ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

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 4
表目次 6
略語及び定義一覧 7
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 背景 9
2.7.2.1.1.1 セマグルチド 9
2.7.2.1.1.2 非アルコール性脂肪肝炎に対するセマグルチドの臨床開発プログラム 9
2.7.2.1.1.3 オゼンピック及びウゴービの開発プログラムで得られたセマグルチドの臨床薬理学的特性の要約 10
2.7.2.1.1.3.1 薬物動態 10
2.7.2.1.1.3.2 薬力学的作用 11
2.7.2.1.1.3.3 心室再分極に対する影響 12
2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの概観 12
2.7.2.1.3 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴 13
2.7.2.1.3.1 試験デザイン、試験対象集団及び治験薬の投与 13
2.7.2.1.3.2 生体試料分析法 15
2.7.2.1.3.2.1 薬物動態 15
2.7.2.1.3.3 薬物動態の解析 15
2.7.2.1.3.3.1 母集団薬物動態解析 15
2.7.2.1.3.3.2 用量比例性の評価 16
2.7.2.1.3.3.3 特別な患者集団における薬物動態 17
2.7.2.1.3.3.3.1 肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態 17
2.7.2.1.3.3.3.2 腎機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態 17
2.7.2.1.3.4 薬力学的作用の解析 18
2.7.2.1.3.4.1 薬力学的作用の評価法 18
2.7.2.1.3.4.2 薬力学的作用エンドポイント及び統計解析 20
2.7.2.1.3.5 曝露－反応解析 22
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.2.3.1 薬物動態の評価 26
2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態の評価及び共変量の影響 26
2.7.2.3.1.1.1 セマグルチド 2.4 mg における曝露量 26
2.7.2.3.1.2 用量比例性 30
2.7.2.3.1.3 特別な患者集団における薬物動態 31
2.7.2.3.1.3.1 肝機能障害 31

2.7.2.3.1.3.2　腎機能障害.....33
2.7.2.3.2　薬力学的作用の評価.....36
2.7.2.3.2.1　肝硬度（MRE）.....36
2.7.2.3.2.2　相対的肝脂肪量（%）（MRI-PDFF）.....36
2.7.2.3.2.3　肝脂肪量（L）.....37
2.7.2.3.2.4　総肝臓体積（MRI）.....38
2.7.2.3.2.5　肝硬度（MRE）の 15%以上の低下及び相対的肝脂肪量（MRI-PDFF）の 30%以上の減少を達成した被験者.....39
2.7.2.3.2.6　腹部皮下脂肪組織及び内臓脂肪組織（MRI）.....40
2.7.2.3.2.7　体重関連パラメータ.....41
2.7.2.3.2.8　肝酵素.....42
2.7.2.3.2.9　肝合成能.....43
2.7.2.3.2.10　肝臓関連の探索的バイオマーカー.....43
2.7.2.3.2.11　糖代謝.....46
2.7.2.3.2.11.1　2 型糖尿病を有する患者における HbA1c、空腹時血糖値、空腹時グルカゴン及び HOMA-IR.....46
2.7.2.3.2.11.2　2 型糖尿病を有さない患者における HbA1c、空腹時血糖値、空腹時グルカゴン及び HOMA-IR.....48
2.7.2.3.2.12　心血管リスク因子.....49
2.7.2.3.2.12.1　高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）.....49
2.7.2.3.2.12.2　脂質.....49
2.7.2.3.3　曝露－反応関係の評価.....51
2.7.2.3.3.1　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失に対するセマグルチド曝露量の影響.....51
2.7.2.3.3.2　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善に対するセマグルチド曝露量の影響.....53
2.7.2.3.3.3　肝線維化の改善に対するセマグルチド曝露量の影響.....55
2.7.2.3.3.4　肝線維化の進展に対するセマグルチド曝露量の影響.....57
2.7.2.3.3.5　体重の変化率に対するセマグルチド曝露量の影響.....59
2.7.2.3.3.6　種類及び重症度に関わらないすべての胃腸障害の有害事象に対するセマグルチド曝露量の影響.....61
2.7.2.3.3.7　重症度に関わらないすべての嘔吐に対するセマグルチド曝露量の影響.....63
2.7.2.3.3.8　重症度に関わらないすべての悪心に対するセマグルチド曝露量の影響.....65
2.7.2.3.4　用法・用量に関する検討.....66
2.7.2.3.4.1　維持用量（案）.....66
2.7.2.3.4.2　投与忘れ.....67
2.7.2.4　特別な試験.....68
2.7.2.4.1　免疫原性.....68
参考文献.....69

図目次

ページ

図 2.7.2.3-1 試験別のセマグルチドの個々の曝露量 26
図 2.7.2.3-2 4553 試験、NN9536-4373 試験及び NN9536-4374 試験におけるセマグルチドの個々の曝露量 27
図 2.7.2.3-3 4553 試験における人種別のセマグルチドの個々の曝露量 28
図 2.7.2.3-4 4553 試験（全集団）と NN9536-4382 試験（日本人及び韓国人）におけるセマグルチドの個々の曝露量 29
図 2.7.2.3-5 セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－フォレストプロット 30
図 2.7.2.3-6 NASH 患者におけるセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の用量比例性 31
図 2.7.2.3-7 肝機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移（NN9535-3651 試験） 32
図 2.7.2.3-8 腎機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移（LC-MS/MS 法）（NN9535-3616 試験） 34
図 2.7.2.3-9 週別の MRE による肝硬度－幾何平均の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 36
図 2.7.2.3-10 MRI-PDFF による肝脂肪量－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 37
図 2.7.2.3-11 MRI-PDFF による肝脂肪量－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 38
図 2.7.2.3-12 MRI による総肝臓体積－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 38
図 2.7.2.3-13 MRE による肝硬度の 15%以上の低下を達成した被験者の割合－on-treatment 観察期間－FAS 39
図 2.7.2.3-14 MRI-PDFF による相対的肝脂肪量の 30%以上の減少を達成した被験者の割合－on-treatment 観察期間－FAS 39
図 2.7.2.3-15 MRI による腹部皮下脂肪組織－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 40
図 2.7.2.3-16 MRI による内臓脂肪組織－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 41
図 2.7.2.3-17 体重関連パラメーターベースラインからの変化量－フォレストプロット－on-treatment 観察期間－FAS 42
図 2.7.2.3-18 肝酵素－ベースラインに対する比－フォレストプロット－on-treatment 観察期間－FAS 43
図 2.7.2.3-19 ELF－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 44
図 2.7.2.3-20 FibroScan による肝硬度－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 45
図 2.7.2.3-21 FibroScan による肝脂肪量－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 46

図 2.7.2.3-22 HbA1c－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有する患者 47
図 2.7.2.3-23 HbA1c－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有さない患者 48
図 2.7.2.3-24 高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS 49
図 2.7.2.3-25 脂質－ベースラインに対する比－フォレストプロ　ト－on-treatment 観察期間－FAS 50
図 2.7.2.3-26 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 51
図 2.7.2.3-27 日本人被験者と非日本人被験者における肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 52
図 2.7.2.3-28 NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 53
図 2.7.2.3-29 日本人被験者と非日本人被験者における NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 54
図 2.7.2.3-30 肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 55
図 2.7.2.3-31 日本人被験者と非日本人被験者における肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 56
図 2.7.2.3-32 肝線維化の進展が認められた被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 57
図 2.7.2.3-33 日本人被験者と非日本人被験者における肝線維化の進展が認められた被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 58
図 2.7.2.3-34 体重のベースラインからの変化率とセマグルチド曝露量との関係 59
図 2.7.2.3-35 日本人被験者と非日本人被験者における体重のベースラインからの変化率とセマグルチド曝露量との関係 60
図 2.7.2.3-36 治験薬投与期間中に胃腸障害（種類及び重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 61
図 2.7.2.3-37 日本人被験者と非日本人被験者における治験薬投与期間中に胃腸障害（種類及び重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 62
図 2.7.2.3-38 治験薬投与期間中に嘔吐（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 63
図 2.7.2.3-39 日本人被験者と非日本人被験者における治験薬投与期間中に嘔吐（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 64
図 2.7.2.3-40 治験薬投与期間中に悪心（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 65
図 2.7.2.3-41 日本人被験者と非日本人被験者における治験薬投与期間中に悪心（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 66
図 2.7.2.4-1 抗セマグルチド抗体の有無別のセマグルチドの個々の曝露量 68

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた試験の主要な試験デザインの概要 14
表 2.7.2.1-2 母集団薬物動態モデルにおける共変量の定義 16
表 2.7.2.1-3 画像検査による薬力学的作用の評価 19
表 2.7.2.1-4 臨床検査による薬力学的作用の評価 19
表 2.7.2.1-5 薬力学的作用エンドポイント 20
表 2.7.2.2-1 個々の臨床薬理試験の要約 25
表 2.7.2.3-1 用量及び試験別のセマグルチドの C_{avg}（nmol/L） 27
表 2.7.2.3-2 人種グループ別のセマグルチドの C_{avg}（nmol/L） 28
表 2.7.2.3-3 肝機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}（NN9535-3651 試験） 32
表 2.7.2.3-4 腎機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}（NN9535-3616 試験） 35

略語及び定義一覧

ALP	:	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランフェラーゼ）
ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
$AUC_{0\text{-}inf}$	:	area under the curve from zero to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{–}last}$	:	area under the curve from zero to last quantifiable measurement（投与後 0 時間から定量可能な最終観測時点までの濃度－時間曲線下面積）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
CAP	:	controlled attenuation parameter
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CK-18	:	cytokeratin 18（サイトケラチン 18）
CL/F	:	apparent clearance (/bioavailability)〔見かけのクリアランス（／バイオアベイラビリティ）〕
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
C_{avg}	:	average concentration in a dosing interval, at steady state（定常状態の 1 回の投与間隔における平均濃度）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
ELF	:	serum enhanced liver fibrosis（血清 enhanced liver fibrosis）
EOT	:	end of treatment
ESRD	:	end-stage renal disease（末期腎疾患）
ETD	:	estimated treatment difference（治療間差の推定値）
ETR	:	estimated treatment ratio（治療間比の推定値）
F	:	Fibrosis stage（肝線維化ステージ）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FGF-21	:	fibroblast growth factor 21（線維芽細胞増殖因子 21）
FPG	:	fasting plasma glucose（空腹時血糖値）
GFR	:	glomerular filtration rate（糸球体濾過量）
GGT	:	gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
GLP-1 RA	:	GLP-1 receptor agonist（GLP-1 受容体作動薬）
HA	:	hyaluronic acid（ヒアルロン酸）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin type A1c（グリコヘモグロビン）
HDL	:	high density lipoprotein（高比重リポタンパク）
HOMA-IR	:	homeostatic model assessment of insulin resistance
hsCRP	:	high sensitivity C reactive protein（高感度 C 反応性タンパク）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
ID	:	identification（識別番号）
IL-1RA	:	interleukin-1 receptor antagonist（インターロイキン-1 受容体拮抗物質）
INR	:	international normalized ratio（国際標準比）
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）
LDL	:	low density lipoprotein（低比重リポタンパク）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
MASH	:	metabolic dysfunction-associated steatohepatitis（代謝機能障害関連脂肪肝炎）
MASLD	:	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）
MCP-1	:	monocyte chemoattractant protein 1（単球走化性タンパク質-1）

miR-122	:	microRNA 122
MMRM	:	mixed model for repeated measure（繰り返し測定に対する混合モデル）
MRE	:	magnetic resonance elastography（磁気共鳴エラストグラフィ）
MRI-PDFF	:	magnetic resonance imaging proton density fat fraction〔磁気共鳴画像（MRI）によるプロトン密度脂肪画分測定法〕
NAFLD	:	non-alcoholic fatty liver disease（非アルコール性脂肪性肝疾患）
NASH	:	non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
OD	:	once daily（1 日 1 回）
OW	:	once weekly（週 1 回）
PIIINP	:	procollagen III amino-terminal peptide（III 型プロコラーゲン N 末端ペプチド）
PK	:	pharmacokinetics（薬物動態）
PRO-C3	:	released N-terminal pro-peptide of type III collagen（III 型コラーゲン形成マーカー）
PRO-C6	:	neo-epitope in C-terminal of type VI collagen（VI 型コラーゲン形成マーカー）
QTc	:	QT interval corrected for the heart rate（補正した QTc 間隔）
QTcF	:	corrected QT interval using the Fredericia formula（Fridericia 法で補正した QT 間隔）
s.c.	:	subcutaneous（皮下投与）
SDD	:	single dose device（単回使用製剤）
SPR	:	surface plasmon resonance（表面プラズモン共鳴）
T2D	:	type 2 diabetes（2 型糖尿病）
TIMP-1	:	tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1（組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1）
VLDL	:	very-low-density lipoprotein（超低比重リポタンパク）

臨床試験の表記：

ノボ ノルディスク社の開発プログラムは、プロジェクト固有の番号を用いて表記する：

- NN9931 = 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム
- NN9536 = 肥満症治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：ウゴービ）
- NN9535 = 2 型糖尿病治療薬としてのセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：オゼンピック）

NN9931 開発プログラムに含まれる臨床試験は、4 桁の試験番号で表記し、他の開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号と 4 桁の試験番号（例：NN9536-ABCD）で表記する。

臨床開発プログラムのすべての試験は、利用可能な規制ガイダンスに従って計画及び実施され、さらに医薬品規制調和国際会議（ICH）Good Clinical Practice[1]及び米国食品医薬品局（FDA）21 CFR 312.120[2]に準拠して実施した。

脂肪性肝疾患の病名に関して、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪肝炎（NASH）からそれぞれ代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）及び代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）への用語の移行が開始されている[3]。移行期間中、ノボ ノルディスク社はこれらの用語を互換性のあるものとして使用する。本概要においては、NASH におけるセマグルチドのこれまでの関連文書と合わせ、NAFLD 及び NASH を使用した。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

2.7.2.1.1.1 セマグルチド

セマグルチドはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログであり、GLP-1 受容体作動薬に分類されている。セマグルチドはヒト GLP-1 と 94%の相同性を示し、半減期が長いため週 1 回投与に適している[4]。半減期を約 1 週間に延長させるため、セマグルチドのペプチド骨格に脂肪酸を結合させることにより、循環血中のセマグルチドの分解を遅延させ、腎クリアランスを低下させている。さらに、ペプチド骨格の構造を修飾することによりジペプチジルペプチダーゼ-4 酵素による分解に対して安定性を向上させ、セマグルチドとアルブミンとの結合を促進する。

体内でのセマグルチドの作用は、GLP-1 受容体の特異的な活性化を介したものであり、その特性は十分に明らかにされている。内因性 GLP-1 と GLP-1 受容体作動薬はいずれも、満腹感及び飽満感をもたらし、空腹感を抑制することでエネルギー摂取量を低下させ、体重を減少させる[5-8]。エネルギー摂取量減少の機序についてはよく研究されており、膵臓、ならびに満腹感及び空腹感を調節する脳の領域に発現する GLP-1 受容体が関与している[9, 10]。セマグルチドは、血糖値依存的にインスリン分泌を増加させ、グルカゴン分泌を抑制させることにより血糖値を下げる[11-13]。

GLP-1 受容体は肝細胞での発現は確認されていない。よって、肝臓に対するセマグルチドの効果は間接的なものであり、主に、体重減少、血圧低下及び炎症抑制などの代謝因子や、糖代謝及び脂質代謝の改善を介すると考えられている。

2.7.2.1.1.2 非アルコール性脂肪肝炎に対するセマグルチドの臨床開発プログラム

セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（「セマグルチド 2.4 mg」）が非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の治療選択肢の 1 つとなることを支持するため、NASH に対するセマグルチドの開発プログラムでは 4 つの臨床試験を実施している〔肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象としてセマグルチドの薬力学的作用を検討した臨床薬理試験（4381 試験）、2 つの第 2 相試験（4492 試験及び 4296 試験）及び実施中の第 3 相試験（4553 試験）〕。4553 試験では、72 週時（4553 試験の Part 1）の中間評価で得られたデータに基づいて臨床薬理学的評価を行った。4553 試験の中間評価の詳細は、Module 2.7.3 に示す。上記の臨床試験の詳細は 2.7.2.1.2 項に示す。

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理プログラムは以下の臨床開発プログラムを踏まえて構築された：

- 2 型糖尿病におけるセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 皮下投与（販売名：オゼンピック）の開発プログラム（NN9535）
- 肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg（販売名：ウゴービ）の開発プログラム（NN9536）

オゼンピック及びウゴービで認められた臨床薬理学的特性の概要は、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理学的特性を支持することから、2.7.2.1.1.3 項に提示する。詳細は、オゼンピック皮下注 2mg 申請資料（2018 年 3 月 23 日承認）の Module 2.7.2 及びウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）の Module 2.7.2 に提示したとおりである。

2.7.2.1.1.3 オゼンピック及びウゴービの開発プログラムで得られたセマグルチドの臨床薬理学的特性の要約

2 型糖尿病に対するセマグルチド（オゼンピック）の臨床薬理プログラム（NN9535）は、セマグルチドの薬物動態及び薬力学的作用特性を評価するために実施された 16 の臨床薬理試験から構成された。本プログラムはセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の週 1 回皮下投与の承認を支持するもので、セマグルチドの代謝、薬物相互作用及び補正した QT（QTc）間隔への影響を検討した。本プログラムはヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験で得られたデータにより支持された。さらに、本プログラムには、5 つの第 3 相試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析が含まれた〔オゼンピック皮下注 2mg 申請資料（2018 年 3 月 23 日承認）、Module 2.7.2〕。

肥満症に対するセマグルチド（ウゴービ）の臨床薬理プログラム（NN9536）は、オゼンピックの臨床開発プログラムを基盤とした。セマグルチド 2.4 mg の承認を支持するため、3 つの臨床薬理試験（1 つの薬力学的作用試験及び 2 つの生物学的同等性試験）を実施した。さらに、本プログラムには、1 つの第 2 相試験及び 3 つの第 3 相試験から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析が含まれた〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2〕。

2.7.2.1.1.3.1 薬物動態

セマグルチド皮下投与後の薬物動態特性は、オゼンピック及びウゴービの臨床開発プログラムにおいて、健康被験者、2 型糖尿病患者及び肥満患者を対象として十分に検討されている。セマグルチド皮下投与後の薬物動態特性及び母集団薬物動態解析の結果はオゼンピックの開発プログラムとウゴービの開発プログラムで大きな違いはなかった。

セマグルチドの薬物動態特性は以下のとおりである。

- セマグルチドは、最高血中濃度到達時間（t_{max}）の中央値が 1～3 日、消失半減期（$t_{1/2}$）が約 1 週間で、週 1 回投与に適した薬物動態特性を有する。
- 定常状態における曝露量は、定常状態におけるセマグルチド濃度の平均値（C_{avg}）として測定され、2 型糖尿病の有無にかかわらず、体重が同程度の被験者では同程度であった。セマグルチド 2.4 mg 投与後の C_{avg} は、2 型糖尿病を有する又は有さない肥満患者でそれぞれ 68 nmol/L 及び 75 nmol/L であった。
- 日本人被験者が参加した NN9536-4382 試験におけるセマグルチド 2.4 mg 投与後の定常状態での濃度の平均値（C_{avg}）は 84 nmol/L であった。モデルから求めたセマグルチドの濃度範囲（5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値）は日本人被験者、アジア人（非日本人）被験者及び非アジア人被験者で重なっていた。
- 内因性 GLP-1 と比較してセマグルチド皮下投与で曝露が持続化するのは、主に全身からの消失が遅いこと、また程度はやや少ないものの吸収が遅いことによる。これはセマグルチドがアルブミンと強く結合する（99%超）ことと一致していた。血漿タンパク結合率は、健康被験者、様々な程度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を含むすべての被験者で 99%超であった。
- 皮下投与後の循環血中の主要物質はセマグルチド（未変化体）であり、排泄される前にペプチド骨格のタンパク質分解切断及び脂肪酸側鎖の連続的 β 酸化により代謝された。セマグルチド代謝物の主要排泄経路は尿及び糞であった。ヒト特有の代謝物は認められなかった。

- 用量増加に伴いセマグルチドの曝露量及び最高血中濃度（C_{max}）が増加することが認められ、その増加は用量に比例することが示された。この用量比例性は、累積率が約 2 であったことにより裏付けられ、半減期及び投与法を反映していた。薬物動態エンドポイントにおける被験者内変動及び被験者間変動はそれぞれ 10%未満及び 27%未満と小さかった。
- セマグルチド皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 89%であった。
- 様々な程度の腎機能障害を有する被験者及び様々な程度の肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの曝露量は、正常な腎機能を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者における曝露量と同程度であった。これらの結果は腎機能障害を有する被験者から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果により支持された。
- 母集団薬物動態解析の結果、評価した内因性民族的要因〔性別、年齢、体重、人種（日本人を含む）、民族、腎機能、注射部位〕のうち、体重がセマグルチドの曝露量に影響を与える唯一の内因性民族的要因であり、体重が重いほどセマグルチドの曝露量は小さくなることが示された。しかしながら、いずれの開発プログラムにおいても、すべての体重範囲において効果が確認された。
- 定常状態におけるセマグルチドの曝露量は経時的に安定しており、抗セマグルチド抗体の有無に影響されなかった。
- 以上のデータから、体重、性別、年齢、人種（日本人を含む）、民族、腎機能障害又は肝機能障害の有無にかかわらず、すべての 2 型糖尿病患者及びすべての肥満患者に対し、推奨用法・用量に従ってセマグルチドを投与できることが裏付けられた。
- 薬物相互作用試験では、セマグルチド 1.0 mg と検討したすべての経口薬（メトホルミン、S-ワルファリン、R-ワルファリン、アトルバスタチン、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）との間に臨床的に問題となる薬物相互作用は認められず、併用する経口薬の用量を調節する必要はないとされた。これらの薬物相互作用のデータは、セマグルチド 2.4 mg の薬物相互作用についても支持すると考える。この考えの根拠については、2.7.2.1.1.3.2 項に示す。

2.7.2.1.1.3.2　　薬力学的作用

セマグルチドの薬力学的作用は、オゼンピック及びウゴービの臨床開発プログラムにおいて十分に検討されている。

セマグルチドの薬力学的作用特性は以下のとおりである。

- 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β細胞機能を複合的に改善し、また空腹時及び食後のグルカゴン濃度を低下させることにより、空腹時及び食後血糖値を低下させる。食後血糖値の低下の機序には、胃内容排出の遅延も寄与する。
- 低血糖時の拮抗反応は、セマグルチド投与後及びプラセボ投与後で大きな違いは認められなかった。拮抗反応の評価は、2 型糖尿病患者におけるグルカゴン濃度及び C-ペプチド濃度の反応、ならびに低血糖クランプ実施中のグルコース必要量に基づいている。低血糖に関する自覚は、プラセボと比較してセマグルチドで低下が認められた。しかしながら、セマグルチド投与中の低血糖のリスクは、その作用機序から考えて低いと考えられる。
- セマグルチドでみられた体重減少は主に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がセマグル

チド 1.0 mg で約 24%減少し、セマグルチド 2.4 mg で約 35%減少した。さらに、セマグルチドは食行動のコントロールを改善し、食事に対する渇望及び高脂肪食に対する嗜好を低下させた。セマグルチドによるエネルギー消費量の増加はみられなかった。

- セマグルチドにより空腹時のトリグリセリド濃度及び超低比重リポタンパク（VLDL）コレステロール濃度が低下した。また、高脂肪食に対する食後のトリグリセリド及び VLDL コレステロールの反応はセマグルチドにより低下した。
- オゼンピックの開発プログラムでは、セマグルチド 1.0 mg 皮下投与により食後初期（1 時間）に胃内容排出のわずかな遅延がみられた。しかしながら、薬物相互作用試験では、セマグルチド 1.0 mg と検討した経口薬（2.7.2.1.1.3.1 項）との間に臨床的に問題となる薬物相互作用は認められず、胃内容排出の遅延が併用する経口薬の吸収に影響を及ぼすことは示されなかった。セマグルチド 1.0 mg 皮下投与の薬物相互作用試験で得られた結果が、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与に適用できることを確認するため、ウゴービの開発プログラムではセマグルチド 2.4 mg 皮下投与の胃内容排出に対する影響を検討した。セマグルチド 2.4 mg 皮下投与により胃内容排出に影響は認められなかったことから、セマグルチド 1.0 mg 製剤の薬物相互作用試験の結果は 2.4 mg 製剤にも適用され、2.4 mg 製剤の承認を支持した。

2.7.2.1.1.3.3　心室再分極に対する影響

セマグルチドが心室再分極に影響を及ぼす可能性は、2 型糖尿病に対する開発プログラムにおいて健康被験者に 1.5 mg までの用量のセマグルチドを週 1 回投与した thorough QTc 評価試験（NN9535-3652 試験）で評価した。NN9535-3652 試験では、セマグルチド 1.5 mg までの用量で QTc 間隔の延長はみられなかった。また、セマグルチドの曝露量と QTc 間隔との間に関連性は認められなかった。NN9535-3652 試験の結果が、肥満症（NN9536）におけるセマグルチド 2.4 mg に適用できることを確認するため、NN9536-4382 試験のデータを用いて QTc に対するセマグルチド曝露量の影響も評価した。肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg 開発プログラムの NN9536-4382 試験と QTc 評価試験（NN9535-3652 試験）の曝露量は重なっていた。さらに、NN9536-4382 試験では、QTc 評価のための心電図をベースライン、20 週及び 68 週で記録し、心電図評価時に定常状態での薬物動態評価のための検体を採取した。これにより、セマグルチド 2.4 mg 投与で得られた曝露量と Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）の変化量について、曝露－反応関係を評価した。セマグルチド 2.4 mg の曝露量と QTcF の変化量の間に曝露－反応関係は認められなかった。以上の検討から、2 型糖尿病の開発プログラムでの QTc 評価試験（NN9535-3652 試験）の結果は、肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg（NN9536）に適用できると考えた。

2.7.2.1.2　臨床薬理プログラムの概観

本概要に示した NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理評価は、臨床薬理試験（4381 試験）、第 2 相試験（4492 試験及び 4296 試験）、実施中の第 3 相試験（4553 試験）で得られたデータに基づいている（表 2.7.2.1-1）。4492 試験、4296 試験及び 4553 試験では、薬物動態評価のためにスパースサンプリングを行った。

また、本概要にはオゼンピックの臨床薬理プログラムの一部であり、オゼンピック及びウゴービの承認を支持する試験であった肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（NN9535-3651 試験）及び腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（NN9535-3616 試験）のデータも提示する（2.7.2.1.3.3.3 項）。これらの試験で得られた薬物動態の結果は、実施中の第 3 相試験（4553 試験）に組み入れた試験対象集団に関連するものであるため、本概要に提示する。第 3 相試験（4553 試験）の試験対象集団は、肝線維化ステージ 2（F2）又は F3 の非肝硬変の NASH 患者であり、F4 の肝硬変に進展するリスクがあるため、肝機能障害及び腎機能障害を発症するリスクが高い。

2.7.2.1.3　試験デザイン及びデータ解析の主な特徴

2.7.2.1.3.1　試験デザイン、試験対象集団及び治験薬の投与

NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理評価を裏付ける臨床試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

いずれの試験においても、セマグルチドは皮下注射により投与し、胃腸障害の有害事象のリスクを軽減するために 4 週間ごとの用量漸増法を用いた。4492 試験及び 4553 試験では週 1 回投与とし、0.25 mg から投与を開始して、0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg の順に増量した。4381 試験（0.4 mg）及び 4296 試験（0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg）では 1 日 1 回投与を行った。4296 試験及び 4381 試験では、すべての被験者が 0.05 mg から投与を開始し、目標用量に達するまで 4 週間ごとに用量を漸増した。

投与方法（1 日 1 回投与と週 1 回投与）の違いを確認する目的で、4296 試験、4492 試験及び 4553 試験における用量－曝露量関係を比較した（2.7.2.3.1.1.1 項）。

NN9535-3651 試験及び NN9535-3616 試験は単回投与試験であり、セマグルチド 0.5 mg を皮下注射により 1 回投与した。

臨床試験におけるセマグルチドの皮下投与には複数のペン型注入器（4381 試験及び 4296 試験ではノボペン 4、4492 試験及び NN9535-3651 試験では PDS290、NN9535-3616 試験ではノルディペン）を使用した。さらに、4553 試験では 2 種類のペン型注入器（単回投与用 DV3396 又は複数回投与用 PDS290）を使用した。4553 試験で使用した製剤の詳細は Module 2.7.1.1.2 に示す。

非盲検試験である NN9535-3651 試験及び NN9535-3616 試験を除くすべての試験において、試験治療（セマグルチド又はプラセボによる治療）を盲検化した。

すべての試験で 18 歳以上の成人が組み入れられたが、年齢の上限は各試験で異なった。いずれの試験にも男女の被験者が組み入れられた。試験を通じて、正常体重、過体重又は肥満の被験者が組み入れられたが、体容量指数（BMI）の範囲は試験によって異なった。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた試験の主要な試験デザインの概要

試験 ID 試験の種類 試験期間	主要目的	試験デザイン	治療	被験者数 [a]	性別 年齢（最小～最大） BMI（最小～最大）
4381 薬力学的作用 72 週	肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象として、磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）により評価した肝線維化に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与及びプラセボ	67 例	男女 18～75 歳 20～40 kg/m^2
4296 用量設定 72 週	NASH の肝組織学的所見の改善におけるセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 1 日 1 回皮下投与及びプラセボ	320 例 （日本人被験者：41 例）	男女 18～75 歳 BMI の基準なし
4492 補助的 48 週	肝線維化ステージ 4（F4）の代償性肝硬変を有する NASH 患者を対象として肝線維化に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与及びプラセボ	71 例	男女 18～75 歳 27 kg/m^2 以上
4553 ピボタル 240 週 （中間評価：72 週）	本試験は、目的及びエンドポイントの異なる2 つのパートで構成される： Part 1 肝線維化ステージ 2（F2）又は 3（F3）の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝組織学的所見を改善させることを検証する。 Part 2 F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝関連事象の発現リスクを低下させることを検証する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与及びプラセボ	800 例 （1200 例 [b]） （日本人被験者：116 例）	男女 18 歳以上 BMI の基準なし
NN9535-3651 肝機能障害 単回投与	軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後の曝露量を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。	非盲検、単回投与、並行群間	セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与	44 例	男女 18 歳以上 18.5～40.0 kg/m^2
NN9535-3616 腎機能障害 単回投与	〔ステージ 1〕重度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度の投与後 0～無限大時間における推移曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 〔ステージ 2〕軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する〔ステージ 2 は、ステージ 1 で重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者においてセマグルチドの同等性（「影響がないとされる基準」）が示されなかった場合にのみ実施する〕。	非盲検、単回投与、並行群間	セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与	56 例	男女 18～75 歳 40 kg/m^2 以下

a. 無作為割り付けされた被験者数、b. 4553 試験では、1200 例の被験者を無作為割り付けする予定である。本申請は、4553 試験における最初の 800 例の被験者の中間評価に基づくものである。F：肝線維化ステージ

2.7.2.1.3.2　生体試料分析法

2.7.2.1.3.2.1　薬物動態

血漿中セマグルチド濃度は液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）により測定した。定量下限値（LLOQ）は 0.729 nmol/L であった。薬物濃度測定法の詳細は Module 2.7.1.1.3 に示す。

2.7.2.1.3.3　薬物動態の解析

2.7.2.1.3.3.1　母集団薬物動態解析

肝生検により診断された NASH を有する F1～F4 の患者を組み入れた第 2 相試験（4296 試験、4492 試験）及び第 3 相試験（4553 試験）に基づいて、NASH 患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施した〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 4.1〕。4296 試験及び 4553 試験には日本人被験者が含まれた。

母集団薬物動態解析には on-treatment 観察期間に得られた薬物動態データを用いた。第 2 相試験については、事後調査期間に得られた薬物動態データは使用しなかった。

これらの試験から得られたデータに基づき、一次吸収及び一次消失を伴う標準的な 1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析において、事前に規定した様々な共変量がセマグルチドの曝露量に与える影響を評価した。最終的な母集団薬物動態データセットには、811 例の被験者から得られた 5450 個の薬物動態観測値を含めた〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.1〕。

共変量を含まないベースモデル、検討したすべての共変量を組み込んだフルモデル及び有意な共変量を組み込んだ最終モデルの推定により、検証的モデリングアプローチを実施した[14]。

定常状態における曝露量の推定

定常状態におけるセマグルチドの曝露量の推定では、母集団薬物動態の最終モデルを用いて見かけのクリアランス（CL/F）の個々のパラメータ推定値から、定常状態の 1 回の投与間隔におけるセマグルチド濃度の平均値（C_{avg}）を算出した〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.1〕。

曝露量の共変量モデル

共変量解析については、CL/F の個々のパラメータ推定値から C_{avg} を算出した後、すべての共変量の影響を同時に推定するフルモデル法を用いて、共変量の影響を推定した。事前に規定し、フルモデルに組み込んだ共変量を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　母集団薬物動態モデルにおける共変量の定義

Covariate	Test categories	Reference category
Sex	Male	Female
Age group	45–65, ≥65 years	18-45 years
Race	Asian (Japanese), Asian (Non-Japanese), Black or African-American, American Indian or Alaska native	White
Ethnicity	Hispanic or Latino	Non-Hispanic or Latino
Baseline body weight	5th and 95th percentile baseline body weight in PK population	100 kg
NASH fibrosis stage	F1, F2, F4[a]	F3
Dosing device	PDS290[b], NovoPen4[c]	SDD
Renal function	Mild (eGFR 60–89 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m^2), severe (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2)	Normal (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2)
Injection site	Thigh, upper arm	Abdomen
Diabetes disease status	Non-diabetic	T2D

SDD: Single-dose device. a. Subjects with fibrosis stage F4c were only present in trial 4492 and subjects with fibrosis stage F1 were only present in trial 4296. b. Multi-dose pen-injector. c. The NovoPen4 device was only used in trial 4296.

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セマグルチドの曝露量の比の平均値とその 90%信頼区間で示した（参照被験者の共変量カテゴリは表 2.7.2.1-2 に示す）。90%信頼区間が（0.80; 1.25）の範囲に含まれる場合、その共変量は曝露量に影響を与えないと考えることとした。カテゴリ変数の共変量については、被験者数が 20 例未満のカテゴリに属する被験者から得られたデータは、より近いと考えられる共変量グループ（又は人種など順序のない共変量については、最も例数の多い共変量グループ）に含めた。すなわち、腎機能については、被験者数が 20 例未満の重度腎機能障害グループは中等度腎機能障害グループに含めた。さらに、被験者数が 20 例未満の人種グループ（黒人又はアフリカ系アメリカ人及びアメリカ先住民又はアラスカ先住民）及び人種が不明の被験者は白人グループに含めた。

母集団薬物動態モデルにおいて検討した共変量の影響に加え、抗体の発生状況（抗セマグルチド抗体の有無）が曝露量に与える影響も評価した。

2.7.2.1.3.3.2　用量比例性の評価

4296 試験（第 2 相試験）では、維持用量に対する定常状態でのセマグルチド濃度の平均値（C_{avg}）のプロット及び次式で表されるパワーモデルに基づいて推定された曲線を重ねて図示することにより、曝露量の用量比例性を評価した。

$$C_{avg} = a \cdot dose^b$$

式中、a 及び b はパラメータ推定値とする。b が 1 の場合にセマグルチド濃度の平均値が用量に比例して増加することが示唆される。

用量比例性は一定のクリアランス（一次消失）を伴う通常の 1-コンパートメントモデルへの適合によりさらに支持された。詳細は Phase 2 (4296) modelling report（Module 5.3.3.5）に示す。

2.7.2.1.3.3.3　特別な患者集団における薬物動態

2.7.2.1.3.3.3.1 肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態

オゼンピックの開発プログラムの一部として、セマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した臨床薬理試験（NN9535-3651 試験）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。薬物動態特性及び血漿タンパク結合率を、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で比較した。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[15, 16]。正常な肝機能を有する被験者は、年齢、性別及び体重の分布が肝機能障害を有する被験者の分布と可能な限り同じになるように組み入れた。

本概要では、NN9535-3651 試験で得られた薬物動態プロファイルについて、セマグルチド濃度の推移、ならびに薬物動態エンドポイントであるセマグルチド濃度の推移から算出した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を提示する。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。$AUC_{0\text{-}inf}$ は、$AUC_{0\text{–}last}$（投与後 0 時間から定量可能な最終観測時点までの濃度－時間曲線下面積）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時間までの濃度－時間曲線下面積の合計として算出した。

統計モデルには、肝機能グループ及び性別をカテゴリ変数の固定効果、年齢及び対数変換した体重を連続変数の共変量として含め、肝機能グループごとに異なるばらつきを仮定した。この試験は 1 ステージ試験としてデザインされ、プライマリーエンドポイントの比較において階層的検定手順を用いて多重性を調整した。セマグルチドの治療域が広いため、0.70～1.43 の範囲を「影響なし」の基準として適用した。

NN9535-3651 試験では、セマグルチドの *in vitro* におけるタンパク結合を、表面プラズモン共鳴（SPR）法を用いて評価した。タンパク非結合画分を測定した。

詳細は、オゼンピック皮下注 2mg 申請資料（2018 年 3 月 23 日承認）、Module 2.7.2 に提示したとおりである。

2.7.2.1.3.3.3.2 腎機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態

オゼンピックの開発プログラムの一部として、セマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した臨床薬理試験（NN9535-3616 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。薬物動態特性及び血漿タンパク結合率を軽度、中等度又は重度の腎機能障害あるいは末期腎疾患（ESRD）を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者で比較した。糸球体濾過量（GFR）を算出する Cockcroft-Gault 式[17]により推算したクレアチニンクリアランスに基づいて腎機能障害を有する被験者を分類した。腎機能グループは、正常な腎機能グループ（80 mL/min 超）、軽度腎機能障害グループ（50 mL/min 超 80 mL/min 以下）、中等度腎機能障害グループ（30 mL/min 超 50 mL/min 以下）、重度腎機能障害グループ（30 mL/min 以下）、末期腎疾患グループ（血液透析が必要）を設定した[18, 19]。

本概要では、NN9535-3616 試験で得られた薬物動態プロファイルについて、セマグルチド濃度の推移、ならびに薬物動態エンドポイントであるセマグルチド濃度の推移から算出した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を提示する。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。$AUC_{0\text{-}inf}$ は、$AUC_{0\text{–}last}$ 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時間までの濃度－時間曲線下面積の合計として算出した。

統計モデルには上記の腎機能グループを固定効果として含めた。正常な腎機能を有する被験者は、年齢、性別及び体重の分布が腎機能障害を有する被験者の分布と可能な限り同じになるように組み入れる計画であった。しかしながら、末期腎疾患を有する被験者は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者と比較して体重が重かった。また、正常な腎機能を有する被験者は末期腎疾患を有する被験者と比較して体重が軽く、かつ軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者と比較して体重が重かった。そのため、グループ間でみられたこれらの違いを調整した感度分析を事後的に行った。このモデルには、腎機能グループ及び性別をカテゴリ変数の固定効果、年齢及び対数変換した体重を連続変数の共変量として含めた。腎機能グループに関する解析では、ベースライン特性の違いを調整した感度分析を行った。

この試験は 2 ステージ試験としてデザインされ、プライマリーエンドポイントの比較において 95%信頼区間を用い、ステージ 2 の比較では階層的検定手順を用いることにより多重性の調整を行った。セマグルチドの治療域が広いため、0.70～1.43 の範囲を「影響なし」の基準として適用した。

NN9535-3616 試験では、セマグルチドの *in vitro* におけるタンパク結合を、SPR 法を用いて評価した。タンパク非結合画分を測定した。

詳細は、オゼンピック皮下注 2mg 申請資料（2018 年 3 月 23 日承認）、Module 2.7.2 に提示したとおりである。

2.7.2.1.3.4　薬力学的作用の解析

2.7.2.1.3.4.1　薬力学的作用の評価法

4381 試験において、NAFLD 患者を対象としてセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の薬力学的作用を評価した〔4381 試験（Module 5.3.4.2）〕。

評価した項目は以下のとおりである。

- 画像検査による薬力学的作用の評価（表 2.7.2.1-3）
- 臨床検査による薬力学的作用の評価（表 2.7.2.1-4）
- 身体所見（身長、体重、BMI 及びウエスト周囲長）

エンドポイント及び統計解析の概要は 2.7.2.1.3.4.2 項に示す。

表 2.7.2.1-3　画像検査による薬力学的作用の評価

Assessments	**Methodology**
Liver stiffness	• assessed by MRE, results were measured as kPa, • ultrasound assessed by FibroScan, result measured in kPa.
Liver steatosis	• assessed by MRI-PDFF, results measured as a percentage (%), • assessed by FibroScan with a controlled attenuation parameter (CAP), results measured in dB/m.
Liver fat volume	calculated based on the assessment of liver steatosis by MRI-PDFF, and liver volume assessed by MRI, results measured in litres (L).
Liver volume, Visceral adipose tissue, Abdominal subcutaneous adipose tissue	assessed by MRI, results measured in litres (L).

表 2.7.2.1-4　臨床検査による薬力学的作用の評価

Assessments	**Parameter**
Liver related	Alanine aminotransferase (ALT)
	Aspartate aminotransferase (AST)
	Gamma glutamyl transferase (GGT)
Cardiovascular risk factor	High sensitivity C reactive protein (hsCRP)
Glucose metabolism	Glycosylated haemoglobin type A1c (HbA_{1c})
	Fasting plasma glucose (FPG)
	Fasting insulin
	Fasting glucagon
	Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)
Lipids	Total cholesterol
	High density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol)
	Low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol)
	Triglycerides
	Very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol)
	Free fatty acids
Exploratory biomarkers	Serum enhanced liver fibrosis (ELF)
	Cytokeratin 18 (CK-18) M30 and M65 fragments
	MicroRNA 122 (miR-122)
	Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA)
	Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)
	Fibroblast growth factor 21 (FGF-21)
	Released N-terminal pro-peptide of type III collagen (PRO-C3)
	Neo-epitope in C-terminal of type VI collagen (PRO-C6)
	Adiponectin

2.7.2.1.3.4.2　薬力学的作用エンドポイント及び統計解析

4381 試験におけるエンドポイントの概要を表 2.7.2.1-5 に示す。

表 2.7.2.1-5　薬力学的作用エンドポイント

Endpoint	Description
Primary endpoint	Change from baseline (visit 1B) to week 48 in liver stiffness (kPa) assessed by MRE.
Supportive secondary endpoints	Liver imaging • Change from baseline (visit 1B) to week 24 and week 72 in liver stiffness (kPa) assessed by MRE. • Change from baseline (visit 1B) to week 24, week 48 and week 72 in relative liver fat content (%) assessed by MRI-PDFF. • Change from baseline (visit 1B) to week 24, week 48 and week 72 in absolute liver fat volume (L) assessed by MRI-PDFF. • Proportion of subjects with at least 30% reduction in relative liver fat content assessed by MRI-PDFF from baseline (visit 1B) to week 24, week 48 and week 72. • Proportion of subjects with at least 15% reduction in liver stiffness assessed by MRE from baseline (visit 1B) to week 24, week 48 and week 72. Imaging of abdomen Change from baseline (visit 1B) to week 24, week 48 and week 72 in: • Visceral adipose tissue (L) assessed by MRI, • Abdominal subcutaneous adipose tissue (L) assessed by MRI. Weight related parameters Change from baseline (visit 2) to week 48 and week 72 in: • Body weight (% and kg), • Waist circumference, • BMI.
Exploratory endpoints	Change from baseline (visit 2) to week 48 and week 72 in all the following parameters: **Liver enzymes** • Alanine aminotransferase (ALT), • Aspartate aminotransferase (AST), • Gamma glutamyl transferase (GGT). **Liver synthesis function** • Albumin. • International normalized ratio (INR). **Serological biomarkers** • Serum enhanced liver fibrosis (ELF), • Cytokeratin 18 (CK-18) M30 and M65 fragments, • MicroRNA 122 (miR-122), • Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA), • Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), • Fibroblast growth factor 21 (FGF-21), • Released N-terminal pro-peptide of type III collagen (PRO-C3), • Neo-epitope in C-terminal of type VI collagen (PRO-C6), • Adiponectin. **Imaging biomarkers** • Liver stiffness assessed via FibroScan,

Endpoint	Description
	• Liver steatosis (with controlled attenuation parameter) assessed via FibroScan. **Glucose metabolism related parameters** • Glycosylated haemoglobin type A1c (HbA_{1c}), • Fasting plasma glucose (FPG), • Fasting glucagon, • Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). **Cardiovascular risk factors** • Lipids, • Total cholesterol, • Low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), • High density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), • Very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol), • Triglycerides, • Free fatty acids, • High sensitivity C reactive protein (hsCRP).

肝硬度〔磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）、kPa〕の対数変換値をエンドポイントとして、ベースラインから 48 週までの肝硬度の変化率を繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて解析した。投与群、ベースライン時の肝硬度のカテゴリ（MRE が 3.64 kPa 以上又は 3.64 kPa 未満）、ベースライン時の体重（kg）及びベースライン時の肝硬度（MRE、kPa）の対数変換値を共変量として含め、それらすべてについて週（来院）内で入れ子として因子に含めた。肝硬度のカテゴリ変数は、無作為割り付けにおける層別因子であったことから含めた。同一被験者の繰り返し測定値の変動に対して無構造共分散行列を用いた。この MMRM により、48 週のセマグルチドとプラセボの比の推定値とその 95%信頼区間及び両側 p 値を、各投与群におけるベースラインに対する比の推定値とともに算出した。この方法では、欠測データに missing at random を仮定した。

大部分の薬力学的作用の補足的セカンダリーエンドポイント及び探索的エンドポイントについては、プライマリーエンドポイントの解析に用いたものと同じ MMRM によりベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの変化率ならびに群間比を算出した。

探索的エンドポイントである肝脂肪量〔FibroScan の controlled attenuation parameter（CAP）により評価〕の解析にも同じ MMRM を用いたが、エンドポイントとベースライン値は対数変換しなかった。

二値のエンドポイントである肝硬度（MRE）のベースラインからの 15%以上の低下及び肝脂肪量〔磁気共鳴画像によるプロトン密度脂肪画分測定法（MRI-PDFF）により評価〕のベースラインからの 30%以上の相対的低下については、24 週、48 週及び 72 週のデータ（あり／なし）を用いてロジスティック回帰モデルにより解析した。モデルには、投与群、ベースライン時の肝硬度のカテゴリ、ベースライン時の体重及びベースライン時の肝硬度又は肝脂肪量の対数変換値を含めた。この二値のエンドポイントの欠測値はそれぞれの MMRM に基づく予測値を用いて補完した。このモデルから投与群（セマグルチド及びプラセボ）間のオッズ比とその 95%信頼区間を算出した。統計解析に関する詳細は 4381 試験（Module 5.3.4.2）に示す。

2.7.2.1.3.5　曝露－反応解析

4553 試験及び 4296 試験のデータを用いて曝露－反応解析を実施した〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 4.2〕。この解析の目的は、セマグルチドと以下の有効性エンドポイント及び忍容性のエンドポイントとの曝露－反応関係の特徴を明らかにすることであった。

- 無作為割り付けから 72 週までの肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失（あり／なし）
- 無作為割り付けから 72 週までの NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善（あり／なし）
- 無作為割り付けから 72 週までの肝線維化の改善（あり／なし）
- 無作為割り付けから 72 週までの肝線維化の進展（あり／なし）
- 無作為割り付けから 72 週までの体重の変化率（%）
- 重症度に関わらないすべての胃腸障害の有害事象（あり／なし）
- 重症度に関わらないすべての嘔吐（あり／なし）
- 重症度に関わらないすべての悪心（あり／なし）

忍容性のエンドポイント（重症度に関わらないすべての胃腸障害の有害事象、嘔吐及び悪心）は、セマグルチドによる治療で高頻度に発現していることから含められた。

セマグルチドの曝露量の推定では、母集団薬物動態の最終モデルを用いて CL/F の個々のパラメータ推定値から、定常状態の 1 回の投与間隔におけるセマグルチド濃度の平均値（C_{avg}）を算出した〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.2〕。

曝露－反応解析に用いた集団は、4553 試験及び 4296 試験において無作為割り付けされた最大の解析対象集団（FAS）の被験者のうち、F2 及び F3 の被験者とした。肝線維化の改善及び肝線維化の進展に関する曝露－反応解析は、これらのエンドポイントが 4553 試験でのみ評価されたため、より小さな集団で解析された。有効性エンドポイント及び忍容性エンドポイントの曝露－反応解析に寄与した被験者数及び観測値数については Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.1 に示す。

すべての曝露－反応解析モデルにおいて、共変量〔NASH の肝線維化ステージ、糖尿病の有無、民族、年齢、人種〔アジア人（日本人）及びアジア人（非日本人）のカテゴリを含む〕、性別及びベースライン時の体重〕は事前に特定されていたか、もしくは共変量として含めるかが検定された。さらに、体重の変化率の曝露－反応関係に対する共変量（NASH の肝線維化ステージ、糖尿病の有無、年齢、人種及び民族）の影響が評価された。

肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善における曝露－反応関係は、様々なサブグループ〔年齢、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、BMI、体重、糖尿病の有無、民族、肝線維化ステージ、人種、地域、腎機能、性別及び試験〕においてグラフを用いて探索的に検討した。また、すべてのエンドポイントに対する曝露－反応関係を、日本人被験者及び非日本人被験者についてグラフを用いて比較した。

曝露－反応解析に含めた共変量の詳細は Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.4 に示す。

曝露－反応関係を示すために用いたグラフでは、データの要約として平均値及び 95%信頼区間をそれぞれ点及びエラーバーを用いて示し、モデルから求めた曝露－反応関係を線で示した。プラセボ群のデータは血漿中セマグルチド濃度 0 nmol/L として示した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本承認申請の裏付けとなる臨床薬理試験（4381 試験、NN9535-3651 試験及び NN9535-3616 試験）の特徴及び結果の要約を表 2.7.2.2-1 に示す。

母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析に用いた薬物動態データが得られた第 2 相試験（4296 試験）及び第 3 相試験（4553 試験）の結果の要約は Module 2.7.3.2 に示す。

第 2 相試験（4492 試験）では母集団薬物動態解析に用いた薬物動態データが得られた。代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を組み入れた 4492 試験の安全性の結果は Module 2.7.4.5.2 に示す。

表 2.7.2.2-1　個々の臨床薬理試験の要約

試験 ID、総括報告書の添付場所、実施国	試験デザイン、目的及びプライマリーエンドポイント	治療	投与被験者数	結果及び結論
4381 Module 5.3.4.2 ドイツ	72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験 主要目的：肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象として、磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）により評価した肝線維化に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。 プライマリーエンドポイント：MRE により評価した肝硬度（kPa）のベースライン（来院 1B）から 48 週までの変化率	セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与及びプラセボ	肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者：66 例	• セマグルチド 0.4 mg を 1 日 1 回皮下投与した結果、MRE により評価した肝硬度のベースラインから 48 週までの変化率について、セマグルチドとプラセボの間で統計的に有意な差は認められなかった。 • 肝脂肪量、内臓脂肪組織及び腹部皮下脂肪組織ならびに体重、BMI 及びウエスト周囲長について、プラセボと比較して、セマグルチドで統計的に有意な減少がみられた。 • 本試験においてセマグルチドの投与は安全であり、忍容性は良好であった。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 受容体作動薬の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。
NN9535-3651 ポーランド、スロバキア	多施設、非盲検、並行群間試験 主要目的：軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後の曝露量を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：単回投与後の血漿中セマグルチド濃度の投与後 0～無限大時間における推移曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）	セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与	44 例	• セマグルチドの曝露量は、肝機能障害の影響を受けなかった。 • 薬物動態特性は、正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者で同様であった。 • セマグルチドの新たな安全性及び忍容性の問題は認められなかった。
NN9535-3616 米国	多施設、非盲検、並行群間試験 主要目的： 〔ステージ 1〕重度の腎機能障害を有する被験者における $AUC_{0\text{-}inf}$ を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 〔ステージ 2〕軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における $AUC_{0\text{-}inf}$ を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する〔ステージ 2 は、ステージ 1 で重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者においてセマグルチドの同等性（「影響がないとされる基準」）が示されなかった場合にのみ実施する〕。 プライマリーエンドポイント：単回投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$	セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与	56 例	• 重度の腎機能障害を除くすべての腎機能障害を有する被験者で、正常な腎機能を有する被験者と比較して「影響がないとされる基準」が満たされた。重度の腎機能障害を有する被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、正常な腎機能を有する被験者と比較して約 22%高かった。 • 年齢、性別及び対数変換した体重の差を調整した感度分析により、各腎機能障害を有する被験者群（重度の腎機能障害を含む）と正常な腎機能を有する被験者群の $AUC_{0\text{-}inf}$ の比の 95%信頼区間が「影響がないとされる基準」を満たすことが示された。 • セマグルチドはすべての腎機能群で良好な忍容性を示し、安全性に問題となる所見は認められなかった。

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 薬物動態の評価

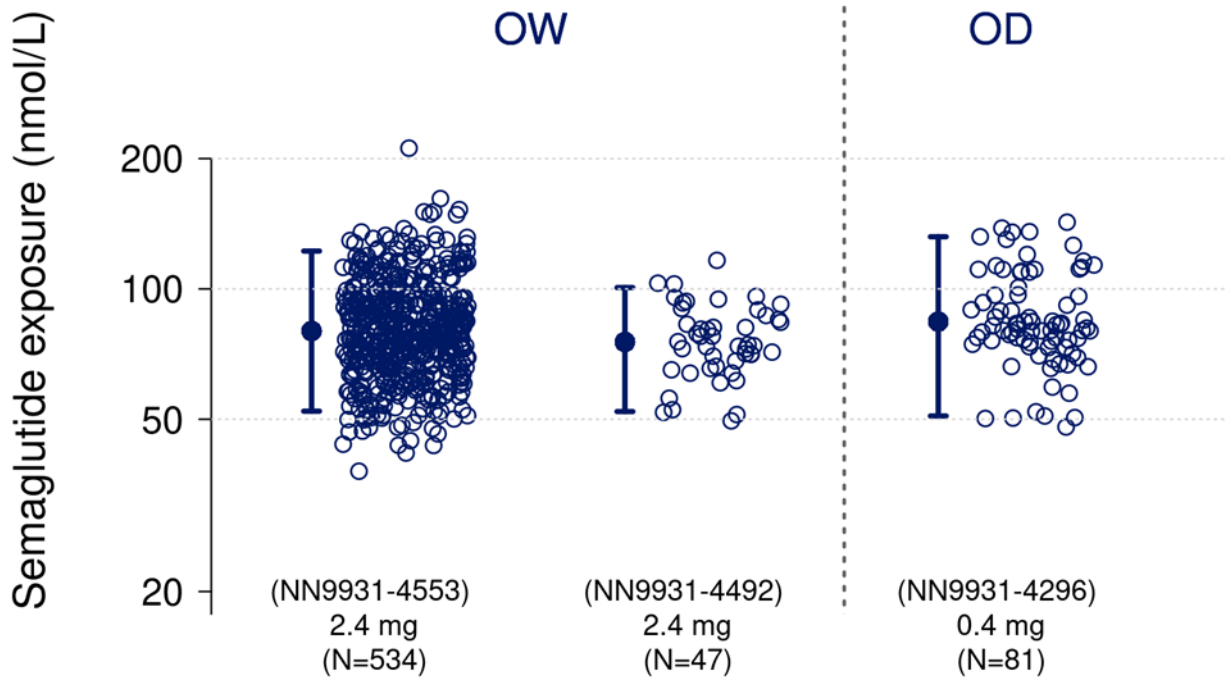
2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態の評価及び共変量の影響

セマグルチド皮下投与時の定常状態における薬物動態は、オゼンピックの開発プログラムにおいて 1.0 mg まで、ウゴービの開発プログラムにおいて 2.4 mg までの用量について十分に検討されている（2.7.2.1.1.3 項）。NASH 患者に対するセマグルチド 2.4 mg の定常状態における曝露量は、第 2 相試験（4296 試験及び 4492 試験）ならびに第 3 相試験（4553 試験）に基づく、日本人被験者を含む母集団薬物動態モデルから求めた C_{avg} により評価した（2.7.2.1.3.3.1 項）。

2.7.2.3.1.1.1 セマグルチド 2.4 mg における曝露量

モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の曝露量（C_{avg}）の平均値〔曝露量範囲（5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値）〕は 80 nmol/L（52～122 nmol/L）であった（図 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-1）。この曝露量範囲（52～122 nmol/L）は、4492 試験におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の曝露量範囲（52～101 nmol/L）及び 4296 試験におけるセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与の曝露量範囲（51～132 nmol/L）と大きく重なっていた。これにより、0.4 mg の 1 日 1 回投与の結果を 2.4 mg の週 1 回投与の結果として参照できることが示された。

図 2.7.2.3-1 試験別のセマグルチドの個々の曝露量



OW: Once-weekly administration, OD: Once-daily administration. Average individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model. The number of subjects contributing with PK data is shown in parenthesis. Filled circles with error bars are geometric mean with 5th and 95th percentiles. Data from trial 4553, trial 4492, and trial 4296.

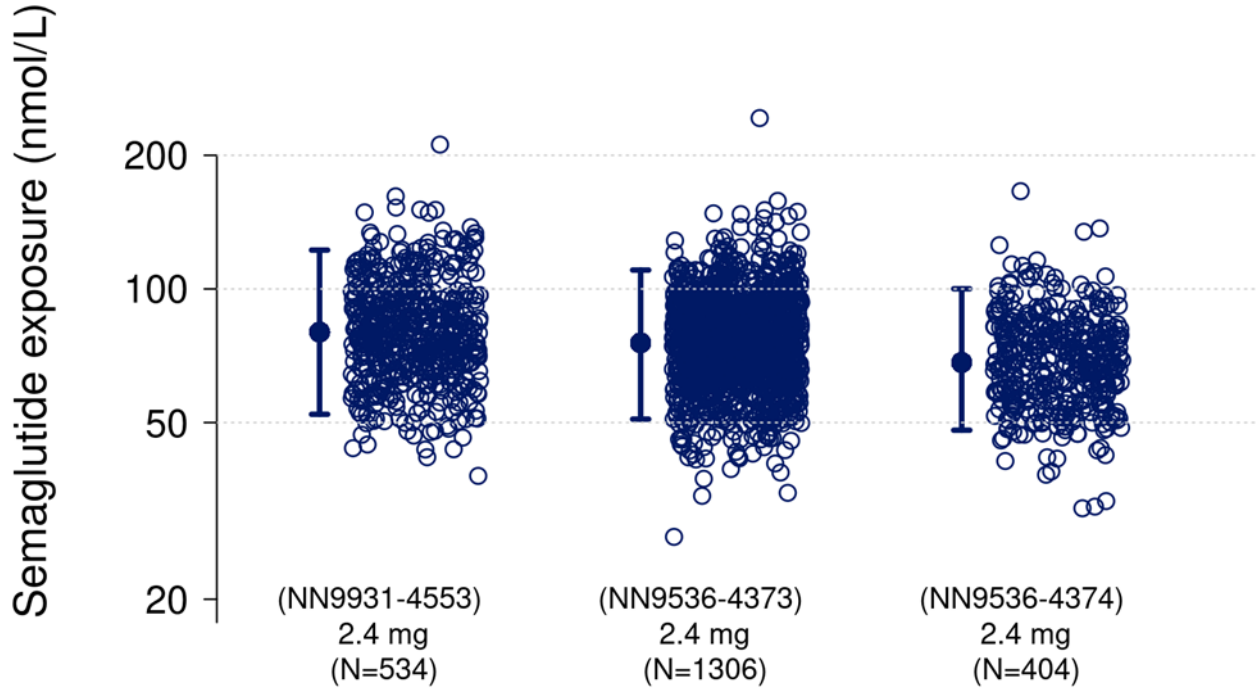
表 2.7.2.3-1　用量及び試験別のセマグルチドの C_{avg}（nmol/L）

Trial	Dose	N	Geometric mean (CV%)	Median	5th percentile	95th percentile
4296	0.1	80	19 (31)	19	12	31
4296	0.2	78	42 (31)	41	26	68
4296	0.4	81	84 (26)	81	51	132
4492	2.4	47	75 (20)	74	52	101
4553	2.4	534	80 (26)	79	52	122

N: Number of subjects, CV: coefficient of variation. Individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model.

さらに、モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲（52～122 nmol/L）は、ウゴービの開発プログラムにおける第 3 相試験の 2 型糖尿病を有する肥満患者（NN9536-4374 試験、48～100 nmol/L）及び 2 型糖尿病を有さない肥満患者（NN9536-4373 試験、51～110 nmol/L）の曝露量範囲と大きく重なっていた〔図 2.7.2.3-2 及び Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Table 6-3〕。

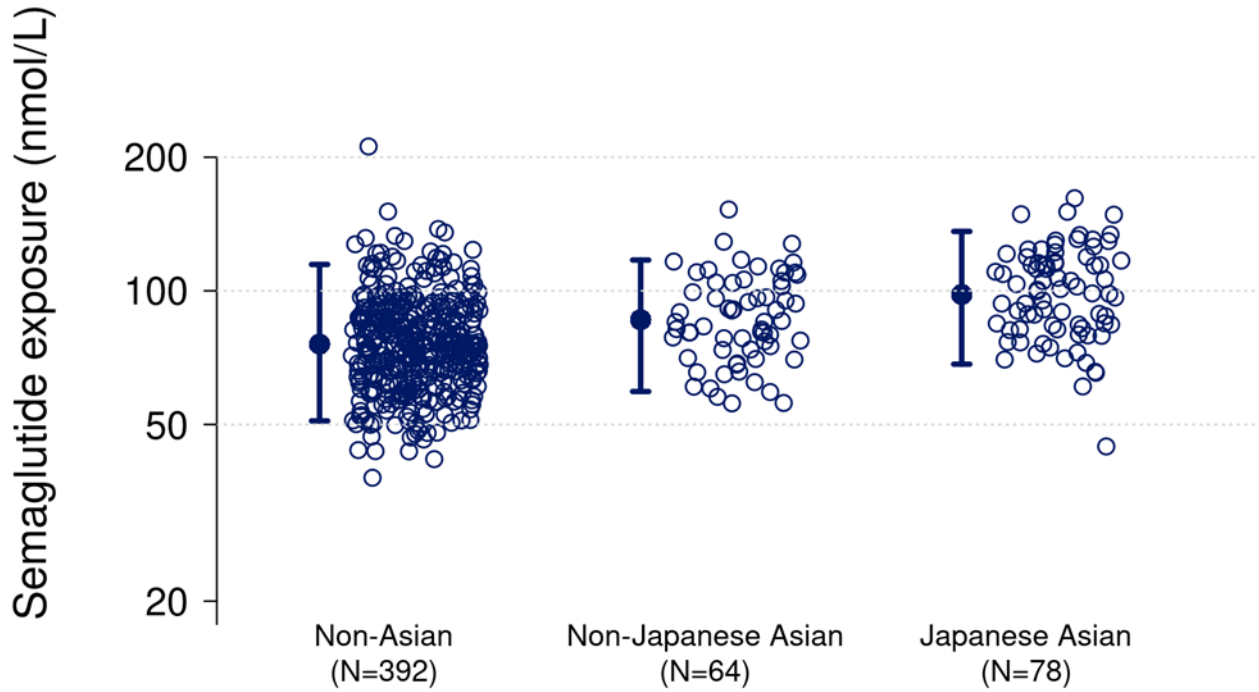
図 2.7.2.3-2　4553 試験、NN9536-4373 試験及び NN9536-4374 試験におけるセマグルチドの個々の曝露量



Average individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model (trial 4553) and the full population PK model from the NDA/MAA of Wegovy (NN9536-4373 and NN9536-4374). NN9536-4373 and NN9536-4374 are both obesity disease trials in a global population. Participants in NN9536-4374 had type 2 diabetes. The number of subjects contributing with PK data is shown in parenthesis. Filled circles with error bars are geometric mean with 5th and 95th percentiles. Data from trial 4553, trial NN9536-4373, and trial NN9536-4374.

また、モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲は、アジア人（日本人）被験者（68～136 nmol/L）、アジア人（非日本人）被験者（59～117 nmol/L）及び非アジア人被験者（51～115 nmol/L）で重なっていた（図 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-2）。

図 2.7.2.3-3　4553 試験における人種別のセマグルチドの個々の曝露量



Average individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model. The number of subjects contributing with PK data is shown in parenthesis. Filled circles with error bars are geometric mean with 5th and 95th percentiles. Data from trial 4553.

表 2.7.2.3-2　人種グループ別のセマグルチドの C_{avg}（nmol/L）

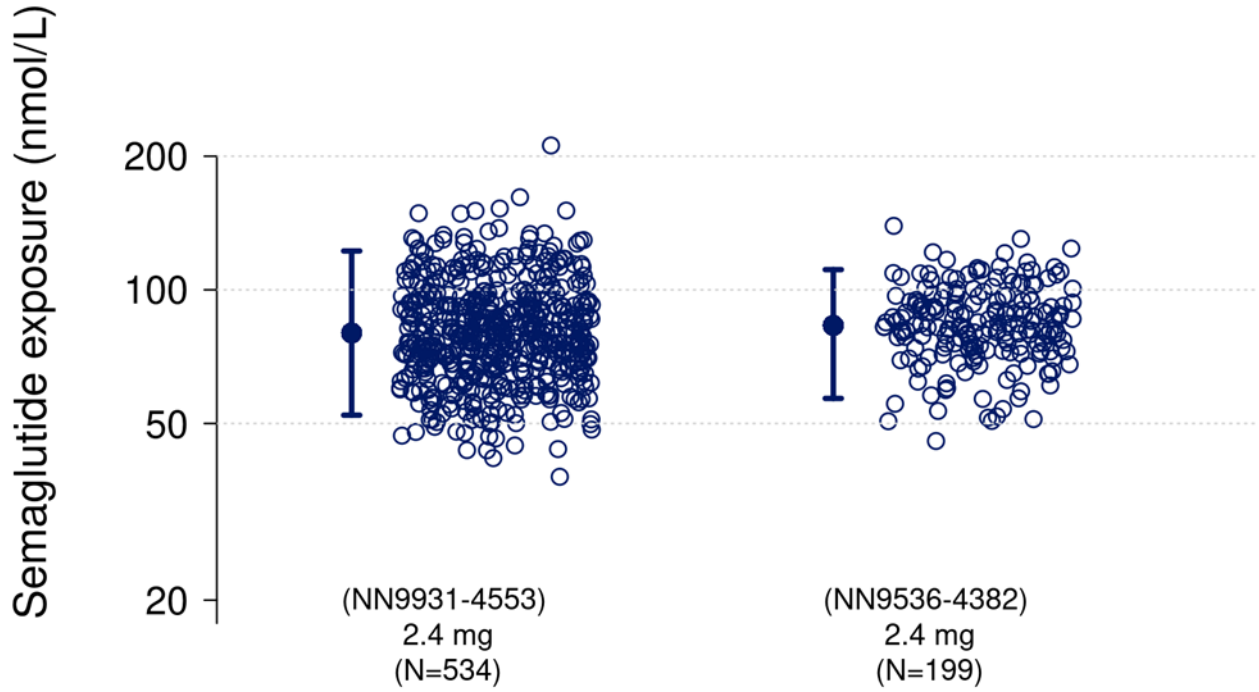
Trial	Race	Dose	N	Geometric mean (CV%)	Median	5th percentile	95th percentile
4553	Japanese Asian	2.4	78	98 (24)	100	68	136
4553	Non-Japanese Asian	2.4	64	86 (23)	85	59	117
4553	Non-Asian	2.4	392	76 (25)	76	51	115
NN9536-4382	Asian (Japan and Republic of Korea)	2.4	199	83 (20)	83	57	111

N: Number of subjects in full analysis set, CV: coefficient of variation. Individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model (trial 4553) and the full population PK model from a previous analysis of NN9536-4382 (data on file). NN9536-4382 is an obesity disease trial in an East Asian population. Data from trial 4553 and NN9536-4382.

同様に、モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲（52～122 nmol/L）は、ウゴービの開発プログラムにおける日本人被験者及び韓国人被験者を組み入れた第 3 相試験

（NN9536-4382 試験）の曝露量範囲（57～111 nmol/L）と大きく重なっていた（図 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-2）。

図 2.7.2.3-4　4553 試験（全集団）と NN9536-4382 試験（日本人及び韓国人）におけるセマグルチドの個々の曝露量



Average individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model (trial 4553) and the full population PK model from a previous analysis of NN9536-4382 (data on file). NN9536-4382 is an obesity disease trial in an East Asian population. The number of subjects contributing with PK data is shown in parenthesis. Error bars are geometric mean with 5th and 95th percentiles. Data from trial 4553 and NN9536-4382.

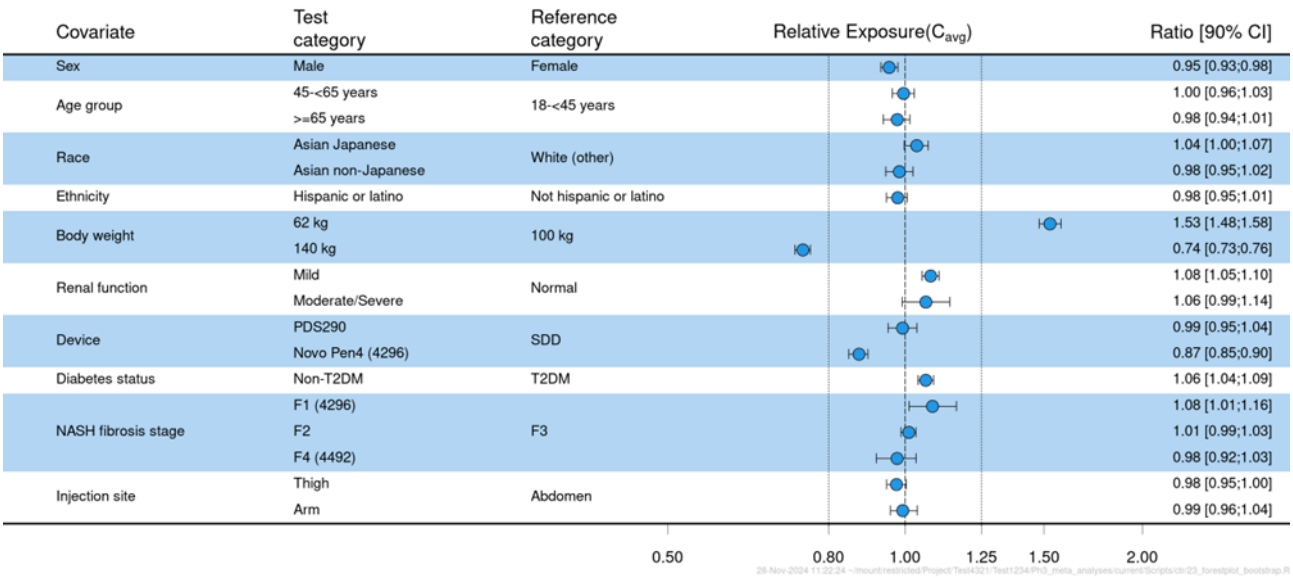
共変量の影響

母集団薬物動態解析において、事前に規定した共変量がセマグルチドの曝露量に与える影響を評価した（2.7.2.1.3.3.1 項）。

母集団薬物動態解析に含めた被験者のベースライン特性の要約を Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Table 6-1 に示す。

母集団薬物動態解析に含めた被験者のベースライン時の体重は 42.7～206 kg であった〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Table 6-1〕。共変量解析では、セマグルチドの曝露量に影響を及ぼす最も重要な共変量は体重であり、体重が重いほど曝露量が小さくなり、体重が軽いほど曝露量が大きくなることが示された（図 2.7.2.3-5）。事前に規定した基準体重（100 kg）の被験者と比較して、高体重（140 kg：データセットの 95 パーセンタイル値）の被験者では曝露量が 26%小さく、低体重（62 kg：データセットの 5 パーセンタイル値）の被験者では曝露量が 53%大きいと推定された。

図 2.7.2.3-5　セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－フォレストプロット



SDD: Single-dose device, T2D: Type 2 diabetes. Data are steady-state, dose-normalised C_{avg} relative to a reference subject profile defined as non-Hispanic or Latino, White female 18-45 years of age, with a body weight of 100 kg, with normal renal function and fibrosis stage F3, dosed with the SDD device in the abdomen and living with Type-2 diabetes. Subjects with fibrosis stage F4c were only present in trial 4492 and subjects with fibrosis stage F1 were only present in trial 4296. The forest plot and column to the right show means and 90% CI of relative exposure. Body weight test categories represent the 5^{th} and 95^{th} percentiles in the data. Vertical lines represent the [0.80; 1.25]-limits. Data from trial 4553, trial 4492, and trial 4296.

その他の共変量（性別、年齢、人種、民族、注射部位、NASH の肝線維化ステージ、糖尿病の有無、注入器、腎機能）については、セマグルチドの曝露量への影響はなかった又は小さかった（図 2.7.2.3-5）。

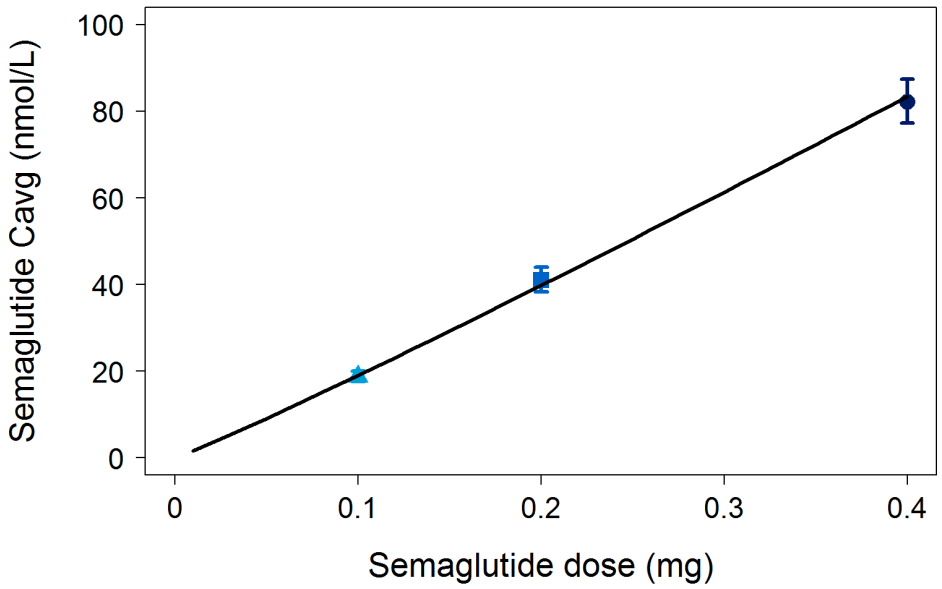
さらに、セマグルチドの処方 B〔2.4 mg 製剤（3.2 mg/mL）〕及び処方 D〔2.4 mg 製剤（3.2 mg/mL）〕を含むペン型注入器（それぞれ PDS290 及び DV3396）のセマグルチドの曝露量に及ぼす影響について、4553 試験のデータを用いて母集団薬物動態モデルに基づいて評価した〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 10-11〕。その結果、2 つの異なる処方を含むペン型注入器の違いはセマグルチドの曝露量に影響を及ぼさなかった。

NASH 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果は、過体重又は肥満患者を対象としてセマグルチド 2.4 mg で実施した解析の結果と同様であった〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2〕。

2.7.2.3.1.2　用量比例性

第 2 相試験（4296 試験）のデータを用いてセマグルチド皮下投与の用量比例性を評価した。第 2 相試験における薬物動態の最終モデルを用いて 3 つの維持用量（0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg 1 日 1 回）での定常状態における曝露量を推定した。用量比例性を評価するためにパワーモデルをデータにあてはめた結果、b は 1.07（95%信頼区間：1.00; 1.13）と推定され、NASH 患者において 0.4 mg までの 1 日 1 回投与では、薬物動態が用量比例性を示すことが示唆された（図 2.7.2.3-6）。

図 2.7.2.3-6　NASH 患者におけるセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の用量比例性



Data represents geometric mean and 90% CI of individually predicted C_{avg} from final model versus once-daily dose. Line represents fit of a proportional power function to data points. The power exponent (*b*) was estimated to 1.07 [95% CI 1.00-1.13] suggesting dose-proportionality. Based on data from trial 4296.

さらに、肥満症に対する開発プログラム（NN9536）の肥満患者において、2.4 mg までの週 1 回投与でセマグルチドの用量比例性が示されている〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2.3.1.2〕。したがって、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与においても、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与の結果、及びこれまでに認められている肥満患者でのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の結果と同様に用量比例性を示すと予想された。

2.7.2.3.1.3　特別な患者集団における薬物動態

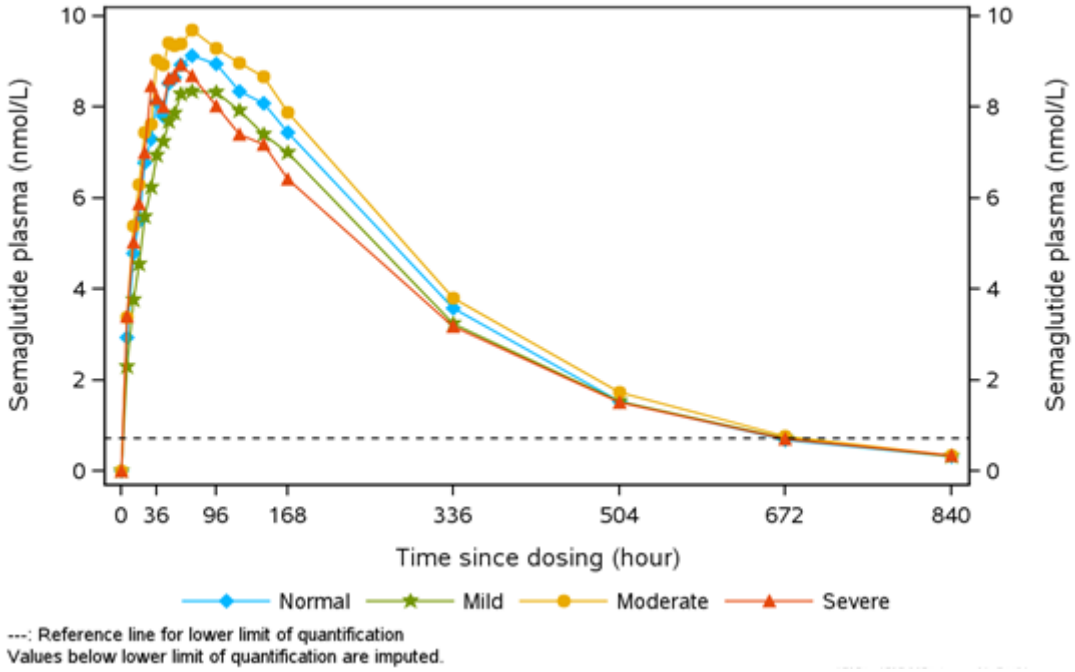
2.7.2.3.1.3.1　肝機能障害

セマグルチドの曝露量に対する肝機能障害の影響を検討した臨床薬理試験（NN9535-3651 試験）

オゼンピックの開発プログラムの一部として、単回投与による臨床薬理試験（NN9535-3651 試験）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検討した。本試験には軽度、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類に従って分類）を有する被験者[15, 16]及び正常な肝機能を有する被験者を組み入れた（2.7.2.1.3.3.3 項）。

セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移はすべての肝機能グループで同様であった（図 2.7.2.3-7）。

図 2.7.2.3-7　肝機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移（NN9535-3651 試験）



各グループのプロファイルが同様であったことと一致して、様々な程度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の AUC_{0-inf} の比の 90%信頼区間が事前に定義した範囲（0.70; 1.43）内に含まれたことから、すべてのグループ（軽度、中等度又は重度肝機能障害）において AUC_{0-inf} について「影響なし」の基準を満たした（表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-3　肝機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の AUC_{0-inf} 及び C_{max}（NN9535-3651 試験）

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

Notes: The pre-specified interval is [0.70, 1.43] for both AUC and C_{max}. The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of covariance model with hepatic impairment group, including normal, and sex as categorical factors. Age and log(weight) are included as continuous covariates. The model allowed for different variation in the different hepatic impairment groups. The model included 18 subjects with normal hepatic function for estimating C_{max} ratios, and 17 subjects for estimating AUC_{0-inf} ratios.
N: Number of subjects with hepatic impairmentcontributing to analysis; CI: Confidence interval; AUC_{0-inf}/AUC, 0-inf: area under the curve from time 0 to infinity; C_{max}: maximum concentration

C_{max} については、重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の比の 90%信頼区間の上限が事前に規定した範囲（0.70; 1.43）を超えたが（表 2.7.2.3-3）、これは重度の肝機能障害を

有する被験者 1 例で認められた薬物動態における 1 つの極端な外れ値によるものであった。統計解析に用いるプロファイルからこの 1 つの外れ値を除外して感度分析を行った結果、C_{max} の比（重度／正常）は 1 に近づき、90%信頼区間は規定した範囲に含まれた〔1.05（90%信頼区間：0.88; 1.25）〕（オゼンピック皮下注 2mg 申請資料、NN9535-3651 試験の治験総括報告書、Table 14.2.4）。

本試験では、様々な程度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者におけるセマグルチドの血漿タンパク結合率も測定した。非結合型分率はすべてのグループで非常に低く（オゼンピック皮下注 2mg 申請資料、NN9535-3651 試験の治験総括報告書、Table 11-5）、すべての被験者で血漿タンパク結合率は 99%以上であった。このことから、様々な程度の肝機能障害を有する患者で広く認められるアルブミン合成能の低下は薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

母集団薬物動態解析－NASH の肝線維化ステージ

セマグルチド 2.4 mg を検討した 4553 試験の試験対象集団は、F2 又は F3 の NASH 患者であり、肝機能障害はなかった。しかしながら、この集団は肝硬変（F4c）に進展するリスクがあるため、肝機能障害を発症するリスクが高い。このため、肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（NN9535-3651 試験）（上述）及び第 2 相試験である 4492 試験〔4492 試験（Module 5.3.3.1）〕の結果に基づいて、NASH 患者におけるセマグルチドの曝露量に対する肝機能障害の影響を検討した。

セマグルチド 2.4 mg を検討した 4492 試験の試験対象集団は、F4 の NASH 患者であり、試験期間中の Child-Pugh スコアは、B であった 1 例を除くすべての被験者が A であった〔4492 試験（Module 5.3.3.1）Section 12.4.5〕。したがって、この試験対象集団は軽度の肝機能障害を有する被験者であった。

4492 試験及び 4553 試験を含めた母集団薬物動態解析では、曝露量範囲（5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値）が両試験間で重なっていたことから（図 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-1）、4492 試験における軽度の肝機能障害は曝露量に影響しないことが示された。

推奨用量

臨床薬理試験（NN9535-3651 試験）の様々な程度の肝機能障害を有する被験者における薬物動態の評価、ならびに F2 又は F3 及び F4c の NASH 患者における母集団薬物動態解析に基づき、肝機能障害の有無にかかわらず、すべての NASH 患者に対し、推奨用法・用量に従ってセマグルチドを投与することとした（用法・用量に関する詳細は Module 2.7.3.4 に示す）。

2.7.2.3.1.3.2　腎機能障害

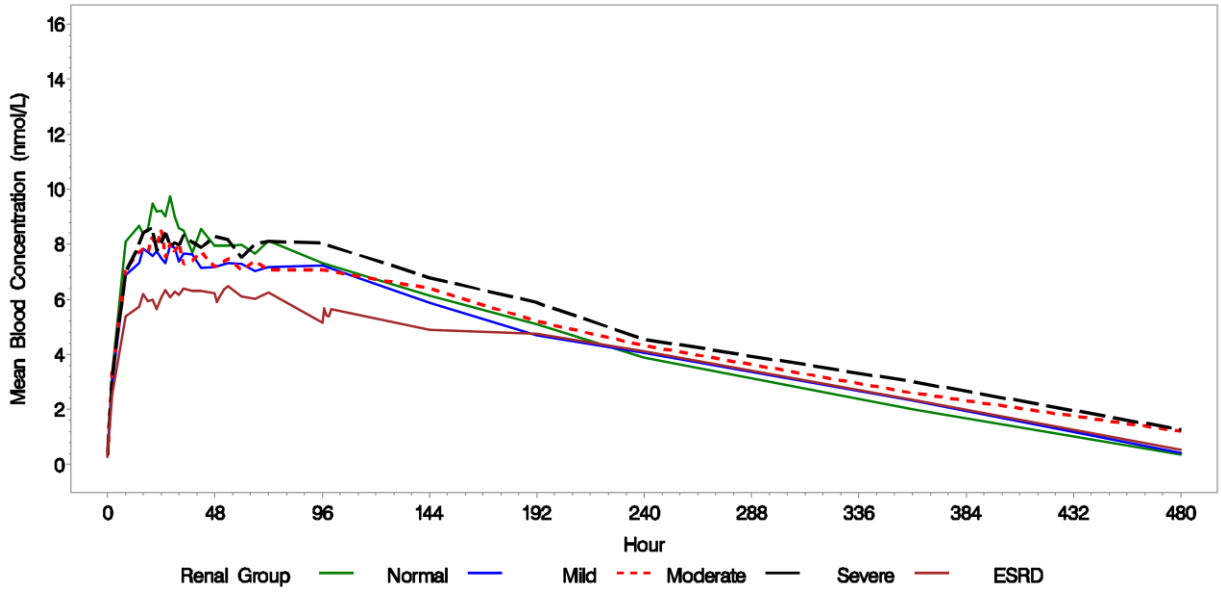
セマグルチドの曝露量に対する腎機能障害の影響を検討した臨床薬理試験（NN9535-3616 試験）

オゼンピックの開発プログラムの一部として、単回投与による臨床薬理試験（NN9535-3616 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検討した。本試験には軽度、中等度、重度の腎機能障害又は末期腎疾患（Cockcroft & Gault 式により推算したクレアチニンクリアランスに従って分類）を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者を組み入れた（2.7.2.1.3.3.3.2 項）。

セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移はすべての腎機能グループで同様であった（図 2.7.2.3-8）。末期腎疾患グループでセマグルチド濃度が低かったのは、このグループにおける体重の平均値（97.2 kg）が他のグループ（正常な腎機能グループ 84.9 kg、軽度腎機能障

害グループ 80.1 kg、中等度腎機能障害グループ 78.7 kg、重度腎機能障害グループ 78.1 kg）よりも重かったことにより説明可能と考えられる（オゼンピック皮下注 2mg 申請資料、NN9535-3616 試験の治験総括報告書、Table 10-3）。

図 2.7.2.3-8　腎機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移（LC-MS/MS 法）（NN9535-3616 試験）



各グループのプロファイルが同様であったことと一致して、年齢、性別及び対数変換した体重で調整した解析により、様々な程度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の AUC_{0-inf} の比の 95%信頼区間が事前に定義した範囲（0.70; 1.43）内に含まれたことから、すべてのグループ（軽度、中等度、重度の腎機能障害又は末期腎疾患）において AUC_{0-inf} について「影響なし」の基準を満たした（表 2.7.2.3-4）。調整を行わない解析では、重度の腎機能障害を有する被験者を除くすべての被験者で「影響なし」の基準を満たした。この結果は、グループ間でベースライン特性に違いがみられたことにより説明できると考えられる。詳細は、オゼンピック皮下注 2mg 申請資料（2018 年 3 月 23 日承認）、Module 2.7.2 に提示したとおりである。

表 2.7.2.3-4　腎機能グループ別のセマグルチド 0.5 mg 単回投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}（NN9535-3616 試験）

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

Notes: The pre-specified no-effect limit interval is [0.70, 1.43] for both AUC and C_{max}. The CIs of the estimated ratios were based on the post hoc analysis of covariance (ANCOVA) in log-transformed scale with renal group as a fixed effect and age, sex, and log(weight) as explanatory variables.
N: Number of subjects contributing to analysis; CI: Confidence interval; PK: pharmacokinetic; $AUC_{0\text{-}inf}$: area under the curve from time 0 to infinity; C_{max}: maximum concentration

C_{max} についても、年齢、性別及び対数変換した体重で調整した解析により、軽度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比の 90%信頼区間が事前に規定した「影響なし」の範囲内であったため、軽度の腎機能障害を有する被験者で「影響なし」の基準を満たした。中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者及び末期腎疾患を有する被験者の C_{max} は正常な腎機能を有する被験者と比較して低かった（表 2.7.2.3-4）。調整を行わない解析については、オゼンピック皮下注 2mg 申請資料、NN9535-3616 試験の治験総括報告書、Table 11-5 に示した。

本試験では、様々な程度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者におけるセマグルチドの血漿タンパク結合率も測定した。非結合型分率はすべての腎機能障害グループ及び正常な腎機能グループで同程度であり（オゼンピック皮下注 2mg 申請資料、NN9535-3616 試験の治験総括報告書、Table 11-12）、すべての被験者で血漿タンパク結合率は 99%以上であった。

母集団薬物動態解析－腎機能

母集団薬物動態解析〔第 2 相試験（4296 試験及び 4492 試験）ならびに第 3 相試験（4553 試験）に基づく〕に含めた被験者のうち、大部分の被験者（70.7%）が正常な腎機能を有し、残る被験者は軽度（26.3%）又は中等度（2.9%）の腎機能障害を有していた〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Table 6-1〕。重度の腎機能障害グループに分類された被験者 1 例のデータを中等度の腎機能障害グループと併合した。したがって、3 つの腎機能グループ（正常な腎機能、軽度の腎機能障害、中等度の腎機能障害）が母集団薬物動態解析に含められた。

母集団薬物動態解析により、腎機能障害はセマグルチドの曝露量に影響しないことが示された（図 2.7.2.3-5）。

推奨用量

臨床薬理試験（NN9535-3616 試験）の様々な程度の腎機能障害を有する被験者における薬物動態の評価、ならびに NASH 患者を対象とした母集団薬物動態解析に基づき、腎機能障害の有無にかかわら

ず、すべての NASH 患者に対し、推奨用法・用量に従ってセマグルチドを投与することとした（用法・用量に関する詳細は Module 2.7.3.4 に示す）。

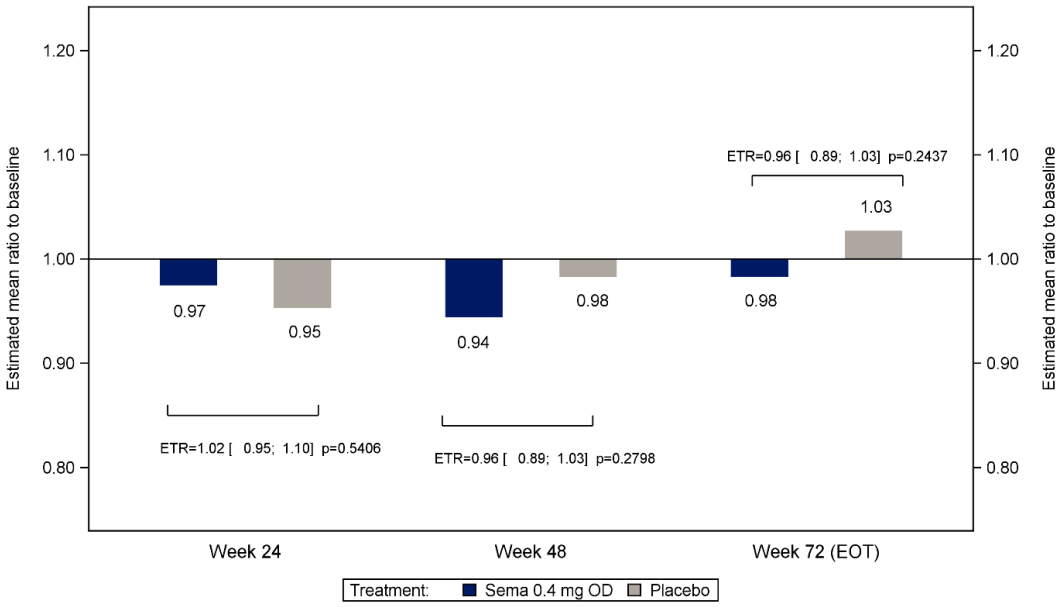
2.7.2.3.2　薬力学的作用の評価

4381 試験では、NAFLD 患者を対象にセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与後の薬力学的作用を評価した。結果の詳細は 4381 試験（Module 5.3.4.2）Section 11 に示す。

2.7.2.3.2.1　肝硬度（MRE）

肝硬度のベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの変化率について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった（図 2.7.2.3-9）。

図 2.7.2.3-9　週別の MRE による肝硬度－幾何平均の推定値－on-treatment 観察期間－FAS

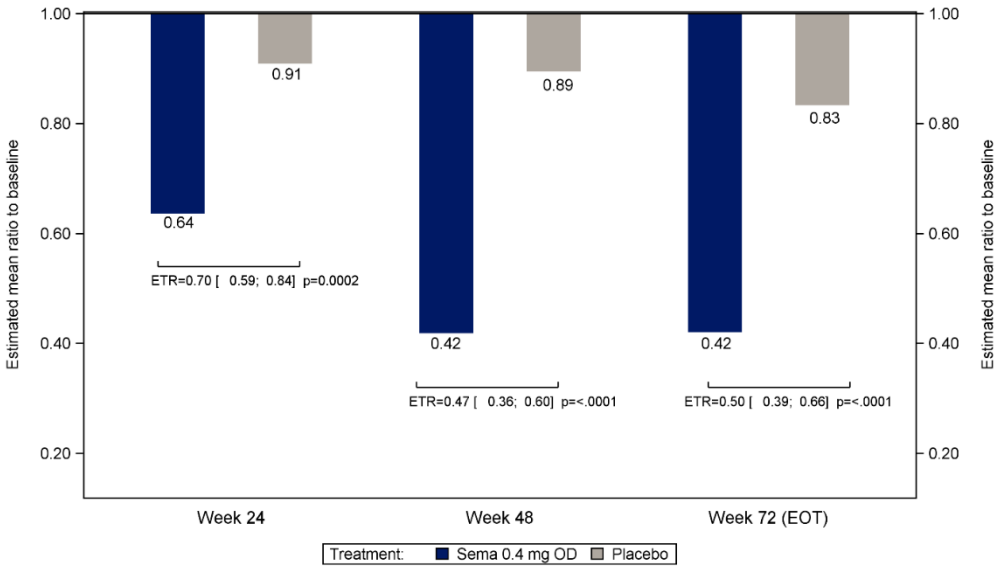


Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio, MRE: Magnetic resonance elastography.

2.7.2.3.2.2　相対的肝脂肪量（%）（MRI-PDFF）

相対的肝脂肪量のベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.2.3-10）。72 週における肝脂肪量の減少率は、プラセボ群（17%、ベースラインに対する比：0.83）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（58%、ベースラインに対する比：0.42）で統計的に有意に大きかった。群間比の推定値は 0.5（95%信頼区間：0.39; 0.66）であった。

図 2.7.2.3-10　MRI-PDFF による肝脂肪量－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS

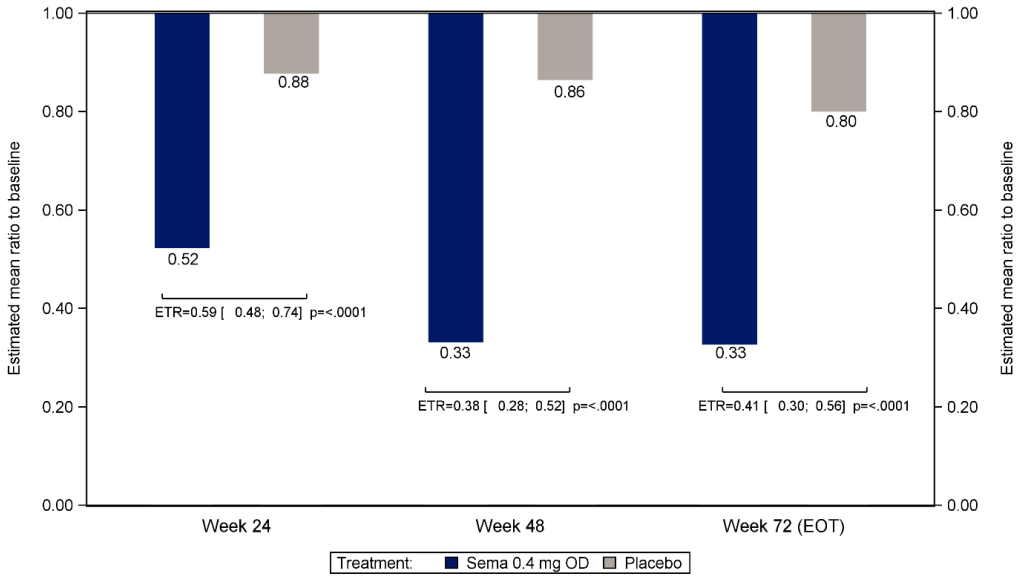


Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio, MRI-PDFF: Magnetic resonance imaging proton density fat fraction.

2.7.2.3.2.3　肝脂肪量（L）

相対的肝脂肪量（2.7.2.3.2.2 項）及び総肝臓体積（2.7.2.3.2.4 項）に基づいて肝脂肪量（L）を算出した。肝脂肪量（L）のベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.2.3-11）。72 週における肝脂肪量の減少率はプラセボ群（20%、ベースラインに対する比：0.80）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（67%、ベースラインに対する比：0.33）で統計的に有意に大きかった。群間比の推定値は 0.41（95%信頼区間：0.30; 0.56）であった。

図 2.7.2.3-11　MRI-PDFF による肝脂肪量－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS

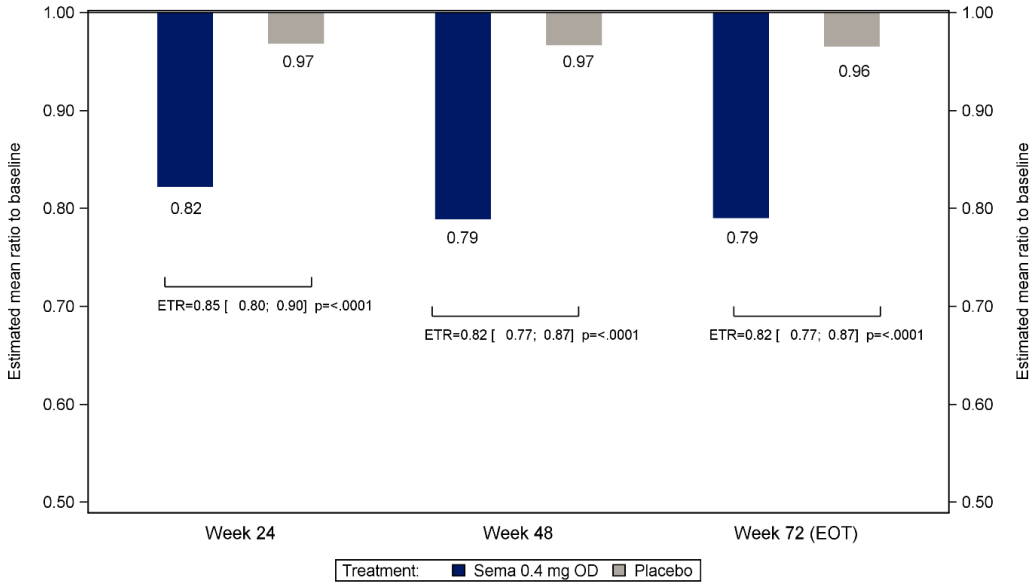


Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio, MRI-PDFF: Magnetic resonance imaging proton density fat fraction.

2.7.2.3.2.4　総肝臓体積（MRI）

総肝臓体積（L）のベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.2.3-12）。72 週において、総肝臓体積の減少率はプラセボ群（4%、ベースラインに対する比：0.96）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（21%、ベースラインに対する比：0.79）で統計的に有意に大きかった。群間比の推定値は 0.82（95%信頼区間：0.77; 0.87）であった。

図 2.7.2.3-12　MRI による総肝臓体積－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS



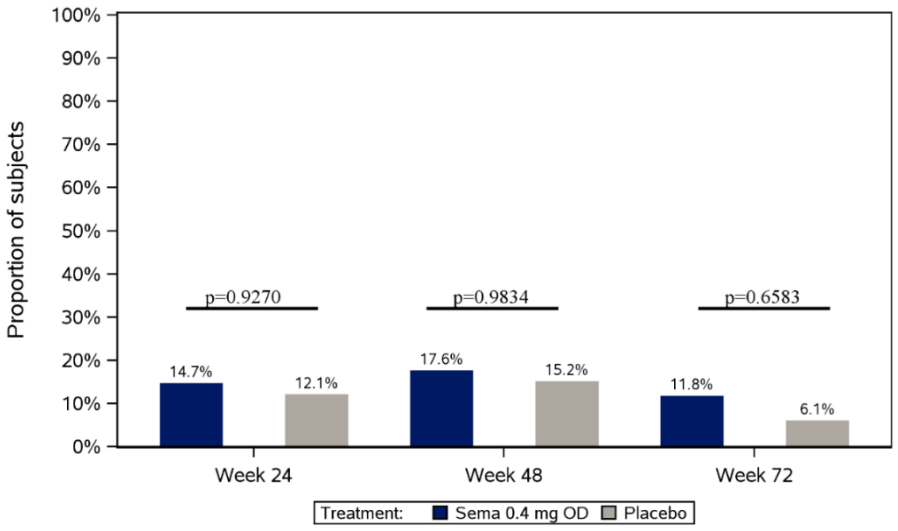
Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio, MRI: Magnetic resonance imaging.

2.7.2.3.2.5　肝硬度（MRE）の 15%以上の低下及び相対的肝脂肪量（MRI-PDFF）の 30%以上の減少を達成した被験者

24 週、48 週及び 72 週で、肝硬度の 15%以上低下の達成に関するオッズ（推定値）について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった（図 2.7.2.3-13）。

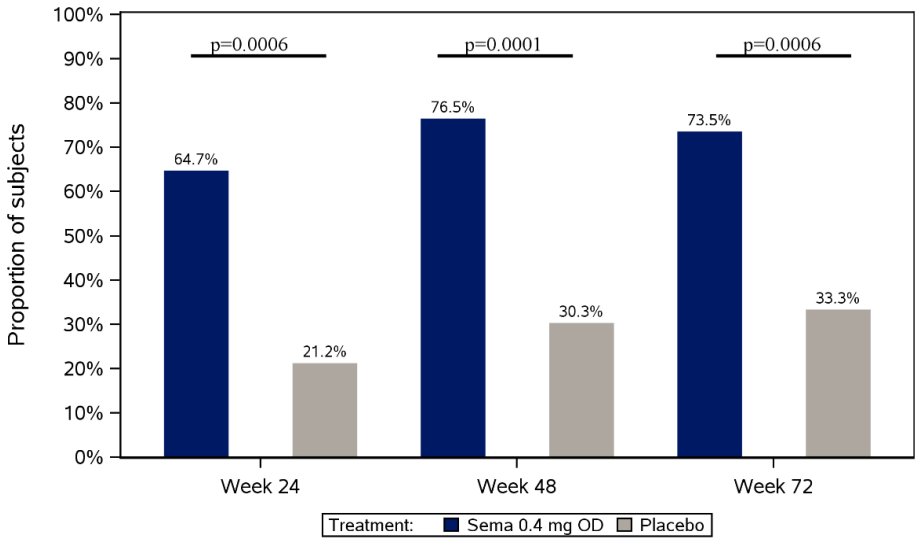
一方、24 週、48 週及び 72 週で、相対的肝脂肪量の 30%以上減少の達成に関するオッズ（推定値）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に高かった（図 2.7.2.3-14）。

図 2.7.2.3-13　MRE による肝硬度の 15%以上の低下を達成した被験者の割合－on-treatment 観察期間－FAS



P-values are two-sided and taken from a logistic regression model with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline parameter value as a covariate. Missing data were imputed by MMRM. MMRM: mixed model for repeated measurements, MRE: Magnetic resonance elastography.

図 2.7.2.3-14　MRI-PDFF による相対的肝脂肪量の 30%以上の減少を達成した被験者の割合－on-treatment 観察期間－FAS



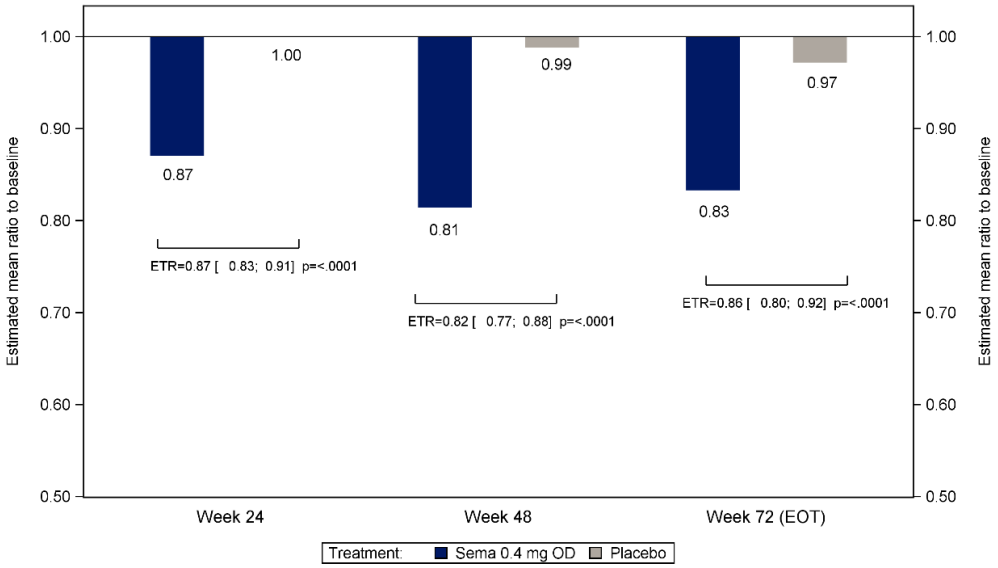
P-values are two-sided and taken from a logistic regression model with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline parameter value as a covariate. Missing data were imputed by MMRM. MMRM: mixed model for repeated measurements, MRI-PDFF: Magnetic resonance imaging proton density fat fraction.

2.7.2.3.2.6　腹部皮下脂肪組織及び内臓脂肪組織（MRI）

腹部皮下脂肪組織（L）及び内臓脂肪組織（L）のそれぞれのベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.2.3-15 及び図 2.7.2.3-16）。

72 週における腹部皮下脂肪組織（L）の減少率は、プラセボ群（3%、ベースラインに対する比：0.97）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（17%、ベースラインに対する比：0.83）で統計的に有意に大きかった。群間比の推定値は 0.86（95%信頼区間：0.80; 0.92）であった（図 2.7.2.3-15）。

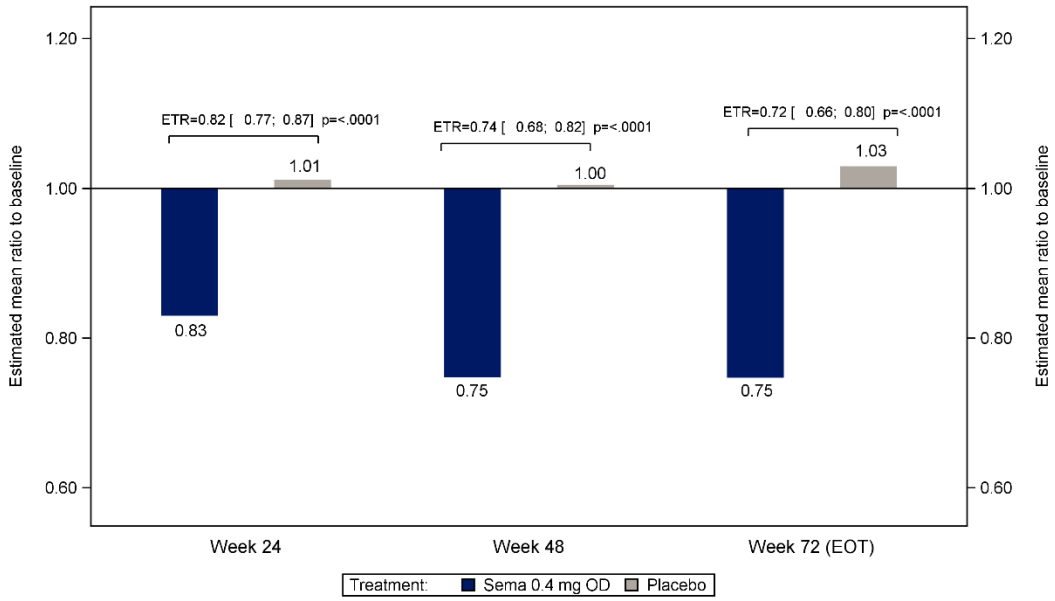
図 2.7.2.3-15　MRI による腹部皮下脂肪組織－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS



Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio, MRI: Magnetic resonance imaging.

72 週における内臓脂肪組織（L）は、セマグルチド 0.4 mg 群で減少したが（25%、ベースラインに対する比：0.75）、プラセボ群では増加し（3%、ベースラインに対する比：1.03）、群間比の推定値は 0.72（95%信頼区間：0.66; 0.80）であった（図 2.7.2.3-16）。

図 2.7.2.3-16　MRI による内臓脂肪組織－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS

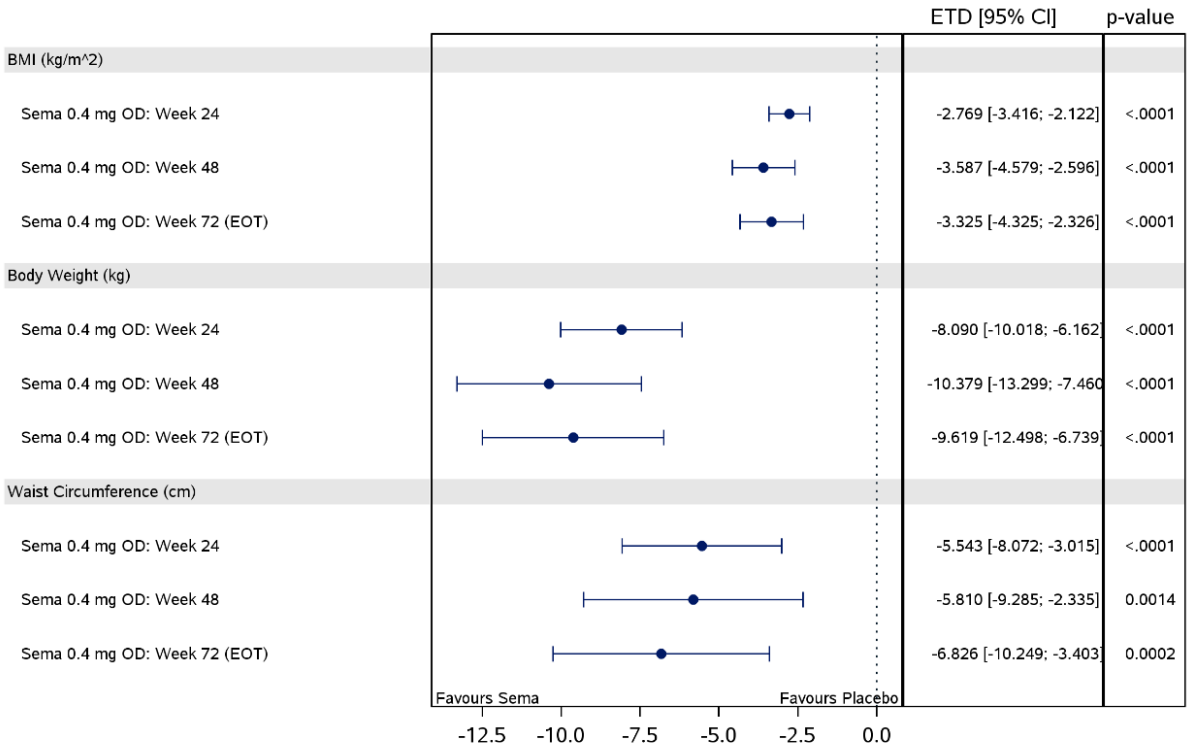


Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio, MRI: Magnetic resonance imaging.

2.7.2.3.2.7　体重関連パラメータ

セマグルチド 0.4 mg 群では、BMI、体重及びウエスト周囲長はベースラインから 48 週まで減少し、その後 72 週まで安定していたが、プラセボ群ではいずれの項目もベースライン値付近で推移していた〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-16、Figure 11-17 及び Figure 11-18〕。BMI、体重及びウエスト周囲長のセマグルチド群とプラセボ群の群間差（推定値）を図 2.7.2.3-17 に示す。24 週、48 週及び 72 週において、体重、BMI 及びウエスト周囲長の減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に大きかった。

図 2.7.2.3-17　体重関連パラメーターベースラインからの変化量－フォレストプロット－on-treatment 観察期間－FAS

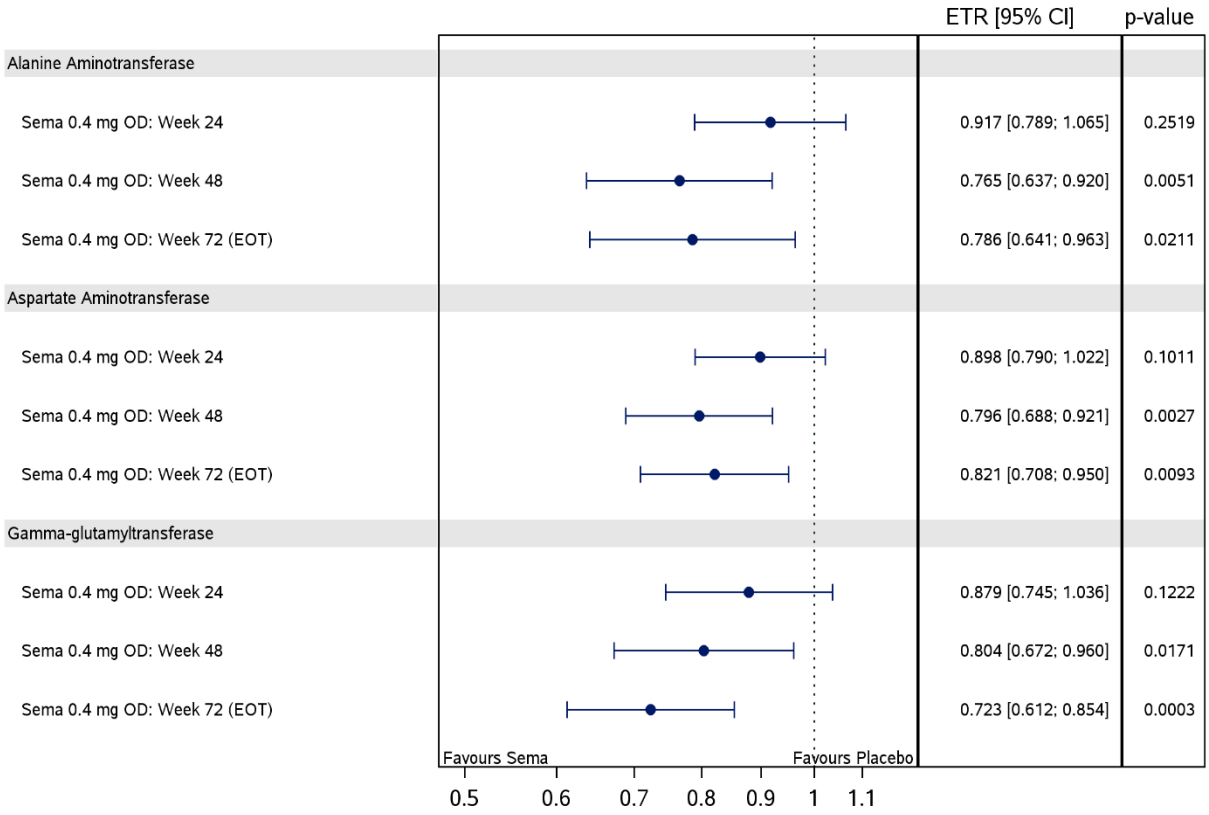


MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETD: Estimated treatment difference.

2.7.2.3.2.8　肝酵素

セマグルチド 0.4 mg 群では、ALT 及び AST はベースラインから 48 週まで減少し、その後 72 週まで安定していたが、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）はベースラインから 72 週まで一貫して減少した〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.51、Figure 14.2.54 及び Figure 14.2.57〕。プラセボ群では、すべての肝酵素の減少率が小さかった。48 週及び 72 週（24 週は除く）において、ALT、AST 及び GGT のベースラインからの減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.2.3-18）。48 週の ALT、AST 及び GGT の減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群でそれぞれ 23.5%、20.4%及び 19.6%大きく、72 週ではそれぞれ 21.4%、17.9%及び 27.7%大きかった。

図 2.7.2.3-18　肝酵素－ベースラインに対する比－フォレストプロット－on-treatment 観察期間－FAS



MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio.

2.7.2.3.2.9　肝合成能

肝合成能のマーカー〔アルブミン及び INR（国際標準比）〕について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群でベースラインからの変化率に統計的に有意な差は認められなかった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-1〕。

2.7.2.3.2.10　肝臓関連の探索的バイオマーカー

現在、組織学的所見を評価する臨床試験を支持する目的で、肝線維化及び NASH の疾患活動性に関する非侵襲的バイオマーカーが探索的に検討されている [20]。4381 試験では、血清バイオマーカー及び画像バイオマーカーを探索的エンドポイントとして検討した（表 2.7.2.1-5）。

血清バイオマーカーには、3 つの線維化の直接的なマーカー〔ヒアルロン酸（HA）、III 型プロコラーゲン N 末端ペプチド（PIIINP）及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1（TIMP-1）〕を測定する非侵襲的な血液学的検査である Enhanced liver fibrosis（ELF）スコアを含めた。ELF スコアは、実施中の第 3 相試験（4553 試験）では補足的セカンダリーエンドポイントとして用いられている（Module 2.7.3.3.3.5）。ELF スコアと他の臨床検査及び臨床所見を組み合わせることにより、慢性肝疾患を有する患者において肝硬変への進展や肝関連事象のリスクを評価することができる。このため、4381 試験では、このほかにも探索的な血清バイオマーカーを検討した。

- 肝線維化バイオマーカー：III 型コラーゲン形成マーカー（PRO-C3）、VI 型コラーゲン形成マーカー（PRO-C6）及び microRNA 122（miR-122）

- 代謝バイオマーカー：アディポネクチン及び線維芽細胞増殖因子 21（FGF-21）
- アポトーシスバイオマーカー：サイトケラチン 18（CK-18）M30 及び CK-18 M65
- 炎症バイオマーカー：単球走化性タンパク質-1（MCP-1）及びインターロイキン-1 受容体拮抗物質（IL-1 RA）

なお、実施中の 4553 試験では、PRO-C3 を補足的セカンダリーエンドポイントとし、IL-1 RA を探索的エンドポイントとしている（Module 2.7.3.3.3.5）。

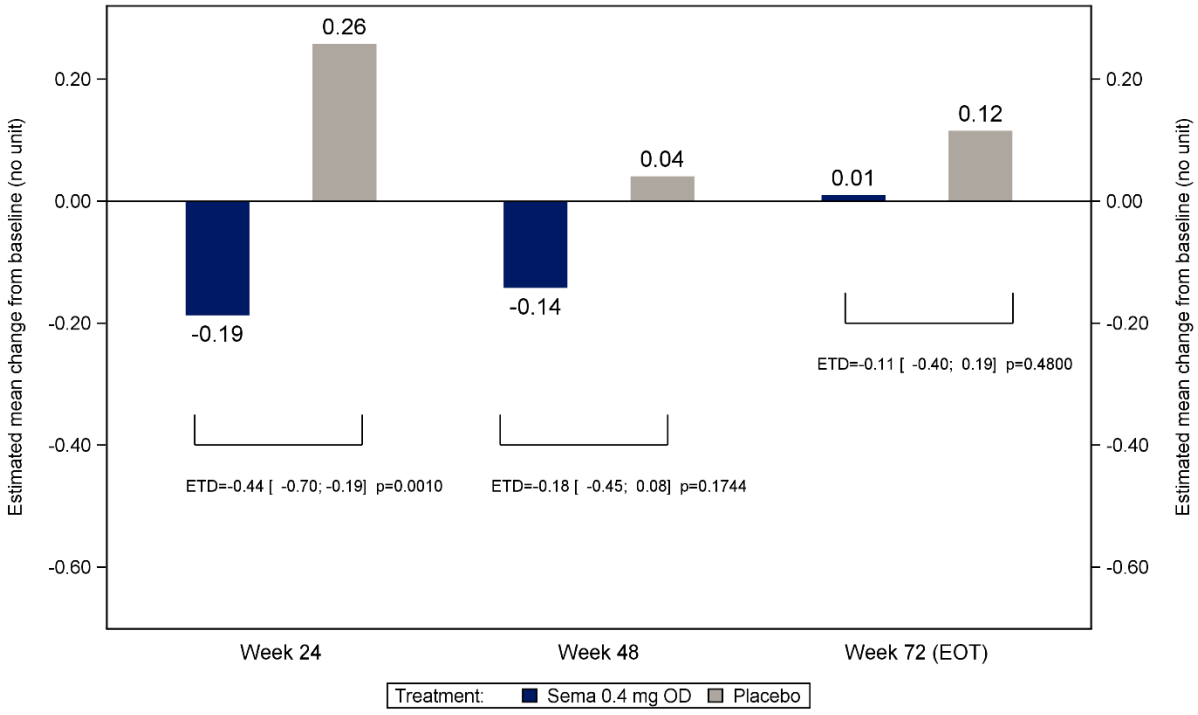
さらに、4381 試験では画像バイオマーカーとして Transient elastography（FibroScan）により測定した肝硬度及び肝脂肪量も探索的に検討した。4553 試験では FibroScan による肝硬度及び肝脂肪量を補足的セカンダリーエンドポイントとした（Module 2.7.3.3.3.2）。

主な結果を以下に示した。詳細な結果は 4381 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.4 に示す。

探索的血清バイオマーカー

24 週における ELF スコアのベースラインからの変化量について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められたが〔群間差の推定値：-0.44（95%信頼区間：-0.70; -0.19）〕、48 週及び 72 週では認められなかった。24 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で ELF スコアがベースラインから低下したが（-0.19）、プラセボ群では増加し（+0.26）、統計的に有意な差が認められた（図 2.7.2.3-19）。

図 2.7.2.3-19　ELF－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－FAS



Mean change from baseline were estimated from MMRM analysis with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETDs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis.

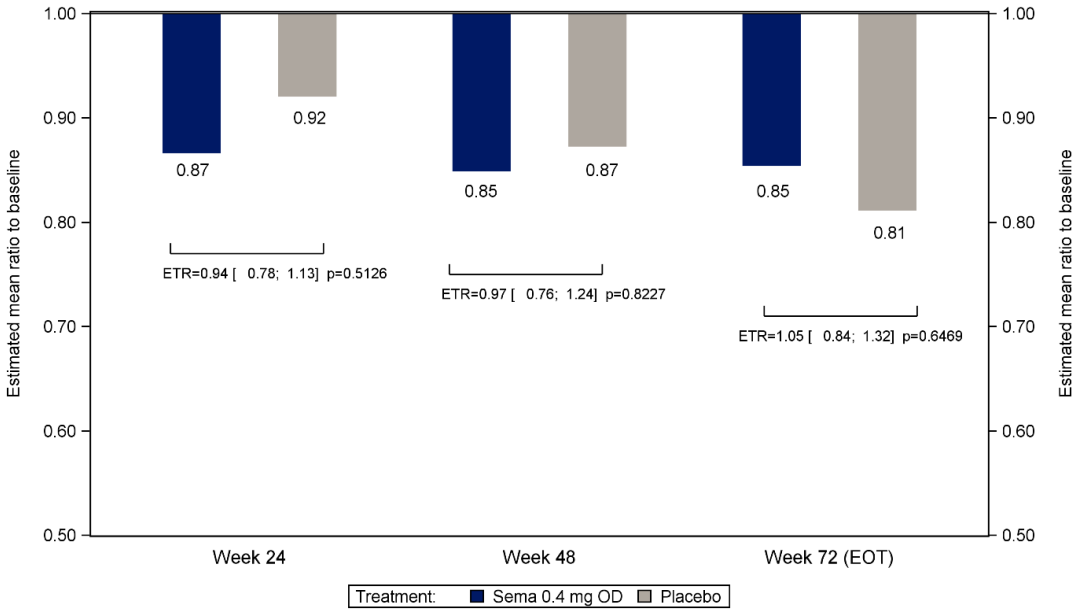
nn9931/nn9931-4381/20200518_dbl2_er
20MAY2020:11:33:08 - f-bar.sas/f-bar-elf-fas.png

その他の血清バイオマーカーのベースラインからの変化率については、ばらつきがあり、いずれのバイオマーカーにも明らかな傾向は認められなかった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-21〕。

探索的画像バイオマーカー

肝硬度のベースラインからの変化率について、セマグルチド 0.4 mg 群及びプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった（図 2.7.2.3-20）。

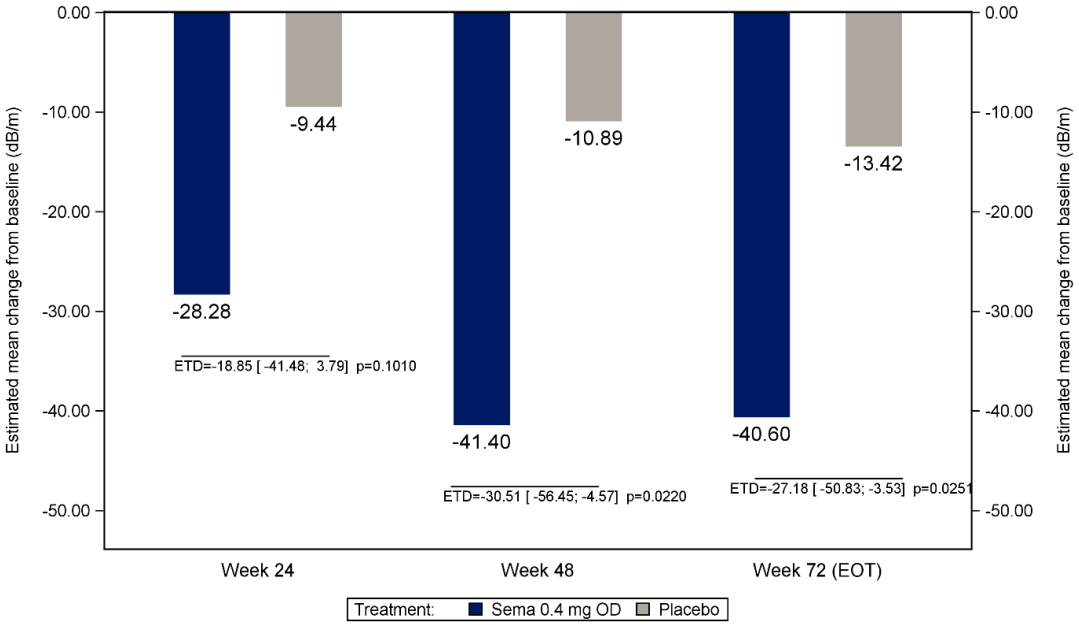
図 2.7.2.3-20　FibroScan による肝硬度－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS



Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs.　MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio.

48 週及び 72 週において、肝脂肪量のベースラインからの変化量について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた（図 2.7.2.3-21）。48 週における肝脂肪量のベースラインからの減少量は、プラセボ群（10.89 dB/m）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（41.40 dB/m）で統計的に有意に大きかった。72 週における肝脂肪量のベースラインからの減少量は、プラセボ群（13.42 dB/m）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（40.60 dB/m）で統計的に有意に大きかった。

図 2.7.2.3-21　FibroScan による肝脂肪量－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－FAS



Mean change from baseline were estimated from MMRM analysis with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETDs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group.

バイオマーカーの結果の要約

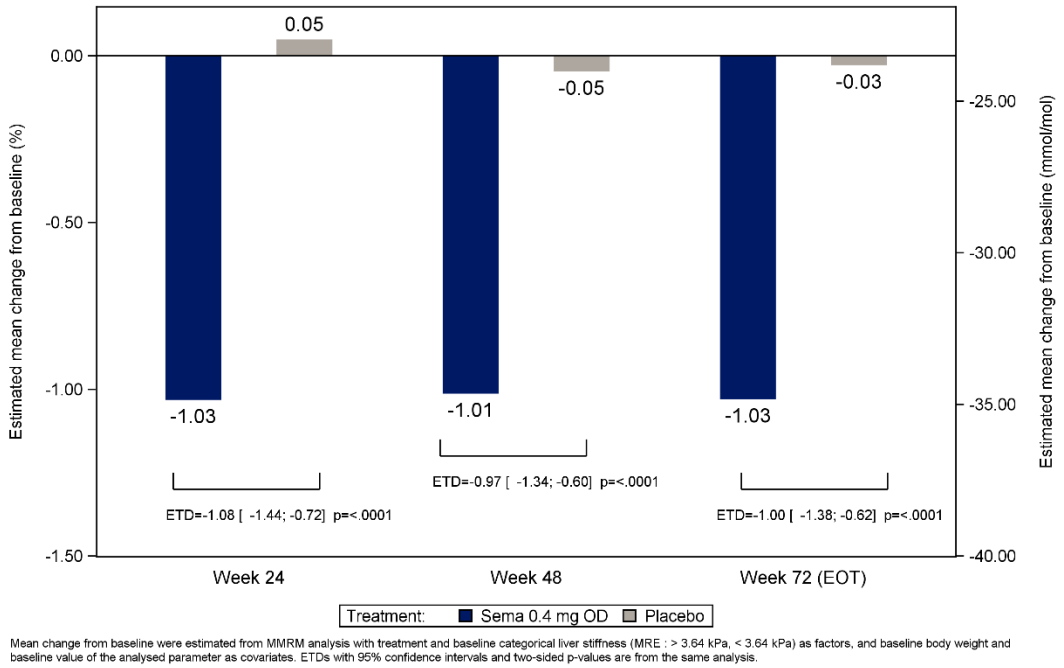
血清バイオマーカーの結果にばらつきがあり、FibroScan による肝硬度に変化がみられなかったが、これは 4381 試験に組み入れた肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者に起因する可能性が高いと考える。この被験者集団では、肝疾患はそれほど進行しておらず、これらのバイオマーカーに対する明らかな効果は認められなかった。しかしながら、FibroScan による肝脂肪量の結果をみると、プラセボと比較してセマグルチド 0.4 mg により肝脂肪量が有意に減少した。血清バイオマーカーの結果の詳細は 4381 試験（Module 5.3.4.2）Section 11.4 に示す。

2.7.2.3.2.11　糖代謝

2.7.2.3.2.11.1　2 型糖尿病を有する患者における HbA1c、空腹時血糖値、空腹時グルカゴン及び HOMA-IR

グリコヘモグロビン（HbA1c）のベースラインからの低下量について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた（図 2.7.2.3-22）。24 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で HbA1c がベースラインから低下したのに対して（-1.03%）、プラセボ群では増加し（0.05%）、統計的に有意な差が認められた。48 週における HbA1c のベースラインからの低下量は、プラセボ群（0.05%）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（1.01%）で統計的に有意に大きかった。72 週の HbA1c のベースラインからの低下量も、プラセボ群（0.03%）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（1.03%）で統計的に有意に大きかった。

図 2.7.2.3-22　HbA1c－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有する患者



Mean change from baseline were estimated from MMRM analysis with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETDs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis.

空腹時血糖値のベースラインからの変化量について、セマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.121〕。24 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で空腹時血糖値がベースラインから低下したのに対して（-1.97 mmol/L）、プラセボ群では増加し（0.04 mmol/L）、統計的に有意な差が認められた。48 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で空腹時血糖値がベースラインから低下したのに対して（-1.34 mmol/L）、プラセボ群では増加し（0.04 mmol/L）、統計的に有意な差が認められた。72 週における空腹時血糖値のベースラインからの低下量は、プラセボ群（0.28 mmol/L）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（1.74 mmol/L）で統計的に有意に大きかった。

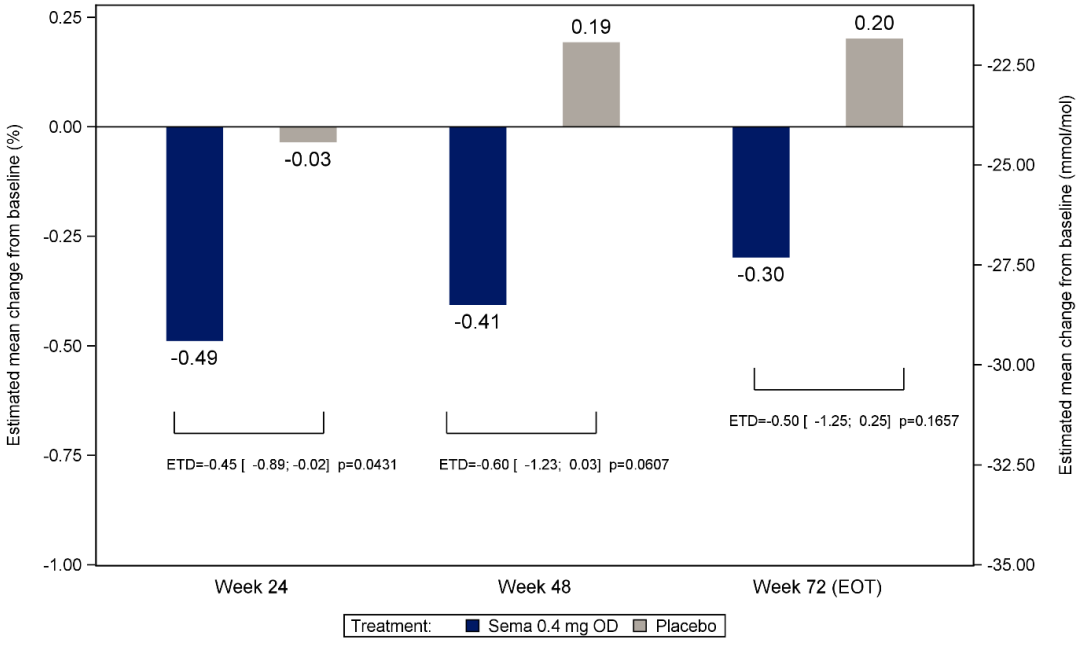
空腹時グルカゴンのベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの変化率について、セマグルチド群とプラセボ群との間で統計的に有意な差が認められた〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.126〕。24 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で空腹時グルカゴンがベースラインから減少したのに対して（31%、ベースラインに対する比：0.69）、プラセボ群では変化がみられなかった（0%、ベースラインに対する比：1.00）。48 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で空腹時グルカゴンが減少したのに対して（22%、ベースラインに対する比：0.78）、プラセボ群では増加した（7%、ベースラインに対する比：1.07）。72 週における空腹時グルカゴンの減少率は、プラセボ群（9%、ベースラインに対する比：0.91）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（37%、ベースラインに対する比：0.63）で統計的に有意に大きかった。

HOMA-IR（インスリン抵抗性の指標）のベースラインからの変化率について、セマグルチド 0.4 mg 群及びプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.129〕。

2.7.2.3.2.11.2　2 型糖尿病を有さない患者における HbA1c、空腹時血糖値、空腹時グルカゴン及び HOMA-IR

HbA1c のベースラインからの低下量について、24 週ではセマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められたが、48 週及び 72 週では認められなかった（図 2.7.2.3-23）。24 週での HbA1c のベースラインからの低下量は、プラセボ群（0.03%）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（0.49%）で統計的に有意に大きかった。

図 2.7.2.3-23　HbA1c－ベースラインからの変化量の推定値－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有さない患者



Mean change from baseline were estimated from MMRM analysis with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETDs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis.

空腹時血糖値のベースラインからの変化量について、24 週及び 72 週ではセマグルチド 0.4 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められたが、48 週では認められなかった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.137〕。24 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で空腹時血糖値がベースラインから低下したのに対して（-0.89 mmol/L）、プラセボ群では増加し（0.15 mmol/L）、統計的に有意な差が認められた。72 週では、セマグルチド 0.4 mg 群で空腹時血糖値がベースラインから低下したのに対して（-0.69 mmol/L）、プラセボ群では増加し（0.56 mmol/L）、統計的に有意な差が認められた。

空腹時グルカゴンのベースラインからの変化率について、セマグルチド 0.4 mg 群及びプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.142〕。

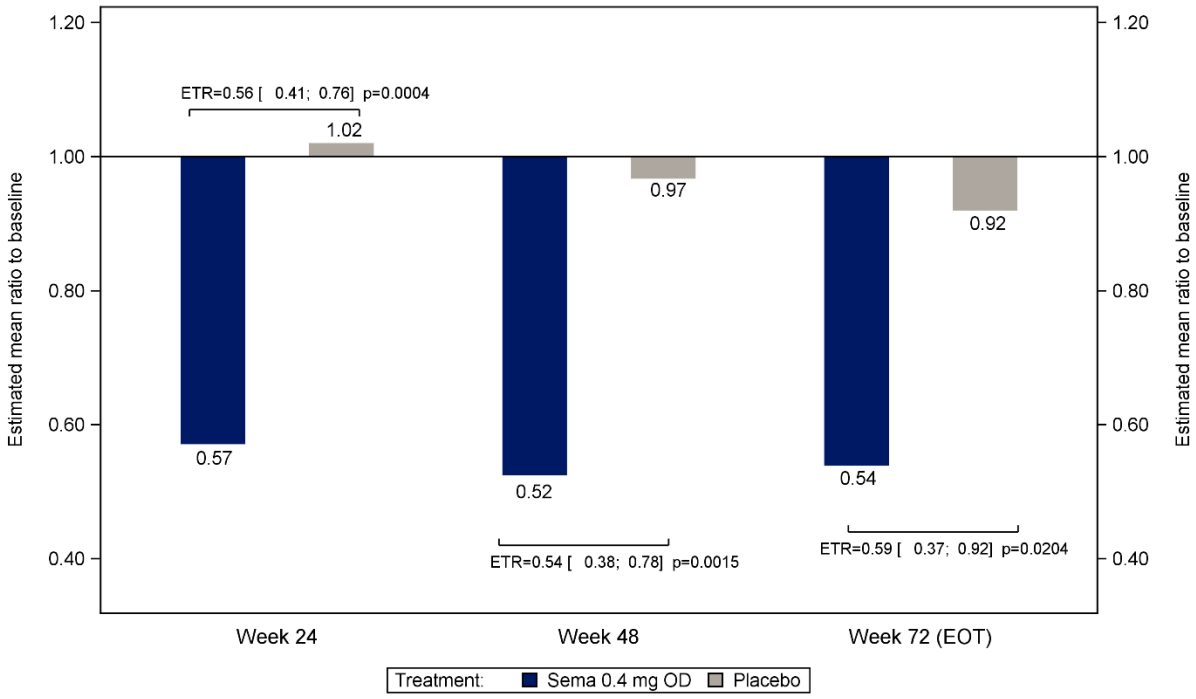
HOMA-IR（インスリン抵抗性の指標）のベースラインからの変化率については、48 週では統計的に有意な差がみられたが、24 週及び 72 週ではみられなかった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.145〕。48 週では、セマグルチド 0.4 mg 群でインスリン抵抗性が低下したのに対して（50%、ベースラインに対する比：0.50）、プラセボ群では増加し（10%、ベースラインに対する比：1.10）、統計的に有意な差が認められた。

2.7.2.3.2.12　心血管リスク因子

2.7.2.3.2.12.1　高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）

炎症マーカーである hsCRP のベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの変化率に、統計的に有意な差がみられた（図 2.7.2.3-24）。24 週において、セマグルチド 0.4 mg 群では hsCRP がベースラインから減少したのに対して（43%、ベースラインに対する比：0.57）、プラセボ群では増加し（2%、ベースラインに対する比：1.02）、統計的に有意な差が認められた。48 週の hsCRP の減少率はプラセボ群（3%、ベースラインに対する比：0.97）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（48%、ベースラインに対する比：0.52）で統計的に有意に大きかった。72 週の hsCRP の減少率もプラセボ群（8%、ベースラインに対する比：0.92）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（46%、ベースラインに対する比：0.54）で統計的に有意に大きかった。

図 2.7.2.3-24　高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）－ベースラインに対する比の推定値－on-treatment 観察期間－FAS



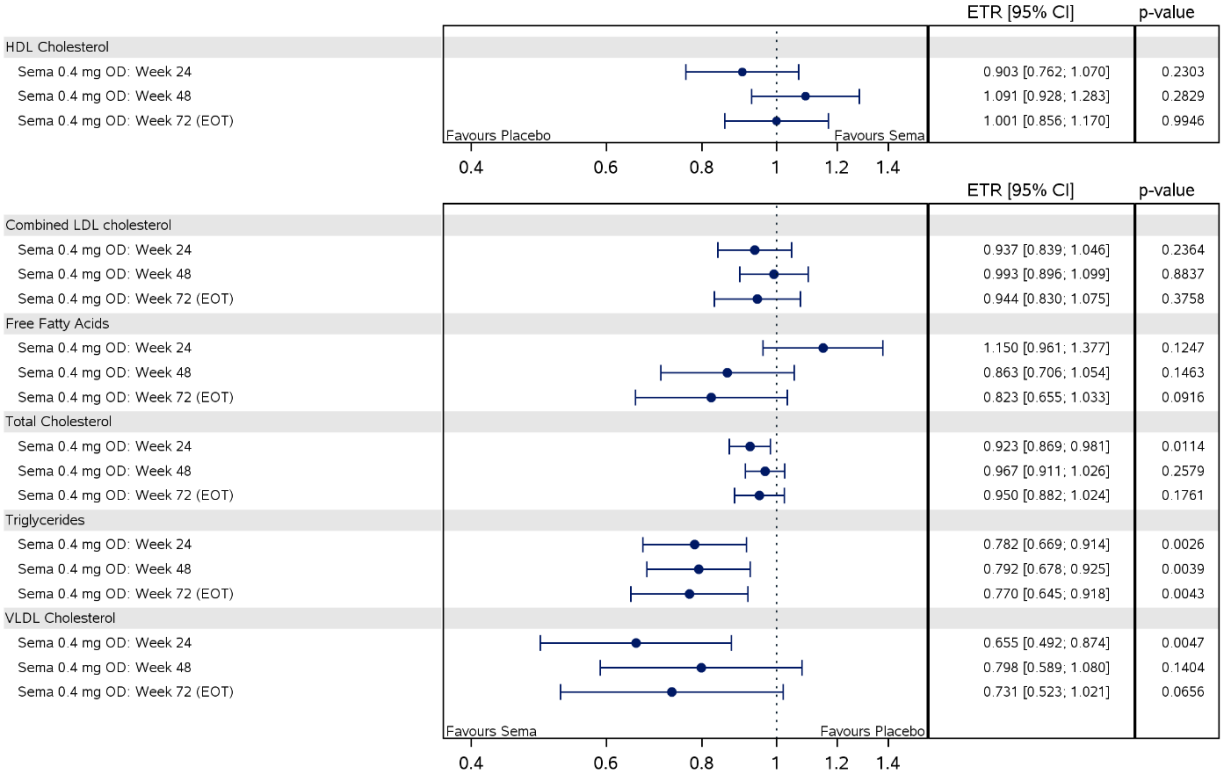
Mean ratios to baseline were estimated from MMRM analysis on log-transformed data with treatment and baseline categorical liver stiffness (MRE : > 3.64 kPa, < 3.64 kPa) as factors, and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. ETRs with 95% confidence intervals and two-sided p-values are from the same analysis. Mean changes from baseline and treatment differences were estimated on the log scale and then back-transformed to original scale to give ratios to baseline and ETRs. hsCRP: High Sensitive C-Reactive Protein.

2.7.2.3.2.12.2　脂質

トリグリセリドのベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.2.3-25）。24 週、48 週及び 72 週の減少率はプラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群でそれぞれ 21.8%、20.8%及び 23.0%大きかった。

さらに、VLDL コレステロールのベースラインから 24 週までの減少率も、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に大きく（図 2.7.2.3-25）、セマグルチド群で 34.5%大きかった。

図 2.7.2.3-25　脂質－ベースラインに対する比－フォレストプロット－on-treatment 観察期間－FAS



MMRM: Mixed model for repeated measurements, ETR: Estimated treatment ratio.

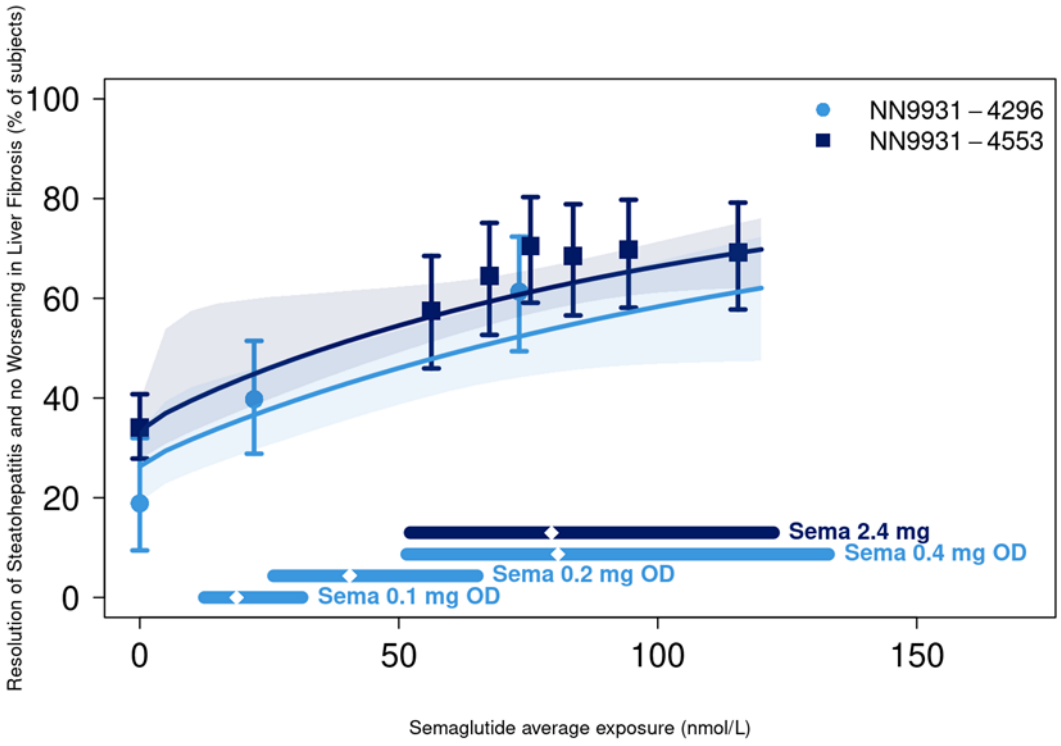
2.7.2.3.3　曝露－反応関係の評価

4553 試験及び 4296 試験のデータを用いた曝露－反応解析の結果を 2.7.2.3.3.1～2.7.2.3.3.8 項に示す。

2.7.2.3.3.1　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失に対するセマグルチド曝露量の影響

肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失とセマグルチドの曝露量との間に曝露－反応関係が認められ、セマグルチドの曝露量の増加に伴い、レスポンダーの割合が増加した（図 2.7.2.3-26）。ベースラインから 72 週までの肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失に対する治療効果は、検討したすべてのサブグループを通じて同様と考えられた〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 10-14〕。

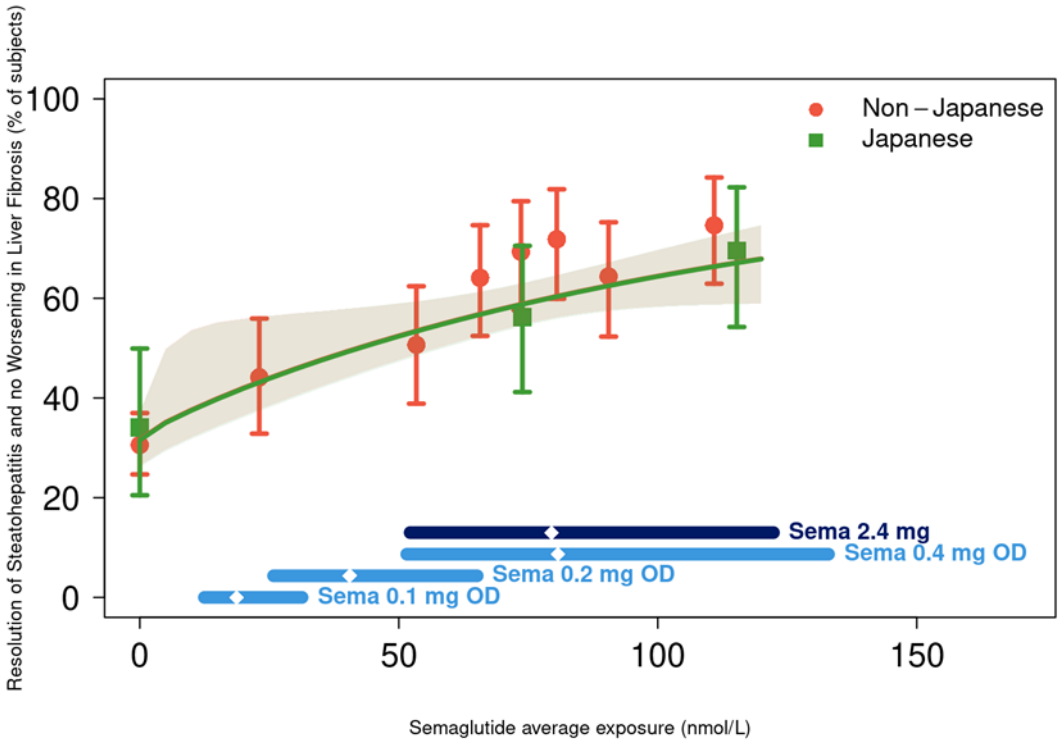
図 2.7.2.3-26　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose. Data from trial 4296 and 4553.

曝露－反応関係は、日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-27）。

図 2.7.2.3-27　日本人被験者と非日本人被験者における肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係

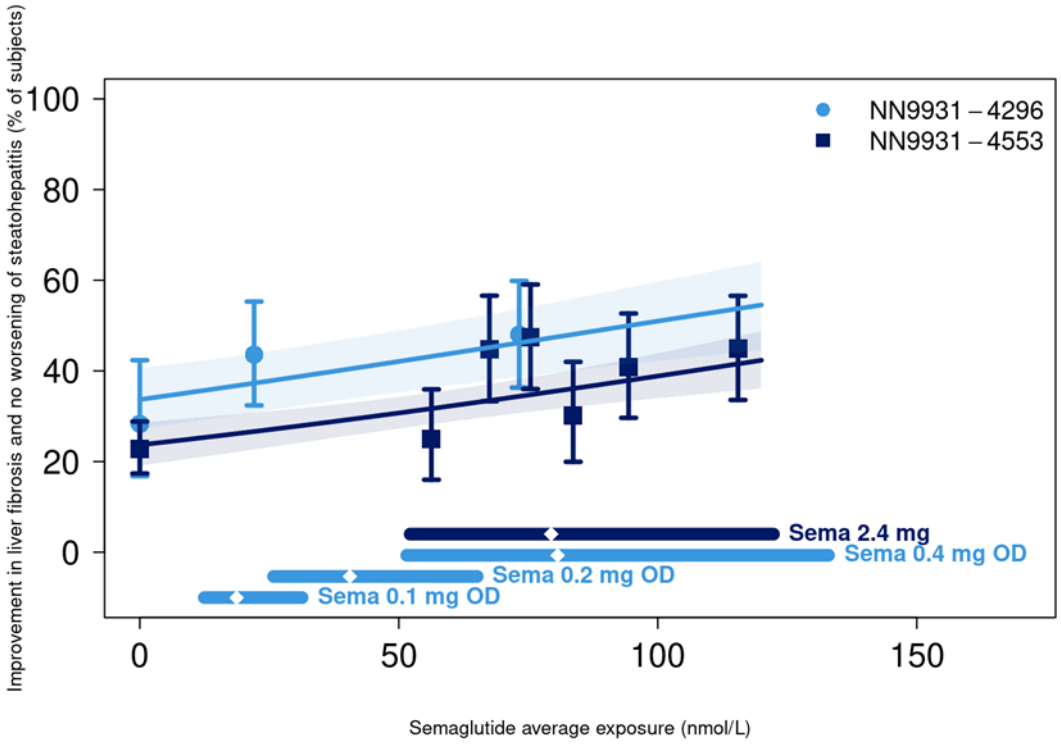


Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose. Data from trial 4296 and 4553, including data from 147 Asian Japanese subjects out of a total 1029 subjects.

2.7.2.3.3.2　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善に対するセマグルチド曝露量の影響

NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善とセマグルチドの曝露量との間に曝露－反応関係が認められ、セマグルチドの曝露量の増加に伴い、レスポンダーの割合が増加した（図 2.7.2.3-28）。ベースラインから 72 週までの NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善に対する治療効果は、検討したすべてのサブグループを通じて同様と考えられた〔Phase 3 (4553) modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 10-16〕。

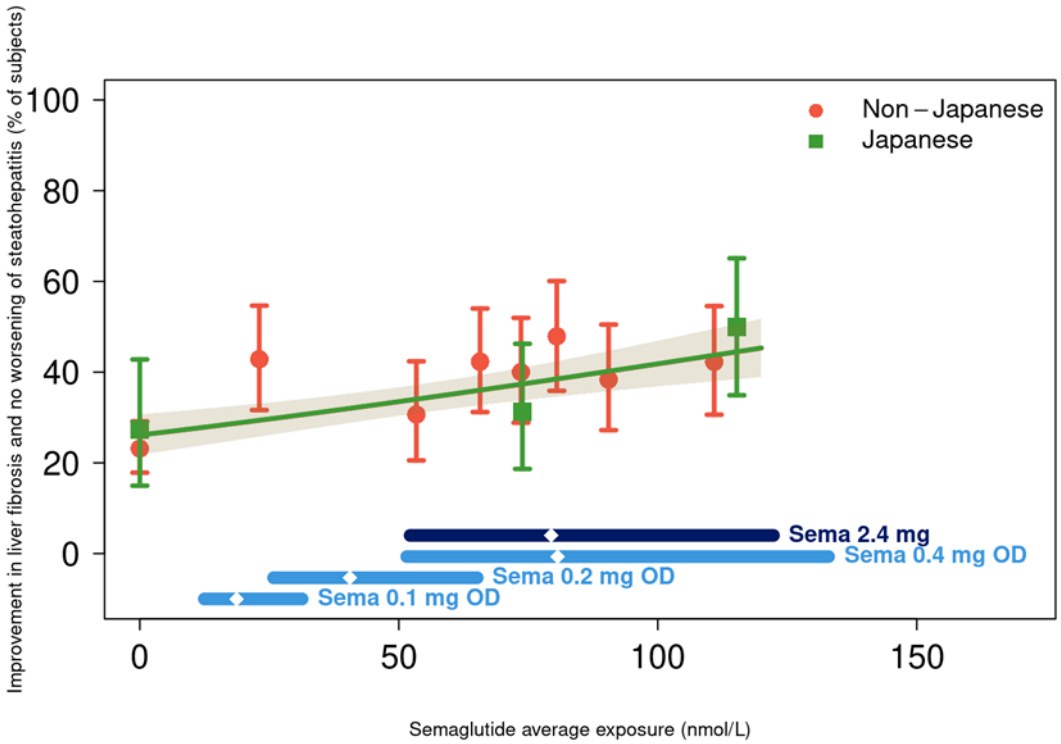
図 2.7.2.3-28　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose. Data from trial 4296 and 4553.

曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-29）。

図 2.7.2.3-29　日本人被験者と非日本人被験者における NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係

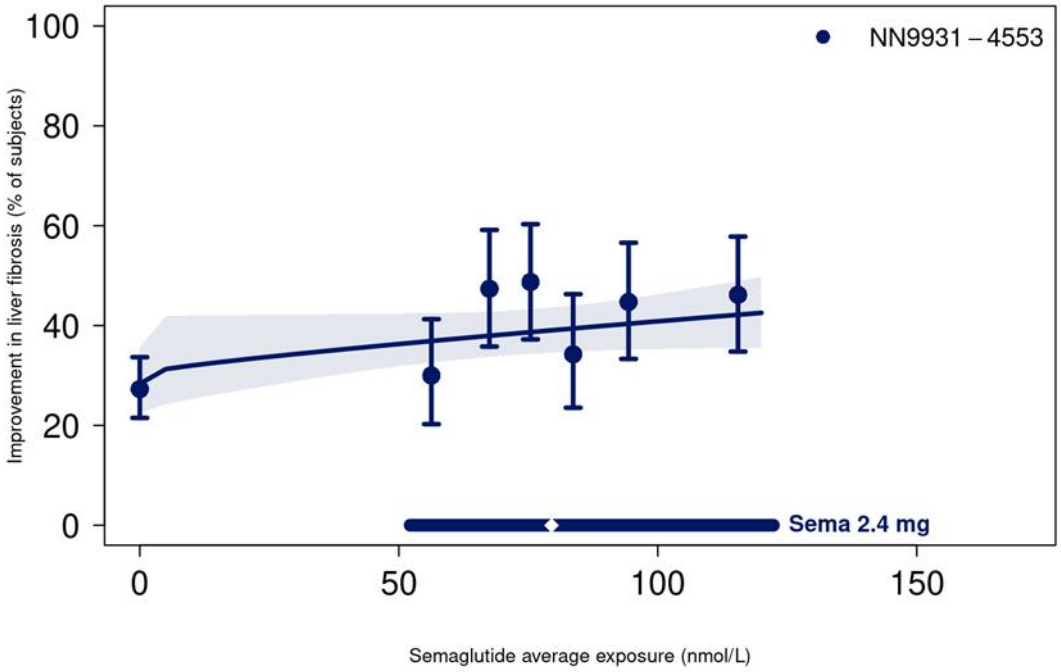


Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose. Data from trial 4296 and 4553, including data from 147 Asian Japanese subjects out of a total 1029 subjects.

2.7.2.3.3.3　肝線維化の改善に対するセマグルチド曝露量の影響

曝露－反応解析により、4553 試験では 72 週で肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴い増加したことが示された。セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において、肝線維化の改善を達成した被験者の割合の増加はわずかであった（図 2.7.2.3-30）。

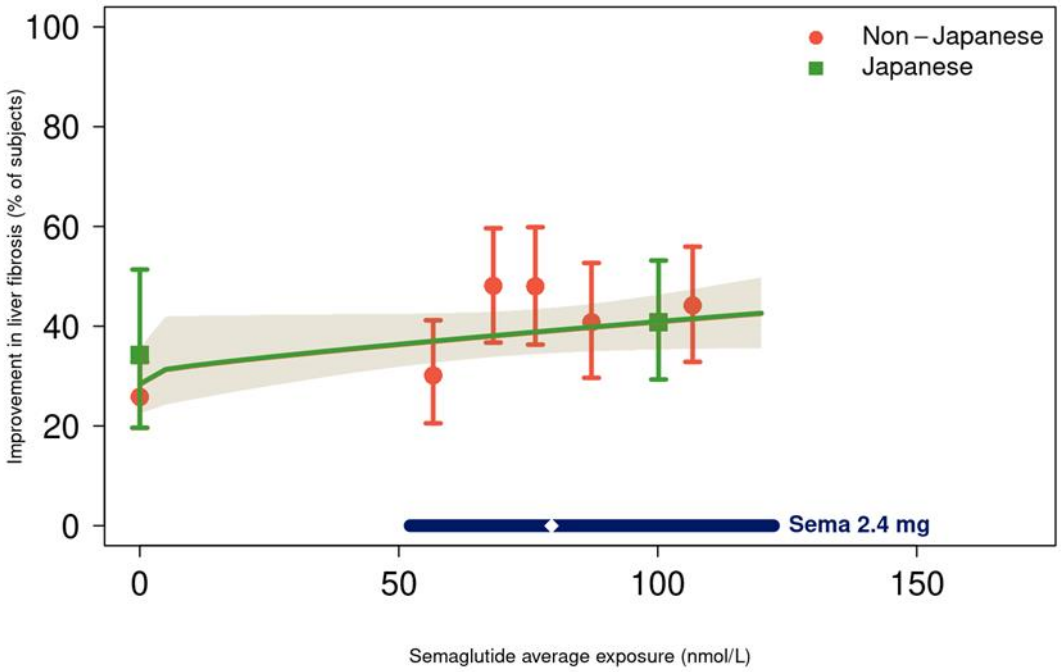
図 2.7.2.3-30　肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide. Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bar along the x-axes represent the median and 90 % exposure range for the 2.4 mg dose. Data from trial 4553.

曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-31）。

図 2.7.2.3-31　日本人被験者と非日本人被験者における肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide. Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bar along the x-axes represent the median and 90 % exposure range for the 2.4 mg dose. Data from trial 4553, including data from 108 Asian Japanese subjects out of a total 800 subjects.

2.7.2.3.3.4　肝線維化の進展に対するセマグルチド曝露量の影響

肝線維化の進展が認められた被験者の割合は、[redacted] セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において、肝線維化の進展が認められた被験者の割合は[redacted]（図 2.7.2.3-32）。

図 2.7.2.3-32　肝線維化の進展が認められた被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係

[redacted]

曝露－反応関係は [redacted] （図 2.7.2.3-33）。

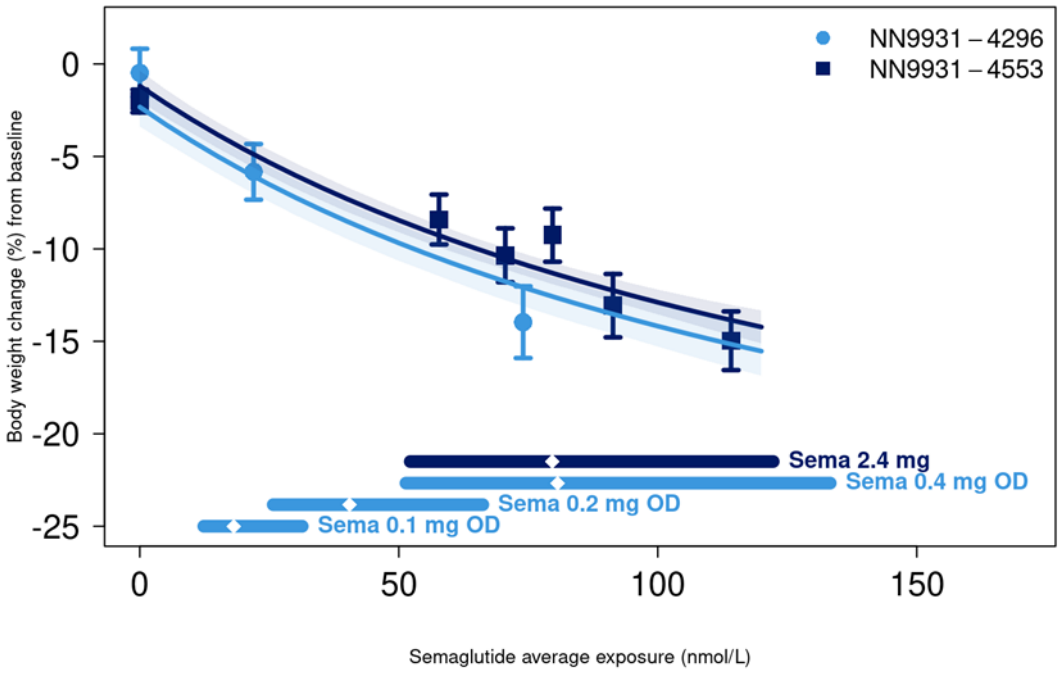
図 2.7.2.3-33　日本人被験者と非日本人被験者における肝線維化の進展が認められた被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



2.7.2.3.3.5　体重の変化率に対するセマグルチド曝露量の影響

72 週では、セマグルチド曝露量の増加に伴い、体重減少率が増加した（図 2.7.2.3-34）。これは肥満症（ウゴービ）を適応とするプログラムで得られた結果と一致していた〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2〕。

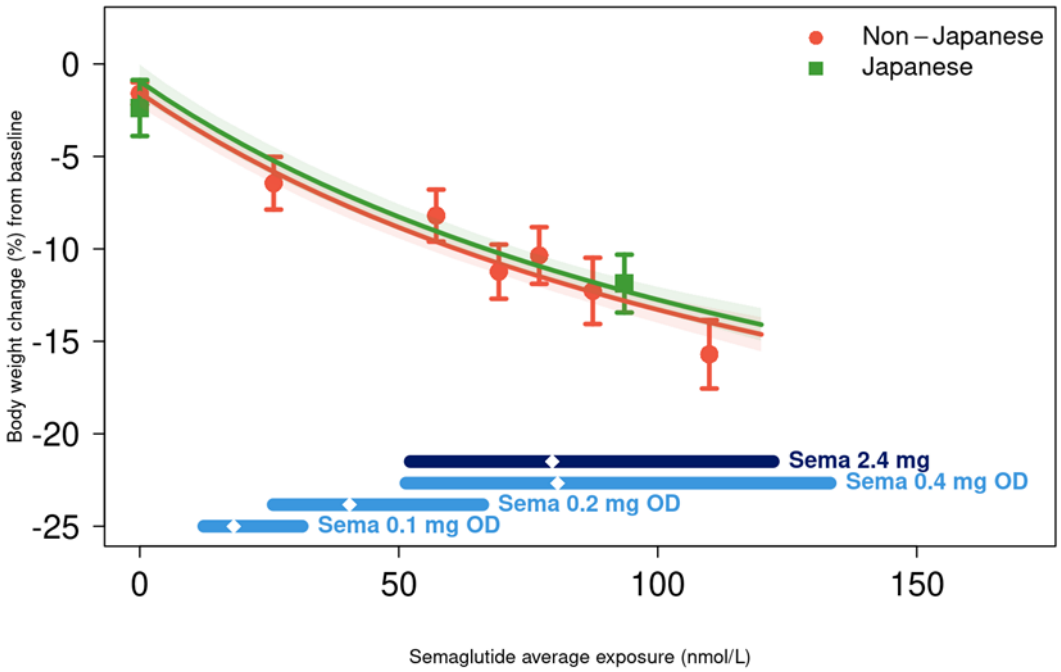
図 2.7.2.3-34　体重のベースラインからの変化率とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are body weight change from baseline with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose. Data from trial 4296 and trial 4553.

曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-35）。

図 2.7.2.3-35　日本人被験者と非日本人被験者における体重のベースラインからの変化率とセマグルチド曝露量との関係

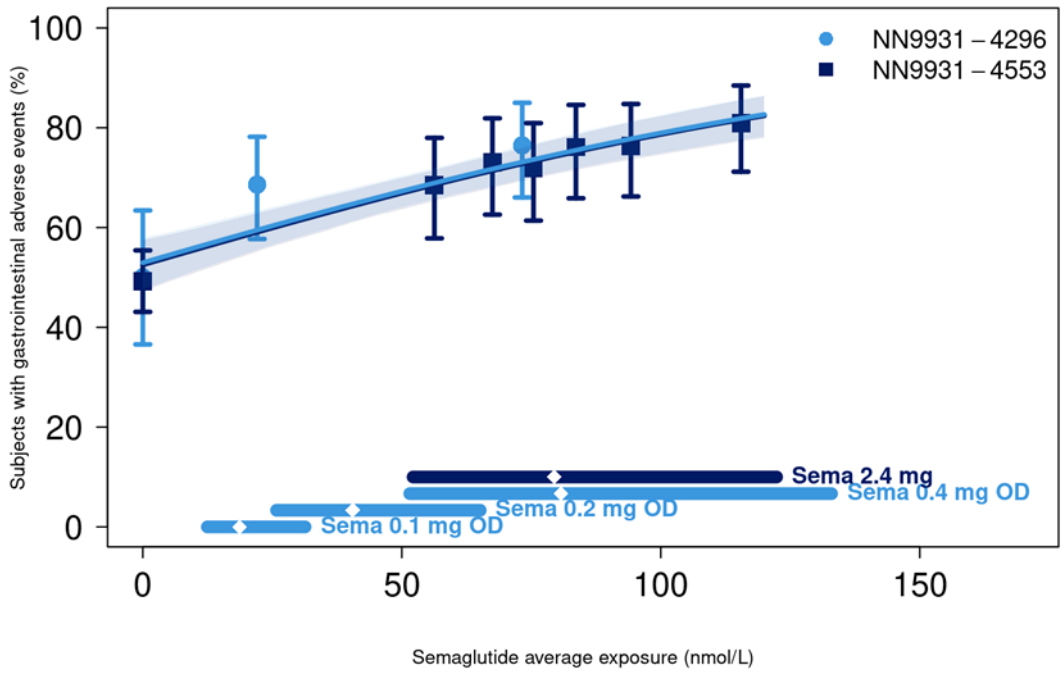


Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are body weight change from baseline with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose. Data from trial 4296 and trial 4553, including data from 147 Asian Japanese subjects out of a total 1029 subjects.

2.7.2.3.3.6　種類及び重症度に関わらないすべての胃腸障害の有害事象に対するセマグルチド曝露量の影響

治験薬投与期間中に胃腸障害の有害事象（種類及び重症度に関わらない）を 1 件以上発現した被験者の割合は、曝露量の増加に伴い増加した。セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合の増加はわずかであった（図 2.7.2.3-36）。

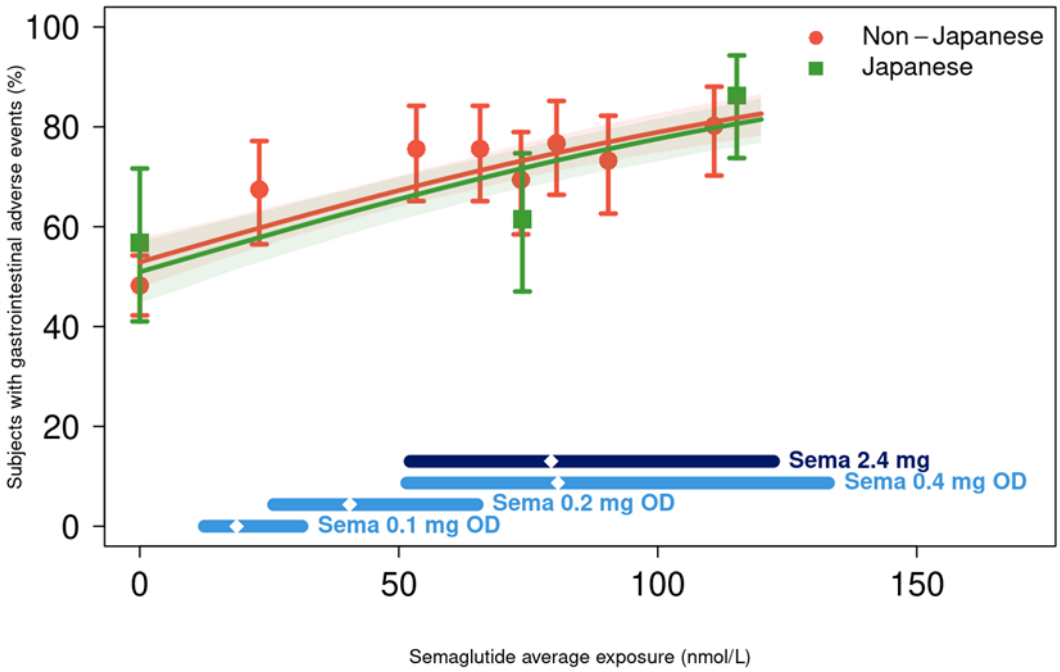
図 2.7.2.3-36　治験薬投与期間中に胃腸障害（種類及び重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of subjects reporting gastrointestinal events with 95 % CI during 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. The horizontal bars with diamonds along the x-axis represent medians and 90 % exposure ranges for each dose. Adverse events recorded during on-treatment periods from patients in the safety analysis set in trials 4296 and 4553.

曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-37）。

図 2.7.2.3-37　日本人被験者と非日本人被験者における治験薬投与期間中に胃腸障害（種類及び重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係

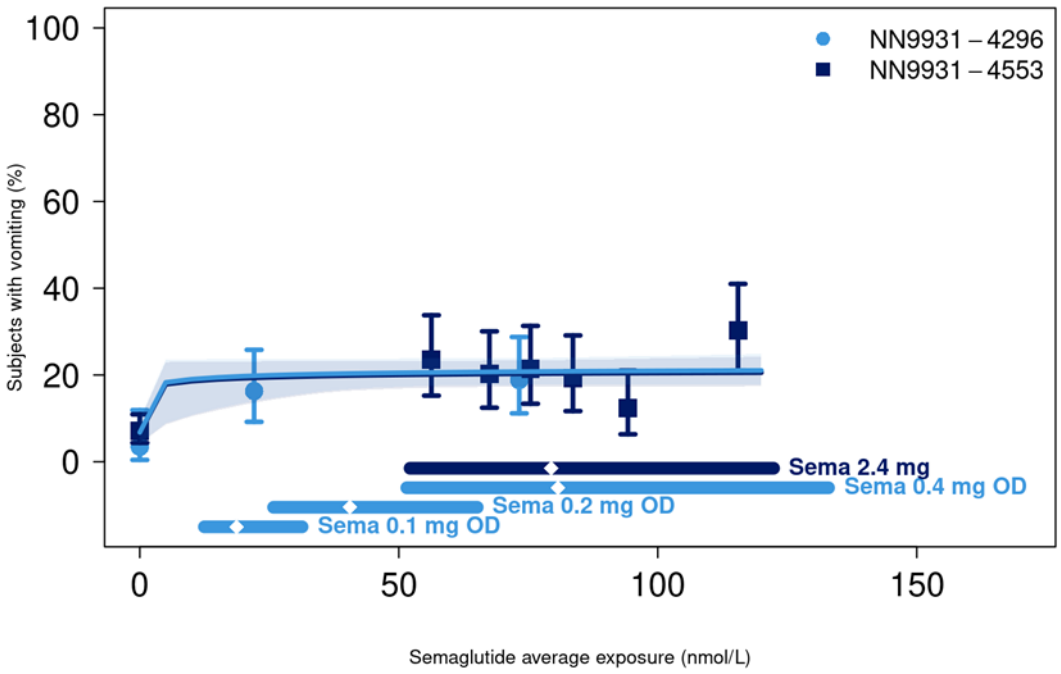


Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of subjects reporting gastrointestinal events with 95 % CI during 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. The horizontal bars with diamonds along the x-axis represent medians and 90 % exposure ranges for each dose. Adverse events recorded during on-treatment periods from patients in the safety analysis set in trials 4296 and 4553, including data from 137 Asian Japanese subjects out of a total 1028 subjects.

2.7.2.3.3.7　重症度に関わらないすべての嘔吐に対するセマグルチド曝露量の影響

治験薬投与期間中に嘔吐（重症度に関わらない）を 1 件以上発現した被験者の割合は、曝露量の増加に伴い増加した。セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲では、曝露－反応関係は横ばいであった（図 2.7.2.3-38）。これは肥満症（ウゴービ）を適応とするプログラムで得られた結果と一致していた〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2〕。

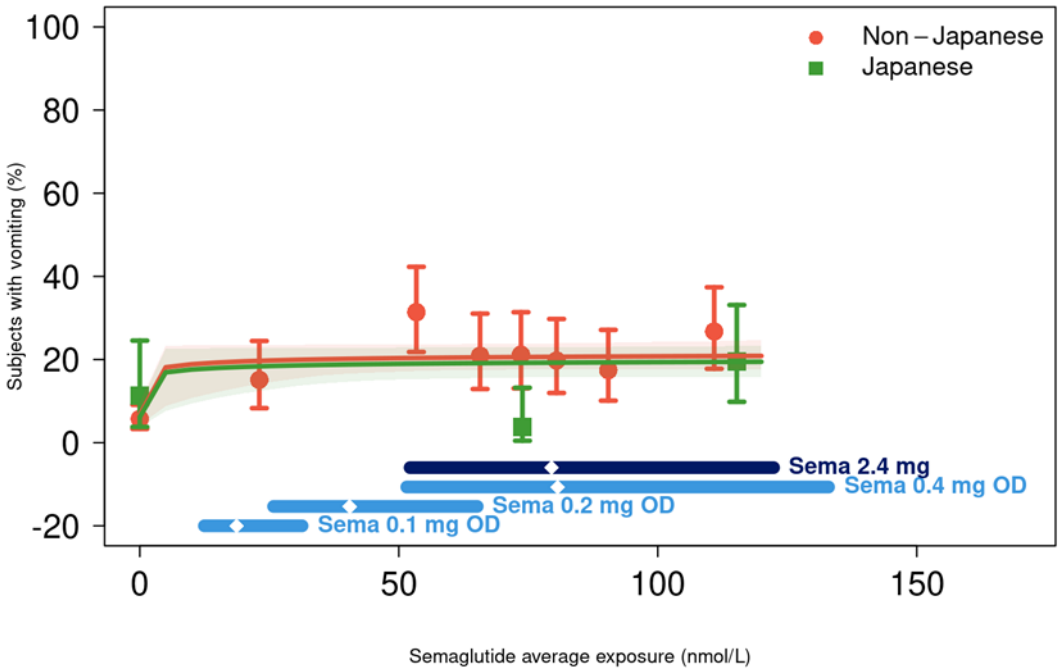
図 2.7.2.3-38　治験薬投与期間中に嘔吐（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of subjects reporting vomiting events with 95 % CI during 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. The horizontal bars with diamonds along the x-axis represent medians and 90 % exposure ranges for each dose. Adverse events recorded during on-treatment periods from patients in the safety analysis set in trials 4296 and 4553.

曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-39）。

図 2.7.2.3-39　日本人被験者と非日本人被験者における治験薬投与期間中に嘔吐（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係

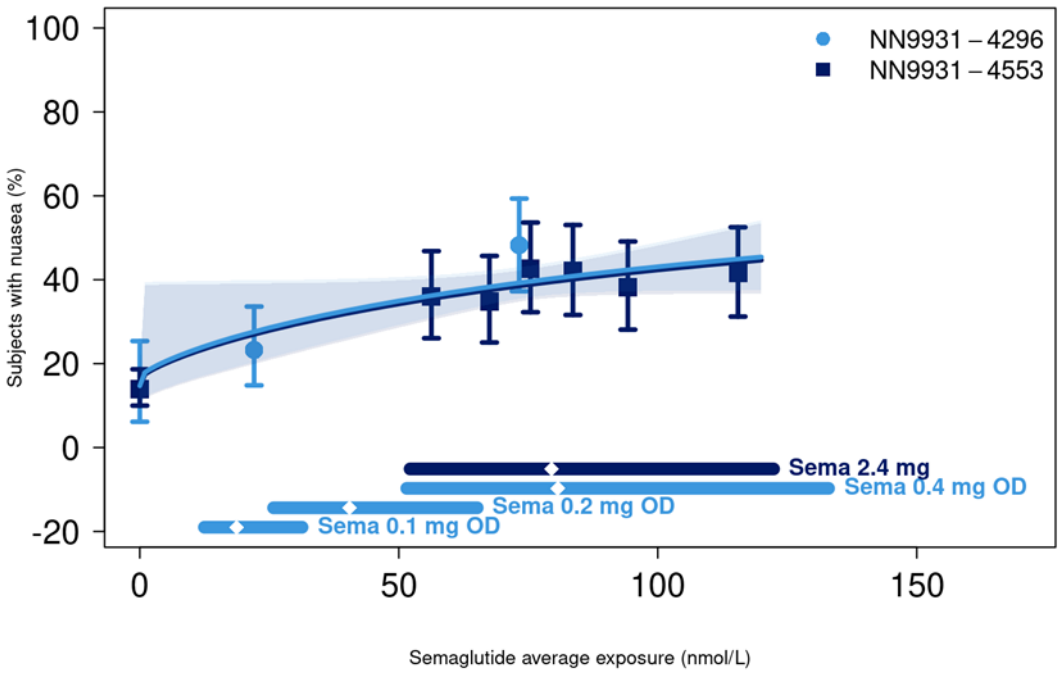


Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of subjects reporting vomiting events with 95 % CI during 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. The horizontal bars with diamonds along the x-axis represent medians and 90 % exposure ranges for each dose. Adverse events recorded during on-treatment periods from patients in the safety analysis set in trials 4296 and 4553, including data from 137 Asian Japanese subjects out of a total 1029 subjects.

2.7.2.3.3.8　重症度に関わらないすべての悪心に対するセマグルチド曝露量の影響

治験薬投与期間中に悪心（重症度に関わらない）を 1 件以上発現した被験者の割合は、曝露量の増加に伴い増加した。セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲では、悪心を発現した被験者の割合の増加はわずかであった（図 2.7.2.3-40）。これは肥満症（ウゴービ）を適応とするプログラムで得られた結果と一致していた〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2〕。

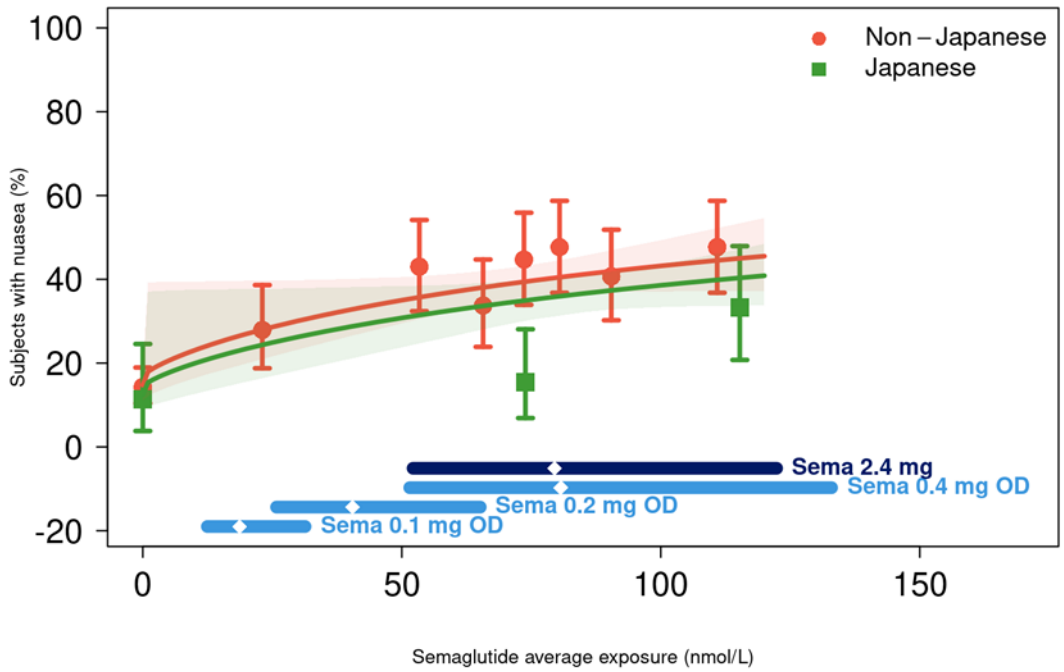
図 2.7.2.3-40　治験薬投与期間中に悪心（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of subjects reporting nausea events with 95 % CI during 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. The horizontal bars with diamonds along the x-axis represent medians and 90 % exposure ranges for each dose. Adverse events recorded during on-treatment periods from patients in the safety analysis set in trials 4296 and 4553.

悪心における曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-41）。

図 2.7.2.3-41　日本人被験者と非日本人被験者における治験薬投与期間中に悪心（重症度に関わらない）を発現した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. Data are proportion of subjects reporting nausea events with 95 % CI during 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol /L). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome. The horizontal bars with diamonds along the x-axis represent medians and 90 % exposure ranges for each dose. Adverse events recorded during on-treatment periods from patients in the safety analysis set in trials 4296 and 4553, including data from 137 Asian Japanese subjects out of a total 1029 subjects.

2.7.2.3.4　用法・用量に関する検討

2.7.2.3.4.1　維持用量（案）

NASH に対するセマグルチドの維持用量として 2.4 mg を提案する。

用量（案）の根拠を Module 2.7.3.4 に示す。本項では、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理評価で得られた維持用量（案）を支持するデータを要約する。

母集団薬物動態解析では、体重がセマグルチドの曝露量に影響を及ぼす最も重要な共変量であり、体重が重いほど曝露量が小さくなり、体重が軽いほど曝露量が大きくなることが示された（図 2.7.2.3-5）。検討したその他の共変量（性別、年齢、人種、民族、NASH の肝線維化ステージ、注入器、腎機能、糖尿病の有無、注射部位）はセマグルチドの曝露量にほとんど又はまったく影響を及ぼさなかった。

さらに、臨床薬理試験（NN9535-3651 試験）において、セマグルチドの曝露量は肝機能障害の有無又は重症度の影響を受けないことが示され、この結果は軽度肝機能障害の影響を検討した母集団薬物動態解析の結果により裏付けられた（2.7.2.3.1.3.1 項）。

曝露－反応解析では、セマグルチドの曝露量と無作為割り付けから 72 週までに肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合との間に正の相関が認められた（2.7.2.3.3.1 項及び 2.7.2.3.3.2 項）。特に、有効性はベースラインの体重にかかわらず認められた。セマグルチド 2.4 mg の投与により、すべての被験者において、無作為割り付けから 72 週までに肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成するのに十分な曝露量が得られた。さらに、この曝露－反応関係は、検討したすべてのサブグループで同様と考えられた。また、すべての有効性エンドポイント及び忍容性エンドポイントについて、曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった。

収集したデータから、体重、人種又は検討した他の共変量（性別、年齢、民族、NASH の肝線維化ステージ、糖尿病の有無、腎機能及び注射部位）にかかわらず、また肝機能障害の有無又は重症度にかかわらず、すべての被験者に維持用量（案）であるセマグルチド 2.4 mg を投与することを提案する。

結論として、母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析を含む臨床薬理プログラムにより、日本人被験者及び非日本人被験者のいずれにおいても、NASH に対するセマグルチドの維持用量は 2.4 mg とすることが支持された。

2.7.2.3.4.2　投与忘れ

NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の投与忘れに関する推奨事項は、肥満症（ウゴービ）におけるセマグルチドの投与忘れにおける推奨事項と同じである。

肥満症の開発プログラム（NN9536）では、第 3 相試験（NN9536-4382 試験）の母集団薬物動態解析に基づいて、セマグルチド 2.4 mg の投与の遅れの影響を評価した〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.2.3.4.2〕。投与予定日から 5 日間遅れてセマグルチド 2.4 mg を投与した場合、予定どおり投与した場合のトラフ濃度と比較して 47%低下すると予測され、その後遅れて投与した日から 2 日後に予定どおり次の投与を行った場合、その後の最高血中濃度は 12%上昇すると予測された。この予測によると、上昇した最高血中濃度は 3 回の投与間隔以内に正常値に戻る。

以上の評価は、投与を忘れた場合の推奨内容（投与を忘れた場合、可能な限り速やかに、かつ 5 日以内に忘れた分の投与を行う。投与を忘れてから 5 日以上経過している場合、忘れた分の投与は行わず、本来の予定投与日に次の投与を行う。いずれの場合でも、その後は通常の週 1 回投与スケジュールを再開することができる。）を支持する。

2.7.2.4 特別な試験

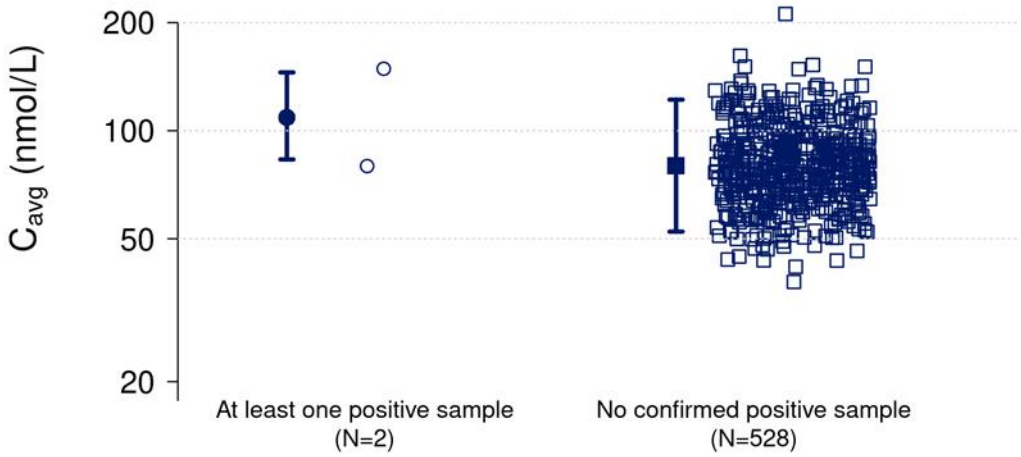
2.7.2.4.1 免疫原性

セマグルチド 2.4 mg の NASH の開発プログラムにおける免疫原性の評価（臨床試験における免疫原性に関するリスク評価、分析方針、分析方法及び免疫原性に関するデータを含む）の概要を Integrated summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。以下に主な結果の要約を示し、詳細を Integrated summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

4553 試験では、治験薬投与に起因する抗セマグルチド抗体が認められた被験者の割合は低く（0.4%）、セマグルチド 2.4 mg の投与を受けた 3 例で抗セマグルチド抗体が認められた〔Integrated summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）〕。

抗セマグルチド抗体の産生は、図 2.7.2.4-1 及び Integrated summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示すとおり、セマグルチドの曝露量（C_{avg}）に影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2.4-1 抗セマグルチド抗体の有無別のセマグルチドの個々の曝露量



Average individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model. The number of subjects contributing with PK data is shown in parenthesis. Filled circles with error bars are geometric mean with 5th and 95th percentiles. Data are from the first 72 weeks of trial 4553 including 2 subjects who were positive for anti-semaglutide antibodies, the third subject who was positive for anti-semaglutide antibodies was detected later than week 72 and therefore, not shown in the figure.

以上のことから、セマグルチド 2.4 mg 投与後に抗薬物抗体が認められた被験者の割合は 0.4%であり、これらの反応はセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすものではないと考えられた。この結論は、2 型糖尿病に対するセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 皮下投与製剤（オゼンピック）、肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg 皮下投与製剤（ウゴービ）及びヒト GLP-1 のアミノ酸骨格と高い相同性を有する他の GLP-1 アナログでの報告と同様である。

参考文献

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1), Current step 4 version. 1 May 10 June 1996.
2. Food and Drug Administration (FDA). Code of Federal Regulations (21 CFR 312.120). Foreign clinical studies not conducted under an IND. 2022.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023.
4. 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.
5. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20.
6. 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.
7. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019;30:72-130.
8. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014;38(6):784-93.
9. Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J Neurochem. 2005;92(4):798-806.
10. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. J Clin Invest. 2014;124(6):2456-63.
11. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology. 2014;155(4):1280-90.
12. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol. 2009;297(1-2):127-36.
13. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev. 1999;20(6):876-913.
14. Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat. 2011;10(1):14-26.
15. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 5/1/2003 2003.
16. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
18. 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.
19. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 5/1/1998 1998.
20. Rasmussen DGK, Anstee QM, Torstenson R, Golding B, Patterson SD, Brass C, et al. NAFLD and NASH biomarker qualification in the LITMUS consortium - Lessons learned. J Hepatol. 2023;78(4):852-65.