を参照のこと。

表 2.7.3.3-19 BMI—仮想 estimand—統計解析結果への参照先

| Trial | Statistical analyses of BMI<br>(hypothetical estimand) |
|-------|--------------------------------------------------------|
| P1    | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.208             |
| P3    | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.250             |
| P4    | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.205             |
| P8    | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.214             |
| P9    | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.115             |
| P10   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.205             |

#### 2.7.3.3.5.4.4 ウエスト周囲径—仮想 estimand

いずれの試験でもベースラインのウエスト周囲径は投与群間で同様であったが、国際共同治験 (104.1～108.6 cm) では国内試験 (90.4～91.0 cm) と比較して高値であった (Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.4, 6.2.5)。

国際共同治験（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.5, Figure 6.5.5）及び国内試験（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.5, Figure 6.5.6）のいずれでも、ウエスト周囲径の減少がみられた。国際共同治験では、ウエスト周囲径の減少量（推定値）は経口セマグルチド 3 mg で 0.7～2.2 cm、経口セマグルチド 7 mg で 1.7～2.8 cm、経口セマグルチド 14 mg で 2.4～4.5 cm であった。26 週の減少量は、すべての対照薬と比較して経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg で統計的に有意に大きく、また、4233 試験ではプラセボと比較して経口セマグルチド 3 mg で統計的に有意に大きかった。

国内試験では、ウエスト周囲径の変化量は経口セマグルチド 3 mg で 0.1～0.5 cm、経口セマグルチド 7 mg で -0.5～-0.6 cm、経口セマグルチド 14 mg で -1.2～-1.4 cm であった。26 週の減少量は、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 で統計的に有意に大きかった。

試験期間が 26 週間を超える試験では、ウエスト周囲径の減少に対する経口セマグルチドの効果は最終ランダム来院（52 週又は 78 週）まで維持された。

ウエスト周囲径の統計解析結果は各試験の治験総括報告書を参照のこと（表 2.7.3.3-20）。

表 2.7.3.3-20 ウエスト周囲径—仮想 estimand—統計解析結果への参照先

| Statistical analyses of waist circumference<br>Trial (hypothetical estimand) |                                             |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| P1                                                                           | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Table 14.2.207  |
| P3                                                                           | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.249 |
| P4                                                                           | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.204 |
| P8                                                                           | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.213 |
| P9                                                                           | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.121 |
| P10                                                                          | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.204 |

#### 2.7.3.3.5.5 体重減少に関する結論

国際共同治験では、経口セマグルチドの投与により臨床的に意味のある体重減少が認められた。体重減少は経口セマグルチドの用量の増加に伴い大きくなり、最長 78 週間まで維持された。

26 週において、体重減少においてすべての対照薬に対する経口セマグルチド 14 mg の優越性、ならびにシタグリブチン 100 mg に対する経口セマグルチド 7 mg の優越性が示された。さらに、インスリンへ上乗せ投与した経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg では、プラセボに対する優越性が示された。

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排除しなかった場合（治療方針 estimand）、経口セマグルチドにより 26 週に最大 4.4 kg の体重減少がみられた。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排除した場合（仮想 estimand）、経口セマグルチドにより 26 週の体重減少は最大 4.7 kg であった。



26週の経口セマグルチドによる体重減少については、その減少率はベースラインから最大5.2%であり、BMI及びウエスト周囲径の低下もみられた。レスキュー治療の開始又は治験薬投与の早期中止後に収集したデータを除外した場合には、最大46%の被験者が経口セマグルチドにより5%以上の体重減少を達成した。

国内試験では、いずれの *estimand* においても、体重のベースラインから26週までの低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド14 mgで統計的に有意に大きく、リラグルチド0.9 mg及びデュラグルチド0.75 mgと比較して経口セマグルチド7及び14 mgで統計的に有意に大きかった。

### 2.7.3.3.6 糖尿病薬の使用

国際共同治験及び国内試験では、血糖コントロールを達成するために追加の糖尿病薬の必要性について、追加の糖尿病薬／レスキュー治療を開始するまでの時間を検討した。[2.7.3.1.5.5](#)に記載したとおり、レスキュー治療は、治験薬の投与を継続した状態で開始した追加の糖尿病薬の一部とした。

治療の強化が行われた時期を定量的に評価するため、イベントが発現するまでの時間の解析を実施した。2つの *estimand* は異なる観察期間に基づくため、治療の強化が行われるまでの時間として、治療方針 *estimand* については追加の経口糖尿病薬を開始するまでの時間 ([2.7.3.3.6.1](#))、仮想 *estimand* についてはレスキュー治療を開始するまでの時間 ([2.7.3.3.6.2](#)) を解析した。

また、4280試験（経口セマグルチドのインスリンへの追加投与）では1日総インスリン投与量を評価した ([2.7.3.3.6.3](#))。

以下の項に簡単な要約を記載する。詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと〔[表 2.7.3.3-21](#)（追加の糖尿病薬）及び4280試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.5.5（インスリン投与量）〕。

表 2.7.3.3-21 追加の糖尿病薬－各試験の治験総括報告書への参照先

| Trial | Additional anti-diabetic medication    |
|-------|----------------------------------------|
| P1    | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Section 11.5.2 |
| P3    | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 11.5.2 |
| P4    | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Section 11.5.2 |
| P8    | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Section 11.5.2 |
| P9    | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Section 11.5.2 |
| P10   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Section 11.5.2 |

#### 2.7.3.3.6.1 追加の糖尿病薬を開始するまでの時間－治療方針 *estimand*

国際共同治験及び国内試験では、追加の糖尿病薬を開始するまでの時間はシタグリプチン100 mg及びプラセボと比較して経口セマグルチド7及び14 mgで統計的に有意に長かったが、その他の実薬対

照とは同様であった。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（表 2.7.3.3-22）。

表 2.7.3.3-22 無作為割り付けから追加の糖尿病薬を開始するまでの時間—統計解析—治療方針 estimand

|                                | Hazard ratio | 95% CI       | p-value |
|--------------------------------|--------------|--------------|---------|
| <b>Trial 4233</b>              |              |              |         |
| Oral sema 3 mg / Placebo       | 0.45         | [0.26; 0.78] | 0.0043  |
| Oral sema 7 mg / Placebo       | 0.33         | [0.18; 0.59] | 0.0002  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.33         | [0.19; 0.60] | 0.0002  |
| <b>Trial 4222</b>              |              |              |         |
| Oral sema 3 mg / Sita 100 mg   | 1.34         | [1.09; 1.65] | 0.0063  |
| Oral sema 7 mg / Sita 100 mg   | 0.77         | [0.61; 0.96] | 0.0221  |
| Oral sema 14 mg / Sita 100 mg  | 0.53         | [0.41; 0.68] | <0.0001 |
| <b>Trial 4224</b>              |              |              |         |
| Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg  | 1.17         | [0.75; 1.80] | 0.4915  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.32         | [0.21; 0.48] | <0.0001 |
| <b>Trial 4280</b>              |              |              |         |
| Oral sema 3 mg / Placebo       | 0.73         | [0.53; 1.02] | 0.0627  |
| Oral sema 7 mg / Placebo       | 0.63         | [0.44; 0.89] | 0.0083  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.57         | [0.40; 0.81] | 0.0019  |
| <b>Trial 4281</b>              |              |              |         |
| Oral sema 3 mg / Placebo       | 0.63         | [0.29; 1.40] | 0.2579  |
| Oral sema 7 mg / Placebo       | 0.25         | [0.10; 0.66] | 0.0052  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.31         | [0.11; 0.87] | 0.0259  |
| Oral sema 3 mg / Lira 0.9 mg   | 2.70         | [0.93; 7.80] | 0.0674  |
| Oral sema 7 mg / Lira 0.9 mg   | 1.07         | [0.32; 3.54] | 0.9087  |
| Oral sema 14 mg / Lira 0.9 mg  | 1.33         | [0.38; 4.62] | 0.6498  |
| <b>Trial 4282</b>              |              |              |         |
| Oral sema 3 mg / Dula 0.75 mg  | 1.50         | [0.70; 3.20] | 0.2963  |
| Oral sema 7 mg / Dula 0.75 mg  | 0.80         | [0.35; 1.83] | 0.5997  |
| Oral sema 14 mg / Dula 0.75 mg | 0.55         | [0.23; 1.33] | 0.1871  |

Data from the in-trial observation period. Additional anti-diabetic medication: use of new anti-diabetic medication for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before planned end-of-treatment, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before planned end-of-treatment.

#### 2.7.3.3.6.2 レスキュー治療を開始するまでの時間—仮想 estimand

国際共同治験及び国内試験では、レスキュー治療を開始するまでの時間は、シタグリプチン 100 mg 及びプラセボと比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に長かった（表 2.7.3.3-23）。4233 試験では、レスキュー治療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く、4282 試験ではデュラグルチド 0.75 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に長かった。

表 2.7.3.3-23 レスキュー治療を開始するまでの時間—統計解析—仮想 estimand

|                                | Hazard ratio | 95% CI        | p-value |
|--------------------------------|--------------|---------------|---------|
| <b>Trial 4233</b>              |              |               |         |
| Oral sema 3 mg/Placebo         | 0.48         | [0.25; 0.93]  | 0.0300  |
| Oral sema 7 mg/Placebo         | 0.13         | [0.04; 0.36]  | 0.0001  |
| Oral sema 14 mg/Placebo        | 0.06         | [0.01; 0.26]  | 0.0001  |
| <b>Trial 4222</b>              |              |               |         |
| Oral sema 3 mg / Sita 100 mg   | 1.33         | [1.05; 1.68]  | 0.0160  |
| Oral sema 7 mg / Sita 100 mg   | 0.66         | [0.51; 0.86]  | 0.0022  |
| Oral sema 14 mg / Sita 100 mg  | 0.31         | [0.22; 0.43]  | <0.0001 |
| <b>Trial 4224</b>              |              |               |         |
| Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg  | 1.17         | [0.62; 2.22]  | 0.6252  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.15         | [0.09; 0.26]  | <0.0001 |
| <b>Trial 4280</b>              |              |               |         |
| Oral sema 3 mg / Placebo       | 0.75         | [0.53; 1.08]  | 0.1210  |
| Oral sema 7 mg / Placebo       | 0.48         | [0.32; 0.74]  | 0.0007  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.48         | [0.31; 0.73]  | 0.0006  |
| <b>Trial 4281</b>              |              |               |         |
| Oral sema 3 mg / Placebo       | 0.34         | [0.14; 0.86]  | 0.0219  |
| Oral sema 7 mg / Placebo       | 0.15         | [0.05; 0.44]  | 0.0005  |
| Oral sema 14 mg / Placebo      | 0.23         | [0.07; 0.70]  | 0.0098  |
| Oral sema 3 mg / Lira 0.9 mg   | 2.95         | [0.76; 11.46] | 0.1193  |
| Oral sema 7 mg / Lira 0.9 mg   | 1.31         | [0.31; 5.56]  | 0.7147  |
| Oral sema 14 mg / Lira 0.9 mg  | 1.97         | [0.44; 8.85]  | 0.3765  |
| <b>Trial 4282</b>              |              |               |         |
| Oral sema 3 mg / Dula 0.75 mg  | 1.90         | [0.76; 4.72]  | 0.1672  |
| Oral sema 7 mg / Dula 0.75 mg  | 0.60         | [0.21; 1.72]  | 0.3391  |
| Oral sema 14 mg / Dula 0.75 mg | 0.12         | [0.02; 0.62]  | 0.0110  |

Data from the on-treatment without rescue medication period. Rescue medication: use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product.

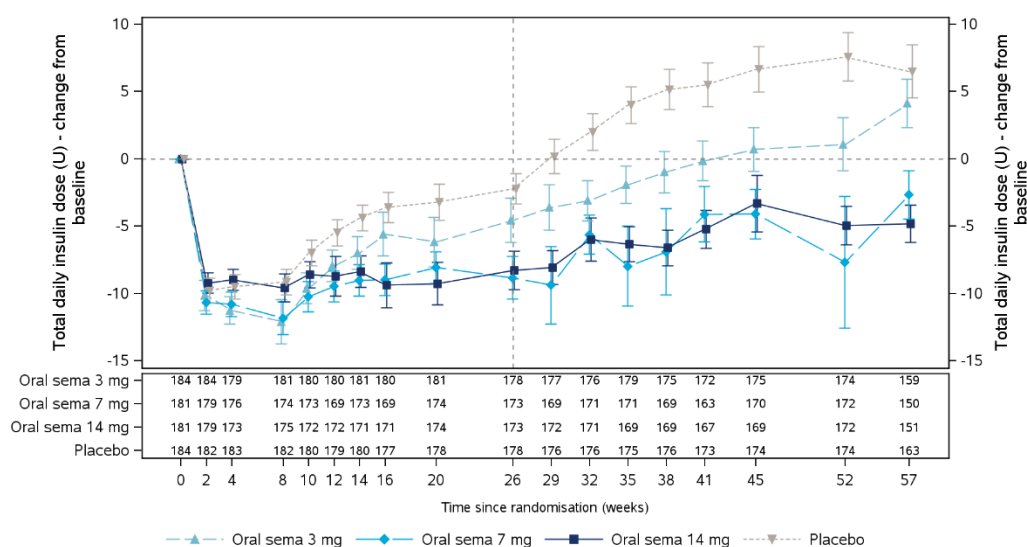
### 2.7.3.3.6.3 インスリン投与量（4280 試験）

4280 試験では、インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、血糖コントロールに対する経口セマグルチドの効果をプラセボと比較した。スクリーニング時に併用していたインスリンの種類は [2.7.3.3.3.2](#) を参照のこと。低血糖のリスクを最小限に抑えるため、無作為割り付け時に 1 日総インスリン投与量を 20% 減量することが推奨された。最初の 26 週間では、インスリン投与量の調節は可能としたが、最大 1 日総インスリン投与量はベースラインの 1 日総インスリン投与量を超えてはならないこととした。後半の 26 週間では上限は設けず、目標血糖値に従ってインスリン投与量を調節することを可能とした。

ベースラインの 1 日総インスリン投与量は、経口セマグルチド 14 mg 及びプラセボ（53 及び 55 単位）と比較して経口セマグルチド 3 及び 7 mg（61 及び 63 単位）で多かった。いずれの投与群でも、2 週までに 1 日総インスリン投与量を同程度減量した。26 週までにインスリン投与量（平均）は経口セマグルチド 3 mg 及びプラセボではベースラインに近づいたが、経口セマグルチド 7 及び 14 mg では最初の

減量時の投与量が維持された (図 2.7.3.3-19)。26週の1日総インスリン投与量はすべての投与群でベースラインを下回っていた。

26週以降はベースラインを超えるインスリン投与量の増量に制限は設けなかった。52週の1日総インスリン投与量（平均）は、プラセボ及び経口セマグルチド 3 mg ではベースラインを上回っていたが、経口セマグルチド 7 及び 14 mg ではベースラインを下回るレベルが維持されていた。



Observed data from the in-trial observation period. Error bars  $\pm$  standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.

図 2.7.3.3-19 1日総インスリン投与量－ベースラインからの変化量の推移－治療方針 estimand (4280 試験)

1日総インスリン投与量のベースラインから52週までの変化量（推定値）は、経口セマグルチド 7 mg で-6単位、経口セマグルチド 14 mg で-7単位であった。一方、経口セマグルチド 3 mg 及びプラセボでは、その変化量（推定値）はそれぞれ2及び10単位であった。1日総インスリン投与量のベースラインから52週までの変化量について、プラセボと経口セマグルチドのすべての用量との間に統計的な有意差が認められた〔4280試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Table 14.2.120〕。

以上のように、インスリンへ追加した経口セマグルチドの投与により、52週における1日総インスリンの必要量がプラセボと比較して統計的に有意に減少したと同時に、HbA1c (図 2.7.3.3-1) 及び体重 (図 2.7.3.3-12) に、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められた。

### 2.7.3.3.7 その他の有効性の結果

#### 2.7.3.3.7.1 その他の有効性の結果－治療方針 estimand

##### 2.7.3.3.7.1.1 空腹時脂質－治療方針 estimand

ベースラインの空腹時脂質は投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.5, Table 6.5.7～6.5.15）。全体として、いずれの試験でも経口セマグルチドにより脂質プロファイルは改善されており、総コレステロール、LDL、トリグリセリド及びVLDLは低下し、HDLは増加した。この改善は経口セマグルチド 14 mg で顕著であった。

4233 試験、4224 試験、4280 試験及び 4281 試験では、空腹時脂質について経口セマグルチド 14 mg とプラセボを比較した結果、26 週の空腹時脂質〔総コレステロール（4233 試験、4224 試験、4280 試験及び 4281）、LDL（4233 試験、4280 試験及び 4281 試験）、トリグリセリド（4233 試験、4224 試験及び 4280）及び VLDL（4224 試験）〕の低下は、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、4222 試験では、26 週の空腹時脂質（総コレステロール、LDL 及びトリグリセリド）の低下は、シタグリプチン 100 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。経口セマグルチド 14 mg とリラグルチド 1.8 mg（4224 試験）又はデュラグルチド 0.75 mg（4282 試験）との比較では、空腹時脂質に統計的な有意差は認められなかった。

空腹時脂質の詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと（[表 2.7.3.3-24](#)）。

**表 2.7.3.3-24 空腹時脂質－各試験の治験総括報告書への参照先**

| <b>Trial</b> | <b>Fasting blood lipids</b>              |
|--------------|------------------------------------------|
| P1           | Trial 4233 (M 5.3.5.1), Section 11.5.5.1 |
| P3           | Trial 4222 (M 5.3.5.1), Section 11.5.4   |
| P4           | Trial 4224 (M 5.3.5.1), Section 11.5.4   |
| P8           | Trial 4280 (M 5.3.5.1), Section 11.5.4   |
| P9           | Trial 4281 (M 5.3.5.1), Section 11.5.4   |
| P10          | Trial 4282 (M 5.3.5.1), Section 11.5.4   |

##### 2.7.3.3.7.1.2 C 反応性タンパク－治療方針 estimand

炎症及び関連する心血管リスクに関するバイオマーカーである CRP は 4233 試験（経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg）で測定した。本試験では、CRP はベースラインから 26 週までに低下し、その低下量はプラセボと比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。

CRP の詳細は 4233 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.5.5.2 を参照のこと。

### 2.7.3.3.7.2 その他の有効性の結果－仮想 estimand

#### 2.7.3.3.7.2.1 空腹時脂質－仮想 estimand

ベースラインの空腹時脂質は投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.5, Table 6.5.7～6.5.15）。

全体として、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脂質プロファイルは一貫して改善されており、総コレステロール、LDL、トリグリセリド及び VLDL は低下し、HDL は増加した。この改善は経口セマグルチド 14 mg で顕著であった。

26 週の低下率（推定値）は、経口セマグルチド 14 mg で総コレステロール 4～5%（ベースライン：4.48～5.37 mmol/L）、LDL 2～6%（ベースライン：2.39～3.30 mmol/L）、トリグリセリド 8～13%（ベースライン：1.27～1.85 mmol/L）、VLDL 9～12%（ベースライン：0.57～0.81 mmol/L）であった。HDL の変化量（推定値）は 2%の低下から 2%の増加の範囲であった（ベースライン：1.14～1.42 mmol/L）。

仮想 estimand についても、統計解析の結論は治療方針 estimand と同様であった（[2.7.3.3.7.1.1](#) 参照）。

試験期間が 26 週間を超える試験では、最終ランダム化来院時の投与群間の比（経口セマグルチド 14 mg／プラセボ）の推定値及び統計的推測の結果は 26 週と同様であった。ただし、4280 試験では、LDL 及びトリグリセリドの低下について、26 週には統計的な有意差がみられたものの、52 週には有意差は認められなかった。試験期間が最も長い試験（4222 試験）では、経口セマグルチドによる空腹時脂質の改善は、大部分のパラメータについて 78 週の最終ランダム化来院まで維持されたが、78 週において経口セマグルチド 14 mg とシタグリプチン 100 mg との間に統計的な有意差は認められなかった。

空腹時脂質の統計解析結果（仮想 estimand）は各試験の治験総括報告書を参照のこと（[表 2.7.3.3-25](#)）。

表 2.7.3.3-25 空腹時脂質－仮想 estimand－統計解析結果への参照先

| Trial | Fasting blood lipids                                    |
|-------|---------------------------------------------------------|
| P1    | Trial 4233 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.209 to 14.2.212 |
| P3    | Trial 4222 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.251 to 14.2.256 |
| P4    | Trial 4224 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.206 to 14.2.211 |
| P8    | Trial 4280 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.215 to 14.2.218 |
| P9    | Trial 4281 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.125 to 14.2.150 |
| P10   | Trial 4282 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.206 to 14.2.210 |

For completeness, descriptive data for fasting lipids for the hypothetical estimand are included in ISE (M 5.3.5.3), Appendix 6.5, Tables 6.5.7 to 6.5.15.



#### 2.7.3.3.7.2.2 C 反応性タンパクー仮想 estimand

4233 試験において、ベースラインの CRP は投与群間で同程度であった。26 週には経口セマグルチドのすべての用量で CRP の低下が認められた。ベースラインから 26 週までの低下率は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg でそれぞれ 14、28 及び 24%であった。CRP の低下量はプラセボと比較して経口セマグルチド 7 及び 14 mg で統計的に有意に大きかった。

CRP の統計解析結果（仮想 estimand）は 4233 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Table 14.2.213 を参照のこと。CRP の記述統計量（仮想 estimand）は Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.5, Table 6.5.7 を参照のこと。

#### 2.7.3.3.8 患者報告アウトカム

国際共同治験及び国内試験では、PRO は補足的セカンダリーエンドポイントとして設定した。本項では、治療方針 estimand の結果を提示する。結果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。

##### 2.7.3.3.8.1 糖尿病 QOL 質問票

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。

DTR-QOL は 29 項目から構成され、「社会活動／日常活動の負担」「治療への不安と不満」「低血糖」及び「治療満足度」の 4 つの領域について、患者の健康関連 QOL に対する糖尿病治療の影響を評価する。さらに総スコアが算出される。DTR-QOL では治療方法を問わず、患者の健康関連 QOL に対する糖尿病治療の影響を評価する<sup>11</sup>。

4281 試験及び 4282 試験（国内試験）では、ベースライン時の各領域のスコア、総スコアは各試験の投与群間で同様であった。

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。

#### 2.7.3.3.8.2 Short Form 36 version 2（アキュート版）

Short Form 36 version 2（SF-36v2）は、2 型糖尿病を含む様々な疾患領域において健康関連 QOL 及び一般的な健康状態の測定によく用いられている患者報告アウトカム調査である。振り返り期間を過去 1 週間としている成人用 SF-36v2（アキュート版）は、8 つの領域及び 2 つのコンポーネント・サマリー（精神的側面の QOL 及び身体的側面の QOL）から総合的に健康関連 QOL を評価する。SF-36v2 の結果の解析は 8 つの領域及び 2 つのコンポーネント・サマリーについて提示する。

SF-36v2 は 4233 試験、4222 試験、4280 試験、4281 試験及び 4282 試験で実施した。いずれの試験でも、ベースライン時の各 8 領域、身体的側面の QOL サマリー及び精神的側面の QOL サマリートのスコアは投与群間で同様であった。さらに、ベースライン時のスコアは試験間でも同程度であったが、4281 試験及び 4282 試験では、国際共同治験と比較してベースライン時のスコア（各領域及び 2 つのサマリー）が高かった。

4233 試験、4222 試験及び 4282 試験では、すべての評価時点のスコアにおいて、経口セマグルチド（すべての用量）及び対照薬のいずれでもベースラインからの変化はわずかであった。ほとんどの群間比較（経口セマグルチド対照薬）において、統計的な有意差はみられなかった。4280 試験では、「全体的健康感」（26 週の経口セマグルチド 3 mg、52 週の経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg）、「日常役割機能（精神）」（52 週の経口セマグルチド 3 mg）及び「心の健康」（26 週の経口セマグルチド 14 mg）のベースラインからのスコアの変化は、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大きかった。4281 試験では、経口セマグルチドと対照薬との間で、ベースラインから 26 週のスコアの変化にはほとんどの群間比較で統計的な有意差は認められなかった。26 週において、「日常役割機能（身体）」「全体的な健康感」及び「活力」に経口セマグルチド 3 mg と比較してリラグルチド 0.9 mg で統計的に有意な改善がみられ、「心の健康」ならびに精神的な側面の QOL サマリートのスコアは、経口セマグルチド 3 及び 14 mg と比較してリラグルチド 0.9 mg で統計的に有意な改善がみられた。しかしながら、これらの差は 52 週までは維持されなかった。

#### 2.7.3.3.8.3 Impact of Weight on Quality of Life

Impact of Weight on Quality of Life（IWQOL）-Lite（治験向け簡易版）は、体重減少が QOL に与える影響を臨床試験において評価するために作成された。IWQOL-Lite（治験向け簡易版）は、経口セマグルチドの投与で予測される体重減少による被験者の QOL へ与える影響を評価するために採用した。項目は 5 つの領域（「Psychosocial」「Physical」「Physical Function」「Pain/Discomfort」及び総スコア）に分類した。この 5 つの尺度について統計解析結果を示す。

IWQOL-Lite（治験向け簡易版）は、4233 試験、4222 試験及び 4280 試験で実施した。いずれの試験でも、各領域のベースライン時のスコアは投与群間で概ね同様であった。

4233 試験では、いずれの投与群でもベースラインから 26 週の変化はわずかであり、経口セマグルチドとプラセボとの間に統計的な有意差は認められなかった。4222 試験では、「Psychosocial」、



「Physical Function」及び総スコアのベースラインから 52 週までの変化は、シタグリプチン 100 mg と比較して経口セマグルチド 7 mg で統計的に有意に大きかった。経口セマグルチド 14 mg では、

「Physical」及び「Physical Function」における変化が対照薬と比較して統計的に有意に大きかった。78 週では統計的な有意差はみられなかった。4280 試験では、26 週及び 52 週の「Psychosocial」ならびに 52 週の総スコアにおける変化が、プラセボと比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。

#### 2.7.3.3.8.4 食事コントロールに関するアンケート

食事コントロールに関するアンケート (CoEQ) は、食物渴望の強さや種類、ならびに食欲や気分の主観的な感覚を評価するための 21 項目及び 4 領域 (「Craving Control」 「Positive Mood」 「Craving for Sweet」 及び「Craving for Savoury」) から構成される<sup>12</sup>。

CoEQ は 4222 試験で実施した。19 項目と 4 領域のベースライン時のスコアは投与群間で同様であった。26 週、52 週及び 78 週のベースラインからの変化は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg ならびにシタグリプチン 100 mg のいずれでもわずかであり、ほとんどの群間比較で統計的な有意差は認められなかった。

#### 2.7.3.3.8.5 糖尿病治療満足度質問票

糖尿病治療満足度質問票 (DTSQ) では、被験者の治療満足度 (治療満足度総スコア) 及び高血糖の頻度 [血糖値が望ましくないほど高いと感じたこと (Feeling of unacceptably high blood sugars) のスコア] のベースラインからの変化について評価した。

DTSQ は 4224 試験及び 4280 試験で実施した。いずれの試験でも、すべての項目及び治療満足度総スコアは投与群間で同様であった。

4224 試験及び 4280 試験では、「血糖値が望ましくないほど高いと感じたこと」 (質問 2) について、26 週及び 52 週のベースラインからの変化に、プラセボと経口セマグルチドとの間で統計的な有意差が認められた (経口セマグルチドで好ましい結果)。さらに、4224 試験では、52 週において、「血糖値が望ましくないほど低いと感じたこと」 (質問 3) 及び「治療法の融通性」 (質問 5) を除くすべての項目について、プラセボと比較して経口セマグルチドで改善がみられた。4224 試験では、経口セマグルチドとリラグチド 1.8 mg の間に差はみられなかった。4280 試験では、52 週において、治療満足度総スコア、ならびに「治療法の利便性」 (質問 4) 及び「治療法の融通性」 (質問 5) を除くほとんどの項目について、経口セマグルチド 7 及び 14 mg で改善がみられ、その改善の程度は用量の増加に伴い大きくなった。

### 2.7.3.3.9 部分集団における血糖コントロールの結果の比較

全体で認められた血糖コントロールに対する経口セマグルチドの効果がすべてのサブグループで一貫して認められるかどうか、また、2型糖尿病患者集団に広く適用することができるかどうかを評価するため、国際共同試験及び国内試験のデータ（治療方針 *estiamnd*）を用いてサブグループ解析を実施した。

主な人口統計学的特性（年齢及び性別）及びベースラインの関連する疾患特性（ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間、体重、BMI、腎機能及び消化管疾患の有無）により定義したサブグループにおいて、HbA1c の低下に対する経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の効果を評価した（[2.7.3.1.6.6](#) 参照）。いずれかの投与群の被験者が 5 例未満のサブグループがある場合には、1 投与群あたり 5 例以上となるようサブグループを併合した。連続変数（年齢、ベースラインの HbA1c 等）については、事前に規定した区分（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上等）を用いて分類し、被験者が最も少ないサブグループは、順序を保つため次にくるサブグループと併合した。各試験で併合したサブグループの一覧は Module 5.3.5.3, ISE, Appendix 6.6, Table 6.6.292～6.6.300 を参照のこと。

評価は、試験ごとに、各サブグループにおける HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に基づき、記述統計量及び群間差の推定値（治療方針 *estimand*）を用いて行った。1 つの試験で得られた誤っている可能性のある結果（特にサブグループの例数が少ない場合）により全体の結論を誤るリスクを低減するため、試験全体の傾向に基づいて、包括的に結論を導いた。

各国際共同試験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）の日本人被験者における HbA1c のサブグループ解析、ならびに 4222 試験、4280 試験及び 4282 試験の日本人被験者における併用した糖尿病薬（SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、TZD、SGLT-2 阻害薬、メトホルミン又はインスリンのいずれか）ごとの HbA1c のサブグループ解析をそれぞれ [2.7.3.3.10](#) 及び [2.7.3.3.11](#) に記載する。

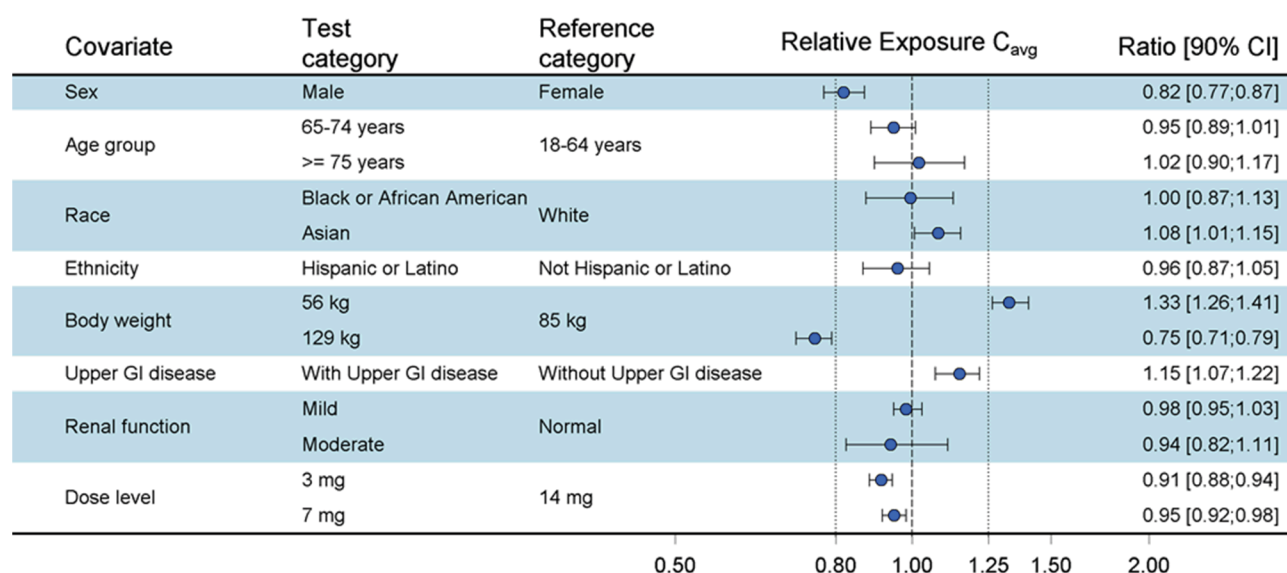
サブグループにおける安全性の評価については、Module 2.7.4.5 を参照のこと。サブグループにおける経口セマグルチドの薬物動態特性については、Module 2.7.2.3.1.7 を参照のこと。

#### 2.7.3.3.9.1 人口統計学的特性及び疾患特性別のセマグルチドの曝露量－母集団薬物動態解析

経口セマグルチドの臨床開発プログラムに含まれる 5 つの国際共同／海外第 3a 相試験（4233 試験、4223 試験、4222 試験、4234 試験及び 4280 試験）及び 1 つの国内試験（4281 試験）に基づく母集団薬物動態解析において、経口投与後のセマグルチドの曝露量が内因性要因によって受ける影響の程度を評価した。母集団薬物動態解析の結果を [図 2.7.3.3-20](#) に示す。

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った。日本人被験者では、白人被験者と比較して曝露量はやや大きかった〔1.09（90%信頼区間：1.02; 1.17）〕（Module 2.7.2.3.1.7.8）。その他の人口統計学的な共変量は曝露量にほとんど、又は全く影響を与えなかった。第 3a 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果に基づき、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）。

体重による曝露量の差によって HbA1c に対する経口セマグルチドの効果に差が生じることはなかった〔[2.7.3.3.9.3.3](#)（体重ごとの HbA1c）参照〕。



Data are average dose-normalised semaglutide concentrations relative to a reference subject profile (White, non-Hispanic or Latino female aged 18-64 years, with body weight of 85 kg, without upper GI disease or renal impairment, dosed 14 mg). The plot and the right column show means and 90% CIs. Body weight categories (56 and 129 kg) represent the 5% and 95% percentiles in the data. Vertical dotted lines indicate the [0.80–1.25]-limits. Data from trials 4233, 4223, 4222, 4234, 4280 and 4281.

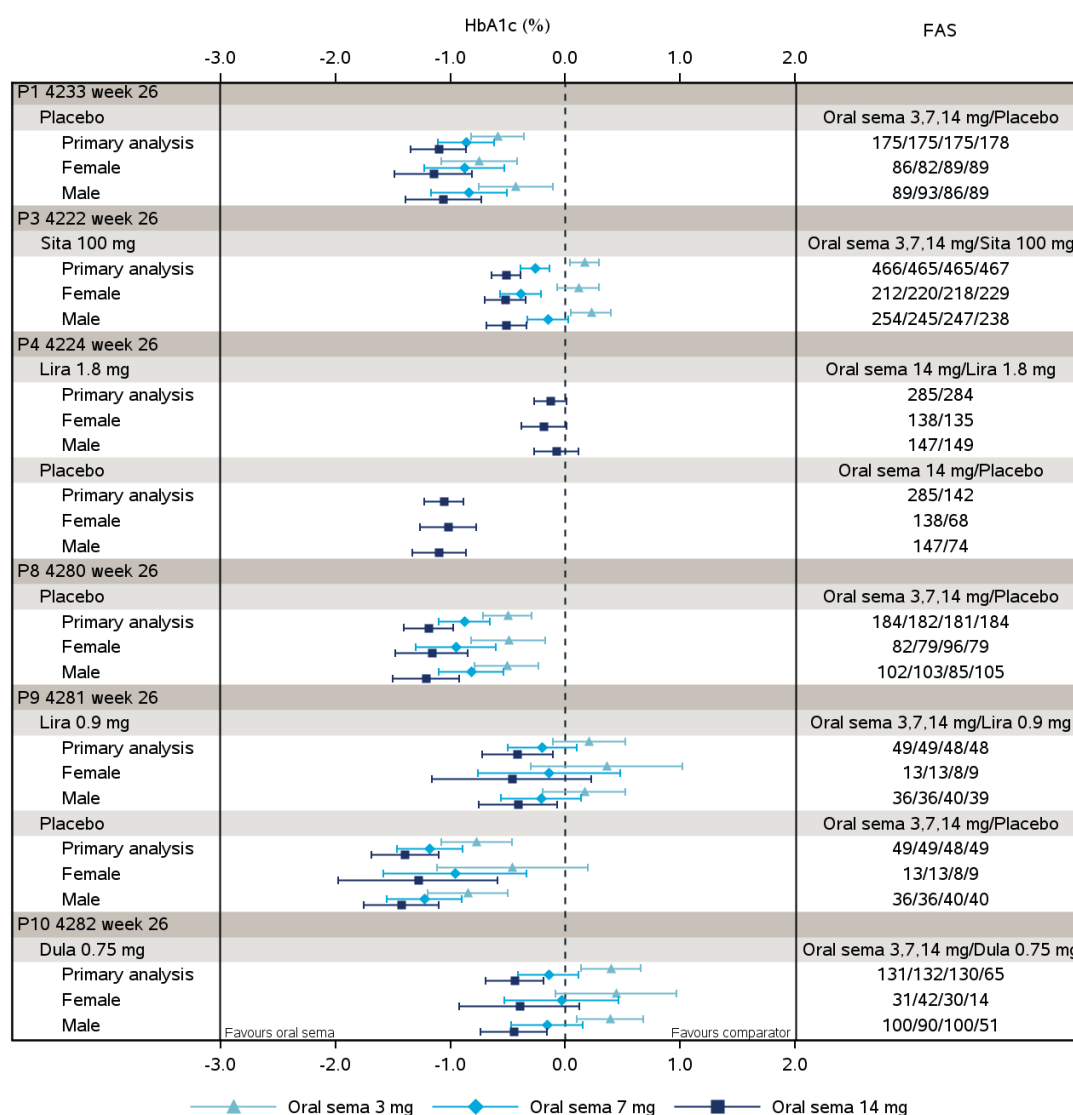
図 2.7.3.3-20 セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響—forest plot

## 2.7.3.3.9.2 人口統計学的特性に基づくサブグループ解析—治療方針 estimand

### 2.7.3.3.9.2.1 性別

国際共同治験ではいずれも男女の比率が均等であったが、国内試験では男性の比率が高かった（[表 2.7.3.3-7](#)）。いずれの試験でも、男女の分布は投与群間で同様であった。

国際共同治験及び国内試験において、HbA1c の群間差（経口セマグルチド—対照薬）の推定値は男女で同様であり、治療と性別の間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（[図 2.7.3.3-21](#)）。いずれの試験でも、投与群ごとの HbA1c のベースラインからの変化量は男女で同様であった。このことから、経口セマグルチドに対する HbA1c の反応は男女で同様であると考えられた。



Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product and 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. FAS: number of subjects in full analyses set.

図 2.7.3.3-21 HbA1c (%) (男女別) 一群間差の推定値—forest plot—治療方針 estimand

男女別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.1–6.6.9      |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.109–6.6.117  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.208–6.6.209 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.250–6.6.251 |

#### 2.7.3.3.9.2.2 年齢

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、平均年齢は投与群間で同様であった。国際共同治験及び国内試験では、大部分の被験者 (62.0～79.7%) が 65 歳未満であり、17.9～32.7%が 65 歳以上 75 歳未満、2.4～5.3%が 75 歳以上であった (Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1, 6.2.2)。

いずれの試験でも、HbA1c の群間差 (経口セマグルチド対照薬) の推定値及び HbA1c のベースラインからの変化量 (推定値) は、年齢のサブグループ間で同様であった。4281 試験 (国内試験) のみ、治療と年齢との間に統計的に有意な交互作用が認められた。本試験では、群間差 (経口セマグルチド 3 mg プラセボ) の推定値が 65 歳未満と比較して 65 歳以上の被験者で小さかった (Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.6, Table 6.6.125)。

年齢別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.10–6.6.18    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.118–6.6.126  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.210–6.6.211 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.252–6.6.253 |

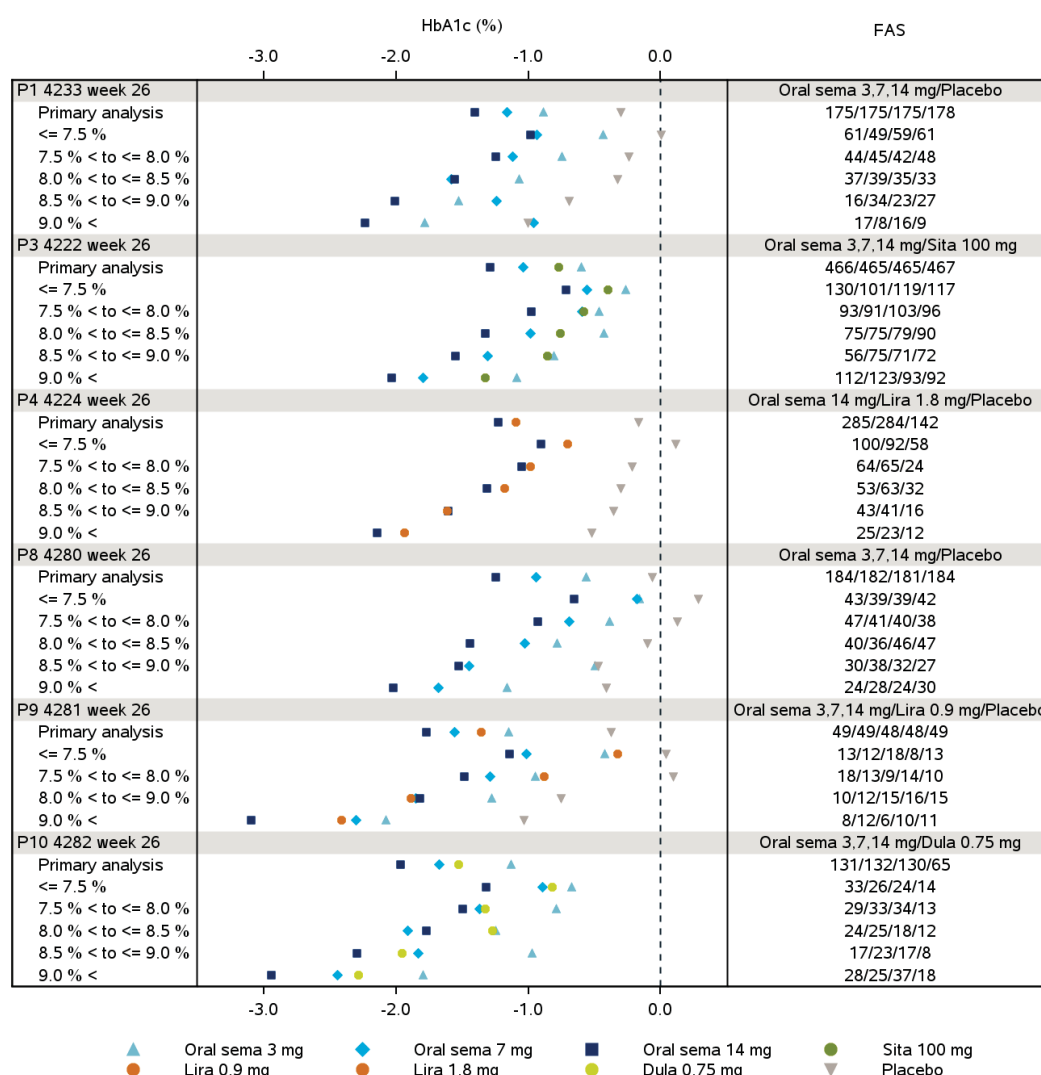
#### 2.7.3.3.9.3 疾患特性に基づくサブグループ解析—治療方針 estimand

##### 2.7.3.3.9.3.1 ベースラインの HbA1c

ベースラインの HbA1c カテゴリー別の被験者の分布を Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.2, Tables 6.2.1～6.2.3 に示す。国際共同治験及び国内試験のいずれにおいても、経口セマグルチド及び対照薬のいずれについても、ベースラインの HbA1c が高いほど HbA1c の低下量が多い傾向がみられた ([図 2.7.3.3-22](#))。しかし、いずれの試験でも、治療とベースラインの HbA1c との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった。

ベースラインの HbA1c 別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.46–6.6.54    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.148–6.6.156  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.215–6.6.216 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.257–6.6.258 |



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

FAS: number of subjects in full analysis set.

図 2.7.3.3-22 HbA1c (%) のベースラインからの変化量 (ベースラインの HbA1c 別) – 治療方針 estimand



### 2.7.3.3.9.3.2 ベースラインの糖尿病罹病期間

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、ベースラインの糖尿病罹病期間の平均は投与群間で同様であった。試験間ではベースラインの糖尿病罹病期間に違いがみられたが（表 2.7.3.3-7）、これは、試験ごとに様々な病期の患者が選択されており、スクリーニング時の糖尿病治療に関する選択基準が異なることによるものであった（表 2.7.3.1-3）。国際共同治験及び国内試験では、糖尿病罹病期間が 10 年未満の被験者は 29.3～90.6%であり、10 年以上の被験者は 9.4～70.7%であった（Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1）。

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、HbA1c の群間差（経口セマグルチド対照薬）の推定値及び HbA1c のベースラインからの変化量（推定値）は、糖尿病罹病期間のサブグループ間で同様であった。4280 試験でのみ、治療とベースラインの糖尿病罹病期間との間に統計的に有意な交互作用が認められた。本試験では、群間差（経口セマグルチド 3 mg プラセボ）の推定値は、ベースラインの糖尿病罹病期間が 10 年以上の被験者と比較して 10 年未満の被験者で小さかった（Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.6, Table 6.6.162）。

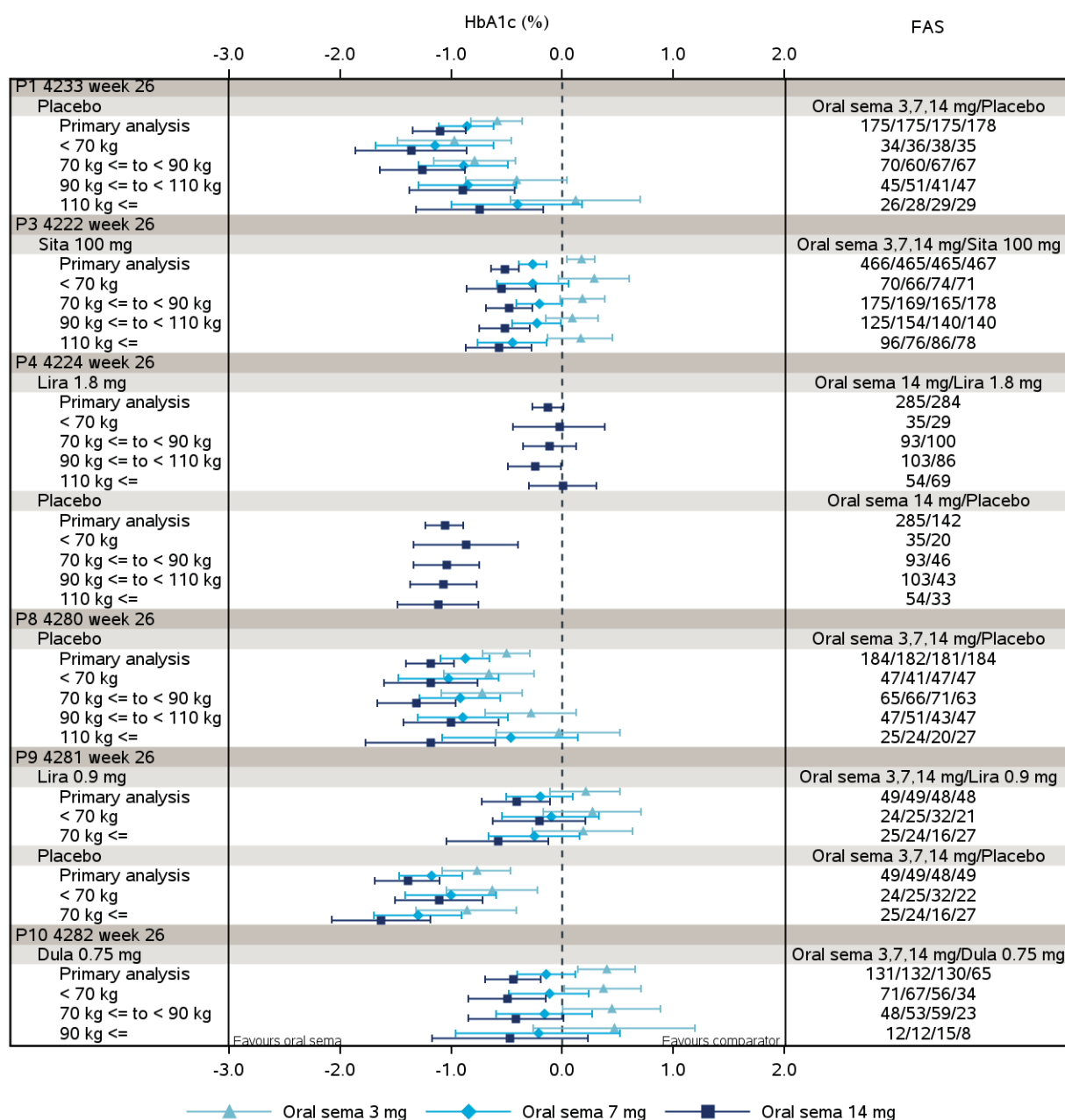
糖尿病罹病期間別サブグループ解析の図表への参照先（Module 5.3.5.3 ISE）を以下に示す：

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.55–6.6.63    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.157–6.6.165  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.217–6.6.218 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.259–6.6.260 |

### 2.7.3.3.9.3.3 ベースラインの体重

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、ベースラインの平均体重は投与群間で同様であった。ベースラインの体重のカテゴリ別の被験者の分布を Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1～6.2.3 に示す。

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、HbA1c の群間差（経口セマグルチド対照薬）の推定値及び HbA1c のベースラインからの変化量（推定値）は、体重のサブグループ間で同様であった（[図 2.7.3.3-23](#)）。4233 試験でのみ、治療と体重のサブグループとの間に統計的に有意な交互作用が認められた。本試験では、ベースラインの体重が重いほど群間差（経口セマグルチド 3 mg プラセボ）の推定値が小さかった（Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.6, Table 6.6.166）。



Data from the in-trial observation period. Treatment policy estimand: Analysis of covariance (ANCOVA) using data irrespectively of premature discontinuation of trial product and 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. FAS: number of subjects in full analyses set.

図 2.7.3.3-23 HbA1c (%) (体重別) 一群間差の推定値—forest plot—治療方針 estimand



ベースラインの体重別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.64–6.6.72    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.166–6.6.174  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.219–6.6.220 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.261–6.6.262 |

#### 2.7.3.3.9.3.4 ベースラインの BMI

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、ベースラインの平均 BMI は投与群間で同様であった。ベースラインの BMI のカテゴリー別の被験者の分布を Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.2, Table 6.2.1～6.2.3 に示す。

国際共同治験及び国内試験のいずれでも、HbA1c のベースラインからの変化量 (推定値) 及び HbA1c の群間差 (経口セマグルチド対照薬) の推定値は、BMI のサブグループ間で同様であり、治療とベースラインの HbA1c との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった。

ベースラインの BMI 別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.73–6.6.81    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.175–6.6.183  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.221–6.6.222 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.263–6.6.264 |

#### 2.7.3.3.9.3.5 ベースラインの腎機能障害

国際共同治験及び国内試験の大部分の被験者は、ベースラインで正常な腎機能 (59.1～77.0%) 又は軽度の腎機能障害 (22.2～39.0%) を有していた ([表 2.7.3.3-7](#))。

HbA1c のベースラインからの変化量 (推定値) 及び HbA1c の群間差 (経口セマグルチド対照薬) の推定値は、eGFR (腎機能) のサブグループ間で同様であった。4224 試験では統計的に有意な交互作用が認められた。本試験では、リラグルチド 1.8 mg 及びプラセボと比較した経口セマグルチド 14 mg による HbA1c のベースラインからの変化量 (推定値) は、正常な腎機能を有する被験者よりも腎機能障害を有する被験者で小さかった (Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.6, Table 6.6.187)。

ベースラインの腎機能障害別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.82–6.6.90    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.184–6.6.192  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.223–6.6.224 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.265–6.6.266 |

#### 2.7.3.3.9.3.6 ベースラインの上部消化管疾患

国際共同治験及び国内試験の大部分の被験者 (75.0~85.2%) において、ベースラインで上部消化管疾患は認められなかった (スクリーニング時の eCRF の報告に基づく) ([表 2.7.3.3-7](#))。

国際共同治験及び国内試験では、HbA1c の群間差 (経口セマグルチド対照薬) の推定値及び HbA1c のベースラインからの変化量 (推定値) は、ベースラインでの上部消化管疾患の有無に関わらず同程度であった。4233 試験 (国際共同治験) 及び 4281 試験 (国内試験) では統計的に有意な交互作用が認められた。これらの試験では、プラセボと比較した経口セマグルチド 7 mg による HbA1c のベースラインからの低下量は、上部消化管疾患のない被験者よりも上部消化管疾患を有する被験者で小さかった (Module 5.3.5.3 ISE, Appendix 6.6, Table 6.6.193, 6.6.200)。

ベースラインの上部消化管疾患の有無別サブグループ解析の図表への参照先 (Module 5.3.5.3 ISE) を以下に示す :

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Descriptive statistics:         | Appendix 6.6, Tables 6.6.91–6.6.99    |
| Statistical analysis:           | Appendix 6.6, Tables 6.6.193–6.6.201  |
| Forest plots (%):               | Appendix 6.6, Figures 6.6.225–6.6.226 |
| Change from baseline plots (%): | Appendix 6.6, Figures 6.6.267–6.6.268 |

### 2.7.3.3.10 日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性の検討

#### 2.7.3.3.10.1 被験者の内訳

国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）の日本人集団における被験者の内訳を [表 2.7.3.3-26](#) に示す。すべての試験において、日本人集団及び全集団（[2.7.3.3.1 参照](#)）のいずれでも、無作為割り付けされたほとんどの被験者が治験薬の投与を受けた。いずれの集団でも、治験薬の投与を完了した被験者及び試験を完了した被験者の割合は高く、投与群間で同様であった。いずれの試験でも、レスキュー治療を開始することなく投与を完了した被験者の割合に、日本人集団と全集団との間に異なる傾向はみられなかった。

詳細は Module 5.3.5.4、Justification of use of global trials を参照のこと。

表 2.7.3.3-26 日本人集団の内訳（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）

|                                                          | Oral sema 3 mg<br>N (%) | Oral sema 7 mg<br>N (%) | Oral sema 14 mg<br>N (%) | Placebo<br>N (%)     | Total<br>N (%) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|----------------|
| <b><u>Trial 4233</u></b>                                 |                         |                         |                          |                      |                |
| Randomised                                               | 29                      | 29                      | 28                       | 30                   | 116            |
| Exposed                                                  | 29 ( 100)               | 29 ( 100)               | 28 ( 100)                | 30 ( 100)            | 116 ( 100)     |
| Analysis sets                                            |                         |                         |                          |                      |                |
| Full analysis set                                        | 29 ( 100)               | 29 ( 100)               | 28 ( 100)                | 30 ( 100)            | 116 ( 100)     |
| Safety analysis set                                      | 29 ( 100)               | 29 ( 100)               | 28 ( 100)                | 30 ( 100)            | 116 ( 100)     |
| Treatment completers [1]                                 | 27 (93.1)               | 28 (96.6)               | 26 (92.9)                | 28 (93.3)            | 109 (94.0)     |
| Without rescue medication                                | 27 (93.1)               | 28 (96.6)               | 26 (92.9)                | 22 (73.3)            | 103 (88.8)     |
| With rescue medication                                   | 0                       | 0                       | 0                        | 6 (20.0)             | 6 ( 5.2)       |
| Premature trial product discontinuation - primary reason | 2 ( 6.9)                | 1 ( 3.4)                | 2 ( 7.1)                 | 2 ( 6.7)             | 7 ( 6.0)       |
| Exposed                                                  |                         |                         |                          |                      |                |
| Adverse event(s)                                         | 0                       | 1 ( 3.4)                | 2 ( 7.1)                 | 1 ( 3.3)             | 4 ( 3.4)       |
| Participation in another clinical trial [2]              | 1 ( 3.4)                | 0                       | 0                        | 0                    | 1 ( 0.9)       |
| Other                                                    | 1 ( 3.4)                | 0                       | 0                        | 1 ( 3.3)             | 2 ( 1.7)       |
| Trial completers [3]                                     | 29 ( 100)               | 29 ( 100)               | 28 ( 100)                | 30 ( 100)            | 116 ( 100)     |
|                                                          | Oral sema 3 mg<br>N (%) | Oral sema 7 mg<br>N (%) | Oral sema 14 mg<br>N (%) | Sita 100 mg<br>N (%) | Total<br>N (%) |
| <b><u>Trial 4222</u></b>                                 |                         |                         |                          |                      |                |
| Randomised                                               | 52                      | 52                      | 51                       | 52                   | 207            |
| Exposed                                                  | 52 (100 )               | 52 (100 )               | 51 (100 )                | 52 (100 )            | 207 (100 )     |
| Analysis sets                                            |                         |                         |                          |                      |                |
| Full analysis set                                        | 52 (100 )               | 52 (100 )               | 51 (100 )                | 52 (100 )            | 207 (100 )     |
| Safety analysis set                                      | 52 (100 )               | 52 (100 )               | 51 (100 )                | 52 (100 )            | 207 (100 )     |
| Per protocol analysis set                                | 51 (98.1)               | 50 (96.2)               | 48 (94.1)                | 52 (100 )            | 201 (97.1)     |
| Treatment completers [1]                                 | 49 (94.2)               | 47 (90.4)               | 43 (84.3)                | 50 (96.2)            | 189 (91.3)     |
| Without rescue medication                                | 35 (67.3)               | 42 (80.8)               | 43 (84.3)                | 43 (82.7)            | 163 (78.7)     |
| With rescue medication                                   | 14 (26.9)               | 5 ( 9.6)                | 0                        | 7 (13.5)             | 26 (12.6)      |
| Premature trial product discontinuation - primary reason | 3 ( 5.8)                | 5 ( 9.6)                | 8 (15.7)                 | 2 ( 3.8)             | 18 ( 8.7)      |
| Exposed                                                  |                         |                         |                          |                      |                |
| Adverse event(s)                                         | 2 ( 3.8)                | 5 ( 9.6)                | 8 (15.7)                 | 1 ( 1.9)             | 16 ( 7.7)      |
| Pregnancy                                                | 1 ( 1.9)                | 0                       | 0                        | 0                    | 1 ( 0.5)       |
| Other                                                    | 0                       | 0                       | 0                        | 1 ( 1.9)             | 1 ( 0.5)       |
| Trial completers [3]                                     | 50 (96.2)               | 51 (98.1)               | 47 (92.2)                | 51 (98.1)            | 199 (96.1)     |
| Completed treatment                                      | 49 (94.2)               | 47 (90.4)               | 43 (84.3)                | 50 (96.2)            | 189 (91.3)     |
| Discontinued trial product                               | 1 ( 1.9)                | 4 ( 7.7)                | 4 ( 7.8)                 | 1 ( 1.9)             | 10 ( 4.8)      |

|                                                          | Oral sema 14 mg<br>N (%) | Lira 1.8 mg<br>N (%) | Placebo<br>N (%) | Total<br>N (%) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------|----------------|
| <b><u>Trial 4224</u></b>                                 |                          |                      |                  |                |
| Randomised                                               | 31                       | 29                   | 15               | 75             |
| Exposed                                                  | 31 (100 )                | 29 (100 )            | 15 (100 )        | 75 (100 )      |
| Analysis sets                                            |                          |                      |                  |                |
| Full analysis set                                        | 31 (100 )                | 29 (100 )            | 15 (100 )        | 75 (100 )      |
| Safety analysis set                                      | 31 (100 )                | 29 (100 )            | 15 (100 )        | 75 (100 )      |
| Per protocol analysis set                                | 30 (96.8)                | 28 (96.6)            | 13 (86.7)        | 71 (94.7)      |
| Treatment completers [1]                                 | 28 (90.3)                | 28 (96.6)            | 14 (93.3)        | 70 (93.3)      |
| Without rescue medication                                | 28 (90.3)                | 27 (93.1)            | 10 (66.7)        | 65 (86.7)      |
| With rescue medication                                   | 0                        | 1 ( 3.4)             | 4 (26.7)         | 5 ( 6.7)       |
| Premature trial product discontinuation - primary reason | 3 ( 9.7)                 | 1 ( 3.4)             | 1 ( 6.7)         | 5 ( 6.7)       |
| Exposed                                                  |                          |                      |                  |                |
| Adverse event(s)                                         | 1 ( 3.2)                 | 1 ( 3.4)             | 0                | 2 ( 2.7)       |
| Subject withdrawal from trial                            | 0                        | 0                    | 1 ( 6.7)         | 1 ( 1.3)       |
| Other                                                    | 2 ( 6.5)                 | 0                    | 0                | 2 ( 2.7)       |
| Trial completers [3]                                     | 31 (100 )                | 29 (100 )            | 14 (93.3)        | 74 (98.7)      |
| Completed treatment                                      | 28 (90.3)                | 28 (96.6)            | 14 (93.3)        | 70 (93.3)      |
| Discontinued trial product                               | 3 ( 9.7)                 | 1 ( 3.4)             | 0                | 4 ( 5.3)       |

|                                                          | Oral sema 3 mg<br>N (%) | Oral sema 7 mg<br>N (%) | Oral sema 14 mg<br>N (%) | Placebo<br>N (%) | Total<br>N (%) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|----------------|
| <b><u>Trial 4280</u></b>                                 |                         |                         |                          |                  |                |
| Randomised                                               | 49                      | 48                      | 47                       | 50               | 194            |
| Exposed                                                  | 49 ( 100)               | 48 ( 100)               | 47 ( 100)                | 50 ( 100)        | 194 ( 100)     |
| Analysis sets                                            |                         |                         |                          |                  |                |
| Full analysis set                                        | 49 ( 100)               | 48 ( 100)               | 47 ( 100)                | 50 ( 100)        | 194 ( 100)     |
| Safety analysis set                                      | 49 ( 100)               | 48 ( 100)               | 47 ( 100)                | 50 ( 100)        | 194 ( 100)     |
| Treatment completers [1]                                 | 48 (98.0)               | 41 (85.4)               | 38 (80.9)                | 48 (96.0)        | 175 (90.2)     |
| Without rescue medication                                | 38 (77.6)               | 33 (68.8)               | 33 (70.2)                | 26 (52.0)        | 130 (67.0)     |
| With rescue medication                                   | 10 (20.4)               | 8 (16.7)                | 5 (10.6)                 | 22 (44.0)        | 45 (23.2)      |
| Premature trial product discontinuation - primary reason | 1 ( 2.0)                | 7 (14.6)                | 9 (19.1)                 | 2 ( 4.0)         | 19 ( 9.8)      |
| Exposed                                                  |                         |                         |                          |                  |                |
| Adverse event(s)                                         | 1 ( 2.0)                | 4 ( 8.3)                | 8 (17.0)                 | 1 ( 2.0)         | 14 ( 7.2)      |
| Subject withdrawal from trial                            | 0                       | 1 ( 2.1)                | 1 ( 2.1)                 | 1 ( 2.0)         | 3 ( 1.5)       |
| Other                                                    | 0                       | 2 ( 4.2)                | 0                        | 0                | 2 ( 1.0)       |
| Trial completers [3]                                     | 49 ( 100)               | 46 (95.8)               | 46 (97.9)                | 49 (98.0)        | 190 (97.9)     |
| Completed treatment                                      | 48 (98.0)               | 41 (85.4)               | 38 (80.9)                | 48 (96.0)        | 175 (90.2)     |
| Discontinued trial product                               | 1 ( 2.0)                | 5 (10.4)                | 8 (17.0)                 | 1 ( 2.0)         | 15 ( 7.7)      |

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects

### 2.7.3.3.10.2 被験者背景及びベースライン特性（ベースラインの内因性及び外因性民族的要因）

すべての国際共同治験において、日本人集団と全集団との間でベースラインの内因性及び外因性民族的要因の類似性について検討した。内因性民族的要因として、人口統計学的特性（年齢及び性別）及び疾患特性（糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、ベースラインのHbA1c及び空腹時血糖値）、外因性民族的要因として糖尿病前治療を検討した。すべての国際共同治験において、被験者背景及びベースライン特性は概して日本人集団及び全集団で同様であった。すべての試験で共通して、全集団と比較して日本人集団において女性の割合が低く（日本人集団：30.7～38.8%、全集団：46.0～49.2%）、全集団と比較して日本人集団でBMI（kg/m<sup>2</sup>）の平均が低かった（日本人集団：25.3～27.9、全集団：31.0～33.0）。これ以外にもいくつか違いがみられた。4233試験では、全集団と比較して日本人集団において糖尿病罹病期間の平均が長く（日本人集団：7.8年、全集団：3.5年）、平均年齢が高かった（日本人集団：60歳、全集団：55歳）。4222試験では、全集団と比較して日本人集団において前治療にメトホルミンのみを使用していた被験者の割合が高かった（日本人集団：75.8%、全集団：52.9%）。

さらに、ベースラインの内因性及び外因性民族的要因の日本人集団と全集団における違いが有効性及び安全性の評価に影響を与えるかどうかを評価した。その結果、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。

詳細は Module 5.3.5.4、Justification of use of global trials を参照のこと。

### 2.7.3.3.10.3 有効性エンドポイント

すべての国際共同治験において、有効性（HbA1c及び体重、治療方針 estimand）の結果について、日本人集団及び全集団で一貫した傾向がみられた。この結果及び結論は仮想 estimand でも同様であった。本項では、HbA1c（治療方針 estimand）の結果の要約を記載する。体重における検討については Module 5.3.5.4、Justification of use of global trials を参照のこと。

日本人集団及び全集団における HbA1c の平均の経時推移を [図 2.7.3.3-24](#) に示す。26 週における HbA1c のベースラインからの変化量の推定値の bar plot を [図 2.7.3.3-25](#)（日本人集団）及び [図 2.7.3.3-26](#)（全集団）に示す。

4233 試験及び 4280 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、プラセボと比較して、経口セマグルチドのすべての用量（3、7 及び 14 mg）で 26 週における HbA1c の低下量は数値的に大きかった（[表 2.7.3.3-27](#) 及び [表 2.7.3.3-30](#)）。4222 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、シタグリプチン 100 mg と比較して、経口セマグルチド 7 及び 14 mg で 26 週における HbA1c の低下量は数値的に大きかったが、経口セマグルチド 3 mg では同様の結果は認められなかった（[表 2.7.3.3-28](#)）。4224 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、プラセボと比較して、経口セマグルチド 14 mg で 26 週

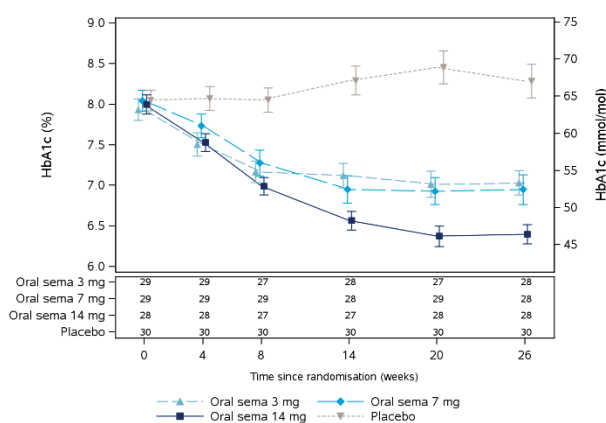
における HbA1c の低下量は数値的に大きかった。また、日本人集団及び全集団のいずれでも、リラグルチド 1.8 mg と同様の低下が、経口セマグルチド 14 mg でみられた (表 2.7.3.3-29)。

4233 試験、4222 試験及び 4280 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、対照薬と比較した治療効果 (経口セマグルチドの各用量と対照薬の群間差) は、経口セマグルチドの用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられた。

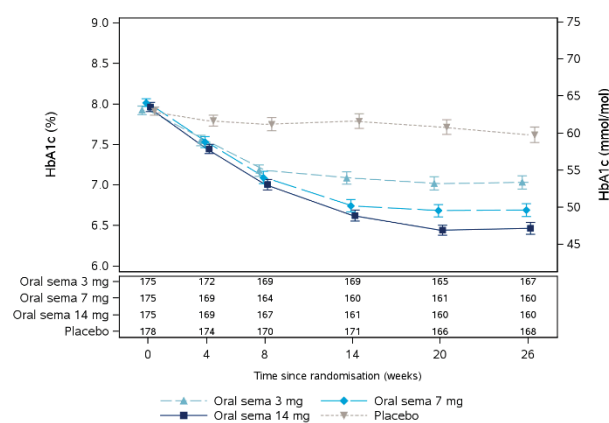
すべての国際共同治験において、日本人集団における対照薬と比較した経口セマグルチドの治療効果についての結果は、全集団での検証的な検定から得られた結論と一致していた。

### Japanese population

#### Trial 4233

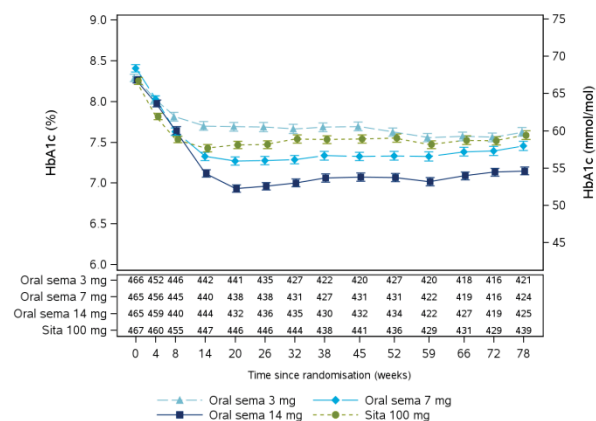
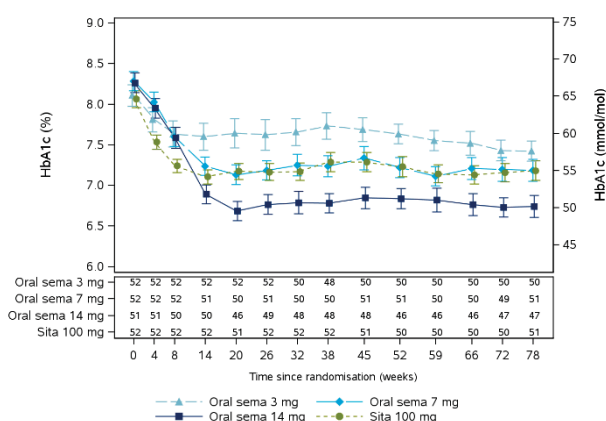


### Entire trial population

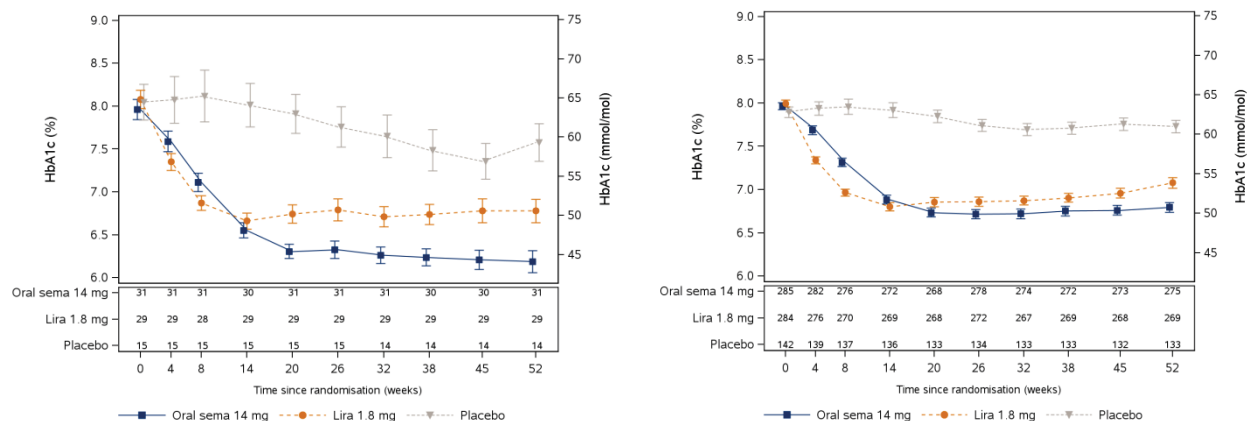
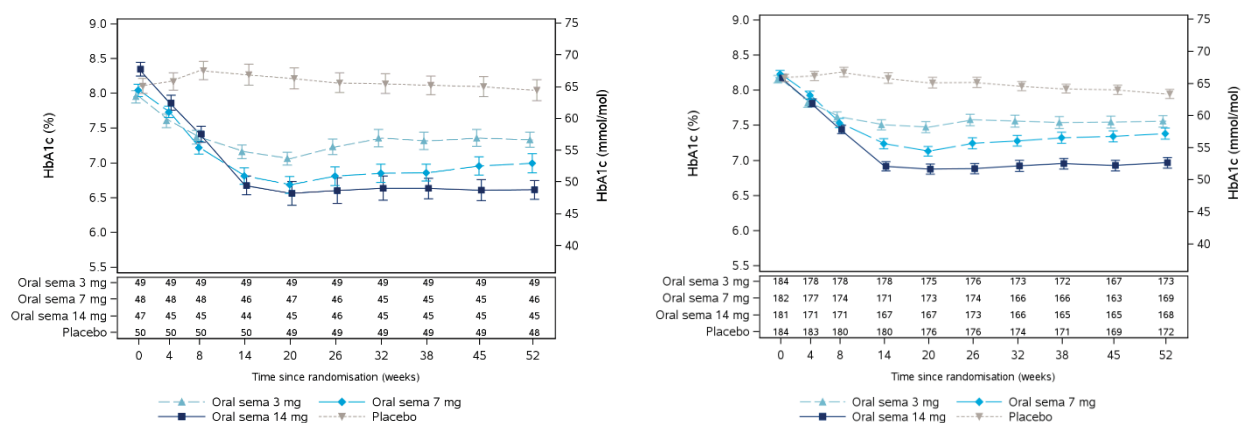


Observed data from the in-trial observation period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.

#### Trial 4222



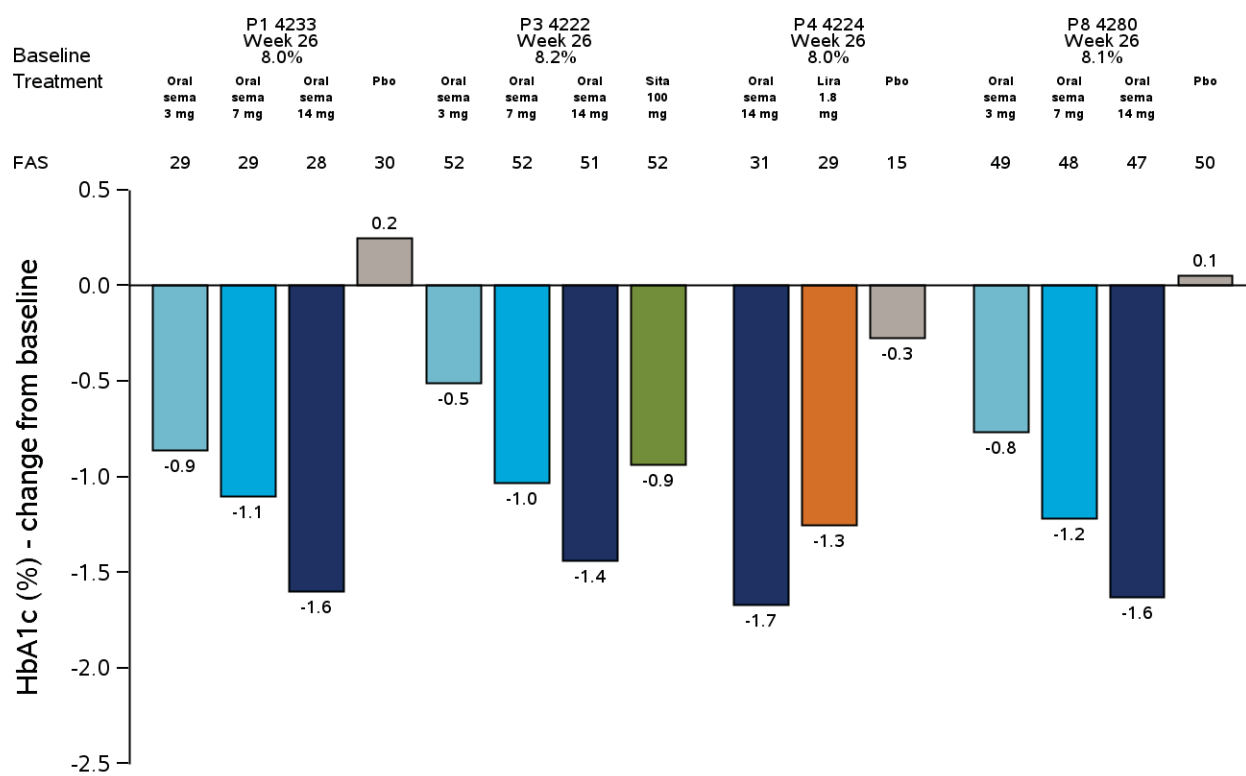
Observed data from the in-trial observation period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.

**Trial 4224****Trial 4280**

Observed data from the in-trial observation period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.

図 2.7.3.3-24 日本人集団（左）と全集団（右）における HbA1c（%）（平均）の経時推移 - 治療方針 estimand（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）





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

図 2.7.3.3-25 26 週における HbA1c (%) のベースラインからの変化量 (推定値) —bar plot—治療方針 estimand—日本人集団 (4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験)

表 2.7.3.3-27 26 週における HbA1c (%) —治療方針 estimand—日本人集団及び全集団 (4233 試験)

| Japanese population                                                           |                    |                    |                    |                |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|
|                                                                               | Oral sema 3 mg     | Oral sema 7 mg     | Oral sema 14 mg    | Placebo        |
| Baseline <sup>a</sup>                                                         | 7.9±0.7 (29)       | 8.0±0.7 (29)       | 8.0±0.6 (28)       | 8.0±0.7 (30)   |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                          | 7.0±0.8 (28)       | 7.0±1.0 (28)       | 6.4±0.6 (28)       | 8.3±1.1 (30)   |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                             | -0.9±0.6 (28)      | -1.1±0.8 (28)      | -1.6±0.9 (28)      | 0.2±0.9 (30)   |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                            | -0.9 (29)          | -1.1 (29)          | -1.6 (28)          | 0.2 (30)       |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - placebo) [95% CI] | -1.1 [-1.5 ; -0.7] | -1.4 [-1.8 ; -0.9] | -1.8 [-2.3 ; -1.4] |                |
| Entire trial population                                                       |                    |                    |                    |                |
|                                                                               | Oral sema 3 mg     | Oral sema 7 mg     | Oral sema 14 mg    | Placebo        |
| Baseline <sup>a</sup>                                                         | 7.9±0.7 (175)      | 8.0±0.6 (175)      | 8.0±0.7 (175)      | 7.9±0.7 (178)  |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                          | 7.0±1.1 (167)      | 6.7±1.0 (160)      | 6.5±0.9 (160)      | 7.6±1.2 (168)  |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                             | -0.9±1.2 (167)     | -1.3±1.0 (160)     | -1.5±1.0 (160)     | -0.3±1.2 (168) |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                            | -0.9 (175)         | -1.2 (175)         | -1.4 (175)         | -0.3 (178)     |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - placebo) [95% CI] | -0.6 [-0.8; -0.4]* | -0.9 [-1.1; -0.6]* | -1.1 [-1.3; -0.9]* |                |

Data from the in-trial observation period. a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean (number of subjects)

c: Missing post-baseline values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation. Pattern was defined by treatment arm and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication), and imputations were based on an ANCOVA model. Imputation was from own treatment arm and same treatment status. For the entire trial population, change from baseline was analysed using an ANCOVA model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate for each of the 1000 imputed complete datasets, and pooled by Rubin's rule to draw inference. For the Japanese population, change from baseline was analysed in the same way, but region was excluded from categorical fixed effects.

\*: Superiority was formally confirmed

表 2.7.3.3-28 26 週における HbA1c (%) —治療方針 estimand—日本人集団及び全集団 (4222 試験)

| <b>Japanese population</b>                                                        |                       |                       |                        |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                                                   | <b>Oral sema 3 mg</b> | <b>Oral sema 7 mg</b> | <b>Oral sema 14 mg</b> | <b>Sitagliptin 100 mg</b> |
| Baseline <sup>a</sup>                                                             | 8.1±1.0 (52)          | 8.3±0.9 (52)          | 8.3±0.9 (51)           | 8.1±0.8 (52)              |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                              | 7.6±1.4 (52)          | 7.2±0.8 (51)          | 6.8±0.9 (49)           | 7.2±0.7 (52)              |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                                 | -0.5±0.9 (52)         | -1.1±1.0 (51)         | -1.5±0.9 (49)          | -0.9±0.6 (52)             |
| <i>For non-inferiority</i>                                                        |                       |                       |                        |                           |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -0.5 (52)             | -1.0 (52)             | -1.4 (51)              | -0.9 (52)                 |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - sitagliptin) [95% CI] | 0.4 [0.1 ; 0.7]       | -0.1 [-0.4 ; 0.2]     | -0.5 [-0.8 ; -0.2]     |                           |
| <i>For superiority</i>                                                            |                       |                       |                        |                           |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -0.5 (52)             | -1.0 (52)             | -1.4 (51)              | -0.9 (52)                 |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - sitagliptin) [95% CI] | 0.4 [0.1 ; 0.7]       | -0.1 [-0.4 ; 0.2]     | -0.5 [-0.8 ; -0.2]     |                           |
| <b>Entire trial population</b>                                                    |                       |                       |                        |                           |
|                                                                                   | <b>Oral sema 3 mg</b> | <b>Oral sema 7 mg</b> | <b>Oral sema 14 mg</b> | <b>Sitagliptin 100 mg</b> |
| Baseline <sup>a</sup>                                                             | 8.3±1.0 (466)         | 8.4±1.0 (465)         | 8.3±0.9 (465)          | 8.3±0.9 (467)             |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                              | 7.7±1.1 (435)         | 7.3±1.1 (438)         | 7.0±0.9 (436)          | 7.5±1.0 (446)             |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                                 | -0.6±1.0 (435)        | -1.1±1.1 (438)        | -1.3±1.0 (436)         | -0.8±0.9 (446)            |
| <i>For non-inferiority</i>                                                        |                       |                       |                        |                           |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -0.6 (466)            | -1.0 (465)            | -1.3 (465)             | -0.8 (467)                |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - sitagliptin) [95% CI] | 0.2 [0.1 ; 0.3]       | -0.2 [-0.4 ; -0.1]†   | -0.5 [-0.6 ; -0.4]†    |                           |
| <i>For superiority</i>                                                            |                       |                       |                        |                           |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -0.6 (466)            | -1.0 (465)            | -1.3 (465)             | -0.8 (467)                |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - sitagliptin) [95% CI] | 0.2 [0.0 ; 0.3]       | -0.3 [-0.4 ; -0.1]*   | -0.5 [-0.6 ; -0.4]*    |                           |

Summary and analysis are based on observed data from the in-trial observation period

a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean (number of subjects)

c: Missing post-baseline values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation. Pattern was defined by treatment arm and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication), and imputations were based on an ANCOVA model. Imputation was from own treatment arm and same treatment status. For the entire trial population, change from baseline was analysed using an ANCOVA model with treatment, strata and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate for each of the 1000 imputed complete datasets, and pooled by Rubin's rule to draw inference. For the Japanese population, change from baseline was analysed in the same way, but region was excluded from categorical fixed effects.

\*: Superiority was formally confirmed, †: Non-inferiority was formally confirmed. Non-inferiority margin; 0.3%

表 2.7.3.3-29 26 週における HbA1c (%) –治療方針 estimand–日本人集団及び全集団 (4224 試験)

| Japanese population                                                               |                     |                    |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|
|                                                                                   | Oral sema 14 mg     | Liraglutide 1.8 mg | Placebo        |
| Baseline <sup>a</sup>                                                             | 8.0±0.7 (31)        | 8.1±0.6 (29)       | 8.0±0.8 (15)   |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                              | 6.3±0.6 (31)        | 6.8±0.7 (29)       | 7.8±0.9 (15)   |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                                 | -1.6±0.7 (31)       | -1.3±0.8 (29)      | -0.3±0.6 (15)  |
| For non-inferiority                                                               |                     |                    |                |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -1.7 (31)           | -1.3 (29)          | -0.3 (15)      |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - liraglutide) [95% CI] | -0.4 [-0.7 ; -0.1]  |                    |                |
| For superiority                                                                   |                     |                    |                |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -1.7 (31)           | -1.3 (29)          | -0.3 (15)      |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - liraglutide) [95% CI] | -0.4 [-0.7 ; -0.1]  |                    |                |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - placebo) [95% CI]     | -1.4 [-1.8 ; -1.0]  |                    |                |
| Entire trial population                                                           |                     |                    |                |
|                                                                                   | Oral sema 14 mg     | Liraglutide 1.8 mg | Placebo        |
| Baseline <sup>a</sup>                                                             | 8.0±0.7 (285)       | 8.0±0.7 (284)      | 7.9±0.7 (142)  |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                              | 6.7±0.9 (278)       | 6.9±0.9 (272)      | 7.7±0.8 (134)  |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                                 | -1.2±0.9 (278)      | -1.1±0.9 (272)     | -0.1±0.7 (134) |
| For non-inferiority                                                               |                     |                    |                |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -1.2 (285)          | -1.1 (284)         | -0.2 (142)     |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - liraglutide) [95% CI] | -0.1 [-0.3 ; 0.0]†  |                    |                |
| For superiority                                                                   |                     |                    |                |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                                | -1.2 (285)          | -1.1 (284)         | -0.2 (142)     |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - liraglutide) [95% CI] | -0.1 [-0.3 ; 0.0]   |                    |                |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - placebo) [95% CI]     | -1.1 [-1.2 ; -0.9]* |                    |                |

Data from the in-trial observation period. a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean (number of subjects)

c: Missing post-baseline values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation. Pattern was defined by treatment arm and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication), and imputations were based on an ANCOVA model. Imputation was from own treatment arm and same treatment status. For the entire trial population, change from baseline was analysed using an ANCOVA model with treatment, strata and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate for each of the 1000 imputed complete datasets, and pooled by Rubin's rule to draw inference. For the Japanese population, change from baseline was analysed in the same way, but region was excluded from categorical fixed effects.

\*: Superiority was formally confirmed. †: Non-inferiority was formally confirmed. Non-inferiority margin; 0.4%

表 2.7.3.3-30 26 週における HbA1c (%) –治療方針 estimand–日本人集団及び全集団 (4280 試験)

| Japanese population                                                           |                     |                     |                     |                |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|
|                                                                               | Oral sema 3 mg      | Oral sema 7 mg      | Oral sema 14 mg     | Placebo        |
| Baseline <sup>a</sup>                                                         | 8.0±0.6 (49)        | 8.0±0.6 (48)        | 8.3±0.7 (47)        | 8.1±0.8 (50)   |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                          | 7.2±0.8 (49)        | 6.8±0.9 (46)        | 6.6±1.2 (46)        | 8.2±1.0 (49)   |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                             | -0.7±0.7 (49)       | -1.3±1.0 (46)       | -1.7±1.2 (46)       | 0.0±0.6 (49)   |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                            | -0.8 (49)           | -1.2 (48)           | -1.6 (47)           | 0.1 (50)       |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - placebo) [95% CI] | -0.8 [-1.2 ; -0.4]  | -1.3 [-1.7 ; -0.9]  | -1.7 [-2.1 ; -1.3]  |                |
| Entire trial population                                                       |                     |                     |                     |                |
|                                                                               | Oral sema 3 mg      | Oral sema 7 mg      | Oral sema 14 mg     | Placebo        |
| Baseline <sup>a</sup>                                                         | 8.2±0.7 (184)       | 8.2±0.7 (182)       | 8.2±0.7 (181)       | 8.2±0.7 (184)  |
| Week 26 <sup>a</sup>                                                          | 7.6±1.1 (176)       | 7.2±1.1 (174)       | 6.9±1.0 (173)       | 8.1±1.0 (176)  |
| Change from baseline <sup>a</sup>                                             | -0.5±1.0 (176)      | -1.0±1.1 (174)      | -1.3±1.1 (173)      | -0.1±0.9 (176) |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,c</sup>                            | -0.6 (184)          | -0.9 (182)          | -1.3 (181)          | -0.1 (184)     |
| Estimated treatment difference <sup>c</sup><br>(oral sema - placebo) [95% CI] | -0.5 [-0.7 ; -0.3]* | -0.9 [-1.1 ; -0.7]* | -1.2 [-1.4 ; -1.0]* |                |

Data from the in-trial observation period. a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean (number of subjects)

c: Missing post-baseline values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation. Pattern was defined by treatment arm and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication), and imputations were based on an ANCOVA model. Imputation was from own treatment arm and same treatment status. For the entire trial population, change from baseline was analysed using an ANCOVA model with treatment, strata, interaction strata and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate for each of the 1000 imputed complete datasets, and pooled by Rubin's rule to draw inference. For the Japanese population, change from baseline was analysed in the same way, but region was excluded from categorical fixed effects.

\*: Superiority was formally confirmed

#### 2.7.3.3.10.4 結論

国際共同治験 (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にいくつか違いがみられたものの、その違いは、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。このことから、すべての試験について、有効性及び安全性の評価は適切に行うことができると判断した。

4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験では、有効性の結果に、日本人集団と全集団との間で一貫した傾向がみられた。

### 2.7.3.3.11 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の検討

経口セマグルチドの臨床開発プログラムにおいて、4222 試験、4282 試験及び 4280 試験では、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）<sup>4</sup>」に従った経口セマグルチドと経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用療法における日本人被験者の長期安全性及び有効性のデータが得られている。

本項では経口セマグルチドと経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用療法における長期有効性を検討するにあたり、以下の試験のデータを記載する。

- 4233 試験（国際共同治験）：単独療法（日本人サブグループデータ）
- 4222 試験（国際共同治験）：経口糖尿病薬単剤（メトホルミン）との併用療法（日本人サブグループデータ）
- 4280 試験（国際共同治験）：インスリンとの併用療法（日本人サブグループデータ）
- 4281 試験（国内試験）：単独療法
- 4282 試験（国内試験）：経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、SGLT-2 阻害薬及び TZD のいずれか）との併用療法

検討結果の詳細は、Module 5.3.5.4、Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy を参照のこと。

#### 2.7.3.3.11.1 曝露

以下のとおり、併用療法における日本人被験者数は、併用療法に関して上述のガイドラインの要件を満たしている（表 2.7.3.3-31）。

- 経口セマグルチドと SU との併用療法（1 年以上）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、 $\alpha$ -GI 60 例、SGLT-2 阻害薬 65 例、TZD 61 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）

表 2.7.3.3-31 治療法別の被験者の内訳－日本人被験者（4282 試験、4222 試験、4280 試験、4233 試験、4281 試験）

|                                         | Oral sema 3 mg<br>N (%) | Oral sema 7 mg<br>N (%) | Oral sema 14 mg<br>N (%) | Dula 0.75 mg<br>N (%) | Total<br>N (%) |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|
| <u>Trial 4282 (+SU), 52 weeks</u>       |                         |                         |                          |                       |                |
| Randomised                              | 42                      | 42                      | 42                       | 21                    | 147            |
| Exposed                                 | 42 ( 100)               | 42 ( 100)               | 42 ( 100)                | 21 ( 100)             | 147 ( 100)     |
| Treatment completers [1]                | 40 (95.2)               | 39 (92.9)               | 36 (85.7)                | 18 (85.7)             | 133 (90.5)     |
| Without rescue medication               | 27 (64.3)               | 36 (85.7)               | 36 (85.7)                | 16 (76.2)             | 115 (78.2)     |
| With rescue medication                  | 13 (31.0)               | 3 ( 7.1)                | 0                        | 2 ( 9.5)              | 18 (12.2)      |
| <u>Trial 4282 (+glinide), 52 weeks</u>  |                         |                         |                          |                       |                |
| Randomised                              | 22                      | 22                      | 22                       | 11                    | 77             |
| Exposed                                 | 22 ( 100)               | 22 ( 100)               | 22 ( 100)                | 11 ( 100)             | 77 ( 100)      |
| Treatment completers [1]                | 21 (95.5)               | 20 (90.9)               | 20 (90.9)                | 10 (90.9)             | 71 (92.2)      |
| Without rescue medication               | 20 (90.9)               | 18 (81.8)               | 20 (90.9)                | 10 (90.9)             | 68 (88.3)      |
| With rescue medication                  | 1 ( 4.5)                | 2 ( 9.1)                | 0                        | 0                     | 3 ( 3.9)       |
| <u>Trial 4282 (+TZD), 52 weeks</u>      |                         |                         |                          |                       |                |
| Randomised                              | 23                      | 23                      | 22                       | 11                    | 79             |
| Exposed                                 | 23 ( 100)               | 23 ( 100)               | 22 ( 100)                | 11 ( 100)             | 79 ( 100)      |
| Treatment completers [1]                | 19 (82.6)               | 21 (91.3)               | 21 (95.5)                | 11 ( 100)             | 72 (91.1)      |
| Without rescue medication               | 18 (78.3)               | 20 (87.0)               | 20 (90.9)                | 11 ( 100)             | 69 (87.3)      |
| With rescue medication                  | 1 ( 4.3)                | 1 ( 4.3)                | 1 ( 4.5)                 | 0                     | 3 ( 3.8)       |
| <u>Trial 4282 (+alpha-GI), 52 weeks</u> |                         |                         |                          |                       |                |
| Randomised                              | 22                      | 22                      | 22                       | 11                    | 77             |
| Exposed                                 | 22 ( 100)               | 22 ( 100)               | 22 ( 100)                | 11 ( 100)             | 77 ( 100)      |
| Treatment completers [1]                | 22 ( 100)               | 21 (95.5)               | 17 (77.3)                | 11 ( 100)             | 71 (92.2)      |
| Without rescue medication               | 21 (95.5)               | 19 (86.4)               | 17 (77.3)                | 10 (90.9)             | 67 (87.0)      |
| With rescue medication                  | 1 ( 4.5)                | 2 ( 9.1)                | 0                        | 1 ( 9.1)              | 4 ( 5.2)       |
| <u>Trial 4282 (+SGLT-2i), 52 weeks</u>  |                         |                         |                          |                       |                |
| Randomised                              | 22                      | 23                      | 22                       | 11                    | 78             |
| Exposed                                 | 22 ( 100)               | 23 ( 100)               | 22 ( 100)                | 11 ( 100)             | 78 ( 100)      |
| Treatment completers [1]                | 22 ( 100)               | 22 (95.7)               | 21 (95.5)                | 11 ( 100)             | 76 (97.4)      |
| Without rescue medication               | 17 (77.3)               | 22 (95.7)               | 21 (95.5)                | 9 (81.8)              | 69 (88.5)      |
| With rescue medication                  | 5 (22.7)                | 0                       | 0                        | 2 (18.2)              | 7 ( 9.0)       |
|                                         | Oral sema 3 mg<br>N (%) | Oral sema 7 mg<br>N (%) | Oral sema 14 mg<br>N (%) | Sita 100 mg<br>N (%)  | Total<br>N (%) |
| <u>Trial 4222 (+Met), 78 weeks</u>      |                         |                         |                          |                       |                |
| Randomised                              | 40                      | 39                      | 38                       | 40                    | 157            |
| Exposed                                 | 40 (100 )               | 39 (100 )               | 38 (100 )                | 40 (100 )             | 157 (100 )     |
| Treatment completers [1]                | 37 (92.5)               | 35 (89.7)               | 33 (86.8)                | 38 (95.0)             | 143 (91.1)     |
| Without rescue medication               | 29 (72.5)               | 31 (79.5)               | 33 (86.8)                | 34 (85.0)             | 127 (80.9)     |
| With rescue medication                  | 8 (20.0)                | 4 (10.3)                | 0                        | 4 (10.0)              | 16 (10.2)      |

Subject disposition of Japanese population by anti-diabetic background medication (Trials 4222, 4233, 4280, 4281 and 4282)-continued

|                                                    | Oral sema 3 mg<br>N (%)    | Oral sema 7 mg<br>N (%)    | Oral sema 14 mg<br>N (%)    | Placebo<br>N (%)        | Total<br>N (%)   |                |
|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|----------------|
| <u>Trial 4280 (+basal insulin), 52 weeks</u>       |                            |                            |                             |                         |                  |                |
| Randomised                                         | 23                         | 22                         | 22                          | 23                      | 90               |                |
| Exposed                                            | 23 ( 100)                  | 22 ( 100)                  | 22 ( 100)                   | 23 ( 100)               | 90 ( 100)        |                |
| Treatment completers [1]                           | 22 (95.7)                  | 19 (86.4)                  | 19 (86.4)                   | 22 (95.7)               | 82 (91.1)        |                |
| Without rescue medication                          | 15 (65.2)                  | 12 (54.5)                  | 14 (63.6)                   | 8 (34.8)                | 49 (54.4)        |                |
| With rescue medication                             | 7 (30.4)                   | 7 (31.8)                   | 5 (22.7)                    | 14 (60.9)               | 33 (36.7)        |                |
| <u>Trial 4280 (+basal bolus insulin), 52 weeks</u> |                            |                            |                             |                         |                  |                |
| Randomised                                         | 15                         | 15                         | 14                          | 15                      | 59               |                |
| Exposed                                            | 15 ( 100)                  | 15 ( 100)                  | 14 ( 100)                   | 15 ( 100)               | 59 ( 100)        |                |
| Treatment completers [1]                           | 15 ( 100)                  | 12 (80.0)                  | 12 (85.7)                   | 15 ( 100)               | 54 (91.5)        |                |
| Without rescue medication                          | 13 (86.7)                  | 12 (80.0)                  | 12 (85.7)                   | 12 (80.0)               | 49 (83.1)        |                |
| With rescue medication                             | 2 (13.3)                   | 0                          | 0                           | 3 (20.0)                | 5 ( 8.5)         |                |
| <u>Trial 4280 (+premix insulin), 52 weeks</u>      |                            |                            |                             |                         |                  |                |
| Randomised                                         | 11                         | 11                         | 11                          | 12                      | 45               |                |
| Exposed                                            | 11 ( 100)                  | 11 ( 100)                  | 11 ( 100)                   | 12 ( 100)               | 45 ( 100)        |                |
| Treatment completers [1]                           | 11 ( 100)                  | 10 (90.9)                  | 7 (63.6)                    | 11 (91.7)               | 39 (86.7)        |                |
| Without rescue medication                          | 10 (90.9)                  | 9 (81.8)                   | 7 (63.6)                    | 6 (50.0)                | 32 (71.1)        |                |
| With rescue medication                             | 1 ( 9.1)                   | 1 ( 9.1)                   | 0                           | 5 (41.7)                | 7 (15.6)         |                |
|                                                    | Oral sema 3 mg<br>N (%)    | Oral sema 7 mg<br>N (%)    | Oral sema 14 mg<br>N (%)    | Placebo<br>N (%)        | Total<br>N (%)   |                |
| <u>Trial 4233 (monotherapy), 26 weeks</u>          |                            |                            |                             |                         |                  |                |
| Randomised                                         | 29                         | 29                         | 28                          | 30                      | 116              |                |
| Exposed                                            | 29 ( 100)                  | 29 ( 100)                  | 28 ( 100)                   | 30 ( 100)               | 116 ( 100)       |                |
| Treatment completers [1]                           | 27 (93.1)                  | 28 (96.6)                  | 26 (92.9)                   | 28 (93.3)               | 109 (94.0)       |                |
| Without rescue medication                          | 27 (93.1)                  | 28 (96.6)                  | 26 (92.9)                   | 22 (73.3)               | 103 (88.8)       |                |
| With rescue medication                             | 0                          | 0                          | 0                           | 6 (20.0)                | 6 ( 5.2)         |                |
|                                                    | Oral sema<br>3 mg<br>N (%) | Oral sema<br>7 mg<br>N (%) | Oral sema<br>14 mg<br>N (%) | Lira<br>0.9 mg<br>N (%) | Placebo<br>N (%) | Total<br>N (%) |
| <u>Trial 4281 (monotherapy), 52 weeks</u>          |                            |                            |                             |                         |                  |                |
| Randomised                                         | 49                         | 49                         | 48                          | 48                      | 49               | 243            |
| Exposed                                            | 49 ( 100)                  | 49 ( 100)                  | 48 ( 100)                   | 48 ( 100)               | 49 ( 100)        | 243 ( 100)     |
| Treatment completers [1]                           | 45 (91.8)                  | 48 (98.0)                  | 45 (93.8)                   | 44 (91.7)               | 49 ( 100)        | 231 (95.1)     |
| Without rescue medication                          | 38 (77.6)                  | 43 (87.8)                  | 41 (85.4)                   | 42 (87.5)               | 34 (69.4)        | 198 (81.5)     |
| With rescue medication                             | 7 (14.3)                   | 5 (10.2)                   | 4 ( 8.3)                    | 2 ( 4.2)                | 15 (30.6)        | 33 (13.6)      |

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects.

### 2.7.3.3.11.2 被験者背景及びベースライン特性

経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の投与に割り付けられた日本人被験者において、ベースラインの HbA1c の平均は、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、 $\alpha$ -GI、SGLT-2 阻害薬又はメトホルミンのいずれか）で治療されていた日本人被験者で 8.0～8.7%、インスリンで治療されていた日本人被験者で 7.9～8.4%、単独療法試験の日本人被験者で 7.9～8.3%であった。ベースラインにおける体重の平均は、経口糖尿病薬単剤で治療されていた日本人被験者で 65.3～78.8 kg、インスリンで治療されていた日本人被験者で 63.6～74.4 kg、単独療法試験の日本人被験者で 67.4～71.4 kg あった。



### 2.7.3.3.11.3 有効性エンドポイント

経口糖尿病薬単剤及びインスリンと併用した経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg による治療において、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一貫して認められた（治療方針 estimand）。この結果及び結論は仮想 estimand についても同様であった。本項では、HbA1c の結果の要約を記載する（治療方針 estimand）。体重における検討については Module 5.3.5.4、*Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy* を参照のこと。

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（SU、グリニド、TZD、 $\alpha$ -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）との併用においても HbA1c の改善が認められた。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、経口セマグルチドの用量の増加に伴い大きくなる傾向が認められた。これらの結果は、経口セマグルチド単独療法の結果と概ね同様であった（[表 2.7.3.3-32](#)）。

表 2.7.3.3-32 治療法別の投与終了時における HbA1c のベースラインからの変化量 (%) – 日本人被験者 (4282 試験、4222 試験、4280 試験、4233 試験、4281 試験)

|                                                    | Oral semaglutide 3mg  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                                    | Trial 4282            |                  |                  |                  |                  | Trial 4222       | Trial 4280       |                  |                  | Trial 4233       | Trial 4281       |
|                                                    | +SU                   | +Glinide         | +TZD             | +α-GI            | +SGLT-2i         | +Met             | +Basal           | +BB              | +Premix          | Mono             | Mono             |
| Baseline <sup>a</sup>                              | 8.5±1.0<br>(42)       | 8.1±0.5<br>(22)  | 8.3±0.9<br>(23)  | 8.0±0.8<br>(22)  | 8.2±1.0<br>(22)  | 8.0±1.0<br>(40)  | 7.9±0.6<br>(23)  | 7.9±0.7<br>(15)  | 8.0±0.6<br>(11)  | 7.9±0.7<br>(29)  | 8.1±0.8<br>(49)  |
| End of treatment <sup>a,c</sup>                    | 7.8±1.2<br>(42)       | 7.4±0.9<br>(21)  | 7.2±1.0<br>(20)  | 6.9±0.6<br>(21)  | 7.4±0.7<br>(22)  | 7.3±0.7<br>(38)  | 7.5±0.8<br>(23)  | 7.2±0.8<br>(15)  | 7.1±0.4<br>(11)  | 7.0±0.8<br>(28)  | 7.2±0.9<br>(46)  |
| Observed change from baseline <sup>a</sup>         | -0.7±1.2<br>(42)      | -0.7±1.0<br>(21) | -1.1±0.8<br>(20) | -1.1±0.8<br>(21) | -0.8±1.0<br>(22) | -0.7±0.9<br>(38) | -0.4±0.8<br>(23) | -0.7±0.6<br>(15) | -1.0±0.6<br>(11) | -0.9±0.6<br>(28) | -0.9±1.0<br>(46) |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,e</sup> | -0.6 (42)             | -0.9 (22)        | -1.0 (23)        | -1.3 (22)        | -0.9 (22)        | -0.8 (40)        | -0.6 (23)        | -0.7 (15)        | -0.9 (11)        | -0.9 (29)        | -0.9 (49)        |
|                                                    | Oral semaglutide 7mg  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                                                    | Trial 4282            |                  |                  |                  |                  | Trial 4222       | Trial 4280       |                  |                  | Trial 4233       | Trial 4281       |
|                                                    | +SU                   | +Glinide         | +TZD             | +α-GI            | +SGLT-2i         | +Met             | +basal           | +BB              | +premix          | Mono             | Mono             |
| Baseline <sup>a</sup>                              | 8.3±0.9<br>(42)       | 8.5±1.0<br>(22)  | 8.4±1.0<br>(23)  | 8.2±1.1<br>(22)  | 8.3±0.7<br>(23)  | 8.2±0.9<br>(39)  | 7.9±0.6<br>(22)  | 8.1±0.6<br>(15)  | 8.2±0.7<br>(11)  | 8.0±0.7<br>(29)  | 8.3±1.0<br>(49)  |
| End of treatment <sup>a,c</sup>                    | 7.0±1.1<br>(40)       | 6.9±0.9<br>(21)  | 6.9±1.1<br>(23)  | 6.6±1.0<br>(22)  | 6.9±0.6<br>(23)  | 7.0±0.9<br>(39)  | 6.9±0.8<br>(21)  | 7.3±0.9<br>(15)  | 6.9±1.3<br>(10)  | 7.0±1.0<br>(28)  | 6.8±0.8<br>(49)  |
| Observed change from baseline <sup>a</sup>         | -1.3±1.1<br>(40)      | -1.6±0.9<br>(21) | -1.5±1.3<br>(23) | -1.6±1.2<br>(22) | -1.4±0.6<br>(23) | -1.2±1.1<br>(39) | -1.0±0.7<br>(21) | -0.9±0.9<br>(15) | -1.4±1.0<br>(10) | -1.1±0.8<br>(28) | -1.5±0.9<br>(49) |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,e</sup> | -1.3 (42)             | -1.5 (22)        | -1.5 (23)        | -1.7 (22)        | -1.4 (23)        | -1.1 (39)        | -1.2 (22)        | -0.8 (15)        | -1.1 (11)        | -1.1 (29)        | -1.4 (49)        |
|                                                    | Oral semaglutide 14mg |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                                                    | Trial 4282            |                  |                  |                  |                  | Trial 4222       | Trial 4280       |                  |                  | Trial 4233       | Trial 4281       |
|                                                    | +SU                   | +Glinide         | +TZD             | +α-GI            | +SGLT-2i         | +Met             | +basal           | +BB              | +premix          | Mono             | Mono             |
| Baseline <sup>a</sup>                              | 8.7±1.1<br>(42)       | 8.5±0.9<br>(22)  | 8.2±1.0<br>(22)  | 8.4±1.0<br>(22)  | 8.3±0.8<br>(22)  | 8.1±0.8<br>(38)  | 8.4±0.7<br>(22)  | 8.3±0.6<br>(14)  | 8.4±0.7<br>(11)  | 8.0±0.6<br>(28)  | 8.0±0.9<br>(48)  |
| End of treatment <sup>a,c</sup>                    | 6.8±1.1<br>(41)       | 6.8±0.8<br>(21)  | 6.5±1.3<br>(22)  | 6.7±0.9<br>(21)  | 6.6±0.9<br>(22)  | 6.6±0.8<br>(37)  | 6.6±1.0<br>(21)  | 6.7±0.8<br>(14)  | 6.5±0.9<br>(10)  | 6.4±0.6<br>(28)  | 6.6±1.0<br>(47)  |
| Observed change from baseline <sup>a</sup>         | -1.9±1.1<br>(41)      | -1.7±1.1<br>(21) | -1.7±1.0<br>(22) | -1.8±1.1<br>(21) | -1.7±0.7<br>(22) | -1.5±0.9<br>(37) | -1.7±1.0<br>(21) | -1.6±0.8<br>(14) | -1.8±1.1<br>(10) | -1.6±0.9<br>(28) | -1.4±0.9<br>(47) |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,e</sup> | -1.7 (42)             | -1.6 (22)        | -1.8 (22)        | -1.7 (22)        | -1.7 (22)        | -1.5 (38)        | -1.7 (22)        | -1.5 (14)        | -1.5 (11)        | -1.6 (28)        | -1.5 (48)        |

Change in HbA1c (%) from baseline to the end of treatment by anti-diabetic background medication - treatment policy estimand - Japanese subjects - (Trials 4282, 4222, 4280, 4233 and 4281) - continued

|                                                                           | Comparator arm <sup>d</sup> |                     |                    |                     |                     |                      |                      |                      |                      |                      |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------|
|                                                                           | Trial 4282                  |                     |                    |                     |                     | Trial 4222           | Trial 4280           |                      |                      | Trial 4233           | Trial 4281                                  |
|                                                                           | +SU                         | +Glinide            | +TZD               | +α-GI               | +SGLT-2i            | +Met                 | +basal               | +BB                  | +premix              | Mono                 | Mono <sup>f</sup>                           |
| Baseline <sup>a</sup>                                                     | 8.3±0.9<br>(21)             | 8.8±1.1<br>(11)     | 8.3±0.9<br>(11)    | 8.3±0.9<br>(11)     | 8.1±0.9<br>(11)     | 8.0±0.8<br>(40)      | 8.2±0.9<br>(23)      | 8.1±0.8<br>(15)      | 7.9±0.5<br>(12)      | 8.0±0.7<br>(30)      | 8.3±0.8<br>(48)<br>8.3±1.1<br>(49)          |
| End of treatment <sup>a,c</sup>                                           | 7.2±0.8<br>(19)             | 7.4±0.8<br>(11)     | 6.4±0.3<br>(11)    | 6.8±0.5<br>(11)     | 6.9±0.9<br>(11)     | 7.1±0.9<br>(39)      | 8.2±1.2<br>(22)      | 7.9±0.8<br>(15)      | 8.0±1.1<br>(11)      | 8.3±1.1<br>(30)      | 7.1±0.7<br>(45)<br>8.1±1.1<br>(49)          |
| Observed change from baseline <sup>a</sup>                                | -1.1±1.0<br>(19)            | -1.5±0.9<br>(11)    | -1.8±0.9<br>(11)   | -1.6±0.6<br>(11)    | -1.2±0.8<br>(11)    | -0.8±0.9<br>(39)     | -0.1±1.0<br>(22)     | -0.1±0.7<br>(15)     | 0.1±0.9<br>(11)      | 0.2±0.9<br>(30)      | -1.3±1.0<br>(45)<br>-0.2±1.1<br>(49)        |
| Estimated mean change from baseline <sup>b,e</sup>                        | -1.1 (21)                   | -1.2 (11)           | -1.9 (11)          | -1.6 (11)           | -1.3 (11)           | -0.9 (40)            | -0.1 (23)            | -0.1 (15)            | 0.1 (12)             | 0.2 (30)             | -1.2 (48)<br>-0.1 (49)                      |
| Treatment difference <sup>e</sup><br>(Oral sema 3mg-comparator) [95% CI]  | 0.5<br>[0.0; 1.0]           | 0.3<br>[-0.3; 1.0]  | 0.8<br>[0.2; 1.5]  | 0.3<br>[-0.3; 0.9]  | 0.4<br>[-0.2; 1.0]  | 0.1<br>[-0.2; 0.5]   | -0.4<br>[-0.9; 0.1]  | -0.6<br>[-1.2; 0.0]  | -1.0<br>[-1.7; -0.3] | -1.1<br>[-1.5; -0.7] | 0.3<br>[-0.1; 0.6]<br>-0.8<br>[-1.2; -0.5]  |
| Treatment difference <sup>e</sup><br>(Oral sema 7mg-comparator) [95% CI]  | -0.2<br>[-0.7; 0.3]         | -0.3<br>[-0.9; 0.4] | 0.4<br>[-0.2; 1.0] | -0.1<br>[-0.7; 0.6] | -0.1<br>[-0.7; 0.5] | -0.2<br>[-0.6; 0.1]  | -1.0<br>[-1.5; -0.5] | -0.7<br>[-1.3; -0.1] | -1.2<br>[-1.9; -0.4] | -1.4<br>[-1.8; -0.9] | -0.2<br>[-0.6; 0.1]<br>-1.3<br>[-1.6; -1.0] |
| Treatment difference <sup>e</sup><br>(Oral sema 14mg-comparator) [95% CI] | -0.6<br>[-1.1; -0.1]        | -0.4<br>[-1.0; 0.3] | 0.1<br>[-0.5; 0.8] | -0.1<br>[-0.8; 0.5] | -0.4<br>[-1.0; 0.2] | -0.6<br>[-1.0; -0.2] | -1.6<br>[-2.1; -1.1] | -1.4<br>[-2.0; -0.8] | -1.6<br>[-2.4; -0.9] | -1.8<br>[-2.3; -1.4] | -0.3<br>[-0.7; 0.1]<br>-1.4<br>[-1.7; -1.0] |

BB=basal-bolus therapy, premix=premix insulin, Met=metformin, Mono=monotherapy, SGLT2i= sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SU=sulphonylurea, TZD=thiazolidinedione, α-GI=α-glucosidase inhibitor, sema=semaglutide

Observed data from the in-trial observation period: a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean (number of subjects), c: Week 26 (Trial 4233), Week 52 (Trials 4280, 4281 and 4282) and Week 78 (Trial 4222) d: dulaglutide 0.75 mg for Trial 4282, placebo for Trial 4280, sitagliptin 100 mg for Trial 4222, f: Two comparators, liraglutide 0.9 mg (top) and placebo (bottom) for Trial 4281

e: Missing post-baseline values were imputed by a pattern mixture model using multiple imputation. Pattern was defined by treatment arm and treatment status (premature trial product discontinuation and/or initiation of rescue medication), and imputations were based on an ANCOVA model. For all trials except trial 4281, imputation was from own treatment arm and same treatment status. For trial 4281, imputation was done within six (6) groups of subjects; one (1) group of subjects regardless of randomised treatment arm who had discontinued treatment or initiated rescue medication, and five (5) groups of subjects defined by randomised treatment arm for subjects that were still on treatment and had not initiated rescue medication. Change from baseline was analysed using an ANCOVA model with variables specified for each trial (trial 4233: treatment and region; trials 4222 and 4224: treatment, strata, and region; trial 4280: treatment, strata, interaction strata, and region; trial 4281: treatment and strata; trial 4282: treatment and strata) as categorical fixed effects and baseline value as covariate for each of the 1000 imputed complete datasets, and pooled by Rubin's rule to draw inference.

### 2.7.3.3.11.4 結論

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（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）との併用においても HbA1c の改善が認められており、また、HbA1c の低下は投与期間（52 週又は 78 週）全体を通して維持された。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

経口セマグルチドの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の結果と概ね同様であった。

結論として、経口セマグルチドと経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、 $\alpha$ -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。

## 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

### 2.7.3.4.1 第 3a 相試験で用いた投与量及び用量漸増法の選択

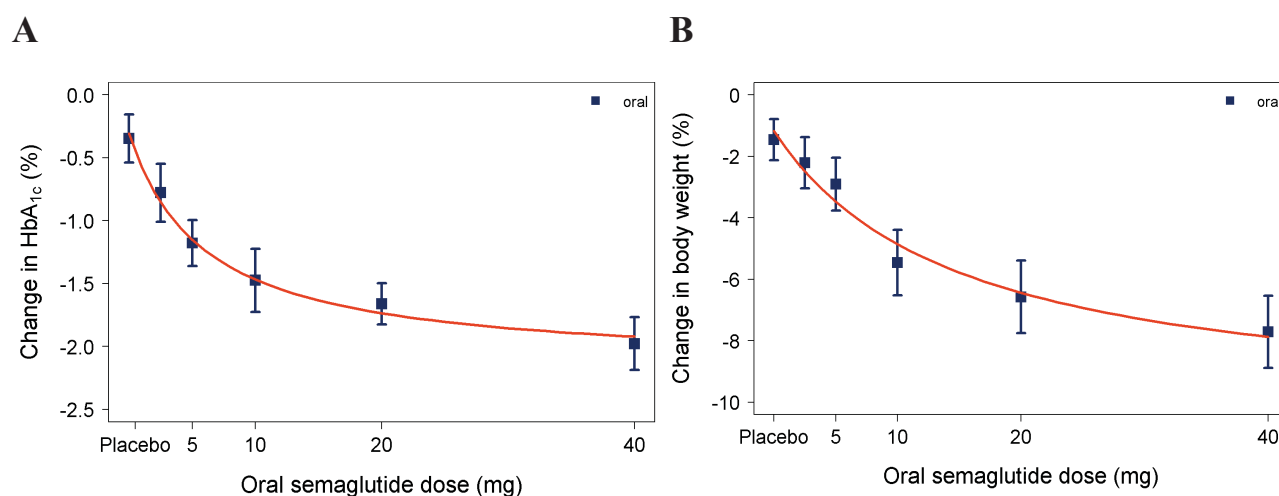
第 3a 相臨床試験プログラムで検討した投与量は 3、7 及び 14 mg であった。第 2 相の用量設定試験（3790 試験）で得られたデータに基づき、以降の製剤開発において最適ナリスク・ベネフィットプロファイルが得られるよう、この 3 用量を評価した。段階的な用量漸増法を用いることで胃腸障害の有害事象の発現を抑え、かつ、血糖コントロールに対する効果について 3 用量間で臨床的に意味のある違いを示すことが可能と考えた。

#### 2.7.3.4.1.1 投与量の選択

第 2 相の用量設定試験（3790 試験）では、経口セマグルチドの 5 用量（2.5、5、10、20 及び 40 mg）を検討した。臨床薬理試験データに基づき、この用量範囲は、経口セマグルチドの臨床用量が含まれ〔2 型糖尿病治療のための週 1 回皮下投与用セマグルチドで承認されている臨床用量（0.5 及び 1.0 mg）と同等の曝露量が含まれる〕、かつ予想される臨床用量より低い又は高い範囲での用量-反応関係が説明できると考えられた。さらに、本試験では、40 mg における 3 つの異なる用量漸増法（緩徐、標準、急速）の忍容性及び安全性を探索的に検討した〔3790 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 9.1 参照〕。

投与後 26 週において、プラセボと比較して、経口セマグルチドのすべての用量について HbA1c（平均）の統計的に有意な低下が認められ、かつその低下は用量依存的であった（HbA1c の変化量の推定値：標準的な漸増法の経口セマグルチド 40 mg の 1.91%まで）〔3790 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.1〕。また、経口セマグルチドのすべての用量で経時的な体重の減少がみられた。投与後 26 週において、経口セマグルチドによるベースラインからの体重（平均）の減少は用量依存的であり、その減少はプラセボと比較して大きかった（経口セマグルチド 10 mg 以上ではプラセボとの統計的な有意差が認められた）〔3790 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.2.1.7〕。胃腸障害の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、経口セマグルチドの用量の増加に伴い高くなった（範囲：4.3%～21.4%）。胃腸障害の有害事象を報告した被験者の割合は、経口セマグルチドの高用量で高かった〔3790 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.5.3.2〕。

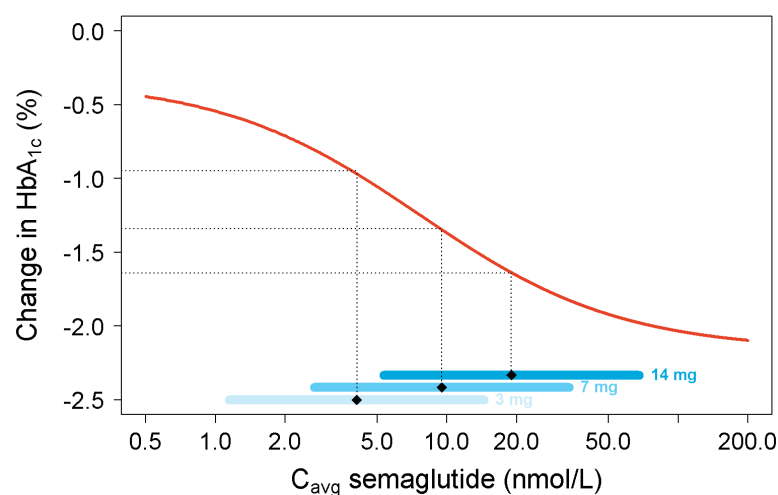
3790 試験の結果に基づくモデリングでは、投与後 26 週において、HbA1c 及び体重の経口セマグルチドの用量に依存した低下及び減少が示された（Module 5.3.3.5、Phase 2 modelling report, Sections 4.4.2、Sections 4.4.3）。いずれのパラメータについても、用量の増加に伴う効果の増加は経口セマグルチド 10 mg 以下の低用量でより顕著であった（[図 2.7.3.4-1](#)）。



Data are mean values with 95% CI versus dose for oral semaglutide. The line overlaying the data represents the model-based estimate for the trial population.

図 2.7.3.4-1 経口セマグルチドの投与量に対する HbA<sub>1c</sub> (A) 及び体重 (B) のベースラインからの変化量

3790 試験のデータに基づき、母集団薬物動態解析モデル及び HbA<sub>1c</sub> の曝露量-反応モデルを用いて 3 用量の経口セマグルチドのシミュレーションを実施した (Module 5.3.3.5、Phase 2 modelling report, Section 4.4.5)。図 2.7.3.4-2 に示されるように、曝露量-反応 (HbA<sub>1c</sub>) 曲線の適切な範囲に、選択された 3 用量が含まれると予測された。3 用量の曝露量及び曝露量-反応の予測値を表 2.7.3.4-1 に示す。



Data are geometric mean HbA<sub>1c</sub> predictions and average concentration predictions. Horizontal bars show 95% range of predicted average concentrations after administration of 3, 7 and 14 mg oral semaglutide for a population with similar baseline characteristics as the phase 2 populations.

図 2.7.3.4-2 セマグルチドの平均濃度に対する HbA<sub>1c</sub> のベースラインからの変化量 - 3790 試験のデータに基づく予測

表 2.7.3.4-1 第 3a 相試験で選択された経口セマグルチドの投与量におけるモデルで予測された平均濃度 ( $C_{avg}$ ) 及び HbA1c の変化量

| Dosing group | $C_{avg}$ (nmol/L)<br>geometric mean [95% range] | Change from baseline in<br>HbA <sub>1c</sub> (%-point) |
|--------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Placebo      | 0 [0-0]                                          | -0.33                                                  |
| 3 mg         | 4.1 [1.1-14.5]                                   | -0.97                                                  |
| 7 mg         | 9.5 [2.7-33.8]                                   | -1.35                                                  |
| 14 mg        | 19 [5.3-67.6]                                    | -1.64                                                  |

3790 試験のモデリングデータ（ベースラインの HbA1c を 7.9% と仮定）に基づき、経口セマグルチドの最も低い用量（3 mg）では、HbA1c の変化量は -0.97% と予測された（表 2.7.3.4-1）。最低用量から中間の用量である 7 mg へ増量すると、さらに 0.38% の HbA1c の低下（変化量の予測値：-1.35%）、14 mg への増量ではさらに 0.29% の低下（HbA1c の変化量の予測値：-1.64%）が予測された。

上述の評価に基づき、経口セマグルチドの第 3a 相開発プログラムでは 3、7 及び 14 mg の 3 用量を選択し、最低用量の 3 mg から投与を開始することとした。第 3a 相試験の結果は、概ね上述の予測と一致していた。

#### 2.7.3.4.1.2 用量漸増法

第 2 相の用量設定試験（3790 試験）では、経口セマグルチド 10、20 及び 40 mg の投与に割り付けられた被験者は 1 日 5 mg から、経口セマグルチド 2.5 及び 5 mg の投与に割り付けられた被験者は 1 日 2.5 mg からそれぞれ投与を開始した。経口セマグルチド 40 mg については、3 つの用量漸増法（標準：4 週間に 1 回漸増、緩徐：8 週間に 1 回漸増、急速：2 週間に 1 回漸増）が検討された〔3790 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 9.1.1〕。いずれの用量漸増法でも治療効果は同様であったが、急速な漸増を行った被験者では、緩徐な漸増を行った被験者と比較して体重の低下が有意に大きかった。これは、急速な漸増を行った被験者では高用量を投与する期間が長くなるためと考えられた。さらに、急速な漸増を行った被験者では、緩徐な漸増を行った被験者と比較して胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が高かった。

第 2 相試験の結果に基づき、第 3a 相試験では、開始用量は 3 mg とし、4 週間ごとに用量を漸増する方法が選択された。

#### 2.7.3.4.1.3 国際共同の第 3a 相試験への日本人 2 型糖尿病患者の組み入れ妥当性

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根拠は、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 14 mg 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いた。

4140 試験ならびに曝露量及び HbA1c 反応性に関するシミュレーションより、以下のことが示された：

- 臨床薬理試験（4140 試験）では、経口セマグルチド 10、20 及び 40 mg の 1 日 1 回投与の定常状態における曝露量は、コーカシアンと比較して日本人健康被験者で約 25～30%低かった。しかしながら、日本人及びコーカシアンのいずれでも、同様に用量の増加に伴う曝露量の増加がみられた。
- 日本人及びコーカシアン 2 型糖尿病患者において経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg 投与後に予測される曝露量及び HbA1c 反応性は、兩人種間で重複すると考えられた。
- 日本人とコーカシアン 2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの曝露量のシミュレーションでは、経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与後の血中濃度は、セマグルチド 1.0 mg の週 1 回皮下投与後の濃度よりも低くなるものと予測された。セマグルチド 1.0 mg の皮下投与は、皮下注射セマグルチドの第 3a 相臨床開発プログラムで検討した最高用量であり、このことから、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg 投与後の安全性及び忍容性プロファイルは許容範囲内であると予想された。
- 日本人及びコーカシアン健康男性被験者において（4140 試験）、経口セマグルチド 1 日 1 回、最大 40 mg、13 週間投与後の忍容性は全体的に良好であり、安全性及び忍容性に関する新たな所見は認められなかった。忍容性は兩人種間で同様であると考えられた。

皮下注射セマグルチドの臨床開発プログラムでは、日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした臨床薬理試験（NN9535-3634）において、セマグルチド 0.5 及び 1.0 mg 皮下投与後の薬物動態特性は兩人種間で同様であることが示された。また、安全性及び忍容性プロファイルは兩人種間で同様であり、安全性上の問題は認められなかった。

以上のことから、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。

また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言に従い（Module 1.5 参照）、日本人 2 型糖尿病患者における用量反応関係を確認するため、第 3a 相試験と並行して国内第 2/3a 相用量反応試験（4281 試験）を実施することとした。さらに、第 3a 相試験データを用いた母集団薬物動態解析に基づく薬物動態特性の評価ならびに曝露量-反応関係の評価を行うこととした（Module 2.7.2.3.3 参照）。

#### 2.7.3.4.2 日本人における用量-反応関係

4281 試験の主要目的は、日本人被験者における経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg（1 日 1 回投与）のプラセボを対照とした用量反応関係を評価することであった。2 つの estimand のいずれでも、26 週及び 52 週において、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で HbA1c の統計的に有意な低下が認められ、かつその低下は用量依存的であった。

26 週の HbA1c の変化量に基づく用量反応は標準的な用量反応モデル（E<sub>max</sub> モデル）で推定した。HbA1c に対する臨床的に意味のある効果は経口セマグルチド 3 mg により得られること、ならびに 7 mg



及び 14 mg でさらに効果が増大することが示された（[図 2.7.3.4-3](#)）。プラセボにおける HbA1c のベースラインからの変化量は-0.07%であり、経口セマグルチドにおける HbA1c のベースラインからの最大変化量（ $E_{\max}$ ）は-1.96%と推定された〔4281 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Table 14.2.340〕。

単独療法の本試験により、日本人 2 型糖尿病患者において、プラセボを対照として経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg（1 日 1 回投与）の用量-反応関係が確認された。

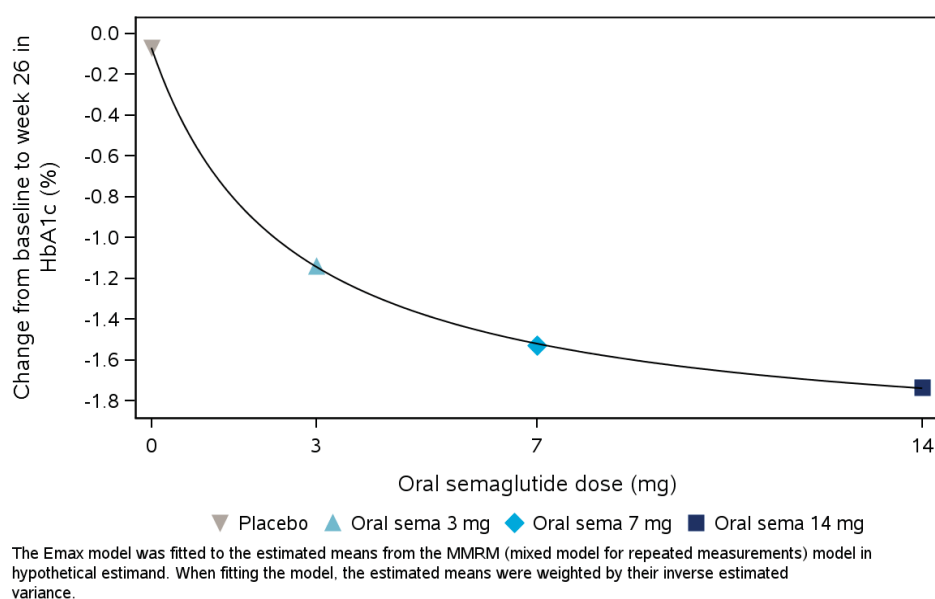


図 2.7.3.4-3 26 週における HbA1c のベースラインからの変化量の用量-反応曲線 -  $E_{\max}$  モデル - 4281 試験

また、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）の薬物動態データに基づき経口セマグルチドの曝露量 - 反応解析を実施した。その結果、26 週における HbA1c のベースラインからの変化量に基づく曝露量 - 反応関係から、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の濃度範囲において、試験を通じて一貫した効果の増大が示された（[Module 2.7.2.3.3](#) 参照）。

#### 2.7.3.4.3 推奨用量

日本人における経口セマグルチドの投与量は、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総合的に検討した。この検討にあたっては、主に 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）の結果を用いた。

### 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 3 mg 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 14 mg 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、次の用量への増量は、前の用量を 4 週間以上投与した後とする。

### 臨床用量及び維持用量

4 つの国際共同試験及び 2 つの国内試験の結果から ([2.7.3.3](#) 参照)、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg は単独療法及び併用療法のいずれにおいても、HbA1c 低下という点において臨床的に意味のある効果を有することが示された。HbA1c 低下量は、3 mg と比較して 7 mg で、7 mg と比較して 14 mg で一貫してかつ顕著に大きかった。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がみられた。これらを踏まえ、経口セマグルチドは、検討したすべての用量 (3、7 及び 14 mg) を臨床用量とし、7 mg を維持用量とすることが適切と考える。詳細を以下に記載する。

4222 試験の検証的検定ストラテジーでは、26 週の HbA1c の低下について、シタグリブチン 100 mg に対する経口セマグルチド 3 mg の非劣性は検証されなかった。HbA1c の低下量は、26 週ではシタグリブチン 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ものの、52 及び 78 週ではシタグリブチン 100 mg と経口セマグルチド 3 mg の間で統計的な有意差は認められなかった。経口セマグルチド 3 mg の投与により、26、52 及び 78 週において臨床的に意味のある HbA1c の低下 (いずれの時点でも -0.6%) が認められ、また、それぞれの時点で HbA1c 7.0%未満 (糖尿病治療ガイドにおける合併症予防のための目標) を達成した被験者の割合は約 26%であった。さらに、単独療法を検討した 4233 試験 (国際共同試験) 及び 4281 試験 (国内試験) では、経口セマグルチド 3 mg の投与により、26 週において、臨床的に意味のある HbA1c の低下 [-0.9% (4233 試験)、-1.1% (4281 試験)] が認められ、被験者の半数以上が HbA1c 7.0%未満を達成した [55% (4233 試験) 及び 52% (4281 試験)]。メトホルミン以外の経口糖尿病薬及びインスリンとの併用療法においても、臨床的に意味のある HbA1c の低下 [-1.1% (4282 試験) 及び -0.6% (4280 試験)] が認められ、一定割合の被験者が HbA1c 7.0%未満を達成した [46% (4282 試験) 及び 28% (4280 試験)]。以上のことから、経口セマグルチド 3 mg の治療により一部の日本人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と考えた。

経口セマグルチド 3 mg の治療の安全性プロファイルは好ましいものであり (Module 2.7.4 参照)、一部の患者において臨床的に意味のある治療効果が得られる。しかしながら、経口セマグルチド 7 mg では、3 mg と同様の安全性プロファイルを有し、かつ、より大きな治療効果が得られることが示されている。

日本人被験者を対象とした単独療法試験 (4281 試験) では、HbA1c の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチド 3 mg 及び 7 mg で統計的に有意に大きかった。HbA1c の低下は、経口セマグルチド 3 mg (-1.1%) に比べ、7 mg (-1.6%) で大きかった。さらに、HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg (52%) に比べ、経口セマグルチド 7 mg (69%) で高かった。26 週に

HbA1c の治療目標である 7.0%未満を達成するオッズは、プラセボと比較して経口セマグルチド 3 及び 7 mg で統計的に有意に高かった。HbA1c の低下量及び HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合に関して、経口セマグルチド 3 mg を上回る経口セマグルチド 7 mg のベネフィットは、国際共同の単独療法試験である 4233 試験の結果からも支持された。併用が想定されるすべての経口糖尿病薬及びインスリンとの併用療法においては（4222 試験、4280 試験及び 4282 試験）、経口セマグルチド 3 mg 及び 7 mg による血糖コントロールの改善がみられ、いずれの試験でも、HbA1c の低下量は経口セマグルチド 3 mg に比べ 7 mg で大きかった。さらに、HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合も、いずれの試験でも経口セマグルチド 3 mg に比べ 7 mg で高く、この割合は日本人被験者を対象とした 4282 試験で最も高かった（3 mg : 46%、7 mg : 75%）。7 mg で効果大きいことについては、日本人被験者における検討からも支持された（Module 5.3.5.4, Evaluation of efficacy and safety of oral semaglutide in combination therapy 参照）。また、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、皮下投与用の GLP-1 受容体作動薬の維持用量（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。

以上のことから、日本人 2 型糖尿病患者の大部分で、経口セマグルチド 7 mg が臨床的に意味のある治療オプションとなり得ると考えられた。しかしながら、血糖降下作用及び体重減少作用は一貫して経口セマグルチド 7 mg と比較して 14 mg で大きかったことから（[2.7.3.3.4](#)、[2.7.3.3.5](#) 及び [2.7.3.3.5](#) 参照）、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認められる可能性があると考ええる。

経口セマグルチドは、いずれの用量でも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安全性プロファイルは、既知の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと同様であり、いずれの試験でも、すべての有害事象の発現頻度、重症度及び重篤性について、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg に明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.4.2）。GLP-1 受容体作動薬の投与で予測されるように、経口セマグルチドにおいて最も高頻度で報告された事象は胃腸障害の有害事象であった。4222 試験、4280 試験及び 4282 試験では、経口セマグルチドの用量に依存して胃腸障害の有害事象の発現が増加する傾向がみられたものの、経口セマグルチド投与後に報告されたこれらの事象の大部分は非重篤及び軽度のものであった。いずれの試験でも、重大な又は血糖値確定低血糖（症候性及びすべて）の発現状況に、投与群間（対照群との比較又は用量間）で明らかな違いはみられなかった。さらに、外国人被験者を対象とした 4221 試験では、経口セマグルチドの心血管リスクに関する安全性に問題がないことが確認されており、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 4234 試験では、中等度の腎機能障害を有する被験者において経口セマグルチド 14 mg の忍容性及び安全性プロファイルは他の第 3a 相試験で得られた結果と同様であった。

以上のことから、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と予想され、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ことを踏まえ、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。

#### 2.7.3.4.4 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、投与条件（空腹状態、食事、投与時の水の量及び他の経口薬との同時投与）に影響を受けることが示された。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ため、添付文書に含めることとする。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

4つの国際共同治験及び2つの国内試験におけるFASに含まれた総被験者数は4709例であった。このうち、経口セマグルチドの曝露期間が26週間以上の被験者は90.3%、52週間以上の被験者は72.1%、78週間以上の被験者は32.0%であった。

#### 2.7.3.5.1 経口セマグルチドによるHbA1cに対する効果の持続

全体として、HbA1cは投与後初期から徐々に低下し、その後は一定であるか、26週を超える投与期間中にわずかな上昇がみられた（[図 2.7.3.3-3](#)）。HbA1cのわずかな上昇は、疾患の進行といった複数の要因により説明されるが、最終ランダム来院時（52週又は78週）では、経口セマグルチドのすべての用量でHbA1cに対するベネフィット（効果）が持続していた。

試験期間が26週を超えるすべての試験において、最終ランダム来院時の群間差（経口セマグルチド対照薬）の推定値は26週の結果と同程度であり、統計的推測の結果も同様であった（[表 2.7.3.2-4](#)、[表 2.7.3.2-6](#)、[表 2.7.3.2-8](#)、[表 2.7.3.2-10](#) 及び [表 2.7.3.2-12](#)）。さらに、統計的推測の結果については、2つのestimand（治療方針estimandと仮想estimand）で同様であった。試験期間が最も長い4222試験では、78週におけるHbA1cのベースラインからの低下量は、シタグリブチン100mgと比較して経口セマグルチド7mg（仮想estimandのみ）及び14mg（2つのestimandのいずれも）で統計的に有意に大きく、経口セマグルチド3mgについてはシタグリブチン100mgとの間に統計的な有意差は認められなかった。

#### 2.7.3.5.2 経口セマグルチドによる体重に対する効果の持続

経口セマグルチドによる体重減少効果は主に、投与後最初の26週間に認められた。体重減少は78週まで長期にわたり維持されたが、一部の試験では、試験の終了に向かって平均体重の増加がみられた（[図 2.7.3.3-14](#)）。国内試験では、26週に最大の体重減少が認められ、その後は体重が増加する傾向がみられた（特に経口セマグルチド3mg群及び7mg群）（Module 5.3.5.3、ISE, Appendix 6.4、Figure 6.4.2）。

#### 2.7.3.5.3 抗セマグルチド抗体

免疫原性は薬物動態及び薬力学的作用パラメータに影響を及ぼす抗体の産生につながる、すなわち、効果不十分（中和抗体）、クリアランス増加（結合抗体）又は循環血中の薬剤滞留（結合抗体）につながる可能性がある。4233試験、4222試験、4224試験及び4281試験において抗セマグルチド抗体の産生を検討した。抗セマグルチド抗体陽性の検体については、内因性GLP-1に対する交叉反応性を評価した。さらに、すべての抗体陽性検体を用いて、セマグルチド及び内因性GLP-1に対する*in vitro*での中和作用を評価した。

抗セマグルチド抗体産生は低く、ベースライン後いずれかの時点で抗セマグルチド抗体陽性となった被験者は計 11 例〔4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4281 試験において抗体を評価した被験者の 0～2.1%に相当〕であり、これらの大部分で、陽性となったのは 1 時点のみであった。抗セマグルチド抗体陽性であった少数の被験者から得られた有効性データに基づき、抗セマグルチド抗体の産生は経口セマグルチドの HbA1c 低下に対する効果に影響を及ぼさないと考えられた。

詳細は Module 2.7.4、Module 5.3.5.3, Integrated summary of immunogenicity, Section 4.4 ならびに各試験の治験総括報告書を参照のこと。



## 結論

有効性の評価から、経口セマグルチドは2型糖尿病患者における効果的な治療薬として適していることが示された。国際共同治験（4233 試験、4222 試験、4224 試験及び 4280 試験）の主な結果を以下に要約する。

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量に関する多重性を調整した解析の結果：

- 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検証された。
- 経口セマグルチド 7 及び 14 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性が検証された。経口セマグルチド 3 mg のシタグリプチン 100 mg に対する非劣性は検証されなかった。
- 経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する非劣性が検証された。

体重のベースラインから 26 週までの変化量に関する多重性を調整した解析の結果：

- 経口セマグルチド 14 mg（単独療法及び経口糖尿病薬との併用療法）の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、7 及び 14 mg（インスリンへの追加投与）の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 7 及び 14 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性が検証された。
- 経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する優越性が検証された。

国内試験では、26 週における 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、26 週における 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が、3 及び 7 mg では有意差はみられなかった。また、体重の減少量は、デュラグルチド 0.75 mg（4282 試験）及びリラグルチド 0.9 mg（4281 試験）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く、プラセボ（4281 試験）と比較して経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。

国際共同治験では日本人集団と全集団における有効性の結果の一貫性が示された。また、日本人被験者において、経口セマグルチド（3、7 及び 14 mg）と経口糖尿病薬（SU、グリニド、 $\alpha$ -GI、TZD、SGLT-2 阻害薬又はメトホルミン）又はインスリン（Basal、Basal-Bolus、混合型）との併用療法による血糖コントロールの改善及び体重に対する効果が確認された。

以上のように、第 3a 相試験プログラムに基づき、経口セマグルチドは、単独療法又はよく使用されている他の 2 型糖尿病薬との併用療法のいずれについても、病期の異なる幅広い 2 型糖尿病患者において、臨床的に意味のある持続的な血糖コントロールの改善及び体重への効果をもたらすことが確認された。

## 参考文献

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Dec 2008.
- <sup>3</sup> 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）
- <sup>4</sup> 「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）
- <sup>5</sup> International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E9(R1): Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. Step 2 draft guideline. 16 June 2017 2017.
- <sup>6</sup> Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. New York: Wiley. 1987. xiv, 278 p. p.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1). 2 Jul 2010.
- <sup>9</sup> National Academy of Sciences (NAS). The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. Washington D.C.: The National Academies Press. 2010
- <sup>10</sup> International Conference on Harmonisation E5 guideline: ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data.
- <sup>11</sup> Ishii H. Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR-QOL) questionnaire. *J Med Econ*. 2012;15(3):556-63.
- <sup>12</sup> Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(12):1313-7.