

## 2022 年度 薬物治療塾 Dコース前期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2022年11月27日(日)、13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:リベルサス®錠 (セマグルチド)

### 主な検討資料

医薬品インタビューフォーム:リベルサス錠(2021年9月改訂(第4版))、オゼンピック皮下注(2022年5月改訂(第5版))、審査報告書:リベルサス錠 令和2年5月13日(審査報告(1)令和2年4月2日、審査報告(2)令和2年5月12日)、オゼンピック皮下注 平成29年11月16日(審査報告(1)平成29年10月13日、審査報告(2)平成29年11月15日)、申請資料概要

論文名:Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2019;381:841-51.

### 検討理由:

- ・ 既存の2型糖尿病治療薬との違い、本薬に適する患者層について理解する
- ・ 審査対象の臨床論文より得られた有効性・安全性について理解する
- ・ 本薬の PK 特徴づけより、用法・用量において注意する点はないか確認する

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):セマグルチド

製品名(医薬品名): リベルサス®錠

参照資料: ①-1 リベルサス錠 IF:2021年9月改訂(第4版)、①-2 オゼンピック皮下注 IF:2022年5月改訂(第5版)

②-1 リベルサス錠審査報告書、②-2 オゼンピック皮下注審査報告書 ③申請資料概要

### 【PK パラメータ】

②p.2

本剤は、セマグルチド(遺伝子組換え)を経口投与可能とした製剤であり、錠剤中に含まれる添加剤のサルカプロザートナトリウム(SNAC)により、経口投与時における本薬の酵素的分解を防ぎ、本薬の胃からの吸収が促進されると考えられている。

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	—	* セマグルチド経口投与とセマグルチド静注投与を直接比較したバイオアベイラビリティのデータなし  <参考> ①-1 p.33 4. 吸収 母集団薬物動態解析の結果に基づき、経口投与後のセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティは約 1%と推定された。
Ae(%)	(3.5)	* 静注データなし  ①-2 p.35 4. 吸収 バイオアベイラビリティ 外国人健康被験者 10 例に本剤 0.5mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、 <u>89%</u> であった。  ①-2 p.36 7. 排泄 (2)排泄率  <sup>3</sup> H でラベル化した本剤 0.5 mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、最大 56 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射

		能排泄率は 53.0%及び 18.6%であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は 3.12%であった。 Ae(%)=3.12/0.89=3.5
CLtot(mL/min)	0.517	オゼンピック皮下注 申請資料概要 臨床概要 1 (PDF 214 頁) 2.7.2.5.2.1.3.3 単回投与後の薬物動態の要約(皮下投与以外の投与経路)の表より 3687 試験(絶対的バイオアベイラビリティ試験) CL:0.031L/h(=0.517mL/min)
Vz(L)	6.16	オゼンピック皮下注 申請資料概要 臨床概要 1 (PDF86 頁) 2.7.2.3.1.4 分布 健康被験者を対象としてセマグルチド 0.25 mg の静脈内単回投与後の分布容積(Vz)も評価した。それらのエンドポイントの要約を表 2.7.2.3-12、付録 2.7.2.5.2.1.1.1、1.3.1~1.3.3 及び 1.4.1 に示す。 2.7.2.5.2.1.3.3 単回投与後の薬物動態の要約(皮下投与以外の投与経路)の表より 3687 試験(絶対的バイオアベイラビリティ試験) Vz:6.16L
fuP	0.003	②-2 p.30 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ヒトにおける本薬(25 又は 50 µg/mL)の血漿タンパク結合率(平均値、表面プラズモン共鳴法)は 99.6~99.8%⇒中間値 99.7%
B/P	—	データなし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

## オゼンピック皮下注 申請資料概要 臨床概要 1 (PDF 214 頁)

### 2.7.2.5.付録 2.臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント

#### 2.7.2.5.2.1.3.3 単回投与後の薬物動態の要約 (皮下投与以外の投与経路)

Trial ID, report location, administration route	Exposed to semaglutide <sup>a</sup> N (M/F)	Formulation (batch no.) dose	AUC <sub>0-∞</sub> Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	AUC <sub>last</sub> Geom. mean (CV) (nmol·h/L)	t <sub>1/2</sub> Geom. mean (CV) (h)	CL Geom. mean (CV) (L/h)	V <sub>d</sub> Geom. mean (CV) (L)
3687 M 5.3.1.2 CO i.v.	Group B 10 (5/5)	1mg/ml (DLG004) 0.25 mg	1955 (20.4)	1758 (21.5)	137 (12.8)	0.031 (20.4)	6.16 (22.1)

Notes: <sup>a</sup> The number of subjects used for the pharmacokinetic endpoint estimates can deviate from the total number of exposed subjects (e.g. due to measurements below LLOQ or withdrawn subjects)

### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(参考値: 3.5%)	<30%	肝代謝型
Vd'	<6.16/0.5=12.32L	<20L	細胞外分布型
EH'	<(0.517/0.5)/1600=0.00064	<0.3	消失能依存型
ER'	<(0.517/0.5)/1200=0.00086	<0.3	消失能依存型
fuP	0.003	<0.2	Binding sensitive

\* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度		パラメータ	非結合形濃度	
	決定因子			決定因子	
Vd	Vp		Vdf	Vp/fuB	
CLtot	fuB・CLintH # fuB・CLintH+fuB・CLintR		CLtotf	CLintH # CLintH+CLintR	
CLpo	fuB・CLintH/Fa # (fuB・CLintH+fuB・CLintR)/Fa		Clpof	CLintH/Fa # (CLintH+CLintR)/Fa	
AUCiv	D/(fuB・CLintH) # D/(fuB・CLintH+fuB・CLintR)		AUCivf	D/CLintH # D/(CLintH+CLintR)	
AUCpo	Fa・D/(fuB・CLintH) # Fa・D/(fuB・CLintH+fuB・CLintR)		AUCpof	Fa・D/CLintH # Fa・D/(CLintH+CLintR)	
Cbssave (po)	(Fa・D/τ)/(fuB・CLintH) # (Fa・D/τ)/(fuB・CLintH+fuB・CLintR)		Cbssavef	(Fa・D/τ)/CLintH # (Fa・D/τ)/(CLintH+CLintR)	
t1/2	0.693・Vp/(fuB・CLintH) # 0.693・Vp/(fuB・CLintH+fuB・CLintR)				

#臓器機能障害時

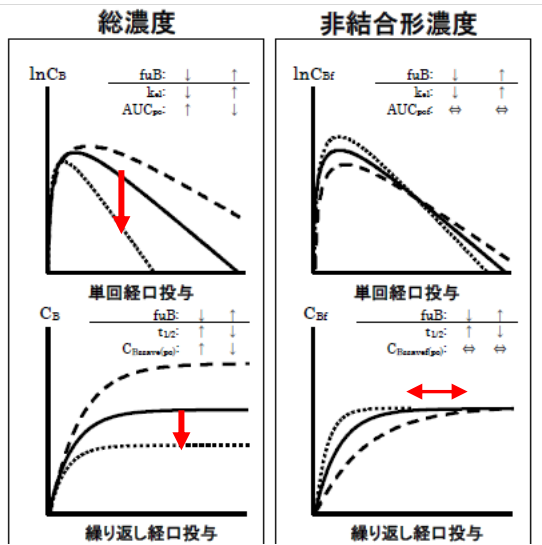
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↔	↔	↔	↔
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	↓	↑	↑	↓
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	↓	↔	↓	↓
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssavef	↔	↑	↑	↑
t1/2	↓	↑	↑	↓

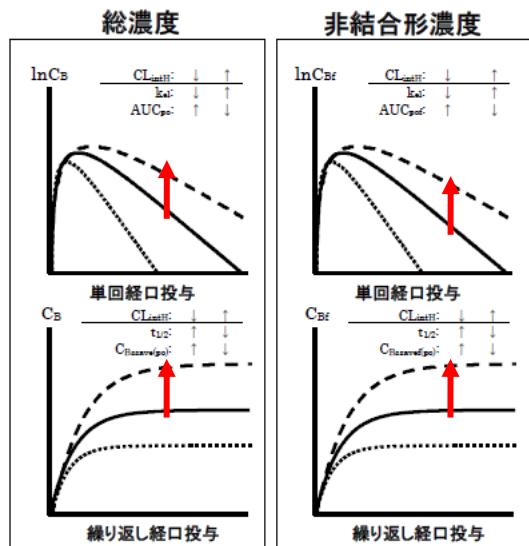
\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



②ClintHの低下



※丸善出版ホームページ『臨床薬物動態学』「F章 薬物の体内動態パラメータ値と特徴づけ」より引用

【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 24\text{hr}$

$kel = CL/V_d$  or  $t_{1/2}$  の値を使用して算出

①-1 p.31

1) 健康男性被験者における本剤反復経口投与後のセマグルチドの薬物動態

日本人健康男性被験者を対象に、1日1回本剤各用量を6時間以上絶食及び2時間以上絶食後120mLの水で28日間反復投与(投与後30分間絶食)したときの用量40mgでの $t_{1/2} = 161.11\text{hr}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$  より  $n = 24 / 161.11 = 0.149$

蓄積係数  $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 10.2$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

\* 比較できる実データは記載なし

<参考>リベルサス錠申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p.46 累積率

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

モデリングから、Racc は定常状態で 12.6 と推定された。これは、4140 試験において 40mg 投与時の定常状態でのデータを用いて算出した理論上の累積率 Rtheor と概ね一致している。(以下、省略)

**【定常状態到達時間】**

定常状態到達時間=(4~5) × t1/2= 644~806hr(約 27~34 日)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

\* 比較できる実データの記載がないが、おおよそ 30 日で定常状態になると推測される。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : セマグルチド

製品名 (医薬品名) : リベルサス®錠

論文名 : Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2019;381:841-51.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p.842 Introduction 下から 7 行目～
<b>Introduction の限界点</b> ・海外の規制当局では新しい血糖降下薬については心血管リスクの増加がないことを承認要件としており、規制当局の指示で試験を実施したというような記載になっており、安全性を目的とした試験である。 ・既に既存の GLP-1 受容体作動薬において心血管への安全性は示されており、また、セマグルチド皮下注による試験も実施され、安全性が示されているが、本試験は経口のセマグルチドの結果を確認することとなっている。 ・他の試験より非劣性試験が主目的であることは予測できるが、本文の目的にも明記してあるほうが良かったのではないか。 ・本文中に「セマグルチド皮下注など一部の GLP-1 受容体作動薬で心血管へのベネフィットが認められた」や「治療ガイドラインに成人 2 型糖尿病への 2 次治療として推奨されている」など記載されているが、どの試験も心血管への安全性を目的としたプラセボ群 (標準治療) との非劣性を主要評価としてデザインされた試験の結果であることに留意する。		

<b>Method</b>		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	p.842 Trial Design and Oversight, Procedures  海外試験 (日本人は参加していない)
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。  <除外基準の項目について> ・DPP-4 阻害薬併用、膵炎、胃摘出術、甲状腺関連の症候、糖尿病性ケトアシドーシスは添付文書「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載あり ・NYHA クラス 4 の心不全、透析、eGFR <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> 、治療を要する網膜症・黄斑症は試験で除外されている	■Y □N □NA	p.842 Patients 1 行目、5 行目 詳細は Supplementary Appendix p.6-8  心血管病、CKD、心血管リスクの定義は Supplementary Appendix p.6 を参照
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	■Y □N □NA	p.842 Procedures  データ収集、測定方法の詳細は Supplementary Appendix p.9-12 SCHEDULE OF ASSESSMENTS DURING

		<p>THE TRIAL に記載あり p.15 Figure S1.に試験デザインの図あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国、施設によって併用する標準治療、食事、生活習慣が異なる</li> <li>・日本の添付文書での継続用量は 7mg/日（胃腸障害の発現割合の観点から。詳細は審査報告書 p.78 に記載）であり本試験の維持量 14mg/日と異なることに注意</li> <li>・SGLT2 阻害薬の使用状況が結果に影響するのではないか？</li> </ul>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.843 Outcomes 1 行目、6 行目</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>HbA1c</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>・非劣性を確認後、プラセボとの優越性を検定</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.843 Statistical Analysis Supplementary Appendix p.13 STATISTICAL CONSIDERATIONS 非劣性マージン：1.8</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (December 2008) p.4 参照</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>臨床的に意味がある差かは不明であるが、当時の FDA のガイダンスでリスク比の 95%CI 上限値が設定されている。（市販前で 1.3~1.8 と設定）</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.842 Procedures 5 行目 in a double-blind fashion  p.842 Trial Design and Oversight 左下 1 行目~ 独立データモニタリング委員会は非盲検の試験データで評価している</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.843 Statistical Analysis 右上~</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.842 Trial Design and Oversight 上から 5 行目 The sponsor (Novo Nordisk) designed the trial~ p.850 左下 Supported by Novo Nordisk.  企業主導の臨床試験</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性評価が主目的の試験デザインである。</li> </ul>		

- ・日本人を含まない外国人での試験。
- ・追加する標準治療に細かい制限がない。
- ・本薬の維持量は最大用量 14mg である。
- ・企業主導の試験である。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.843 Patients Supplementary Appendix p.16 Figure S2.
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.843 Patients Supplementary Appendix p.16 Figure S2.  ・有害事象による脱落例が本薬群で多い（本薬群 11.6% vs プラセボ群 6.5%） ・本薬群の早期脱落例はその後の治療が主要評価の結果に反映するため、プラセボ群（標準治療のみ）との差が出にくくなるのではないかと？
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.843 Patients 1 行目～
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.844 Table 1.  日本人の 2 型 DM 患者を代表としていない(体重 91kg、BMI 32.3) 多くは 50 歳以上で既に心血管病か CKD を合併している患者
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。  ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.843 Statistical Analysis 右上から 4 行目  Supplementary Appendix p.16 Figure S2
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.844～855 Cardiovascular Outcomes Figure 1 Table 2..
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.844～855 Cardiovascular Outcomes Figure 1  P 値は主要評価項目のみ 優越性については有意差なし
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.845 Adverse Events and Safety Table 3.  有害事象で投与中止した事象の多くは胃腸障害、代謝及び栄養障害 網膜症または関連合併症、重度の低血糖（インスリン、SU 剤併用患者で）が本薬群で増加傾向

<b>Result の限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非劣性マージン 1.8 を下回り、プラセボ群（標準治療のみ）と比較して経口セマグルチドを追加することによって心血管イベントを増加させないことが示された。ただ追跡期間は 16 ヶ月程度での結果である。</li> <li>・本薬群で有害事象による脱落例が多い。</li> <li>・国、施設間での標準治療の違いが結果に影響している可能性。</li> <li>・約 8 割は 14mg 服用している患者集団での結果である。（Supplementary Appendix Figure S3.参照）</li> <li>・本薬群で胃腸障害、栄養障害の有害事象多い。</li> </ul>	

<b>Discussion</b>		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.847 Discussion 1 段落目、2 段落目 非劣性が示されたことについては記載あり</p> <p>暗にセマグルチド皮下注と同様に本薬も心血管への有意なベネフィットがあると主張しているようにも読める</p>
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
25. 試験の限界について記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.847 右下から 3 行目～ p.848 左上から 3 行目～</p> <p>記載はあるが（追跡期間短い、イベント発現数少ない）十分でない</p>
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.850 左 最後の段落</p> <p>非劣性が示されたことのみ</p>

<b>Discussion の限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験は安全性評価を主目的とした非劣性試験であり、目的と合致した結論となっている。</li> <li>・一方で、標準治療に本薬を追加しても心血管への悪影響は認められなかっただけで、心血管イベントの改善を示した訳ではない。</li> <li>・本試験でも体重減少の効果が示唆されており、肥満で 50 歳以上の心血管病または CKD を既に合併している患者においては標準治療に本薬の追加可能と考える</li> <li>・GLP-1 受容体作動薬の経口剤は本薬のみで利便性が高いと考えられるが、吸収に影響のある薬剤であるため胃全摘などの患者は適さないこと、投与方法も正しく服用する必要があることに留意する。</li> <li>・消化器症状の副作用が多く、ADL が低下している高齢者などの投与は注意が必要ではないか。</li> <li>・本試験は日本人を含まない海外試験であり、日本人とは体格や生活・食習慣など異なること、用量も多くは最大用量 14mg 服用した患者集団での結果である。この結果をそのまま日本人患者へ一般化するのは難しいのではないか？</li> </ul>		
--	--	--

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない