

以司美格鲁肽体重管理适应证为例探讨暴露 - 效应关系分析在剂量选择中的作用

Discussion on the role of exposure - response analyses in dose selection taking the weight management indication of semaglutide as an example

闫 方, 李 健, 王克栈,
王 骏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

YAN Fang, LI Jian,
WANG Ke - zhan, WANG Jun

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 闫方(1985 -), 男, 副研究员, 主要从事药品注册申请的临床药理学和生物等效性研究技术审评工作

通信作者: 王骏, 研究员

Tel: (010) 68585566

E - mail: wangj@cde. org. cn

摘要: 药物暴露 - 效应(E - R)关系分析旨在评估药物在不同剂量下的暴露量和效应之间的定量关系。E - R关系是支持新药有效性和安全性评估的核心证据之一, 对于选择与优化用法用量, 确定不同生理、病理、遗传背景患者的给药方案等均具有十分重要的意义。近年来, 国内新药研发持续发展, 长效人胰高血糖素样肽 - 1受体激动剂已成为研发热点之一。本文以司美格鲁肽体重管理适应证为例, 探讨E - R关系分析在新药研发剂量选择中的作用, 以期对我国相关研究工作有所帮助。

关键词: 司美格鲁肽; 胰高血糖素样肽 - 1受体激动剂; 暴露 - 效应关系分析; 剂量选择

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2026. 07. 022

中图分类号: R969 **文献标志码:** C

文章编号: 1001 - 6821(2026)07 - 1035 - 06

Abstract: Exposure - response (E - R) analyses aims to evaluate the quantitative relationship between the exposure and response of a drug at different doses. The E - R relationship is one of the core pieces of evidence supporting the assessment of the effectiveness and safety of new drugs, which is of great significance for selecting and optimizing dosage regimens, as well as determining dosing regimens for patients with different physiological, pathological, and genetic backgrounds. In recent years, the research and development of new drugs in China has continued to develop, and long - acting human glucagon - like peptide - 1 receptor agonists have become one of the research hotspots. This article takes the weight management indication of semaglutide as an example to discuss the role of E - R analyses in dose selection during the research and development of new drugs, with the aim of promoting related researches in China.

Key words: semaglutide; glucagon - like peptide - 1 receptor agonists; exposure - response analyses; dose selection

药物暴露 - 效应(exposure - response, E - R)关系分析旨在评估药物在不同剂量下的暴露量和效应之间的定量关系。E - R关系是支持新药有效性和安全性评估的核心证据之一, 对于选择与优化用法用量(包括剂量、频次、周期等), 确定不同生理、病理、遗传背景患者的给药方案等均具有十分重要的意义^[1]。近年来, 国内新药研发

持续发展,尤其是司美格鲁肽在体重管理方面的获益被确定以来,长效人胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂更是成为研发热点之一。本文以司美格鲁肽体重管理适应证为例,探讨 E-R 关系分析在新药研发剂量选择中的作用,尤其是 II 期研究完成后进入 III 期研究前 (End of Phase II, EOP II), 以及 III 期研究完成后申报上市时 (New Drug Application, NDA) 的相关考虑,以期对我国相关研究工作有所帮助。

1 司美格鲁肽

司美格鲁肽由诺和诺德公司研发,是通过基因重组技术,利用酿酒酵母细胞生产的人 GLP-1 类似物,与人 GLP-1 有 94% 的序列同源性。司美格鲁肽作为 GLP-1 受体激动剂,可选择性地结合并激活天然 GLP-1 的靶点 GLP-1 受体。与天然 GLP-1 相比,司美格鲁肽的消除半衰期较长,约为 1 周,适合每周 1 次皮下给药。其半衰期延长的主要机制是通过在 26 位赖氨酸连接亲水性间隔基团和 18 碳脂肪酸,从而促进与白蛋白结合^[2]。

司美格鲁肽于 2017 年 12 月首次在美国获上市批准,2021 年 4 月在我国获上市批准,适用于成人 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的血糖控制,以及降低伴有心血管疾病的 T2DM 成人患者的主要心血管不良事件风险。随后,司美格鲁肽体重管理适应证于 2021 年 6 月首次在美国获上市批准,2024 年 6 月在我国获上市批准,适用于在控制饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理,初始体重指数 (body mass index, BMI) 需符合以下条件: $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (肥胖), 或 $\geq 27 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 至 $< 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (超重) 且存在至少一种体重相关合并症。用皮下注射, 滴定给药方式, 初始剂量为 0.25 mg, *qw*, 16 周后递增至维持剂量 2.40 mg (推荐) 或 1.70 mg, *qw*, 见表 1^[2]。

表 1 司美格鲁肽体重管理适应证推荐给药方案

Table 1 Recommended semaglutide dosing regimen for weight management

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1-4 周	0.25 mg
递增剂量	第 5-8 周	0.50 mg
	第 9-12 周	1.00 mg
	第 13-16 周	1.70 mg
维持剂量	第 17 周及以后	1.70 或 2.40 mg

2 EOP II 阶段

2.1 II 期临床试验设计

司美格鲁肽体重管理适应证的剂量探索主要通过一项随机、双盲、安慰剂和阳性药物对照、多中心、剂量探索 II 期临床试验 (NN9536-4153 试验, 以下简称 4153 试验)。该试验入组 BMI $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 且无糖尿病的成年受试者。共设置 7 个司美格鲁肽治疗组和 1 个利拉鲁肽治疗组 (阳性对照), 各治疗组中均包括安慰剂对照。司美格鲁肽和利拉鲁肽均采用每日一次皮下注射滴定剂量给药。司美格鲁肽治疗组包括 0.05、0.10、0.20、0.30 和 0.40 mg, *qd*, 从 0.05 mg 剂量开始每 2 周或每 4 周递增一个剂量; 利拉鲁肽治疗组为 3.00 mg, *qd*, 从 0.60 mg 剂量开始, 每周递增 0.60 mg。主要终点指标为第 52 周时的体重相对基线降低百分比^[3]。对于接受司美格鲁肽或安慰剂的受试者, 在指定访视 (4、6、8、12、16、28、40 和 52 周) 的给药前, 采集单个血液样本用于测定血浆司美格鲁肽浓度^[4]。

2.2 有效性和安全性结果

共计 957 例受试者接受随机分配, 每个治疗组 102~103 例, 合并的安慰剂组 136 例。891 例受试者在第 52 周获得体重数据, 安慰剂组平均体重降低百分比为 2.3%, 司美格鲁肽组分别为 6.0% (0.05 mg)、8.6% (0.10 mg 每 4 周递增剂量)、11.6% (0.20 mg 每 4 周递增剂量)、11.2% (0.30 mg 每 4 周递增剂量) 和 13.8% (0.40 mg 每 4 周递增剂量)、11.4% (0.30 mg 每 2 周递增剂量) 和 16.3% (0.40 mg 每 2 周递增剂量), 利拉鲁肽组为 7.8%。在 52 周的治疗期间, 所有剂量的司美格鲁肽总体上安全且耐受性良好, 未出现新的安全性问题。最常见的不良事件为剂量相关的胃肠道不良事件 (gastrointestinal adverse effects, GIAE), 主要为恶心。安全性和耐受性特征与其他 GLP-1 受体激动剂一致^[3]。

2.3 影响暴露量的协变量

诺和诺德公司采用群体药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 和药效学 (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) 建模, 探索协变量对司美格鲁肽暴露量的影响, 以及有效性和安全性方面的 E-R 关系。群体 PK 建模纳入所有接受随机并接受司美格鲁肽治疗受试者的数据, PK/PD 建模纳入群体 PK 建模中具有相应 PD 结果受试者的数据^[4]。

基于群体 PK 分析, 体重是影响司美格鲁肽暴露量最显著的协变量。随着体重增加, 司美格鲁肽平均稳态血药浓度 (C_{avg}) 降低。相对参照人群 (110 kg),

体重偏低人群(82 kg)和偏高人群(154 kg)的 C_{avg} 分别增加 29% 和减少 29%。其他协变量性别(男性 *vs.* 女性)、年龄(≥ 65 岁 *vs.* 18~64 岁)、人种(黑人或非裔美国人 *vs.* 白人)、民族(西班牙裔或拉丁裔 *vs.* 非西班牙裔或拉丁裔)、注射部位(上臂、大腿 *vs.* 腹部)对司美格鲁肽 C_{avg} 没有显著影响^[5]。

2.4 E-R 关系分析

有效性方面,第 52 周时体重相对于基线降低百分比的 E-R 关系曲线显示^[5],随着 C_{avg} 增加,体重降低程度持续增加。在 C_{avg} 较高时,体重降低程度开始趋于平稳,司美格鲁肽 0.40 mg 剂量的中位 C_{avg} 约 $70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,体重降低百分比约为 17%,见图 1。

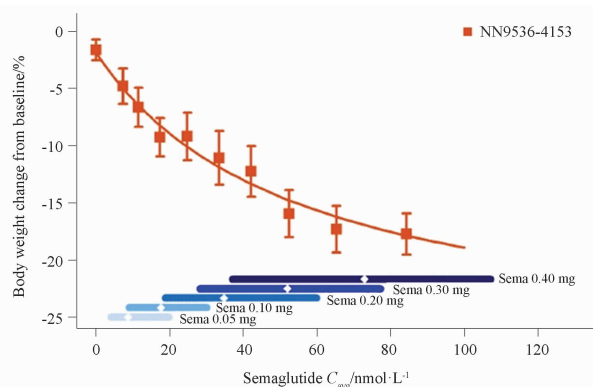


图 1 II 期临床试验司美格鲁肽暴露量与体重的关系^[5]

Figure 1 Relationship between semaglutide exposure and body weight based on data from the phase II clinical trial

C_{avg} : Average semaglutide concentrations at steady state.

第 52 周时体重相对于基线降低的受试者比例的 E-R 关系曲线也显示出相似趋势^[5]。随着 C_{avg} 增加,体重降低至少 5% 和 10% 的受试者比例持续增加(分别从 20% 增加至约 100%,从 5% 增加至约 85%)。司美格鲁肽 0.40 mg 剂量的中位 C_{avg} 时,超过 90% 的受试者体重至少降低 5%,超过 80% 的受试者体重至少降低 10%。

安全性方面 E-R 关系曲线显示,因 GIAE 中止治疗的受试者比例、报告恶心、呕吐、腹泻或便秘的受试者比例、报告任何类型的中度或重度 GIAE 的受试者比例均随着司美格鲁肽 C_{avg} 增加而略有增加。对于最常见不良事件恶心,在治疗的最初几周,其 E-R 曲线陡峭,发生率随着 C_{avg} 的增加而显著增加。随着治疗继续,E-R 曲线的斜率逐渐减小,表明受试者对司美格鲁肽的耐受性逐渐提高^[5]。

2.5 III 期临床试验剂量选择

4 153 试验结果显示,0.40 mg, *qd* 表现出最大程

度的体重降低,以及可接受的耐受性特征。但 4 153 试验以及 T2DM 患者每日一次用药的 II 期剂量探索试验(NN9535-4191 试验)数据均表明,对于体重降低、GIAE 发生率和中止治疗比例,无论是在剂量递增还是在维持剂量阶段,与每周一次用药相比,每日一次用药未表现出额外获益^[5]。基于群体 PK 分析,从 0.40 mg, *qd* 调整至周剂量相近的 2.40 mg, *qw* 后,预计 C_{avg} 略有降低, C_{max} 不会超过 4 153 试验中最大值。基于 E-R 关系分析,体重降低程度预计仅减少 1%, GIAE 发生率和因 GIAE 中止治疗的受试者比例预计将降低约 2%^[5]。因此,诺和诺德公司选择 2.40 mg, *qw* 作为 III 期临床试验剂量。

3 NDA 阶段

3.1 III 期临床试验设计

支持司美格鲁肽减重适应症上市的关键临床研究主要包括 3 项为期 68 周的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验(STEP 1^[6]、STEP 2^[7]、STEP 3^[8]),评价司美格鲁肽在控制饮食和增加体力活动基础上对成人长期体重管理的有效性和安全性。STEP 1 试验纳入肥胖($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)或超重($\text{BMI} 27 \sim 29.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)且存在至少一种体重相关合并症的患者,T2DM 患者除外。STEP 2 试验纳入 $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的 T2DM 患者,其糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, Hb) A1c 为 7%~10%,既往接受单独控制饮食和增加体力活动或合用 1 至 3 种口服降糖药的治疗。STEP 3 试验纳入肥胖($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)或超重($\text{BMI} 27 \sim 29.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)且存在至少一种体重相关合并症的患者,T2DM 患者除外,其在研究中接受高强度生活方式干预治疗。这 3 项试验中,司美格鲁肽采用皮下注射,每 4 周递增一个剂量,从 0.25、0.50、1.00、1.70 直至 2.40 mg, *qw* 维持剂量,随后 52 周使用维持剂量。STEP 2 试验中还设置 1.00 mg, *qw* 维持剂量组。STEP 1 试验在第 2、4、8、12、28、52 和 68 周,STEP 2 试验在第 4、8、12、28、52 和 68 周进行稀疏 PK 采样^[5]。

3.2 有效性和安全性结果

STEP 1、STEP 2 和 STEP 3 试验分别纳入 1 961、1 210 和 611 例受试者。有效性方面,在 3 项 III 期临床试验中,司美格鲁肽 2.40 mg 剂量的平均体重相对基线降低百分比为 9.6%~16.0% (9.7~16.8 kg),安慰剂组为 2.4%~5.7% (2.60~6.20 kg)。安全性方面,包括 GIAE 在内的安全性和耐受性特征,与既往使用司美格鲁肽和其他 GLP-1 受体激动剂的经验一致,未观察到新的或非预期的不良事件,安全性风险整体可控^[6-8]。

3.3 影响暴露量的协变量

诺和诺德公司基于 STEP 1 试验中约 1 300 例和 STEP 2 试验中约 800 例受试者的稀疏 PK 数据,进行群体 PK 分析和 E-R 关系分析^[5]。建立具有一级吸收和一级消除的标准一室模型用以描述司美格鲁肽的 PK,并考察临床相关协变量^[5]。群体 PK 分析结果显示,体重是影响司美格鲁肽暴露量最重要的协变量, C_{avg} 随着体重的增加而减少。相对参照人群(110 kg),体重偏低人群(74 kg)和偏高人群(143 kg)的 C_{avg} 分别增加 40% 和减少 20%。尽管如此,在临床试验中,2.40 mg, qw 剂量在体重 54 ~ 246 kg 范围内均能产生足够的暴露量。其他协变量性别(男性 *vs.* 女性)、年龄(65 至 < 75 岁、 ≥ 75 岁 *vs.* 18 至 < 65 岁)、人种(黑人或非裔美国人、亚洲人、美国印第安人或阿拉斯加原住民 *vs.* 白人)、民族(西班牙裔或拉丁裔 *vs.* 非西班牙裔或拉丁裔)、肾功能(轻度、中度肾功能不全 *vs.* 正常)、注射部位(大腿、上臂 *vs.* 腹部)和血糖状态(前驱糖尿病、糖尿病 *vs.* 正常)对司美格鲁肽 C_{avg} 没有显著影响^[5]。因此,结合临床药理学研究和群体 PK 分析结果,美国食品药品监督管理局(United States Food and Drug Administration, FDA)和我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)均认可患者不需要根据这些内在因素调整剂量^[2]。

3.4 E-R 关系分析

有效性方面, E-R 关系分析采用具有协变量的 E_{max} 模型。结果显示,随着 C_{avg} 增加,体重相对于基线降低百分比持续增加^[5]。在相同暴露水平下, STEP 1 试验的体重降低程度大于 STEP 2 试验,见图 2^[5]。

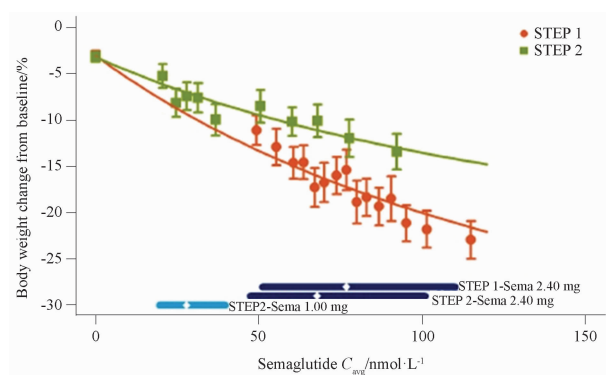


图 2 III 期临床试验司美格鲁肽暴露量与体重的关系

Figure 2 Relationship between semaglutide exposure and body weight based on data from phase III clinical trials

C_{avg} : Average semaglutide concentrations at steady state.

造成这种体重降低程度差异的原因可能是性别分布和基线 HbA1c 水平(即血糖状态)的差异。针对协变量的分析显示,女性的体重降低程度大于男性,基线 HbA1c 水平较低(<5.7%)患者的体重降低程度大于基线 HbA1c 水平较高($\geq 8\%$)患者。但在所有亚组中,体重降低程度均呈现暴露量依赖性增加。总体而言,无论年龄、性别、人种、民族、基线 BMI、基线体重和肾功能不全程度,均可观察到体重降低^[5]。

安全性方面,基于 Logistic 回归模型的 E-R 关系分析显示,随着司美格鲁肽 C_{avg} 的增加,报告任何类型 GIAE、恶心或呕吐的受试者比例均有小幅增加。此外,报告 GIAE 的受试者比例基本达到平台,在 2.4 mg, qd 剂量对应的暴露量范围内该比例基本不变。这可能与使用滴定给药方式有关^[5]。

3.5 上市剂量选择

诺和诺德公司对有效性方面的 E-R 关系分析表明,在司美格鲁肽 1.00 和 2.40 mg, qw 对应的暴露量范围内,总体和亚组的体重降低效应显著增加,并且体重相对基线至少降低 10% 或 15% 的受试者比例也大幅增加,这与 STEP 2 试验的有效性统计分析结果一致。安全性方面,报告恶心和呕吐不良事件的受试者比例基本达到平台,在研究的暴露量范围内几乎保持不变。因此,与 1.00 mg 相比,2.4 mg 剂量体重降低的额外获益仅对应小幅 GIAE 风险增加,具有更优的获益风险比。FDA 和 NMPA 均认可以上研究结果可以支持 2.40 mg, qw 作为体重管理适应证的推荐维持剂量^[2]。

4 讨论

确定合适的给药剂量和给药方案是新药研发过程中最困难且最重要的任务之一。完整准确地阐明 E-R 关系,将有助于优化研究设计和研发决策,从而提高临床研发效率,同时减少监管机构对剂量选择合理性的担忧,最终使药物以最佳剂量尽早上市^[9]。国际人用药品注册技术协调会最早于 1994 年发布《E4: 药品注册所需的量效关系信息》^[10],旨在对新药临床研发过程中评估剂量、血药浓度和临床效应之间关系的临床研究,提出设计和实施方面的建议。随后各监管机构也陆续发布 E-R 关系分析相关的指导原则,以指导行业开展新药临床研发^[11-12]。为指导我国新药研发中科学合理地开展 E-R 关系研究,国家药品监督管理局药品审评中心组织起草了《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》^[13],并于 2024 年 7 月公开征求意见。

通常,建议尽量评估药物在较宽剂量和/或暴露量范围内的 E-R 关系,以确保获得相对完整的 E-R 关系曲线,以及更好地评估相关影响因素。用于建立 E-R 关系的研究通常包括多个不同剂量组,并应进行良好设计和对照。建议采用随机和盲法(如适用)设计以保证治疗组间的可比性,并应有足够的样本量,减少受试者、研究者及分析过程等造成的偏倚。对于确证性临床试验,建议在试验设计时考虑 E-R 关系分析的需要,采集药物暴露数据、效应数据、潜在

影响因素(协变量)等信息。在本文案例中,Ⅱ期剂量探索试验共设置 5 个剂量组(0.05–0.4 mg, *qd*),其中 0.30 和 0.40 mg 剂量组设置 2 种滴定方案(每 2 周和每 4 周递增),同时该试验设置 1 个阳性对照组,各治疗组中均包括安慰剂对照,从而较完整地表征了司美格鲁肽有效性和安全性方面的 E-R 关系曲线,为Ⅲ期剂量选择提供支持。Ⅲ期确证性试验通过设置 PK 采样,进一步分析了 E-R 关系,以支持上市剂量选择,以及相关影响因素评估,见图 3。

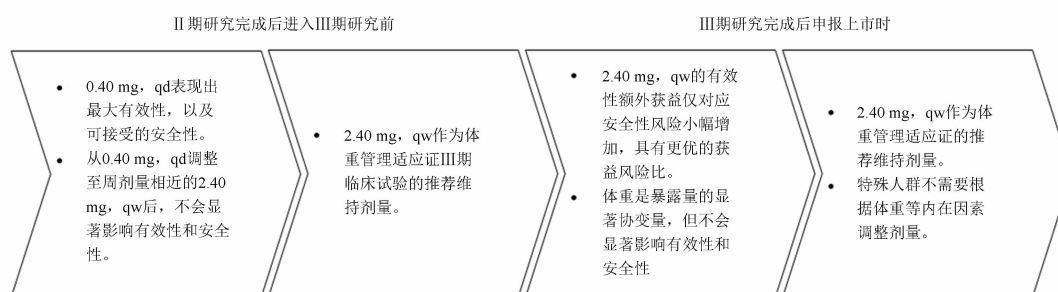


图3 暴露-效应关系分析在司美格鲁肽体重管理适应证剂量选择中的作用

Figure 3 The role of exposure-response analyses in dose selection for the weight management indication of semaglutide

建立完整可靠的 E-R 关系可用于估计临床试验中未考察剂量的有效性和安全性。司美格鲁肽Ⅱ期临床试验中给药频率均为每日给药,通过群体 PK 分析以及体重降低和 GIAE 的 E-R 关系分析,在不显著改变有效性和安全性的前提下,确定了每周给药剂量,并在Ⅲ期临床试验中得到确证。稳健的 E-R 关系对于预测药物在更多样化患者人群的安全性和有效性特征,以及选择相应人群的用法用量也具有重要价值。尽管司美格鲁肽暴露量随着体重的增加而减少,但结合 E-R 关系分析,拟定治疗剂量在较大体重范围内均能产生足够的体重降低疗效,且 GIAE 等不良事件未见明显差异,因此可以确定不需要根据体重调整剂量,见图 3。

需要指出的是,虽然本文案例集中在 EOPⅡ和 NDA 阶段,但 E-R 关系在药物研发全生命周期中均有重要应用价值。建议尽早考虑制定 E-R 关系研究计划,相关研究内容通常涵盖在药物研发从非临床到临床研究的各个阶段。建议根据研究计划在药物研发的不同阶段合理设计研究内容,并随着研究数据的累积,不断完善 E-R 关系信息,以指导药物高效开发和临床合理使用。司美格鲁肽减重适应证首次在美国上市后,诺和诺德公司结合对已有数据进一步分析,通过Ⅲ期临床试验 STEP 6^[14]确证,更新用法用量,增加 1.70 mg, *qd*

维持剂量^[2]。可见剂量选择和优化始终贯穿于药物研发全生命周期。

此外,同一药物在不同适应证人群可能具有不同的 E-R 关系,新适应证剂量选择时不能仅基于已获批适应证的 E-R 关系。对于 T2DM 患者,司美格鲁肽对 HbA1c 的降低作用在 1.00 mg, *qw* 剂量对应的浓度范围已趋近平台^[15];而对于体重管理适应证,司美格鲁肽在 2.40 mg, *qw* 剂量对应的浓度范围内仍表现出暴露量依赖性的体重降低效应^[5]。因此最终司美格鲁肽 T2DM 和体重管理适应证的推荐维持剂量也不相同,分别为 1.00 mg, *qw*^[16]和 2.40 mg, *qw*^[2]。

随着基于建模与模拟技术的剂量探索方法逐步成熟,将有助于新药确定更合适的给药剂量和给药方案。但由于实际操作、科学认知或研发成本等方面的限制,在正确时间为正确患者找到正确治疗剂量仍然存在困难。申办方和研究者应意识到,充分建立有效性和安全性两方面的 E-R 关系,对于阐明药物特征和选择具有最佳获益风险比的用法用量具有重要价值,并非仅仅为了完成监管要求。深入理解 E-R 关系分析方法及其在剂量选择中的作用,将有助于我国制药行业更高效准确地开展临床研究,促进新药研发上市。

本文仅代表作者个人观点,不代表作者所在单位意见。

参考文献:

- [1] OVERGAARD R V, INGWERSEN S H, TORNØE C W. Establishing good practices for exposure – response analysis of clinical endpoints in drug development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2015, 4(10): 565–575.
- [2] FDA. Wegovy (semaglutide) injection label [EB/OL]. 2024 – 11 – 27 [2025 – 05 – 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215256s015lbl.pdf.
- [3] O'NEIL P M, BIRKENFELD A L, MCGOWAN B, *et al.* Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: A randomised, double – blind, placebo and active controlled, dose – ranging, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10148): 637–649.
- [4] NOVO NORDISK A S. Investigation of safety and efficacy of once – daily semaglutide in obese subjects without diabetes mellitus (NN9536 – 4153) protocol [EB/OL]. Bagsvaerd: Novo Nordisk A/S, 2017 – 10 – 24 [2025 – 05 – 05]. https://cdn.clinicaltrials.gov/large_docs/11/NCT02453711/Prot_000.pdf.
- [5] FDA. Wegovy (semaglutide) injection clinical pharmacology and biopharmaceutics review [EB/OL]. 2021 – 06 – 04 [2025 – 05 – 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215256Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [6] WILDING J P H, BATTERHAM R L, CALANNA S, *et al.* Once – weekly semaglutide in adults with overweight or obesity [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11): 989–1002.
- [7] DAVIES M, FÆRCH L, JEPPESEN O K, *et al.* Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomised, double – blind, double – dummy, placebo – controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 971–984.
- [8] WADDEN T A, BAILEY T S, BILLINGS L K, *et al.* Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The step 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(14): 1403–1413.
- [9] SANDER O, MAGNUSSON B, LUDWIG I, *et al.* A framework to guide dose & regimen strategy for clinical drug development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10(11): 1276–1280.
- [10] ICH. E4 Dose – response information to support drug registration [EB/OL]. 1994 – 03 – 10 [2025 – 05 – 05]. https://database.ich.org/sites/default/files/E4_Guideline.pdf.
- [11] FDA. Exposure – response relationships – study design, data analysis, and regulatory applications [EB/OL]. 2003 – 05 – 05 [2025 – 05 – 05]. <https://www.fda.gov/media/71277/download>.
- [12] PMDA. Guideline for Exposure – Response analysis of drugs [EB/OL]. Tokyo: PMDA, 2020 – 06 – 08 [2025 – 05 – 05]. <https://www.pmda.go.jp/files/000235605.pdf>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物暴露 – 效应关系研究技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2024 – 07 – 09 [2025 – 05 – 05]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/96df04a142a84c388c12f832ee98a137>.
- [14] KADOWAKI T, ISENDAHL J, KHALID U, *et al.* Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): A randomised, double – blind, double – dummy, placebo – controlled, phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(3): 193–206.
- [15] PETRI K C C, INGWERSEN S H, FLINT A, *et al.* Exposure – response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2238–2245.
- [16] FDA. OZEMPIC (semaglutide) injection label [EB/OL]. 2025 – 01 – 28 [2025 – 05 – 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/209637s025lbl.pdf.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025 – 05 – 06)