

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

| | ページ |
|--|-----|
| 目次 | 2 |
| 図目次 | 6 |
| 表目次 | 8 |
| 略語一覧 | 10 |
| 2.7.3.1 背景及び概観 | 12 |
| 2.7.3.1.1 背景 | 12 |
| 2.7.3.1.2 臨床開発プログラム | 14 |
| 2.7.3.1.3 第 3a 相試験の目的及びエンドポイント | 18 |
| 2.7.3.1.4 第 3a 相試験のデザイン | 19 |
| 2.7.3.1.4.1 試験対象集団の選択 | 22 |
| 2.7.3.1.4.1.1 適格性基準 | 22 |
| 2.7.3.1.4.1.2 レスキュー治療の基準 | 24 |
| 2.7.3.1.4.1.3 投与の中止 | 25 |
| 2.7.3.1.4.1.4 試験の中止 | 25 |
| 2.7.3.1.4.2 対照薬 | 25 |
| 2.7.3.1.4.3 投与量及び用量漸増法 | 25 |
| 2.7.3.1.4.4 無作為割り付け及び盲検化 | 26 |
| 2.7.3.1.4.5 試験期間 | 27 |
| 2.7.3.1.4.6 投与方法及び医療機器 | 27 |
| 2.7.3.1.5 統計手法 | 28 |
| 2.7.3.1.5.1 解析対象集団の定義 | 28 |
| 2.7.3.1.5.2 解析における被験者及びデータの選択 | 28 |
| 2.7.3.1.5.2.1 観察期間の定義 | 28 |
| 2.7.3.1.5.3 有効性評価に用いる観察期間 | 29 |
| 2.7.3.1.5.4 プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントにおける事前に規定された解析 | 29 |
| 2.7.3.1.5.4.1 主要 estimand 及び有効性エンドポイントの解析 | 29 |
| 2.7.3.1.5.5 検証的エンドポイントと多重性 | 31 |
| 2.7.3.1.5.6 感度分析及び欠測データの取り扱い | 31 |
| 2.7.3.1.5.6.1 第 3a 相試験 | 31 |
| 2.7.3.1.5.7 サブグループにおける有効性評価 | 33 |
| 2.7.3.1.5.7.1 サブグループにおける血糖コントロールの評価 | 33 |

| | | |
|---------------|--|----|
| 2.7.3.1.6 | 日本人集団と全集団から得られた有効性の結果の一貫性に関する検討 | 34 |
| 2.7.3.1.7 | 既承認の糖尿病治療薬との併用療法におけるセマグルチドの長期有効性の検討 | 35 |
| 2.7.3.1.8 | 3744 試験のデザイン及び方法の概観 | 35 |
| 2.7.3.2 | 個々の試験結果の要約 | 37 |
| 2.7.3.2.1 | 第 3a 相試験 | 37 |
| 2.7.3.2.1.1 | SUSTAIN 1 : 3623 試験 (プラセボ対照、単独療法) | 37 |
| 2.7.3.2.1.2 | SUSTAIN 2 : 3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用) | 40 |
| 2.7.3.2.1.3 | SUSTAIN 5 : 3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用) | 44 |
| 2.7.3.2.1.4 | 4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法) | 47 |
| 2.7.3.2.1.5 | 4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用) | 50 |
| 2.7.3.2.1.6 | SUSTAIN 6 : 3744 試験 (プラセボ対照、心血管アウトカム試験) | 54 |
| 2.7.3.3 | 全試験を通しての結果の比較と解析 | 59 |
| 2.7.3.3.1 | 試験対象集団 | 59 |
| 2.7.3.3.1.1 | 被験者の内訳 | 59 |
| 2.7.3.3.1.2 | ベースラインの被験者背景 | 61 |
| 2.7.3.3.2 | 全試験における有効性の結果の比較検討 | 63 |
| 2.7.3.3.2.1 | 血糖コントロール | 63 |
| 2.7.3.3.2.1.1 | HbA1c | 63 |
| 2.7.3.3.2.1.2 | HbA1c の治療目標の達成 | 70 |
| 2.7.3.3.2.1.3 | 空腹時血糖値 | 73 |
| 2.7.3.3.2.1.4 | 血糖自己測定値 | 75 |
| 2.7.3.3.2.1.5 | その他の血糖関連パラメータ | 80 |
| 2.7.3.3.2.1.6 | 要約 | 82 |
| 2.7.3.3.2.2 | 体重関連パラメータ | 83 |
| 2.7.3.3.2.2.1 | 体重 | 83 |
| 2.7.3.3.2.2.2 | 体重減少の達成 | 88 |
| 2.7.3.3.2.2.3 | BMI 及びウエスト周囲径 | 90 |
| 2.7.3.3.2.2.4 | 要約 | 91 |
| 2.7.3.3.2.3 | 心血管リスク関連パラメータ | 91 |
| 2.7.3.3.2.3.1 | バイタルサイン | 91 |
| 2.7.3.3.2.3.2 | 空腹時血中脂質 | 94 |
| 2.7.3.3.2.3.3 | CRP | 95 |
| 2.7.3.3.2.3.4 | 要約 | 95 |
| 2.7.3.3.2.4 | 患者報告アウトカム | 95 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| 2.7.3.3.2.5 | サブグループにおける血糖コントロールの結果の比較..... | 97 |
| 2.7.3.3.2.5.1 | 人口統計学的特性及び疾患特性ごとのセマグルチドの曝露量－母集団薬物動態解析..... | 98 |
| 2.7.3.3.2.5.2 | 人口統計学的特性に基づくサブグループ解析..... | 99 |
| 2.7.3.3.2.5.3 | 疾患特性に基づくサブグループ解析..... | 102 |
| 2.7.3.3.2.6 | 日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性の検討..... | 105 |
| 2.7.3.3.2.6.1 | 被験者の内訳..... | 105 |
| 2.7.3.3.2.6.2 | 被験者背景及びベースライン特性（ベースラインの内因性及び外因性民族的要因）..... | 106 |
| 2.7.3.3.2.6.3 | HbA1c..... | 112 |
| 2.7.3.3.2.6.4 | 体重..... | 115 |
| 2.7.3.3.2.6.5 | 結論..... | 121 |
| 2.7.3.3.2.7 | 既承認の糖尿病薬との併用療法におけるセマグルチドの長期投与時の有効性の検討..... | 121 |
| 2.7.3.3.2.7.1 | 曝露..... | 122 |
| 2.7.3.3.2.7.2 | 被験者背景及びベースライン特性..... | 124 |
| 2.7.3.3.2.7.3 | HbA1c..... | 124 |
| 2.7.3.3.2.7.4 | 体重..... | 128 |
| 2.7.3.3.2.7.5 | 結論..... | 132 |
| 2.7.3.3.3 | 全試験を通しての主な有効性の結果の要約..... | 132 |
| 2.7.3.4 | 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... | 134 |
| 2.7.3.4.1 | 第 3a 相試験の用量及び用量漸増法の選択..... | 134 |
| 2.7.3.4.2 | 推奨用量..... | 138 |
| 2.7.3.4.2.1 | 有効性及び安全性データに基づく投与量の評価..... | 138 |
| 2.7.3.4.2.2 | 曝露量－反応関係に基づく投与量の評価..... | 141 |
| 2.7.3.4.2.3 | 推奨用量に関する結論..... | 142 |
| 2.7.3.4.3 | 用法の設定..... | 143 |
| 2.7.3.5 | 効果の持続、耐薬性..... | 144 |
| 2.7.3.5.1 | セマグルチドによる HbA1c に対する効果の持続..... | 144 |
| 2.7.3.5.2 | セマグルチドによる体重に対する効果の持続..... | 144 |
| 2.7.3.5.3 | 抗セマグルチド抗体の産生..... | 144 |
| 2.7.3.5.4 | 結論..... | 145 |
| 参考文献 | | 146 |

- 2.7.3.6 付録
- 2.7.3.6.1 第 2 相及び第 3a 相臨床試験の叙述
- 2.7.3.6.2 第 3a 相試験全体を通しての HbA1c
- 2.7.3.6.3 第 3a 相試験全体を通しての体重
- 2.7.3.6.4 第 3a 相試験全体を通しての補足的セカンダリーエンドポイント
- 2.7.3.6.5 第 3a 相試験全体を通しての HbA1c のサブグループ評価

図目次

| | ページ |
|--------------|--|
| 図 2.7.3.1-1 | グローバル臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の概観..... 15 |
| 図 2.7.3.1-2 | 臨床データパッケージに含まれる臨床試験（評価資料及び参考資料） 16 |
| 図 2.7.3.1-3 | 第 3a 相試験における対照薬及び併用薬..... 17 |
| 図 2.7.3.1-4 | 第 3a 相試験の一般的なデザイン..... 26 |
| 図 2.7.3.3-1 | HbA1c のベースラインからの平均変化量（%）（推定値）の経時推移（第 3a 相試験） 65 |
| 図 2.7.3.3-2 | HbA1c のベースラインからの平均変化量（%）（推定値）－統計解析－棒グラフ（第 3a 相試験） 66 |
| 図 2.7.3.3-3 | HbA1c のベースラインからの変化量（%）－統計解析－群差（推定値）のフォレストプロット（セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれる第 3a 相試験） 70 |
| 図 2.7.3.3-4 | HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 71 |
| 図 2.7.3.3-5 | HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 72 |
| 図 2.7.3.3-6 | 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合 73 |
| 図 2.7.3.3-7 | 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量（mg/dL）（推定値）の経時推移（第 3a 相試験） 74 |
| 図 2.7.3.3-8 | ベースライン及び投与終了時の血糖自己測定値（mg/dL）の平均プロファイル（第 3a 相試験） 77 |
| 図 2.7.3.3-9 | 体重のベースラインからの平均変化量（kg）（推定値）の経時推移（第 3a 相試験） 84 |
| 図 2.7.3.3-10 | 体重のベースラインからの平均変化量（kg）（推定値）－統計解析－棒グラフ（第 3a 相試験） 85 |
| 図 2.7.3.3-11 | 体重のベースラインからの平均変化率（%）（推定値）－統計解析－棒グラフ（第 3a 相試験） 86 |
| 図 2.7.3.3-12 | 体重のベースラインからの変化量（kg）－統計解析－群差（推定値）のフォレストプロット（セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれる第 3a 相試験） 88 |
| 図 2.7.3.3-13 | 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合－棒グラフ（第 3a 相試験） 89 |
| 図 2.7.3.3-14 | 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合－棒グラフ（第 3a 相試験） 90 |
| 図 2.7.3.3-15 | 収縮期（上）及び拡張期（下）血圧のベースラインからの平均変化量（mmHg）（推定値）－統計解析－棒グラフ（第 3a 相試験） 93 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 図 2.7.3.3-16 | 糖尿病治療満足度質問票－治療満足度サマリースコアのベースラインからの変化量（推定値）－棒グラフ（3626 試験及び 3627 試験） | 96 |
| 図 2.7.3.3-17 | セマグルチド曝露量に対する共変量の解析のフォレストプロット－定常状態における投与量で標準化した平均セマグルチド濃度の標準被験者との比 | 99 |
| 図 2.7.3.3-18 | 性別ごとの HbA1c（%）－サブグループ解析－群差（推定値）のフォレストプロット－グローバル試験（上）及び国内試験（下） | 100 |
| 図 2.7.3.3-19 | 性別ごとの HbA1c（%）－サブグループ解析－ベースラインからの変化量（推定値）－グローバル試験（上）及び国内試験（下） | 101 |
| 図 2.7.3.3-20 | 日本人集団（左）と全集団（右）における平均 HbA1c（%）（推定値）の経時推移〔3623 試験（上）、3626 試験（中）及び 3627 試験（下）〕 | 113 |
| 図 2.7.3.3-21 | 日本人集団（左）と全集団（右）における平均体重（kg）（推定値）の経時推移〔3623 試験（上）、3626 試験（中）及び 3627 試験（下）〕 | 116 |
| 図 2.7.3.3-22 | 日本人集団（左）と全集団（右）におけるベースラインからの体重変化率（%）（推定値）の経時推移〔3623 試験（上）、3626 試験（中）及び 3627 試験（下）〕 | 117 |
| 図 2.7.3.3-23 | 前治療（経口糖尿病薬又はインスリン）ごとの平均 HbA1c（%）（推定値）の経時推移－日本人被験者（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験） | 125 |
| 図 2.7.3.3-24 | 単独療法の平均 HbA1c（%）（推定値）の経時推移－日本人被験者（3623 試験、4092 試験及び 4091 試験） | 126 |
| 図 2.7.3.3-25 | 前治療（経口糖尿病薬又はインスリン）ごとの平均体重（kg）（推定値）の経時推移－日本人被験者（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験） | 129 |
| 図 2.7.3.3-26 | 単独療法の平均体重（kg）（推定値）の経時推移－日本人被験者（3623 試験、4092 試験及び 4091 試験） | 130 |
| 図 2.7.3.4-1 | 投与後 12 週における HbA1c のベースラインからの変化量（%）及びセマグルチドの用量との関係－完了例（1821 試験） | 135 |
| 図 2.7.3.4-2 | HbA1c のベースラインから投与後 12 週までの変化量のプラセボに対する効果の予測値と AUC（左）又は投与量（右）との関連（1821 試験） | 138 |
| 図 2.7.3.4-3 | 投与後 30 週における HbA1c のベースラインからの変化量及びセマグルチド曝露量の関係〔試験ごとのすべての被験者（左）ならびに日本人及び非日本人被験者（右）〕 | 141 |

表目次

| | ページ |
|--------------|---|
| 表 2.7.3.1-1 | 第 3a 相試験における有効性エンドポイント 19 |
| 表 2.7.3.1-2 | 第 3a 相試験のデザインの主な特徴 20 |
| 表 2.7.3.1-3 | 第 3a 相試験における選択基準 23 |
| 表 2.7.3.1-4 | 第 3a 相試験における除外基準 24 |
| 表 2.7.3.1-5 | サブグループにおける血糖コントロールの評価 34 |
| 表 2.7.3.2-1 | 被験者の内訳 (3623 試験) 38 |
| 表 2.7.3.2-2 | ベースラインの人口統計学的特性 (3623 試験) 39 |
| 表 2.7.3.2-3 | 投与後 30 週の有効性の結果 (3623 試験) 40 |
| 表 2.7.3.2-4 | 被験者の内訳 (3626 試験) 42 |
| 表 2.7.3.2-5 | ベースラインの人口統計学的特性 (3626 試験) 42 |
| 表 2.7.3.2-6 | 投与後 56 週の有効性の結果 (3626 試験) 43 |
| 表 2.7.3.2-7 | 被験者の内訳 (3627 試験) 45 |
| 表 2.7.3.2-8 | ベースラインの人口統計学的特性 (3627 試験) 45 |
| 表 2.7.3.2-9 | 投与後 30 週の有効性の結果 (3627 試験) 46 |
| 表 2.7.3.2-10 | 被験者の内訳 (4092 試験) 48 |
| 表 2.7.3.2-11 | ベースラインの人口統計学的特性 (4092 試験) 48 |
| 表 2.7.3.2-12 | 有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの結果 (4092 試験) 50 |
| 表 2.7.3.2-13 | 被験者の内訳 (4091 試験) 52 |
| 表 2.7.3.2-14 | ベースラインの人口統計学的特性 (4091 試験) 53 |
| 表 2.7.3.2-15 | 有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの結果 (4091 試験) 54 |
| 表 2.7.3.2-16 | 被験者の内訳 (3744 試験) 56 |
| 表 2.7.3.2-17 | ベースラインの人口統計学的特性 (3744 試験) 57 |
| 表 2.7.3.2-18 | 主な有効性の補足的セカンダリーエンドポイント (3744 試験) 58 |
| 表 2.7.3.2-19 | 主な有効性の検証的セカンダリーエンドポイント (3744 試験) 58 |
| 表 2.7.3.3-1 | 第 3a 相試験における被験者の内訳 60 |
| 表 2.7.3.3-2 | 全試験における人口統計学的特性及びベースライン特性 62 |
| 表 2.7.3.3-3 | 第 3a 相試験における併用療法 63 |
| 表 2.7.3.3-4 | ベースラインから投与終了時までの HbA1c の変化量 (%) の統計解析 67 |
| 表 2.7.3.3-5 | HbA1c 一個々の治験総括報告書への参照先 69 |
| 表 2.7.3.3-6 | 空腹時血糖値 一個々の治験総括報告書への参照先 73 |
| 表 2.7.3.3-7 | ベースラインから投与終了時までの空腹時血糖値の変化量 (mg/dL) の統計解析 75 |
| 表 2.7.3.3-8 | 血糖自己測定値 一個々の治験総括報告書への参照先 76 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| 表 2.7.3.3-9 | ベースラインから投与終了時までの 7 点血糖自己測定値の平均値の変化量 (mg/dL) の統計解析..... | 78 |
| 表 2.7.3.3-10 | ベースラインから投与終了時までの食後血糖増加量の平均値の変化量 (mg/dL) の統計解析..... | 79 |
| 表 2.7.3.3-11 | ベースラインから投与終了時までの体重の変化量 (kg) の統計解析..... | 87 |
| 表 2.7.3.3-12 | 体重の感度分析—個々の治験総括報告書への参照先..... | 88 |
| 表 2.7.3.3-13 | 血中脂質 — 個々の治験総括報告書への参照先..... | 94 |
| 表 2.7.3.3-14 | 被験者の内訳—3623 試験、3626 試験及び 3627 試験..... | 106 |
| 表 2.7.3.3-15 | 日本人集団と全集団における被験者背景及びベースライン特性 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) | 108 |
| 表 2.7.3.3-16 | 日本人集団と全集団における無作為割り付け時に使用していた糖尿病治療薬 (3626 試験及び 3627 試験) | 111 |
| 表 2.7.3.3-17 | 日本人集団と全集団における HbA1c (%) (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) .. | 114 |
| 表 2.7.3.3-18 | 日本人集団と全集団における体重 (kg) (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) | 118 |
| 表 2.7.3.3-19 | 日本人集団と全集団におけるベースラインからの体重変化率 (%) (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) | 120 |
| 表 2.7.3.3-20 | 被験者の内訳—日本人被験者—前治療ごとの要約..... | 123 |
| 表 2.7.3.3-21 | 投与終了時における HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —日本人被験者 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験) | 127 |
| 表 2.7.3.3-22 | 投与終了時における体重のベースラインからの変化量 (kg) —日本人被験者 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験) | 131 |
| 表 2.7.3.4-1 | モデルに基づく曝露量及び HbA1c の反応の推定値..... | 142 |

略語一覧

| | | |
|---------|---|---|
| AACE | : | American Association of Clinical Endocrinologists (米国臨床内分泌学会) |
| ADA | : | American Diabetes Association (米国糖尿病学会) |
| AE | : | adverse event (有害事象) |
| ANCOVA | : | analysis of covariance (共分散分析) |
| BG | : | blood glucose (血糖値) |
| BMI | : | body mass index [体容量指数: 体重(kg)/身長(m) ²] |
| BP | : | blood pressure (血圧) |
| CI | : | confidence interval (信頼区間) |
| CRP | : | C-reactive protein (C-反応性タンパク) |
| CTR | : | clinical trial report (治験総括報告書) |
| CV | : | Cardiovascular (心血管) |
| CVOT | : | cardiovascular outcomes trial (心血管アウトカム試験) |
| DPP-4 | : | dipeptidyl peptidase 4 (ジペプチジルペプチダーゼ 4) |
| DTSQ | : | diabetes treatment satisfaction questionnaire (糖尿病治療満足度質問票) |
| EASD | : | European Association for the Study of Diabetes (欧州糖尿病学会) |
| eGFR | : | estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量) |
| EMA | : | European Medicines Agency (欧州医薬品庁) |
| ETD | : | estimated treatment difference (群差の推定値) |
| EU | : | European Union (欧州連合) |
| Exe ER | : | exenatide extended release (持続性エキセナチド) |
| FAS | : | full analysis set (最大の解析対象集団) |
| FDA | : | Food and Drug Administration (米国食品医薬品局) |
| FFA | : | free fatty acids (遊離脂肪酸) |
| FPG | : | fasting plasma glucose (空腹時血糖値) |
| GI | : | gastrointestinal (胃腸) |
| GIP | : | gastric inhibitory peptide (グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド) |
| GLP-1 | : | glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1) |
| HbA1c | : | glycosylated haemoglobin (グリコヘモグロビン) |
| HDL | : | high-density lipoprotein (高密度リポタンパク) |
| HOMA-B | : | homeostatic model assessment of β -cell function |
| HOMA-IR | : | homeostatic model assessment of insulin resistance |
| ICH | : | international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) |
| IGlar | : | insulin glargine (インスリン グラルギン) |
| JDDM | : | Japan diabetes clinical data management study group (糖尿病データマネジメント研究会) |
| JDS | : | Japan Diabetes Society (日本糖尿病学会) |
| JP | : | Japan (日本) |
| LDL | : | low-density lipoprotein (低密度リポタンパク) |

| | | |
|--------------|---|--|
| LOCF | : | last observation carried forward |
| MACE | : | major adverse cardiovascular event (主要な心血管イベント) |
| MAR | : | missing-at-random |
| MCMC | : | Markov Chain Monte Carlo (マルコフ連鎖モンテカルロ) |
| MDRD | : | modification of diet in renal disease |
| MMRM | : | mixed model for repeated measurements (繰り返し測定に対する混合モデル) |
| NYHA | : | New York Heart Association (ニューヨーク心臓協会) |
| OAD | : | oral antidiabetic drug (経口糖尿病薬) |
| OD | : | once-daily (1日1回) |
| OW | : | once-weekly (週1回) |
| PBO | : | placebo (プラセボ) |
| PK | : | pharmacokinetic (薬物動態) |
| Placebo | : | semaglutide placebo (セマグルチドのプラセボ) |
| PMDA | : | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) |
| PRO | : | patient-reported outcomes (患者報告アウトカム) |
| s.c. | : | subcutaneous (皮下投与) |
| SAP | : | statistical analysis plan (解析計画書) |
| SAS | : | safety analysis set (安全性解析対象集団) |
| SD | : | standard deviation (標準偏差) |
| SF-36 | : | short form (36) health survey |
| Sita | : | Sitagliptin (シタグリプチン) |
| SU | : | sulphonylurea (スルホニルウレア薬) |
| T2D | : | type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病) |
| TZD | : | thiazolidinedione (チアゾリジン薬) |
| US | : | United States (米国) |
| VLDL | : | very-low-density lipoprotein (超低密度リポタンパク) |
| α -GI | : | α -glucosidase inhibitor (α -グルコシダーゼ阻害薬) |

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

2 型糖尿病患者の負担

2 型糖尿病は、糖代謝異常を主な特徴とする進行性の慢性代謝性疾患である。その発症機序には環境要因、生活習慣及び遺伝子的要因を含む様々な要因が関与することが示されており、末梢組織におけるインスリン抵抗性、膵 β 細胞におけるインスリン分泌量の低下及び肝での糖放出量の増加により慢性的な高血糖が引き起こされる¹。

日本において糖尿病患者の大部分（95%以上）は 2 型糖尿病に分類される。ここ数十年で、食習慣の変化や身体活動の低下といった生活様式の変化により、日本における糖尿病患者数は増大した。平成 24 年の国民健康・栄養調査（2014 年）²では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1c が 6.5%以上又は質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人）の数は約 950 万人と推定されている。2 型糖尿病の管理において、糖尿病合併症のリスクを低減するにあたって血糖管理が基本となる^{3,4,5}。糖尿病治療薬の数は増えてきたものの、多くの糖尿病患者において、長期にわたる細小血管合併症及び大血管合併症を最小限に抑えるために推奨される血糖コントロールは達成されていない。糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の最近の報告⁶によると、2013 年に研究会に登録された日本人 2 型糖尿病患者（全登録患者数 53664 名）のうち 40%超が 7.0%未満の HbA1c 目標値を達成していなかった。

高血糖及び 2 型糖尿病、最終的には心血管系疾患の発症につながるよく知られたリスク要因として肥満があげられる⁷。肥満は日本が直面している公衆衛生上の課題である²。本邦で行われた研究で、肥満を有する日本人〔体容量指数（BMI）25 以上〕は、肥満でない日本人と比較して肥満に伴う健康障害（高血糖、高血圧及び高脂血症）を合併しやすいことが報告されている⁸。そのため、肥満を有する糖尿病患者においては、血糖コントロールを良好に保つことに加え、減量することが重要となる⁹。日本糖尿病学会（JDS）の「糖尿病治療ガイド」¹⁰では、肥満を有する糖尿病患者の体重管理の目標として、5%減が推奨されている。したがって、HbA1c の低下に加えて体重減少作用を有する糖尿病治療薬は、心血管系のリスクを有する 2 型糖尿病患者においてさらなる臨床的有益性をもたらす。

日本において心血管系疾患は糖尿病患者における主要な死因の 1 つであり、また糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して心血管系疾患の発症率が高い^{11,12,13}。糖尿病は喫煙、肥満、高コレステロール血症及び高血圧とともに、心疾患及び脳卒中の主たるリスク要因となっている¹⁴。2 型糖尿病患者における心血管アウトカムの改善は、血圧、脂質及び血糖管理を含む様々なリスク要因に対処することによって達成される¹⁵。

グルカゴン様ペプチド（GLP-1）

グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）は、小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、

また脳内で産生される神経ペプチドである。このホルモンはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するとともに膵島のグルカゴン分泌を抑制する^{16,17}。2型糖尿病患者では内因性インクレチン〔GLP-1 及びその他のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) 〕に対する反応性が低下するが、生理的濃度を上回る量の GLP-1 を投与すると血糖降下作用が示される¹⁸。生体内 GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は、満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することによりエネルギー摂取量を減少させ、体重を減少させる^{19,20}。このエネルギー摂取量の減少機序は多く研究されており、視床下部（食事摂取量の低下につながる満腹感及び食欲の制御を司る領域）に発現する GLP-1 受容体が関与していると考えられている^{21,22,23}。

GLP-1 受容体は膵臓や視床下部だけでなく心臓、血管、免疫系の細胞、及び腎臓にも発現しており、このことから心血管系及び細小血管系における作用についても GLP-1 受容体が仲介している可能性がある²⁴。マウスを使用したモデルでは、GLP-1 受容体作動薬の心臓保護作用が認められ、アテローム性動脈硬化の改善、プラーク安定性の強化及び血小板機能の減弱がみられた^{25,26,27,28}。2016 年には空腹時血糖値の低下、2型糖尿病発症リスクの軽減、及び冠動脈系心疾患の保護に関与するヒト GLP-1 受容体の遺伝子多様体が同定された²⁹。ヒトにおいて GLP-1 受容体作動薬は収縮期血圧を低下させ、脈拍数を増加させるが^{30,31}、2016 年に公表されたデータでは臨床試験において 3 年間の投与によって心血管アウトカムの改善がみられた³²。以上のことから、GLP-1 受容体作動薬を用いて GLP-1 受容体を活性化することにより心血管リスクが低下する可能性があることが示唆された。

GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は 2 型糖尿病治療の複数の点を治療のターゲットとしている。それには血糖コントロール及び体重減少が含まれるが、心血管リスク低下も治療ターゲットとなる可能性がある。生体内 GLP-1 は消失半減期が短い（静脈内投与後 1.5 分未満）ため治療の選択肢として望ましいとは言えない。GLP-1 が持つ治療上の潜在能力を十分に発揮させるためには、薬物動態及び薬力学的作用の持続性が必要となる。

臨床で使用されている持続性を有する GLP-1 受容体作動薬の例として、ノボ ノルディスク社が 1 日 1 回皮下投与用として開発したリラグルチドがある。リラグルチドは国内外で 2 型糖尿病治療及び体重管理（国内未承認）のための薬剤として承認され、Victoza（ビクトーザ）及び Saxenda の名称で販売されている。

セマグルチド

セマグルチドは、ノボ ノルディスク社により開発中の次世代 GLP-1 受容体作動薬である。その構造はリラグルチドに類似しているが、セマグルチドは消失半減期をより長くするために改良されたもので、週 1 回投与に適している。セマグルチドの半減期延長は、主に 26 位のリジンに結合した長鎖脂肪酸由来の化学構造によって促進されるアルブミン結合によるものである。分子内の特異的修飾は次のとおりである³³：1) ジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) に対する安定性をさらに向上させるためのペプチド骨格内 8 位のアミノ酸の修飾（アラニンから 2-アミノイソ酪酸）、及び配列中のリジンの数

を 1 個のみとするための 34 位のリジンのアルギニンへの置換、2) 26 位のリジンと脂肪酸が結合している γ グルタミン酸との間に存在する高分子親水性リンカー、3) 末端酸基を有するオクタデカン二酸。これらのうち後者 2 つの修飾はアルブミン結合の増加に寄与し、血漿中セマグルチドの分解を遅延させ、結果的に腎クリアランスを低下させる。これによりセマグルチドの半減期は約 1 週間まで延長され、セマグルチドを週 1 回皮下投与に適したものにしている。

セマグルチドの治療上の有用性については大規模な開発プログラムで評価され、一連の 2 型糖尿病治療を通じて単独療法及び併用療法の試験が実施された。セマグルチドの第 3a 相臨床開発プログラムの目的は、2 型糖尿病治療の臨床現場及び利用できる治療の選択肢に基づいて、単独療法及び 2~3 剤の併用療法におけるセマグルチド（週 1 回皮下投与）の有効性及び安全性を評価することであった。また、米国食品医薬品局（FDA）のガイドラインに基づいて、心血管イベントリスクが高い成人 2 型糖尿病患者を対象とした心血管アウトカム試験（CVOT）を実施し、主要な心血管イベント（MACE）の複合エンドポイントを用いてセマグルチドの心血管リスクに対する影響を評価した。なお、欧州（EU）及び米国（US）では、本 CVOT から得られたデータに基づき、心血管系疾患に対する適応を取得するための新医薬品承認申請／販売認可申請を提出した。

2.7.3.1.2 臨床開発プログラム

グローバル臨床開発プログラム

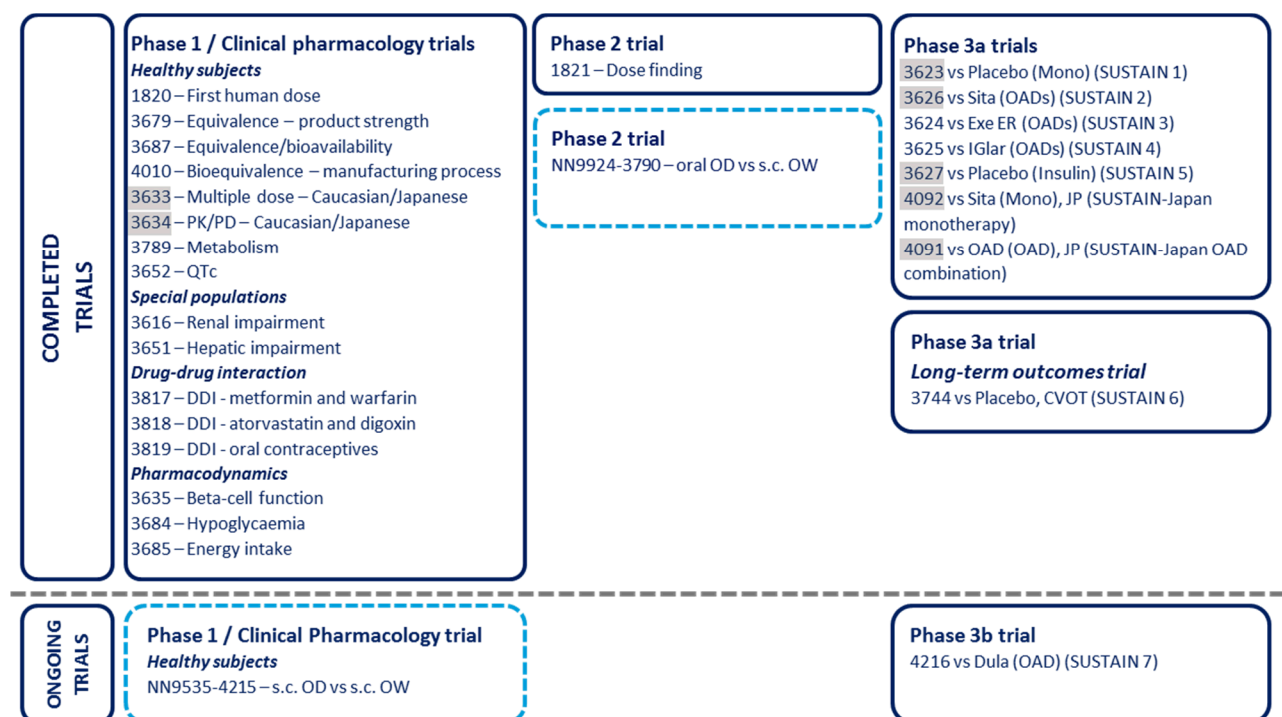
2 型糖尿病に対するセマグルチド週 1 回皮下投与のグローバル臨床開発プログラムでは、25 試験が完了しており、第 1 相臨床薬理試験の 16 試験、第 2 相用量設定試験の 1 試験、ならびに第 3a 相試験（検証的試験及び長期安全性試験）の 8 試験から構成される。さらに、セマグルチドをデュラグルチドと比較する第 3b 相試験の 1 試験が、2016 年 4 月 18 日（cut-off date）時点で進行中であった。セマグルチドのグローバル臨床開発プログラムの概観を [図 2.7.3.1-1](#) に示す。

セマグルチドは、2 型糖尿病に対する週 1 回皮下投与の開発に加えて、他の開発プログラムにおいて、1 日 1 回皮下投与、経口投与及び異なる適応症に対しても検討されている。

- 2 型糖尿病に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9535）：第 2 相試験を実施中（本プログラムのプロジェクト名は、2 型糖尿病に対するセマグルチド週 1 回皮下投与プログラムと同じ NN9535 であるが、この 2 つは別個の開発プログラムである。）
- 2 型糖尿病に対するセマグルチドの 1 日 1 回経口投与（NN9924）：第 3a 相試験を実施中
- 体重管理に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9536）：第 2 相試験を実施中
- 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対するセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与（NN9931）：臨床試験未実施

本臨床概要では、便宜上セマグルチド週 1 回皮下投与のプログラム（NN9535）を「セマグルチド開発プログラム」と記載する。セマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号

である NN9535 と固有の 4 桁の番号にて特定する (例 : NN9535-3623)。簡潔にするため、本臨床概要では臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。



Notes: Semaglutide s.c. OW trials (solid dark blue); Supportive data trials comparing different administration routes and dosing intervals of semaglutide (dashed light blue). Data from the supportive data trials were relevant for the safety evaluation in Module 2.7.4, but not for the efficacy evaluation in this document. For the phase 3a trials, background antidiabetic treatments are indicated in parentheses.

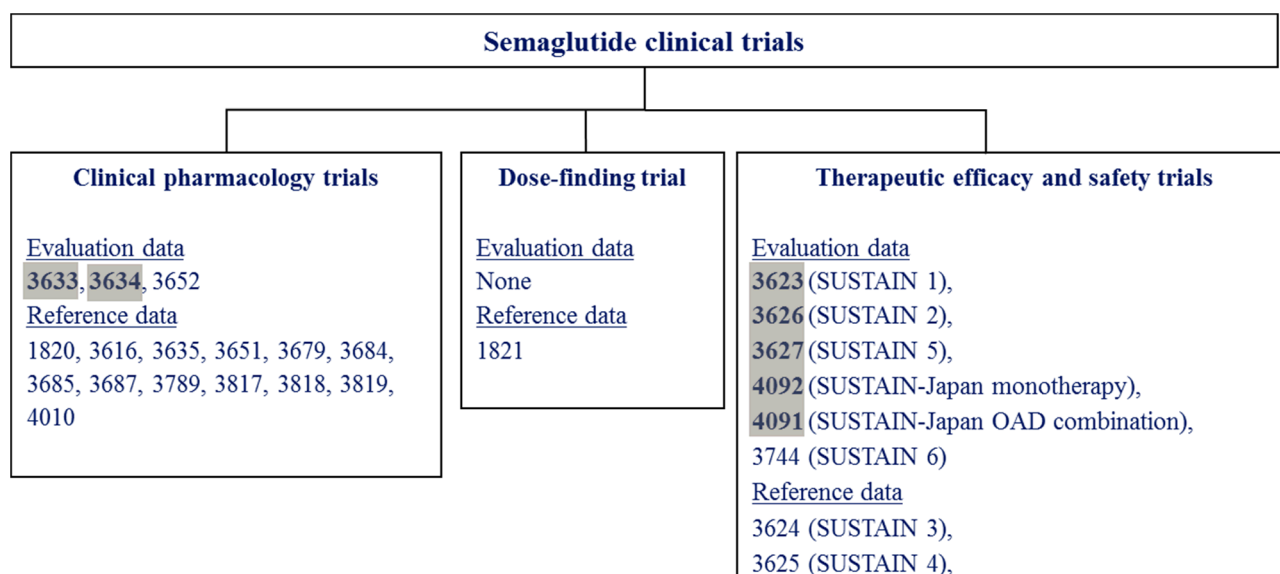
Trials including Japanese subjects are highlighted in grey.

Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; DDI: drug-drug interaction; Dula: dulaglutide; Exe ER: exenatide extended release; IGLar: insulin glargine; JP: Japanese; Mono: monotherapy; OADs: oral antidiabetics; OD: once-daily; OW: once-weekly; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic; s.c.: subcutaneous; Sita: sitagliptin.

図 2.7.3.1-1 グローバル臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の概観

日本における臨床データパッケージ

グローバル臨床開発プログラムから、日本人被験者を含む 2 つの臨床薬理試験 (3633 試験及び 3634 試験)、非日本人被験者を対象とした 1 つの QT/QTc 試験 (3652 試験)、日本人被験者を含む 3 つの国際共同検証的試験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)、日本人被験者を対象とした 2 つの安全性試験 (4091 試験及び 4092 試験) 及び非日本人被験者を対象とした 1 つの心血管アウトカム試験 (CVOT) (3744 試験) が、日本での新医薬品承認申請のための評価資料として、臨床データパッケージに含められた (図 2.7.3.1-2 参照)。



Trials including Japanese subjects are presented with bold and grey highlighted.

Abbreviations: OADs: oral antidiabetics

図 2.7.3.1-2 臨床データパッケージに含まれる臨床試験（評価資料及び参考資料）

日本人に対するセマグルチドの有効性及び安全性は、主に国際共同検証的試験である 3623 試験、3626 試験及び 3627 試験、ならびに国内安全性試験である 4092 試験及び 4091 試験に基づき評価した。これらの試験はいずれも日本人被験者を含んでいる。本臨床概要では、2 型糖尿病患者を対象にセマグルチドの血糖コントロールを検討した、日本人 2 型糖尿病患者が参加した 5 つの第 3a 相試験の有効性データを示す。

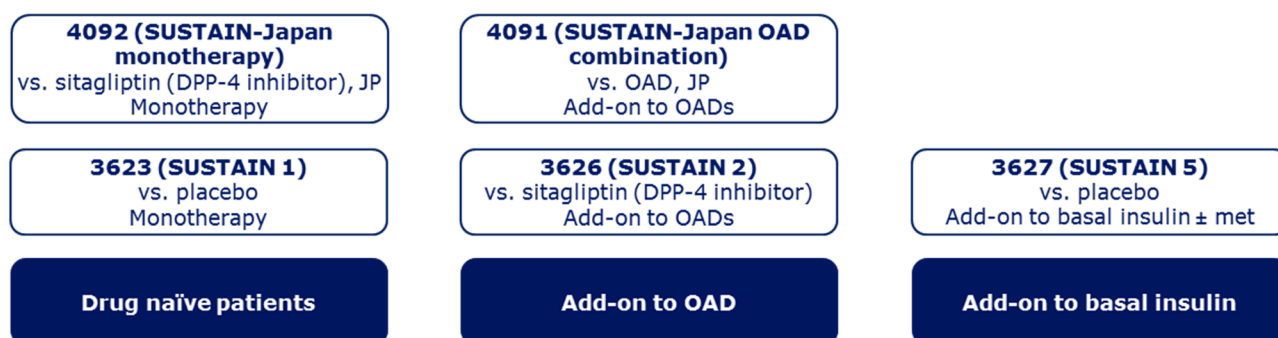
「国際共同治験に関する基本的考え方について」（以下、国際共同治験ガイドライン）³⁴及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との合意に基づき、2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）は、日本人被験者を含む国際共同治験として実施された（詳細は [Module 2.5.1.1](#) 参照）。国際共同治験ガイドラインに従って、日本人集団と全集団における有効性及び安全性の結果の一貫性を評価した（詳細は [2.7.3.1.6](#) を参照）。その評価結果を本臨床概要に提示する。

日本人被験者を含む第 3a 相試験では、幅広い 2 型糖尿病患者集団においてセマグルチドの有効性及び安全性を評価した。これらの試験では、単独療法及び糖尿病治療薬との併用療法〔主に以下の 1 剤との併用療法：スルホニルウレア薬（SU）、グリニド、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）、チアゾリジン薬（TZD）、メトホルミン又はインスリン〕を評価した。「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」³⁵（以下、経口糖尿病薬ガイドライン）及び PMDA の助言に基づき、日本人被験者における経口糖尿病薬又はインスリンとの併用下でのセマグルチドの長期安全性及び有効性を検討した（詳細は [2.7.3.1.7](#) 参照）。その評価結果についても本臨床概要に提示する。第 3a 相試験ではセマグルチドを、プラセボ又は第 3a 相プログラム開始時に最も一般的に使用されていた糖尿病薬と比較し

た ([図 2.7.3.1-3](#))。すべての第 3a 相試験において、セマグルチドの 2 用量 (0.5 mg 及び 1.0 mg) が検討された。

日本人 2 型糖尿病患者が参加した 3 つの第 3a 相試験の主要目的は、血糖コントロールに対するセマグルチドの効果を評価することであった〔国際共同検証的試験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)〕。本臨床概要では、これら 3 試験をグローバル試験と記載する。日本人 2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチドの安全性を評価した残りの 2 つの第 3a 相試験〔国内安全性試験 (4092 及び 4091 試験)〕を国内試験と記載する。国内試験の主要目的は安全性評価であったものの、検証的試験と同様なデザインで計画され、実施された。

本臨床概要では最初にグローバル試験、続いて国内試験の順で記載する。グローバル試験内の記載順序は、試験対象集団の糖尿病の進行度 (併用薬の内容及び選択された対照薬に基づいて決定) に基づいている。例えば、3623 試験 (プラセボ対照、単独療法) は、3627 試験 (プラセボ対照、インスリン及びメトホルミンとの併用) より先に記載する。国内試験 2 試験についても同様の方法で、最初に 4092 試験、続いて 4091 試験の順で記載する。個々の第 3a 相試験における対照薬及び併用薬の概観を [図 2.7.3.1-3](#) に示す。



Notes: Trial 3626 primarily included subjects (94%) receiving metformin as only background treatment. Trial 4091 included subjects treated with diet/exercise therapy (28.5%) or OAD monotherapy (71.5%; either of SU, glinide, α -GI or TZD).

図 2.7.3.1-3 第 3a 相試験における対照薬及び併用薬

日本の臨床データパッケージには、安全性評価の目的で非日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 3744 試験 (CVOT) を評価資料として含めた。本試験では、3000 例以上の心血管イベントリスクが高い非日本人 2 型糖尿病患者において、心血管系に対する長期 (104 週間) 安全性及び有効性を評価した。本臨床概要では、参考として、本試験から得られた血糖コントロール及び体重減少の持続性について [2.7.3.5](#) に、重度及び末期腎障害を有する被験者における血糖コントロールについて [2.7.3.3.2.5.3](#) に示す。本試験の安全性の結果は、Module 2.7.4 に示す。3744 試験の試験デザイン及び試験方法については [2.7.3.1.8](#) に示す。

この他、参考資料 ([図 2.7.3.1-2](#)) の試験デザイン、試験方法、有効性及び安全性の結果は、Module

2.7.6 の個々の試験概要及び Module 5 の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.3 第 3a 相試験の目的及びエンドポイント

第 3a 相試験で検討されたエンドポイントの概観を表 2.7.3.1-1 に示す。グローバル試験のプライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから投与終了時までの変化量であり、検証的セカンダリーエンドポイントは体重のベースラインから投与終了時までの変化量であった。補足的セカンダリーエンドポイントには、米国糖尿病学会（ADA）の HbA1c の目標値 7%未満（JDS の「合併症予防のための目標」でもある）を達成した被験者の割合及び米国臨床内分泌学会（AACE）の HbA1c の目標値 6.5%以下を達成した被験者の割合、ならびに投与終了時に 5%以上又は 10%以上の体重減少がみられた被験者の割合が含まれた。他の補足的セカンダリーエンドポイントには、その他の血糖コントロール関連パラメータ（ β 細胞機能及びインスリン抵抗性の指標である HOMA を含む）のベースラインから投与終了時までの変化量に加え、体重関連パラメータ、血中脂質、血圧、C-反応性タンパク（CRP）及び患者報告アウトカム（PRO）が含まれた。C-ペプチド及びグルカゴンを含むインスリン分泌に関連するエンドポイントは、外因性インスリンによる交絡を避けるために、インスリンを併用する 3627 試験には含めなかった。PRO に関連したエンドポイント〔糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）及び SF-36 に基づく治療満足度及び健康状態〕は、3623 試験では検討しなかった。

国内試験の主要目的は、ガイドラインに従った日本人被験者におけるセマグルチドの安全性評価であり、有効性評価は副次的目的とした。副次的目的において上述のグローバル試験と同様の有効性エンドポイントを検討したが、4092 試験ではより少ない有効性エンドポイントが設定された。国内試験では PRO の検討は行わなかった。

表 2.7.3.1-1 第 3a 相試験における有効性エンドポイント

| Endpoint ^a | Global trials | | | Local trials | |
|---|----------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 3623 | 3626 | 3627 ^d | 4092 ^c | 4091 ^c |
| Glycaemic control | | | | | |
| HbA _{1c} | x ^b | x ^b | x ^b | x | x |
| HbA _{1c} targets | x | x | x | x | x |
| FPG | x | x | x | x | x |
| 7-point self-measured plasma glucose | x | x | x | x | x |
| Fasting insulin | x | x | | | x |
| Fasting C-peptide | x | x | | | x |
| Fasting proinsulin | x | x | | | x |
| Proinsulin/insulin ratio | x | x | | | x |
| Fasting glucagon | x | x | | | x |
| HOMA-B | x | x | | | x |
| HOMA-IR | x | x | | | x |
| Body weight-related parameters | | | | | |
| Body weight | x ^e | x ^e | x ^e | x | x |
| Weight loss responses | x | x | x | x | x |
| BMI | x | x | x | x | x |
| Waist circumference | x | x | x | x | x |
| Cardiovascular risk-related parameters | | | | | |
| Fasting blood lipids | x | x | x | x | x |
| Blood pressure | x | x | x | x | x |
| CRP | | x | x | x | x |
| Patient-reported outcomes | | | | | |
| DTSQ | | x | x | | |
| SF-36 | | x | x | | |

Notes: ^aAll endpoints but the HbA_{1c} treatment targets and the weight loss responses are change from baseline to end-of-treatment. ^bprimary endpoint. ^cprimary endpoint is safety related (number of treatment emergent adverse events). ^dincluding an endpoint on change from baseline in insulin dose. ^esecondary confirmatory endpoint.

Abbreviations: FPG: fasting plasma glucose; HOMA-B: homeostatic model assessment-β-cell function; HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance; BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; PROs: patient reported outcome; DTSQ: diabetes treatment satisfaction questionnaire; SF-36: short form (36) health survey.

2.7.3.1.4 第 3a 相試験のデザイン

第 3a 相試験の試験デザインの主な特徴を[表 2.7.3.1-2](#)に示し、以下にその特徴について簡潔に述べる。

表 2.7.3.1-2 第 3a 相試験のデザインの主な特徴

| 試験 ID 対照薬 (併用療法) (略称) | 主要目的 プライマリーエンドポイント | 1) 試験対象集団 2) 糖尿病治療歴 | 1) 被験薬：維持用量 (N ^a) 2) 対照薬：維持用量 (N ^a) 3) 割り付け比／盲検化 | 投与期間 ^b |
|---|---|---|--|-------------------|
| グローバル試験 | | | | |
| 3623 vs プラセボ (単独療法) (SUSTAIN 1) | 主要目的：糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とし、投与後 30 週の血糖コントロールについて、セマグルチド (2 用量、週 1 回投与) のプラセボに対する優越性を検証する。 プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量 | 1) 多国籍：スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬による治療を受けていない、HbA1c 7.0%以上 10.0%以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 | 1) セマグルチド：0.5 mg (128 例)、1.0 mg (130 例) 2) プラセボ：0.5 mg 及び 1.0 mg (129 例) 3) 2:2:1:1 ^b ／二重盲検 | 30 週間 |
| 3626 vs シタグリブチン (経口糖尿病薬との併用療法) (SUSTAIN 2) | 主要目的：投与後 56 週の血糖コントロールに対するセマグルチド (2 用量、週 1 回投与) の効果を、シタグリブチン (100 mg、1 日 1 回投与) と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量 | 1) 多国籍：HbA1c 7.0%以上 10.5%以下、eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) メトホルミン又は TZD の単独療法、もしくはその併用療法による安定した治療 | 1) セマグルチド：0.5 mg (409 例)、1.0 mg (409 例) 2) シタグリブチン ^c 100 mg + セマグルチドプラセボ 0.5 mg (203 例)、シタグリブチン 100 mg + セマグルチドプラセボ 1.0 mg (204 例) 3) 2:2:1:1／二重盲検／ダブルダミー | 56 週間 |
| 3627 vs プラセボ (インスリンとの併用療法) (SUSTAIN 5) | 主要目的：Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、血糖コントロールにおけるセマグルチド (2 用量：0.5 mg 及び 1.0 mg、週 1 回投与) のプラセボに対する優越性を検証する。 プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量 | 1) 多国籍：HbA1c 7.0% 以上 10.0% 以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 型糖尿病患者 2) Basal インスリン単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンとの併用療法による安定した治療 | 1) セマグルチド：0.5 mg (132 例)、1.0 mg (131 例) 2) プラセボ ^c ：0.5 mg 及び 1.0 mg (133 例) 3) 2:2:1:1／二重盲検 | 30 週間 |

| 試験 ID 対照薬 (併用療法) (略称) | 主要目的 プライマリーエンドポイント | 1) 試験対象集団 2) 糖尿病治療歴 | 1) 被験薬：維持用量 (N ^a) 2) 対照薬：維持用量 (N ^a) 3) 割り付け比／盲検化 | 投与期間 ^b |
|---|--|---|--|-------------------|
| 国内試験 | | | | |
| 4092 vs シタグリプチン (単独療法) (SUSTAIN-Japan monotherapy) | 主要目的：日本人2型糖尿病患者を対象として、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の週1回投与 (単独療法) 及びシタグリプチン (100 mg) の1日1回投与 (単独療法) の30週間の安全性を比較検討する。 プライマリーエンドポイント：30週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数 | 1) 日本：HbA1c 6.5%以上 9.5%以下又はHbA1c 7.0%以上 10.5%以下、eGFRが60 mL/min/1.73 m ² 以上の2型糖尿病患者 2) 経口糖尿病薬単剤 (国内で承認されている最高用量の半分以下) による安定した治療 (HbA1c 6.5%以上 9.5%以下)、もしくは安定した食事・運動療法 (HbA1c 7.0%以上 10.5%以下) | 1) シタグリプチン：0.5 mg (103例)、1.0 mg (102例) 2) シタグリプチン：100 mg (103例) 3) 1:1:1／非盲検 | 30週間 |
| 4091 vs 経口糖尿病薬 (経口糖尿病薬との併用療法) (SUSTAIN-Japan OAD combination) | 主要目的：食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか) による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者を対象とし、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg、週1回投与) の単独療法及び経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか) との併用療法の56週間の安全性を、経口糖尿病薬療法と比較検討する。 プライマリーエンドポイント：56週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数 | 1) 日本：HbA1c 7.0%以上 10.5%以下、eGFRが30 mL/min/1.73 m ² 以上の2型糖尿病患者 2) 安定した食事療法及び運動療法、もしくは経口糖尿病薬 (SU、グリニド、 α -GI、TZD のいずれか) による単独療法 (日本での承認用法用量に基づく) | 1) セマグルチド：0.5 mg (239例)、1.0 mg (241例) 2) 追加の経口糖尿病薬：(120例) 3) 2:2:1／非盲検 | 56週間 |

Note: Placebo controlled trials: volumes equivalent to the applied semaglutide doses were used for the placebo treatment groups. ^aN is the FAS (Section [2.7.3.1.5.1](#)) ^bDue to escalation of semaglutide, the maintenance dose was reached after 4 weeks for 0.5 mg, and after 8 weeks for 1.0 mg (Section [2.7.3.1.4.3](#)). Escalation treatment and maintenance dose treatment are both included in the duration of treatment; ^cComparator pooled in analyses to support an equal distribution across treatment groups;
Abbreviations: α -GI: α -glucosidase inhibitor; eGFR: estimated glomerular filtration rate; N: number of subjects randomised; SU: sulfonylurea; TZD: thiazolidinedione

2.7.3.1.4.1 試験対象集団の選択

2.7.3.1.4.1.1 適格性基準

第 3a 相試験はすべて、2 型糖尿病患者を対象として実施された。グローバル試験にはヨーロッパ、アジア（日本を含む）、アフリカ、北米及び南米を含む多くの異なる地域の 2 型糖尿病患者を含めた。日本人及び非日本人 2 型糖尿病患者において大きな民族差はないと判断したことから（2 型糖尿病患者の民族差の検討は Module 2.5.1.4 を参照のこと）、日本人 2 型糖尿病患者もグローバル試験に参加した。本プログラムには、薬物治療歴のない被験者、経口糖尿病薬による治療で十分な血糖コントロールが得られない被験者及び Basal インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られない被験者を含めた（[図 2.7.3.1-3](#)）。前治療で使用している糖尿病治療薬に関わる適格性基準を除き、適格性基準の大部分はグローバル試験及び国内試験を通して同様であった。適格性基準は、試験間の一貫性を確保しつつ、目的とする治療対象集団を代表する被験者を組み入れるように選択された。

第 3a 相試験には 20 歳未満（海外では 18 歳未満）の被験者は組み入れられなかった。一方、65 歳以上の被験者は、高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って組み入れられた³⁶。

第 3a 相試験における選択基準及び除外基準の概観を[表 2.7.3.1-3](#)及び[表 2.7.3.1-4](#)に示す。

表 2.7.3.1-3 第 3a 相試験における選択基準

| 選択基準 (簡略版) | Trial | | | | |
|---|-------|------|------|----------------|------|
| | 3623 | 3626 | 3627 | 4092 | 4091 |
| HbA _{1c} 7.0%以上、10.0%以下 | x | | x | | |
| HbA _{1c} 7.0%以上、10.5%以下 | | x | | x ^a | x |
| HbA _{1c} 6.5%以上、9.5%以下 | | | | x ^a | |
| スクリーニングの 30 日以上前から食事・運動療法を受けている 2 型糖尿病患者 | x | | | | |
| スクリーニングの 90 日以上前からメトホルミン又は TZD の単独療法あるいはその併用による安定した治療を受けている 2 型糖尿病患者 | | x | | | |
| スクリーニングの 90 日以上前から Basal インスリンの単独療法あるいは Basal インスリンとメトホルミンの併用療法による安定した治療を受けている 2 型糖尿病患者 | | | x | | |
| スクリーニングの 30 日以上前から食事・運動療法単独又は食事・運動療法に加えて経口糖尿病薬単剤による安定した治療を受けている日本人 2 型糖尿病患者 | | | | x | |
| スクリーニングの 30 日以上前から安定した食事・運動療法単独を受けている又はスクリーニングの 60 日以上前から食事・運動療法に加えて経口糖尿病薬単剤 (SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか) による安定した治療を受けている日本人 2 型糖尿病患者 | | | | | x |
| 治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている被験者 | x | x | x | x | x |
| 性別不問、年齢 18 歳以上 (日本のみ: 20 歳以上) (同意取得時点) | x | x | x | x | x |

Note: ^aHbA_{1c} in the interval 7.0–10.5% (both inclusive) for subjects treated only with diet and exercise therapy at screening; HbA_{1c} in the interval 6.5–9.5% (both inclusive) for subjects treated with OAD monotherapy in combination with diet and exercise at screening. For subjects treated with OAD monotherapy, their pre-trial OAD was washed out before the randomisation.

表 2.7.3.1-4 第 3a 相試験における除外基準

| 除外基準 (簡略版) | Trial | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 3623 | 3626 | 3627 | 4092 | 4091 |
| 治験薬あるいは関連製剤に対して過敏症を有する又はその疑いのある被験者 | x | x | x | x | x |
| 過去に本治験に参加したことがある被験者 | x | x | x | x | x |
| 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性被験者、又は妊娠可能で治験期間中に適切な避妊法を受け入れられない女性被験者 | x | x | x | x | x |
| スクリーニング前 90 日以内に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者 | x | x | x | x | x |
| 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があるとして判断された疾患を有する被験者 (治験責任医師の判断による) | x | x | x | x | x |
| スクリーニング前 90 日以内に、週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬の投与を受けた被験者 | | | | x | x |
| スクリーニング前 90 日以内に、何らかの血糖降下薬 (ただし、選択基準で認められた血糖降下薬を除く) の投与を受けた被験者 | x | x | x | x ¹ | x ¹ |
| スクリーニング前 6 ヶ月以内に、重大な低血糖を 3 回以上、及び/又は無自覚性低血糖を発現した被験者 | | | x | | |
| 慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する被験者 | x | x | x | x | x |
| スクリーニング時のカルシトニン濃度が 50 ng/L (pg/mL) 以上である被験者 | x | x | x | x | x |
| 本人又は家族が、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴を有する被験者 | x | x | x | x | x |
| 腎機能障害 | x ^a | x ^b | x ^a | x ^b | x ^a |
| 無作為割り付け前 90 日以内に、急性冠動脈疾患又は脳血管疾患を発現した被験者 | x | x | x | x | x |
| 心不全 [ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類クラス IV] を有する被験者 | x | x | x | x | x |
| 緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者 (治験責任医師の判断による) | x | x | x | x | x |
| 過去 5 年以内に悪性腫瘍の診断を受けた被験者 | x | x | x | x | x |
| 精神状態、治験参加への積極性又は言語の問題により、治験手順の十分な理解及び遵守に支障がある被験者 | x | x | x | x | x |

Note: ¹ 4092 及び 4091 試験ではスクリーニング前 60 日以内とした。

^aeGFR <30 mL/min/1.73 m². ^beGFR <60 mL/min/1.73 m²

2.7.3.1.4.1.2 レスキュー治療の基準

すべての第 3a 相試験では、容認できない高血糖を示した被験者に対して、米国糖尿病学会 (ADA) / 欧州糖尿病学会 (EASD) のガイドライン³⁷に従って、治験責任医師の判断において治療の強化 (レスキュー治療薬の投与) を行うこととしていた。

レスキュー治療薬は、以下の基準に従って無作為割り付けされた治療に追加して処方された。被験者は治験実施計画書に規定された来院を継続することとした。

- 無作為割り付けから 5 週目の最終日まで：空腹時血糖値が 270 mg/dL (15.0 mmol/L) 超
- 6 週目から 11 週目の最終日まで：空腹時血糖値が 240 mg/dL (13.3 mmol/L) 超
- 12 週目から試験終了時まで：空腹時血糖値が 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 超 [なお、3626 試験では空

腹時血糖値が 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 又は HbA1c が 8.0%超]

2.7.3.1.4.1.3 投与の中止

すべての第 3a 相試験において、治験薬及び 4091 試験で対照薬として使用された追加の経口糖尿病薬（これらの薬剤は治験実施計画書に従って非治験薬とした）は、被験者が希望した場合又は以下の基準のいずれかに当てはまる場合に投与が中止された。

- 治験薬に関連する安全性の懸念又は受け入れがたい非忍容性がみられた場合
- 選択／除外基準のいずれかに違反して試験に組み入れられた場合
- 妊娠又は妊娠を希望した場合

2.7.3.1.4.1.4 試験の中止

すべての第 3a 相試験で、被験者はいつでも自由意思により試験の中止を選択することができた。被験者には、無作為割り付けされた治療に対する不遵守、予定された来院に対する不遵守、欠測、有害事象による治験薬投与の中止（上記参照）、注射を受け入れない、合併症の進行及び臨床転帰に関わらず、試験を継続するように推奨した。また、被験者には、投与終了来院に準じた手順を実施するように推奨した。

心血管アウトカム及び他のエンドポイントの評価に関連する情報を試験終了時に提供することに同意した被験者については、試験を中止したとはみなさなかった。また、試験に関連するさらなる試験実施医療機関とのコンタクトを一切拒否し、それによって、心血管アウトカム及び他のエンドポイントの評価に関連する情報を試験終了時に報告することを拒否した被験者のみ、試験を中止したとみなした。

2.7.3.1.4.2 対照薬

セマグルチドは、グローバル試験のうち 2 試験でプラセボと比較した [1 試験は単独療法 (3623 試験)、1 試験は Basal インスリンとの併用療法 (3627 試験)]。3626 試験ではセマグルチドを、プログラムの計画時点で日本の臨床現場において第一選択薬として最もよく用いられていた DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンと比較した。国内試験 2 試験は、国内の標準的な糖尿病治療を行っている患者の安全性データを得るようデザインされた。その結果、食事・運動療法のみ又は食事・運動療法に経口糖尿病薬を加えた治療を前治療とし、対照薬はシタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬 1 剤とした。

2.7.3.1.4.3 投与量及び用量漸増法

すべての第 3a 相試験において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の 2 つの固定された維持用量が検討された。胃腸障害の副作用を軽減するため、セマグルチドの投与を受けるすべての被験者は規定され

た用量漸増法に従った。セマグルチドの開始用量は 0.25 mg とした。0.5 mg の維持用量へは、0.25 mg を 4 回（4 週間）投与した後に増量した。1.0 mg の維持用量へは、0.25 mg を 4 回（4 週間）、続いて 0.5 mg を 4 回（4 週間）投与した後に増量した。用量漸増法の根拠について [2.7.3.4.1](#) に示す。一般的な第 3a 相試験のデザインの概略図を [図 2.7.3.1-4](#) に示す。

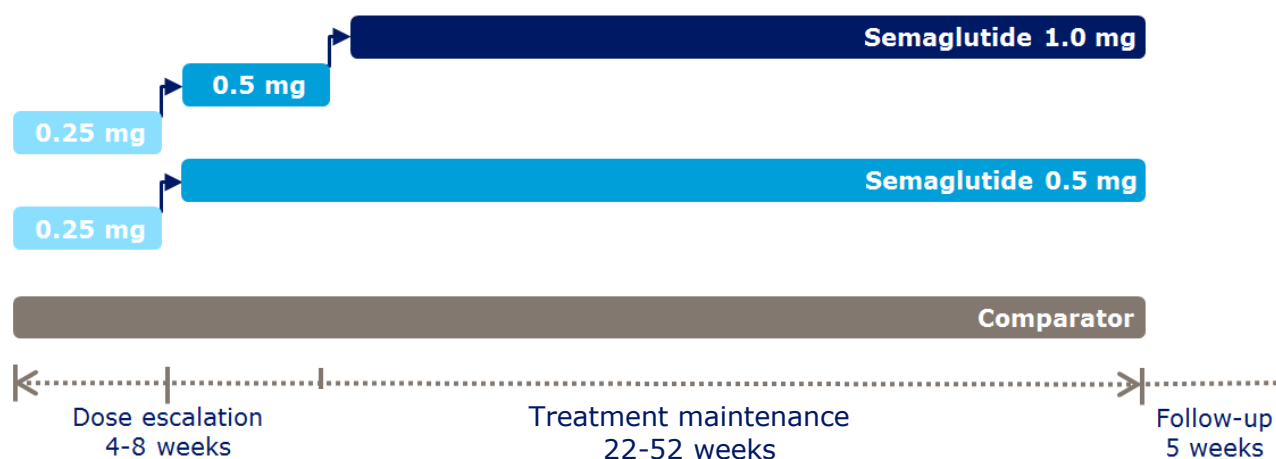


図 2.7.3.1-4 第 3a 相試験の一般的なデザイン

2.7.3.1.4.4 無作為割り付け及び盲検化

グローバル試験は、対照薬の性質に基づいて可能な範囲で盲検化された。プラセボ対照試験はいずれも同一注射容量内で二重盲検化された（3623 試験及び 3627 試験）。3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）では、ダブルダミー法により二重盲検化された。国内試験 2 試験では、いずれも安全性試験であること及び 4091 試験の対照薬が数種の経口糖尿病薬（追加の経口糖尿病薬）を含むため、非盲検デザインが用いられた。

すべての第 3a 相試験において、被験者はセマグルチド又は対照薬のいずれかに無作為割り付けされた。グローバルの二重盲検試験〔3623 試験（プラセボ対照、単独療法）、3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）及び 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）〕では、セマグルチド 2 用量に対応する 2 つの対照薬又はプラセボ投与群が設けられた。この 2 つの対照薬又はプラセボ投与群は、薬剤自体が同じであることから、解析において併合された。これらの試験では、投与群間で被験者数を等しくするために、セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg 及び 2 つの対照薬又はプラセボ投与群に 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けした。国内試験 2 試験では、規制上の要求事項を満たすように無作為割り付けが計画された。4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）では、被験者は各投与群に等しい割合（1:1:1）で無作為割り付けされたが、4091 試験（追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用）では、異なる割合（2:2:1）で無作為割り付けされた。これにより、日本のガイドライン³⁵に従い、経口糖尿病薬 1 剤との併用療法におけるセマグルチドの曝露を十分に確保できる

ようにした。

層別化

グローバル試験において、被験者は無作為割り付け時に以下のとおり層別された。

- 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）：被験者は、スクリーニング時の HbA1c（8.0%以下又は 8.0%超）及びメトホルミン使用（有り又は無し）によって層別された。

国内試験において、被験者は無作為割り付け時に以下のとおり層別された。

- 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）：被験者はスクリーニング時の前治療（食事・運動療法又は経口糖尿病薬による単独療法）によって層別された。
- 4091 試験（追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用）：被験者はスクリーニング時の前治療（食事・運動療法、SU、グリニド、 α -GI 又は TZD）によって層別された。

2.7.3.1.4.5 試験期間

グローバル試験 2 試験〔3623 試験（プラセボ対照、単独療法）及び 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）〕及び国内試験 1 試験〔4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）〕は投与期間を 30 週間とした。結果として、低用量の維持用量（0.5 mg）は 26 週間及び高用量の維持用量（1.0 mg）は 22 週間投与された。これは、血糖コントロールに対するセマグルチドの最大治療効果を示し、セマグルチドの安全性評価を行うのに適切な期間と考えられた。HbA1c の変化量に対する効果の持続性について裏付けるとともに、体重減少及び長期安全性の結論を支持するために、3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）及び 4091 試験（追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用）では投与期間を 56 週間とした。

2.7.3.1.4.6 投与方法及び医療機器

すべての第 3a 相試験において、市販用製剤として予定されるセマグルチド製剤（1.34 mg/mL）が用いられた。セマグルチドは、PDS290 ペン型注入器（1.5 mL カートリッジが予め装填された使い捨てプレフィルドペン型注入器）及びペンニードルを使用して皮下投与された（ペンニードルは、世界中で承認されており、ノボ ノルディスク社の複数の製品で使用されている）。

シタグリプチン以外の対照薬は、承認用法・用量に基づいて投与された。シタグリプチンの日本における用法・用量に基づくと、シタグリプチンは通常 50 mg から投与を開始し、血糖コントロールに対する効果が不十分な場合 100 mg へ増量することができる。海外の用法・用量では、シタグリプチンは 100 mg で投与開始するとされていること、及びセマグルチドのグローバル臨床データパッケージの完全性の観点から、3623 試験及び 4092 試験ではシタグリプチンの投与を 100 mg から開始した。これ

については試験開始前に PMDA の了解を得ている。

2.7.3.1.5 統計手法

以下の項において統計手法の概観を示す。解析対象集団の定義、被験者及びデータの選択、ならびに異なる観察期間の利用について記述する。プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントに関する事前に規定した解析、ならびに検証的エンドポイントにおける多重検定の手法について述べ、続いて検証的エンドポイントに対して行われた感度分析について述べる。さらに、有効性評価で行われたサブグループ解析及びその評価方法を示す。統計解析の詳細については、個々の試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.5.1 解析対象集団の定義

解析対象集団を ICH E9³⁸に従って事前に規定した。

グローバル試験及び国内試験において、最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕の両集団には、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれた。したがって、この 2 つの解析対象集団は同一の被験者集団を含むが、FAS の被験者は「無作為割り付けされたとおりの (as randomised)」の評価に、SAS の被験者は「治療されたとおりの (as treated)」の評価に寄与した。

2.7.3.1.5.2 解析における被験者及びデータの選択

解析に用いる被験者及びデータは以下の 2 段階で選択された。

1. 事前に規定された解析対象集団に基づき被験者を選択する。
2. 次に、第 1 段階で選択された被験者のデータから、事前に規定された観察期間（以下の定義を参照）に基づきデータを選択する。

2.7.3.1.5.2.1 観察期間の定義

第 3a 相試験全体を通して、各試験の解析計画書 (SAP) において 3 つの観察期間 (in-trial 期間、on-treatment 期間及びレスキュー治療を伴わない on-treatment 期間) が事前に規定された。

「In-trial 期間」は、無作為割り付けから試験終了時の事後調査来院（被験者が同意を撤回した、追跡不能となった、又は死亡した場合は除く）までの観察期間を示す。被験者は、治療へのアドヒアランス（例えば、早期の投与中止又レスキュー治療の開始）に関わらず、データに寄与した。

「On-treatment 期間」は、in-trial 期間の一部である。この観察期間は被験者が治験薬に曝露されると考えられる期間を示す。すなわち、治験薬の初回投与日から、エンドポイントごとに以下に定義された終了日までの期間を示す：

- 最終の予定測定が事後調査来院〔治験薬最終投与日の 5 週間後（7 日間の来院許容範囲を含め、最長で 42 日後）に実施〕である心電図、ならびに試験期間全体を通して報告された、判定されたイベント、有害事象及び低血糖については、事後調査期間を on-treatment 期間の中を含める。すなわち、以下のいずれかのうち最初の日をもって on-treatment 期間の終了とする：
 - 予定された事後調査来院日
 - 治験薬の最終投与日+事後調査期間
 - In-trial 期間の終了日
- 有効性エンドポイント、ならびに心電図、判定されたイベント、有害事象及び低血糖を除く安全性エンドポイントでは、on-treatment 期間は以下のいずれかのうち最初の日をもって終了とする。
 - 治験薬の最終投与日+7 日
 - In-trial 期間の終了日

「レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間」は、on-treatment 期間の一部である。この観察期間ではレスキュー治療開始後の期間を除外した。解析には on-treatment 期間の開始日から、以下のいずれかのうち最初の日まで（その日を含む）の観測値を含めた。

- On-treatment 期間の終了日
- レスキュー治療の開始日

2.7.3.1.5.3 有効性評価に用いる観察期間

グローバル試験 3 試験及び国内試験 2 試験において、レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間が有効性エンドポイントの評価のための主要観察期間であった。HbA1c 及び体重の感度分析を含め、有効性の補足的解析を in-trial 期間に基づいて行った。

本臨床概要において「投与終了時」という用語は、個々の試験の投与期間の終了時を指して用いているため、投与期間が 30 週間の試験と 56 週間の試験では異なることに留意する必要がある。

2.7.3.1.5.4 プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントにおける事前に規定された解析

2.7.3.1.5.4.1 主要 estimand 及び有効性エンドポイントの解析

グローバル試験におけるプライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから投与終了時（3623 試験及び 3627 試験では投与後 30 週、3626 試験では投与後 56 週）までの変化量であった。

治験実施計画書の最初の方針とあわせ、主要な有効性 estimand (*de jure* 効果) を個々のグローバル試験の解析計画書において事前規定した。主要 estimand を、無作為割り付けされたすべての被験者がレスキュー治療を開始することなく投与終了時まで治験薬の投与を継続したと仮定した場合の HbA1c の

ベースラインから投与終了時までの変化量のセマグルチドと対照薬の群間差と定義した。この主要 estimand では、試験で規定された条件と同様の条件下でセマグルチド及び対照薬の投与を開始し、継続した場合に、被験者が達成し得ると期待される血糖コントロールに関するベネフィットを評価する。有効性 estimand は、患者及び医師の双方に対して、セマグルチドの投与を開始し、継続した場合の効果に関する重要な情報を提供すると考えられる³⁹。

治験実施計画書で事前に定義された、HbA1c（グローバル試験のプライマリーエンドポイント）、体重（グローバル試験の検証的セカンダリーエンドポイント）及びその他の経時的に評価が行われる連続値のセカンダリーエンドポイントの主要な解析手法は、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）であった。MMRM では、治療、国（グローバル試験のみ）及び試験特有の層別因子を固定効果、ベースライン値を共変量として含め、すべてについて来院内で入れ子（nested）にした。同一被験者内の測定値に対し、無構造共分散行列を仮定した。解析は、レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間を用いて FAS に基づき行った。投与中止後又はレスキュー治療の開始後に収集されたデータは、代替又は追加の糖尿病治療薬による交絡を避けるために、欠測として取り扱った。解析では、これらの被験者及び投与終了来院のデータが欠測している被験者の応答データに missing at random（MAR）を仮定した。つまりこの方法は、主要 estimand に従い、被験者がレスキュー治療を開始することなく、治験薬の投与を継続したという仮定の下で、仮に測定が実施されたとすれば得られたであろう応答データを重要視している。解析結果については、セマグルチドと対照薬との差の推定値又は比の推定値を、対応する 95%信頼区間とともに提示する。

プラセボを対照とした二重盲検試験（3623 試験及び 3627 試験）及びシタグリプチンを対照としたダブルダミー試験（3626 試験）における有効性の解析では、投与されるプラセボの液量と HbA1c の変化量に対する効果には相関がないと仮定し、2つの対照群（プラセボ 0.5 mg 群及びプラセボ 1.0 mg 群）を併合すると事前に規定した。

国内試験における HbA1c の解析は、グローバル試験と同じ MMRM モデルを用いて行った。4091 試験では、HbA1c、体重及び空腹時血糖値の変化量に対する追加解析として、治療と層別因子（スクリーニング時の前治療）の交互作用を固定効果として追加した MMRM モデルを用いた解析を行った。

次に示すエンドポイントの解析では、データを正規分布に近似させるために対数変換した：インスリン、C-ペプチド、プロインスリン、プロインスリン/インスリン比、グルカゴン、HOMA-B、HOMA-IR、血中脂質及び CRP。このため、治療効果の推定値は群間の比として提示した。

投与終了時における HbA1c 目標値及び体重減少の達成に関する 2 値のエンドポイントについては、治療、国（グローバル試験のみ）、試験特有の層別因子を固定効果として含め、ベースラインの HbA1c（HbA1c 目標値のエンドポイントに対して）及びベースラインの体重（体重減少のエンドポイントに対して）を共変量として含めたロジスティック回帰モデルを用いて個別に解析した。複合エンドポイントでは両方を共変量として含めた。投与終了時の欠測データについては、対応するエンドポイント（連続値）に対して用いた MMRM に基づいて補完し、その後 2 値化した。HbA1c 目標値又は体重

減少の達成について、セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）の対照薬に対するオッズ比ならびに対応する 95%信頼区間を推定した。

2.7.3.1.5.5 検証的エンドポイントと多重性

第一種の過誤を厳格に制御するため（両側 5%）、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに対して、事前に規定した階層的な手順を用いて仮説の検証を行った。プラセボを対照薬としたグローバル試験では優越性の検証を行った。実薬を対照薬としたグローバル試験（3626 試験）では、HbA1c における非劣性の検証を先に行い、続いて優越性の検証を実施した。エンドポイント、セマグルチドの投与量（0.5 mg 又は 1.0 mg）、非劣性（HbA1c のみ）及び優越性における検定順序は事前規定された。各エンドポイント内で、セマグルチド 0.5 mg より先にセマグルチド 1.0 mg の検定が行われた。

事前に規定した階層的な手順において、前のすべての仮説が検証された場合、以下の規定に従って非劣性及び優越性が検証された。HbA1c の変化量について、セマグルチドと対照薬の群差の両側 95%信頼区間の上限が 0.3% [欧州医薬品庁（EMA）⁴⁰及び FDA⁴¹の糖尿病治療薬に関するガイダンスに沿った非劣性マージン] 未満であった場合に、非劣性と結論づけることとした。HbA1c 又は体重の変化量について、群差の 95%信頼区間の上限がそれぞれ 0%又は 0 kg 未満の場合に優越性と結論づけることとした。

2.7.3.1.5.6 感度分析及び欠測データの取り扱い

本項では、実施した感度分析及び統計解析における欠測データの取り扱いについて述べる。

2.7.3.1.5.6.1 第 3a 相試験

HbA1c（プライマリーエンドポイント）及び体重（検証的セカンダリーエンドポイント）の検証的解析から得られた結論の安定性を評価するため、さらに欠測データの影響、すなわち MMRM における MAR の仮定の妥当性を検討するため、治験実施計画書においていくつかの感度分析が事前に規定された。

欠測データは、例えば被験者が試験を中止した、来院しなかった、検査機関における分析が失敗したといった場合に発生する。さらに、特定の統計解析においては、その解析に用いる観察期間に属さないデータを欠測として取り扱うことがある。例えば、[2.7.3.1.5.2.1](#) で述べたように、レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間を用いる場合、レスキュー治療の開始後に収集されたデータを欠測として取り扱う。個々の治験総括報告書において、3 つの観察期間に対して HbA1c 及び体重の欠測データパターンを調べることにより、欠測データの潜在的影響を詳細に検討している（[2.7.3.2.1](#) 参照）。

In-trial MMRM 解析は、FAS 及び in-trial 期間に基づいて行った。この感度分析には、被験者が投与を

受けていたか否か、またレスキュー治療を受けたか否かに関わらず、無作為割り付け後に収集されたすべてのデータが含まれた。本解析は、試験の解析計画書で定義された主要 estimand (*de jure* 効果) について推定された結果を有用性 (*de facto*) の結果と比較するために含められた³⁹。解析モデルは主要解析と同じ MMRM であった。残りの感度分析は、主要解析と同じくレスキュー治療を伴わない on-treatment 期間に基づいた。

以下の感度分析を実施した。

- In-trial MMRM 解析
- 完了例の解析
- Last observation carried forward (LOCF) 法に基づく解析
- セマグルチドを含むすべての群において対照群の観測値に基づいて欠測値を補完する、対照群に基づく多重補完解析
- 以下の感度分析は、HbA1c における非劣性の検証に対してのみ行われた。
 - 治験実施計画書に適合した対象集団での解析
 - 上述の多重補完解析（ただし、セマグルチド群では、投与終了時の補完された値に非劣性マージンを加えた）⁴²

上述の感度分析において、治験実施計画書に適合した対象集団、完了例及び LOCF に基づく感度分析がどの程度セマグルチドにとって不利になるかを評価することは困難である。LOCF 法に基づく解析では、GLP-1 受容体作動薬で一般的にみられる胃腸障害の有害事象による早期の投与中止によりセマグルチドに不利になると考えられる。欠測データに対して LOCF 法によるアプローチを含めたのは、主として既承認の GLP-1 受容体作動薬の効果の情報（添付文書等）と同様な情報を提供するためであった。これらの感度分析から得られた結果と主要解析の結果に顕著な差がみられた場合、欠測データに関する問題についてさらなる評価が必要であることが示唆される。

対照群に基づく多重補完解析は、欠測データを有する被験者においてセマグルチドの効果を徐々に取り除くことにより、セマグルチドに不利になるように構成されている。対照群に基づく補完の前に、単調な欠測データパターンを得るために、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法を用いて間欠的な欠測値を投与群ごとに補完し、100 個の複製データセットを生成した。対照群に基づく補完は、すべての投与群の欠測データを、対照群を用いて補完することにより行われた。

ベースライン後の初回来院から補完を開始し、投与終了来院まで続けるステップワイズ法を用いた。各来院の欠測値の補完に用いたモデルには、国（グローバル試験のみ）及び試験特有の層別因子、ならびにベースライン値及び補完対象来院の前までに得られたベースライン後の値を含めた。補完後、100 個のデータセットそれぞれについて、投与終了時のデータを、治療、国（グローバル試験のみ）、試験特有の層別因子及びベースライン値を含めた共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。Rubin の方法⁴³を用いて解析結果を統合し、推測を行った。非劣性の感度分析では、セマグルチド群の投与終

了時の補完値に非劣性マージンを加えた。

2.7.3.1.5.7 サブグループにおける有効性評価

サブグループ解析の目的は、全体で認められたセマグルチドの効果がサブグループにおいても同様に認められるか、すなわち全体で認められたセマグルチドの効果が、2型糖尿病患者集団で幅広く適用されるかどうかを評価することである。

2.7.3.1.5.7.1 サブグループにおける血糖コントロールの評価

ベースラインにおける主要な人口統計学的特性及び関連する疾患特性に基づいた様々なサブグループ（[表 2.7.3.1-5](#)）において、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の血糖コントロール（HbA1c の変化量）に対する効果を評価した。サブグループでの血糖コントロールに関する有効性は、試験ごとに HbA1c のベースラインから投与終了時までの変化量に基づいて、以下について評価した：

- セマグルチド各用量と対照薬の群差（推定値）
- 投与群ごとのベースラインからの平均変化量（推定値）

本解析は、レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間を用いて FAS に基づいて行われた。

エンドポイントの解析は MMRM で行った。MMRM では、ベースライン値を共変量、治療及びサブグループを固定効果、さらに治療とサブグループとの交互作用を含め、すべてについて来院内で入れ子（nested）にした。本解析では、各サブグループ内の群差の推定値及び対応する 95%信頼区間ならびに HbA1c のベースラインからの変化量の平均の推定値を提示した。サブグループ間で違いがないことに関する検定（すなわち、サブグループ間で群間差に違いはないという帰無仮説に対する検定）を、各比較（セマグルチド各用量と対照薬）について行った。対照薬や併用薬によって HbA1c への影響は異なり、結果の解釈を複雑にする可能性があることから、試験の併合は行わなかった。1 試験での誤りの可能性のある所見（特にサブグループの例数が少ない場合）により全体の結論を誤るリスクを低減するため、全試験を通しての傾向に基づいて、包括的に結論を導いた。

腎機能障害のサブグループにおける血糖コントロールの評価に関して、セマグルチド開発プログラムの中で CVOT のみが重度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者を組み入れたことから、本臨床概要において CVOT の結果を参考に提示する。

サブグループ解析の結果を [2.7.3.3.2.5](#) に示す。また、ベースラインの HbA1c の血糖コントロールに対する影響については、[2.7.3.3.2.1.1](#) で評価する。

サブグループ解析に関連して、グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）の日本人被験者における HbA1c 変化量の検討については [2.7.3.1.6](#) を、3626 試験、3627 試験及び 4091 試験に基づく日本人被験者の併用薬（SU、グリニド、 α -GI、TZD、メトホルミン又はインスリン）ごとの HbA1c 変

化量の検討については [2.7.3.1.7](#) を参照のこと。

表 2.7.3.1-5 サブグループにおける血糖コントロールの評価

| Factors | Category | Subgroups |
|----------------------------|--|---|
| Demographic factors | Sex | Male Female |
| | Age (years) | < 65 65 – <75 ≥ 75 |
| Disease factors | Diabetes duration (years) at baseline | < 10 ≥ 10 |
| | BMI (kg/m ²) at baseline | < 25 25 – < 30 30 – < 35 ≥ 35 |
| | Body weight (kg) at baseline | For all phase 3a trials including local trials: < 70 70 – < 90 90 – < 110 ≥ 110 For local trial, further investigation is done with use of the following subgroups ^a ; < 55 55 – < 70 70 – < 90 90 – < 110 ≥ 110 |
| | Renal function at baseline (eGFR, based on MDRD) | Normal (≥ 90) Mild (60 – < 90) Moderate (30 – < 60) Severe (15 – < 30) End stage (< 15) |
| | | |

Notes: Subjects with severe and end stage renal impairment were combined to allow for statistical evaluation

Abbreviations: BMI: body mass index; MDRD: modification of diet in renal disease

a: For the local trials, a cut-off point of 55 kg was added with consideration of distribution of body weight in each trial in Japanese subjects. For the global trials, the cut-off point (55 kg) was not included.

2.7.3.1.6 日本人集団と全集団から得られた有効性の結果の一貫性に関する検討

[2.7.3.1.2](#) に示したとおり、国際共同治験ガイドライン³⁴に従って、全集団の結果を適切に日本人に外挿するために、日本人集団と全集団の有効性及び安全性の結果の一貫性についてグローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）ごとに検討した。本臨床概要では、以下のエンドポイントについて、主に日本人集団及び全集団におけるセマグルチドの各用量と対照薬の群差の推定値に基づいて

一貫性を検討した。

- プライマリーエンドポイント：HbA1c (%) のベースラインからの変化量
- 検証的セカンダリーエンドポイント：体重 (kg) のベースラインからの変化量

ベースラインにおける日本人被験者の体重がより軽かったことから、体重のベースラインからの変化量に関しては体重変化率 (%) についても検討した。さらに、日本人集団と全集団との間でベースライン特性及び被験者背景（ベースラインの内因性及び外因性民族的要因）の類似性についても検討した。

検討の結果を [2.7.3.3.2.6](#) に示す。日本人集団及び全集団における有害事象（胃腸障害の有害事象を含む）の一貫性についての検討結果は、Module 2.7.4 を参照のこと。

グローバル試験 3 試験における日本人集団と全集団の有効性及び安全性の結果の一貫性の評価についての詳細は、Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」を参照のこと。この報告書には、ベースライン特性及び被験者背景（ベースラインの内因性及び外因性民族的要因）の類似性の評価の詳細も含めている。

2.7.3.1.7 既承認の糖尿病治療薬との併用療法におけるセマグルチドの長期有効性の検討

経口糖尿病薬ガイドライン³⁵に基づき、セマグルチドと作用機序の異なる経口糖尿病薬（SU、グリニド、 α -GI、TZD 及びメトホルミン）との併用療法におけるセマグルチドの長期安全性及び有効性を、3626 試験及び 4091 試験に参加した日本人被験者において検討した。また、国内の実臨床において、セマグルチドと Basal インスリンの併用療法が想定されるため、3627 試験に参加した日本人被験者において、セマグルチドと Basal インスリンの併用療法の長期安全性及び有効性を検討する。本臨床概要において、併用療法の有効性の検討は、併用薬ごとに以下のベースラインからの変化量の平均（推定値）に基づいて行った。

- ベースラインからの HbA1c (%) の変化量
- ベースラインからの体重 (kg) の変化量

検討の結果を [2.7.3.3.2.7](#) に示す。併用療法の長期安全性（胃腸障害の有害事象及び低血糖を含む）の検討結果については、Module 2.7.4 を参照のこと。

併用療法におけるセマグルチドの有効性及び安全性の結果の詳細は、Module 5.3.5.4 の報告書「Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy」を参照のこと。

2.7.3.1.8 3744 試験のデザイン及び方法の概観

3744 試験 (CVOT) は、長期 (104 週間)、多施設、多国籍、無作為割り付け、二重盲検、並行群、

対照試験であり、心血管イベントリスクが高い非日本人 2 型糖尿病患者を対象として、標準治療にセマグルチドを追加した場合のセマグルチドの心血管系に対する安全性及び長期アウトカムをプラセボと比較検討するために実施された。本試験は、日本人における安全性評価を補足するために日本の臨床データパッケージに含められた。3744 試験は、セマグルチドのグローバル開発プログラム中で投与期間が最長〔2 年（104 週間）〕であり、重度及び末期腎障害を有する被験者を含む唯一の試験であるため、本試験の有効性の結果は、セマグルチドの効果の持続 ([2.7.3.5](#)) 及び腎機能障害を有する被験者での有効性 ([2.7.3.3.2.5.3](#)) についての議論において参考に提示する。

CVOT の主要目的は、成人 2 型糖尿病患者を対象として、プラセボと比較してセマグルチドの投与により許容できない心血管リスクの上昇がみられないことを確認することであった。具体的には、CVOT は FDA ガイドライン⁴⁴に規定された承認前の要求事項に従って、心血管リスクの 80%以上の上昇を否定するように計画された。副次的目的として、C-ペプチドとグルカゴンを除き他のグローバル試験と同じ有効性エンドポイント（HbA1c 及び体重を含む）を検討した。本試験において体重のベースラインから投与終了時までの変化量は、検証的セカンダリーエンドポイントであった。

CVOT の適格性基準は、試験対象集団が、心血管イベントリスクが高い集団の代表となるように選択された。組み入れられた被験者は、2 型糖尿病と診断され、50 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の臨床的所見がある、もしくは年齢 60 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の潜在的所見がある被験者であった。

CVOT では、標準治療下でセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）と同じ液量のプラセボを比較しており、被験者が試験期間全体を通じて適切な血糖コントロールを得られるように、追加の糖尿病治療薬の処方認められていた。本試験では、他の第 3a 相試験と同じ用量漸増法が用いられた。

CVOT では、被験者は各投与群に等しい割合（1:1:1:1）で無作為割り付けされた。これにより、セマグルチド併合群及びプラセボ併合群に基づく、事前規定された MACE エンドポイントに対してバランスのとれた比較が可能であった。

試験デザイン、方法及び対象集団の詳細については Module 2.7.6 を、有効性の結果の要約については、[2.7.3.2.1.6](#)を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、セマグルチドの有効性評価に用いた日本人 2 型糖尿病患者が参加した 5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験、4091 試験）及び非日本人被験者を対象とした CVOT（3744 試験）の概要を示す。個々の試験概要の最後に各治験総括報告書の参照先を示す。本概要では試験デザインの重要な特徴及び主な有効性評価について述べる。5 つの第 3a 相試験の有効性の結果に関する詳細な記述及び試験間の比較は [2.7.3.3.2](#) に、グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）の日本人被験者の結果については [2.7.3.3.2.6](#) に示す。また、安全性の結果については Module 2.7.4 で詳細に示す。5 つの試験のデザインの重要な特徴については [付録 2.7.3.6.1](#) を参照のこと。

解析データはいずれも MMRM を用いた統計解析により算出された平均の推定値で示す。投与終了時のセマグルチド投与群と対照群の間の差及び比の推定値を記述する際には両側 95%信頼区間を用いた。また、「有意」という用語は統計解析により、p 値が 0.05 未満で裏付けられた場合にのみ用いる。

2.7.3.2.1 第 3a 相試験

2.7.3.2.1.1 SUSTAIN 1 : 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

標題

糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とした、プラセボに対するセマグルチドの週 1 回投与の有効性及び安全性の検討

目的

主要目的は、糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とし、投与後 30 週の血糖コントロールについて、セマグルチド（2 用量、週 1 回投与）のプラセボに対する優越性を検証することであった。副次的目的は、投与後 30 週の体重減少の誘導及び維持、ならびに有効性、安全性及び忍容性に関するその他のパラメータに対するセマグルチドの効果を、プラセボと比較検討することであった。

試験デザイン及び投与計画

本試験は、スクリーニングの時点で 30 日以上食事・運動療法を受けている成人 2 型糖尿病患者を対象とした、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照、多国籍、多施設、4 群試験であった。本試験は 2 週間のスクリーニング期間、30 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。同じ用量内においてのみ二重盲検化された。計 388 例の被験者がセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、セマグルチド 0.5 mg プラセボ又はセマグルチド 1.0 mg プラセボを週 1 回 30 週間投与する群のいずれかに 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けされた（用量漸増の詳細については [2.7.3.1.4.3](#) 参照）。解析にあたり、2 つのプラセボ群は併合された（プラセボ併合群の散布図については [付録 2.7.3.6.2](#)、[図 2.7.3.6.2.8](#) 参照）。

試験の被験者

3623 試験の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を[表 2.7.3.2-1](#) 及び[表 2.7.3.2-2](#) に要約する。

表 2.7.3.2-1 被験者の内訳 (3623 試験)

| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Placebo | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|-------|
| Full analysis set (number of subjects) | 128 | 130 | 129 | 387 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 13.3 | 12.3 | 10.9 | 12.1 |
| Pregnancy (%) | 0.0 | 0.0 | 0.8 | 0.3 |
| Protocol violation (in- or exclusion criteria) (%) | 3.1 | 1.5 | 0.8 | 1.8 |
| Gastrointestinal adverse events (%) | 2.3 | 2.3 | 0.0 | 1.6 |
| Pancreatitis (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Other adverse events (%) | 3.9 | 3.1 | 2.3 | 3.1 |
| Other reasons (%) | 3.9 | 5.4 | 7.0 | 5.4 |
| Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation (%) | 7.0 | 5.4 | 7.8 | 6.7 |
| Withdrawing after treatment completion (%) | 0.8 | 0.0 | 1.6 | 0.8 |
| Completed trial (%) | 92.2 | 94.6 | 90.7 | 92.5 |
| Completed treatment (%) | 86.7 | 87.7 | 89.1 | 87.9 |
| Completed treatment without rescue medication (%) | 82.0 | 83.8 | 69.0 | 78.3 |
| Completed treatment with rescue medication (%) | 4.7 | 3.8 | 20.2 | 9.6 |

Notes: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation and include withdrawal by subject, lost to follow-up and missing follow-up information; completed trial includes subjects with a follow-up visit.

表 2.7.3.2-2 ベースラインの人口統計学的特性 (3623 試験)

| | Total |
|--|---------------------|
| Sex, men / women (%) | 54 / 46 |
| Age (years [min-max]) | 53.7 (18-88) |
| Race, White / Black or African American / Asian (%) | 64 / 8 / 21 |
| Ethnicity, Hispanic or Latino / not Hispanic or Latino (%) | 30 / 70 |
| HbA _{1c} (%) [min-max]) | 8.05 (6.40-10.30) |
| Diabetes duration (years [min-max]) | 4.18 (0.10-34.50) |
| Body weight (kg [min-max]) | 91.93 (39.80-185.3) |
| Body mass index (kg/m ² [min-max]) | 32.93 (16.35-71.80) |
| eGFR (modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m ² [min-max]) | 99.02 (31.00-218.0) |
| Normal renal function eGFR ≥90 (number of subjects [%]) | 247 (63.8) |
| Mild renal impairment eGFR 60–<90 (number of subjects [%]) | 121 (31.3) |
| Moderate renal impairment eGFR 30–<60 (number of subjects [%]) | 19 (4.9) |

Notes: Data are based on FAS. Data for age, HbA_{1c}, diabetes duration, body weight, body mass index and eGFR are presented as means.

Abbreviations: eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set.

1 例 (0.3%) の被験者で糖尿病に対する併用薬の使用が報告された。3623 試験は単独療法の試験であったが、併用薬の投与を受けている 1 例が誤って無作為割り付けされた ([表 2.7.3.3-3](#))。

有効性の結果

本試験では、投与後 30 週の血糖コントロールについて、セマグルチドのプラセボに対する優越性が検証され、主要目的を達成した。また、体重減少におけるセマグルチドのプラセボに対する優越性が検証された。3623 試験の主な有効性の結果を[表 2.7.3.2-3](#)に要約する。

表 2.7.3.2-3 投与後 30 週の有効性の結果 (3623 試験)

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=128) | Sema 1.0 mg (n=130) | PBO (n=129) | Sema 0.5 mg vs PBO | Sema 1.0 mg vs PBO |
|---|---|---------------------------|-------------------|---|---|
| | Estimated change from baseline at week 30 | | | Estimated treatment difference at week 30 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ^a , %-points | -1.45 | -1.55 | -0.02 | -1.43 [-1.71 ; -1.15]*, ^s | -1.53 [-1.81 ; -1.25]*, ^s |
| Body weight ^b , kg | -3.73 | -4.53 | -0.98 | -2.75 [-3.92 ; -1.58]*, ^s | -3.56 [-4.74 ; -2.38]*, ^s |
| FPG ^c , mmol/L (mg/dL) | -2.51 (-45.20) | -2.34 (-42.09) | -0.55 (-9.92) | -1.96 [-2.49 ; -1.43]* (-35.28 [-44.87 ; -25.70])* | -1.79 [-2.31 ; -1.26]* (-32.17 [-41.71 ; -22.64])* |
| 7-point self-measured plasma glucose mean, mmol/L (mg/dL) | -2.35 (-42.30) | -2.65 (-47.83) | -0.67 (-12.03) | -1.68 [-2.18 ; -1.18]* (-30.27 [-39.22 ; -21.32])* | -1.99 [-2.48 ; -1.50]* (-35.80 [-44.62 ; -26.97])* |
| 7-point self-measured plasma glucose increment, mmol/L (mg/dL) | -0.75 (-13.50) | -1.08 (-19.51) | -0.34 (-6.13) | -0.41 [-0.87 ; 0.05] (-7.37 [-15.65 ; 0.91]) | -0.74 [-1.19 ; -0.29]* (-13.38 [-21.52 ; -5.23])* |
| Diastolic BP ^c , mmHg | -0.50 | 0.18 | 0.40 | -0.89 [-2.81 ; 1.02] | -0.21 [-2.12 ; 1.69] |
| Systolic BP ^c , mmHg | -2.58 | -2.74 | -1.72 | -0.86 [-4.15 ; 2.43] | -1.03 [-4.29 ; 2.24] |
| | Proportion (%) of subjects achieving the target at week 30 | | | Estimated odds ratio at week 30 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ≤ 6.5% ^c , % | 59 | 60 | 13 | 15.99 [7.82 ; 32.68]* | 18.34 [8.96 ; 37.54]* |
| HbA _{1c} < 7.0% ^c , % | 74 | 72 | 25 | 16.92 [8.44 ; 33.89]* | 15.70 [8.00 ; 30.83]* |
| HbA _{1c} < 7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and without weight gain ^c , % | 66 | 65 | 19 | 12.69 [6.57 ; 24.52]* | 12.45 [6.46 ; 23.99]* |

Notes: Data are based on FAS. Data collected after subjects initiate rescue medication or prematurely discontinue treatment are treated as missing (see trial 3623 [M 5.3.5.1], EOT Tables 14.2.221 to 14.2.226 for overview of missing HbA_{1c} and body weight data for the 3 observation periods in-trial, on-treatment and on-treatment without rescue medication); ^aprimary endpoint; ^bconfirmatory secondary endpoint; ^ckey supportive secondary endpoint; ^ssuperiority was confirmed; *p < 0.05.

Abbreviations: BG: blood glucose; BP: blood pressure; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; FPG: fasting plasma glucose; n: number of subjects; PBO: placebo; Sema: semaglutide.

治験総括報告書は、3623 試験 (Module 5.3.5.1) を参照のこと。

2.7.3.2.1.2 SUSTAIN 2 : 3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用)

標題

メトホルミン又はチアゾリジン薬の単独療法あるいはその併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした、セマグルチドの週 1 回投与とシタグリプチンの 1 日 1 回投与による有効性及び安全性の検討

目的

主要目的は、投与後 56 週の血糖コントロールに対するセマグルチド（2 用量、週 1 回投与）の効果を、シタグリプチン（100 mg、1 日 1 回投与）と比較検討することであった。副次的目的は、投与後 56 週の体重減少の誘導及び維持、ならびに有効性、安全性及び忍容性に関するその他のパラメータに対するセマグルチドの効果を、シタグリプチンと比較検討することであった。

試験デザイン及び投与計画

本試験は、メトホルミン又は TZD の単独療法あるいはその併用療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群、多施設、多国籍、4 群試験であった。本試験は 2 週間のスクリーニング期間、56 週間の治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。同じ用量内においてのみ二重盲検化された。計 1231 例の被験者が、セマグルチド 0.5 mg+シタグリプチンプラセボ、セマグルチド 1.0 mg+シタグリプチンプラセボ、シタグリプチン+セマグルチドプラセボ 0.5 mg 又はシタグリプチン+セマグルチドプラセボ 1.0 mg を 56 週間投与する群のいずれかに 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けされた（用量漸増の詳細については [2.7.3.1.4.3](#) 参照）。被験者は、試験の全期間を通して前治療（1~2 剤の経口糖尿病薬）を継続することとされた。解析にあたり、シタグリプチン+セマグルチドプラセボの 2 群は併合された（プラセボ併合群の散布図については [付録 2.7.3.6.2](#)、[図 2.7.3.6.2.9](#) 参照）。

試験の被験者

3626 試験の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を [表 2.7.3.2-4](#) 及び [表 2.7.3.2-5](#) に要約する。

表 2.7.3.2-4 被験者の内訳 (3626 試験)

| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Sitagliptin | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------|-------|
| Full analysis set (number of subjects) | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 13.0 | 14.9 | 7.9 | 11.9 |
| Pregnancy (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Protocol violation (in- or exclusion criteria) (%) | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.1 |
| Gastrointestinal adverse events (%) | 4.6 | 7.6 | 0.2 | 4.2 |
| Pancreatitis (%) | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 0.5 |
| Other adverse events (%) | 2.9 | 2.2 | 2.0 | 2.4 |
| Other reasons (%) | 3.9 | 3.9 | 3.4 | 3.8 |
| Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation (%) | 5.6 | 5.1 | 5.6 | 5.4 |
| Withdrawing after treatment completion (%) | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 |
| Completed trial (%) | 94.4 | 94.6 | 94.4 | 94.5 |
| Completed treatment (%) | 87.0 | 85.1 | 92.1 | 88.1 |
| Completed treatment without rescue medication (%) | 81.7 | 82.9 | 72.5 | 79.0 |
| Completed treatment with rescue medication (%) | 5.4 | 2.2 | 19.7 | 9.1 |

Notes: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation and include withdrawal by subject, lost to follow-up, death, missing follow-up information and other; completed trial includes subjects with a follow-up visit.

表 2.7.3.2-5 ベースラインの人口統計学的特性 (3626 試験)

| | Total |
|--|---------------------|
| Sex, men / women (%) | 51 / 49 |
| Age (years [min-max]) | 55.1 (23-83) |
| Race, White / Black or African American / Asian (%) | 69 / 5 / 25 |
| Ethnicity, Hispanic or Latino / not Hispanic or Latino (%) | 17 / 83 |
| HbA _{1c} (% [min-max]) | 8.07 (5.90-11.40) |
| Diabetes duration (years [min-max]) | 6.58 (0.30-39.20) |
| Body weight (kg [min-max]) | 89.48 (43.60-167.0) |
| Body mass index (kg/m ² [min-max]) | 32.46 (19.00-56.44) |
| eGFR (modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m ² [min-max]) | 99.96 (53.00-317.0) |
| Normal renal function eGFR ≥90 (number of subjects [%]) | 803 (65.6) |
| Mild renal impairment eGFR 60–<90 (number of subjects [%]) | 418 (34.1) |
| Moderate renal impairment eGFR 30–<60 (number of subjects [%]) | 3 (0.2) |

Notes: Data are based on FAS. Data for age, HbA_{1c}, diabetes duration, body weight, body mass index and eGFR are presented as means.

Abbreviations: eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set.

併用薬について、94.2%の被験者がメトホルミンの単独療法であった。0.2%の被験者でメトホルミンとSUを併用していた。また、5.6%の被験者は糖尿病に対するその他の併用薬を使用していた（表2.7.3.3-3）。

有効性の結果

投与後56週の血糖コントロール及び体重減少について、セマグルチドのシタグリプチンに対する優越性が検証された。3626試験の主な有効性の結果を表2.7.3.2-6に要約する。

表 2.7.3.2-6 投与後56週の有効性の結果（3626試験）

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=409) | Sema 1.0 mg (n=409) | Sita (n=407) | Sema 0.5 mg vs Sita | Sema 1.0 mg vs Sita |
|---|---|---------------------------|-------------------|---|---|
| | Estimated change from baseline at week 56 | | | Estimated treatment difference at week 56 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ^a , %-points | -1.32 | -1.61 | -0.55 | -0.77 [-0.92 ; -0.62]* ^s | -1.06 [-1.21 ; -0.91]* ^s |
| Body weight ^b , kg | -4.28 | -6.13 | -1.93 | -2.35 [-3.06 ; -1.63]* ^s | -4.20 [-4.91 ; -3.49]* ^s |
| FPG ^c , mmol/L (mg/dL) | -2.07 (-37.38) | -2.59 (-46.72) | -1.10 (-19.85) | -0.97 [-1.26 ; -0.69]* (-17.53 [-22.62 ; -12.45]*) | -1.49 [-1.77 ; -1.21]* (-26.87 [-31.95 ; -21.79]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose mean, mmol/L (mg/dL) | -2.06 (-37.07) | -2.41 (-43.51) | -1.08 (-19.54) | -0.97 [-1.23 ; -0.72]* (-17.53 [-22.14 ; -12.92]*) | -1.33 [-1.59 ; -1.07]* (-23.97 [-28.58 ; -19.36]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose increment, mmol/L (mg/dL) | -0.80 (-14.48) | -1.00 (-18.09) | -0.62 (-11.22) | -0.18 [-0.39 ; 0.03] (-3.26 [-7.07 ; 0.54]) | -0.38 [-0.59 ; -0.17]* (-6.87 [-10.68 ; -3.06]*) |
| Diastolic BP ^c , mmHg | -2.01 | -1.91 | -1.11 | -0.90 [-2.10 ; 0.30] | -0.80 [-2.00 ; 0.40] |
| Systolic BP ^c , mmHg | -5.07 | -5.61 | -2.29 | -2.78 [-4.59 ; -0.97]* | -3.32 [-5.13 ; -1.52]* |
| | Proportion (%) of subjects achieving the target at week 56 | | | Estimated odds ratio at week 56 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ≤ 6.5% ^c , % | 53 | 66 | 20 | 4.39 [3.15 ; 6.12]* | 8.99 [6.36 ; 12.72]* |
| HbA _{1c} < 7.0% ^c , % | 69 | 78 | 36 | 4.16 [3.02 ; 5.74]* | 7.92 [5.59 ; 11.22]* |
| HbA _{1c} < 7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and without weight gain, % | 63 | 74 | 27 | 4.84 [3.51 ; 6.68]* | 9.52 [6.75 ; 13.43]* |

Notes: Data are based on FAS. Data collected after subjects initiate rescue medication or prematurely discontinue treatment are treated as missing (see trial 3626 [M 5.3.5.1], EOT Tables 14.2.234 to 14.2.239 for overview of missing HbA_{1c} and body weight data for the 3 observation periods in-trial, on-treatment and on-treatment without rescue medication); ^aprimary endpoint; ^bconfirmatory secondary endpoint; ^ckey supportive secondary endpoint; ^ssuperiority was confirmed; *p < 0.05.

Abbreviations: BG: blood glucose; BP: blood pressure; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

投与後 56 週の DTSQ の全項目について、すべての投与群で改善が認められた。治療満足度の総スコアはシタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高く、シタグリプチン群との群差の推定値はセマグルチド 0.5 mg 群で 0.83 (95%信頼区間：0.18;1.48)、セマグルチド 1.0 mg 群で 1.46 (95%信頼区間：0.81;2.11) であった [3626 試験 (Module 5.3.5.1)、EOT Table 14.2.221~14.2.222、EOT Figure 14.2.223~14.2.224]。なお、3626 試験のデザインはダブルダミーであったため、被験者は注射及び経口の両方の投与を受けており、PRO 評価において経口剤で好ましいとなり得る特性は相殺されていた。

治験総括報告書は、3626 試験 (Module 5.3.5.1) を参照のこと。

2.7.3.2.1.3 SUSTAIN 5 : 3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用)

標題

Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンの併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした、プラセボに対するセマグルチドの週 1 回投与の有効性及び安全性の検討

目的

主要目的は、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、血糖コントロールにおけるセマグルチド (2 用量、週 1 回投与) のプラセボに対する優越性を検証することであった。副次的目的は、体重減少の誘導及び維持、ならびに有効性、安全性、忍容性及び PRO に関するその他のパラメータに対するセマグルチドの効果を、プラセボと比較検討することであった。

試験デザイン及び投与計画

本試験は、2 型糖尿病患者を対象とした、多国籍、多施設、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照、4 群試験であった。本試験は 2 週間のスクリーニング期間、30 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。同じ用量内においてのみ二重盲検化された。計 397 例の被験者が、前治療 (Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンの併用療法) に加えてセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、セマグルチド 0.5 mg プラセボ又はセマグルチド 1.0 mg プラセボを週 1 回 30 週間投与する群のいずれかに 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けされた (用量漸増の詳細については [2.7.3.1.4.3](#) 参照)。解析にあたり、2 つのプラセボ群は併合された (プラセボ併合群の散布図については [付録 2.7.3.6.2](#)、[図 2.7.3.6.2.17](#) 参照)。

試験の被験者

3627 試験の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を [表 2.7.3.2-7](#) 及び [表 2.7.3.2-8](#) に要約する。

表 2.7.3.2-7 被験者の内訳 (3627 試験)

| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Placebo | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|-------|
| Full analysis set (number of subjects) | 132 | 131 | 133 | 396 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 10.6 | 12.2 | 9.8 | 10.9 |
| Pregnancy (%) | 0.8 | 0.0 | 0.0 | 0.3 |
| Protocol violation (in- or exclusion criteria) (%) | 0.8 | 0.0 | 1.5 | 0.8 |
| Gastrointestinal adverse events (%) | 1.5 | 3.8 | 0.0 | 1.8 |
| Pancreatitis (%) | 0.8 | 0.0 | 0.0 | 0.3 |
| Other adverse events (%) | 2.3 | 3.8 | 0.8 | 2.3 |
| Other reasons (%) | 4.5 | 4.6 | 7.5 | 5.6 |
| Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation (%) | 3.0 | 3.0 | 5.3 | 3.8 |
| Withdrawing after treatment completion (%) | 0.8 | 0.8 | 0.0 | 0.5 |
| Completed trial (%) | 96.2 | 96.2 | 94.7 | 95.7 |
| Completed treatment (%) | 89.4 | 87.8 | 90.2 | 89.1 |
| Completed treatment without rescue medication (%) | 87.1 | 87.0 | 75.9 | 83.3 |
| Completed treatment with rescue medication (%) | 2.3 | 0.8 | 14.3 | 5.8 |

Notes: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation and included withdrawal by subject, lost to follow-up and missing follow-up information; completed trial includes subjects with a follow-up visit.

表 2.7.3.2-8 ベースラインの人口統計学的特性 (3627 試験)

| | Total |
|--|---------------------|
| Sex, men / women (%) | 56 / 44 |
| Age (years [min-max]) | 58.8 (19-86) |
| Race, White / Black or African American / Asian (%) | 78 / 5 / 17 |
| Ethnicity, Hispanic or Latino / not Hispanic or Latino (%) | 12 / 88 |
| HbA _{1c} (%) [min-max]) | 8.37 (6.80-11.10) |
| Diabetes duration (years [min-max]) | 13.32 (0.44-39.58) |
| Body weight (kg [min-max]) | 91.70 (47.50-165.6) |
| Body mass index (kg/m ² [min-max]) | 32.18 (19.48-51.64) |
| eGFR (modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m ² [min-max]) | 91.30 (36.00-187.0) |
| Normal renal function eGFR ≥90 (number of subjects [%]) | 201 (50.8) |
| Mild renal impairment eGFR 60–<90 (number of subjects [%]) | 160 (40.4) |
| Moderate renal impairment eGFR 30–<60 (number of subjects [%]) | 35 (8.8) |

Notes: Data are based on FAS. Data for age, HbA_{1c}, diabetes duration, body weight, body mass index and eGFR are presented as means.

Abbreviations: eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set.

100%の被験者がインスリンの単独療法又はインスリンと経口糖尿病薬の併用療法を行っていた (表 2.7.3.3-3)。

有効性の結果

本試験では、血糖コントロールについて、セマグルチドのプラセボに対する優越性が検証され、主要目的を達成した。また、体重減少におけるセマグルチドのプラセボに対する優越性が検証された。3627 試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-9 に要約する。

表 2.7.3.2-9 投与後 30 週の有効性の結果 (3627 試験)

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=132) | Sema 1.0 mg (n=131) | PBO (n=133) | Sema 0.5 mg vs PBO | Sema 1.0 mg vs PBO |
|--|--|---------------------|----------------|--|--|
| | Estimated change from baseline at week 30 | | | Estimated treatment difference at week 30 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ^a , %-points | -1.45 | -1.85 | -0.09 | -1.35 [-1.61 ; -1.10]* ^s | -1.75 [-2.01 ; -1.50]* ^s |
| Body weight ^b , kg | -3.67 | -6.42 | -1.36 | -2.31 [-3.33 ; -1.29]* ^s | -5.06 [-6.08 ; -4.04]* ^s |
| FPG ^c , mmol/L (mg/dL) | -1.62 (-29.14) | -2.35 (-42.38) | -0.47 (-8.51) | -1.14 [-1.75 ; -0.54]* (-20.62 [-31.45 ; -9.80]*) | -1.88 [-2.48 ; -1.28]* (-33.87 [-44.69 ; -23.06]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose mean, mmol/L (mg/dL) | -2.52 (-45.42) | -3.04 (-54.81) | -0.76 (-13.77) | -1.76 [-2.32 ; -1.19]* (-31.65 [-41.81 ; -21.48]*) | -2.28 [-2.84 ; -1.72]* (-41.04 [-51.16 ; -30.91]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose increment, mmol/L (mg/dL) | -0.83 (-15.01) | -1.18 (-21.25) | -0.17 (-3.10) | -0.66 [-1.10 ; -0.23]* (-11.92 [-19.75 ; -4.08]*) | -1.01 [-1.44 ; -0.58]* (-18.16 [-25.93 ; -10.38]*) |
| Diastolic BP ^c , mmHg | -1.84 | -1.50 | -2.17 | 0.33 [-1.80 ; 2.45] | 0.66 [-1.47 ; 2.80] |
| Systolic BP ^c , mmHg | -4.29 | -7.27 | -0.99 | -3.31 [-6.92 ; 0.31] | -6.29 [-9.91 ; -2.66]* |
| | Proportion (%) of subjects achieving the target at week 30 | | | Estimated odds ratio at week 30 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ≤ 6.5% ^c , % | 41 | 61 | 5 | 15.61 [6.47 ; 37.64]* | 35.84 [14.72 ; 87.27]* |
| HbA _{1c} < 7.0% ^c , % | 61 | 79 | 11 | 14.68 [7.43 ; 29.02]* | 34.28 [16.59 ; 70.83]* |
| HbA _{1c} < 7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and without weight gain, % | 54 | 67 | 7 | 17.90 [8.26 ; 38.78]* | 29.93 [13.65 ; 65.61]* |

Notes: Data are based on FAS. Data collected after subjects initiate rescue medication or prematurely discontinue treatment are treated as missing (see trial 3627 [M 5.3.5.1], EOT Tables 14.2.214 to 14.2.219 for overview of missing HbA_{1c} and body weight data for the 3 observation periods in-trial, on-treatment and on-treatment without rescue medication); ^aprimary endpoint; ^bconfirmatory secondary endpoint; ^ckey supportive secondary endpoint; ^ssuperiority was confirmed; *p < 0.05.

Abbreviations: BG: blood glucose; BP: blood pressure; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; PBO: placebo; Sema: semaglutide.

投与後 30 週において、インスリン投与量はセマグルチド 0.5 mg 群及び 1.0 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に減少した〔3627 試験 (Module 5.3.5.1)、EOT Table 14.2.206〕。また、投与後 30 週の DTSQ 全項目について、すべての投与群で改善が認められた。治療満足度の総スコアはプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高く、プラセボ群との群差の推定値はセマグルチド 0.5 mg 群で 1.48 (95%信頼区間: 0.14; 2.82)、セマグルチド 1.0 mg 群で 2.22 (95%信頼区間: 0.87; 3.56) であった〔3627 試験 (Module 5.3.5.1)、EOT Table 14.2.188、EOT Figure 14.2.189～14.2.190〕。

治験総括報告書は、3627 試験 (Module 5.3.5.1) を参照のこと。

2.7.3.2.1.4 4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法)

標題

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、セマグルチドの週 1 回投与及びシタグリプチンの 1 日 1 回投与の単独療法における安全性及び有効性の比較検討

目的

主要目的は、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の週 1 回投与 (単独療法) 及びシタグリプチン (100 mg) の 1 日 1 回投与 (単独療法) の 30 週間の安全性を比較検討することであった。副次的目的は、投与後 30 週の血糖コントロール、体重減少の誘導及び維持、ならびに有効性に関するその他のパラメータに対するセマグルチドの効果を、シタグリプチンと比較検討することであった。

試験デザイン及び投与計画

本試験は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、無作為割り付け、非盲検、並行群、実薬対照、1 国 (日本)、多施設、3 群試験であった。本試験は、スクリーニング来院、8 週間の wash-out 期間 (選択基準の「経口糖尿病薬による単独療法を受けている」を満たす被験者に適用) 又は 2 週間のスクリーニング期間 (選択基準の「食事・運動療法のみを受けている」を満たす被験者に適用)、無作為割り付けされた治験薬の 30 週間の投与期間及び 5 週間の事後調査期間から構成された。計 308 例の被験者が、セマグルチド (0.5 mg 又は 1.0 mg) の週 1 回投与もしくはシタグリプチン (100 mg) 1 日 1 回投与のいずれかに、1:1:1 の割合で無作為割り付けされた (用量漸増の詳細については [2.7.3.1.4.3](#) 参照)。

試験の被験者

4092 試験の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を [表 2.7.3.2-10](#) 及び [表 2.7.3.2-11](#) に要約する。

表 2.7.3.2-10 被験者の内訳 (4092 試験)

| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Sitagliptin | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------|-------|
| Full analysis set (number of subjects) | 103 | 102 | 103 | 308 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 2.9 | 14.7 | 2.9 | 6.8 |
| Pregnancy (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Protocol violation (in- or exclusion criteria) (%) | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.3 |
| Gastrointestinal adverse events (%) | 1.0 | 9.8 | 0.0 | 3.6 |
| Pancreatitis (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Other adverse events (%) | 1.9 | 1.0 | 1.9 | 1.6 |
| Other reasons (%) | 0.0 | 2.9 | 1.0 | 1.3 |
| Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation (%) | 0.0 | 2.9 | 1.9 | 1.6 |
| Withdrawing after treatment completion (%) | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 0.3 |
| Completed trial (%) | 100 | 97.1 | 98.1 | 98.4 |
| Completed treatment (%) | 97.1 | 85.3 | 97.1 | 93.2 |
| Completed treatment without rescue medication (%) | 96.1 | 85.3 | 92.2 | 91.2 |
| Completed treatment with rescue medication (%) | 1.0 | 0.0 | 4.9 | 1.9 |

Notes: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation and included withdrawal by subject and missing follow-up information; completed trial includes subjects with a follow-up visit.

表 2.7.3.2-11 ベースラインの人口統計学的特性 (4092 試験)

| | Total |
|--|---------------------|
| Sex, men / women (%) | 76 / 24 |
| Age (years [min-max]) | 58.3 (22-83) |
| Race, White / Black or African American / Asian (%) | 0 / 0 / 100 |
| Ethnicity, Hispanic or Latino / not Hispanic or Latino (%) | 0 / 100 |
| HbA _{1c} (%) [min-max]) | 8.15 (6.70-11.20) |
| Diabetes duration (years [min-max]) | 7.97 (0.15-41.89) |
| Body weight (kg [min-max]) | 69.34 (39.10-129.4) |
| Body mass index (kg/m ² [min-max]) | 25.43 (17.15-42.89) |
| eGFR (modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m ² [min-max]) | 99.28 (60.00-178.0) |
| Normal renal function eGFR ≥90 (number of subjects [%]) | 202 (65.6) |
| Mild renal impairment eGFR 60–<90 (number of subjects [%]) | 106 (34.4) |

Notes: Data are based on FAS. Data for age, HbA_{1c}, diabetes duration, body weight, body mass index and eGFR are presented as means.

Abbreviation: eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set.

4092 試験は単独療法の試験であり、糖尿病に対する併用薬の投与を受けている被験者はいなかった ([表 2.7.3.3-3](#))。

有効性の結果

投与後 30 週の血糖コントロール及び体重減少について、シタグリプチンと比較してセマグルチドで有意に高い効果が認められた。4092 試験の有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイントの結果を[表 2.7.3.2-12](#)に要約する。

4092 試験のプライマリーエンドポイントは、安全性エンドポイント（30 週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数）であった。結果の詳細は、**Module 2.7.4** 参照。

表 2.7.3.2-12 有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの結果（4092 試験）

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=103) | Sema 1.0 mg (n=102) | Sita (n=103) | Sema 0.5 mg vs Sita | Sema 1.0 mg vs Sita |
|---|---|---------------------------|-------------------|---|---|
| | Estimated change from baseline at week 30 | | | Estimated treatment difference at week 30 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ^a , %-points | -1.87 | -2.18 | -0.74 | -1.13 [-1.32 ; -0.94]* | -1.44 [-1.63 ; -1.24]* |
| Body weight ^a , kg | -2.21 | -3.87 | 0.02 | -2.22 [-3.02 ; -1.42]* | -3.88 [-4.70 ; -3.07]* |
| FPG ^a , mmol/L (mg/dL) | -2.81 (-50.72) | -3.33 (-60.01) | -1.34 (-24.18) | -1.47 [-1.78 ; -1.16]* (-26.54 [-32.13 ; -20.96]*) | -1.99 [-2.30 ; -1.67]* (-35.83 [-41.53 ; -30.13]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose mean, mmol/L (mg/dL) | -3.60 (-64.86) | -4.18 (-75.34) | -1.94 (-34.97) | -1.66 [-2.09 ; -1.23]* (-29.89 [-37.58 ; -22.20]*) | -2.24 [-2.68 ; -1.80]* (-40.37 [-48.24 ; -32.50]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose increment, mmol/L (mg/dL) | -1.85 (-33.35) | -2.51 (-45.32) | -1.07 (-19.29) | -0.78 [-1.27 ; -0.29]* (-14.06 [-22.91 ; -5.20]*) | -1.44 [-1.95 ; -0.94]* (-26.03 [-35.14 ; -16.92]*) |
| Diastolic BP ^a , mmHg | -1.48 | -3.59 | -1.61 | 0.12 [-1.97 ; 2.21] | -1.99 [-4.13 ; 0.16] |
| Systolic BP ^a , mmHg | -5.32 | -8.78 | -2.77 | -2.54 [-5.64 ; 0.55] | -6.01 [-9.16 ; -2.85]* |
| | Proportion (%) of subjects achieving the target at week 30 | | | Estimated odds ratio at week 30 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ≤ 6.5% ^a , % | 71 | 87 | 16 | 18.70 [8.73 ; 40.04]* | 45.19 [19.36 ; 105.47]* |
| HbA _{1c} < 7.0% ^a , % | 84 | 95 | 35 | 16.53 [7.39 ; 36.99]* | 43.66 [15.67 ; 121.62]* |
| HbA _{1c} < 7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and without weight gain, % | 72 | 84 | 18 | 14.78 [7.15 ; 30.58]* | 28.43 [12.93 ; 62.54]* |

Notes: Data are based on FAS. Data collected after subjects initiate rescue medication or prematurely discontinue treatment are treated as missing (see trial 4092 [M 5.3.5.1], EOT Tables 14.2.232 to 14.2.234 and 14.2.67 to 14.2.69 for overview of missing HbA_{1c} and body weight data for the 3 observation periods in-trial, on-treatment and on-treatment without rescue medication); ^akey supportive secondary efficacy endpoint; *p < 0.05.

Abbreviations: BG: blood glucose; BP: blood pressure; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

治験総括報告書は、4092 試験（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.2.1.5 4091 試験（追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用）

標題

食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、セマグルチド（週 1 回投与）の単独療法及び経口糖尿病薬との併用療法の安全性及び有効性の検討

目的

主要目的は、食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -G 又は TZD のいずれか）による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、セマグルチド（週 1 回投与）の単独療法及び経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか）との併用療法の 56 週間の安全性を、経口糖尿病薬療法と比較検討することであった。副次的目的は、投与後 56 週の血糖コントロール、体重減少の誘導及び維持、ならびに有効性に関するその他のパラメータに対するセマグルチドの効果を、経口糖尿病薬療法と比較検討することであった。

試験デザイン及び投与計画

本試験は、食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、1 カ国（日本）、3 群試験であった。本試験は 2 週間のスクリーニング期間、56 週間の無作為割り付けされた被験薬又は追加の経口糖尿病薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。計 601 例の被験者が、セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）の週 1 回投与、もしくは追加の経口糖尿病薬単剤（DPP-4 阻害薬、SU、グリニド、ビグアナイド、 α -GI 又は TZD のいずれか）の投与のいずれかに、2:2:1 の割合で無作為割り付けされた。いずれの被験者も、試験中、前治療（食事・運動療法又は経口糖尿病薬単剤）を継続することとされた（用量漸増の詳細については [2.7.3.1.4.3](#) 参照）。

試験の被験者

4091 試験の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を [表 2.7.3.2-13](#) 及び [表 2.7.3.2-14](#) に要約する。

表 2.7.3.2-13 被験者の内訳 (4091 試験)

| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Additional OAD | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------|
| Full analysis set (number of subjects) | 239 | 241 | 120 | 600 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 6.3 | 14.1 | 5.8 | 9.3 |
| Pregnancy (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Protocol violation (in- or exclusion criteria) (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Gastrointestinal adverse events (%) | 2.9 | 7.5 | 0.0 | 4.2 |
| Pancreatitis (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Other adverse events (%) | 2.9 | 3.3 | 3.3 | 3.2 |
| Other reasons (%) | 0.4 | 3.3 | 2.5 | 2.0 |
| Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation (%) | 2.5 | 4.1 | 4.1 | 3.5 |
| Withdrawing after treatment completion (%) | 0.0 | 0.0 | 0.8 | 0.2 |
| Completed trial (%) | 97.5 | 95.9 | 95.0 | 96.3 |
| Completed treatment (%) | 93.7 | 85.9 | 94.2 | 90.7 |
| Completed treatment without rescue medication (%) | 93.7 | 85.9 | 88.3 | 89.5 |
| Completed treatment with rescue medication (%) | 0.0 | 0.0 | 5.8 | 1.2 |

Notes: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation and included withdrawal by subject, death and missing follow-up information; completed trial includes subjects with a follow-up visit.

Abbreviation: OAD: oral antidiabetic drug.

表 2.7.3.2-14 ベースラインの人口統計学的特性 (4091 試験)

| | Total |
|--|---------------------|
| Sex, men / women (%) | 71.5 / 28.5 |
| Age (years [min-max]) | 58.5 (26-83) |
| Race, White / Black or African American / Asian (%) | 0 / 0 / 100 |
| Ethnicity, Hispanic or Latino / not Hispanic or Latino (%) | 0 / 100 |
| HbA _{1c} (%) [min-max]) | 8.09 (6.70-13.10) |
| Diabetes duration (years [min-max]) | 8.85 (0.13-41.71) |
| Body weight (kg [min-max]) | 71.53 (39.50-142.0) |
| Body mass index (kg/m ² [min-max]) | 26.41 (16.31-53.47) |
| eGFR (modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m ² [min-max]) | 101.6 (44.00-210.0) |
| Normal renal function eGFR ≥90 (number of subjects [%]) | 412 (68.7) |
| Mild renal impairment eGFR 60–<90 (number of subjects [%]) | 176 (29.3) |
| Moderate renal impairment eGFR 30–<60 (number of subjects [%]) | 12 (2.0) |

Notes: Data are based on FAS. Data for age, HbA_{1c}, diabetes duration, body weight, body mass index and eGFR are presented as means.

Abbreviations: eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set.

併用療法の内訳（被験者の割合）は、食事・運動療法が 28.5%、SU が 28.3%、グリニドが 14.5%、 α -GI が 14.5%及び TZD が 14.2%であった〔表 2.7.3.3-3、及び 4091 試験（Module 5.3.5.1）、表 14.1.27〕。

有効性の結果

投与後 56 週の血糖コントロール及び体重減少について、追加の経口糖尿病薬と比較してセマグルチドで有意に高い効果が認められた。4091 試験の有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイントの結果を表 2.7.3.2-15 に要約する。

4091 試験のプライマリーエンドポイントは安全性エンドポイント（56 週間の治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数）であった。結果の詳細は、Module 2.7.4 参照。

表 2.7.3.2-15 有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの結果 (4091 試験)

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=239) | Sema 1.0 mg (n=241) | Additional OAD (n=120) | Sema 0.5 mg vs Additional OAD | Sema 1.0 mg vs Additional OAD |
|---|---|---------------------------|------------------------------|---|---|
| | Estimated change from baseline at week 56 | | | Estimated treatment difference at week 56 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ^a , %-points | -1.74 | -2.03 | -0.67 | -1.08 [-1.24 ; -0.91]* | -1.37 [-1.53 ; -1.20]* |
| Body weight ^a , kg | -1.43 | -3.18 | 0.41 | -1.84 [-2.67 ; -1.01]* | -3.59 [-4.43 ; -2.75]* |
| FPG ^a , mmol/L (mg/dL) | -2.35 (-42.30) | -2.72 (-49.02) | -0.69 (-12.39) | -1.66 [-1.94 ; -1.38]* (-29.91 [-35.02 ; -24.79]*) | -2.03 [-2.32 ; -1.75]* (-36.63 [-41.79 ; -31.46]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose mean, mmol/L (mg/dL) | -3.28 (-59.17) | -3.72 (-66.98) | -1.68 (-30.36) | -1.60 [-2.01 ; -1.19]* (-28.81 [-36.15 ; -21.47]*) | -2.03 [-2.44 ; -1.62]* (-36.63 [-44.00 ; -29.25]*) |
| 7-point self-measured plasma glucose increment, mmol/L (mg/dL) | -1.29 (-23.21) | -1.53 (-27.52) | -0.84 (-15.21) | -0.44 [-0.88 ; -0.01]* (-8.00 [-15.81 ; -0.19]*) | -0.68 [-1.12 ; -0.25]* (-12.32 [-20.17 ; -4.46]*) |
| Diastolic BP ^a , mmHg | -0.76 | -1.02 | -0.56 | -0.20 [-1.88 ; 1.48] | -0.46 [-2.16 ; 1.23] |
| Systolic BP ^a , mmHg | -1.95 | -3.70 | 0.17 | -2.12 [-4.81 ; 0.57] | -3.87 [-6.59 ; -1.15]* |
| | Proportion (%) of subjects achieving the target at week 56 | | | Estimated odds ratio at week 56 [95% CI] | |
| HbA _{1c} ≤ 6.5% ^a , % | 71 | 80 | 15 | 17.76 [9.64 ; 32.72]* | 35.76 [18.66 ; 68.50]* |
| HbA _{1c} < 7.0% ^a , % | 84 | 91 | 42 | 9.42 [5.39 ; 16.46]* | 23.06 [11.99 ; 44.36]* |
| HbA _{1c} < 7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and without weight gain, % | 62 | 74 | 20 | 7.63 [4.40 ; 13.25]* | 15.79 [8.84 ; 28.21]* |

Notes: Data are based on FAS. Data collected after subjects initiate rescue medication or prematurely discontinue treatment are treated as missing (see trial 4091 [M 5.3.5.1], EOT Tables 14.2.59 to 14.2.61 and 14.2.117 to 14.2.119 for overview of missing HbA_{1c} and body weight data for the 3 observation periods in-trial, on-treatment and on-treatment without rescue medication); ^akey supportive secondary efficacy endpoint; *p < 0.05.

Abbreviations: BG: blood glucose; BP: blood pressure; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; OAD: oral antidiabetic drug; Sema: semaglutide.

治験総括報告書は、4091 試験 (Module 5.3.5.1) を参照のこと。

2.7.3.2.1.6 SUSTAIN 6 : 3744 試験 (プラセボ対照、心血管アウトカム試験)

標題

2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチドの心血管系及びその他の長期アウトカムについて比較検討する、長期投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設試験

目的

主要目的は、2 型糖尿病患者を対象とし、プラセボと比較してセマグルチドの投与により許容できない心血管リスクの増加がみられないことを検証することであった。副次的目的は、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、標準治療にセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg（週 1 回投与）を追加したときの長期的な安全性及び有効性をプラセボと比較して評価することであった。

試験デザイン及び投与計画

本試験は、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象とした、長期投与、多施設、多国籍、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照試験であった。本試験は 2 週間のスクリーニング期間、無作為割り付け来院、104 週間の治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。計 3297 例の被験者が、セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、セマグルチド 0.5 mg プラセボ又はセマグルチド 1.0 mg プラセボを週 1 回投与する群のいずれかに 1:1:1 の割合で無作為割り付けされた（用量漸増の詳細については [2.7.3.1.4.3](#) 項参照）。プライマリーエンドポイントの解析にはセマグルチド併合群及びプラセボ併合群のデータが用いられたが、検証的セカンダリーエンドポイントの解析にはプラセボ併合群のデータがセマグルチド各用量群と比較された。

試験の被験者

3744 試験の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を [表 2.7.3.2-16](#) 及び [表 2.7.3.2-17](#) に要約する。

表 2.7.3.2-16 被験者の内訳 (3744 試験)

| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Placebo 0.5 mg | Placebo 1.0 mg | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Full analysis set (number of subjects) | 826 | 822 | 824 | 825 | 3297 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 19.9 | 22.6 | 18.3 | 19.3 | 20.0 |
| Gastrointestinal tolerability (%) | 5.7 | 9.4 | 1.2 | 1.0 | 4.3 |
| Withdrawal of informed consent (%) | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Adverse events other than related to gastrointestinal tolerability (%) | 6.2 | 5.0 | 4.6 | 6.7 | 5.6 |
| Introduction of disallowed medication | 0.4 | 0.4 | 1.0 | 1.0 | 0.7 |
| Suspicion of placebo (without disallowed medication) (%) | 0.4 | 0.4 | 1.8 | 1.2 | 0.9 |
| Randomised in error (%) | 1.5 | 1.6 | 1.9 | 0.7 | 1.4 |
| Resistance to injections (%) | 0.2 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 |
| Trial fatigue (%) | 0.6 | 0.6 | 1.8 | 1.3 | 1.1 |
| Other reasons (%) | 4.8 | 5.2 | 5.6 | 7.3 | 5.7 |
| Withdrawals (%) | 0.2 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Subjects lost to follow-up | 1.5 | 0.7 | 1.9 | 1.9 | 1.5 |
| Completed trial (%) | 98.3 | 98.7 | 97.6 | 97.6 | 98.0 |
| Completed treatment (%) | 80.1 | 77.3 | 81.7 | 80.7 | 80.0 |

Notes: Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation and included informed consent; completed trial includes subjects who died during the trial and subjects who attended visit 26.

表 2.7.3.2-17 ベースラインの人口統計学的特性 (3744 試験)

| | Total |
|--|----------------------|
| Sex, men / women (%) | 61 / 39 |
| Age (years [min-max]) | 64.6 (50-89) |
| Race, White / Black or African American / Asian (%) | 83 / 7 / 8 |
| Ethnicity, Hispanic or Latino / not Hispanic or Latino (%) | 15.5 / 84.5 |
| HbA _{1c} (%) [min-max]) | 8.70 (5.90-17.90) |
| Diabetes duration (years [min-max]) | 13.89 (0.03-53.92) |
| Body weight (kg [min-max]) | 92.09 (40.70-216.82) |
| Body mass index (kg/m ² [min-max]) | 32.80 (17.63-77.66) |
| eGFR (modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m ² [min-max]) | 76.13 (8.00-198.00) |
| Normal renal function eGFR ≥90 (number of subjects [%]) | 990 (30.0) |
| Mild renal impairment eGFR 60–<90 (number of subjects [%]) | 1368 (41.5) |
| Moderate renal impairment eGFR 30–<60 (number of subjects [%]) | 832 (25.2) |
| Severe renal impairment eGFR 15–<30 (number of subjects [%]) | 95 (2.9) |
| End stage renal impairment eGFR <15 (number of subjects [%]) | 12 (0.4) |

Notes: Data are based on FAS. Data for age, HbA_{1c}, diabetes duration, body weight, body mass index and eGFR are presented as means.

Abbreviations: eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set.

併用薬について、58.0%の被験者がインスリンの単独療法又はインスリン+経口糖尿病薬の併用療法であった。一方、36.7%の被験者は糖尿病に対するその他の併用薬を使用していた。また、3.7%の被験者でSUの単独療法を行っていた。

有効性の結果

3744 試験のプライマリーエンドポイントは無作為割り付けから、最初の MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中と定義された）を発現するまでの時間であった。プライマリーエンドポイントは安全性エンドポイントとして定義されていた。よって、プライマリーエンドポイントの結果の詳細は、Module 2.7.4 に示す。

血糖コントロールについて、プラセボと比較してセマグルチドで有意な改善が認められ、体重減少においてもセマグルチドの優越性が検証された。3744 試験の検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果を [表 2.7.3.2-18](#) 及び [表 2.7.3.2-19](#) に要約する。

表 2.7.3.2-18 主な有効性の補足的セカンダリーエンドポイント (3744 試験)

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=826) | Sema 1.0 mg (n=822) | PBO 0.5 mg (n=824) | PBO 1.0 mg (n=825) | Sema 0.5 mg vs PBO 0.5 mg | Sema 1.0 mg vs PBO 1.0 mg |
|-----------------------------|--|---------------------|--------------------|--------------------|---|--|
| | Estimated change from baseline at week 104 | | | | Estimated treatment difference at week 104 [95% CI] | |
| HbA _{1c} , %-point | -1.09 | -1.41 | -0.44 | -0.36 | -0.66 [-0.80 ; -0.52]* | -1.05 [-1.19 ; -0.91]* |
| FPG, mmol/L (mg/dL) | -1.75 (-31.45) | -2.11 (-37.95) | -1.02 (-18.40) | -0.88 (-15.92) | -0.72 [-1.06 ; -0.38]* (-13.05 [-19.17 ; -6.94]*) | -1.22 [-1.56 ; -0.88]* (-22.03 [-28.15 ; -15.91]*) |
| Diastolic BP, mmHg | -1.37 | -1.57 | -1.42 | -1.71 | 0.04 [-0.83 ; 0.92] | 0.14 [-0.74 ; 1.03] |
| Systolic BP, mmHg | -3.44 | -5.37 | -2.17 | -2.78 | -1.27 [-2.77 ; 0.23] | -2.59 [-4.09 ; -1.08]* |

Notes: Data are based on FAS using the in-trial observation period; *p < 0.05.

Abbreviations: CI, confidence interval; FAS: full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; BP: blood pressure, PBO: placebo; Sema, semaglutide.

表 2.7.3.2-19 主な有効性の検証的セカンダリーエンドポイント (3744 試験)

| Parameter | Sema 0.5 mg (n=826) | Sema 1.0 mg (n=822) | PBO (n=1649) | Sema 0.5 mg vs PBO | Sema 1.0 mg vs PBO |
|-------------------------------|--|---------------------|--------------|---|--------------------------------------|
| | Estimated change from baseline at week 104 | | | Estimated treatment difference at week 104 [95% CI] | |
| Body weight ^a , kg | -3.57 | -4.88 | -0.62 | -2.95 [-3.47 ; -2.44]*, ^s | -4.27 [-4.78 ; -3.75]*, ^s |

Notes: Data are based on FAS. For overview of body weight data for the 2 observation periods in-trial and on-treatment, see trial 3744 (M 5.3.5.1), EOT Tables 15.2.572 to 15.2.573; ^aconfirmatory secondary endpoint; ^ssuperiority was confirmed; *p < 0.05.

Abbreviations: CI: confidence interval; FAS: full analysis set; PBO: placebo; Sema: semaglutide.

血中脂質について、プラセボと比較してセマグルチドでわずかな変化が認められた。総コレステロール及び低密度リポタンパク (LDL) について、プラセボ 0.5 mg と比較してセマグルチド 0.5 mg で有意な減少が認められた。遊離脂肪酸 (FFA) 及びトリグリセリド (TG) についてはプラセボ 1.0 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意な減少が認められた。また、高密度リポタンパク (HDL) ではプラセボ 1.0 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意な増加が認められた [3744 試験 (Module 5.3.5.1)、EOT Table 15.2.382、15.2.401、15.2.426、15.2.451、15.2.476]。

SF-36 における身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコアともにプラセボ 1.0 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意な改善が認められた。一方、セマグルチド 0.5 mg 及びプラセボ 0.5 mg の間では有意な差は認められなかった [3744 試験 (Module 5.3.5.1)、EOT Table 15.2.528]。

治験総括報告書は、3744 試験 (Module 5.3.5.1) を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての有効性の結果（サブグループ解析を含む）の評価は、日本人 2 型糖尿病患者が参加したすべての第 3a 相試験（グローバル試験：3623 試験、3626 試験及び 3627 試験、国内試験：4092 試験及び 4091 試験）に基づき実施される。有効性の結果は試験ごとに提示する。試験によって異なる対照薬及び併用薬を使用しており、対照薬との群差に違いがあると予想されたことから、いずれの解析においてもデータの併合は行わないこととした。

以下に提示する試験対象集団及び有効性の解析は FAS に基づく。

In-trial 期間に基づく一部の感度分析を除き、レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間におけるデータを提示する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

以下の項に、日本人 2 型糖尿病患者が参加したすべての第 3a 相試験における被験者の内訳及び被験者背景の概観を示す。

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

第 3a 相試験における被験者の内訳を[表 2.7.3.3-1](#)に示す。全試験のいずれの投与群においても、試験を完了した被験者（90.7~100%）及び投与を完了した被験者（85.1~97.1%）の割合は高かった。投与を完了した被験者のうちレスキュー治療を開始した被験者の割合は、プラセボ（14.3~20.2%）又は実対照薬（4.9~19.7%）と比較して、概してセマグルチド（0.0~5.4%）で低かった（[表 2.7.3.3-1](#)）。第 3a 相試験を通して、被験者が開始又は追加したレスキュー治療薬は、主にインスリン、ビッグアナイド及び SU であった（個々の治験総括報告書を参照）。

いずれの試験においても、投与中止の主な理由は、主に「その他」及び「有害事象」に分類された〔[表 2.7.3.3-1](#) 参照（投与の中止に至った有害事象の詳細は、[Module 2.7.4.2.2.2.5](#)を参照）〕。対照薬と比較して、セマグルチドでは胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者が多かった。全体として、投与を中止した被験者は、対照薬と比較してセマグルチドと同様もしくは多かった（[表 2.7.3.3-1](#)）。

表 2.7.3.3-1 第 3a 相試験における被験者の内訳

| Trial / Subjects | Global trials | | | Local trials | |
|---|--|--|---|--|---|
| | 3623 Total Sema 0.5 / 1.0 mg / PBO | 3626 Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / Sita | 3627 Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / PBO | 4092 Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / Sita | 4091 Total Sema 0.5 mg / 1.0 mg / OAD |
| FAS ^a | 387 128/130/129 | 1225 409/409/407 | 396 132/131/133 | 308 103/102/103 | 600 239/241/120 |
| Premature treatment discontinuation (%) | 12.1 13.3/12.3/10.9 | 11.9 13.0/14.9/7.9 | 10.9 10.6/12.2/9.8 | 6.8 2.9/14.7/2.9 | 9.3 6.3/14.1/5.8 |
| - GI AEs | 1.6 2.3/2.3/0.0 | 4.2 4.6/7.6/0.2 | 1.8 1.5/3.8/0.0 | 3.6 1.0/9.8/0.0 | 4.2 2.9/7.5/0.0 |
| - Other AEs | 3.1 3.9/3.1/2.3 | 2.8 3.4/2.4/2.7 | 2.5 3.0/3.8/0.8 | 1.6 1.9/1.0/1.9 | 3.2 2.9/3.3/3.3 |
| - Protocol violation (in- or exclusion criteria) | 1.8 3.1/1.5/0.8 | 1.1 1.0/1.0/1.5 | 0.8 0.8/0.0/1.5 | 0.3 0.0/1.0/0.0 | 0.0 0.0/0.0/0.0 |
| - Other reasons | 5.7 3.9/5.4/7.8 | 3.8 3.9/3.9/3.4 | 5.8 5.3/4.6/7.5 | 1.3 0.0/2.9/1.0 | 2.0 0.4/3.3/2.5 |
| Withdrawals (%) | 6.7 7.0/5.4/7.8 | 5.4 5.6/5.1/5.6 | 3.8 3.0/3.0/5.3 | 1.6 0.0/2.9/1.9 | 3.5 2.5/4.1/4.1 |
| Completed treatment with rescue medication (%) | 9.6 4.7/3.8/20.2 | 9.1 5.4/2.2/19.7 | 5.8 2.3/0.8/14.3 | 1.9 1.0/0.0/4.9 | 1.2 0.0/0.0/5.8 |
| Completed treatment without rescue medication (%) | 78.3 82.0/83.8/69.0 | 79.0 81.7/82.9/72.5 | 83.3 87.1/87.0/75.9 | 91.2 96.1/85.3/92.2 | 89.5 93.7/85.9/88.3 |
| Completed treatment (%) | 87.9 86.7/87.7/89.1 | 88.1 87.0/85.1/92.1 | 89.1 89.4/87.8/90.2 | 93.2 97.1/85.3/97.1 | 90.7 93.7/85.9/94.2 |
| Completed trial (%) | 92.5 92.2/94.6/90.7 | 94.5 94.4/94.6/94.4 | 95.7 96.2/96.2/94.7 | 98.4 100/97.1/98.1 | 96.3 97.5/95.9/95.0 |

Note: Withdrawals in relation to or after premature treatment discontinuation include withdrawal by subject, lost to follow-up and missing follow-up information; completed trial includes subjects with a follow-up visit. ^aA total of 9 randomised subjects (similarly distributed across trials) were not exposed to trial product and thus not included in the FAS. Events of pregnancies (≤ 1 per trial) and pancreatitis (≤ 6 per trial) are included under other reasons and other AEs, respectively.

Abbreviations: FAS: full analysis set; PBO: placebo; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin; OAD: oral antidiabetic drug; AE: adverse event; GI: gastrointestinal.

2.7.3.3.1.2 ベースラインの被験者背景

試験対象集団は、日本の実臨床において想定されるセマグルチドの治療対象集団を代表するように設定された。試験対象集団のベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間及び第 3a 相試験間で概ね同様であった（表 2.7.3.3-2）。すべての試験で男性の比率が高かったが、個々の試験において男女の分布は投与群間で同程度であった。試験間で平均年齢は同程度であり、年齢範囲は 53.7~58.8 歳であった。5 つの第 3a 相試験に、75 歳以上の被験者が計 87 例含まれていた。

人種に関しては、すべてのグローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）において被験者の大部分が白人（64~78%）であり、被験者の 17~25%がアジア人であった。グローバル試験に参加した日本人被験者数は、3623 試験、3626 試験及び 3627 試験でそれぞれ 61 例、140 例及び 61 例であった（表 2.7.3.3-15）。民族については、グローバル試験を通じて 12~30%の被験者がヒスパニック/ラテン系であった。

本開発プログラムにおいて 2 型糖尿病患者集団の治療カスケードにおけるすべての段階を試験対象としたことと一致して、平均糖尿病罹病期間及びベースラインの HbA1c 値は第 3a 相試験間で異なった。3623 試験（プラセボ対照、単独療法）では罹病期間が 4.18 年と最も短く、HbA1c 値が低かったのに対し、3627 試験（プラセボ対照、インスリン併用）では罹病期間が 12.32 年と最長であり、ベースラインの HbA1c 値が若干高かった。腎機能は、本試験対象集団全体の平均としては正常（eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上）であった（表 2.7.3.3-2）。重度又は末期腎障害の被験者はこの 5 つの第 3a 相試験には含まれなかった。

表 2.7.3.3-2 全試験における人口統計学的特性及びベースライン特性

| Trial/ Characteristic | Global trials | | | Local trials | |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 3623 | 3626 | 3627 | 4092 | 4091 |
| Sex (% , men/women) | 54/ 46 | 51/ 49 | 56/ 44 | 76/ 24 | 71.5/ 28.5 |
| Age (years) (min-max) | 53.7 (18-88) | 55.1 (23-83) | 58.8 (19-86) | 58.3 (22-83) | 58.5 (26-83) |
| Race (% , White/ Black or Afr.Am/ Asian) | 64/ 8/ 21 | 68/ 5/ 25 | 78/ 5/ 17 | 0/ 0/ 100 | 0/ 0/ 100 |
| Ethnicity (% , Hisp or Lat/ not Hisp or Lat) | 30/ 70 | 17/ 83 | 12/ 88 | 0/ 100 | 0/ 100 |
| HbA _{1c} (%) (min-max) | 8.05 (6.40-10.30) | 8.07 (5.90-11.40) | 8.37 (6.80-11.10) | 8.15 (6.70-11.20) | 8.09 (6.70-13.10) |
| Diabetes duration (years) (min-max) | 4.18 (0.10-34.50) | 6.58 (0.30-39.20) | 13.32 (0.44-39.58) | 7.97 (0.15-41.89) | 8.85 (0.13-41.71) |
| Body weight (kg) (min-max) | 91.93 (39.80-185.3) | 89.48 (43.6-167.0) | 91.70 (47.50-165.6) | 69.34 (39.10-129.4) | 71.53 (39.50-142.0) |
| BMI (kg/m ²) (min-max) | 32.93 (16.35-71.80) | 32.46 (19.00-56.44) | 32.18 (19.48-51.64) | 25.43 (17.15-42.89) | 26.41 (16.31-53.47) |
| eGFR (MDRD, mL/min/1.73 m ²) (min-max) | 99.02 (31.00-218.0) | 99.96 (53.00-317.0) | 91.30 (36.00-187.0) | 99.28 (60.00-178.0) | 101.6 (44.00-210.0) |
| Normal renal function; eGFR ≥90 (N (%)) | 247 (63.8) | 803 (65.6) | 201 (50.8) | 202 (65.6) | 412 (68.7) |
| Mild renal impairment; eGFR 60- $<$ 90 (N (%)) | 121 (31.3) | 418 (34.1) | 160 (40.4) | 106 (34.4) | 176 (29.3) |
| Moderate renal impairment; eGFR 30- $<$ 60 (N (%)) | 19 (4.9) | 3 (0.2) | 35 (8.8) | NA | 12 (2.0) |
| Severe or end-stage renal impairment; eGFR $<$ 30 (N (%)) | NA | NA | NA | NA | NA |

Abbreviations: Afr.Am: African American; Hisp or Lat: Hispanic or Latino; BMI: Body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of diet in renal disease; N: Number of subjects; NA: Not applicable.

第 3a 相試験における併用薬

第 3a 相試験における併用療法は、2 型糖尿病患者集団の治療カスケードを反映していた (表 2.7.3.3-3 参照)。3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬併用) では、被験者の大部分がメトホルミンによる治療を受けていた。3627 試験では全被験者がベースライン時にインスリン治療を受けていた。4091 試験では、およそ 70%の被験者がベースライン時に以下の経口糖尿病薬 (SU、グリニド、 α -GI 又は TZD) のうち 1 剤による治療を受けていた。3623 試験及び 4092 試験の被験者は、ベースライン時には食事・運動療法のみ (つまり糖尿病治療薬の投与なし) を実施していた。4091 試験及び 3626 試験の日本人被験者における併用した経口糖尿病薬 (前治療) ごとのサブグループ解析については、2.7.3.3.2.7 に示す。

表 2.7.3.3-3 第 3a 相試験における併用療法

| trial/subjects | N | No treatment | Metformin monotherapy | Metformin +SU | SU monotherapy | Insulin +/- OADs | Other |
|----------------|------|--------------|-----------------------|---------------|----------------|------------------|-------|
| trial 3623 | 387 | 99.7% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0.3% |
| trial 3626 | 1225 | 0.1% | 94.2% | 0.2% | 0% | 0% | 5.6% |
| trial 3627 | 396 | 0% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% |
| trial 4092 | 308 | 100.0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| trial 4091 | 600 | 28.5% | 0% | 0% | 28.3% | 0% | 43.2% |

Notes: Trial 3623 was a monotherapy trial, and the one subject (0.3%) receiving background treatment was randomised in error. In trial 3626, 'other' includes metformin + TZD (5.1%), combination drug (metformin + TZD) (0.1%) and TZD (0.4%). Two subjects (0.2%) on SU were randomised in error. One (0.1%) subject discontinued metformin before randomisation. In trial 4091, 'other' includes glinide (14.5%), α -GI (14.5%) or TZD (14.2%).

Abbreviations: N: number of subjects; SU: sulfonylurea; OADs: oral anti-diabetic drugs; TZD: thiazolidinedione; α -GI: α -glucosidase inhibitor

2.7.3.3.2 全試験における有効性の結果の比較検討

血糖コントロール及び体重減少に対するセマグルチドの効果の評価にはグローバル試験及び国内試験を用いた（グローバル試験：3623 試験、3626 試験及び 3627 試験、国内安全性試験：4092 試験及び 4091 試験）。

ベースラインから投与終了時までの HbA1c の変化量は、グローバル試験 3 試験のプライマリーエンドポイント及び国内試験 2 試験のセカンダリーエンドポイントであった。

ベースラインから投与終了時までの体重の変化量は、グローバル試験 3 試験の検証的セカンダリーエンドポイント及び国内試験 2 試験のセカンダリーエンドポイントであった。

以下に提示する結果において、「有意」という表現は統計解析により p 値が 0.05 未満で裏付けられた場合にのみ用いる。

2.7.3.3.2.1 血糖コントロール

本項では、血糖コントロール関連のすべての有効性パラメータについての結果を示す：HbA1c、HbA1c 目標値、空腹時血糖値及び血糖自己測定値、ならびに空腹時インスリン、C-ペプチド、プロインスリン、プロインスリン/インスリン比、グルカゴン、HOMA-B 及び HOMA-IR を含むその他の血糖コントロール関連パラメータ。本項の最後に、すべての血糖コントロール関連パラメータについての要約を示す。

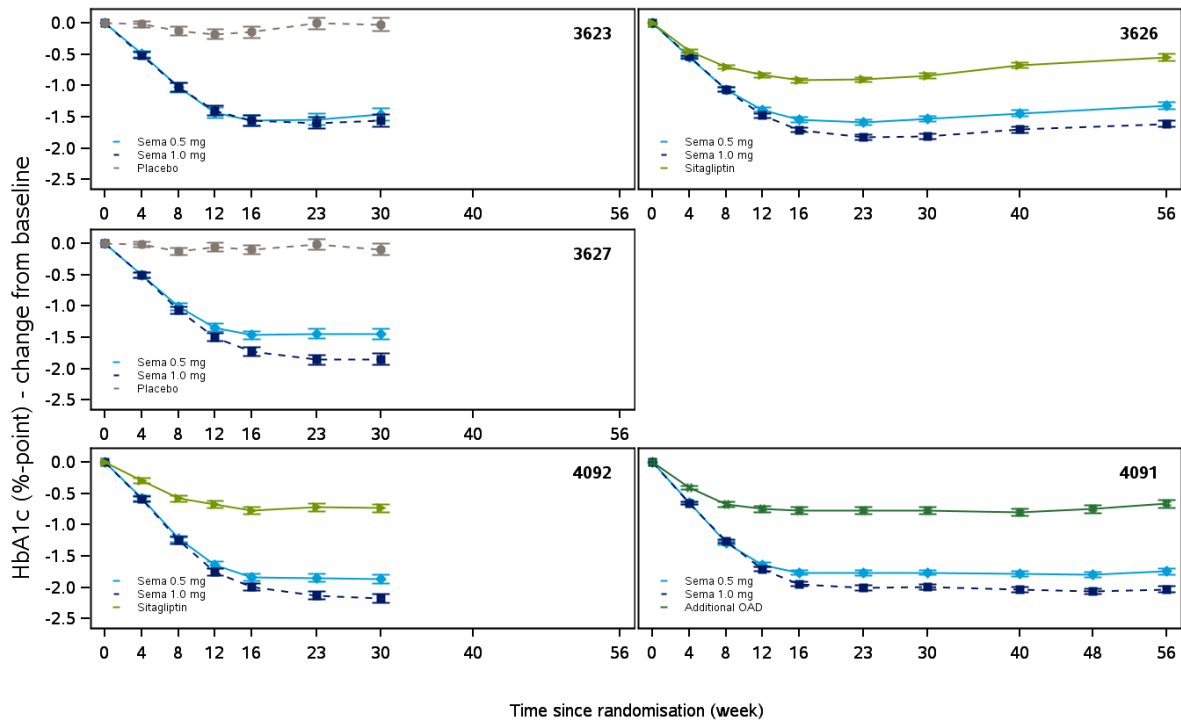
2.7.3.3.2.1.1 HbA1c

5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、血糖コントロールに対するセマグルチドの効果を検討した。ベースラインから投与終了時までの HbA1c の変化量を、グローバル試験のプライマリーエンドポイント

及び国内試験のセカンダリーエンドポイントとした。

5つの第3a相試験すべてにおいて、セマグルチド0.5 mg又はセマグルチド1.0 mgの投与は、血糖コントロールの著しい持続的改善をもたらした。投与後4週にはHbA1cの明らかな低下が認められ、投与後16~23週には最大効果に達した。HbA1cの低下は、投与期間全体（最長56週間）にわたって維持された（[図 2.7.3.3-1](#)）。またその効果は用量依存的であると考えられた。投与終了時まで、セマグルチド1.0 mgでは1.55~2.18%低下しHbA1c値は5.97~6.52%に達した。また、セマグルチド0.5 mgでは、1.32~1.87%低下し、HbA1c値は6.28~6.92%に達した。HbA1cのベースラインからの平均変化量（推定値）の経時推移を[図 2.7.3.3-1](#)に、投与終了時におけるHbA1cのベースラインからの平均変化量（推定値）を[図 2.7.3.3-2](#)に示す。投与終了時のHbA1c値については[表 2.7.3.3-4](#)を参照のこと。

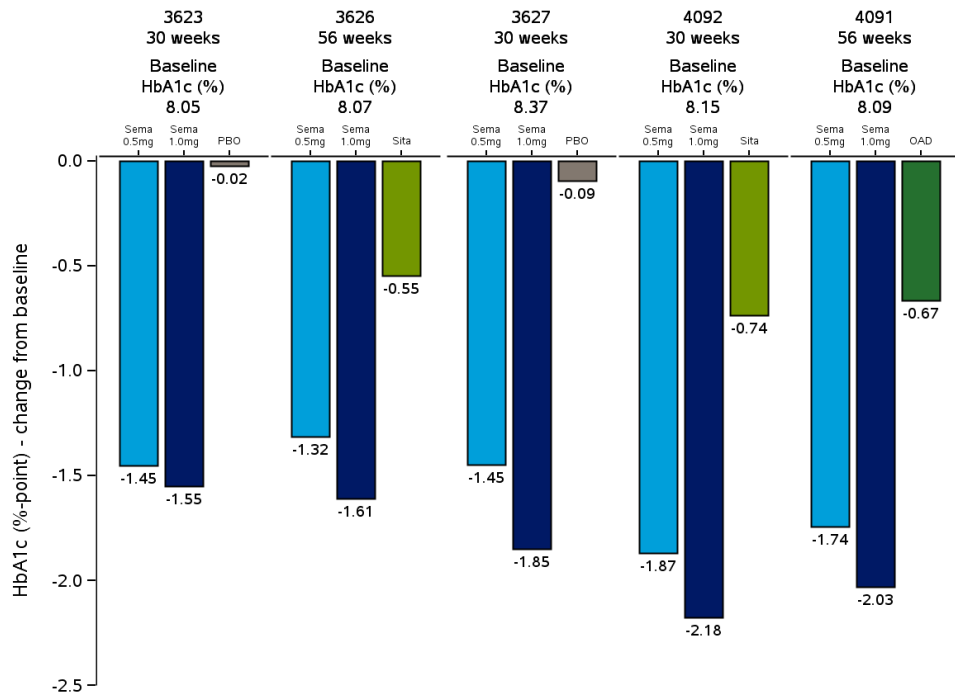
グローバル試験である3623試験及び3627試験で、HbA1cの低下についてセマグルチド両用量の対照薬（プラセボ）に対する優越性が検証された。3626試験では、セマグルチド両用量のシタグリプチンに対する非劣性が検証され、さらに優越性が検証された。5つの第3a相試験すべてにおいて、セマグルチド両用量は対照薬〔プラセボ（3623試験及び3627試験）、シタグリプチン（3626試験及び4092試験）及び追加の経口糖尿病薬（4091試験）〕と比較して有意に大きなHbA1cの低下をもたらした。セマグルチドによる血糖コントロールの改善は、検討されたすべての投与方法（単独療法及び経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法）において認められた（併用療法の詳細についてはSection 3.2.7.3を参照のこと）。統計解析の結果を[表 2.7.3.3-4](#)に示す。



Sema: Semaglutide. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

図 2.7.3.3-1 HbA1c のベースラインからの平均変化量 (%) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

図 2.7.3.3-2 HbA1c のベースラインからの平均変化量 (%) (推定値) —統計解析—棒グラフ (第 3a 相試験)

表 2.7.3.3-4 ベースラインから投与終了時までの HbA_{1c} の変化量 (%) の統計解析

| | FAS | N | Estimate | SE | 95% CI | p-value |
|---|-----|-----|----------|------|-----------------|---------|
| HbA _{1c} (%) | | | | | | |
| Trials with HbA_{1c} as the primary endpoint | | | | | | |
| Trial 3623 vs Placebo (Mono) | | | | | | |
| Mean at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 102 | 6.60 | 0.10 | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 104 | 6.50 | 0.10 | | |
| Placebo | 129 | 84 | 8.03 | 0.10 | | |
| Change from baseline at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 102 | -1.45 | 0.10 | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 104 | -1.55 | 0.10 | | |
| Placebo | 129 | 84 | -0.02 | 0.10 | | |
| Treatment difference at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -1.43 | | [-1.71 ; -1.15] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -1.53 | | [-1.81 ; -1.25] | <.0001 |
| Trial 3626 vs Sita (OADs) | | | | | | |
| Mean at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 328 | 6.76 | 0.05 | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 331 | 6.46 | 0.05 | | |
| Sitagliptin | 407 | 285 | 7.53 | 0.05 | | |
| Change from baseline at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 328 | -1.32 | 0.05 | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 331 | -1.61 | 0.05 | | |
| Sitagliptin | 407 | 285 | -0.55 | 0.05 | | |
| Treatment difference at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -0.77 | | [-0.92 ; -0.62] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -1.06 | | [-1.21 ; -0.91] | <.0001 |
| Trial 3627 vs Placebo (Insulin) | | | | | | |
| Mean at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 111 | 6.92 | 0.09 | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 108 | 6.52 | 0.09 | | |
| Placebo | 133 | 94 | 8.27 | 0.09 | | |
| Change from baseline at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 111 | -1.45 | 0.09 | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 108 | -1.85 | 0.09 | | |
| Placebo | 133 | 94 | -0.09 | 0.09 | | |
| Treatment difference at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -1.35 | | [-1.61 ; -1.10] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -1.75 | | [-2.01 ; -1.50] | <.0001 |

Abbreviations: CI: Confidence interval; Mono: monotherapy; Sema: Semaglutide; Sitagliptin:

Sitagliptin; OADs: oral antidiabetics; JP: Japan;

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution.

表 2.7.3.3.4 ベースラインから投与終了時までの HbA_{1c} の変化量 (%) の統計解析 (続き)

| | FAS | N | Estimate | SE | 95% CI | p-value |
|---|-----|-----|----------|------|-----------------|---------|
| HbA _{1c} (%) | | | | | | |
| Trials with HbA_{1c} as a secondary endpoint | | | | | | |
| Trial 4092 vs Sita (Mono), JP | | | | | | |
| Mean at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 98 | 6.28 | 0.07 | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | 5.97 | 0.07 | | |
| Sitagliptin | 103 | 95 | 7.41 | 0.07 | | |
| Change from baseline at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 98 | -1.87 | 0.07 | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | -2.18 | 0.07 | | |
| Sitagliptin | 103 | 95 | -0.74 | 0.07 | | |
| Treatment difference at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -1.13 | | [-1.32 ; -0.94] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -1.44 | | [-1.63 ; -1.24] | <.0001 |
| Trial 4091 vs OAD (OAD), JP | | | | | | |
| Mean at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 220 | 6.35 | 0.05 | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 204 | 6.06 | 0.05 | | |
| Additional OAD | 120 | 106 | 7.43 | 0.07 | | |
| Change-from-baseline at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 220 | -1.74 | 0.05 | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 204 | -2.03 | 0.05 | | |
| Additional OAD | 120 | 106 | -0.67 | 0.07 | | |
| Treatment difference at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | | | -1.08 | | [-1.24 ; -0.91] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | | | -1.37 | | [-1.53 ; -1.20] | <.0001 |

Abbreviations: CI: Confidence interval; Mono: monotherapy; Sema: Semaglutide; Sitagliptin: Sitagliptin; OADs: oral antidiabetics; JP: Japan;

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution.

HbA_{1c} のベースラインからの変化量の累積分布関数のプロットは、すべての試験において被験者の大多数がセマグルチドにより HbA_{1c} が低下したことを示している。いずれの試験においてもセマグルチドの曲線は対照薬の曲線に対して左側に平行移動しており、すべての試験で一貫して、HbA_{1c} が低下した被験者の割合は対照薬と比較してセマグルチドで高かった (付録 2.7.3.6.2、図 2.7.3.6.2.19)。

感度分析

いずれの試験においても、感度分析の結果は MMRM による主要解析から得られた結果を支持していた。グローバル試験で、血糖コントロールに関する有効性におけるセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が認められたという結論は、すべての感度分析で同程度の群差の推定値が得られたことにより支持された。感度分析及び欠測データの詳細については、個々の治験総括報告書を参照のこと (表 2.7.3.3-5)。

表 2.7.3.3-5 HbA1c — 個々の試験総括報告書への参照先

| Trial | Sensitivity analyses and missing data assessments |
|-------|---|
| 3623 | Trial 3623 (Module 5.3.5.1), Section 11.1.2 |
| 3626 | Trial 3626 (Module 5.3.5.1), Section 11.1.2 |
| 3627 | Trial 3627 (Module 5.3.5.1), Section 11.1.2 |
| 4092 | Trial 4092 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.1.2 |
| 4091 | Trial 4091 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.1.2 |

セマグルチドの効果に対するベースライン HbA1c 値の影響

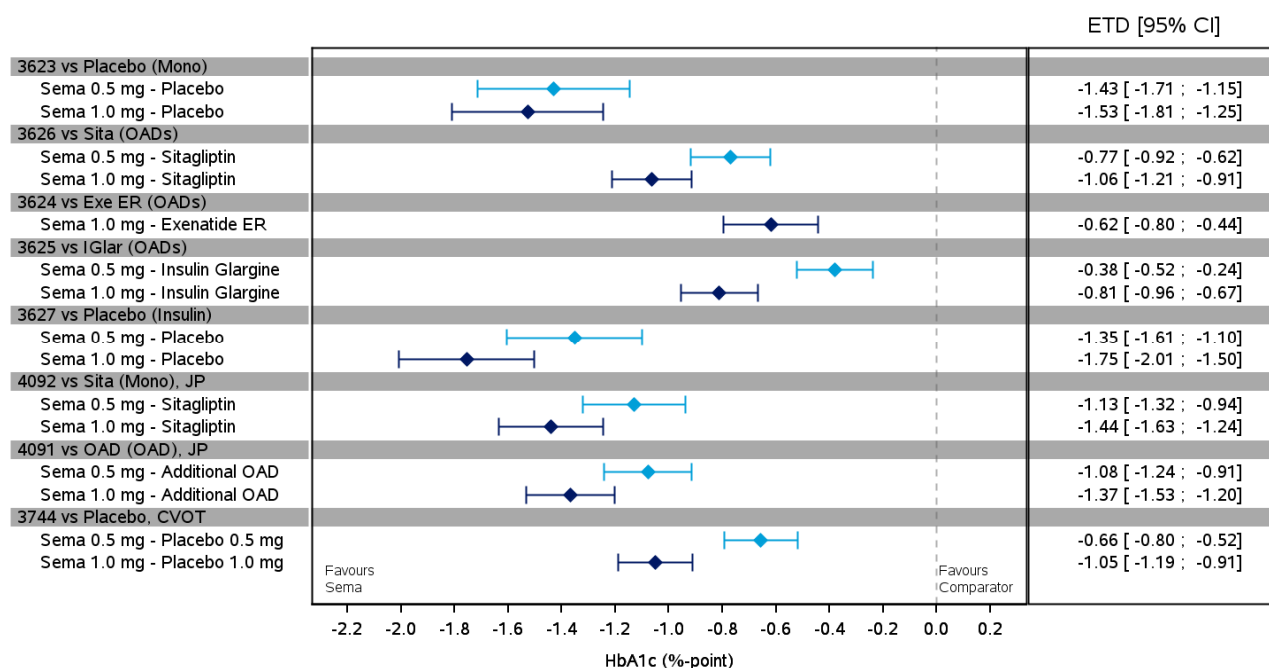
個々の試験においてベースラインの HbA1c の平均値は投与群間で同様であったが、試験間では 3623 試験での 8.1%から 3627 試験での 8.4%まで違いがみられ (表 2.7.3.3-2)、病期が異なる 2 型糖尿病患者が試験に含められたことを反映していた。

ベースラインの HbA1c 値が高いほど、セマグルチドによる HbA1c の低下の程度は大きかった。全試験のすべてのベースラインの HbA1c 区分を通じて、プラセボ又は実対照薬と比較してセマグルチドにおいてより大きな HbA1c の低下が認められた (付録 2.7.3.6.2、表 2.7.3.6.2.13 及び付録 2.7.3.6.2、図 2.7.3.6.2.14~図 2.7.3.6.2.18)。シタグリプチン (3626 試験及び 4092 試験) と比較して、ベースラインの HbA1c 値が高くなるほどセマグルチドの HbA1c の低下効果は大きかった (付録 2.7.3.6.2、表 2.7.3.6.2.13)。全体として、すべてのベースラインの HbA1c 区分を通じて、セマグルチド低用量 (0.5 mg) と比較してセマグルチド高用量 (1.0 mg) でより大きな HbA1c の低下が認められた。個々の試験の棒グラフを付録 2.7.3.6.2、図 2.7.3.6.2.14~図 2.7.3.6.2.18 に示す。また、ベースラインの HbA1c 区分ごとのベースラインからの変化量を付録 2.7.3.6.2、表 2.7.3.6.2.3~表 2.7.3.6.2.7 に、ベースラインからの変化量とベースライン値の散布図を図 6.2.8~6.2.12 に、解析結果を表 6.2.13 に示す。

曝露量-反応関係解析においても、HbA1c のベースラインからの変化量へのベースライン HbA1c の影響が示された。ベースラインの HbA1c が高いほど HbA1c の変化量がより大きく、その程度は、セマグルチド曝露量の増加に伴い大きくなった [Global modelling report (Module 5.3.3.5), Figure 9A 参照]。

セマグルチドのグローバル開発プログラムにおける HbA1c の変化量

セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれるすべての第 3a 相試験において、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg のいずれにおいても有意に大きな HbA1c の低下がみられた (図 2.7.3.3-3)。



ETD: Estimated treatment difference, 95%CI: 95% confident interval, Mono: Monotherapy, Sema: Semaglutide, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial. On-treatment without rescue medication data (all trials but CVOT) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution.

図 2.7.3.3-3 HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれる第 3a 相試験)

2.7.3.3.2.1.2 HbA1c の治療目標の達成

すべての試験で、投与終了時に ADA 及び AACE により定義された治療目標値 (それぞれ HbA1c 7%未満及び HbA1c 6.5%以下) ^{13,45}を達成した被験者の割合が評価された。また、複合エンドポイントとして、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合も評価された。これらの異なる治療目標について目標を達成した被験者の割合を [図 2.7.3.3-4](#) (HbA1c 7%未満)、[図 2.7.3.3-5](#) (HbA1c 6.5%以下) 及び[図 2.7.3.3-6](#) (複合エンドポイント) に示す。

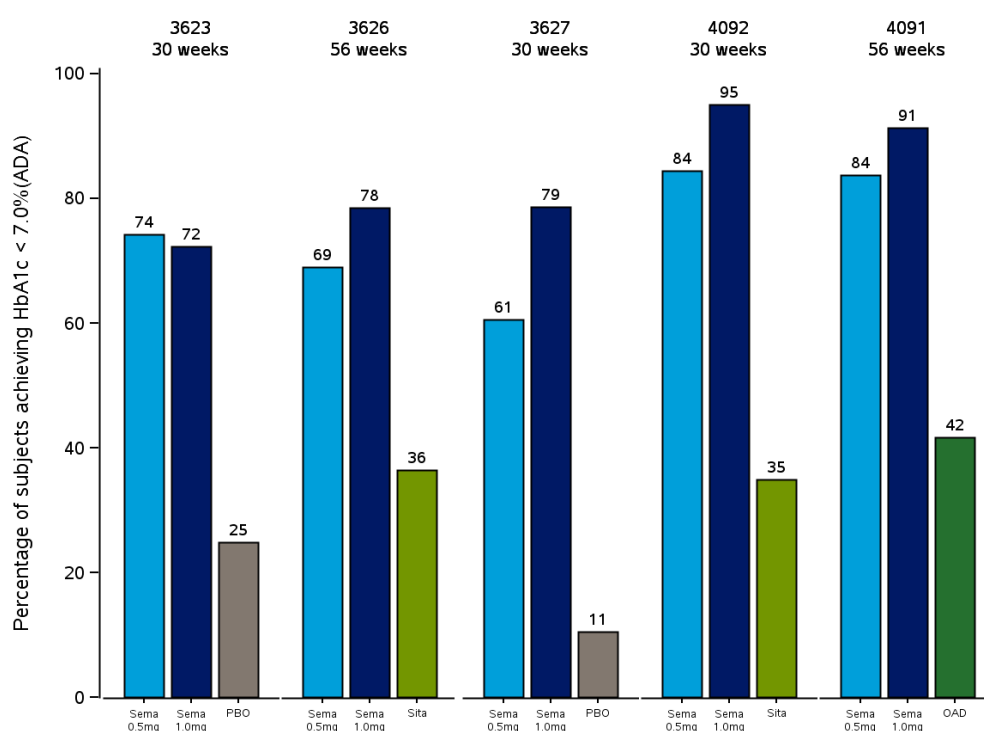
日本人被験者を含む 5 試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) において、3 つの HbA1c 治療目標について、目標を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチドで有意に高かった (セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の対照薬に対するオッズ比の推定値は、[付録 2.7.3.6.2](#)、[表 2.7.3.6.2.1](#) を参照のこと)。

第 3a 相試験において HbA1c 7%未満の目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ (11~25%) 及び実対照薬 (35~42%) と比較してセマグルチド 0.5 mg (61~84%) 及びセマグルチド 1.0 mg (72~95%) で有意に高かった。

HbA1c 6.5%以下の目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ（5~13%）及び実対照薬（15~20%）と比較してセマグルチド 0.5 mg（41~71%）及びセマグルチド 1.0 mg（60~87%）で有意に高かった。

重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ（7~19%）及び実対照薬（18~27%）と比較してセマグルチド 0.5 mg（54~72%）及びセマグルチド 1.0 mg（65~84%）で有意に高かった。

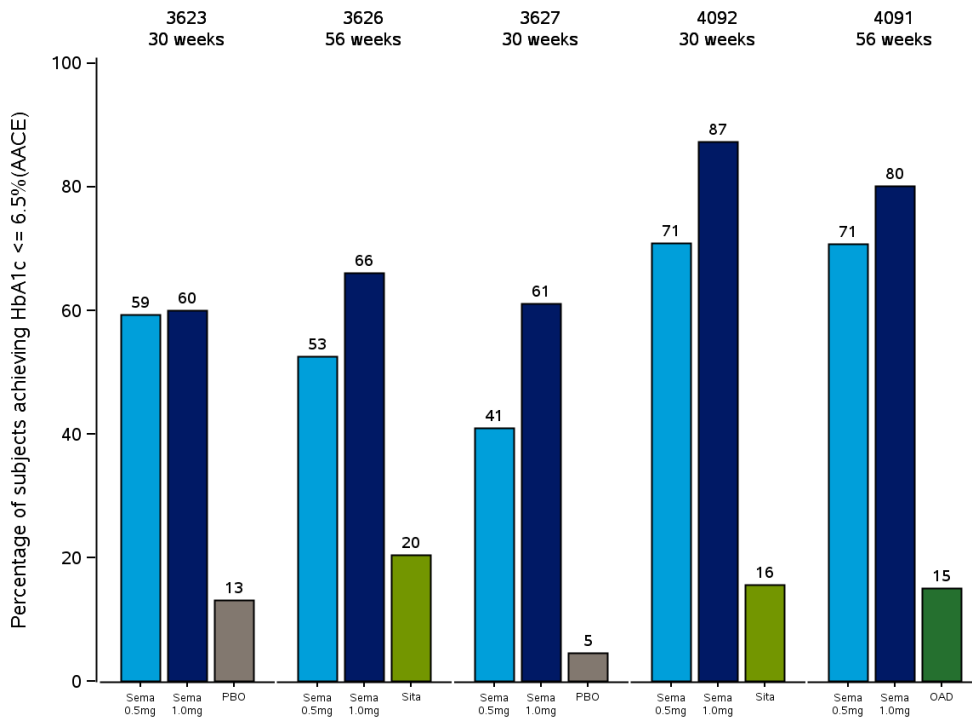
3つの治療目標について、目標を達成した被験者の割合は試験間で違いがみられ、概して国内試験 2 試験で高かった。



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised.

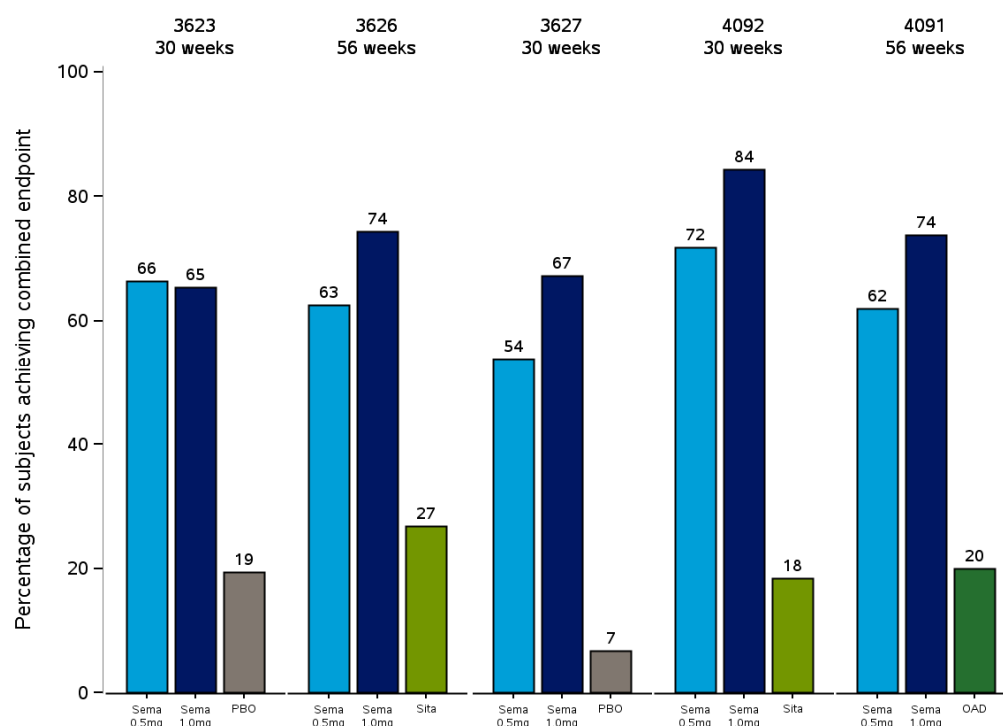
図 2.7.3.3-4 HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised.

図 2.7.3.3-5 HbA_{1c} 6.5%以下を達成した被験者の割合



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline value (HbA_{1c} or body weight) as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised.

図 2.7.3.3-6 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA_{1c} 7%未満を達成した被験者の割合

2.7.3.3.2.1.3 空腹時血糖値

すべての第 3a 相試験で、空腹時血糖値のベースラインから投与終了時までの平均変化量が検討された。空腹時血糖値の結果の詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと。対応する項へのリンクを[表 2.7.3.3-6](#)に示す。本項では、全試験を通しての結果の要約を示す。

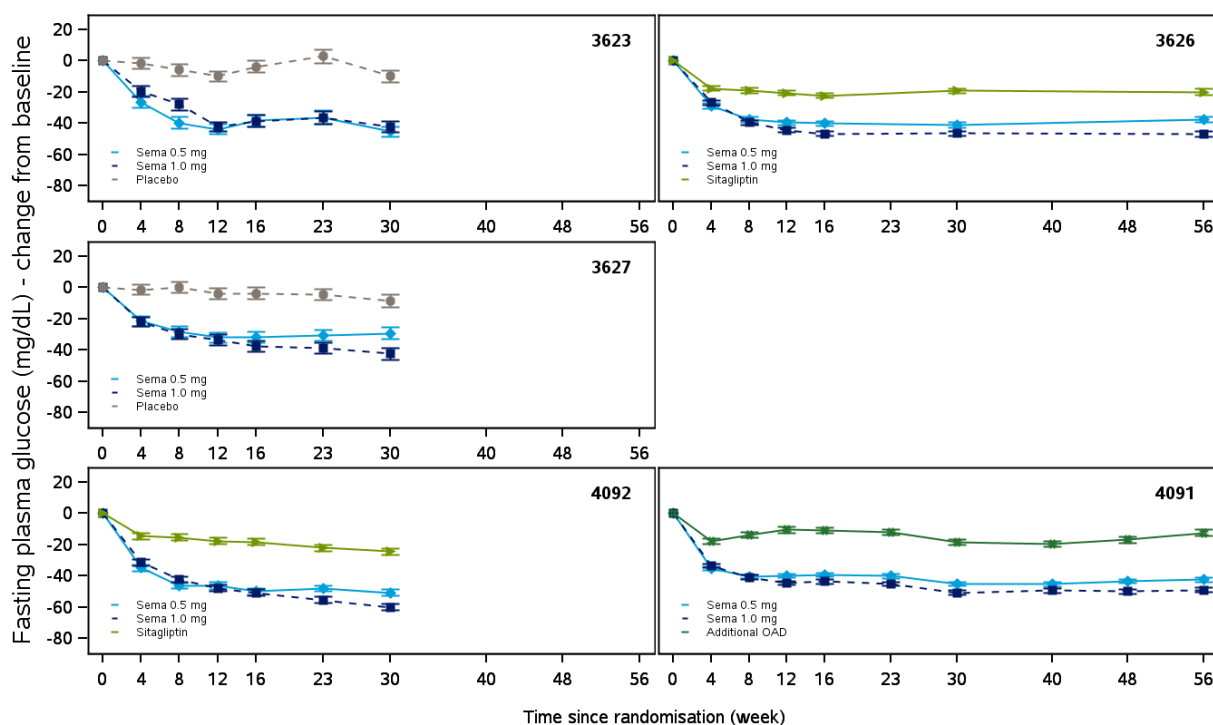
表 2.7.3.3-6 空腹時血糖値 — 個々の治験総括報告書への参照先

| Trial | Link to CTR |
|-------|---|
| 3623 | Trial 3623 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.2.1 |
| 3626 | Trial 3626 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.3.1 |
| 3627 | Trial 3627 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.2.1 |
| 4092 | Trial 4092 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.4.1 |
| 4091 | Trial 4091 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.4.1 |

ベースラインの空腹時血糖値は、すべての試験を通して同程度であった。セマグルチドでは、全体的に空腹時血糖値は投与後 12 週までに徐々に低下し、残りの投与期間中、安定して推移したか、わずかに変化（すなわち、わずかに上昇又は低下）した。セマグルチドにおいて、空腹時血糖値は概ね用量依存的に低下した（[図 2.7.3.3-7](#)）（mmol/L での図については、[付録 2.7.3.6.4](#)、[図 2.7.3.6.4.2](#)を参照）。非日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相用量設定試験である 1821 試験（参考資料）のデータでは、セマグルチドの初回投与後に既に空腹時血糖値が低下していたことが示されている（[Module 2.7.2.3.2.3.1](#) 参照）。

空腹時血糖値の低下量は、セマグルチド 1.0 mg で 42.1~60.0 mg/dL 及びセマグルチド 0.5 mg で 29.1~50.7 mg/dL であった。投与終了時の値は、セマグルチド 1.0 mg で 107.5~133.6 mg/dL 及びセマグルチド 0.5 mg で 116.8~132.1 mg/dL であった。

すべての試験において、空腹時血糖値の低下量は、各試験の対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった（[表 2.7.3.3-7](#)）。



OAD: Oral anti-diabetic drug. Sema: Semaglutide.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline fasting plasma glucose as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

図 2.7.3.3-7 空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量 (mg/dL) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)

表 2.7.3.3-7 ベースラインから投与終了時までの空腹時血糖値の変化量 (mg/dL) の統計解析

| | FAS | N | Estimate | SE | 95% CI | p-value |
|--|-----|-----|----------|------|-------------------|---------|
| Fasting plasma glucose (mg/dL) | | | | | | |
| Trial 3623 vs Placebo (Mono) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 98 | -45.20 | 3.33 | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 99 | -42.09 | 3.29 | | |
| Placebo | 129 | 81 | -9.92 | 3.56 | | |
| Treatment difference at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -35.28 | | [-44.87 ; -25.70] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -32.17 | | [-41.71 ; -22.64] | <.0001 |
| Trial 3626 vs Sita (OADs) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 313 | -37.38 | 1.79 | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 314 | -46.72 | 1.78 | | |
| Sitagliptin | 407 | 275 | -19.85 | 1.88 | | |
| Treatment difference at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -17.53 | | [-22.62 ; -12.45] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -26.87 | | [-31.95 ; -21.79] | <.0001 |
| Trial 3627 vs Placebo (Insulin) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 110 | -29.14 | 3.74 | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 108 | -42.38 | 3.76 | | |
| Placebo | 133 | 93 | -8.51 | 4.02 | | |
| Treatment difference at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -20.62 | | [-31.45 ; -9.80] | 0.0002 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -33.87 | | [-44.69 ; -23.06] | <.0001 |
| Trial 4092 vs Sita (Mono), JP | | | | | | |
| Change from baseline at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 97 | -50.72 | 2.00 | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | -60.01 | 2.08 | | |
| Sitagliptin | 103 | 94 | -24.18 | 2.01 | | |
| Treatment difference at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -26.54 | | [-32.13 ; -20.96] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -35.83 | | [-41.53 ; -30.13] | <.0001 |
| Trial 4091 vs OAD (OAD), JP | | | | | | |
| Change-from-baseline at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 220 | -42.30 | 1.49 | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 203 | -49.02 | 1.53 | | |
| Additional OAD | 120 | 106 | -12.39 | 2.14 | | |
| Treatment difference at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | | | -29.91 | | [-35.02 ; -24.79] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | | | -36.63 | | [-41.79 ; -31.46] | <.0001 |

Abbreviations: CI: Confidence interval; Mono: monotherapy; Sema: Semaglutide; Sitagliptin: Sitagliptin; OADs: oral antidiabetics; JP: Japan; On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline fasting plasma glucose as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

2.7.3.3.2.1.4 血糖自己測定値

すべての試験において、血糖自己測定値のベースラインから投与終了時までの平均変化量を検討し

た。血糖自己測定値の結果の詳細は、個々の治験総括報告書を参照のこと。対応する項へのリンクを [表 2.7.3.3-8](#) に示す。本項では、全試験を通しての結果の要約を示す。

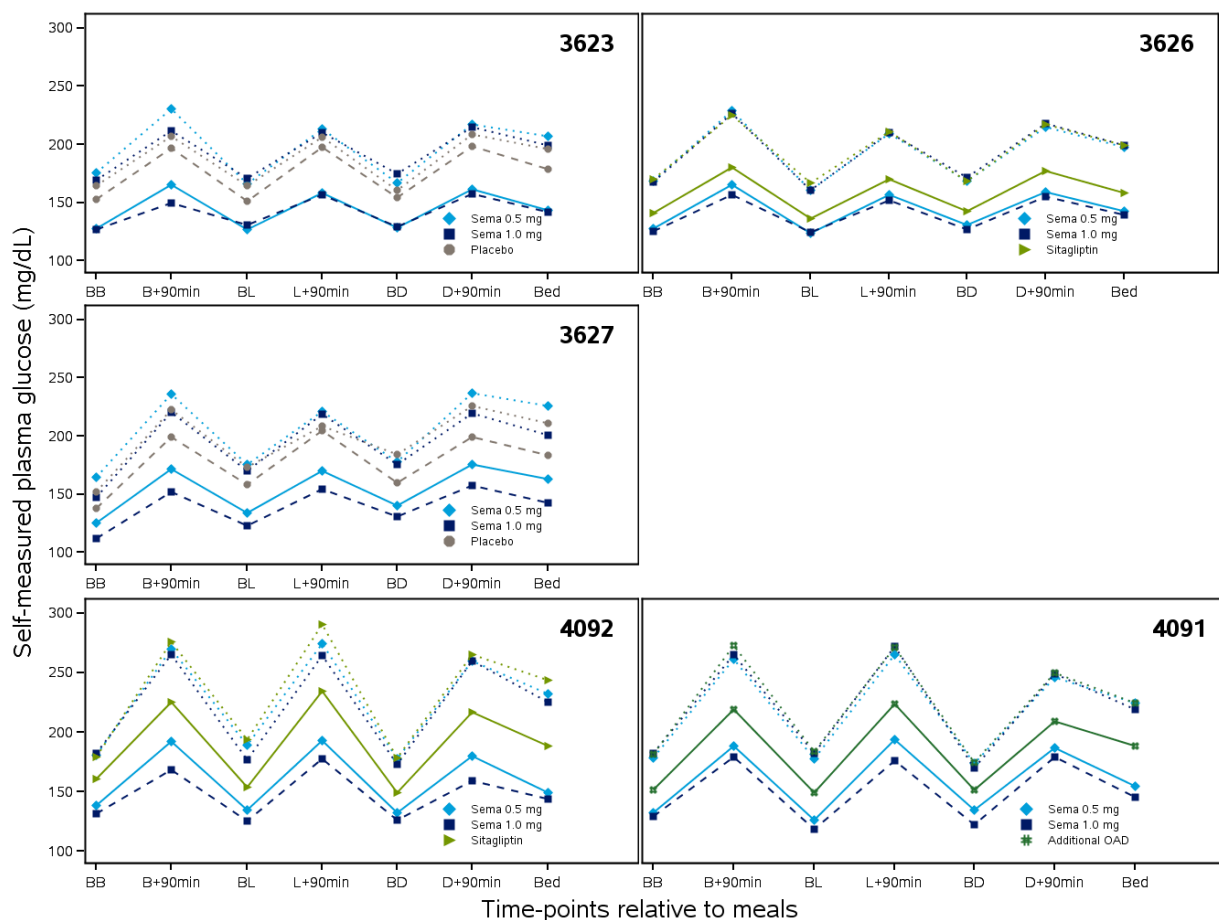
表 2.7.3.3-8 血糖自己測定値 – 個々の治験総括報告書への参照先

| Trial | Link to CTR |
|--------------|---|
| 3623 | Trial 3623 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.2.2 |
| 3626 | Trial 3626 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.3.2 |
| 3627 | Trial 3627 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.2.2 |
| 4092 | Trial 4092 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.4.2 |
| 4091 | Trial 4091 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.4.2 |

ベースラインの血糖自己測定値は、グローバル試験間で同程度であったが、国内試験で一貫してより高かった ([図 2.7.3.3-8](#))。プロファイルの平均値 (7 点の血糖自己測定値の平均値) 及び食後血糖増加量の平均値 (3 回の食事前後における血糖自己測定値の差の平均値) は、全体的にセマグルチドにおいてベースラインから投与終了時にかけて低下し、その低下について明確な用量依存性が認められた。この用量依存性は、食後血糖増加量の平均値と比べてプロファイルの平均値で顕著にみられた ([図 2.7.3.3-8](#)、mmol/L での図については、[付録 2.7.3.6.4](#)、[図 2.7.3.6.4.4](#) に示す)。

プロファイルの平均値の低下量は、セマグルチド 0.5 mg で 37.1~64.9 mg/dL 及びセマグルチド 1.0 mg で 43.5~75.3 mg/dL であった。投与終了時のプロファイルの平均値は、それぞれ 150.2~163.8 mg/dL 及び 144.7~155.2 mg/dL であった。

食後血糖増加量の平均値の低下量は、セマグルチド 0.5 mg で 13.5~33.4 mg/dL 及びセマグルチド 1.0 mg で 18.1~45.3 mg/dL であった。投与終了時の食後血糖増加量の平均値はそれぞれ 31.8~59.9 mg/dL 及び 25.8~55.5 mg/dL であった。



Dotted lines indicate baseline values.

OAD: Oral anti-diabetic drug, Sema: Semaglutide, BB: Before breakfast, B+90min: 90 minutes after breakfast, BL: Before lunch, L+90min: 90 minutes after lunch, BD: Before dinner, D+90min: 90 minutes after dinner, Bed: Bedtime. On-treatment without rescue medication data is presented.

図 2.7.3.3-8 ベースライン及び投与終了時の血糖自己測定値 (mg/dL) の平均プロファイル (第 3a 相試験)

すべての試験において、プロファイルの平均値は、各試験の対照薬と比較してセマグルチド両用量の投与を受けた被験者で有意に低下した (表 2.7.3.3-9)。

3627 試験、4092 試験及び 4091 試験において、食後血糖増加量の平均値は、各試験の対照薬と比較してセマグルチド両用量の投与を受けた被験者で有意に低下した。一方、3623 試験及び 3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg の投与を受けた被験者における低下量は、対照薬 (それぞれ、プラセボ及びシタグリプチン) の投与を受けた被験者と同程度であった (表 2.7.3.3-10)。

表 2.7.3.3-9 ベースラインから投与終了時までの 7 点血糖自己測定値の平均値の変化量 (mg/dL) の統計解析

| | FAS | N | Estimate | SE | 95% CI | p-value |
|--|-----|-----|----------|------|-------------------|---------|
| Mean of 7-point self-measured plasma glucose (mg/dL) | | | | | | |
| Trial 3623 vs Placebo (Mono) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 100 | -42.30 | 3.10 | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 104 | -47.83 | 3.01 | | |
| Placebo | 129 | 84 | -12.03 | 3.30 | | |
| Treatment difference at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -30.27 | | [-39.22 ; -21.32] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -35.80 | | [-44.62 ; -26.97] | <.0001 |
| Trial 3626 vs Sita (OADs) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 408 | -37.07 | 1.65 | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 406 | -43.51 | 1.65 | | |
| Sitagliptin | 407 | 403 | -19.54 | 1.66 | | |
| Treatment difference at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -17.53 | | [-22.14 ; -12.92] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -23.97 | | [-28.58 ; -19.36] | <.0001 |
| Trial 3627 vs Placebo (Insulin) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 110 | -45.42 | 3.55 | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 110 | -54.81 | 3.55 | | |
| Placebo | 133 | 97 | -13.77 | 3.74 | | |
| Treatment difference at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -31.65 | | [-41.81 ; -21.48] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -41.04 | | [-51.16 ; -30.91] | <.0001 |
| Trial 4092 vs Sita (Mono), JP | | | | | | |
| Change from baseline at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 97 | -64.86 | 2.75 | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | -75.34 | 2.88 | | |
| Sitagliptin | 103 | 95 | -34.97 | 2.77 | | |
| Treatment difference at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -29.89 | | [-37.58 ; -22.20] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -40.37 | | [-48.24 ; -32.50] | <.0001 |
| Trial 4091 vs OAD (OAD), JP | | | | | | |
| Change-from-baseline at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 219 | -59.17 | 2.14 | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 206 | -66.98 | 2.17 | | |
| Additional OAD | 120 | 105 | -30.36 | 3.06 | | |
| Treatment difference at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | | | -28.81 | | [-36.15 ; -21.47] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | | | -36.63 | | [-44.00 ; -29.25] | <.0001 |

Abbreviations: CI: Confidence interval; Mono: monotherapy; Sema: Semaglutide; Sitagliptin: Sitagliptin; OADs: oral antidiabetics; JP: Japan;

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

表 2.7.3.3-10 ベースラインから投与終了時までの食後血糖増加量の平均値の変化量 (mg/dL) の統計解析

| | FAS | N | Estimate | SE | 95% CI | p-value |
|--|-----|-----|----------|------|-------------------|---------|
| 7-point self-measured plasma glucose increment (mg/dL) | | | | | | |
| Trial 3623 vs Placebo (Mono) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 100 | -13.50 | 2.84 | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 104 | -19.51 | 2.75 | | |
| Placebo | 129 | 82 | -6.13 | 3.09 | | |
| Treatment difference at visit 10 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -7.37 | | [-15.65 ; 0.91] | 0.0807 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -13.38 | | [-21.52 ; -5.23] | 0.0014 |
| Trial 3626 vs Sita (OADs) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 407 | -14.48 | 1.36 | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 404 | -18.09 | 1.37 | | |
| Sitagliptin | 407 | 401 | -11.22 | 1.37 | | |
| Treatment difference at visit 13 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -3.26 | | [-7.07 ; 0.54] | 0.0926 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -6.87 | | [-10.68 ; -3.06] | 0.0004 |
| Trial 3627 vs Placebo (Insulin) | | | | | | |
| Change from baseline at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 110 | -15.01 | 2.72 | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 110 | -21.25 | 2.71 | | |
| Placebo | 133 | 97 | -3.10 | 2.88 | | |
| Treatment difference at visit 16 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | | | -11.92 | | [-19.75 ; -4.08] | 0.0030 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | | | -18.16 | | [-25.93 ; -10.38] | <.0001 |
| Trial 4092 vs Sita (Mono), JP | | | | | | |
| Change from baseline at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 97 | -33.35 | 3.15 | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | -45.32 | 3.32 | | |
| Sitagliptin | 103 | 94 | -19.29 | 3.20 | | |
| Treatment difference at visit 12 (week 30) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | -14.06 | | [-22.91 ; -5.20] | 0.0020 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | -26.03 | | [-35.14 ; -16.92] | <.0001 |
| Trial 4091 vs OAD (OAD), JP | | | | | | |
| Change-from-baseline at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 217 | -23.21 | 2.27 | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 206 | -27.52 | 2.32 | | |
| Additional OAD | 120 | 105 | -15.21 | 3.26 | | |
| Treatment difference at visit 18 (week 56) | | | | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | | | -8.00 | | [-15.81 ; -0.19] | 0.0448 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | | | -12.32 | | [-20.17 ; -4.46] | 0.0022 |

Abbreviations: CI: Confidence interval; Mono: monotherapy; Sema: Semaglutide; Sitagliptin: Sitagliptin; OADs: oral antidiabetics; JP: Japan;

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

食後のグルコース反応についての詳細は、[Module 2.7.2.3.2.3.1](#)を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.5 その他の血糖関連パラメータ

以下の各項において、その他の糖代謝パラメータについて要約する。

β細胞機能及びインスリン抵抗性

β細胞機能に対する有効性の評価として、HOMA-B（β細胞機能の改善で上昇する）及びプロインスリン／インスリン比（β細胞機能の改善で低下する）が、インスリンの投与を行わないグローバル試験（3623試験及び3626試験）及び4091試験（日本人被験者のみを含む国内試験）において検討された。ベースライン値は、グローバル試験間ではわずかな違いしかみられなかったが、4091試験（国内試験）のベースラインのHOMA-Bはグローバル試験と比較してより低く、ベースラインのプロインスリン／インスリン比はより高かった。

すべての試験において、セマグルチドはベースラインから投与終了時にかけてHOMA-Bを上昇させた。日本人被験者のみを含む4091試験で、セマグルチド0.5 mg及びセマグルチド1.0 mgの投与終了時の平均HOMA-Bは日本人の基準範囲（40~60%）⁴⁶に近く、それぞれ約36%及び約38%であった。HOMA-Bの増加量は、すべての試験において対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった。すべての試験で、セマグルチドはベースラインから投与終了時までプロインスリン／インスリン比を低下させた。プロインスリン／インスリン比はすべての試験で対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に低下した。セマグルチドを介したHOMA-B及びプロインスリン／インスリン比の変化に用量依存性はみられなかった。

インスリン抵抗性に対する有効性の評価として、インスリンの投与を行わないグローバル試験（3623試験及び3626試験）及び4091試験（国内試験）において、HOMA-IR（インスリン抵抗性の増大で上昇する）が検討された。ベースラインのHOMA-IRは、グローバル試験間ではわずかな違いしかみられなかったが、グローバル試験と比較して4091試験ではより低かった。

全体として、セマグルチドはベースラインから投与終了時にかけてHOMA-IRを用量依存的に低下させた。日本人被験者のみを含む4091試験では、セマグルチド0.5 mg及びセマグルチド1.0 mgの投与終了時の平均HOMA-IRは日本人における基準範囲内（1.6%以下）⁴⁶に入っており、それぞれ1.46%及び1.25%であった。これらの結果はセマグルチドにより誘導された体重減少（[2.7.3.3.2.2.1](#)）によって説明されうるが、血糖コントロールの改善又はその他の要因がHOMA-IRの改善に寄与しているかどうかは明らかでない。HOMA-IRの低下量は、3623試験及び4091試験でセマグルチド0.5 mgと対照薬（各々プラセボ及び経口糖尿病薬）との間で有意差がみられなかったのを除き、対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった。

結論として、セマグルチドの投与は、臨床的に意味のあるβ細胞機能及びインスリン抵抗性の改善をもたらし、その程度はいずれも対照薬と比較して概ね大きかった。

β細胞機能に対するセマグルチドの影響の詳細については、[Module 2.7.2.3.2.3](#)を参照のこと。

空腹時インスリン、プロインスリン及び C-ペプチド

空腹時インスリン、プロインスリン及び C-ペプチドは、インスリンの投与を行わないグローバル試験（3623 試験及び 3626 試験）及び 4091 試験（国内試験）において検討された。

ベースラインのインスリンは、グローバル試験間ではわずかな違いしかみられなかったが、グローバル試験と比較して 4091 試験でより低かった。ベースラインの C-ペプチドはグローバル試験間で同程度であったが、4091 試験ではより低かった。同様に、ベースラインのプロインスリンはグローバル試験間で同程度であったが、4091 試験でより低かった。

3623 試験（セマグルチド 1.0 mg のみ）、3626 試験、及び 4091 試験（セマグルチド 1.0 mg のみ）において、ベースラインから投与終了時にかけてインスリン濃度は低下した。3626 試験では、セマグルチドの投与開始後の最初の数週間において、インスリン濃度の一過性の上昇がみられたが、これは β 細胞機能の改善によるもので、その後インスリン要求量の変化によってバランスがとられたと考えられた。インスリン濃度の低下に伴い、すべての試験においてセマグルチドはベースラインから投与終了時にかけてプロインスリン濃度を低下させた。この低下は 3626 試験及び 4091 試験では用量依存的であった。一方、C-ペプチドに対するセマグルチドの効果は、試験間においてあまり一貫していなかった。セマグルチドは、4091 試験ではベースラインから投与終了時にかけて C-ペプチド濃度を上昇させたが、3623 試験及び 3626 試験では明らかな C-ペプチド濃度の上昇は認められなかった。試験間を通じて、C-ペプチドについて明らかな用量依存性はみられなかった。

4091 試験におけるインスリン濃度の低下量は、対照薬（追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチド 0.5 mg の投与を受けた被験者で有意に小さかった。3623 試験、3626 試験及び 4091 試験（セマグルチド 1.0 mg）においてセマグルチドと対照薬との間に有意差は認められなかった。

すべての試験で、対照薬と比較してセマグルチド両用量でプロインスリン濃度の有意な低下が認められた。

3623 試験及び 4091 試験の投与終了時における C-ペプチドの反応は、対照薬（それぞれ、プラセボ及び追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった。3626 試験では、C-ペプチドの反応は、対照薬（シタグリプチン）と比較してセマグルチド 0.5 mg で有意に大きかった。

インスリン及び C-ペプチドに対するセマグルチドの影響について詳細を [Module 2.7.2.3.2.3.2](#) に示す。

空腹時グルカゴン

空腹時グルカゴンは、インスリンの投与を行わないグローバル試験（3623 試験及び 3626 試験）及び 4091 試験（国内試験）において検討された。

ベースラインにおけるグルカゴン濃度は、グローバル試験間で同程度であったが、グローバル試験と比較して 4091 試験でより低かった。

グローバル試験においてベースラインから投与終了時にかけてグルカゴン濃度は低下した。これは α 細胞に対する直接的作用⁴⁷（本臨床プログラムでは検討していない）及び血糖コントロールの全般的な

改善によって説明が可能である。しかし、4091 試験でグルカゴン濃度が、セマグルチドと対照薬の両方でベースラインから投与終了時にかけて上昇したことについては、説明が困難である。試験間を通じて明らかな用量依存性はみられなかった。

グルカゴン濃度の低下量は、3626 試験では対照薬（シタグリプチン）と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった。3623 試験では、対照薬（プラセボ）と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg でグルカゴン濃度の有意な低下は認められなかった。4091 試験では、グルカゴン増加量は対照薬（追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意に小さく、セマグルチド 0.5 mg と追加の糖尿病薬の間に有意差は認められなかった。

グルカゴンに対するセマグルチドの影響についての詳細は、[Module 2.7.2.3.2.3.6](#) 及び [Module 2.7.2.3.2.3.7](#) に示す。

2.7.3.3.2.1.6 要約

5つの第3a相試験すべてにおいて、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg は単独療法及び併用療法のいずれにおいても、プラセボ又は実対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して投与終了時における HbA1c を有意に低下させた。この HbA1c の低下は投与開始後 16~23 週までに認められ、残りの試験期間全体を通してベースラインを大きく下回る値で維持された。HbA1c の平均低下量はセマグルチド 1.0 mg で 2.18%、セマグルチド 0.5 mg で 1.87%に達した。グローバル試験では、血糖に関する有効性（HbA1c）についてセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が示され、この結果は感度分析によっても支持された。国内試験（4092 試験及び 4091 試験）においても、対照薬と比較してセマグルチドで、有意に大きな HbA1c の低下が認められた。

すべての試験において、ADA により定義された HbA1c 目標値である 7%未満を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチド（最大で 95%）で有意に高かった。HbA1c 6.5%以下の目標値を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチド（最大で 87%）で有意に高かった。セマグルチドでは、最大 84%の被験者が重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した。

セマグルチドによる HbA1c の低下は、その他の血糖関連パラメータの改善によっても支持された。投与終了時における空腹時血糖値及び血糖自己測定値は、セマグルチド 1.0 mg でいずれの対照薬との比較においても有意に低下し、セマグルチド 0.5 mg で大部分の対照薬との比較において有意に低下した。これらは、セマグルチドが空腹時及び食後のいずれの血糖値に対しても望ましい作用をもたらしたことを裏付けている。これらの結果は、HOMA-B が対照薬と比較してセマグルチドで有意に上昇したことで示唆された β 細胞機能の改善、及び HOMA-IR が対照薬と比較してセマグルチドで概ね低下したことで示唆されたインスリン抵抗性の改善により部分的に説明できる。この β 細胞機能の改善は、プロインスリン/インスリン比が対照薬と比較してセマグルチドで有意に低下したことによっても支持された。インスリン抵抗性の改善は、セマグルチドにより誘導された体重減少の結果である可能性

が考えられるが、血糖コントロールの改善又はその他の要因が寄与しているかどうかは明らかではない。

空腹時インスリン濃度は、概してベースラインから投与終了時にかけてセマグルチド及び対照薬のいずれにおいても低下した。プロインスリン濃度は対照薬と比較してセマグルチドで有意に低下した。インスリン及びプロインスリン濃度の低下は、 β 細胞機能の改善、空腹時血糖値の低下及びインスリン抵抗性の改善によりインスリンの生理的必要性が低下したことにより説明できる。C-ペプチド濃度は対照薬と比較してセマグルチドで有意に上昇した。セマグルチドの C-ペプチド及びグルカゴン濃度に対する作用については、他の血糖関連パラメータと比較して、試験間で一貫した変化がみられなかった。

2.7.3.3.2.2 体重関連パラメータ

本項では、体重関連パラメータに関わるすべての有効性パラメータの結果を示す：体重、体重減少の達成、BMI 及びウエスト周囲径。本項の最後に、すべての体重関連パラメータについての要約を示す。

2.7.3.3.2.2.1 体重

5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、体重に対するセマグルチドの効果が検討された。ベースラインから投与終了時までの体重の変化量は、グローバル試験の検証的セカンダリーエンドポイント及び国内試験 2 試験のセカンダリーエンドポイントであった。

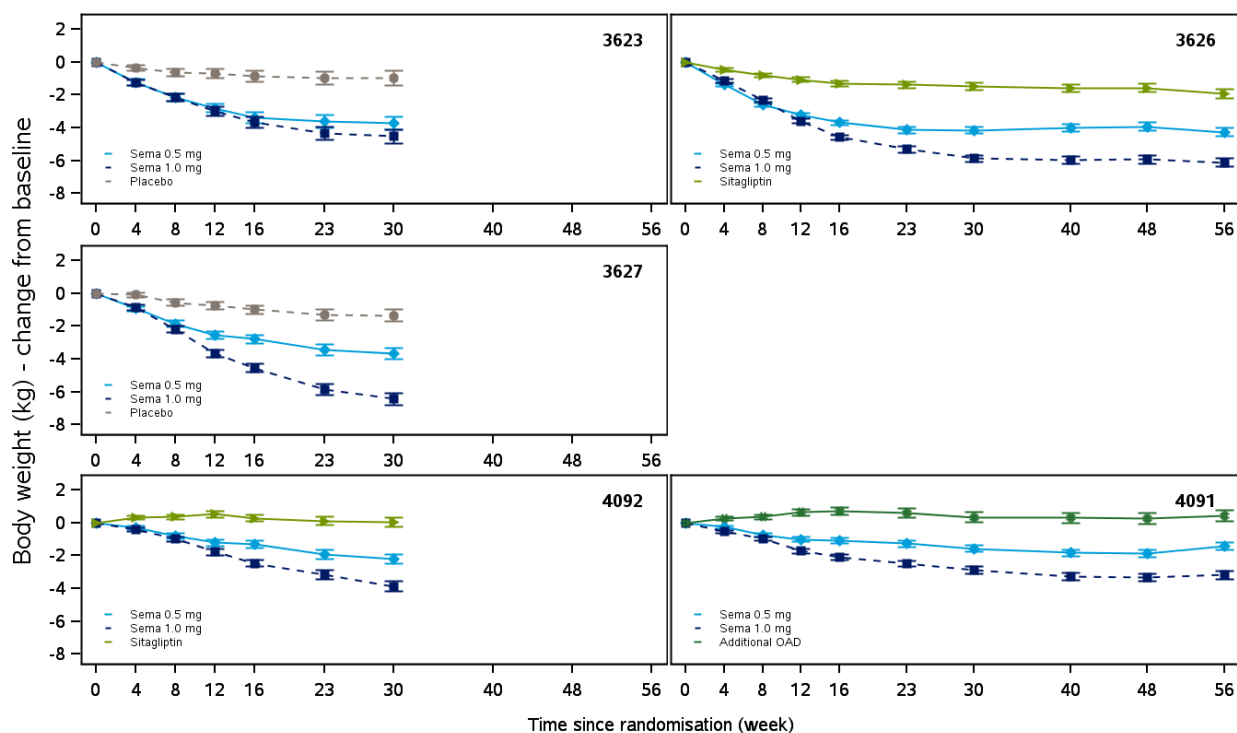
5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、セマグルチド 0.5 mg 又はセマグルチド 1.0 mg の投与は体重の著しい持続的改善をもたらし、投与後約 30 週には低値に達した。体重減少は最長 56 週間の長期投与後も維持されていた (図 2.7.3.3-9)。またこの効果は用量依存的と考えられた。グローバル試験において、体重はセマグルチド 1.0 mg で 4.5~6.4 kg 減少し、セマグルチド 0.5 mg では 3.7~4.3 kg 減少した。日本人被験者を対象とした国内試験 2 試験ではグローバル試験と比べて体重減少量が小さく、セマグルチド 0.5 mg で 1.4~2.2 kg、セマグルチド 1.0 mg で 3.2~3.9 kg であった (図 2.7.3.3-10)。しかし、国内試験 2 試験ではベースラインの体重がグローバル試験よりも軽く (表 2.7.3.3-2)、セマグルチドによる体重減少率 (%) はグローバル試験と同程度であった。試験全体で、体重減少率はセマグルチド 0.5 mg で 2.3~4.9% 及びセマグルチド 1.0 mg で 4.8~7.3% であった (図 2.7.3.3-11)。体重のベースラインからの平均変化率 (%) の経時推移を付録 2.7.3.6.3、図 2.7.3.6.3.2 に示す。対照薬との群差の解析結果を表 2.7.3.3-11 に示す。

グローバル試験において、体重のベースラインからの変化量について、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の各試験の対照薬に対する優越性が検証された。5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、体重減少量は、対照薬 [プラセボ (3623 試験及び 3627 試験)、シタグリブチン (3626 試験及び 4092

試験) 及び追加の経口糖尿病薬 (4091 試験)] と比較してセマグルチド両用量で有意に大きかった (表 2.7.3.3-11)。

体重のベースラインからの変化量の累積分布関数のプロットは、すべての試験において、被験者の大多数がセマグルチドにより体重が減少したことを示している。いずれの試験においてもセマグルチドの曲線は対照薬の曲線に対して左側に平行移動しており、すべての試験で一貫して、体重が減少した被験者の割合は対照薬と比較してセマグルチドで高かった [付録 2.7.3.6.3、図 2.7.3.6.3.5 (ベースラインからの変化量) 及び付録 2.7.3.6.3、図 2.7.3.6.3.6 (ベースラインからの変化率)]。

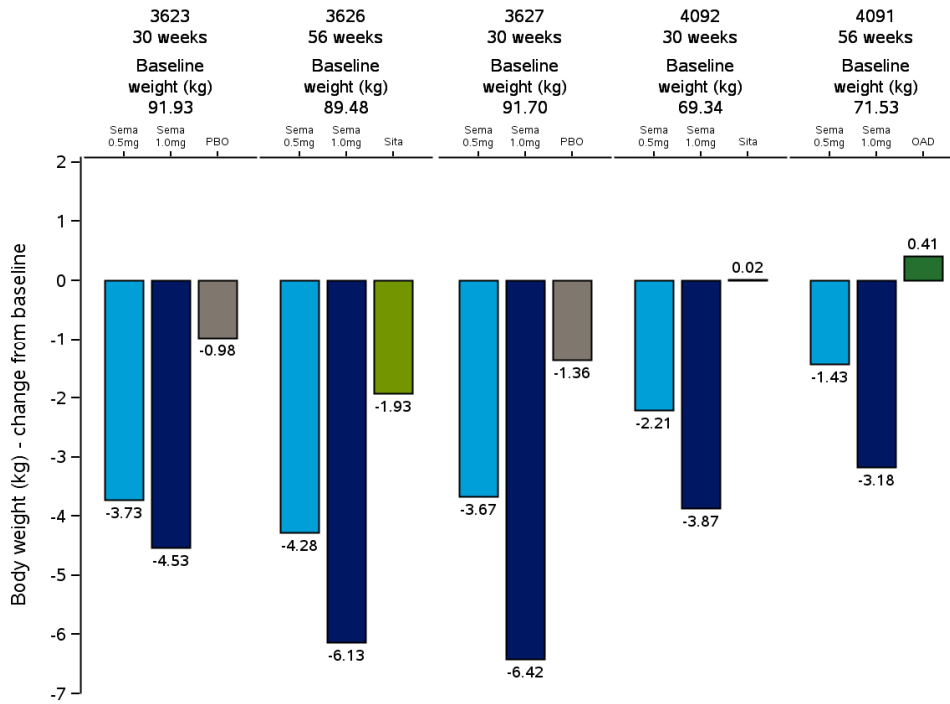
セマグルチドの身体組成に対する影響についての詳細は、Module 2.7.2.3.2.5.1 を参照のこと。



OAD: Oral anti-diabetic drug. Sema: Semaglutide.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

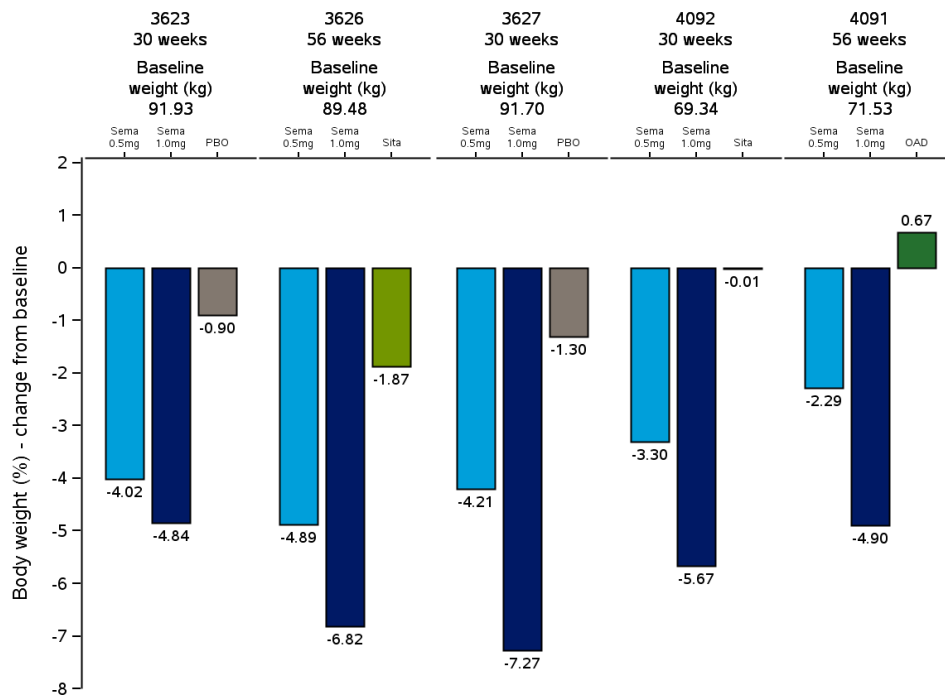
図 2.7.3.3-9 体重のベースラインからの平均変化量 (kg) (推定値) の経時推移 (第 3a 相試験)



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

図 2.7.3.3-10 体重のベースラインからの平均変化量 (kg) (推定値) —統計解析—棒グラフ (第 3a 相試験)



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

図 2.7.3.3-11 体重のベースラインからの平均変化率 (%) (推定値) —統計解析—棒グラフ (第 3a 相試験)

表 2.7.3.3-11 ベースラインから投与終了時までの体重の変化量 (kg) の統計解析

| | Estimate | 95% CI | p-value |
|--|----------|-----------------|---------|
| Body weight (kg) | | | |
| Trials with body weight as the confirmatory secondary endpoint | | | |
| Trial 3623 vs Placebo (Mono) | | | |
| Treatment difference at visit 10 (week 30) | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | -2.75 | [-3.92 ; -1.58] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | -3.56 | [-4.74 ; -2.38] | <.0001 |
| Trial 3626 vs Sita (OADs) | | | |
| Treatment difference at visit 13 (week 56) | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | -2.35 | [-3.06 ; -1.63] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | -4.20 | [-4.91 ; -3.49] | <.0001 |
| Trial 3627 vs Placebo (Insulin) | | | |
| Treatment difference at visit 16 (week 30) | | | |
| Sema 0.5 mg - Placebo | -2.31 | [-3.33 ; -1.29] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Placebo | -5.06 | [-6.08 ; -4.04] | <.0001 |
| Trials with body weight as a secondary endpoint | | | |
| Trial 4092 vs Sita (Mono), JP | | | |
| Treatment difference at visit 12 (week 30) | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | -2.22 | [-3.02 ; -1.42] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | -3.88 | [-4.70 ; -3.07] | <.0001 |
| Trial 4091 vs OAD (OAD), JP | | | |
| Treatment difference at visit 18 (week 56) | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | -1.84 | [-2.67 ; -1.01] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | -3.59 | [-4.43 ; -2.75] | <.0001 |

Abbreviations: CI: Confidence interval; Mono: monotherapy; Sema: Semaglutide; Sitagliptin: Sitagliptin; OADs: oral antidiabetics; JP: Japan;

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

感度分析

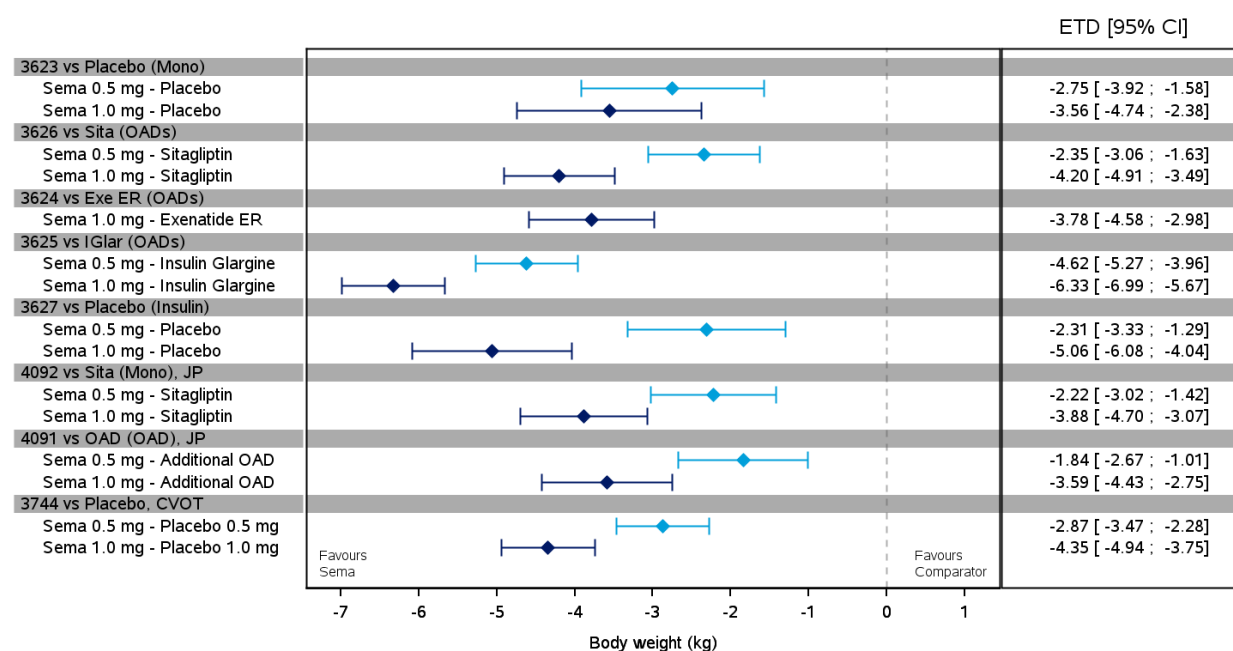
いずれの試験においても、感度分析の結果は MMRM による解析の結果を支持していた。グローバル試験において、体重減少におけるセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が認められたという結論は、感度分析により支持された。詳細は、個々の治験総括報告書 ([表 2.7.3.3-12](#)) を参照のこと。

表 2.7.3.3-12 体重の感度分析—個々の治験総括報告書への参照先

| Trial | Sensitivity analyses and missing data assessments |
|-------|---|
| 3623 | Trial 3623 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.2 |
| 3626 | Trial 3626 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.2 |
| 3627 | Trial 3627 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.2 |
| 4092 | Trial 4092 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.2.2 |
| 4091 | Trial 4091 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.2.2 |

セマグルチドのグローバル開発プログラムにおける体重の変化量

セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれるすべての第 3a 相試験で、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg で有意に大きな体重減少が認められた (図 2.7.3.3-12)。変化率 (%) の群差 (推定値) のフォレストプロットを、付録 2.7.3.6.3、図 2.7.3.6.3.8 に示す。



ETD: Estimated treatment difference, 95%CI: 95% confident interval, Mono: Monotherapy, Sema: Semaglutide, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial. On-treatment without rescue medication data (all trials but CVOT) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution.

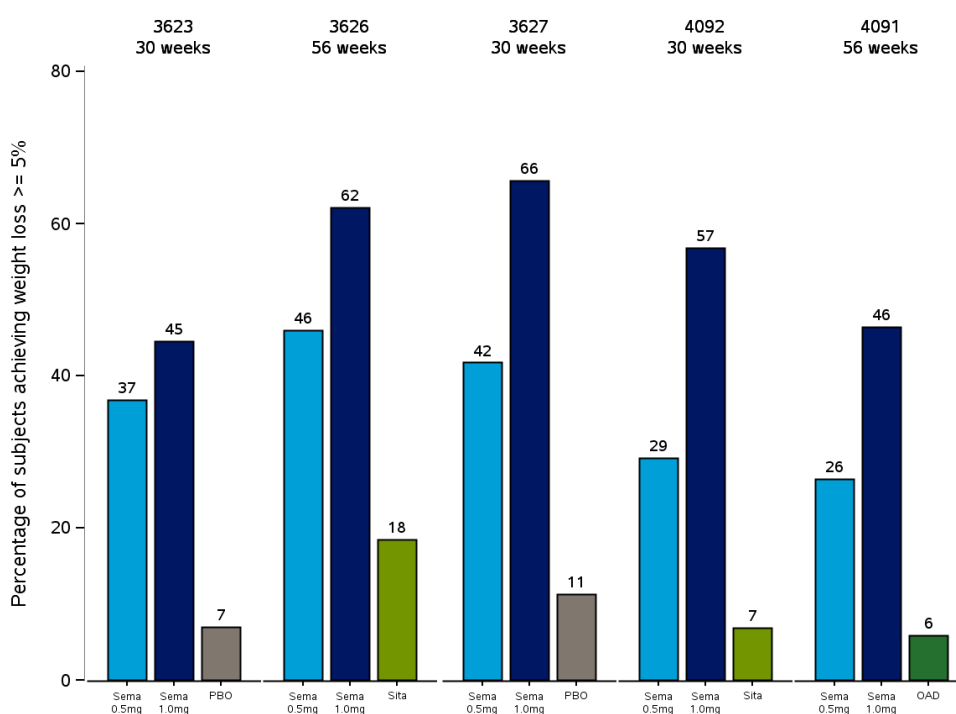
図 2.7.3.3-12 体重のベースラインからの変化量 (kg) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (セマグルチドのグローバル開発プログラムに含まれる第 3a 相試験)

2.7.3.3.2.2.2 体重減少の達成

すべての試験において、投与終了時に 5%以上又は 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合を評価した。

第 3a 相試験で 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ（7~11%）及び実対照薬（6~18%）と比較して、セマグルチド 0.5 mg（26~46%）及びセマグルチド 1.0 mg（45~66%）で有意に高かった（[図 2.7.3.3-13](#)）。10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ（2~3%）及び実対照薬（0~3%）と比較してセマグルチド 0.5 mg（7~13%）及びセマグルチド 1.0 mg（13~26%）で有意に高かった（[図 2.7.3.3-14](#)）。

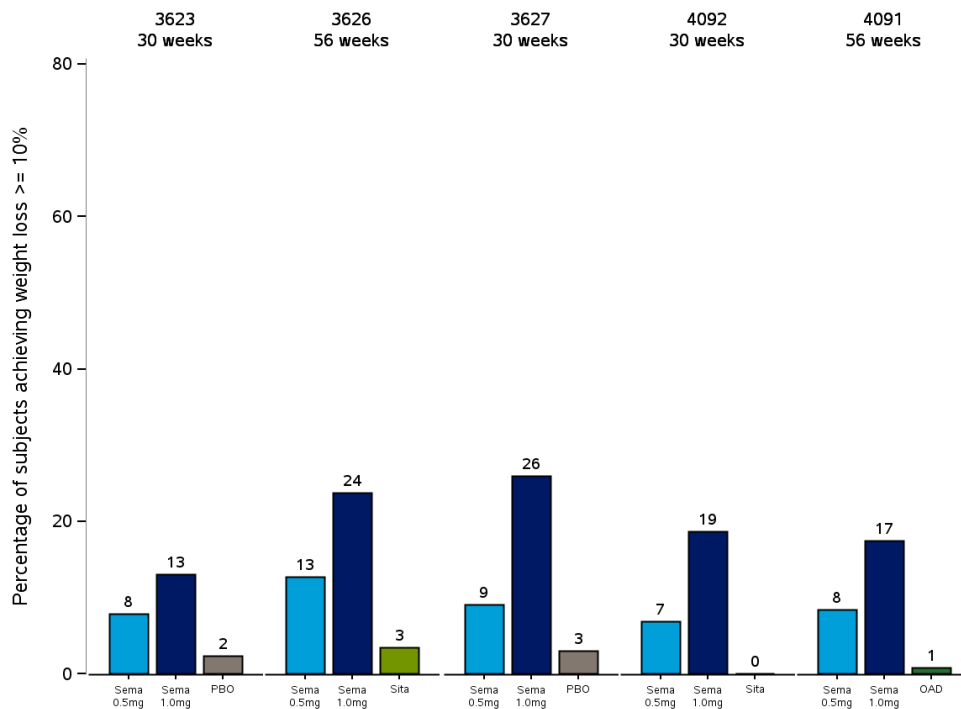
5%以上及び 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合に関する解析結果を[付録 2.7.3.6.3](#)、[表 2.7.3.6.3.9](#)に示す。



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

図 2.7.3.3-13 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合一棒グラフ（第 3a 相試験）



Sema: Semaglutide. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

図 2.7.3.3-14 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合一棒グラフ (第 3a 相試験)

2.7.3.3.2.2.3 BMI 及びウエスト周囲径

BMI

すべての試験において BMI の解析を行った。ベースラインの BMI は各試験内の投与群間で同程度であった。また、ベースラインの値はグローバル試験間で同程度であったが、グローバル試験と比較して国内試験 2 試験ではより低かった。

全体として、BMI はセマグルチドの投与開始後最初の 30 週間に用量依存的に急速に低下した。BMI の低下は、投与後 30 週以降、投与後 56 週までの投与期間中維持された (付録 2.7.3.6.4、図 2.7.3.6.4.5)。

すべての試験において、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg は、対照薬と比較して投与終了時における BMI を有意に低下させた。

ウエスト周囲径

ウエスト周囲径はすべての第 3a 相試験で評価された。ベースラインのウエスト周囲径は各試験の投与群間で同程度であった。また、ベースラインの値はグローバル試験間で同程度であったが、グロー

バル試験と比較して国内試験 2 試験でより低かった。

全体として、ウエスト周囲径はセマグルチドの投与開始後最初の 30 週間に用量依存的に減少した。ウエスト周囲径の減少は、投与後 30 週以降、投与後 56 週までの投与期間中維持された（付録 2.7.3.6.4、図 2.7.3.6.4.6）。

すべての試験で、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg は、対照薬と比較して投与終了時におけるウエスト周囲径を有意に減少させた。

2.7.3.3.2.2.4 要約

すべての試験において、被験者は糖尿病治療で日常的に推奨されていること以外に、体重減少プログラムの指導や特別な食事制限は受けなかった。5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、セマグルチドはプラセボ（単独療法又はインスリンとの併用療法）と、あるいは実対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して体重を有意に減少させた。体重は投与開始後最初の 30 週間に低下し、投与期間全体（最長 56 週間）を通して維持された。セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg での減少量は最大でそれぞれ 4.3 kg 及び 6.4 kg であった。グローバル試験では、体重減少についてセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が検証され、その結果は感度分析によって支持された。国内試験（4092 試験及び 4091 試験）においても、対照薬と比較して有意に大きな体重減少が認められた。

このセマグルチドの体重減少効果を支持する結果は、この他の体重減少に関連するエンドポイントにも反映されていた。すなわち、5% 又以上及び 10% 以上の体重減少を達成した被験者の割合は、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg で有意に高かった。

体重減少に伴い、BMI 及びウエスト周囲径が減少した。これらも、すべての試験においてセマグルチドの投与開始後最初の 30 週間に減少し、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg で有意な減少が認められた。

2.7.3.3.2.3 心血管リスク関連パラメータ

第 3a 相プログラムでは、心血管リスク関連パラメータとして血圧、脈拍数、血中脂質及び C-反応性タンパク（CRP）が評価された。本項の最後に、心血管リスク関連パラメータについて要約を示す。CVOT（3744 試験）の結果は、Module 2.7.4 を参照のこと。

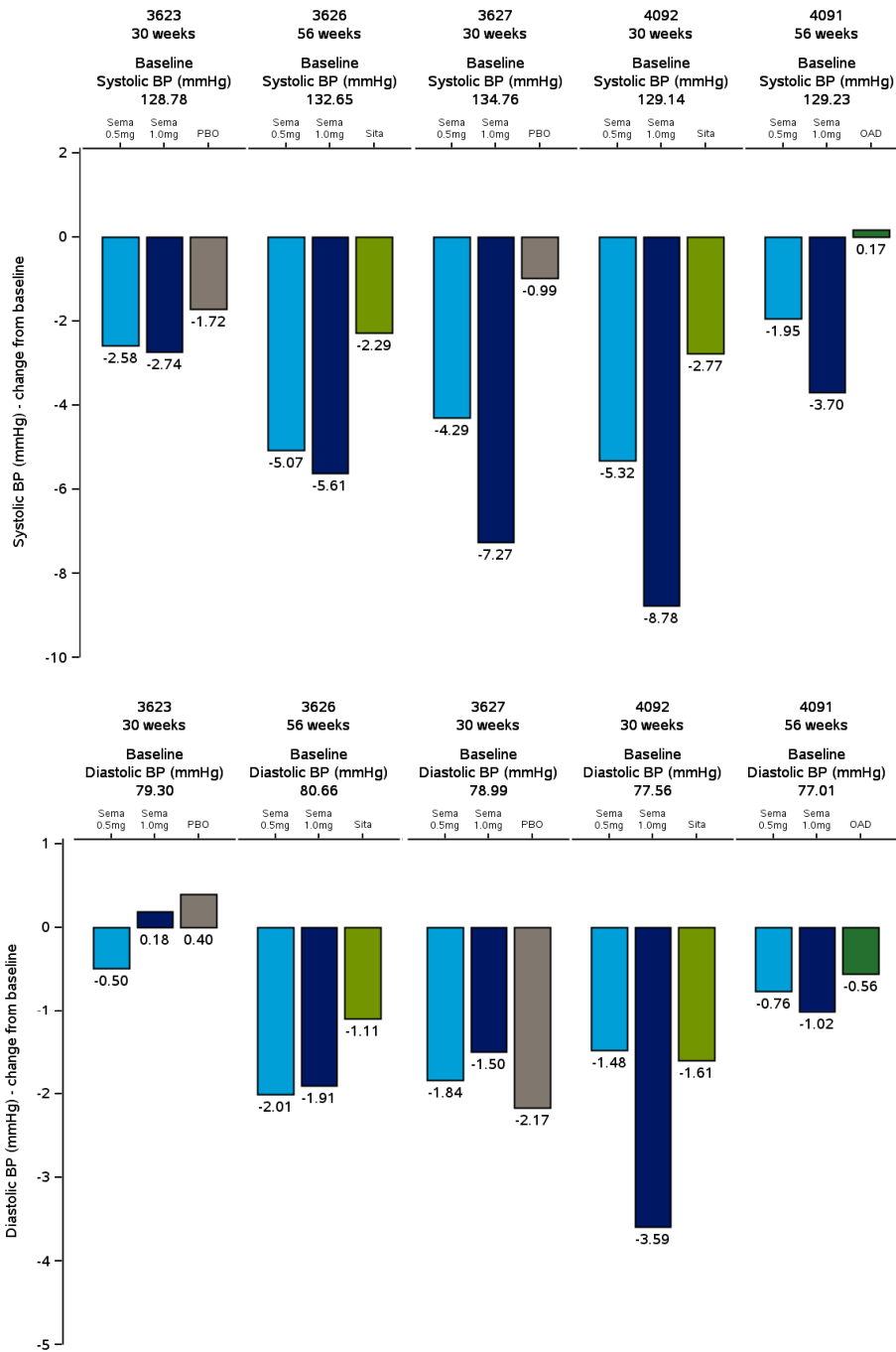
2.7.3.3.2.3.1 バイタルサイン

血圧

日本人被験者が参加したすべての第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）で、ベースラインから投与終了時までの収縮期及び拡張期血圧の平均変化量が評価された。ベースラインにおける収縮期及び拡張期血圧は各試験内の投与群間で同程度であった。また、ベース

ラインの収縮期及び拡張期血圧はグローバル試験間で同程度であったが、グローバル試験と比較して国内試験 2 試験ではより低かった。

全体として、収縮期血圧はセマグルチドの投与開始後最初の 23~30 週間に徐々に低下し、残りの投与期間中は安定していた。投与終了時における収縮期血圧は、概ね対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg 及びセマグルチド 0.5 mg で低下していた。全体として、拡張期血圧についても経時的に低下する傾向がみられた。セマグルチドで投与終了時の拡張期血圧に明らかな低下がみられたが、対照薬でも同様に低下がみられた ([図 2.7.3.3-15](#) 参照)。



Sema: Semaglutide. BP: Blood pressure. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug. On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline value (systolic or diastolic BP) as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

図 2.7.3.3-15 収縮期（上）及び拡張期（下）血圧のベースラインからの平均変化量（mmHg）（推定値）—統計解析—棒グラフ（第 3a 相試験）

3623 試験を除くすべての試験で、セマグルチド 1.0 mg は対照薬と比較して収縮期血圧を有意に低下させた。3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg も収縮期血圧を有意に低下させた。拡張期血圧の変化量に関して、いずれの試験においてもセマグルチドと対照薬で有意な差は認められなかった。

脈拍数

各試験における脈拍数の評価については [Module 2.7.4.2.5.5](#) に示し、以下には要約を示す。

ベースラインの脈拍数は 5 つの第 3a 相試験間で同程度 (71~76 拍/分) であった。5 つの第 3a 相試験を通じて、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg は投与終了時における脈拍数を有意に増加 (1~5 拍/分) させた。

2.7.3.3.2.3.2 空腹時血中脂質

すべての第 3a 相試験において、空腹時遊離脂肪酸 (FFA)、総コレステロール、高密度リポタンパク (HDL)、低密度リポタンパク (LDL)、超低密度リポタンパク (VLDL) 及びトリグリセリド (TG) を測定した。結果の詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと。対応する項へのリンクを [表 2.7.3.3-13](#) に示す。

表 2.7.3.3-13 血中脂質 — 個々の治験総括報告書への参照先

| Trial | Link to CTR |
|-------|---|
| 3623 | Trial 3623 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.4 |
| 3626 | Trial 3626 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.5 |
| 3627 | Trial 3627 (Module 5.3.5.1), Section 11.3.5 |
| 4092 | Trial 4092 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.6 |
| 4091 | Trial 4091 (Module 5.3.5.1), Section 11.2.6 |

ベースラインの血中脂質値は、各試験内の投与群間で同程度であった。

全体的に、試験間を通じてセマグルチド投与による血中脂質プロファイルの改善が認められた。また、その大部分はセマグルチド 1.0 mg によるものであった。

血中脂質で最も大きな改善がみられたのはトリグリセリドであり、セマグルチド 1.0 mg において 5% (3627 試験) ~19% (4091 試験) 減少した。3623 試験を除くすべての試験において、対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg でトリグリセリドは有意に減少した。4091 試験では、追加の経口糖尿病薬と比較してセマグルチド 0.5 mg においてもトリグリセリドが有意に減少した。

3623 試験を除くすべての試験において、VLDL は対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意に減少した。4091 試験では、セマグルチド 0.5 mg においても VLDL が対照薬と比較して有意に減少した。

3626 試験を除くすべての試験において、総コレステロールは対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg のいずれか、もしくは両用量において有意に減少した。5 試験のうち 3 試験（3623 試験、3626 試験及び 4091 試験）において、対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg で FFA の有意な減少が認められた。セマグルチド 0.5 mg の投与を受けた被験者における FFA の減少量は対照薬と同程度であった。3626 試験では、対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg で HDL の小さいが有意な改善がみられた（表 2.7.3.3-13 参照）。

食後血中脂質に対するセマグルチドの影響については、Module 2.7.2.3.2.6 に示す。

2.7.3.3.2.3.3 CRP

グローバル開発プログラムのすべての第 3a 相試験（3623 試験を除く）において、炎症マーカーであり、心血管リスクと関連のある CRP が検討された。試薬会社からの検査試薬に問題があり（詳細は、Module 5 の個々の治験総括報告書の Appendix 16.1.10 に含まれる Memo を参照のこと）、日本人が参加していない 3624 試験（参考資料：セマグルチドと持続性エキセナチドを比較した 56 週間の有効性及び安全性試験）においてのみ有効な CRP データ（valid CRP data）が得られた。

日本人が参加した試験（評価資料：3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）で得られた CRP の結果は、3624 試験の結果と同様であった。すべての試験（3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）において、ベースラインの CRP 値は概ね低く（3 mg/L 未満）、投与群間（セマグルチドと対照薬）で同程度であった。対照薬と比較して、セマグルチド 1.0 mg は投与終了時における CRP を有意に減少させた。しかしながら、試薬上の問題があったことから、これらの 4 試験から最終的な結論を導くことはできなかった。

2.7.3.3.2.3.4 要約

全体として、対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg は収縮期血圧を有意に低下させたが、拡張期血圧についてはセマグルチドと対照薬で有意な違いは認められなかった。

大部分の試験で、対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg で血中脂質が有意に改善された。

セマグルチド 1.0 mg の投与は、対照薬と比較して投与終了時の CRP を有意に減少させた。CRP の測定に関わる検査試薬に関する問題のため、CRP の結果は慎重に解釈すべきである。

2.7.3.3.2.4 患者報告アウトカム

3626 試験及び 3627 試験において、投与終了時に糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）及び Short form (36) health survey (SF-36) のスコアを調査した。なお、3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）はダブルダミーデザインであるため、被験者は注射と経口剤両方の投与を受けており、このことが 2 つの治療の比較結果に影響を及ぼした可能性がある。DTSQ 及び SF-36 の主な項目について

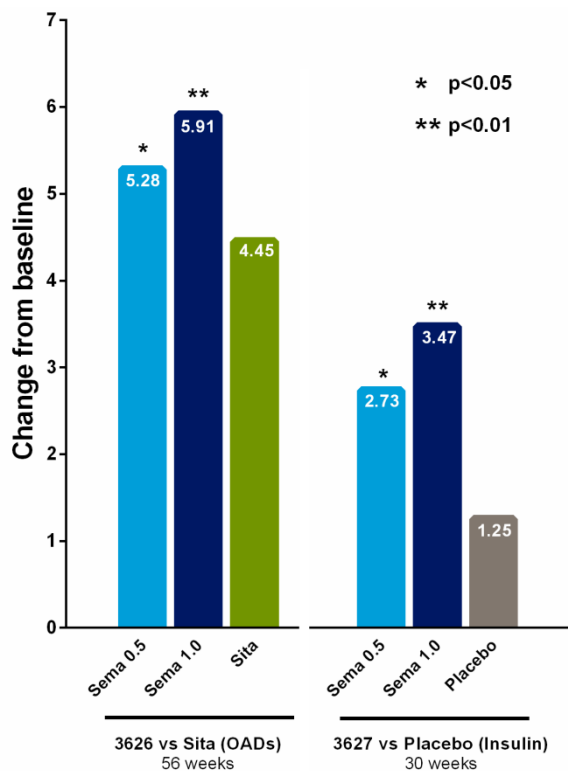
ての結果を以下に示す。

糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）

治療満足度は、各自の治療経験の主観的評価を示し、実臨床におけるアドヒアランスの代わりになるものと考えられる。

ベースラインにおいて、3つの主要な DTSQ 項目（治療満足度、高血糖の自覚及び低血糖の自覚）は、各試験内の投与群間で同様であったが、3626 試験と比較して 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）ではベースラインでの治療満足度が3つの投与群すべてにおいてわずかに高かった。

DTSQ を検討した両試験ともに、プラセボ又は実対照薬（シタグリプチン）と比較して、セマグルチド両用量で治療満足度のサマリースコアが有意に改善され（[図 2.7.3.3-16](#)）、高血糖を自覚する頻度が有意に減少した（[付録 2.7.3.6.4](#)、[図 2.7.3.6.4.10](#)）。低血糖を自覚する頻度についてセマグルチドと対照群で違いはみられなかった（[付録 2.7.3.6.4](#)、[図 2.7.3.6.4.11](#)）。



Sema: Semaglutide. Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. Estimated change from baseline data is shown. Estimates are from the analysis of covariance model with treatment, trial-specific stratification, and country as fixed factors and baseline value as covariate and adjusted according to observed baseline distribution.

図 2.7.3.3-16 糖尿病治療満足度質問票—治療満足度サマリースコアのベースラインからの変化量（推定値）—棒グラフ（3626 試験及び 3627 試験）

Short form (36) health survey (SF-36)

ベースラインにおいて、身体的側面 (PCS) 及び精神的側面 (MCS) の SF-36 スコアは、各試験内の投与群間及び試験間で同程度であった。

3626 試験では、セマグルチド 1.0 mg は PCS における最小重要差 (ベースラインからの 2 以上の変化) を超える改善をもたらしたが、いずれの試験でもセマグルチドで MCS の最小重要差 (3 以上の変化) を満たすような大きな改善は認められなかった (付録 2.7.3.6.4、[図 2.7.3.6.4.12](#)~[図 2.7.3.6.4.13](#))。

総合すると、SF-36 を評価した両試験で、MCS 及び PCS スコアは対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg でより大きな改善が認められた (付録 2.7.3.6.4、[図 2.7.3.6.4.12](#)~[図 2.7.3.6.4.13](#))。3626 試験では、MCS はシタグリプチンと比較してセマグルチド両用量で有意に改善されたが、PCS について有意差は認められなかった。

プラセボ対照の 3627 試験では、セマグルチド投与において PCS 及び MCS の有意な改善はみられなかった。

2.7.3.3.2.5 サブグループにおける血糖コントロールの結果の比較

サブグループ解析の目的は、全体で認められたセマグルチドの効果がサブグループにおいても同様に認められるか、すなわち全体で認められたセマグルチドの効果が、2 型糖尿病患者集団で幅広く適用されるかどうかを評価することである。

母集団薬物動態解析に基づくと、ベースラインの体重を除く人口統計学的特性及び疾患特性は、セマグルチドの曝露量に影響を与えないことが示された ([2.7.3.3.2.5.1](#))。以下の項では、血糖コントロール (HbA1c の変化量) に対するセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の有効性を、ベースラインにおける主な人口統計学的特性 (年齢及び性別) 及び主な関連する疾患特性 (糖尿病罹病期間、体重、BMI 及び腎機能) により定義された異なるサブグループ ([2.7.3.1.5.7.1](#)) において評価した。日本人集団におけるセマグルチドの有効性は、別途後ろの項 ([2.7.3.3.2.6](#)) で評価する。

評価は、試験ごとに、異なるサブグループにおける HbA1c のベースラインから投与終了時までの変化量に基づき行われ、セマグルチド各用量と対照薬の群差 (推定値) 及び投与群ごとのベースラインからの平均変化量 (推定値) が用いられた。1 試験での誤りの可能性のある所見 (特にサブグループの例数が少ない場合) により全体の結論を誤るリスクを低減するため、全試験を通しての傾向に基づいて、包括的に結論を導いた。

サブグループの評価に用いたプロットとして、性別に対する 2 種類のサブグループのプロットを代表例として以下の項で提示する。1 つは、各試験におけるセマグルチドと対照薬の群差 (推定値) を示すフォレストプロットであり、もう 1 つはベースラインからの平均変化量を示すプロットである。

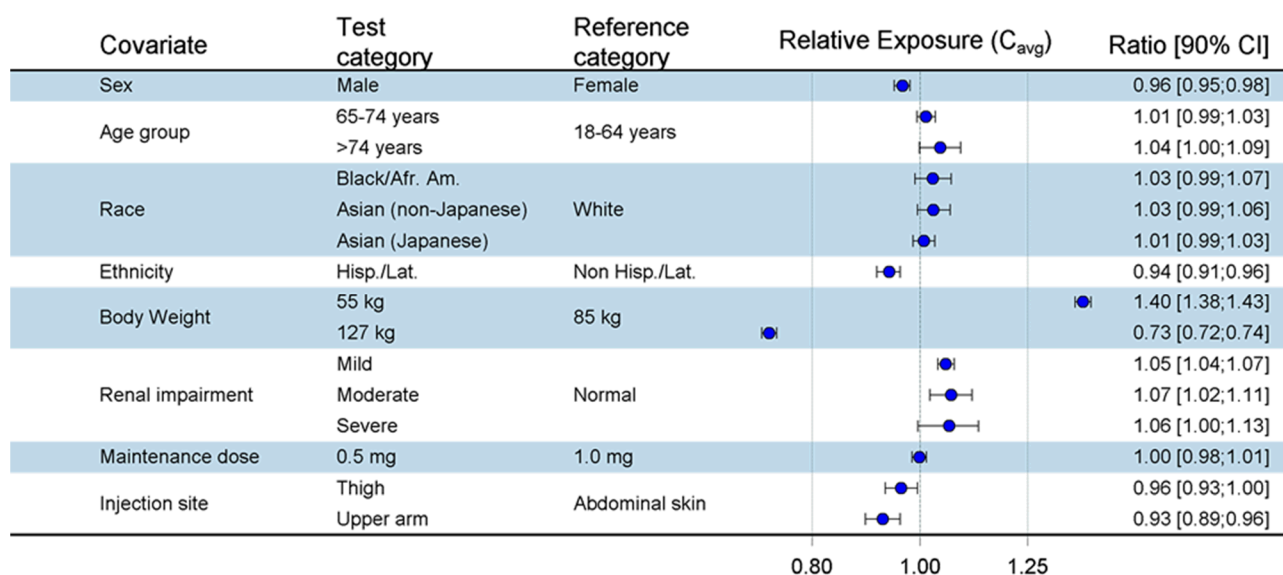
ベースラインの HbA1c 値が高いほど、セマグルチドによる HbA1c の低下の程度は大きいという傾向がみられたことから ([2.7.3.3.2.1](#))、サブグループを通してのベースラインの HbA1c の分布を評価した。いずれの試験においても、試験内でベースラインの HbA1c はサブグループを通して同程度であったが、

20 例に満たないサブグループではベースラインの HbA1c の平均が試験全体の平均と異なっていた（付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.1~2.7.3.6.5.30 参照）。

以下に、有効性に関するサブグループ解析の結果を、人口統計学的特性及び疾患特性の分類ごとに示す。グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）における日本人被験者の HbA1c の変化量に関するサブグループ解析、ならびに 3626 試験、3627 試験及び 4091 試験に基づく日本人被験者における併用薬（SU、グリニド、 α -GI、TZD、メトホルミン又はインスリンのいずれか）ごとのサブグループ解析は、それぞれ [2.7.3.3.2.6](#) 及び [2.7.3.3.2.7](#) に示す。安全性のサブグループ解析については、[Module 2.7.4.5](#) に示す。

2.7.3.3.2.5.1 人口統計学的特性及び疾患特性ごとのセマグルチドの曝露量—母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析において、セマグルチドの曝露量が、性別、年齢、人種、民族、体重、腎機能、維持用量及び注射部位によって受ける影響の程度を評価した。本解析には、5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3624 試験、4091 試験及び 3744 試験）のデータが含まれた。[図 2.7.3.3-17](#) にみられるように、セマグルチドの曝露量は体重のみに影響を受け、体重が軽い被験者ほどセマグルチドの曝露量が大きくなることが示された〔[Module 2.7.2.3.1.6](#) 及び Japan modelling report（Module 5.3.3.5）, Section 4.1〕。第 3a 相試験において日本人を含むアジア人被験者は平均的に体重が軽かったため、体重で調整しない場合、日本人及びアジア人（非日本人）被験者におけるセマグルチドの平均曝露量は非アジア人被験者と比較してわずかに大きかったが、曝露量範囲は非アジア人被験者の曝露量範囲内であった（[Module 2.7.2.3.1.6.3](#)）。



Notes: Data are expressed as steady-state, dose-normalised average semaglutide exposure (C_{avg}) relative to a reference subject profile. The reference subject profile was non-Hispanic/non-Latino, White woman below 65 years of age with T2D, a body weight of 85 kg with normal renal function and dosed subcutaneously with semaglutide 1.0 mg in the abdomen. The column to the right shows means and 90% CI for the relative exposures. The reference body weight of 85 kg corresponds to the approximate median weight in the population. Body weight test categories (55 kg and 127 kg) represent the 5% and 95% percentiles, respectively, in the data set. Renal impairment was classified according to creatinine clearance according to the MDRD equation [mL/min per 1.73 m²].

Abbreviations: N: number of subjects, CI: confidence interval

図 2.7.3.3-17 セマグルチド曝露量に対する共変量の解析のフォレストプロットー定常状態における投与量で標準化した平均セマグルチド濃度の標準被験者との比

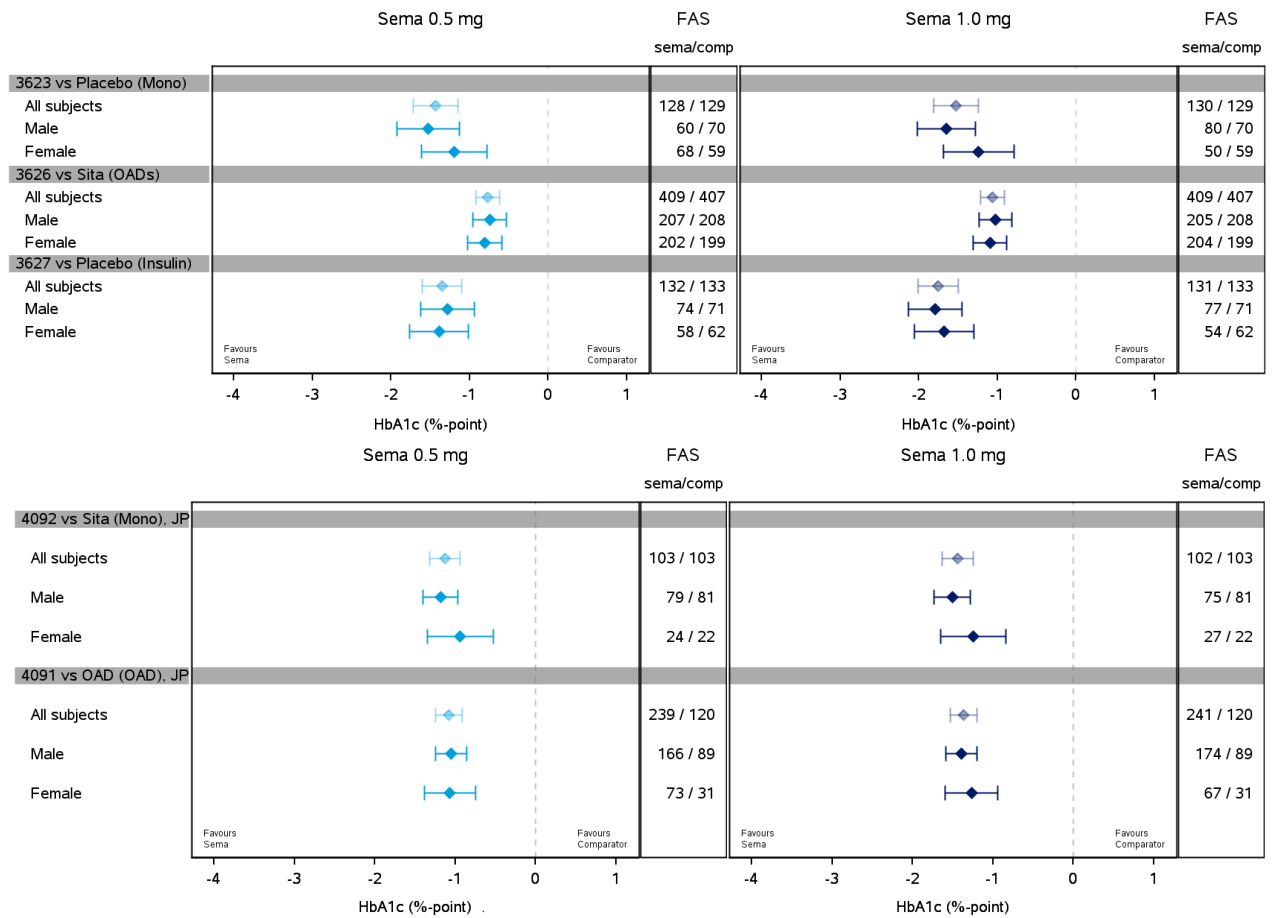
2.7.3.3.2.5.2 人口統計学的特性に基づくサブグループ解析

性別

日本人被験者を含む 5 試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）すべてにおいて男性の比率が高かったが（表 2.7.3.3-2）、個々の試験内での男女の分布は投与群間で同程度であった。

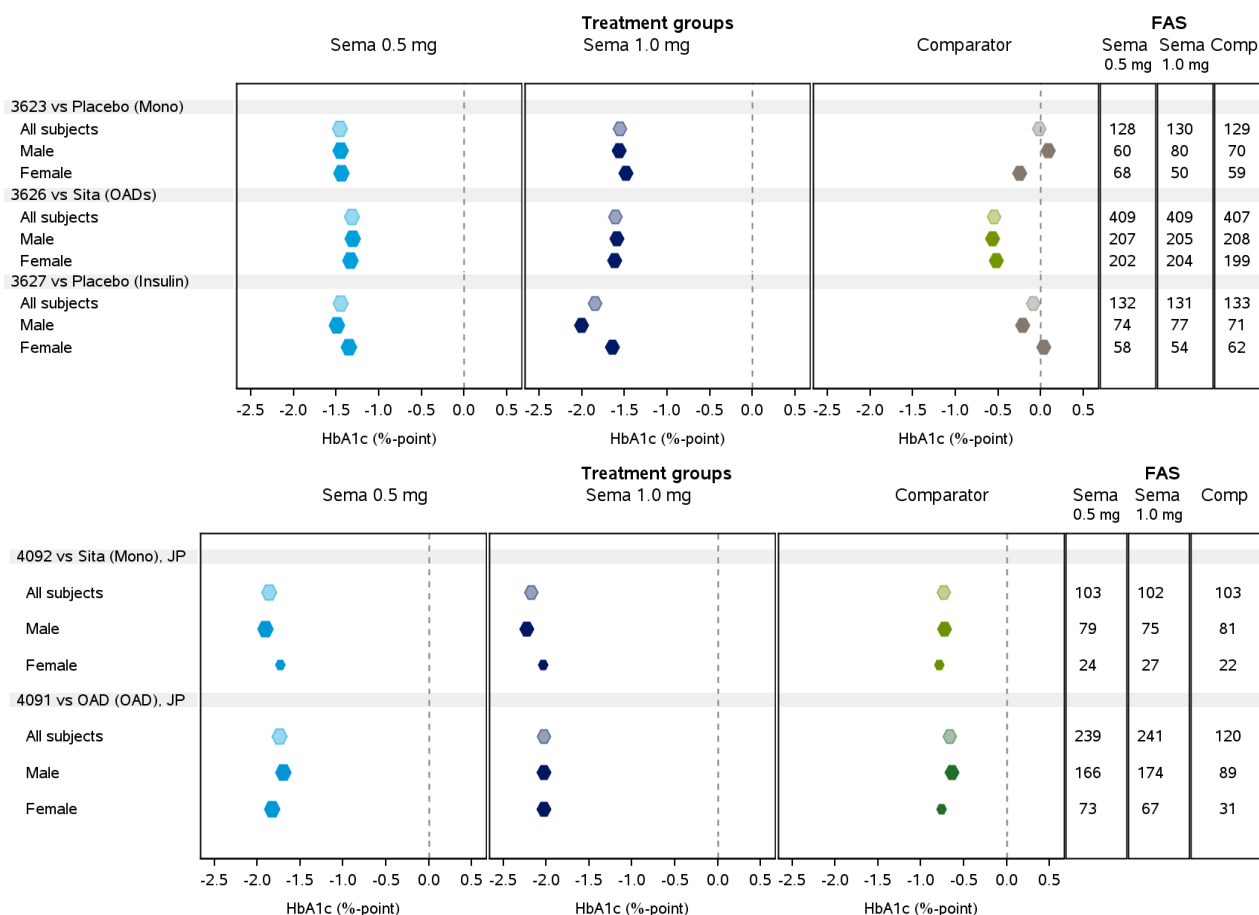
5 試験すべてにおいて、HbA1c の群差（セマグルチドー対照薬）の推定値は、概して男性と女性で同程度であった（図 2.7.3.3-18 参照）。HbA1c のベースラインからの変化量を投与群ごとに評価した場合、セマグルチドの HbA1c への効果は、試験内及び試験間ともに男性と女性で同様であった（図 2.7.3.3-19）。したがって、セマグルチドの全体的な HbA1c に対する効果は男性と女性で同様と考えられ、このことは曝露量－反応関係解析によっても支持された〔Global modelling report (Module 5.3.3.5), Figure 9B〕。

性別ごとの平均 HbA1c を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.1~表 2.7.3.6.5.5 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.31~表 2.7.3.6.5.35 に示す。



ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Sema: Semaglutide, Comp: Comparator, JP: Japan, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. For the 'All subjects', the primary models are used.

図 2.7.3.3-18 性別ごとの HbA1c (%) -サブグループ解析- 群差 (推定値) のフォレストプロット
トグローバル試験 (上) 及び国内試験 (下)



FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, JP: Japan, Mono: Monotherapy, Sema: Semaglutide, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects, On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution in each subgroup. For the 'All subjects', the primary models are used.

図 2.7.3.3-19 性別ごとの HbA_{1c} (%) –サブグループ解析–ベースラインからの変化量 (推定値) –グローバル試験 (上) 及び国内試験 (下)

年齢

平均年齢は試験間で同様であった (表 2.7.3.3-2)。いずれの試験においても、ベースライン時の年齢が 75 歳以上であった被験者の数は各投与群に 20 例未満であった (付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.6~表 2.7.3.6.5.10)。

すべての試験で、HbA_{1c} の群差 (セマグルチド-対照薬) の推定値は、年齢のサブグループ間で同程度であった。しかし 4092 試験では、セマグルチド 1.0 mg において、治療と年齢との間に有意な交互作用が認められた。本試験では、セマグルチド 1.0 mg の HbA_{1c} への治療効果が、他の年齢サブグループと比較して 65~75 歳未満の被験者でより小さかった (付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.39)。セマグルチドにおける HbA_{1c} のベースラインからの変化量は、セマグルチド 1.0 mg において 65~75 歳未満のサブグ

グループで低下量が小さかった 4092 試験を除き、他のすべての試験において 65 歳未満のサブグループと 65~75 歳未満のサブグループで同程度であった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.67~図 2.7.3.6.5.68）。75 歳を超える被験者では、他の年齢サブグループと比較してセマグルチド投与による HbA1c のベースラインからの低下量が、4 試験 [3623 試験、3626 試験（セマグルチド 0.5 mg のみ）、3627 試験及び 4091 試験] で小さく、2 試験 [3626 試験（セマグルチド 1.0 mg のみ）及び 4092 試験] で大きかった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.67~図 2.7.3.6.5.68）。これは、いずれの試験でも当該サブグループに含まれる被験者数が比較的少なかった（10 例以下）ことによると考えられる。これらの不一致は、認められた変化量の違いが偶発的なものであることを示唆しており、75 歳以上の被験者と 75 歳未満の被験者でセマグルチドに対する反応は同程度であると考えられた。全体として、HbA1c の低下に対するセマグルチドの効果はすべての年齢サブグループを通じて一貫性があると考えられた。

曝露量-反応関係解析では、18~88 歳の被験者が含まれる各年齢グループ間で、セマグルチドに対する HbA1c の反応が同程度であることが示された [Global modelling report (Module 5.3.3.5), Figure 9D]。

年齢ごとの平均 HbA1c を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.6~表 2.7.3.6.5.10 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.36~表 2.7.3.6.5.40 に示す。また、年齢ごとの群差（推定値）のフォレストプロットを付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.65~図 2.7.3.6.5.66 に、年齢ごとのベースラインからの平均変化量を付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.67~図 2.7.3.6.5.68 に示す。

2.7.3.3.2.5.3 疾患特性に基づくサブグループ解析

ベースラインにおける糖尿病罹病期間

ベースラインにおける糖尿病罹病期間は第 3a 相試験間で異なっており、診断後早期の 2 型糖尿病患者を対象とした 3623 試験での平均 4.2 年から、インスリン製剤で治療していた被験者を対象とした 3627 試験での平均 13.3 年まで含まれていた（表 2.7.3.3-2）。

糖尿病罹病期間 10 年未満及び 10 年以上で評価した場合、すべての試験で HbA1c の群差（セマグルチド-対照薬）の推定値は 2 つのサブグループ間で同様であり、治療とベースラインの糖尿病罹病期間について有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.77~図 2.7.3.6.5.78、付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.51~表 2.7.3.6.5.55）。HbA1c のベースラインからの変化量を評価した場合、HbA1c の反応はすべての試験において糖尿病罹病期間 10 年未満の被験者と 10 年超の被験者で同様であった。3623 試験（プラセボ対照、単独療法）のセマグルチド 1.0 mg では、糖尿病罹病期間が 10 年未満の被験者と比較して 10 年以上の被験者でベースラインからの HbA1c の低下量はより小さかったが、当該サブグループを構成する被験者の数は少なかった（10 例）（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.79）。全体として、セマグルチド投与による HbA1c の反応は、ベースラインにおける糖尿病罹病期間の影響を受けなかった。

曝露量-反応関係解析では、糖尿病罹病期間が 0~41.7 年の被験者が含まれた各サブグループ間においてセマグルチドに対する HbA1c の反応が同様であることが示された [Global modelling report

(Module 5.3.3.5) , Figure 9G] 。

ベースラインにおける糖尿病罹病期間ごとの平均 HbA1c を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.21~表 2.7.3.6.5.25 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.51~表 2.7.3.6.5.55 に示す。また、ベースラインの糖尿病罹病期間ごとの群差（推定値）のフォレストプロットを付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.77~図 2.7.3.6.5.78 に、ベースラインの糖尿病罹病期間ごとのベースラインからの平均変化量を付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.79~図 2.7.3.6.5.80 に示す。

ベースラインにおける体重

ベースラインにおける平均体重は、グローバル試験（89.5~91.9 kg）間で同程度であったが、グローバル試験と比較して国内試験 2 試験（69.3~71.5 kg）でより低かった（表 2.7.3.3-2）。

4092 試験を除くすべての試験で、HbA1c の群差（セマグルチド-対照薬）の推定値は、ベースラインの体重サブグループ（70 kg 未満、70 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上 110 kg 未満、及び 110 kg 以上）の間で同様であった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.69~図 2.7.3.6.5.70）。4092 試験では、セマグルチド 1.0 mg において、治療とベースラインの体重との間に有意な交互作用が認められ、ベースラインの体重が 70 kg 未満の被験者では他の体重サブグループと比較して治療効果が小さかった（付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.44）。セマグルチドの HbA1c のベースラインからの変化量を評価した場合、2 試験（3623 試験及び 3627 試験）のセマグルチド 0.5 mg 群において、体重が 110 kg を超える被験者で他の体重サブグループと比較してそれぞれ、より大きな低下量及びより小さな低下量を示した。しかし、他のすべてにおいて、セマグルチド投与による反応はベースラインの体重サブグループ間で同程度であった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.71）。

グローバル試験と比較して国内試験 2 試験で平均体重が軽かったために、本検討にはカットオフ値として 55 kg を追加した（すなわち 55 kg 未満と 55 kg 以上 70 kg 未満のサブグループを設置した）（付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.85~表 2.7.3.6.5.88）。4092 試験では、セマグルチド 1.0 mg において、治療とベースラインの体重との間に有意な交互作用が認められ、ベースラインの体重が 55 kg 以上 70 kg 未満の被験者で他の体重サブグループと比較して治療効果が小さかった（付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.87）。しかしながら、4092 試験においてセマグルチドによるベースラインからの HbA1c 変化量は、両用量においてサブグループ間で同程度であった。4091 試験では、HbA1c の群差（セマグルチド-対照薬）の推定値は、異なるサブグループ間で同様であった。また、セマグルチドによるベースラインからの HbA1c 変化量は、両用量においてサブグループ間で同程度であった。

全体として、セマグルチドの有効性（HbA1c の変化量により評価）は、ベースラインの体重によるサブグループ間で一貫していたと考えられた。

ベースラインにおける平均体重が重いほどセマグルチドの曝露量が小さかったが、全体として HbA1c における曝露量-反応関係にベースライン時の体重の影響はみられなかった〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.2〕。曝露量-反応関係解析では、セマグルチドによる HbA1c の反応

が、体重（ベースラインの体重：39.7 kg~198.3 kg）のサブグループの間で同様であることが示された〔Global modelling report（Module 5.3.3.5）, Figure 9C〕。

体重ごとの平均 HbA1c を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.11~表 2.7.3.6.5.15 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.41~表 2.7.3.6.5.45 に示す。また、体重ごとの群差（推定値）のフォレストプロットを付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.69~図 2.7.3.6.5.70 に、体重ごとのベースラインからの平均変化量を付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.71~図 2.7.3.6.5.72 に示す。

ベースラインにおける BMI

ベースラインにおける平均 BMI はグローバル試験間で同程度（32.2~32.9 kg/m²）であったが、グローバル試験と比較して国内試験 2 試験でより低かった（25.4~26.4 kg/m²）（表 2.7.3.3-2）。

4092 試験を除くすべての試験で、HbA1c の群差（セマグルチド-対照薬）の推定値は、BMI のサブグループ間で同様であった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.73~図 2.7.3.6.5.74）。4092 試験では、セマグルチド 1.0 mg において、治療とベースラインの BMI との間に有意な交互作用が認められ、BMI 30 以上の被験者で HbA1c における治療効果がより大きかった（付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.49）。当該サブグループに含まれた被験者数が比較的少なかった（セマグルチド 1.0 mg 及びシタグリブチンでそれぞれ 14 例及び 12 例）ことに注意すべきである。セマグルチドの HbA1c のベースラインからの変化量を評価した場合、すべての試験において BMI のサブグループで同程度の反応を示した。全体として、セマグルチドの有効性は BMI によるサブグループ間で一貫していたと考えられた。

BMI ごとの平均 HbA1c を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.16~表 2.7.3.6.5.20 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.46~表 2.7.3.6.5.50 に示す。また、BMI ごとの群差（推定値）のフォレストプロットを付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.73~図 2.7.3.6.5.74 に、BMI ごとのベースラインからの平均変化量を付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.75~図 2.7.3.6.5.76 に示す。

ベースラインにおける腎機能障害

すべての試験において、正常な腎機能を有する被験者及び軽度の腎機能障害を有する被験者の割合は各々 50.8~68.7%及び 29.3~40.4%であり、中等度の腎機能障害を有する被験者の割合は 9%未満であった（表 2.7.3.3-2 参照）。

HbA1c の群差（セマグルチド-対照薬）の推定値を評価した場合、5 つの第 3a 相試験のうち 2 試験（4092 試験のセマグルチド 1.0 mg 及び 3626 試験のセマグルチド 0.5 mg）で、治療と腎機能との間に有意な交互作用が認められた。この 2 試験では、正常な腎機能を有する被験者と比較して、軽度の腎機能障害を有する被験者でセマグルチドによる治療効果が小さかった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.81~図 2.7.3.6.5.82、及び付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.56~表 2.7.3.6.5.60）。

ベースラインからの変化量の評価において、セマグルチドによる HbA1c の低下量は腎機能のサブグループ間で同程度であったが、3623 試験（セマグルチド 1.0 mg）及び 4091 試験（セマグルチド 0.5 mg）

では正常な腎機能を有する被験者と比較して中等度の腎機能障害を有する被験者で小さかった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.83~図 2.7.3.6.5.84）。これは、当該サブグループに含まれる被験者数が比較的少なかった〔3623 試験（セマグルチド 1.0 mg）で 6 例、4091 試験（セマグルチド 0.5 mg）で 3 例〕ためと考えられる。

しかしながら、全試験を通してみられた傾向は、投与量と一致しておらず、また、腎機能障害の程度との関連もなかった。このことから、セマグルチドの治療効果の大きさはすべての腎機能のサブグループで同程度であったと考えられる。この結論は、被験者の腎機能障害の有無（正常な腎機能を有する被験者又は軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者）に関わらず、セマグルチドによる HbA1c 低下量が同様であることを示した曝露量-反応関係解析によって支持された〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Figure 9H〕。

なお、セマグルチドのグローバル開発プログラムにおいて、重度又は末期腎疾患を有する被験者は CVOT にのみ含まれた。CVOT に参加した被験者の約 3%〔3297 例のうち 107 例（セマグルチド 0.5 mg、1.0 mg、プラセボ 0.5 mg、1.0 mg でそれぞれ 21 例、25 例、28 例及び 33 例）〕が重度又は末期腎疾患のサブグループに分類された。重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有する被験者は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、セマグルチド 1.0 mg では HbA1c 低下量が大きかったが、セマグルチド 0.5 mg では低下量は同様であった（付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.82 及び図 2.7.3.6.5.84）。

ベースラインにおける腎機能障害ごとの平均 HbA1c を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.26~表 2.7.3.6.5.30 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6.5、表 2.7.3.6.5.56~表 2.7.3.6.5.60 に示す。また、ベースラインにおける腎機能障害ごとの群差（推定値）のフォレストプロットを付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.81~図 2.7.3.6.5.82 に、ベースラインにおける腎機能障害ごとのベースラインからの平均変化量を付録 2.7.3.6.5、図 2.7.3.6.5.83~図 2.7.3.6.5.84 に示す。

2.7.3.3.2.6 日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性の検討

2.7.3.3.2.6.1 被験者の内訳

グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）に参加し無作為割り付けされた日本人被験者数は、それぞれ 61 例（セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、プラセボでそれぞれ 19 例、19 例及び 23 例）、140 例（48 例、43 例及び 49 例）及び 61 例（17 例、22 例及び 22 例）であった（表 2.7.3.3-14 参照）。すべてのグローバル試験で、日本人集団では無作為割り付けされたすべての被験者が、全集団では 8 例を除くすべての被験者が試験薬の投与を受けた。投与を完了した被験者の割合は、3623 試験において全集団と比較して日本人集団で高かったことを除き、両集団で概ね同様であった。同様の傾向が、レスキュー治療を開始せずに投与を完了した被験者の割合においてもみられた。すべてのグローバル試験において、両集団ともに試験完了例の割合は高く 92%を超えていた。すべてのグローバル試験で、いずれの集団においても投与中止の主な理由は、主に「その他」及び「有害事象」

であった。

詳細は、Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」を参照のこと。

表 2.7.3.3-14 被験者の内訳－3623 試験、3626 試験及び 3627 試験

| | Trial 3623 | | Trial 3626 | | Trial 3627 | |
|--|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| | Japanese population | Entire trial population | Japanese population | Entire trial population | Japanese population | Entire trial population |
| Randomised | 61 | 388 | 140 | 1231 | 61 | 397 |
| Randomised and exposed (FAS/SAS) | 61 (100) | 387 (99.7) | 140 (100) | 1225 (99.5) | 61 (100) | 396 (99.7) |
| Treatment completers [1] | 59 (96.7) | 340 (87.9) | 129 (92.1) | 1079 (88.1) | 53 (86.9) | 353 (89.1) |
| Without rescue medication | 57 (93.4) | 303 (78.3) | 114 (81.4) | 968 (79.0) | 49 (80.3) | 330 (83.3) |
| With rescue medication | 2 (3.3) | 37 (9.6) | 15 (10.7) | 111 (9.1) | 4 (6.6) | 23 (5.8) |
| Premature treatment discontinuation – primary reason [2] | 2 (3.3) | 47 (12.1) | 11 (7.9) | 146 (11.9) | 8 (13.1) | 43 (10.9) |
| Pregnancy | | 1 (0.3) | 0 | 0 | | 1 (0.3) |
| Protocol violation | | 7 (1.8) | 0 | 14 (1.1) | | 3 (0.8) |
| Adverse event | 1 (1.6) | 18 (4.7) | 8 (5.7) | 86 (7.0) | 5 (8.2) | 17 (4.3) |
| Other | 1 (1.6) | 21 (5.4) | 3 (2.1) | 46 (3.8) | 3 (4.9) | 22 (5.6) |
| | | | | | | |
| Trial completers [3] | 60 (98.4) | 359 (92.5) | 139 (99.3) | 1163 (94.5) | 61 (100) | 380 (95.7) |

N: Number of subjects, %: For treatment completers and treatment non-completers percentages are based on exposed subjects.

For trial completers and withdrawals percentages are based on randomised subjects.

[1]: Completion of treatment according to end-of-trial form. [2]: Includes only exposed subjects.

[3]: Subjects with a follow-up visit.

2.7.3.3.2.6.2 被験者背景及びベースライン特性（ベースラインの内因性及び外因性民族的要因）

すべてのグローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）において、日本人集団と全集団との間でベースラインの内因性及び外因性民族的要因の類似性について検討した。内因性民族的要因として、人口統計学的特性（年齢及び性別）及び疾患特性（糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、ベースラインの HbA1c 及び空腹時血糖値）、外因性民族的要因として前治療を検討した。

すべてのグローバル試験において、被験者背景及びベースライン特性は概して日本人集団及び全集団で同程度であった（表 2.7.3.3-15 参照）。すべての試験で共通して、全集団と比較して日本人集団で BMI が低かった（日本人集団：25.68~28.13 kg/m²、全集団：32.18~32.93 kg/m²）。

BMI 以外のいくつかの被験者背景及びベースライン特性についても、日本人集団と全集団との間で違いがみられた：全集団と比較して日本人集団において女性の割合が低く〔3623 試験（日本人集団：14.8%、全集団：45.7%）及び 3626 試験（日本人集団：37.9%、全集団：49.4%）〕、平均糖尿病罹病期

間が長く〔3623 試験（日本人集団：7.51 年、全集団：4.18 年）〕、空腹時血糖値が低かった〔3627 試験（日本人集団：125.4 mg/dL、全集団：155.9 mg/dL）〕。

3626 試験では、両集団において被験者の大部分がメトホルミンによる治療を受けていた（[表 2.7.3.3-16](#)）。3627 試験では、ベースラインにおいて Basal インスリンに加えてメトホルミンを使用していた被験者の割合が、全集団（83.3%）と比較して日本人集団（63.9%）で低かった。

さらに、ベースラインの内因性及び外因性民族的要因の日本人集団と全集団における違いが有効性評価（プライマリーエンドポイント：HbA1c）に影響を与えるかどうかを評価した。結果として、HbA1c の変化量の評価に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすような要因は特定されなかった。詳細は、Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」を参照のこと。

表 2.7.3.3-15 日本人集団と全集団における被験者背景及びベースライン特性 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)

| | Japanese Population | | | | Entire trial Population | | | |
|---|---------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Comparator | Total | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Comparator | Total |
| Trial 3623 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 19 | 19 | 23 | 61 | 128 | 130 | 129 | 387 |
| Sex | | | | | | | | |
| Female | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 4 (17.4) | 9 (14.8) | 68 (53.1) | 50 (38.5) | 59 (45.7) | 177 (45.7) |
| Male | 16 (84.2) | 17 (89.5) | 19 (82.6) | 52 (85.2) | 60 (46.9) | 80 (61.5) | 70 (54.3) | 210 (54.3) |
| Age (years) | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 23 | 61 | 128 | 130 | 129 | 387 |
| Mean (SD) | 57.3 (9.6) | 59.5 (9.6) | 54.2 (10.7) | 56.8 (10.1) | 54.6 (11.1) | 52.7 (11.9) | 53.9 (11.0) | 53.7 (11.3) |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 23 | 61 | 128 | 130 | 129 | 387 |
| Mean (SD) | 8.14 (0.76) | 8.23 (0.65) | 8.10 (0.65) | 8.15 (0.68) | 8.09 (0.89) | 8.12 (0.81) | 7.95 (0.85) | 8.05 (0.85) |
| Fasting plasma glucose (mg/dL) | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 23 | 61 | 125 | 129 | 127 | 381 |
| Mean (SD) | 158.3 (37.93) | 168.2 (34.09) | 162.9 (22.92) | 163.1 (31.44) | 174.1 (49.89) | 178.5 (44.99) | 174.4 (49.85) | 175.7 (48.19) |
| Duration of Diabetes (years) | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 23 | 61 | 127 | 129 | 129 | 385 |
| Mean (SD) | 8.86 (6.86) | 7.46 (5.94) | 6.44 (3.94) | 7.51 (5.61) | 4.85 (6.11) | 3.65 (4.89) | 4.06 (5.48) | 4.18 (5.52) |
| Body mass index (kg/m ²) | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 23 | 61 | 128 | 130 | 129 | 387 |
| Mean (SD) | 24.98 (3.96) | 25.86 (3.00) | 26.12 (5.49) | 25.68 (4.32) | 32.46 (7.62) | 33.92 (8.43) | 32.40 (6.86) | 32.93 (7.68) |
| MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m ²) | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 23 | 61 | 128 | 130 | 129 | 387 |
| Mean (SD) | 91.26 (14.58) | 98.89 (12.99) | 97.13 (17.15) | 95.85 (15.25) | 95.91 (26.23) | 100.9 (27.74) | 100.2 (24.97) | 99.02 (26.37) |
| Trial 3626 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| Sex | | | | | | | | |
| Female | 13 (27.1) | 17 (39.5) | 23 (46.9) | 53 (37.9) | 202 (49.4) | 204 (49.9) | 199 (48.9) | 605 (49.4) |
| Male | 35 (72.9) | 26 (60.5) | 26 (53.1) | 87 (62.1) | 207 (50.6) | 205 (50.1) | 208 (51.1) | 620 (50.6) |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, Sema: Semaglutide,
MDRD: Modification of diet in renal disease, GFR: glomerular filtration rate
The baseline value is defined as the latest pre-dosing value.
Body mass index is calculated based on baseline measurement of body weight and height.

| | Japanese Population | | | | Entire trial Population | | | |
|---|---------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Comparator | Total | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Comparator | Total |
| Age (years) | | | | | | | | |
| N | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| Mean (SD) | 50.9 (10.2) | 54.7 (9.7) | 51.8 (10.5) | 52.4 (10.2) | 54.8 (10.2) | 56.0 (9.4) | 54.6 (10.4) | 55.1 (10.0) |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| N | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| Mean (SD) | 8.15 (0.97) | 8.09 (0.96) | 8.42 (0.80) | 8.22 (0.92) | 8.01 (0.92) | 8.04 (0.93) | 8.17 (0.92) | 8.07 (0.93) |
| Fasting plasma glucose (mg/dL) | | | | | | | | |
| N | 46 | 42 | 48 | 136 | 395 | 390 | 379 | 1164 |
| Mean (SD) | 163.4 (34.19) | 157.1 (28.91) | 171.2 (33.35) | 164.2 (32.62) | 168.1 (42.96) | 167.4 (39.93) | 172.9 (38.84) | 169.4 (40.68) |
| Duration of Diabetes (years) | | | | | | | | |
| N | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| Mean (SD) | 8.33 (4.43) | 8.83 (6.99) | 9.45 (6.46) | 8.88 (6.00) | 6.44 (4.66) | 6.70 (5.56) | 6.60 (5.08) | 6.58 (5.11) |
| Body mass index (kg/m ²) | | | | | | | | |
| N | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| Mean (SD) | 28.45 (6.06) | 27.11 (3.94) | 28.72 (4.61) | 28.13 (4.99) | 32.43 (6.22) | 32.50 (6.61) | 32.45 (5.81) | 32.46 (6.22) |
| MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m ²) | | | | | | | | |
| N | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 408 | 407 | 1224 |
| Mean (SD) | 103.6 (21.64) | 103.9 (20.34) | 108.3 (24.83) | 105.4 (22.39) | 99.12 (24.87) | 99.86 (21.65) | 100.9 (22.73) | 99.96 (23.12) |
| Trial 3627 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 133 | 396 |
| Sex | | | | | | | | |
| Female | 5 (29.4) | 7 (31.8) | 13 (59.1) | 25 (41.0) | 58 (43.9) | 54 (41.2) | 62 (46.6) | 174 (43.9) |
| Male | 12 (70.6) | 15 (68.2) | 9 (40.9) | 36 (59.0) | 74 (56.1) | 77 (58.8) | 71 (53.4) | 222 (56.1) |
| Age (years) | | | | | | | | |
| N | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 133 | 396 |
| Mean (SD) | 55.1 (8.2) | 58.4 (9.0) | 62.0 (8.3) | 58.8 (8.8) | 59.1 (10.3) | 58.5 (9.0) | 58.8 (10.9) | 58.8 (10.1) |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| N | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 133 | 396 |
| Mean (SD) | 8.64 (0.82) | 8.27 (0.73) | 8.35 (0.77) | 8.40 (0.77) | 8.36 (0.83) | 8.31 (0.82) | 8.42 (0.88) | 8.37 (0.84) |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, Sema: Semaglutide,
MDRD: Modification of diet in renal disease, GFR: glomerular filtration rate
The baseline value is defined as the latest pre-dosing value.
Body mass index is calculated based on baseline measurement of body weight and height.

| | Japanese Population | | | | Entire trial Population | | | |
|---|---------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Comparator | Total | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Comparator | Total |
| Fasting plasma glucose (mg/dL) | | | | | | | | |
| N | 17 | 22 | 22 | 61 | 130 | 130 | 132 | 392 |
| Mean (SD) | 134.7 (53.05) | 123.9 (30.06) | 119.6 (35.46) | 125.4 (39.30) | 161.0 (62.38) | 152.5 (50.91) | 154.1 (46.66) | 155.9 (53.68) |
| Duration of Diabetes (years) | | | | | | | | |
| N | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 132 | 395 |
| Mean (SD) | 14.10 (9.23) | 16.33 (6.93) | 14.22 (8.62) | 14.95 (8.16) | 12.91 (7.59) | 13.74 (7.82) | 13.30 (7.98) | 13.32 (7.79) |
| Body mass index (kg/m ²) | | | | | | | | |
| N | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 133 | 396 |
| Mean (SD) | 28.30 (5.68) | 25.73 (3.71) | 25.70 (2.92) | 26.44 (4.21) | 32.77 (6.01) | 32.00 (6.41) | 31.77 (6.05) | 32.18 (6.16) |
| MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m ²) | | | | | | | | |
| N | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 133 | 396 |
| Mean (SD) | 101.7 (23.68) | 92.14 (15.52) | 95.36 (19.08) | 95.97 (19.39) | 91.88 (26.30) | 91.06 (23.41) | 90.97 (25.37) | 91.30 (25.00) |

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, Sema: Semaglutide,
MDRD: Modification of diet in renal disease, GFR: glomerular filtration rate
The baseline value is defined as the latest pre-dosing value.
Body mass index is calculated based on baseline measurement of body weight and height.

表 2.7.3.3-16 日本人集団と全集団における無作為割り付け時に使用していた糖尿病治療薬（3626 試験及び 3627 試験）

| | Japanese Population | | | | Entire trial Population | | | |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|----------------|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------|
| | Sema 0.5 mg N (%) | Sema 1.0 mg N (%) | Comparator N (%) | Total N (%) | Sema 0.5 mg N (%) | Sema 1.0 mg N (%) | Comparator N (%) | Total N (%) |
| Trial 3626 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 48 | 43 | 49 | 140 | 409 | 409 | 407 | 1225 |
| BIGUANIDES, A10BA | 47 (97.9) | 42 (97.7) | 49 (100.0) | 138 (98.6) | 403 (98.5) | 406 (99.3) | 405 (99.5) | 1214 (99.1) |
| METFORMIN | 7 (14.6) | 3 (7.0) | 7 (14.3) | 17 (12.1) | 269 (65.8) | 250 (61.1) | 289 (71.0) | 808 (66.0) |
| METFORMIN HYDROCHLORIDE | 40 (83.3) | 39 (90.7) | 42 (85.7) | 121 (86.4) | 134 (32.8) | 156 (38.1) | 116 (28.5) | 406 (33.1) |
| SULFONYLUREAS, A10BB | | | | | 1 (0.2) | | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| GLICLAZIDE | | | | | | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| GLIMEPIRIDE | | | | | 1 (0.2) | | | 1 (0.1) |
| COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOS DRUGS, A10BD | | | | | | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| MOPADAY | | | | | | | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| THIAZOLIDINEDIONES, A10BG | 2 (4.2) | 1 (2.3) | 1 (2.0) | 4 (2.9) | 23 (5.6) | 20 (4.9) | 23 (5.7) | 66 (5.4) |
| PIOGLITAZONE | | | | | 13 (3.2) | 14 (3.4) | 16 (3.9) | 43 (3.5) |
| PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE | 2 (4.2) | 1 (2.3) | 1 (2.0) | 4 (2.9) | 10 (2.4) | 6 (1.5) | 7 (1.7) | 23 (1.9) |
| Trial 3627^a | | | | | | | | |
| Number of subjects | 17 | 22 | 22 | 61 | 132 | 131 | 133 | 396 |
| BIGUANIDES, A10BA | 12 (70.6) | 16 (72.7) | 11 (50.0) | 39 (63.9) | 110 (83.3) | 110 (84.0) | 110 (82.7) | 330 (83.3) |
| METFORMIN | 2 (11.8) | 5 (22.7) | 4 (18.2) | 11 (18.0) | 83 (62.9) | 85 (64.9) | 89 (66.9) | 257 (64.9) |
| METFORMIN HYDROCHLORIDE | 10 (58.8) | 11 (50.0) | 7 (31.8) | 28 (45.9) | 27 (20.5) | 25 (19.1) | 21 (15.8) | 73 (18.4) |
| SULFONYLUREAS, A10BB | | | | | | | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| GLIPIZIDE | | | | | | | 1 (0.8) | 1 (0.3) |

N: Number of subjects, %:Percentage of subjects. The code letters are referring to the Anatomical Therapeutical Chemical(ATC) classification system

a: In trial 3627, all subjects were on basal insulin therapy at baseline.

2.7.3.3.2.6.3 HbA1c

すべてのグローバル試験で日本人集団及び全集団のいずれにおいても、各試験の対照薬（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験でそれぞれプラセボ、シタグリプチン及びプラセボ）と比較して、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の両用量で平均 HbA1c の低下はより大きかった（[図 2.7.3.3-20](#)）。

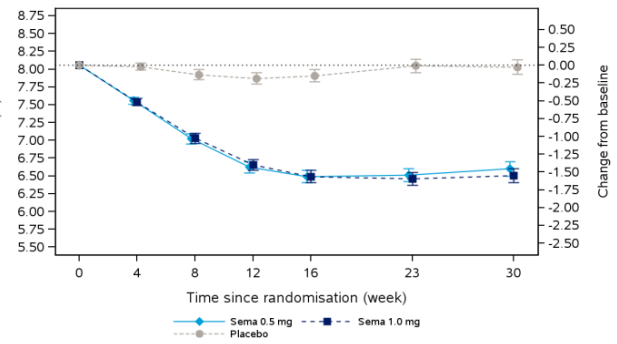
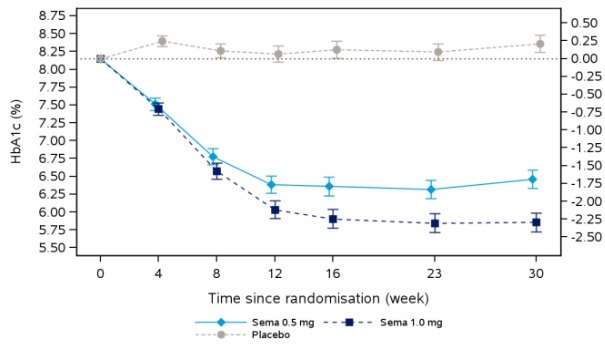
すべてのグローバル試験で日本人集団及び全集団のいずれにおいても、各試験の対照薬と比較したセマグルチドの治療効果〔すなわち、セマグルチドと各試験の対照薬（プラセボ又はシタグリプチン）の群間差〕はセマグルチド 0.5 mg よりセマグルチド 1.0 mg で大きい傾向がみられた（[表 2.7.3.3-17](#)）。3623 試験では、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で HbA1c の低下が大きかったことは、全集団と比べ日本人集団においてより明確であった。残りの試験では、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で HbA1c の低下がより大きかったが、その程度は日本人集団と全集団で同様であった。

両集団における週ごとの HbA1c 及び HbA1c のベースラインからの変化量、ならびに HbA1c についての統計解析結果は、Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」に示す。

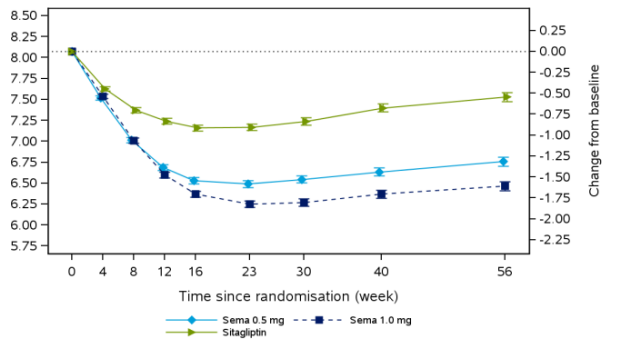
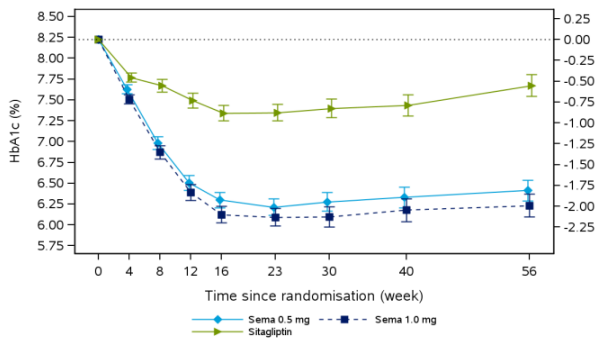
Japanese population

Entire trial population

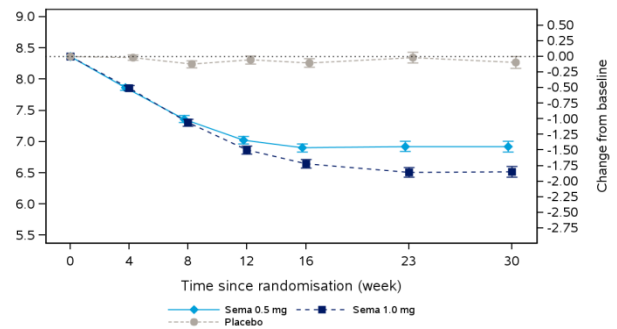
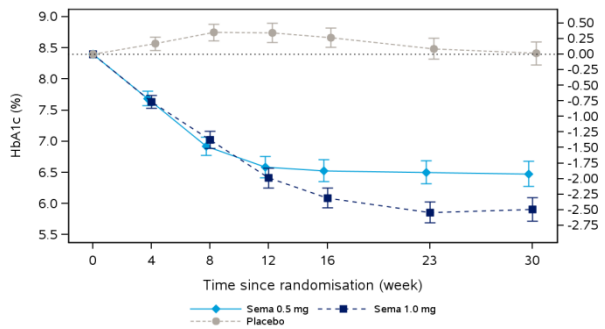
Trial 3623



Trial 3626



Trial 3627



On-treatment without rescue medication data is presented. Mean estimates (+/-error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification (only for trial 3627; HbA_{1c} level at screening [$\leq 8.0\%$ or $> 8.0\%$] crossed with use of metformin [yes or no]: 2 by 2 levels) and country as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/-SEM.

Dotted line is the total average value at baseline.

Number of FAS of entire trial population (Japanese population); Trial 3623: 387 (61), Trial 3626: 1225 (140), Trial 3627: 396 (61)

図 2.7.3.3-20 日本人集団 (左) と全集団 (右) における平均 HbA_{1c} (%) (推定値) の経時推移 [3623 試験 (上)、3626 試験 (中) 及び 3627 試験 (下)]

表 2.7.3.3-17 日本人集団と全集団における HbA1c (%) (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)

| trial 3623 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 8.14±0.76 (19) | 8.23±0.65 (19) | 8.10±0.65 (23) |
| Week 30 ^a | 6.39±0.50 (18) | 5.87±0.33 (18) | 8.22±0.77 (21) |
| Change from baseline ^a | -1.72±0.82 (18) | -2.33±0.57 (18) | 0.14±0.55 (21) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.69±0.13 (18) | -2.29±0.13 (18) | 0.21±0.12 (21) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -1.90 [-2.25 ; -1.54] | -2.50 [-2.86 ; -2.14] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 8.09±0.89 (128) | 8.12±0.81 (130) | 7.95±0.85 (129) |
| Week 30 ^a | 6.47±0.87 (102) | 6.41±1.07 (104) | 7.69±1.16 (84) |
| Change from baseline ^a | -1.56±1.02 (102) | -1.73±1.15 (104) | -0.15±0.94 (84) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.45±0.10 (102) | -1.55±0.10 (104) | -0.02±0.10 (84) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -1.43 [-1.71 ; -1.15] | -1.53 [-1.81 ; -1.25] | |
| trial 3626 | | | |
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Sitagliptin |
| Baseline ^a | 8.15±0.97 (48) | 8.09±0.96 (43) | 8.42±0.80 (49) |
| Week 56 ^a | 6.26±0.71 (43) | 6.16±0.76 (35) | 7.39±0.92 (36) |
| Change from baseline ^a | -1.82±0.80 (43) | -1.92±0.85 (35) | -0.84±1.02 (36) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.81±0.12 (43) | -1.99±0.14 (35) | -0.55±0.13 (36) |
| Treatment difference ^c (Sema - Sitagliptin) [95% CI] | -1.26 [-1.62 ; -0.90] | -1.44 [-1.82 ; -1.07] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Sitagliptin |
| Baseline ^a | 8.01±0.92 (409) | 8.04±0.93 (409) | 8.17±0.92 (407) |
| Week 56 ^a | 6.56±0.87 (328) | 6.37±0.86 (331) | 7.15±0.99 (285) |
| Change from baseline ^a | -1.40±1.08 (328) | -1.64±1.04 (331) | -0.79±1.05 (285) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.32±0.05 (328) | -1.61±0.05 (331) | -0.55±0.05 (285) |
| Treatment difference ^c (Sema - Sitagliptin) [95% CI] | -0.77 [-0.92 ; -0.62] | -1.06 [-1.21 ; -0.91] | |

| trial 3627 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 8.64±0.82 (17) | 8.27±0.73 (22) | 8.35±0.77 (22) |
| Week 30 ^a | 6.49±1.00 (13) | 5.94±0.57 (17) | 8.00±0.93 (17) |
| Change from baseline ^a | -2.08±0.89 (13) | -2.36±0.58 (17) | -0.25±0.72 (17) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.92±0.20 (13) | -2.49±0.19 (17) | 0.01±0.18 (17) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -1.93 [-2.49 ; -1.38] | -2.50 [-3.06 ; -1.95] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 8.36±0.83 (132) | 8.31±0.82 (131) | 8.42±0.88 (133) |
| Week 30 ^a | 6.87±0.97 (111) | 6.45±0.82 (108) | 8.13±1.24 (94) |
| Change from baseline ^a | -1.46±1.08 (111) | -1.87±0.91 (108) | -0.19±1.07 (94) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.45±0.09 (111) | -1.85±0.09 (108) | -0.09±0.09 (94) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -1.35 [-1.61 ; -1.10] | -1.75 [-2.01 ; -1.50] | |

Summary and analysis are based on observed 'on-treatment without rescue medication' data

a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean±SE (number of subjects)

c: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification (only for trial 3627; HbA_{1c} level at screening [$\leq 8.0\%$ or $> 8.0\%$] crossed with use of metformin [yes or no]: 2 by 2 levels) and country as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit.

2.7.3.3.2.6.4 体重

すべてのグローバル試験で日本人集団及び全集団のいずれにおいても、各試験の対照薬（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験でそれぞれプラセボ、シタグリプチン及びプラセボ）と比較して、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の両用量で平均体重の低下はより大きかった [図 2.7.3.3-21 (kg) 及び図 2.7.3.3-22 (%)]。

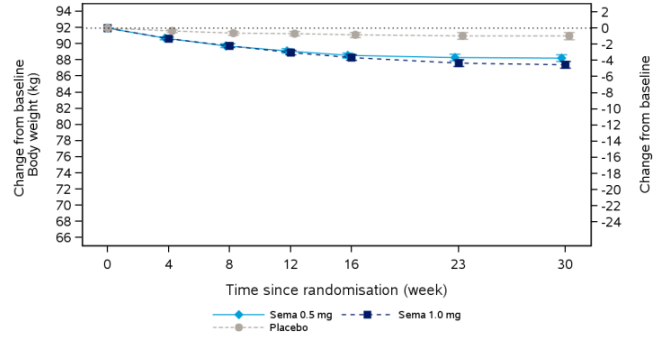
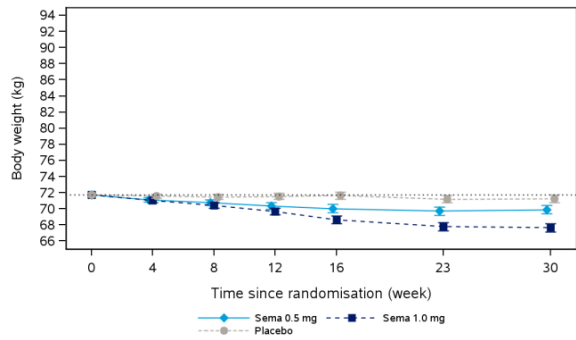
すべてのグローバル試験で日本人集団及び全集団のいずれにおいても、各試験の対照薬と比較したセマグルチドの治療効果 [すなわち、セマグルチドと各試験の対照薬（プラセボ又はシタグリプチン）の群間差] はセマグルチド 0.5 mg よりセマグルチド 1.0 mg で大きい傾向がみられた [表 2.7.3.3-18 (kg)、表 2.7.3.3-19 (%)]。3623 試験及び 3627 試験では、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で体重の減少が大きかったことは、全集団と比較して日本人集団においてより明確であった。一方、3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で体重の減少が大きかったことは、全集団でより明確であった。

両集団における週ごとの体重及び体重のベースラインからの変化量、ならびに体重についての統計解析結果を、Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」に示す。

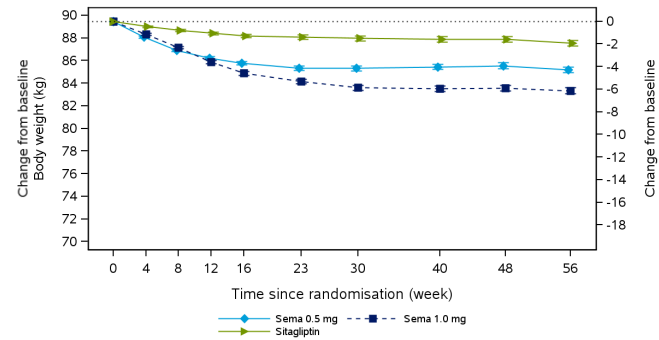
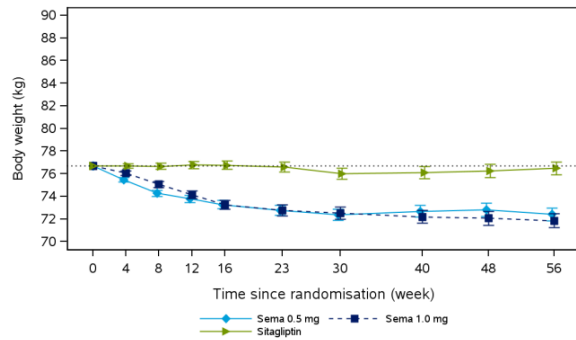
Japanese population

Entire trial population

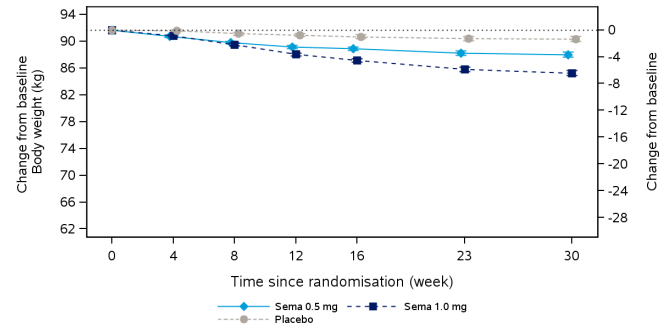
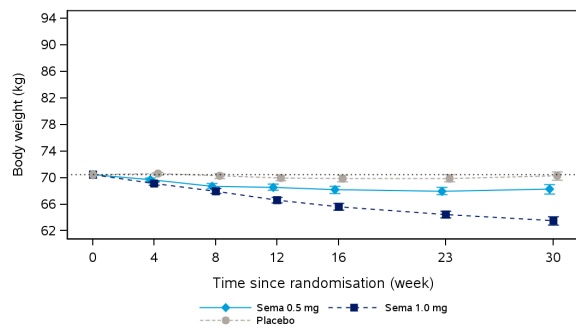
Trial 3623



Trial 3626



Trial 3627



On-treatment without rescue medication data is presented. Mean estimates (+/-error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification (only for trial 3627; HbA_{1c} level at screening [$\leq 8.0\%$ or $> 8.0\%$] crossed with use of metformin [yes or no]: 2 by 2 levels) and country as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/-1*SEM.

Dotted line is the total average value at baseline.

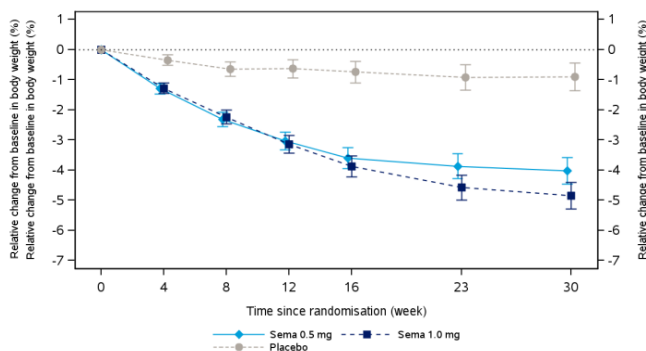
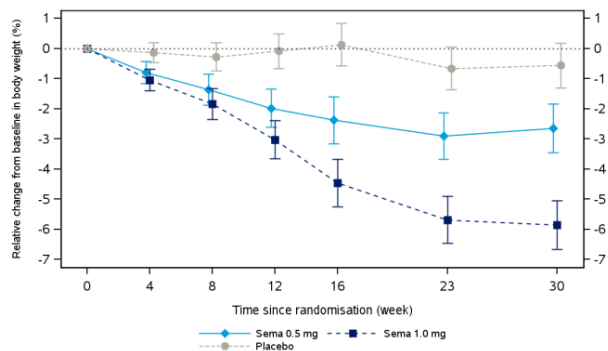
Number of FAS of entire trial population (Japanese population); Trial 3623: 387 (61), Trial 3626: 1225 (140), Trial 3627: 396 (61)

図 2.7.3.3-21 日本人集団（左）と全集団（右）における平均体重（kg）（推定値）の経時推移 [3623 試験（上）、3626 試験（中）及び 3627 試験（下）]

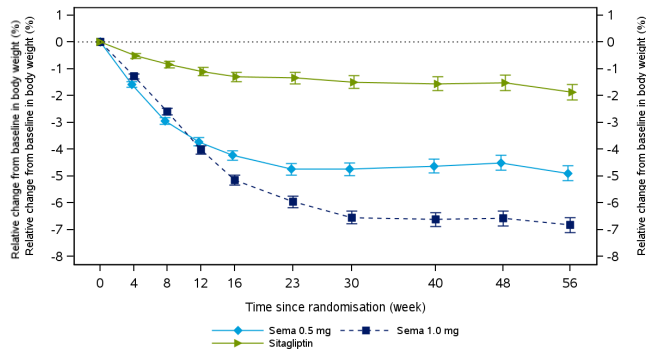
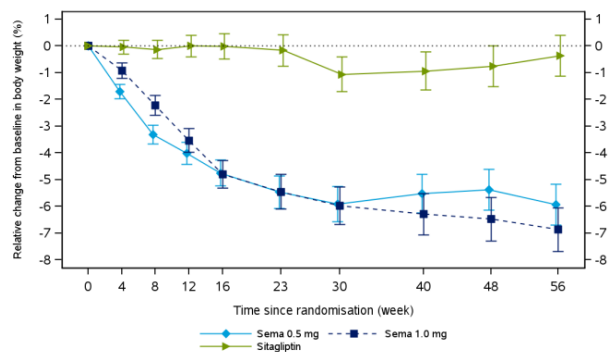
Japanese population

Entire trial population

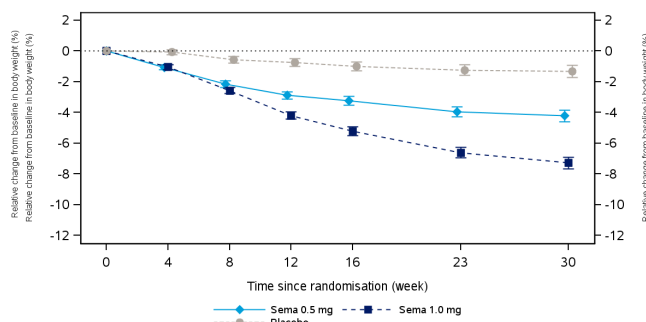
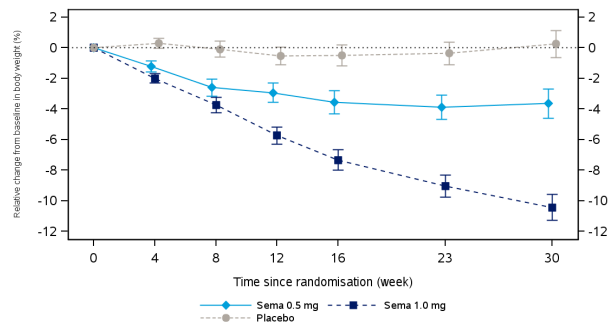
Trial 3623



Trial 3626



Trial 3627



On-treatment without rescue medication data is presented. Mean estimates (+/-error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification (only for trial 3627; HbA_{1c} level at screening [$\leq 8.0\%$ or $>8.0\%$] crossed with use of metformin [yes or no]: 2 by 2 levels) and country as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are $\pm 1 \times \text{SEM}$. Dotted line is the total average value at baseline.

Number of FAS of entire trial population (Japanese population); Trial 3623: 387 (61), Trial 3626: 1225 (140), Trial 3627: 396 (61)

図 2.7.3.3-22 日本人集団 (左) と全集団 (右) におけるベースラインからの体重変化率 (%) (推定値) の経時推移 [3623 試験 (上)、3626 試験 (中) 及び 3627 試験 (下)]

表 2.7.3.3-18 日本人集団と全集団における体重 (kg) (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)

| Trial 3623 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 70.70±13.92 (19) | 71.75±11.26 (19) | 72.62±17.90 (23) |
| Week 30 ^a | 68.92±14.67 (18) | 68.58±11.50 (18) | 72.43±18.32 (21) |
| Change from baseline ^a | -2.06±2.67 (18) | -4.08±2.52 (18) | -0.58±1.19 (21) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -1.85±0.52 (18) | -4.09±0.53 (18) | -0.48±0.48 (21) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -1.38 [-2.80 ; 0.04] | -3.61 [-5.04 ; -2.19] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 89.81±22.96 (128) | 96.87±25.59 (130) | 89.05±22.16 (129) |
| Week 30 ^a | 86.35±20.90 (104) | 90.82±23.73 (104) | 84.88±20.68 (86) |
| Change from baseline ^a | -3.90±4.25 (104) | -4.57±5.40 (104) | -1.30±3.31 (86) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -3.73±0.41 (104) | -4.53±0.41 (104) | -0.98±0.43 (86) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -2.75 [-3.92 ; -1.58] | -3.56 [-4.74 ; -2.38] | |
| Trial 3626 | | | |
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Sitagliptin |
| Baseline ^a | 80.66±18.89 (48) | 72.79±14.02 (43) | 76.24±14.71 (49) |
| Week 56 ^a | 77.06±20.73 (43) | 69.12±15.95 (35) | 75.94±15.18 (36) |
| Change from baseline ^a | -4.42±4.21 (43) | -4.92±4.98 (35) | -0.34±2.02 (36) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -4.29±0.57 (43) | -4.84±0.61 (35) | -0.21±0.57 (36) |
| Treatment difference ^c (Sema - Sitagliptin) [95% CI] | -4.08 [-5.67 ; -2.48] | -4.63 [-6.28 ; -2.98] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Sitagliptin |
| Baseline ^a | 89.93±20.39 (409) | 89.21±20.74 (409) | 89.29±19.67 (407) |
| Week 56 ^a | 86.55±20.84 (330) | 84.25±20.06 (334) | 87.21±17.78 (290) |
| Change from baseline ^a | -4.64±4.50 (330) | -6.28±5.57 (334) | -1.99±4.92 (290) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -4.28±0.25 (330) | -6.13±0.25 (334) | -1.93±0.26 (290) |
| Treatment difference ^c (Sema - Sitagliptin) [95% CI] | -2.35 [-3.06 ; -1.63] | -4.20 [-4.91 ; -3.49] | |

| Trial 3627 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 77.65±18.31 (17) | 70.65±14.68 (22) | 64.65±9.68 (22) |
| Week 30 ^a | 77.87±17.98 (13) | 67.78±16.02 (17) | 63.34±10.07 (17) |
| Change from baseline ^a | -2.58±2.14 (13) | -6.82±4.29 (17) | -0.21±1.29 (17) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -2.17±0.70 (13) | -6.91±0.62 (17) | -0.16±0.65 (17) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -2.00 [-4.03 ; 0.02] | -6.74 [-8.68 ; -4.81] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Baseline ^a | 92.74±19.57 (132) | 92.49±22.23 (131) | 89.88±21.06 (133) |
| Week 30 ^a | 89.55±19.27 (111) | 87.12±22.23 (108) | 88.77±20.14 (95) |
| Change from baseline ^a | -3.69±3.51 (111) | -6.47±4.54 (108) | -1.23±4.40 (95) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,c} | -3.67±0.36 (111) | -6.42±0.36 (108) | -1.36±0.37 (95) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -2.31 [-3.33 ; -1.29] | -5.06 [-6.08 ; -4.04] | |

Summary and analysis are based on observed 'on-treatment without rescue medication' data

a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean±SE (number of subjects)

c: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification (only for trial 3627; HbA_{1c} level at screening [$\leq 8.0\%$ or $> 8.0\%$] crossed with use of metformin [yes or no]: 2 by 2 levels) and country as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit.

表 2.7.3.3-19 日本人集団と全集団におけるベースラインからの体重変化率 (%) (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験)

| Trial 3623 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Relative change from baseline ^a | -3.00±4.13 (18) | -5.83±3.91 (18) | -0.71±1.80 (21) |
| Estimated mean relative change from baseline ^{b,c} | -2.65±0.80 (18) | -5.86±0.81 (18) | -0.56±0.74 (21) |
| Treatment difference ^e (Sema - Placebo) [95% CI] | -2.09 [-4.28 ; 0.10] | -5.30 [-7.50 ; -3.10] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Relative change from baseline ^a | -4.23±4.40 (104) | -4.77±5.30 (104) | -1.47±3.60 (86) |
| Estimated mean relative change from baseline ^{b,c} | -4.02±0.44 (104) | -4.84±0.44 (104) | -0.90±0.46 (86) |
| Treatment difference ^e (Sema - Placebo) [95% CI] | -3.12 [-4.37 ; -1.87] | -3.94 [-5.20 ; -2.68] | |
| Trial 3626 | | | |
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Sitagliptin |
| Relative change from baseline ^a | -5.91±5.53 (43) | -6.99±7.05 (35) | -0.59±2.78 (36) |
| Estimated mean relative change from baseline ^{b,c} | -5.93±0.76 (43) | -6.86±0.82 (35) | -0.36±0.77 (36) |
| Treatment difference ^e (Sema - Sitagliptin) [95% CI] | -5.57 [-7.71 ; -3.43] | -6.51 [-8.72 ; -4.29] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Sitagliptin |
| Relative change from baseline ^a | -5.23±5.02 (330) | -6.95±6.00 (334) | -1.91±4.52 (290) |
| Estimated mean relative change from baseline ^{b,c} | -4.89±0.28 (330) | -6.82±0.28 (334) | -1.87±0.28 (290) |
| Treatment difference ^e (Sema - Sitagliptin) [95% CI] | -3.02 [-3.80 ; -2.24] | -4.95 [-5.73 ; -4.18] | |

| Trial 3627 | | | |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------|
| Japanese population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Relative change from baseline ^a | -3.37±2.95 (13) | -9.77±6.19 (17) | -0.33±2.01 (17) |
| Estimated mean relative change from baseline ^{b,c} | -3.62±0.96 (13) | -10.42±0.85 (17) | 0.26±0.88 (17) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -3.88 [-6.64 ; -1.12] | -10.68 [-13.32 ; -8.03] | |
| Entire trial population | | | |
| | Sema 0.5 mg | Sema 1.0 mg | Placebo |
| Relative change from baseline ^a | -4.10±3.85 (111) | -7.20±5.12 (108) | -1.24±4.07 (95) |
| Estimated mean relative change from baseline ^{b,c} | -4.21±0.38 (111) | -7.27±0.39 (108) | -1.30±0.40 (95) |
| Treatment difference ^c (Sema - Placebo) [95% CI] | -2.90 [-3.99 ; -1.82] | -5.97 [-7.06 ; -4.88] | |

Summary and analysis are based on observed 'on-treatment without rescue medication' data

a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean±SE (number of subjects)

c: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification (only for trial 3627; HbA_{1c} level at screening [$\leq 8.0\%$ or $> 8.0\%$] crossed with use of metformin [yes or no]: 2 by 2 levels) and country as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit.

2.7.3.3.2.6.5 結論

すべてのグローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）において、被験者背景及びベースライン特性は日本人集団及び全集団で概ね同程度であった。ベースラインにおいて日本人集団と全集団との間に認められた内因性及び外因性民族的要因の違いは、試験の有効性結果の評価に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3623 試験、3626 試験及び 3627 試験において、HbA_{1c} 及び体重の変化量の群間差に基づくと、セマグルチドの有効性は日本人集団と全集団との間で一貫していた。

2.7.3.3.2.7 既承認の糖尿病薬との併用療法におけるセマグルチドの長期投与時の有効性の検討

3626 試験、3627 試験及び 4091 試験の日本人被験者において、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用療法におけるセマグルチドの長期安全性及び有効性を検討した。

- 3626 試験（グローバル試験）：メトホルミン単剤との併用療法（日本人のサブグループのデータ）
- 3627 試験（グローバル試験）：インスリン±メトホルミンとの併用療法（日本人のサブグループのデータ）
- 4091 試験（国内試験）：経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI 又は TZD のいずれか）との併用療法（サブグループデータ）

本項では 3623 試験、3627 試験及び 4091 試験における長期有効性（HbA1c 及び体重の変化量）の結果を示す。また、参考として、日本人被験者におけるセマグルチド単独療法の長期有効性の結果を以下の試験から示す。

- 3623 試験（グローバル試験）：単独療法（日本人のサブグループのデータ）
- 4091 試験（国内試験）：単独療法（サブグループデータ）
- 4092 試験（国内試験）：単独療法

2.7.3.3.2.7.1 曝露

経口糖尿病薬単剤で治療されていた被験者（SU：100 例超、その他の経口糖尿病薬：薬剤ごとに 50 例超）が、それぞれの経口糖尿病薬とセマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）の併用療法を 1 年間実施した（[表 2.7.3.3-20](#)）。よって、経口糖尿病薬ガイドライン³⁵の要求事項は満たされている。また、3627 試験において、39 例（セマグルチド 0.5 mg で 17 例及びセマグルチド 1.0 mg で 22 例）の被験者がセマグルチドと Basal インスリン（±メトホルミン）との併用療法を実施した。

表 2.7.3.3-20 被験者の内訳－日本人被験者－前治療ごとの要約

| | Sema 0.5 mg N (%) | Sema 1.0 mg N (%) | Comparator N (%) | Total N (%) |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|----------------|
| <u>Trial 4091 (+SU), 56 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 68 | 69 | 34 | 171 |
| Exposed | 68 (100) | 69 (100) | 33 (97.1) | 170 (99.4) |
| Treatment completers [1] | 66 (97.1) | 60 (87.0) | 30 (90.9) | 156 (91.8) |
| Without rescue medication | 66 (97.1) | 60 (87.0) | 26 (78.8) | 152 (89.4) |
| <u>Trial 4091 (+glinide), 56 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 34 | 36 | 17 | 87 |
| Exposed | 34 (100) | 36 (100) | 17 (100) | 87 (100) |
| Treatment completers [1] | 32 (94.1) | 33 (91.7) | 16 (94.1) | 81 (93.1) |
| Without rescue medication | 32 (94.1) | 33 (91.7) | 15 (88.2) | 80 (92.0) |
| <u>Trial 4091 (+alpha-GI), 56 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 35 | 34 | 18 | 87 |
| Exposed | 35 (100) | 34 (100) | 18 (100) | 87 (100) |
| Treatment completers [1] | 32 (91.4) | 29 (85.3) | 18 (100) | 79 (90.8) |
| Without rescue medication | 32 (91.4) | 29 (85.3) | 16 (88.9) | 77 (88.5) |
| <u>Trial 4091 (+TZD), 56 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 34 | 34 | 17 | 85 |
| Exposed | 34 (100) | 34 (100) | 17 (100) | 85 (100) |
| Treatment completers [1] | 30 (88.2) | 31 (91.2) | 17 (100) | 78 (91.8) |
| Without rescue medication | 30 (88.2) | 31 (91.2) | 17 (100) | 78 (91.8) |
| <u>Trial 3626 (+Met), 56 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 46 | 42 | 48 | 136 |
| Exposed | 46 (100) | 42 (100) | 48 (100) | 136 (100) |
| Treatment completers [1] | 44 (95.7) | 34 (81.0) | 47 (97.9) | 125 (91.9) |
| Without rescue medication | 41 (89.1) | 34 (81.0) | 35 (72.9) | 110 (80.9) |
| <u>Trial 3627 (+insulin ± Met), 30 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 17 | 22 | 22 | 61 |
| Exposed | 17 (100) | 22 (100) | 22 (100) | 61 (100) |
| Treatment completers [1] | 15 (88.2) | 18 (81.8) | 20 (90.9) | 53 (86.9) |
| Without rescue medication | 14 (82.4) | 18 (81.8) | 17 (77.3) | 49 (80.3) |
| <u>Trial 4091 (monotherapy), 56 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 68 | 68 | 35 | 171 |
| Exposed | 68 (100) | 68 (100) | 35 (100) | 171 (100) |
| Treatment completers [1] | 64 (94.1) | 54 (79.4) | 32 (91.4) | 150 (87.7) |
| Without rescue medication | 64 (94.1) | 54 (79.4) | 32 (91.4) | 150 (87.7) |
| <u>Trial 4092 (monotherapy), 30 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 103 | 102 | 103 | 308 |
| Exposed | 103 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 308 (100) |
| Treatment completers [1] | 100 (97.1) | 87 (85.3) | 100 (97.1) | 287 (93.2) |
| Without rescue medication | 99 (96.1) | 87 (85.3) | 95 (92.2) | 281 (91.2) |
| <u>Trial 3623 (monotherapy), 30 weeks</u> | | | | |
| Randomised | 19 | 19 | 23 | 61 |
| Exposed | 19 (100) | 19 (100) | 23 (100) | 61 (100) |
| Treatment completers [1] | 18 (94.7) | 18 (94.7) | 23 (100) | 59 (96.7) |
| Without rescue medication | 18 (94.7) | 18 (94.7) | 21 (91.3) | 57 (93.4) |

N: Number of subjects, SU: sulphonylurea, α-GI: α-glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidinedione, Met: metformin, Sema: Semaglutide

#: For treatment completers and treatment non-completers percentages are based on exposed subjects. For trial completers and withdrawals percentages are based on randomised subjects.

[1]: Completion of treatment according to end-of-trial form.

2.7.3.3.2.7.2 被験者背景及びベースライン特性

ベースラインにおける平均 HbA1c は、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）で治療されていた被験者で 7.60%から 8.49%であり、インスリンで治療されていた被験者で 8.27%から 8.64%であった。ベースラインにおける平均体重は、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）で治療されていた被験者で 64.88 kg から 80.51 kg であり、インスリンで治療されていた被験者で 64.65 kg から 77.65 kg であった。

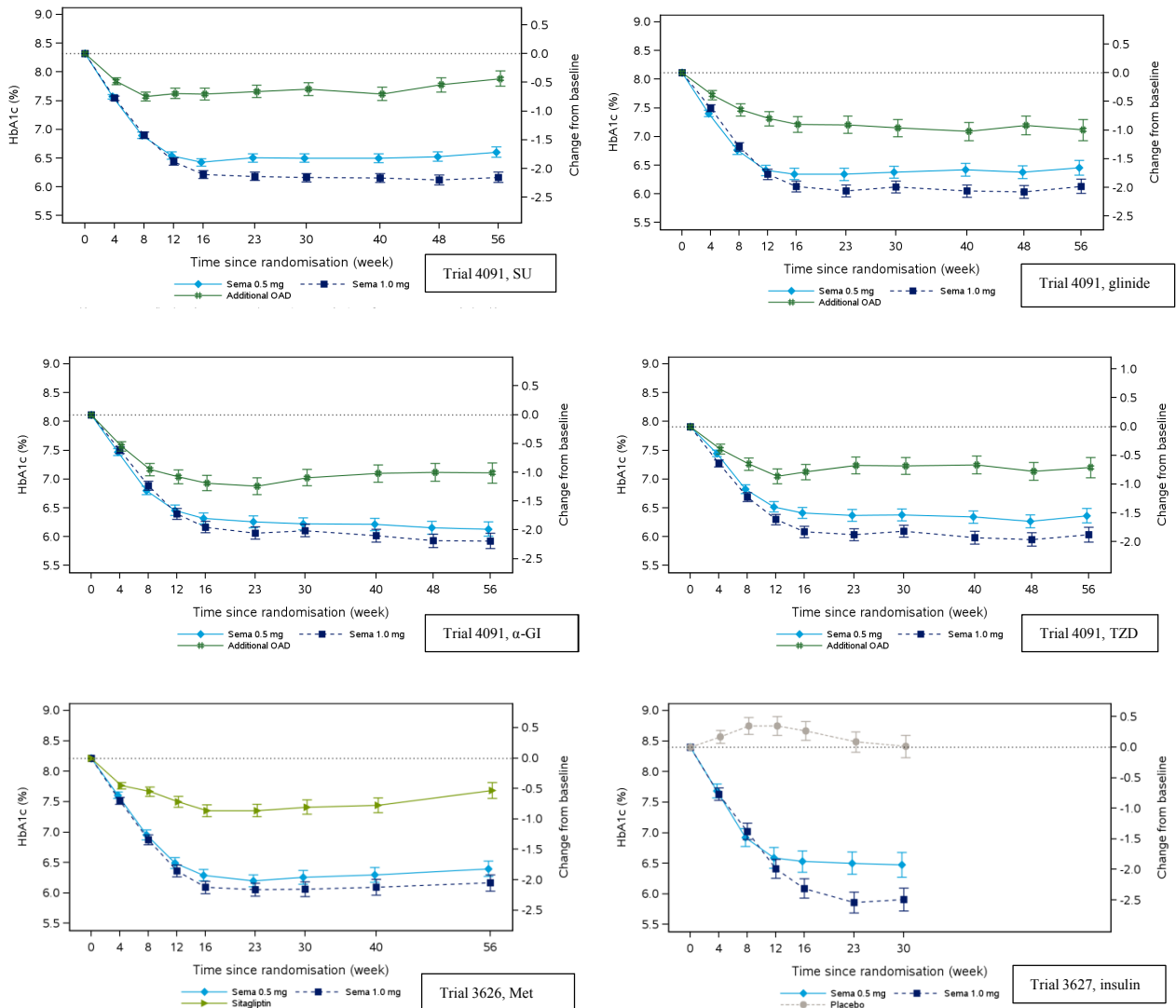
糖尿病治療薬（経口糖尿病薬及びインスリン）ごとの被験者背景及びその他のベースライン特性は、Module 5.3.5.4 の報告書「Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy」に要約されている。

2.7.3.3.2.7.3 HbA1c

セマグルチドは、いずれの経口糖尿病薬（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）との併用においても平均 HbA1c を改善させた（[図 2.7.3.3-23](#)）。HbA1c の低下は投与期間（56 週間）全体を通して維持された。すべての経口糖尿病薬単剤との併用において、HbA1c の低下量は、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きい傾向が認められた（[表 2.7.3.3-21](#)）。いずれの経口糖尿病薬単剤との併用においても、対照薬（3626 試験：シタグリプチン、4091 試験：追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチド両用量で平均 HbA1c のより大きな低下がみられた。

セマグルチドは、インスリン（±メトホルミン）との併用療法において平均 HbA1c を改善させた（[図 2.7.3.3-23](#)）。HbA1c の低下は、投与期間（30 週間）全体を通して維持された。HbA1c の低下量は、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きい傾向が認められた（[表 2.7.3.3-21](#)）。プラセボと比較してセマグルチド両用量で大きな平均 HbA1c の低下が認められた。

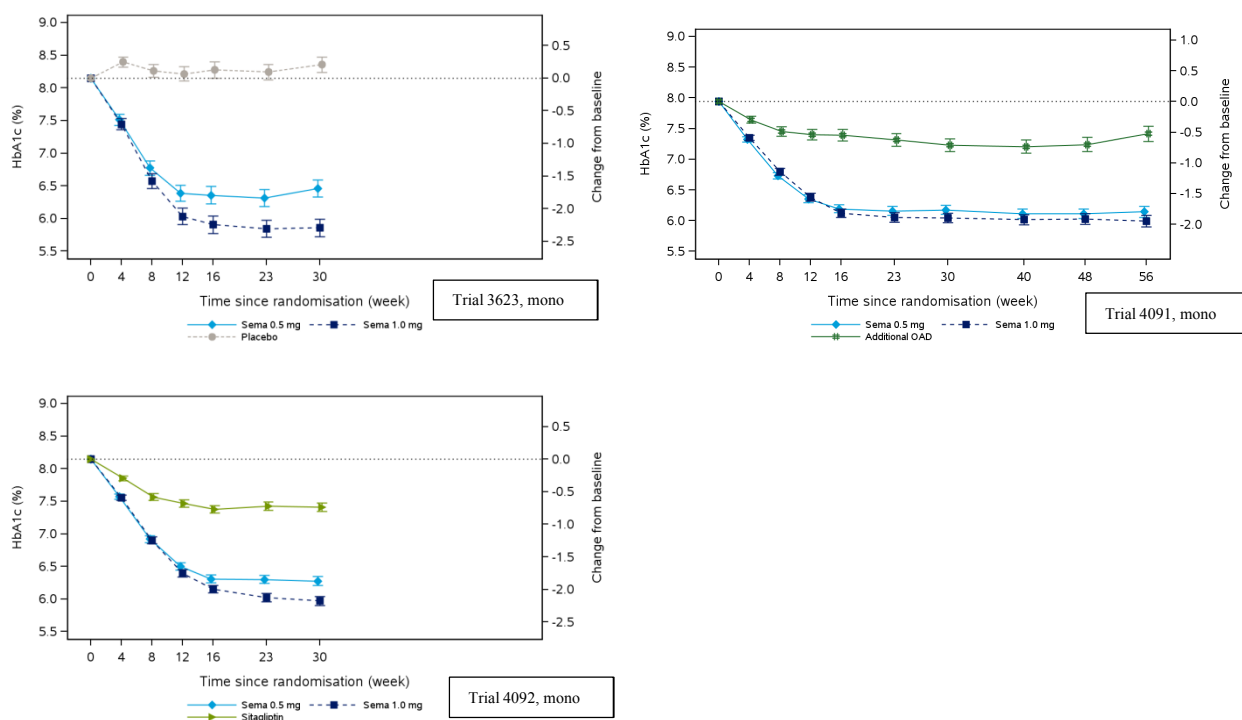
これらの結果は、セマグルチド単独療法で認められた結果、すなわち対照薬と比較してセマグルチドでより大きな低下がみられ、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg でより大きな低下がみられたことと一致していた（[図 2.7.3.3-24](#) 及び [表 2.7.3.3-21](#)）。



OAD: oral anti-diabetic drug, SU: sulphonylurea, α-GI: α-glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidinedione, Met: metformin.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from an MMRM analysis. Trial 4091: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3626 and 3627: MMRM with treatment and stratification variable (trial 3627 only) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.3.3-23 前治療（経口糖尿病薬又はインスリン）ごとの平均 HbA1c (%)（推定値）の経時推移—日本人被験者（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験）



mono: monotherapy.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from an MMRM analysis. trial 4091: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3623 and 4092: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening (trial 4092 only) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.3.3-24 単独療法の平均 HbA1c (%) (推定値) の経時推移—日本人被験者 (3623 試験、4092 試験及び 4091 試験)

表 2.7.3.3-21 投与終了時における HbA1c のベースラインからの変化量 (%) – 日本人被験者 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験)

| | Semaglutide 0.5mg arm | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Trial 4091 | | | | | Trial 3626 | Trial 3627 | Trial 3623 | Trial 4092 |
| | +SU | +Glinide | + α -GI | +TZD | Mono | +Met | +Ins | Mono | Mono |
| Baseline ^a | 8.49±0.92 (68) | 7.77±0.58 (34) | 8.23±1.10 (35) | 7.60±0.62 (34) | 7.86±0.78 (68) | 8.16±0.97 (46) | 8.64±0.82 (17) | 8.14±0.76 (19) | 8.23±1.02 (103) |
| End of treatment ^{a,b,c} | 6.67±0.91 (64) | 6.35±0.90 (31) | 6.17±0.57 (32) | 6.34±0.70 (29) | 6.12±0.61 (64) | 6.25±0.69 (41) | 6.49±1.00 (13) | 6.39±0.50 (18) | 6.28±0.61 (98) |
| Change from baseline ^a | -1.85±0.89 (64) | -1.48±0.90 (31) | -2.13±1.06 (32) | -1.27±0.89 (29) | -1.77±0.87 (64) | -1.84±0.81 (41) | -2.08±0.89 (13) | -1.72±0.82 (18) | -1.93±0.97 (98) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,e} | -1.71±0.09 (64) | -1.66±0.13 (31) | -1.98±0.12 (32) | -1.55±0.13 (29) | -1.80±0.09 (64) | -1.82±0.12 (41) | -1.92±0.20 (13) | -1.69±0.13 (18) | -1.87±0.07 (98) |
| | Semaglutide 1.0 mg arm | | | | | | | | |
| | Trial 4091 | | | | | Trial 3626 | Trial 3627 | Trial 3623 | Trial 4092 |
| | +SU | +Glinide | + α -GI | +TZD | Mono | +Met | +Ins | Mono | Mono |
| Baseline ^a | 8.23±0.96 (69) | 8.49±0.85 (36) | 7.92±0.75 (34) | 8.22±1.34 (34) | 7.94±0.84 (68) | 8.06±0.96 (42) | 8.27±0.73 (22) | 8.23±0.65 (19) | 8.01±0.85 (102) |
| End of treatment ^{a,b,c} | 6.12±0.61 (59) | 6.25±0.70 (33) | 5.85±0.56 (29) | 6.20±0.71 (30) | 5.98±0.58 (53) | 6.08±0.60 (34) | 5.94±0.57 (17) | 5.87±0.33 (18) | 5.91±0.59 (87) |
| Change from baseline ^a | -2.17±0.97 (59) | -2.33±0.90 (33) | -2.04±0.80 (29) | -2.08±1.28 (30) | -1.99±0.83 (53) | -1.97±0.80 (34) | -2.36±0.58 (17) | -2.33±0.57 (18) | -2.14±1.00 (87) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,e} | -2.15±0.09 (59) | -1.98±0.12 (33) | -2.19±0.13 (29) | -1.87±0.13 (30) | -1.94±0.09 (53) | -2.05±0.14 (34) | -2.49±0.19 (17) | -2.29±0.13 (18) | -2.18±0.07 (87) |
| | Comparator arm ^d | | | | | | | | |
| | Trial 4091 | | | | | Trial 3626 | Trial 3627 | Trial 3623 | Trial 4092 |
| | +SU | +Glinide | + α -GI | +TZD | Mono | +Met | +Ins | Mono | Mono |
| Baseline ^a | 8.15±0.93 (33) | 8.01±0.94 (17) | 8.28±1.17 (18) | 7.93±0.69 (17) | 8.10±0.78 (35) | 8.41±0.80 (48) | 8.35±0.77 (22) | 8.10±0.65 (23) | 8.20±0.89 (103) |
| End of treatment ^{a,b,c} | 7.62±0.99 (26) | 6.89±0.90 (15) | 7.01±0.92 (16) | 7.21±0.90 (17) | 7.48±0.88 (32) | 7.39±0.94 (35) | 8.00±0.93 (17) | 8.22±0.77 (21) | 7.34±0.89 (95) |
| Change from baseline ^a | -0.37±1.17 (26) | -0.99±1.01 (15) | -0.99±1.19 (16) | -0.72±0.73 (17) | -0.63±0.89 (32) | -0.82±1.02 (35) | -0.25±0.72 (17) | 0.14±0.55 (21) | -0.83±0.82 (95) |
| Estimated mean change from baseline ^{b,e} | -0.43±0.14 (26) | -1.00±0.18 (15) | -1.01±0.17 (16) | -0.71±0.17 (17) | -0.52±0.13 (32) | -0.53±0.13 (35) | 0.01±0.18 (17) | 0.21±0.12 (21) | -0.74±0.07 (95) |
| Treatment difference ^e (Sema 0.5mg-comparator) [95% CI] | -1.28 [-1.60 ; -0.96] | -0.66 [-1.09 ; -0.22] | -0.97 [-1.40 ; -0.55] | -0.84 [-1.26 ; -0.41] | -1.27 [-1.57 ; -0.97] | -1.29 [-1.64 ; -0.93] | -1.93 [-2.49 ; -1.38] | -1.90 [-2.25 ; -1.54] | -1.13 [-1.32 ; -0.94] |
| Treatment difference ^e (Sema 1.0mg-comparator) [95% CI] | -1.72 [-2.04 ; -1.40] | -0.98 [-1.41 ; -0.55] | -1.18 [-1.61 ; -0.75] | -1.16 [-1.59 ; -0.74] | -1.42 [-1.73 ; -1.12] | -1.52 [-1.90 ; -1.15] | -2.50 [-3.06 ; -1.95] | -2.50 [-2.86 ; -2.14] | -1.44 [-1.63 ; -1.24] |

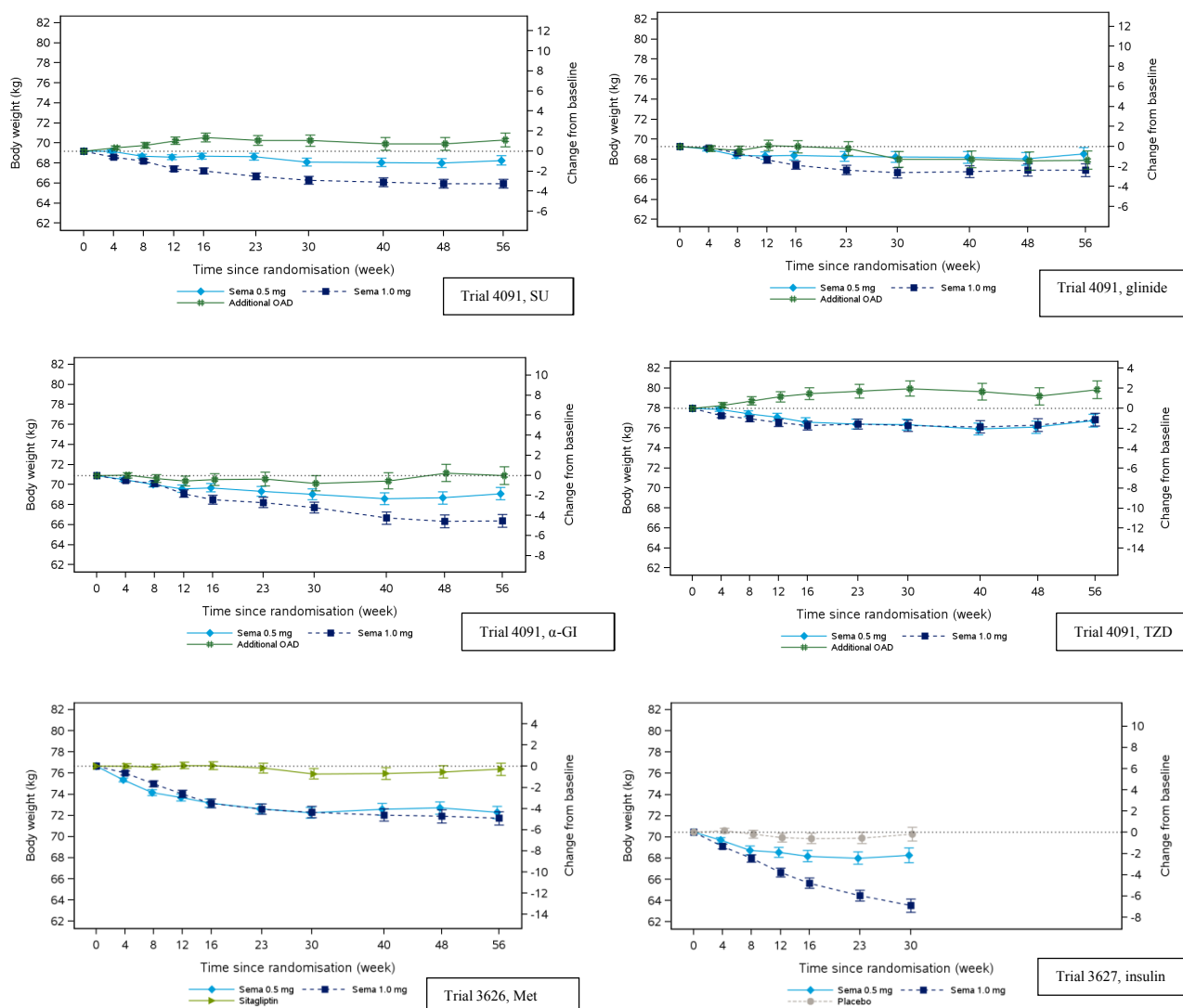
Observed 'on-treatment without rescue medication' data, a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean ±SE (number of subjects), c: Week 56 (trials 3626 and 4091) and Week 30 (trials 3623, 3627 and 4092). d: additional OAD (trial 4091), placebo (trials 3623 and 3627), sitagliptin (trials 3626 and 4092) e: Trial 4091: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3623, 3626, 3627 and 4092: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit.

2.7.3.3.2.7.4 体重

全体として、セマグルチドは、いずれの経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）との併用においても平均体重を減少させた（[図 2.7.3.3-25](#)）。セマグルチドと TZD との併用療法では、セマグルチド 0.5 mg とセマグルチド 1.0 mg で体重減少量が同様であったが、他のすべての経口糖尿病薬単剤との併用療法において、平均体重の減少量はセマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きい傾向が認められた（[表 2.7.3.3-22](#)）。セマグルチド 0.5 mg とグリニドとの併用を除くすべての経口糖尿病薬単剤との併用において、対照薬（3626 試験：シタグリプチン、4091 試験：追加の経口糖尿病薬）と比較してセマグルチド両用量で平均体重の減少量が大きかった。

セマグルチドは、インスリン（±メトホルミン）との併用療法において平均体重を減少させた（[図 2.7.3.3-25](#)）。体重の減少量は、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きい傾向がみられた（[表 2.7.3.3-22](#)）。また、体重の減少量は、プラセボと比較してセマグルチド両用量で大きかった。

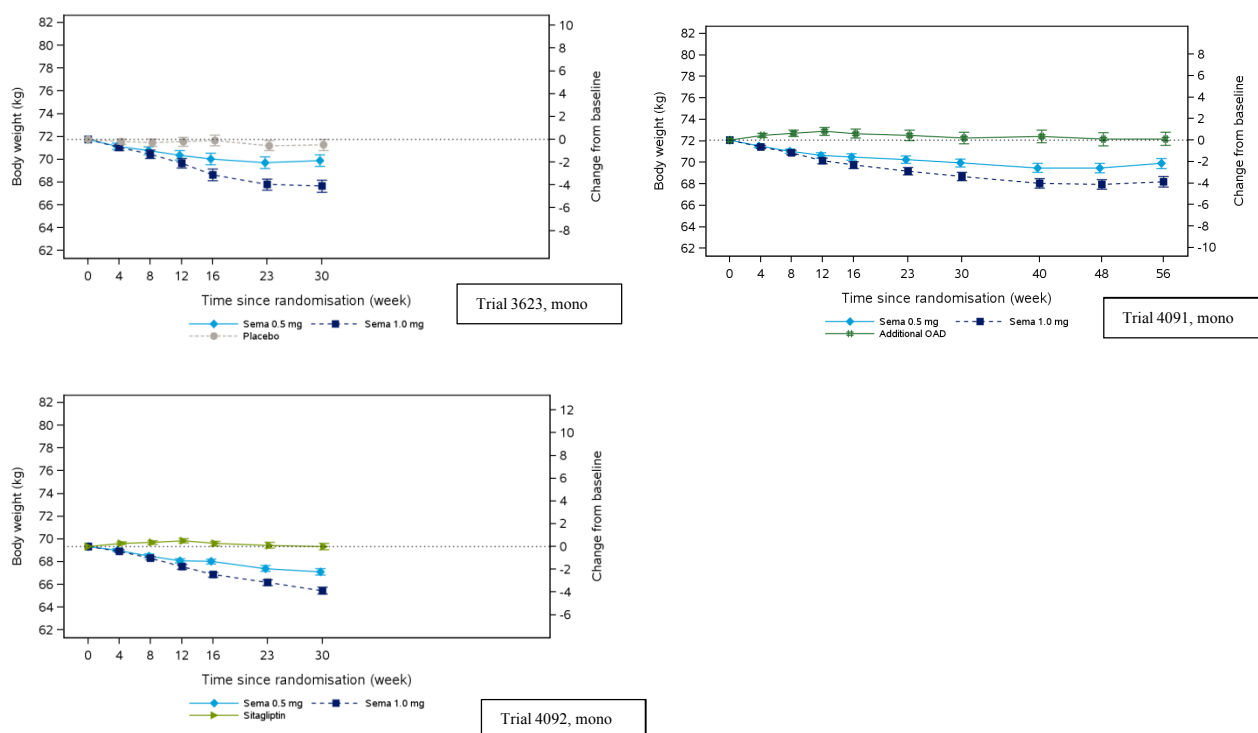
これらの結果は、セマグルチド単独療法で認められた結果と概ね一致していた（[図 2.7.3.3-26](#) 及び [表 2.7.3.3-22](#)）。



OAD: oral anti-diabetic drug, SU: sulphonylurea, α -GI: α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidinedione, Met: metformin.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from an MMRM analysis. Trial 4091: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3626 and 3627: MMRM with treatment and stratification variable (trial 3627 only) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.3.3-25 前治療（経口糖尿病薬又はインスリン）ごとの平均体重（kg）（推定値）の経時推移—日本人被験者（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験）



mono: monotherapy.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from an MMRM analysis. Trial 4091: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3623 and 4092: MMRM with treatment, pre-trial treatment at screening (trial 4092 only) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.3.3-26 単独療法の平均体重 (kg) (推定値) の経時推移—日本人被験者 (3623 試験、4092 試験及び 4091 試験)

表 2.7.3.3-22 投与終了時における体重のベースラインからの変化量 (kg) – 日本人被験者 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4091 試験及び 4092 試験)

| | Semaglutide 0.5mg arm | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | Trial 4091 | | | | | Trial 3626 | Trial 3627 | Trial 3623 | Trial 4092 | |
| | +SU | +Glinide | + α -GI | +TZD | Mono | +Met | +Ins | Mono | Mono | |
| Baseline ^a | 70.28±16.07 (68) | 64.88±12.36 (34) | 70.15±14.20 (35) | 78.39±20.52 (34) | 71.58±12.35 (68) | 80.38±17.96 (46) | 77.65±18.31 (17) | 70.70±13.92 (19) | 67.81±11.74 (103) | |
| End of treatment ^{a,b,c} | 68.95±16.63 (64) | 64.33±12.65 (31) | 66.96±13.84 (32) | 80.04±23.47 (29) | 69.39±13.00 (64) | 76.72±20.00 (41) | 77.87±17.98 (13) | 68.92±14.67 (18) | 65.84±12.18 (98) | |
| Change from baseline ^a | -0.94±2.75 (64) | -0.89±3.11 (31) | -2.03±3.47 (32) | -0.36±4.43 (29) | -2.23±3.73 (64) | -4.48±4.28 (41) | -2.58±2.14 (13) | -2.06±2.67 (18) | -2.14±2.52 (98) | |
| Estimated mean change from baseline ^{b,e} | -0.92±0.45 (64) | -0.73±0.64 (31) | -1.82±0.63 (32) | -1.22±0.64 (29) | -2.18±0.45 (64) | -4.36±0.58 (41) | -2.17±0.70 (13) | -1.85±0.52 (18) | -2.21±0.29 (98) | |
| | Semaglutide 1.0 mg arm | | | | | | | | | |
| | Trial 4091 | | | | | Trial 3626 | Trial 3627 | Trial 3623 | Trial 4092 | |
| | +SU | +Glinide | + α -GI | +TZD | Mono | +Met | +Ins | Mono | Mono | |
| Baseline ^a | 67.62±13.17 (69) | 72.96±15.57 (36) | 71.83±18.16 (34) | 76.31±15.06 (34) | 72.85±17.30 (68) | 73.20±13.94 (42) | 70.65±14.68 (22) | 71.75±11.26 (19) | 70.80±16.38 (102) | |
| End of treatment ^a | 65.61±14.60 (59) | 70.10±13.07 (33) | 67.19±18.03 (29) | 76.33±17.66 (30) | 70.99±18.62 (53) | 69.57±15.97 (34) | 67.78±16.02 (17) | 68.58±11.50 (18) | 68.02±15.60 (87) | |
| Change from baseline ^a | -3.14±3.79 (59) | -2.07±4.97 (33) | -4.23±4.97 (29) | -0.94±5.01 (30) | -3.63±4.00 (53) | -5.01±5.03 (34) | -6.82±4.29 (17) | -4.08±2.52 (18) | -3.79±3.89 (87) | |
| Estimated mean change from baseline ^{b,e} | -3.25±0.46 (59) | -2.36±0.63 (33) | -4.53±0.66 (29) | -1.13±0.65 (30) | -3.88±0.47 (53) | -4.92±0.62 (34) | -6.91±0.62 (17) | -4.09±0.53 (18) | -3.87±0.30 (87) | |
| | Comparator arm ^b | | | | | | | | | |
| | Trial 4091 | | | | | Trial 3626 | Trial 3627 | Trial 3623 | Trial 4092 | |
| | +SU | +Glinide | + α -GI | +TZD | Mono | +Met | +Ins | Mono | Mono | |
| Baseline ^a | 70.27±12.95 (33) | 70.33±16.20 (17) | 70.73±14.58 (18) | 80.51±14.85 (17) | 71.55±15.48 (35) | 76.10±14.84 (48) | 64.65±9.68 (22) | 72.62±17.90 (23) | 69.41±12.85 (103) | |
| End of treatment ^a | 68.46±11.31 (26) | 70.57±14.71 (15) | 69.49±14.85 (16) | 82.46±15.55 (17) | 71.78±15.98 (32) | 75.67±15.32 (35) | 63.34±10.07 (17) | 72.43±18.32 (21) | 69.79±13.22 (95) | |
| Change from baseline ^a | 1.23±1.89 (26) | -1.47±4.06 (15) | -0.51±2.51 (16) | 1.95±2.76 (17) | 0.03±1.83 (32) | -0.42±1.99 (35) | -0.21±1.29 (17) | -0.58±1.19 (21) | 0.11±1.96 (95) | |
| Estimated mean change from baseline ^{b,e} | 1.14±0.68 (26) | -1.35±0.92 (15) | -0.02±0.89 (16) | 1.84±0.89 (17) | 0.12±0.63 (32) | -0.27±0.58 (35) | -0.16±0.65 (17) | -0.48±0.48 (21) | 0.02±0.29 (95) | |
| Treatment difference ^c (Sema 0.5mg-comparator)[95% CI] | -2.06 [-3.66 ; -0.46] | 0.62 [-1.59 ; 2.83] | -1.79 [-3.93 ; 0.34] | -3.06 [-5.22 ; -0.91] | -2.30 [-3.83 ; -0.77] | -4.09 [-5.72 ; -2.46] | -2.00 [-4.03 ; 0.02] | -1.38 [-2.80 ; -0.04] | -2.22 [-3.02 ; -1.42] | |
| Treatment difference ^c (Sema 1.0mg-comparator)[95% CI] | -4.39 [-6.00 ; -2.78] | -1.01 [-3.20 ; 1.18] | -4.51 [-6.68 ; -2.34] | -2.98 [-5.14 ; -0.82] | -4.00 [-5.55 ; -2.45] | -4.65 [-6.33 ; -2.97] | -6.74 [-8.68 ; -4.81] | -3.61 [-5.04 ; -2.19] | -3.88 [-4.70 ; -3.07] | |

Observed 'on-treatment without rescue medication' data, a: mean±SD (number of subjects), b: estimated mean ±SE (number of subjects), c: Week 56 (trials 3626 and 4091) and Week 30 (trials 3623, 3627 and 4092). d: additional OAD (trial 4091), placebo (trials 3623 and 3627), sitagliptin (trials 3626 and 4092) e: Trial 4091: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, pre-trial treatment at screening and the interaction between treatment and pre-trial treatment at screening as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Trials 3623, 3626, 3627 and 4092: The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit.

2.7.3.3.2.7.5 結論

経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用療法において、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg の投与はいずれも平均 HbA1c を改善し、HbA1c の低下は投与期間（最大 56 週間）全体を通して維持された。すべての経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用において、平均 HbA1c の低下量はセマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で概ね大きかった。また、いずれの経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用においても、対照薬と比較してセマグルチド両用量でより大きな平均 HbA1c の低下が認められた。

全体として、セマグルチドは、いずれの経口糖尿病薬（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用においても平均体重を減少させた。セマグルチド 0.5 mg とセマグルチド 1.0 mg で体重の減少量が同様であった TZD との併用を除き、いずれの経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用においても、平均体重の減少量はセマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きかった。

これらの経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法でみられた結果は、概してセマグルチド単独療法でみられた結果と致していた。

結論として、この結果は、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）と経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用療法が血糖コントロール及び体重減少に対して臨床的に意義のある効果をもたらすことを示している。

2.7.3.3.3 全試験を通しての主な有効性の結果の要約

5 つの第 3a 相試験において、血糖コントロール及び体重関連パラメータ等に対するセマグルチドの効果を検討した。主な結論を以下に要約する。

- 5 つの第 3a 相試験すべてにおいて、セマグルチドは、プラセボ又は HbA1c を低下させる目的で現在 2 型糖尿病治療においてその使用が十分に確立されている実対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して HbA1c を有意に低下させた。
 - HbA1c のベースラインから投与終了時までの平均低下量は、セマグルチド 0.5 mg で最大 1.87%、セマグルチド 1.0 mg で最大 2.18 %であった。
 - HbA1c の低下量を指標とした血糖に関する有効性は、すべてのグローバル試験で検証され（3623 試験及び 3627 試験で優越性、3626 試験で非劣性及び優越性）、その結果は感度分析によって支持された。国内試験において、対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きな HbA1c の低下が認められた。
 - ADA 及び AACE により定義された HbA1c 治療目標値を達成した被験者は、対照薬と比較してセマグルチドで有意に多かった。HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、セマグ

ルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg でそれぞれ最大で 84%及び 95%であった。HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg でそれぞれ最大で 71%及び 87%であった。また、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加がなく HbA1c 7%未満を達成した被験者も、対照薬と比較してセマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg で有意に多かった（最大でそれぞれ 72%及び 84%）。

- 全体として、検討したすべてのサブグループにおいて、持続的かつ一貫性のあるセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の治療効果（最大 56 週間）が認められた。
- 5 つの第 3a 相試験すべてで、単独療法と併用療法のいずれにおいても、セマグルチドはプラセボ又は実対照薬（シタグリブチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して体重を有意に減少させた。
 - 体重のベースラインから投与終了時までの平均減少量は、セマグルチド 0.5 mg で最大 4.3 kg 及びセマグルチド 1.0 mg で最大 6.4 kg であった。
 - グローバル試験で、体重減少についてセマグルチド両用量の対照薬に対する優越性が検証され、その結果は感度分析によって支持された。国内試験において、対照薬と比較してセマグルチド両用量で有意に大きな体重減少が認められた。
 - 5%以上又は 10%以上の体重減少を達成した被験者は、対照薬と比較してセマグルチドで有意に多かった。セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg でそれぞれ最大で 46%及び 66%の被験者が 5%以上の体重減少を達成した。
- 5 つの第 3a 相試験のうち 4 試験において、収縮期血圧はセマグルチド 1.0 mg で有意に改善した。概して、血中脂質は対照薬と比較してセマグルチド 1.0 mg で有意に改善した。
- グローバル試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）では、HbA1c 及び体重の変化量の群間差に基づいて、日本人集団と全集団における有効性の一貫性が示された。
- セマグルチドと経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、 α -GI、TZD 又はメトホルミン）又はインスリンとの併用療法は、日本人被験者において血糖コントロール及び体重減少に対して臨床的に意義のある効果をもたらすことが示された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

5つの第3a相試験すべてにおいて、セマグルチドは固定用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）で検討された。本項では用量設定及び推奨用法・用量に焦点を当てる。検討された投与量の安全性については、[Module 2.7.4.2.18](#) において評価する。セマグルチドの薬物動態及び選択された有効性パラメータについての曝露量－反応関係解析を、[Module 2.7.2.3.1](#) 及び [Module 2.7.2.3.3](#) に示す。このうちの一部データについて以下に要約する。

セマグルチドの推奨用法・用量は、最終的には2用量の全般的なベネフィット・リスクプロファイルを考慮して設定された。

2.7.3.4.1 第3a相試験の用量及び用量漸増法の選択

第3a相試験で使用した用量の選択及び用量漸増法の評価にあたっては、以下の試験及び解析から得られた結果に基づいた。

- 第2相用量設定試験（1821試験）
- 1821試験のデータに基づくモデリングから得られた用量反応及び用量漸増
- 用量漸増法を評価した臨床薬理試験（3819試験）

用量設定－1821試験

用量設定試験である1821試験（非日本人2型糖尿病患者を対象に実施された第2相試験）では、用量漸増法の実施及び非実施の両方を検討する1用量を含め、セマグルチドの5つの異なる用量〔0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg、0.8 mg（用量漸増法による）、1.6 mg（用量漸増法による）〕及びプラセボについて検討した。用量漸増法を実施した投与群の被験者は、第1週に0.4 mgの投与を受け、その後目指す用量に達するまで週ごとに倍増して投与された。本用量漸増法は、第3a相検証的試験に用いられた用量漸増法とは異なる。詳細は[Module 2.7.6](#)を参照のこと。

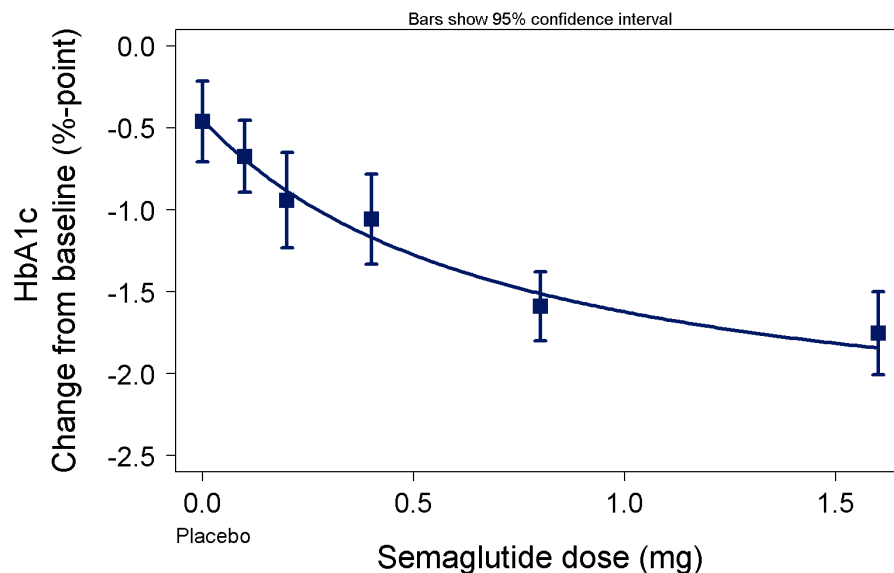
セマグルチドの12週間投与の結果、ベースラインにおけるHbA1cの平均値8.0~8.2%から、0.2 mg以上のすべての用量において用量依存的なHbA1cの有意な低下がみられ、セマグルチド1.6 mg（用量漸増法による）において最大の1.69%（推定値）の低下が認められた〔1821試験（[Module 5.3.5.1](#), [Section 11.4.1.1](#)）〕。

胃腸障害の有害事象により試験を中止した被験者の割合（0.0~27.7%）は、セマグルチドの用量増加に伴って高くなった。胃腸障害の有害事象の大部分は、初回投与後2週間以内に発現した悪心及び嘔吐であり、時間の経過とともに著しく減少した。用量漸増法を実施したセマグルチド0.8 mg群では、0.8 mgの投与に進む前に0.4 mgを1週間投与する用量漸増期間を導入したことにより、用量漸増法を非実施のセマグルチド0.8 mg群と比較して、胃腸障害の有害事象の発現が低下する傾向が認められた。

1821 試験のデータに基づくモデリングから得られた用量反応及び用量漸増

第 3a 相プログラムにおける維持用量として、用量設定試験から得られた HbA1c のデータを用いた用量反応モデリングに基づいて、以下の 3 つの基準により、0.5 mg 及び 1.0 mg の 2 用量が選択された [図 2.7.3.4-1 及び Global modelling report (Module 5.3.3.5), Appendix Q 参照]。

- 一番低い用量は、HbA1c のベースラインからの変化量がプラセボと比較して 0.5%以上優れていること。
- 投与を完了した被験者のデータに基づいて、2 つの用量は血糖コントロールにおいて臨床的に意味のある違い (HbA1c 変化量で 0.3%以上) が示せること。
- 両用量ともに忍容性が良好であること。



Mean values with 95% confidence intervals vs semaglutide dose (plus placebo at dose of 0 mg) for the completer population. The non-linear line represents the covariate-adjusted model-derived dose-response estimate for the completer population.

Note: Semaglutide bioanalysis was done with LOCI assay.

図 2.7.3.4-1 投与後 12 週における HbA1c のベースラインからの変化量 (%) 及びセマグルチドの用量との関係—完了例 (1821 試験)

1821 試験の 0.8 mg 群において、1 週間の用量漸増期間の導入により胃腸障害の有害事象の発現が低下したこと、また胃腸障害の有害事象の発現が概ね投与後 12 週以内に低下したことから [1821 試験 (Module 5.3.5.1, Section 12)]、より長い 4 週間の用量漸増期間によって胃腸障害の有害事象の発現が低下すると予想された。そこで、3819 試験では、胃腸障害の忍容性を向上させるためにセマグルチド 1.0 mg への増量に先立ち、最初の 4 週間にセマグルチド 0.25 mg を投与し、続く 4 週間にセマグルチド 0.5 mg を投与するというより緩徐な用量漸増法を選択し、検討した。

3819 試験

第 3a 相プログラム開始前に、臨床薬理試験である 3819 試験において、選択された維持用量の最高用量（1821 試験のデータを用いたモデリングに基づく）及び 4 週間の緩徐な用量漸増法を検討した。3819 試験は、2 型糖尿病を有する女性被験者 43 例を対象に、セマグルチドと経口避妊薬の間の薬物相互作用について検討した、1 群、1 つの投与順序によるクロスオーバー試験であり、対照群はなかった。セマグルチドの投与期間は 13 週間であり、事後調査来院は最終投与の 5 週間後であった。

セマグルチド 1.0 mg は、ベースラインから事後調査来院までに、HbA1c を 1.04%低下させ、体重を 5.0 kg 減少させた [3819 試験 (Module 5.3.3.4) , Section 11.2.3]。セマグルチド 1.0 mg の効果は、1821 試験でのセマグルチド 0.8 mg を超える用量の効果と一致していると考えられた。3819 試験で用いた緩徐な用量漸増法では、1821 試験と比較して嘔吐を報告した被験者の割合が低く、また嘔吐の重症度が低かった。悪心を報告した被験者の割合はこの 2 試験で同様であったが、重要な点として、悪心の重症度及び胃腸障害の有害事象による試験の中止は、より長い用量漸増期間を用いることにより低下した。そのため、第 3a 相試験においては 3819 試験で検討した用量漸増法を選択した。結果の詳細は、3819 試験 (Module 5.3.3.4) , Section 11 を参照のこと。

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いる第 3a 相グローバルプログラムへの日本人 2 型糖尿病患者の参加の妥当性

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いる第 3a 相グローバルプログラムへの日本人被験者の参加の妥当性は、日本人及び非日本人被験者で曝露量-反応関係が類似しているとの仮定と、非日本人被験者を対象とした第 2 相試験に基づいたシミュレーションに基づいて検討された。

日本人被験者と非日本人被験者との間における曝露量-反応関係の類似性

日本人被験者を対象とした用量-反応関係を検討する試験は実施されなかったが、以下の理由により日本人及びコーカシアン被験者の間で曝露量-反応関係は類似していると考えた。

- 3633 試験で日本人及びコーカシアン被験者における薬物動態プロファイル及び忍容性/安全性が類似していたこと。このことは、3633 試験で用いたバイオアナリシス [蛍光酵素チャネリング免疫測定法 (LOCI) 法] における懸念から、第 3a 相プログラム開始後 3634 試験の結果に基づいて再確認された。バイオアナリシスの変更に関する詳細は、[Module 2.7.1.1.3.1](#) 参照のこと。
- セマグルチドは以下の理由により民族的要因による影響を受けにくい医薬品であると考えられたこと
 - 薬物動態が線形であること [3633 試験の結果 (用量依存的な曝露量の増大) に基づく]。
 - 治療量域が広いこと (1821 試験の結果に基づく)。
 - セマグルチドは排泄前に広範な分解を受けること (非臨床データに基づく)。
 - 皮下投与であるため、初回通過効果がなく生物学的利用率が高いと予想されたこと (カニク

イザルを対象とした非臨床データに基づく)。

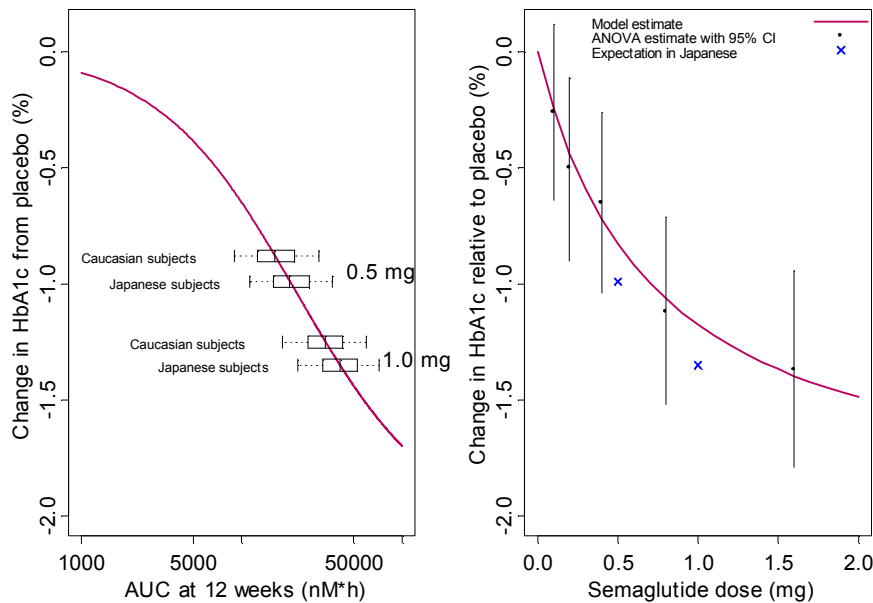
- 皮下投与であるため、薬物吸収が食事の影響（外因性民族的要因）を受けないこと。

これらの評価は、第 3a 相プログラム開始後に実施された試験から得られた臨床データ（母集団に基づく薬物動態解析データを含む）に基づいて再確認された（Module 5.3.5.4 の報告書「Evaluation of ethnic difference」の Section 3 及び Section 4 を参照のこと）。

非日本人被験者を対象とした第 2 相試験に基づくシミュレーション（1821 試験）

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いるグローバルプログラムへ日本人被験者を組み入れることの妥当性を検討するために、非日本人被験者を対象とした 1821 試験を用いたモデリング・シミュレーションが行われた。体重、身長及び BMI は民族間で違いがあることがよく知られた内因性民族的要因であるため、日本人及びコーカシアン被験者における体重の違いの影響を検討した。1821 試験の結果によると体重は血漿中セマグルチド濃度の主な決定要因であり、体重が軽い被験者において血漿中セマグルチド濃度は高かった。

1821 試験のデータ、ならびに日本人及びコーカシアン 2 型糖尿病患者の代表例としてそれぞれリラグルチド第 3a 相試験及びセマグルチド第 2 相試験のベースラインの平均体重〔標準偏差 (SD) : 日本人 65.4 kg (12.6 kg) 及びコーカシアン 88.0 kg (13.8 kg)〕を用いて、セマグルチドの曝露量-反応関係が日本人とコーカシアン被験者の間で同様であると仮定して、日本人及びコーカシアン被験者における HbA1c の変化量を予測した (図 2.7.3.4-2 参照)。セマグルチドが同用量投与された場合、コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で HbA1c の低下量はやや大きくなる (約 0.2%) もの、日本人及びコーカシアン被験者の間で HbA1c の反応は大部分が重複すると予測された (図 2.7.3.4-2 参照)。よって、この HbA1c 低下量の予測から日本人に対して異なる用量を設定する必要性は示唆されなかった。



Boxes (left panel) show 90% range and quartiles of simulated AUC values in Caucasian and Japanese subjects treated with either 0.5 mg or 1.0 mg semaglutide. Vertical lines (right panel) show the 95% confidence interval of the estimated HbA1c reduction.

Note: Semaglutide bioanalysis was done with LOCI assay.

図 2.7.3.4-2 HbA1c のベースラインから投与後 12 週までの変化量のプラセボに対する効果の予測値と AUC (左) 又は投与量 (右) との関連 (1821 試験)

また、安全性に関して、3633 試験（第 3a 相プログラム開始前に完了した日本人被験者を含む唯一の試験）では胃腸障害における忍容性は日本人及びコーカシアン被験者において同様であった。また、本試験では日本人及びコーカシアンの健康被験者の間で曝露量と悪心の関係において明らかな差は認められなかった。セマグルチド 0.1 mg～1.2 mg を検討した本試験において、日本人健康被験者の安全性に関して特に問題となる所見は認められなかった。

上記の考察に基づいて、日本人被験者がセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を用いた第 3a 相国際共同治験に参加することが可能であると判断した。

2.7.3.4.2 推奨用量

2.7.3.4.2.1 有効性及び安全性データに基づく投与量の評価

日本人におけるセマグルチドの投与量は、セマグルチドの単独療法及び併用療法のデータに基づき総合的に検討した。この検討にあたっては、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を検討した 3 つのグローバル試験（検証的試験：3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）及び 2 つの国内試験（安全性試験：4092 試験及び 4091 試験）の結果を用いた。3623 試験及び 4092 試験では単独療法の評価、4091 試験（SU、グリニド、 α -GI 及び TZD との併用）、3626 試験（メトホルミンとの併用）及び 3627 試験（インスリ

ンとの併用) では併用療法の評価を行った。

有効性

HbA1c

すべての第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与により良好な血糖コントロールが達成され、日本糖尿病学会 (JDS) が定める糖尿病合併症予防のための血糖コントロール目標値 (7.0%未満) を十分に下回った。また、すべての第 3a 相試験において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 投与による HbA1c のベースラインから投与終了時までの低下量は臨床的に意味のあるものであり、各試験の対照薬 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験でそれぞれ、プラセボ、シタグリプチン、プラセボ、シタグリプチン及び追加経口糖尿病薬 1 剤) と比較して有意に大きかった (図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-4)。

これらの試験で HbA1c の低下量 (推定値) は、セマグルチド 0.5 mg (1.32~1.87%) と比較してセマグルチド 1.0 mg (1.55~2.18%) で大きい傾向がみられた (図 2.7.3.3-2 参照)。このように、HbA1c についてベースラインからの用量依存的な低下がみられた。グローバル試験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) における日本人集団での HbA1c の低下量 (推定値) は、セマグルチド 0.5 mg で 1.69~1.92%、セマグルチド 1.0 mg で 1.99~2.49%であった (表 2.7.3.3-17)。

さらに、第 3a 相試験に含まれた日本人被験者のデータに基づくと、セマグルチドの単独療法及び併用療法 [経口糖尿病薬 1 剤 (SU、グリニド、 α -GI、TZD 及びメトホルミン) 又はインスリンとの併用] に関わらず、HbA1c の用量依存的な低下はほぼ保たれていた (2.7.3.3.2.7.3)。

以上の結果と一致して、これらの試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) の投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg で 61~84%、セマグルチド 1.0 mg で 72~95%であった (図 2.7.3.3-4)。グローバル試験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) における日本人集団で HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg で 71~84%、セマグルチド 1.0 mg で 90~100%であった (Module 5.3.5.4 の報告書「Justification of use of global trials」を参照)。

体重

すべての第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg による体重のベースラインから試験終了時までの減少量は、各試験の対照薬 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験でそれぞれ、プラセボ、シタグリプチン、プラセボ、シタグリプチン及び追加経口糖尿病薬) と比較して統計的に有意に大きかった (表 2.7.3.3-11)。

これらの試験において、体重減少量 (推定値) は、セマグルチド 0.5 mg [1.43~4.28 kg

(2.29%~4.89%)] と比較してセマグルチド 1.0 mg [3.18~6.42 kg (4.84%~7.27%)] で大きい傾向が認められた ([図 2.7.3.3-10](#) 及び [図 2.7.3.3-11](#) 参照)。このように、体重にベースラインからの用量依存的な減少がみられた。グローバル試験 (3623 試験、3626 試験及び 3627 試験) の日本人集団での体重減少量 (推定値) は、セマグルチド 0.5 mg で 1.85~4.29 kg (2.65%~5.93%) 、セマグルチド 1.0 mg で 4.09~6.91 kg (5.86%~10.42%) であった ([表 2.7.3.3-18](#) 及び [表 2.7.3.3-19](#)) 。

また、すべての第 3a 相試験に含まれた日本人被験者からのデータに基づくと、セマグルチドの単独療法及び併用療法 [経口糖尿病薬 1 剤 (SU、グリニド、 α -GI、TZD 及びメトホルミン) 又はインスリンとの併用] に関わらず、体重減少量はセマグルチド 0.5 mg と比較して 1.0 mg で大きい傾向がみられた (両用量で低下量が同様であった TZD との併用を除く) ([2.7.3.3.2.7.4](#)) 。

安全性

すべての第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは既知の GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと一致していた。安全性の観点からの投与量の検討は、 [Module 2.7.4.2.18](#) を参照のこと。

これらの第 3a 相試験 (3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験) に基づくと、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で概ね同様であった。4092 試験を除くすべての試験において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg で胃腸障害の有害事象の発現 (胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数に基づく) について用量に伴う明らかな増加はみられなかった。4092 試験では、セマグルチド 1.0 mg における胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数はセマグルチド 0.5 mg と比較して多かったが、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は両用量で同様であった。

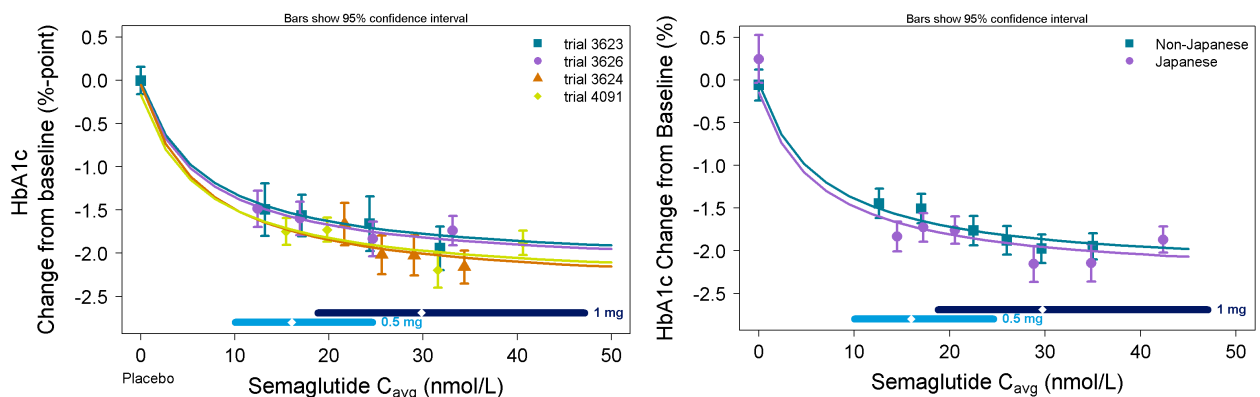
セマグルチド単独療法及び併用療法の安全性プロファイルの検討から、経口糖尿病薬単剤又はインスリンとの併用療法において、セマグルチドの投与量を調整する必要はないと考えられた ([Module 2.7.4.5.2](#)) 。

また、心血管イベントリスクが高い非日本人 2 型糖尿病患者を対象とした CVOT (3744 試験) において、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の心血管リスクへの影響を検討した (試験デザイン及び結果の詳細については [2.7.3.1.8](#) 及び [2.7.3.2.1.6](#) 参照)。ハザード比の 95%信頼区間の上限が FDA ガイドライン⁴¹に基づくマージン 1.8 未満であったことから、セマグルチドのプラセボに対する非劣性が検証された。ハザード比の推定値 (セマグルチド/プラセボ) は 0.74 (95%信頼区間 : 0.58; 0.95) であり、このことはセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg において心血管リスクが 26%低下したことを示している (結果の詳細は [Module 2.7.4.2.5](#) を参照のこと) 。

2.7.3.4.2.2 曝露量－反応関係に基づく投与量の評価

曝露量－反応関係に関する検討は、セマグルチドの用量設定を裏付けるものとして実施した。この検討にあたり、4つの第3a相臨床試験〔3つのグローバル試験（3623試験、3626試験及び3624試験）及び1つの国内試験（4091試験）〕の結果が用いられた。グローバル試験のうち3623試験及び3626試験には日本人被験者が含まれたが、3624試験には日本人被験者は含まれなかった。国内試験（4091試験）は日本人被験者のみが含まれた。さらなる詳細は、Global modelling report（Module 5.3.3.5）及びJapan modelling report（Module 5.3.3.5）を参照のこと。

曝露量－反応関係解析によると、4つの第3a相試験、ならびに日本人及び非日本人被験者のいずれにおいても、血糖降下作用の大部分がセマグルチド0.5 mgでの曝露量で得られ（50%効果濃度であるEC₅₀の6.5±1.4 nmol/Lを十分に上回る）、セマグルチド0.5 mg及び1.0 mgで得られる曝露量範囲内でHbA_{1c}のベースラインからの変化量に明らかな曝露量－反応関係がみられた（[図 2.7.3.4-3](#)）。



Data are mean HbA_{1c} response values with 95% confidence interval obtained after 30 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol/L). The lines through data represent covariate-adjusted model-derived exposure-response relations for each trial population. Horizontal lines with diamonds symbols for semaglutide 0.5 mg (light blue) and 1.0 mg (dark blue) along the x-axes represent median and 95% exposure ranges. Data are from trials 3623, 3626, 3624 and 4091.

図 2.7.3.4-3 投与後 30 週における HbA_{1c} のベースラインからの変化量及びセマグルチド曝露量の関係〔試験ごとのすべての被験者（左）ならびに日本人及び非日本人被験者（右）〕

さらに、HbA_{1c} 及び体重の曝露量－反応関係は日本人及び非日本人被験者において類似していた（Module 2.7.2.3.3）。同用量を投与した場合、アジア人の体重は比較的軽いためアジア人（日本人）及びアジア人（非日本人）被験者の曝露量は非アジア人被験者の曝露量よりわずかに大きかったが、これによって、胃腸障害の有害事象が増えるということにはなかった（Module 2.7.2.3.3.4）。これらの結果は、日本人及び非日本人被験者で同じ用量を設定できることを裏付けている。

ベースライン時の体重が軽かった被験者における有効性（曝露量－反応関係解析に基づく）

ベースラインにおける体重が軽い被験者ほどセマグルチドの曝露量は高かった。しかしながら、両用量ともに、体重が最も軽い被験者 10%（39.7~60.2 kg）と体重が最も重い被験者 10%（116.8~198.3 kg）でセマグルチドの HbA_{1c} に対する効果に大きな違いはみられなかった（表 2.7.3.4-1）。体重に対する効果は、セマグルチド 1.0 mg において、体重が最も重い被験者 10%と比較して体重が最も軽い被験者 10%で大きかった（体重減少率で約 2%）。一方、セマグルチド 0.5 mg では、明らかな違いはみられなかった〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Table 7 を参照〕。

ベースラインの体重に基づくサブグループ解析の結論（2.7.3.3.2.5.3）と合わせて、比較的体重が軽い患者において投与量の調節の必要はないと考えられた。

表 2.7.3.4-1 モデルに基づく曝露量及び HbA_{1c} の反応の推定値

| Subsets | Dose | Semaglutide exposure | HbA _{1c} |
|--|------|----------------------|---------------------------------|
| | (mg) | (nmol/L) | Change from baseline (%-points) |
| All subjects | 0.5 | 15.3 | -1.65 |
| | 1.0 | 30.61 | -1.92 |
| 10% subjects with highest body weight ¹ | 0.5 | 10.5 | -1.50 |
| | 1.0 | 21.01 | -1.82 |
| 10% subjects with lowest body weight ² | 0.5 | 21.79 | -1.71 |
| | 1.0 | 43.57 | -1.91 |

Data are median values of exposure and mean covariate adjusted values of response for each subset and dose. ¹116.8–198.3 kg. ²39.7–60.2 kg. This is modified from Table 7 of global modelling report (Module 5.3.3.5).

2.7.3.4.2.3 推奨用量に関する結論

セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、HbA_{1c} 低下及び体重減少という点において臨床的に意味のある効果を有することが示された。すべての試験で、HbA_{1c} 及び体重にベースラインからの用量依存的な低下及び減少がみられた。セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg について、単独療法及び併用療法のいずれにおいても概ね良好な忍容性が認められた。また、非日本人集団を対象にセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の長期（104 週間）投与を実施した結果、心血管リスクを高めることはなかった。

セマグルチドの投与量に関する評価に基づくと、日本における 2 型糖尿病患者の大部分がセマグルチド 0.5 mg により適切な血糖コントロールが得られることが示された。よって、セマグルチド 0.5 mg が日本の維持用量と考えられた。また、血糖降下作用及び体重減少作用は一貫してセマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きかったことから、セマグルチド 0.5 mg による治療で血糖目標値を達成できない患者にとって、セマグルチド 1.0 mg による治療はさらなる血糖コントロールの改善及び体重の減少を可能にするといえる。

2.7.3.4.3 用法の設定

第 3a 相プログラムにおいて、セマグルチドは、週 1 回毎週同じ曜日に食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において大腿部、腹部又は上腕部へ皮下投与された。母集団薬物動態解析 (Module 2.7.2.3.1.3.6 参照) に基づくと、腹部、大腿部及び上腕部のいずれの部位からセマグルチドを皮下投与しても同様な曝露量が得られた。これらのことから、セマグルチドの用法は以下のとおりである。

- 週 1 回毎週同じ曜日に、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において皮下投与する。
- 腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与する。投与部位は用量調整せずに変更が可能である。

第 3a 相プログラムでセマグルチドを投与したすべての被験者は、事前に規定した用量漸増法に従った (2.7.3.1.4.3)。セマグルチド 0.5 mg 群では、0.25 mg を 4 回 (4 週間) 投与した後に、0.5 mg の維持用量に増量した。また、セマグルチド 1.0 mg 群では、0.25 mg を 4 回 (4 週間)、続いて 0.5 mg を 4 回 (4 週間) 投与した後、1.0 mg の維持用量に増量した。セマグルチド上市時には忍容性の懸念を軽減するために第 3a 相プログラムで使用したものと同様の用量漸増法を用いることが推奨される。

第 3a 相試験のすべての治験実施計画書では、被験者がセマグルチドの投与を忘れた場合、次回の予定された投与まで 2 日間以上 (48 時間以上) あれば、気づいた時点で投与を行うこととしていた。また、次回の予定された投与まで 2 日間未満 (48 時間未満) の場合は、次回の予定された投与まで投与を行わないこととした。この用法に関する指示は、1~5 日間以内の投与の遅れは薬物動態プロファイルへの影響がほとんどない又はあまり大きくないことを示したシミュレーションに基づいている。次の予定された投与後の曝露量及び C_{max} は通常投与時のばらつきの範囲内にある (詳細は Module 2.7.2.3.4.1 を参照のこと)。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 セマグルチドによる HbA1c に対する効果の持続

すべての第 3a 相試験において、セマグルチドによる HbA1c の低下は、単独療法又は併用療法に関わらず、投与期間全体〔30 週間（3623 試験、3627 試験及び 4092 試験）又は 56 週間（3626 試験及び 4091 試験）〕を通して維持され、すべての試験で投与終了時における HbA1c の平均値は 7.0%未満でありベースラインを大きく下回った。この結果は、投与を完了した被験者の割合は 87%超と多く、レスキュー治療薬を開始した被験者数が少なかった（10%未満）ことによっても支持された（表 2.7.3.3-1）。3626 試験では、HbA1c が徐々に低下した後、投与後 30 週以降の投与期間において HbA1c がわずかに上昇した。一方、4091 試験では投与後 30 週以降同程度で維持された（図 2.7.3.3-1）。3626 試験では実対照薬においてもわずかな上昇がみられたが、同様の結果はインスリン グラルギン、シタグリプチン、持続性エキセナチド及びデュラグルチドといった糖尿病治療薬を検討した他の試験において既にみられている^{48,49}。HbA1c のわずかな上昇は、疾患の進行といった複数の要素により説明されるが、投与終了時において、セマグルチド両用量による HbA1c に対するベネフィット（効果）は持続していた。

なお、非日本人被験者において長期有効性及び安全性を検討した 3744 試験（CVOT）において、HbA1c の低下は 104 週間後まで維持された。詳細は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.5.2 セマグルチドによる体重に対する効果の持続

セマグルチドによる体重減少は、概ね投与開始後最初の 30 週間で認められた。30 週間を超える試験において、体重にそれ以上の変化はなくベースラインを十分に下回って維持された（図 2.7.3.3-9）。

なお、3744 試験（CVOT）では、体重減少が 2 年間維持されることが示された。詳細は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.5.3 抗セマグルチド抗体の産生

抗セマグルチド抗体の産生は薬物曝露量を低下させ、抗体に中和作用があった場合に効果の減弱を引き起こす可能性がある。抗セマグルチド抗体の産生は、すべての第 3a 相試験において期間全体を通じて検討された。抗セマグルチド抗体陽性の検体については、内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を評価した。さらに、薬物を wash-out した後の事後調査来院で採取された検体を用いて、セマグルチド及び内因性 GLP-1 に対する *in vitro* での中和作用を評価した。

いずれの試験においても、抗セマグルチド抗体を発現した被験者は認められないか、かなり少なかった。GLP-1 との交叉反応性を有するか否かに関わらず、抗セマグルチド抗体の産生がセマグルチドの血糖降下作用を阻害したというデータは示されなかった。詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）, Section 4.4 を参照のこと。また、抗セマグルチド抗体の有無は、セマ

グルチドの薬物動態に影響を与えなかった〔Global modelling report (Module 5.3.3.5) , Section 4.1.4) 〕。

2.7.3.5.4 結論

セマグルチドの有効性評価の結果から、セマグルチドが日本人 2 型糖尿病患者にとって非常に有効な治療法であることが示された。主な結果は以下のとおりである。

- 日本人被験者が参加したすべての第 3a 相試験において、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg のいずれにおいても、プラセボ（単独療法及びインスリンとの併用療法の両方）又はそれぞれの対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して有意に大きな HbA1c の低下が示された。すべての試験において、HbA1c の低下は投与期間全体を通して維持された。
- すべての第 3a 相試験において、セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg のいずれにおいても、プラセボ（単独療法及びインスリンとの併用療法の両方）又はそれぞれの対照薬（シタグリプチン及び追加の経口糖尿病薬）と比較して有意に大きな体重減少が示された。体重に対するセマグルチドの効果は、投与期間全体を通して維持された。
- HbA1c 低下量及び体重減少量は、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で大きかった。

参考文献

- ¹ DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787-835, ix.
- ² 厚生労働省健康局. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2014 年 12 月.
- ³ UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998;352(9131):837-53, Erratum 1999; 354: 602.
- ⁴ The Diabetes Control and Complications trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
- ⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood -glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
- ⁶ JDDM.jp [homepage on the internet]. Tokyo: 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) ; 2009 [updated 1 Sep 2015 ; cited 9 Dec 2016] Available from <http://jddm.jp/index.html>
- ⁷ Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345(11):790-7.
- ⁸ 吉池信男ら. Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病,高血圧,高脂血症の危険因子との関連 : 多施設共同研究による疫学的検討. *肥満研究* 2000; 6(1), 4-17
- ⁹ 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南江堂; 2013.
- ¹⁰ 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂; 2016.
- ¹¹ Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Nov 7;12:164.
- ¹² Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke.* 2010;41:203–209.
- ¹³ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care.* 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.
- ¹⁴ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
- ¹⁵ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(5):383-93.

- ¹⁶ Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- ¹⁷ Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913.
- ¹⁸ Hojberg PV, Vilsboll T, Rabol R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(2):199-207.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ van Can JG, 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.
- ²¹ 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.
- ²² Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58(4):975-83.
- ²⁶ Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2013;10(4):353-60.
- ²⁷ Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016.
- ²⁸ Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
- ²⁹ Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(341):341ra76.

- ³⁰ Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473-81.
- ³¹ Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32(7):1224-30.
- ³² Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- ³³ Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(2):231-41.
- ³⁴ 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ³⁵ 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添）
- ³⁶ ICH Harmonised Tripartite Guideline Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7 Current Step 4. 24-Jun-1993.
- ³⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
- ³⁸ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E9. Statistical Principles for Clinical trials. 5 Feb 1998.
- ³⁹ National Academy of Sciences (NAS). The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical trials. Washington D.C.: The National Academies Press. 2010.
- ⁴⁰ EMA. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1 – Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus . 2012.
- ⁴¹ FDA Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft Guidance. 2008.
- ⁴² Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, *Statistics in Medicine*, DOI: 10.1002/sim.2855. *Stat Med*. 2008;27(3):333-42.
- ⁴³ Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika*. 1976;63(3):581-92.
- ⁴⁴ U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular

Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008.

- ⁴⁵ Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(1):84-113.
- ⁴⁶ 日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第6版. 診断と治療社 2014; 55
- ⁴⁷ Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes.* 2010;59(7):1765-70.
- ⁴⁸ Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(6):464-73.
- ⁴⁹ Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2149-58.

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.3.6.付録

1. 第 2 相及び第 3a 相臨床試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

| | ページ |
|---------------|-----|
| 目次 | 2 |
| 略語一覧 | 3 |
| 国別コード一覧 | 3 |

略語一覧

| | | |
|--------------|---|---------------------------------|
| α -GI | : | α -glucosidase inhibitor |
| F | : | Female |
| M | : | Male |
| OAD | : | oral anti-diabetic drugs |
| s.c. | : | subcutaneous(ly) |
| SU | : | sulphonylurea |
| T2D | : | type 2 diabetes mellitus |
| TZD | : | thiazolidinedione |

国別コード一覧

| | | |
|----|---|----------------|
| AR | : | Argentina |
| AT | : | Austria |
| AU | : | Australia |
| BG | : | Bulgaria |
| BR | : | Brazil |
| CA | : | Canada |
| CH | : | Switzerland |
| CZ | : | Czech Republic |
| DE | : | Germany |
| DK | : | Denmark |
| DZ | : | Algeria |
| ES | : | Spain |
| FI | : | Finland |
| FR | : | France |
| GB | : | United Kingdom |
| GR | : | Greece |
| HK | : | Hong Kong |
| HR | : | Croatia |
| HU | : | Hungary |
| IL | : | Israel |
| IN | : | India |
| IT | : | Italy |
| JP | : | Japan |
| MK | : | Macedonia |
| MX | : | Mexico |
| MY | : | Malaysia |
| NL | : | Netherlands |
| NO | : | Norway |
| PL | : | Poland |
| PT | : | Portugal |
| RO | : | Romania |

| | | |
|----|---|--------------------|
| RS | : | Serbia |
| RU | : | Russian Federation |
| SE | : | Sweden |
| SI | : | Slovenia |
| SK | : | Slovakia |
| TH | : | Thailand |
| TR | : | Turkey |
| TW | : | Taiwan |
| UA | : | Ukraine |
| US | : | United States |
| ZA | : | South Africa |

| Trial ID Country | Type of study | Trial design and type of control | Test drugs and route of administration | Number of subjects in the full analysis set (male [M]/female [F]) | Healthy or type 2 diabetes | Duration of treatment | Study status Type of report Location | Evaluation data (yes/no) |
|---|---------------------------|---|---|--|---|--------------------------------------|---|---|
| Phase 2 trial | | | | | | | | |
| NN9535-1821 AT, BG, FI, FR, DE, HU, IN, IT, RS, ZA, ES, CH, TR, GB | Dose range study | Randomised, double-blind, 9-armed parallel group, multicentre, multinational, dose finding trial; placebo- controlled to investigate the safety and efficacy of semaglutide | Semaglutide (1.0 mg/mL and 10 mg/mL); 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 and 1.6 mg once-weekly; s.c. administration; Semaglutide-placebo; once-weekly; s.c. administration; liraglutide (6.0 mg/mL) open-label; 1.2 or 1.8 mg once-daily; s.c. administration | 411 (M: 267, F: 144) | T2D (on metformin or controlled with diet and exercise) | 12 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | No |
| Phase 3 trials | | | | | | | | |
| NN9535-3623 CA, GB, IT, JP, MX, RU, ZA, US | Efficacy and safety | Randomised, double-blind, parallel-group, multinational, multicentre, 4-armed trial; placebo- controlled | Semaglutide 1.34 mg/mL or semaglutide-placebo solution; 0.5 and 1.0 mg once-weekly; s.c. administration | 387 (M: 210, F: 177) | T2D drug-naïve | 30 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | Yes |
| NN9535-3627 DE, JP, RS, SK, US | Efficacy and safety | Randomised, double-blind, parallel-group, multinational, multicentre, 4-armed trial; placebo- controlled | Semaglutide 1.34 mg/mL or semaglutide-placebo solution; 0.5 and 1.0 mg once-weekly; s.c. administration | 396 (M: 222, F: 174) | T2D (on treatment with basal insulin with or without metformin) | 30 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | Yes |

| Trial ID Country | Type of study | Trial design and type of control | Test drugs and route of administration | Number of subjects in the full analysis set (male [M]/female [F]) | Healthy or type 2 diabetes | Duration of treatment | Study status Type of report Location | Evaluation data (yes/no) |
|--|---------------------------|--|--|--|--|--------------------------------------|---|---|
| NN9535-3626 AR, BG, CZ, HK, HU, IN, JP, MX, NO, PT, RO, RU, ZA, ES, SE, TH, TR, UA | Efficacy and safety | Randomised, double-blind, double-dummy, parallel- group, multinational, multicentre, 4-armed trial; active-control | Semaglutide 1.34 mg/mL solution; 0.5 and 1.0 mg once weekly, s.c. administration. Sitagliptin, 100 mg once daily, oral administration | 1225 (M: 620, F: 605) | T2D (on treatment with metformin and/or TZDs) | 56 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | Yes |
| NN9535-3624 AR, HR, FI, FR, DE, GR, IT, NL, RS, CH, GB, US | Efficacy and safety | Randomised, open-label, parallel-group, multinational, multicentre, 2-armed trial; active-control | Semaglutide 1.34 mg/mL solution; 1.0 mg once-weekly; s.c. administration. Exenatide ER; 2.0 mg once-weekly; s.c. administration | 809 (M: 447, F: 362) | T2D (on treatment with 1-2 OADs) | 56 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | No |
| NN9535-3625 AR, HR, FR, DE, IN, MK, MX, NL, RO, SK, SI, ZA, GB, US | Efficacy and safety | Randomised, open-label, parallel-group, multinational, multicentre, 3-armed trial; active-control | Semaglutide 1.34 mg/mL solution; 0.5 and 1.0 mg once- weekly; s.c. administration. Insulin glargine 100 IU/mL; initial dose of 10 IU, then treat-to- target once-daily; s.c. administration | 1082 (M: 574, F: 508) | T2D, (insulin- naïve, on treatment with metformin with or without SUs) | 30 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | No |

| Trial ID Country | Type of study | Trial design and type of control | Test drugs and route of administration | Number of subjects in the full analysis set (male [M]/female [F]) | Healthy or type 2 diabetes | Duration of treatment | Study status Type of report Location | Evaluation data (yes/no) |
|---|---------------------------|--|--|--|---|--------------------------------------|---|---|
| NN9535-4091 JP | Efficacy and safety | Randomised, open-label, parallel-group, multicentre, single-country trial; active control | Semaglutide 1.34 mg/mL solution; 0.5 and 1.0 mg once- weekly; s.c. administration. One OAD (SU, glinide, α -GI or TZD); dosing and administration as appropriate | 600 (M: 429, F: 171) | T2D (on treatment with 1 OAD [SU, glinide, α -GI or TZD]) | 56 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | Yes |
| NN9535-4092 JP | Efficacy and safety | Randomised, open-label, parallel-group, multicentre, single country trial; active control | Semaglutide 1.34 mg/mL solution; 0.5 and 1.0 mg once- weekly; s.c. administration. Sitagliptin, 100 mg once daily, oral administration | 308 (M: 235, F: 73) | T2D | 30 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | Yes |
| NN9535-3744 DZ, AR, AU, BR, BG, CA, DK, DE, IL, IT, MY, MX, PL, RU, ES, TW, TH, TR, GB, US | Safety | Randomised, double-blind, parallel-group, multinational, multicentre, 4-armed trial; placebo control to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide | Semaglutide 1.34 mg/mL or semaglutide-placebo solution; 0.5 and 1.0 mg once-weekly; s.c. administration | 3297 (M: 2002, F: 1295) | T2D (on treatment with 1-2 OADs or with insulin [basal, long- acting or premixed] with or without 1-2 OADs, or T2D drug-naïve) | 104 weeks | Complete; Full; Module 5.3.5.1 | Yes |

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.3.6.付録

2. 第 3a 相試験全体を通しての HbA1c

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

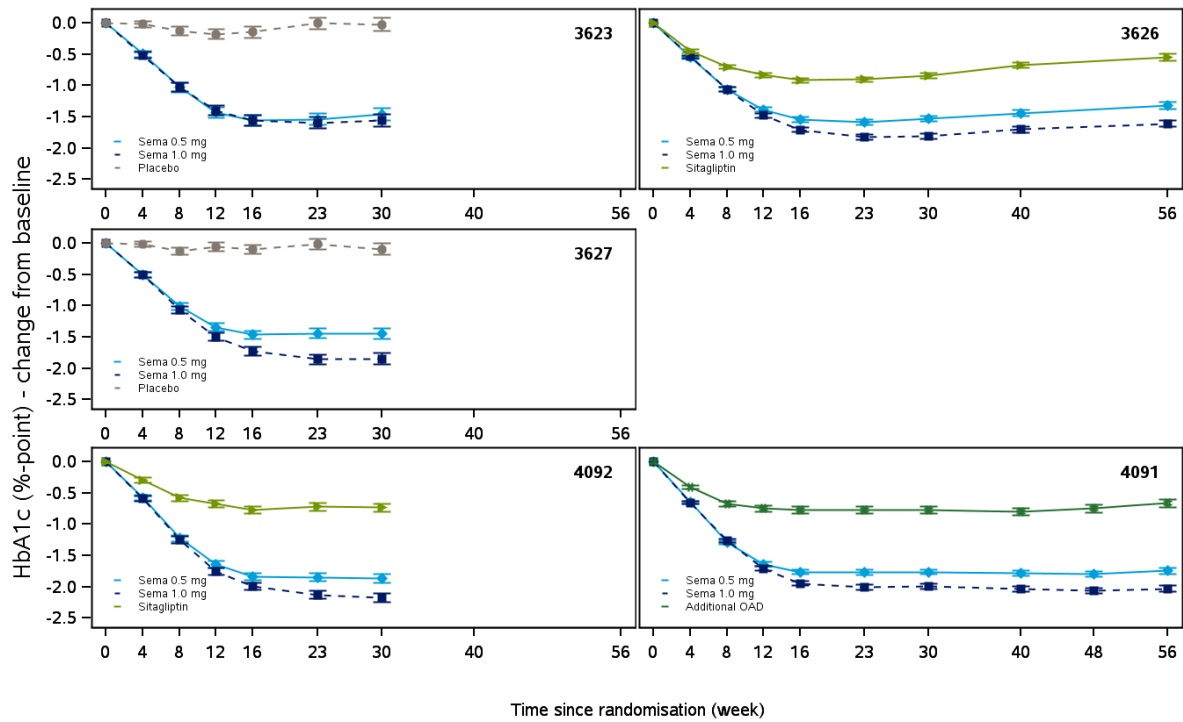
目次

ページ

| | | |
|--------------|---|----|
| 2.7.3.6.2.1 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) の経時推移—平均値及び標準誤差 (第 3a 相試験) | 4 |
| 2.7.3.6.2.2 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) —棒グラフ (第 3a 相試験) | 5 |
| 2.7.3.6.2.3 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —記述統計量—3623 試験 (プラセボ対照、単独療法) | 6 |
| 2.7.3.6.2.4 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —記述統計量—3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用) | 14 |
| 2.7.3.6.2.5 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —記述統計量—3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用) | 22 |
| 2.7.3.6.2.6 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —記述統計量—4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法) | 30 |
| 2.7.3.6.2.7 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —記述統計量—4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用) | 38 |
| 2.7.3.6.2.8 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—3623 試験 (プラセボ対照/単独療法) | 46 |
| 2.7.3.6.2.9 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用) | 47 |
| 2.7.3.6.2.10 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用) | 48 |
| 2.7.3.6.2.11 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法) | 49 |
| 2.7.3.6.2.12 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用) | 50 |
| 2.7.3.6.2.13 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) と HbA1c のベースライン値—解析結果 (第 3a 相試験) | 51 |
| 2.7.3.6.2.14 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) —棒グラフ—3623 試験 (プラセボ対照、単独療法) | 54 |
| 2.7.3.6.2.15 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) —棒グラフ—3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用) | 55 |
| 2.7.3.6.2.16 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) —棒グラフ—3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用) | 56 |
| 2.7.3.6.2.17 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) —棒グラフ—4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法) | 57 |
| 2.7.3.6.2.18 | HbA1c のベースライン値ごとの HbA1c のベースラインからの変化量 (%) (推定値) —棒グラフ—4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用) | 58 |
| 2.7.3.6.2.19 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —累積分布関数 (第 3a 相試験) | 59 |
| 2.7.3.6.2.20 | HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (第 3a 相試験) | 60 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 2.7.3.6.2.21 | HbA1c の目標値を達成した被験者—記述統計量（第 3a 相試験） | 61 |
| 2.7.3.6.2.22 | HbA1c 6.5%以下（AACE の目標値）を達成した被験者の割合—棒グラフ（第 3a 相試験） | 64 |
| 2.7.3.6.2.23 | HbA1c 7.0%未満（ADA の目標値）を達成した被験者の割合—棒グラフ（第 3a 相試験） | 65 |
| 2.7.3.6.2.24 | 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加を認めず HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合—棒グラフ（第 3a 相試験） | 66 |

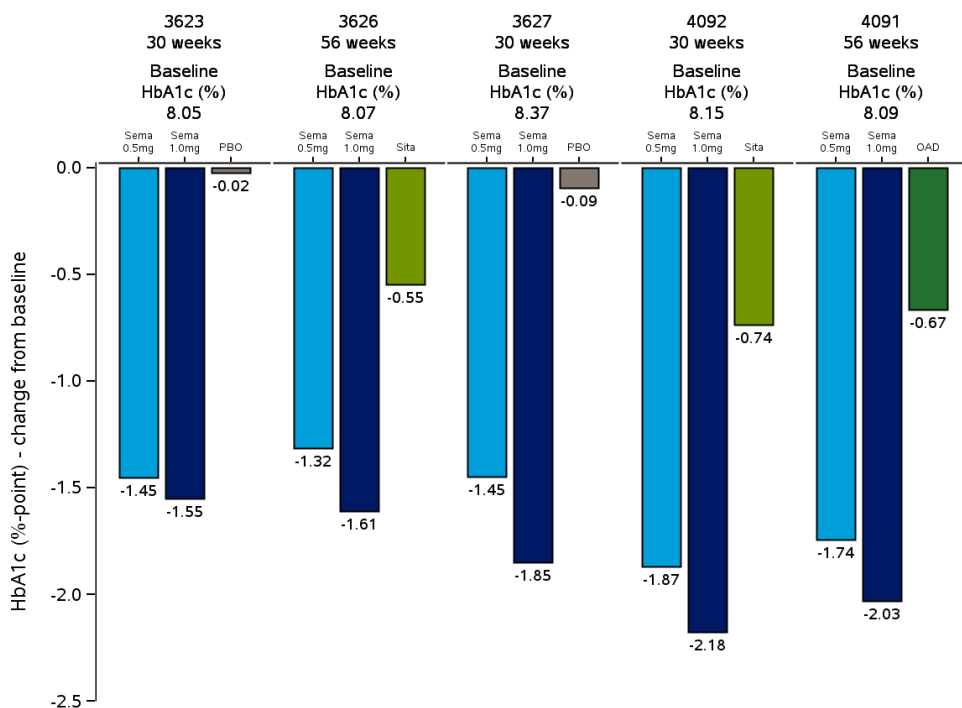
2.7.3.6.2 第 3a 相試験全体を通しての HbA1c



OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

2.7.3.6.2.1 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) (推定値)の経時推移—平均値及び標準誤差 (第 3a 相試験)



PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

2.7.3.6.2.2 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) (推定値) 一棒グラフ (第 3a 相試験)

2.7.3.6.2.3 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量(%) - 記述統計量-3623試験(プラセボ対照、単独療法)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|---|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| Number of subjects | 128 | | | 130 | | | 129 | | |
| HbA1c (%) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 46 | 38 | 38 | 38 | 31 | 31 | 48 | 35 | 35 |
| Mean | 7.20 | 6.26 | -0.95 | 7.21 | 5.95 | -1.26 | 7.07 | 6.94 | -0.16 |
| SD | 0.24 | 0.72 | 0.64 | 0.26 | 0.73 | 0.77 | 0.25 | 0.74 | 0.70 |
| Median | 7.20 | 6.10 | -1.10 | 7.25 | 5.80 | -1.40 | 7.10 | 6.90 | -0.10 |
| Min | 6.50 | 5.20 | -1.90 | 6.40 | 4.90 | -2.20 | 6.50 | 5.20 | -1.60 |
| Max | 7.50 | 8.10 | 0.60 | 7.50 | 8.80 | 1.90 | 7.50 | 9.00 | 1.60 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 25 | 21 | 21 | 28 | 22 | 22 | 25 | 18 | 18 |
| Mean | 7.77 | 6.46 | -1.32 | 7.79 | 6.46 | -1.33 | 7.81 | 8.13 | 0.29 |
| SD | 0.14 | 0.90 | 0.86 | 0.13 | 1.32 | 1.32 | 0.15 | 1.05 | 1.05 |
| Median | 7.80 | 6.40 | -1.40 | 7.80 | 6.05 | -1.80 | 7.80 | 8.00 | 0.25 |
| Min | 7.60 | 4.80 | -3.00 | 7.60 | 5.30 | -2.60 | 7.60 | 6.60 | -1.10 |
| Max | 8.00 | 9.10 | 1.10 | 8.00 | 10.00 | 2.30 | 8.00 | 10.60 | 2.60 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 16 | 16 | 21 | 15 | 15 | 19 | 12 | 12 |
| Mean | 8.36 | 6.61 | -1.76 | 8.30 | 6.44 | -1.89 | 8.28 | 7.73 | -0.53 |
| SD | 0.13 | 1.16 | 1.17 | 0.16 | 1.20 | 1.19 | 0.14 | 0.89 | 0.90 |
| Median | 8.40 | 6.30 | -2.05 | 8.30 | 5.90 | -2.20 | 8.20 | 7.90 | -0.25 |
| Min | 8.10 | 5.30 | -3.10 | 8.10 | 5.40 | -3.10 | 8.10 | 5.60 | -2.50 |
| Max | 8.50 | 9.30 | 1.00 | 8.50 | 9.40 | 1.00 | 8.50 | 9.00 | 0.80 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:26:46 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 21 | 16 | 16 | 25 | 20 | 20 | 22 | 12 | 12 |
| Mean | 8.78 | 6.49 | -2.31 | 8.76 | 6.81 | -1.94 | 8.77 | 8.35 | -0.37 |
| SD | 0.17 | 0.66 | 0.69 | 0.14 | 1.24 | 1.23 | 0.14 | 1.09 | 1.11 |
| Median | 8.80 | 6.30 | -2.55 | 8.70 | 6.40 | -2.25 | 8.75 | 8.40 | -0.25 |
| Min | 8.60 | 5.80 | -3.00 | 8.60 | 5.00 | -3.90 | 8.60 | 6.50 | -2.40 |
| Max | 9.00 | 8.20 | -0.40 | 9.00 | 9.30 | 0.50 | 9.00 | 10.30 | 1.60 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 11 | 11 | 18 | 16 | 16 | 15 | 7 | 7 |
| Mean | 9.62 | 6.98 | -2.72 | 9.48 | 6.69 | -2.78 | 9.41 | 9.16 | -0.20 |
| SD | 0.39 | 1.01 | 0.95 | 0.33 | 0.57 | 0.56 | 0.32 | 1.23 | 1.29 |
| Median | 9.70 | 6.70 | -2.90 | 9.45 | 6.75 | -2.80 | 9.40 | 9.30 | 0.10 |
| Min | 9.10 | 5.80 | -4.20 | 9.10 | 5.60 | -3.80 | 9.10 | 7.20 | -2.40 |
| Max | 10.30 | 9.30 | -0.90 | 10.20 | 7.80 | -1.70 | 10.20 | 10.80 | 1.70 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 128 | 102 | 102 | 130 | 104 | 104 | 129 | 84 | 84 |
| Mean | 8.09 | 6.47 | -1.56 | 8.12 | 6.41 | -1.73 | 7.95 | 7.69 | -0.15 |
| SD | 0.89 | 0.87 | 1.02 | 0.81 | 1.07 | 1.15 | 0.85 | 1.16 | 0.94 |
| Median | 7.90 | 6.25 | -1.45 | 8.00 | 6.10 | -1.80 | 7.90 | 7.60 | -0.15 |
| Min | 6.50 | 4.80 | -4.20 | 6.40 | 4.90 | -3.90 | 6.50 | 5.20 | -2.50 |
| Max | 10.30 | 9.30 | 1.10 | 10.20 | 10.00 | 2.30 | 10.20 | 10.80 | 2.60 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:26:46 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|---------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (%) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 46 | 44 | 44 | 38 | 33 | 33 | 48 | 44 | 44 |
| Mean | 7.20 | 6.30 | -0.91 | 7.21 | 5.99 | -1.23 | 7.07 | 6.95 | -0.11 |
| SD | 0.24 | 0.73 | 0.64 | 0.26 | 0.74 | 0.78 | 0.25 | 0.83 | 0.78 |
| Median | 7.20 | 6.15 | -1.10 | 7.25 | 5.80 | -1.40 | 7.10 | 6.90 | -0.10 |
| Min | 6.50 | 5.20 | -1.90 | 6.40 | 4.90 | -2.20 | 6.50 | 4.90 | -1.60 |
| Max | 7.50 | 8.10 | 0.60 | 7.50 | 8.80 | 1.90 | 7.50 | 9.00 | 2.00 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 25 | 24 | 24 | 28 | 25 | 25 | 25 | 23 | 23 |
| Mean | 7.77 | 6.63 | -1.15 | 7.79 | 6.62 | -1.18 | 7.81 | 8.22 | 0.40 |
| SD | 0.14 | 1.19 | 1.15 | 0.13 | 1.39 | 1.38 | 0.15 | 1.04 | 1.05 |
| Median | 7.80 | 6.40 | -1.40 | 7.80 | 6.20 | -1.70 | 7.80 | 8.30 | 0.40 |
| Min | 7.60 | 4.80 | -3.00 | 7.60 | 5.30 | -2.60 | 7.60 | 6.60 | -1.10 |
| Max | 8.00 | 10.60 | 2.70 | 8.00 | 10.00 | 2.30 | 8.00 | 10.60 | 2.60 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 17 | 21 | 20 | 20 | 19 | 16 | 16 |
| Mean | 8.36 | 6.74 | -1.62 | 8.30 | 6.54 | -1.78 | 8.28 | 7.50 | -0.76 |
| SD | 0.13 | 1.25 | 1.27 | 0.16 | 1.08 | 1.08 | 0.14 | 0.94 | 0.98 |
| Median | 8.40 | 6.40 | -2.00 | 8.30 | 6.20 | -2.05 | 8.20 | 7.70 | -0.45 |
| Min | 8.10 | 5.30 | -3.10 | 8.10 | 5.40 | -3.10 | 8.10 | 5.60 | -2.80 |
| Max | 8.50 | 9.30 | 1.00 | 8.50 | 9.40 | 1.00 | 8.50 | 9.00 | 0.80 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:26:46 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 21 | 19 | 19 | 25 | 25 | 25 | 22 | 20 | 20 |
| Mean | 8.78 | 6.78 | -2.02 | 8.76 | 6.88 | -1.88 | 8.77 | 8.09 | -0.67 |
| SD | 0.17 | 0.95 | 0.98 | 0.14 | 1.32 | 1.35 | 0.14 | 1.17 | 1.17 |
| Median | 8.80 | 6.50 | -2.20 | 8.70 | 6.60 | -2.10 | 8.75 | 8.00 | -0.65 |
| Min | 8.60 | 5.80 | -3.00 | 8.60 | 5.00 | -3.90 | 8.60 | 6.30 | -2.50 |
| Max | 9.00 | 9.10 | 0.50 | 9.00 | 9.90 | 1.30 | 9.00 | 10.30 | 1.60 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 15 | 15 | 18 | 18 | 18 | 15 | 13 | 13 |
| Mean | 9.62 | 7.50 | -2.19 | 9.48 | 6.67 | -2.82 | 9.41 | 8.74 | -0.72 |
| SD | 0.39 | 1.73 | 1.70 | 0.33 | 0.54 | 0.56 | 0.32 | 1.22 | 1.36 |
| Median | 9.70 | 6.70 | -2.40 | 9.45 | 6.65 | -2.80 | 9.40 | 8.50 | -0.80 |
| Min | 9.10 | 5.80 | -4.20 | 9.10 | 5.60 | -3.80 | 9.10 | 7.20 | -2.40 |
| Max | 10.30 | 12.70 | 3.00 | 10.20 | 7.80 | -1.70 | 10.20 | 10.80 | 1.70 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 128 | 119 | 119 | 130 | 121 | 121 | 129 | 116 | 116 |
| Mean | 8.09 | 6.66 | -1.40 | 8.12 | 6.49 | -1.68 | 7.95 | 7.68 | -0.26 |
| SD | 0.89 | 1.15 | 1.17 | 0.81 | 1.10 | 1.21 | 0.85 | 1.17 | 1.08 |
| Median | 7.90 | 6.30 | -1.40 | 8.00 | 6.20 | -1.80 | 7.90 | 7.60 | -0.20 |
| Min | 6.50 | 4.80 | -4.20 | 6.40 | 4.90 | -3.90 | 6.50 | 4.90 | -2.80 |
| Max | 10.30 | 12.70 | 3.00 | 10.20 | 10.00 | 2.30 | 10.20 | 10.80 | 2.60 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:26:46 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|--|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 46 | 38 | 38 | 38 | 31 | 31 | 48 | 35 | 35 |
| Mean | 55.24 | 44.90 | -10.41 | 55.25 | 41.59 | -13.82 | 53.78 | 52.39 | -1.75 |
| SD | 2.59 | 7.90 | 6.97 | 2.89 | 8.00 | 8.46 | 2.76 | 8.14 | 7.67 |
| Median | 55.20 | 43.17 | -12.02 | 55.74 | 39.89 | -15.30 | 54.10 | 51.92 | -1.09 |
| Min | 47.55 | 33.34 | -20.77 | 46.45 | 30.06 | -24.05 | 47.55 | 33.34 | -17.49 |
| Max | 58.48 | 65.03 | 6.56 | 58.48 | 72.68 | 20.77 | 58.48 | 74.87 | 17.49 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 25 | 21 | 21 | 28 | 22 | 22 | 25 | 18 | 18 |
| Mean | 61.45 | 47.13 | -14.42 | 61.68 | 47.15 | -14.56 | 61.84 | 65.34 | 3.16 |
| SD | 1.50 | 9.79 | 9.36 | 1.46 | 14.38 | 14.39 | 1.61 | 11.52 | 11.47 |
| Median | 61.75 | 46.45 | -15.30 | 61.75 | 42.63 | -19.67 | 61.75 | 63.94 | 2.73 |
| Min | 59.57 | 28.96 | -32.79 | 59.57 | 34.43 | -28.42 | 59.57 | 48.64 | -12.02 |
| Max | 63.94 | 75.96 | 12.02 | 63.94 | 85.80 | 25.14 | 63.94 | 92.36 | 28.42 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 16 | 16 | 21 | 15 | 15 | 19 | 12 | 12 |
| Mean | 67.86 | 48.71 | -19.20 | 67.27 | 46.89 | -20.69 | 66.99 | 60.93 | -5.83 |
| SD | 1.45 | 12.66 | 12.80 | 1.74 | 13.13 | 13.01 | 1.57 | 9.72 | 9.80 |
| Median | 68.31 | 45.36 | -22.41 | 67.22 | 40.99 | -24.05 | 66.13 | 62.85 | -2.73 |
| Min | 65.03 | 34.43 | -33.88 | 65.03 | 35.52 | -33.88 | 65.03 | 37.71 | -27.33 |
| Max | 69.41 | 78.15 | 10.93 | 69.41 | 79.24 | 10.93 | 69.41 | 74.87 | 8.74 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:26:46 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 21 | 16 | 16 | 25 | 20 | 20 | 22 | 12 | 12 |
| Mean | 72.48 | 47.41 | -25.21 | 72.25 | 50.93 | -21.20 | 72.34 | 67.77 | -4.01 |
| SD | 1.82 | 7.20 | 7.58 | 1.48 | 13.55 | 13.45 | 1.56 | 11.94 | 12.15 |
| Median | 72.68 | 45.36 | -27.87 | 71.59 | 46.45 | -24.59 | 72.14 | 68.31 | -2.73 |
| Min | 70.50 | 39.89 | -32.79 | 70.50 | 31.15 | -42.63 | 70.50 | 47.55 | -26.23 |
| Max | 74.87 | 66.13 | -4.37 | 74.87 | 78.15 | 5.46 | 74.87 | 89.08 | 17.49 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 11 | 11 | 18 | 16 | 16 | 15 | 7 | 7 |
| Mean | 81.66 | 52.81 | -29.71 | 80.15 | 49.66 | -30.40 | 79.39 | 76.59 | -2.19 |
| SD | 4.21 | 11.00 | 10.40 | 3.60 | 6.27 | 6.17 | 3.53 | 13.46 | 14.15 |
| Median | 82.52 | 49.73 | -31.70 | 79.79 | 50.28 | -30.60 | 79.24 | 78.15 | 1.09 |
| Min | 75.96 | 39.89 | -45.91 | 75.96 | 37.71 | -41.53 | 75.96 | 55.20 | -26.23 |
| Max | 89.08 | 78.15 | -9.84 | 87.99 | 61.75 | -18.58 | 87.99 | 94.54 | 18.58 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 128 | 102 | 102 | 130 | 104 | 104 | 129 | 84 | 84 |
| Mean | 64.88 | 47.20 | -17.02 | 65.29 | 46.57 | -18.94 | 63.43 | 60.60 | -1.64 |
| SD | 9.74 | 9.55 | 11.20 | 8.88 | 11.69 | 12.60 | 9.28 | 12.69 | 10.30 |
| Median | 62.85 | 44.81 | -15.85 | 63.94 | 43.17 | -19.67 | 62.85 | 59.57 | -1.64 |
| Min | 47.55 | 28.96 | -45.91 | 46.45 | 30.06 | -42.63 | 47.55 | 33.34 | -27.33 |
| Max | 89.08 | 78.15 | 12.02 | 87.99 | 85.80 | 25.14 | 87.99 | 94.54 | 28.42 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:26:46 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 46 | 44 | 44 | 38 | 33 | 33 | 48 | 44 | 44 |
| Mean | 55.24 | 45.33 | -9.96 | 55.25 | 41.95 | -13.41 | 53.78 | 52.51 | -1.22 |
| SD | 2.59 | 7.94 | 6.99 | 2.89 | 8.05 | 8.54 | 2.76 | 9.03 | 8.49 |
| Median | 55.20 | 43.72 | -12.02 | 55.74 | 39.89 | -15.30 | 54.10 | 51.92 | -1.09 |
| Min | 47.55 | 33.34 | -20.77 | 46.45 | 30.06 | -24.05 | 47.55 | 30.06 | -17.49 |
| Max | 58.48 | 65.03 | 6.56 | 58.48 | 72.68 | 20.77 | 58.48 | 74.87 | 21.86 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 25 | 24 | 24 | 28 | 25 | 25 | 25 | 23 | 23 |
| Mean | 61.45 | 48.91 | -12.62 | 61.68 | 48.86 | -12.85 | 61.84 | 66.32 | 4.32 |
| SD | 1.50 | 13.01 | 12.52 | 1.46 | 15.18 | 15.08 | 1.61 | 11.35 | 11.46 |
| Median | 61.75 | 46.45 | -15.30 | 61.75 | 44.27 | -18.58 | 61.75 | 67.22 | 4.37 |
| Min | 59.57 | 28.96 | -32.79 | 59.57 | 34.43 | -28.42 | 59.57 | 48.64 | -12.02 |
| Max | 63.94 | 92.36 | 29.51 | 63.94 | 85.80 | 25.14 | 63.94 | 92.36 | 28.42 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 17 | 21 | 20 | 20 | 19 | 16 | 16 |
| Mean | 67.86 | 50.18 | -17.68 | 67.27 | 47.93 | -19.46 | 66.99 | 58.48 | -8.33 |
| SD | 1.45 | 13.68 | 13.88 | 1.74 | 11.80 | 11.80 | 1.57 | 10.30 | 10.67 |
| Median | 68.31 | 46.45 | -21.86 | 67.22 | 44.27 | -22.41 | 66.13 | 60.66 | -4.92 |
| Min | 65.03 | 34.43 | -33.88 | 65.03 | 35.52 | -33.88 | 65.03 | 37.71 | -30.60 |
| Max | 69.41 | 78.15 | 10.93 | 69.41 | 79.24 | 10.93 | 69.41 | 74.87 | 8.74 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:26:46 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3623.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3623 vs Placebo (Mono)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 21 | 19 | 19 | 25 | 25 | 25 | 22 | 20 | 20 |
| Mean | 72.48 | 50.59 | -22.03 | 72.25 | 51.70 | -20.55 | 72.34 | 64.92 | -7.27 |
| SD | 1.82 | 10.35 | 10.69 | 1.48 | 14.47 | 14.80 | 1.56 | 12.80 | 12.78 |
| Median | 72.68 | 47.55 | -24.05 | 71.59 | 48.64 | -22.95 | 72.14 | 63.94 | -7.10 |
| Min | 70.50 | 39.89 | -32.79 | 70.50 | 31.15 | -42.63 | 70.50 | 45.36 | -27.33 |
| Max | 74.87 | 75.96 | 5.46 | 74.87 | 84.71 | 14.21 | 74.87 | 89.08 | 17.49 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 15 | 15 | 18 | 18 | 18 | 15 | 13 | 13 |
| Mean | 81.66 | 58.48 | -23.90 | 80.15 | 49.37 | -30.79 | 79.39 | 72.01 | -7.90 |
| SD | 4.21 | 18.93 | 18.56 | 3.60 | 5.95 | 6.09 | 3.53 | 13.37 | 14.83 |
| Median | 82.52 | 49.73 | -26.23 | 79.79 | 49.18 | -30.60 | 79.24 | 69.41 | -8.74 |
| Min | 75.96 | 39.89 | -45.91 | 75.96 | 37.71 | -41.53 | 75.96 | 55.20 | -26.23 |
| Max | 89.08 | 115.31 | 32.79 | 87.99 | 61.75 | -18.58 | 87.99 | 94.54 | 18.58 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 128 | 119 | 119 | 130 | 121 | 121 | 129 | 116 | 116 |
| Mean | 64.88 | 49.24 | -15.28 | 65.29 | 47.48 | -18.36 | 63.43 | 60.40 | -2.89 |
| SD | 9.74 | 12.54 | 12.74 | 8.88 | 12.06 | 13.17 | 9.28 | 12.84 | 11.77 |
| Median | 62.85 | 45.36 | -15.30 | 63.94 | 44.27 | -19.67 | 62.85 | 59.57 | -2.19 |
| Min | 47.55 | 28.96 | -45.91 | 46.45 | 30.06 | -42.63 | 47.55 | 30.06 | -30.60 |
| Max | 89.08 | 115.31 | 32.79 | 87.99 | 85.80 | 25.14 | 87.99 | 94.54 | 28.42 |

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:26:46 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3623.txt

2.7.3.6.2.4 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量 (%) - 記述統計量 - 3626 試験 (シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|---|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| Number of subjects | 409 | | | 409 | | | 407 | | |
| HbA1c (%) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 147 | 122 | 122 | 154 | 125 | 125 | 125 | 105 | 105 |
| Mean | 7.13 | 6.28 | -0.85 | 7.17 | 6.08 | -1.08 | 7.23 | 6.84 | -0.38 |
| SD | 0.28 | 0.72 | 0.74 | 0.26 | 0.56 | 0.60 | 0.22 | 0.80 | 0.78 |
| Median | 7.20 | 6.10 | -0.90 | 7.20 | 6.10 | -1.10 | 7.30 | 6.70 | -0.50 |
| Min | 5.90 | 5.20 | -2.30 | 5.90 | 4.80 | -2.40 | 6.50 | 5.30 | -2.10 |
| Max | 7.50 | 9.00 | 2.20 | 7.50 | 7.90 | 1.00 | 7.50 | 10.30 | 2.90 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 95 | 80 | 80 | 85 | 68 | 68 | 96 | 74 | 74 |
| Mean | 7.78 | 6.63 | -1.15 | 7.79 | 6.51 | -1.29 | 7.78 | 7.10 | -0.68 |
| SD | 0.14 | 0.78 | 0.75 | 0.14 | 0.91 | 0.90 | 0.13 | 0.76 | 0.76 |
| Median | 7.80 | 6.40 | -1.30 | 7.80 | 6.20 | -1.50 | 7.80 | 6.95 | -0.70 |
| Min | 7.60 | 5.00 | -2.70 | 7.60 | 5.60 | -2.30 | 7.60 | 5.30 | -2.30 |
| Max | 8.00 | 9.00 | 1.00 | 8.00 | 9.90 | 1.90 | 8.00 | 9.20 | 1.60 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 50 | 50 | 69 | 61 | 61 | 58 | 48 | 48 |
| Mean | 8.27 | 6.69 | -1.59 | 8.30 | 6.32 | -1.99 | 8.29 | 7.55 | -0.75 |
| SD | 0.13 | 0.91 | 0.91 | 0.14 | 0.65 | 0.65 | 0.14 | 0.95 | 0.95 |
| Median | 8.30 | 6.65 | -1.60 | 8.30 | 6.30 | -2.00 | 8.30 | 7.60 | -0.75 |
| Min | 8.10 | 4.90 | -3.50 | 8.10 | 4.80 | -3.40 | 8.10 | 4.90 | -3.50 |
| Max | 8.50 | 8.90 | 0.70 | 8.50 | 8.30 | 0.10 | 8.50 | 10.50 | 2.30 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:28:09 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3626.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 42 | 30 | 30 | 32 | 25 | 25 | 54 | 31 | 31 |
| Mean | 8.78 | 6.96 | -1.81 | 8.84 | 6.73 | -2.10 | 8.83 | 7.36 | -1.47 |
| SD | 0.16 | 1.12 | 1.11 | 0.16 | 0.90 | 0.94 | 0.14 | 1.25 | 1.20 |
| Median | 8.70 | 6.90 | -1.90 | 8.90 | 6.60 | -2.10 | 8.90 | 7.30 | -1.70 |
| Min | 8.60 | 4.50 | -4.10 | 8.60 | 5.20 | -3.80 | 8.60 | 5.00 | -4.00 |
| Max | 9.00 | 9.50 | 0.70 | 9.00 | 9.10 | 0.10 | 9.00 | 11.50 | 2.60 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 62 | 46 | 46 | 69 | 52 | 52 | 74 | 27 | 27 |
| Mean | 9.67 | 6.79 | -2.81 | 9.65 | 6.78 | -2.82 | 9.68 | 7.56 | -1.99 |
| SD | 0.50 | 1.00 | 1.05 | 0.43 | 1.26 | 1.28 | 0.46 | 1.46 | 1.41 |
| Median | 9.55 | 6.60 | -2.95 | 9.60 | 6.55 | -3.10 | 9.65 | 7.70 | -1.90 |
| Min | 9.10 | 5.00 | -4.50 | 9.10 | 4.70 | -4.80 | 9.10 | 5.00 | -4.20 |
| Max | 11.00 | 10.20 | 0.10 | 11.40 | 10.70 | 0.40 | 11.30 | 10.40 | 0.90 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 409 | 328 | 328 | 409 | 331 | 331 | 407 | 285 | 285 |
| Mean | 8.01 | 6.56 | -1.40 | 8.04 | 6.37 | -1.64 | 8.17 | 7.15 | -0.79 |
| SD | 0.92 | 0.87 | 1.08 | 0.93 | 0.86 | 1.04 | 0.92 | 0.99 | 1.05 |
| Median | 7.80 | 6.40 | -1.30 | 7.80 | 6.20 | -1.60 | 7.90 | 7.00 | -0.80 |
| Min | 5.90 | 4.50 | -4.50 | 5.90 | 4.70 | -4.80 | 6.50 | 4.90 | -4.20 |
| Max | 11.00 | 10.20 | 2.20 | 11.40 | 10.70 | 1.90 | 11.30 | 11.50 | 2.90 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:28:09 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3626.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|---------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| HbA1c (%) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 147 | 137 | 137 | 154 | 144 | 144 | 125 | 119 | 119 |
| Mean | 7.13 | 6.35 | -0.78 | 7.17 | 6.19 | -0.97 | 7.23 | 6.89 | -0.34 |
| SD | 0.28 | 0.85 | 0.86 | 0.26 | 0.67 | 0.69 | 0.22 | 0.88 | 0.86 |
| Median | 7.20 | 6.20 | -0.90 | 7.20 | 6.20 | -1.00 | 7.30 | 6.70 | -0.50 |
| Min | 5.90 | 5.20 | -2.30 | 5.90 | 4.80 | -2.40 | 6.50 | 5.30 | -2.10 |
| Max | 7.50 | 11.80 | 4.50 | 7.50 | 9.70 | 2.20 | 7.50 | 10.30 | 2.90 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 95 | 86 | 86 | 85 | 82 | 82 | 96 | 87 | 87 |
| Mean | 7.78 | 6.67 | -1.10 | 7.79 | 6.55 | -1.24 | 7.78 | 7.15 | -0.63 |
| SD | 0.14 | 0.79 | 0.76 | 0.14 | 0.90 | 0.89 | 0.13 | 0.81 | 0.81 |
| Median | 7.80 | 6.50 | -1.30 | 7.80 | 6.30 | -1.50 | 7.80 | 7.00 | -0.70 |
| Min | 7.60 | 5.00 | -2.70 | 7.60 | 5.60 | -2.30 | 7.60 | 5.30 | -2.30 |
| Max | 8.00 | 9.00 | 1.00 | 8.00 | 9.90 | 1.90 | 8.00 | 9.20 | 1.60 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 60 | 60 | 69 | 66 | 66 | 58 | 56 | 56 |
| Mean | 8.27 | 6.81 | -1.47 | 8.30 | 6.38 | -1.92 | 8.29 | 7.54 | -0.75 |
| SD | 0.13 | 1.00 | 1.02 | 0.14 | 0.68 | 0.69 | 0.14 | 0.91 | 0.91 |
| Median | 8.30 | 6.80 | -1.50 | 8.30 | 6.35 | -1.90 | 8.30 | 7.60 | -0.70 |
| Min | 8.10 | 4.90 | -3.50 | 8.10 | 4.80 | -3.40 | 8.10 | 4.90 | -3.50 |
| Max | 8.50 | 10.40 | 2.30 | 8.50 | 8.30 | 0.10 | 8.50 | 10.50 | 2.30 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:28:09 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3626.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 42 | 39 | 39 | 32 | 30 | 30 | 54 | 52 | 52 |
| Mean | 8.78 | 7.41 | -1.36 | 8.84 | 7.01 | -1.82 | 8.83 | 7.77 | -1.06 |
| SD | 0.16 | 1.43 | 1.44 | 0.16 | 1.08 | 1.11 | 0.14 | 1.41 | 1.38 |
| Median | 8.70 | 7.40 | -1.40 | 8.90 | 7.00 | -1.70 | 8.90 | 7.50 | -1.25 |
| Min | 8.60 | 4.50 | -4.10 | 8.60 | 5.20 | -3.80 | 8.60 | 5.00 | -4.00 |
| Max | 9.00 | 12.30 | 3.60 | 9.00 | 9.50 | 0.80 | 9.00 | 12.20 | 3.20 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 62 | 60 | 60 | 69 | 65 | 65 | 74 | 70 | 70 |
| Mean | 9.67 | 7.08 | -2.60 | 9.65 | 7.17 | -2.49 | 9.68 | 8.06 | -1.61 |
| SD | 0.50 | 1.19 | 1.11 | 0.43 | 1.44 | 1.46 | 0.46 | 1.42 | 1.36 |
| Median | 9.55 | 6.75 | -2.80 | 9.60 | 6.90 | -2.80 | 9.65 | 7.90 | -1.70 |
| Min | 9.10 | 5.00 | -4.50 | 9.10 | 4.70 | -4.80 | 9.10 | 5.00 | -4.20 |
| Max | 11.00 | 10.50 | 0.10 | 11.40 | 11.10 | 1.90 | 11.30 | 11.80 | 2.50 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 409 | 382 | 382 | 409 | 387 | 387 | 407 | 384 | 384 |
| Mean | 8.01 | 6.72 | -1.31 | 8.04 | 6.53 | -1.51 | 8.17 | 7.38 | -0.79 |
| SD | 0.92 | 1.05 | 1.15 | 0.93 | 0.99 | 1.09 | 0.92 | 1.15 | 1.13 |
| Median | 7.80 | 6.50 | -1.30 | 7.80 | 6.30 | -1.50 | 7.90 | 7.20 | -0.80 |
| Min | 5.90 | 4.50 | -4.50 | 5.90 | 4.70 | -4.80 | 6.50 | 4.90 | -4.20 |
| Max | 11.00 | 12.30 | 4.50 | 11.40 | 11.10 | 2.20 | 11.30 | 12.20 | 3.20 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:28:09 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3626.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|--|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 147 | 122 | 122 | 154 | 125 | 125 | 125 | 105 | 105 |
| Mean | 54.47 | 45.14 | -9.24 | 54.87 | 42.94 | -11.85 | 55.51 | 51.26 | -4.10 |
| SD | 3.05 | 7.84 | 8.10 | 2.89 | 6.08 | 6.51 | 2.42 | 8.72 | 8.53 |
| Median | 55.20 | 43.17 | -9.84 | 55.20 | 43.17 | -12.02 | 56.29 | 49.73 | -5.46 |
| Min | 40.99 | 33.34 | -25.14 | 40.99 | 28.96 | -26.23 | 47.55 | 34.43 | -22.95 |
| Max | 58.48 | 74.87 | 24.05 | 58.48 | 62.85 | 10.93 | 58.48 | 89.08 | 31.70 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 95 | 80 | 80 | 85 | 68 | 68 | 96 | 74 | 74 |
| Mean | 61.56 | 48.97 | -12.51 | 61.66 | 47.64 | -14.06 | 61.57 | 54.12 | -7.39 |
| SD | 1.51 | 8.57 | 8.25 | 1.52 | 9.95 | 9.80 | 1.42 | 8.33 | 8.28 |
| Median | 61.75 | 46.45 | -14.21 | 61.75 | 44.27 | -16.40 | 61.75 | 52.46 | -7.65 |
| Min | 59.57 | 31.15 | -29.51 | 59.57 | 37.71 | -25.14 | 59.57 | 34.43 | -25.14 |
| Max | 63.94 | 74.87 | 10.93 | 63.94 | 84.71 | 20.77 | 63.94 | 77.06 | 17.49 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 50 | 50 | 69 | 61 | 61 | 58 | 48 | 48 |
| Mean | 66.92 | 49.62 | -17.36 | 67.23 | 45.59 | -21.72 | 67.11 | 58.98 | -8.20 |
| SD | 1.47 | 9.92 | 9.97 | 1.49 | 7.12 | 7.10 | 1.51 | 10.33 | 10.34 |
| Median | 67.22 | 49.18 | -17.49 | 67.22 | 45.36 | -21.86 | 67.22 | 59.57 | -8.20 |
| Min | 65.03 | 30.06 | -38.26 | 65.03 | 28.96 | -37.16 | 65.03 | 30.06 | -38.26 |
| Max | 69.41 | 73.78 | 7.65 | 69.41 | 67.22 | 1.09 | 69.41 | 91.27 | 25.14 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 42 | 30 | 30 | 32 | 25 | 25 | 54 | 31 | 31 |
| Mean | 72.48 | 52.54 | -19.82 | 73.09 | 50.08 | -23.00 | 73.03 | 56.92 | -16.04 |
| SD | 1.74 | 12.20 | 12.09 | 1.79 | 9.87 | 10.25 | 1.56 | 13.65 | 13.14 |
| Median | 71.59 | 51.92 | -20.77 | 73.78 | 48.64 | -22.95 | 73.78 | 56.29 | -18.58 |
| Min | 70.50 | 25.69 | -44.81 | 70.50 | 33.34 | -41.53 | 70.50 | 31.15 | -43.72 |
| Max | 74.87 | 80.34 | 7.65 | 74.87 | 75.96 | 1.09 | 74.87 | 102.20 | 28.42 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 62 | 46 | 46 | 69 | 52 | 52 | 74 | 27 | 27 |
| Mean | 82.20 | 50.68 | -30.75 | 82.01 | 50.66 | -30.84 | 82.33 | 59.08 | -21.78 |
| SD | 5.46 | 10.88 | 11.52 | 4.74 | 13.74 | 13.97 | 4.98 | 15.90 | 15.45 |
| Median | 80.88 | 48.64 | -32.24 | 81.43 | 48.09 | -33.88 | 81.97 | 60.66 | -20.77 |
| Min | 75.96 | 31.15 | -49.19 | 75.96 | 27.87 | -52.46 | 75.96 | 31.15 | -45.91 |
| Max | 96.73 | 87.99 | 1.09 | 101.10 | 93.45 | 4.37 | 100.01 | 90.17 | 9.84 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 409 | 328 | 328 | 409 | 331 | 331 | 407 | 285 | 285 |
| Mean | 64.09 | 48.21 | -15.26 | 64.37 | 46.14 | -17.95 | 65.79 | 54.66 | -8.62 |
| SD | 10.10 | 9.55 | 11.77 | 10.18 | 9.39 | 11.42 | 10.06 | 10.77 | 11.51 |
| Median | 61.75 | 46.45 | -14.21 | 61.75 | 44.27 | -17.49 | 62.85 | 53.01 | -8.74 |
| Min | 40.99 | 25.69 | -49.19 | 40.99 | 27.87 | -52.46 | 47.55 | 30.06 | -45.91 |
| Max | 96.73 | 87.99 | 24.05 | 101.10 | 93.45 | 20.77 | 100.01 | 102.20 | 31.70 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:28:09 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3626.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 147 | 137 | 137 | 154 | 144 | 144 | 125 | 119 | 119 |
| Mean | 54.47 | 45.94 | -8.54 | 54.87 | 44.14 | -10.60 | 55.51 | 51.83 | -3.67 |
| SD | 3.05 | 9.26 | 9.39 | 2.89 | 7.33 | 7.56 | 2.42 | 9.60 | 9.41 |
| Median | 55.20 | 44.27 | -9.84 | 55.20 | 44.27 | -10.93 | 56.29 | 49.73 | -5.46 |
| Min | 40.99 | 33.34 | -25.14 | 40.99 | 28.96 | -26.23 | 47.55 | 34.43 | -22.95 |
| Max | 58.48 | 105.47 | 49.19 | 58.48 | 82.52 | 24.05 | 58.48 | 89.08 | 31.70 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 95 | 86 | 86 | 85 | 82 | 82 | 96 | 87 | 87 |
| Mean | 61.56 | 49.41 | -12.07 | 61.66 | 48.10 | -13.60 | 61.57 | 54.68 | -6.92 |
| SD | 1.51 | 8.59 | 8.29 | 1.52 | 9.82 | 9.73 | 1.42 | 8.89 | 8.80 |
| Median | 61.75 | 47.55 | -14.21 | 61.75 | 45.36 | -16.39 | 61.75 | 53.01 | -7.65 |
| Min | 59.57 | 31.15 | -29.51 | 59.57 | 37.71 | -25.14 | 59.57 | 34.43 | -25.14 |
| Max | 63.94 | 74.87 | 10.93 | 63.94 | 84.71 | 20.77 | 63.94 | 77.06 | 17.49 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 60 | 60 | 69 | 66 | 66 | 58 | 56 | 56 |
| Mean | 66.92 | 50.92 | -16.07 | 67.23 | 46.27 | -20.95 | 67.11 | 58.88 | -8.24 |
| SD | 1.47 | 10.91 | 11.16 | 1.49 | 7.46 | 7.56 | 1.51 | 9.99 | 9.90 |
| Median | 67.22 | 50.82 | -16.40 | 67.22 | 45.91 | -20.77 | 67.22 | 59.57 | -7.65 |
| Min | 65.03 | 30.06 | -38.26 | 65.03 | 28.96 | -37.16 | 65.03 | 30.06 | -38.26 |
| Max | 69.41 | 90.17 | 25.14 | 69.41 | 67.22 | 1.09 | 69.41 | 91.27 | 25.14 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3626 vs Sita (OADs)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 42 | 39 | 39 | 32 | 30 | 30 | 54 | 52 | 52 |
| Mean | 72.48 | 57.49 | -14.83 | 73.09 | 53.12 | -19.86 | 73.03 | 61.44 | -11.60 |
| SD | 1.74 | 15.66 | 15.69 | 1.79 | 11.78 | 12.13 | 1.56 | 15.36 | 15.06 |
| Median | 71.59 | 57.38 | -15.30 | 73.78 | 53.01 | -18.58 | 73.78 | 58.48 | -13.66 |
| Min | 70.50 | 25.69 | -44.81 | 70.50 | 33.34 | -41.53 | 70.50 | 31.15 | -43.72 |
| Max | 74.87 | 110.94 | 39.35 | 74.87 | 80.34 | 8.74 | 74.87 | 109.85 | 34.98 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 62 | 60 | 60 | 69 | 65 | 65 | 74 | 70 | 70 |
| Mean | 82.20 | 53.85 | -28.45 | 82.01 | 54.86 | -27.21 | 82.33 | 64.64 | -17.55 |
| SD | 5.46 | 13.05 | 12.15 | 4.74 | 15.75 | 15.95 | 4.98 | 15.48 | 14.91 |
| Median | 80.88 | 50.28 | -30.60 | 81.43 | 51.92 | -30.60 | 81.97 | 62.85 | -18.58 |
| Min | 75.96 | 31.15 | -49.19 | 75.96 | 27.87 | -52.46 | 75.96 | 31.15 | -45.91 |
| Max | 96.73 | 91.27 | 1.09 | 101.10 | 97.82 | 20.77 | 100.01 | 105.47 | 27.33 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 409 | 382 | 382 | 409 | 387 | 387 | 407 | 384 | 384 |
| Mean | 64.09 | 49.93 | -14.29 | 64.37 | 47.84 | -16.51 | 65.79 | 57.14 | -8.68 |
| SD | 10.10 | 11.43 | 12.59 | 10.18 | 10.82 | 11.93 | 10.06 | 12.59 | 12.37 |
| Median | 61.75 | 47.55 | -14.21 | 61.75 | 45.36 | -16.39 | 62.85 | 55.20 | -8.74 |
| Min | 40.99 | 25.69 | -49.19 | 40.99 | 27.87 | -52.46 | 47.55 | 30.06 | -45.91 |
| Max | 96.73 | 110.94 | 49.19 | 101.10 | 97.82 | 24.05 | 100.01 | 109.85 | 34.98 |

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:28:09 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3626.txt

2.7.3.6.2.5 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量 (%) -記述統計量-3627試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|---|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| Number of subjects | 132 | | | 131 | | | 133 | | |
| HbA1c (%) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 29 | 25 | 25 | 29 | 25 | 25 | 23 | 15 | 15 |
| Mean | 7.26 | 6.54 | -0.72 | 7.30 | 6.13 | -1.16 | 7.26 | 7.55 | 0.32 |
| SD | 0.17 | 0.81 | 0.77 | 0.16 | 0.67 | 0.65 | 0.21 | 1.30 | 1.18 |
| Median | 7.30 | 6.30 | -0.80 | 7.30 | 6.10 | -1.30 | 7.30 | 7.30 | 0.00 |
| Min | 7.00 | 5.40 | -1.60 | 6.90 | 5.00 | -2.20 | 6.80 | 5.10 | -1.70 |
| Max | 7.50 | 9.20 | 1.90 | 7.50 | 7.40 | 0.20 | 7.50 | 10.80 | 3.30 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 18 | 16 | 16 | 26 | 19 | 19 | 26 | 22 | 22 |
| Mean | 7.82 | 6.45 | -1.36 | 7.80 | 6.22 | -1.57 | 7.79 | 7.64 | -0.15 |
| SD | 0.14 | 1.01 | 1.02 | 0.14 | 0.76 | 0.72 | 0.15 | 0.72 | 0.69 |
| Median | 7.80 | 6.35 | -1.60 | 7.80 | 6.10 | -1.70 | 7.75 | 7.80 | -0.10 |
| Min | 7.60 | 4.80 | -3.00 | 7.60 | 5.20 | -2.50 | 7.60 | 6.00 | -1.90 |
| Max | 8.00 | 8.80 | 1.10 | 8.00 | 8.40 | 0.40 | 8.00 | 8.80 | 1.00 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 32 | 26 | 26 | 29 | 27 | 27 | 30 | 24 | 24 |
| Mean | 8.29 | 6.83 | -1.44 | 8.32 | 6.33 | -2.00 | 8.27 | 7.89 | -0.38 |
| SD | 0.13 | 0.87 | 0.85 | 0.14 | 0.49 | 0.50 | 0.15 | 1.09 | 1.10 |
| Median | 8.30 | 6.70 | -1.45 | 8.30 | 6.30 | -2.00 | 8.25 | 7.95 | -0.35 |
| Min | 8.10 | 5.50 | -2.80 | 8.10 | 5.50 | -2.90 | 8.10 | 6.20 | -2.00 |
| Max | 8.50 | 8.90 | 0.80 | 8.50 | 7.30 | -1.00 | 8.50 | 11.20 | 3.10 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 27 | 24 | 24 | 17 | 10 | 10 | 20 | 15 | 15 |
| Mean | 8.83 | 7.35 | -1.47 | 8.77 | 6.79 | -1.96 | 8.79 | 8.46 | -0.32 |
| SD | 0.14 | 0.93 | 1.00 | 0.15 | 1.19 | 1.20 | 0.14 | 1.22 | 1.16 |
| Median | 8.90 | 7.15 | -1.85 | 8.70 | 6.20 | -2.50 | 8.75 | 8.40 | -0.40 |
| Min | 8.60 | 5.90 | -2.90 | 8.60 | 5.90 | -2.90 | 8.60 | 6.60 | -2.30 |
| Max | 9.00 | 9.30 | 0.60 | 9.00 | 9.70 | 1.10 | 9.00 | 11.10 | 2.10 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 26 | 20 | 20 | 30 | 27 | 27 | 34 | 18 | 18 |
| Mean | 9.57 | 7.08 | -2.47 | 9.46 | 6.90 | -2.57 | 9.61 | 9.26 | -0.30 |
| SD | 0.33 | 1.08 | 1.08 | 0.41 | 0.90 | 0.92 | 0.47 | 1.20 | 1.23 |
| Median | 9.55 | 6.90 | -2.65 | 9.30 | 6.70 | -2.70 | 9.50 | 9.35 | -0.15 |
| Min | 9.10 | 5.00 | -4.20 | 9.10 | 5.30 | -4.20 | 9.10 | 6.80 | -3.20 |
| Max | 10.30 | 9.10 | -0.60 | 10.80 | 8.70 | -0.60 | 11.10 | 11.40 | 1.40 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 132 | 111 | 111 | 131 | 108 | 108 | 133 | 94 | 94 |
| Mean | 8.36 | 6.87 | -1.46 | 8.31 | 6.45 | -1.87 | 8.42 | 8.13 | -0.19 |
| SD | 0.83 | 0.97 | 1.08 | 0.82 | 0.82 | 0.91 | 0.88 | 1.24 | 1.07 |
| Median | 8.35 | 6.70 | -1.40 | 8.30 | 6.25 | -1.90 | 8.40 | 8.00 | -0.15 |
| Min | 7.00 | 4.80 | -4.20 | 6.90 | 5.00 | -4.20 | 6.80 | 5.10 | -3.20 |
| Max | 10.30 | 9.30 | 1.90 | 10.80 | 9.70 | 1.10 | 11.10 | 11.40 | 3.30 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:32:02 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3627.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|---------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (%) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 29 | 28 | 28 | 29 | 28 | 28 | 23 | 20 | 20 |
| Mean | 7.26 | 6.65 | -0.61 | 7.30 | 6.18 | -1.11 | 7.26 | 7.47 | 0.22 |
| SD | 0.17 | 0.88 | 0.83 | 0.16 | 0.65 | 0.64 | 0.21 | 1.13 | 1.03 |
| Median | 7.30 | 6.40 | -0.80 | 7.30 | 6.15 | -1.20 | 7.30 | 7.30 | -0.05 |
| Min | 7.00 | 5.40 | -1.60 | 6.90 | 5.00 | -2.20 | 6.80 | 5.10 | -1.70 |
| Max | 7.50 | 9.20 | 1.90 | 7.50 | 7.40 | 0.20 | 7.50 | 10.80 | 3.30 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 18 | 18 | 18 | 26 | 24 | 24 | 26 | 26 | 26 |
| Mean | 7.82 | 6.44 | -1.38 | 7.80 | 6.33 | -1.46 | 7.79 | 7.76 | -0.03 |
| SD | 0.14 | 0.95 | 0.97 | 0.14 | 0.81 | 0.78 | 0.15 | 0.80 | 0.77 |
| Median | 7.80 | 6.35 | -1.60 | 7.80 | 6.10 | -1.70 | 7.75 | 7.90 | 0.15 |
| Min | 7.60 | 4.80 | -3.00 | 7.60 | 5.20 | -2.50 | 7.60 | 6.00 | -1.90 |
| Max | 8.00 | 8.80 | 1.10 | 8.00 | 8.40 | 0.40 | 8.00 | 9.40 | 1.70 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 32 | 30 | 30 | 29 | 28 | 28 | 30 | 28 | 28 |
| Mean | 8.29 | 6.88 | -1.41 | 8.32 | 6.36 | -1.96 | 8.27 | 7.87 | -0.40 |
| SD | 0.13 | 0.86 | 0.84 | 0.14 | 0.51 | 0.52 | 0.15 | 1.06 | 1.07 |
| Median | 8.30 | 6.80 | -1.40 | 8.30 | 6.30 | -2.00 | 8.25 | 7.95 | -0.35 |
| Min | 8.10 | 5.50 | -2.80 | 8.10 | 5.50 | -2.90 | 8.10 | 6.20 | -2.00 |
| Max | 8.50 | 8.90 | 0.80 | 8.50 | 7.30 | -1.00 | 8.50 | 11.20 | 3.10 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:32:02 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_3627.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 27 | 26 | 26 | 17 | 15 | 15 | 20 | 20 | 20 |
| Mean | 8.83 | 7.32 | -1.50 | 8.77 | 7.28 | -1.49 | 8.79 | 8.49 | -0.30 |
| SD | 0.14 | 0.90 | 0.96 | 0.15 | 1.30 | 1.28 | 0.14 | 1.11 | 1.06 |
| Median | 8.90 | 7.15 | -1.85 | 8.70 | 6.70 | -2.00 | 8.75 | 8.45 | -0.30 |
| Min | 8.60 | 5.90 | -2.90 | 8.60 | 5.90 | -2.90 | 8.60 | 6.60 | -2.30 |
| Max | 9.00 | 9.30 | 0.60 | 9.00 | 9.70 | 1.10 | 9.00 | 11.10 | 2.10 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 26 | 24 | 24 | 30 | 29 | 29 | 34 | 30 | 30 |
| Mean | 9.57 | 7.47 | -2.11 | 9.46 | 6.94 | -2.52 | 9.61 | 9.15 | -0.38 |
| SD | 0.33 | 1.45 | 1.47 | 0.41 | 0.91 | 0.92 | 0.47 | 1.33 | 1.31 |
| Median | 9.55 | 7.30 | -2.40 | 9.30 | 6.70 | -2.70 | 9.50 | 9.05 | -0.40 |
| Min | 9.10 | 5.00 | -4.20 | 9.10 | 5.30 | -4.20 | 9.10 | 6.80 | -3.20 |
| Max | 10.30 | 11.00 | 1.30 | 10.80 | 8.70 | -0.60 | 11.10 | 13.50 | 3.60 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 132 | 126 | 126 | 131 | 124 | 124 | 133 | 124 | 124 |
| Mean | 8.36 | 6.97 | -1.38 | 8.31 | 6.56 | -1.75 | 8.42 | 8.19 | -0.20 |
| SD | 0.83 | 1.07 | 1.12 | 0.82 | 0.90 | 0.95 | 0.88 | 1.25 | 1.08 |
| Median | 8.35 | 6.70 | -1.30 | 8.30 | 6.30 | -1.85 | 8.40 | 8.05 | -0.15 |
| Min | 7.00 | 4.80 | -4.20 | 6.90 | 5.00 | -4.20 | 6.80 | 5.10 | -3.20 |
| Max | 10.30 | 11.00 | 1.90 | 10.80 | 9.70 | 1.10 | 11.10 | 13.50 | 3.60 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:32:02 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3627.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|--|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 29 | 25 | 25 | 29 | 25 | 25 | 23 | 15 | 15 |
| Mean | 55.80 | 47.98 | -7.83 | 56.29 | 43.52 | -12.64 | 55.81 | 59.06 | 3.50 |
| SD | 1.81 | 8.90 | 8.43 | 1.75 | 7.29 | 7.13 | 2.28 | 14.19 | 12.94 |
| Median | 56.29 | 45.36 | -8.74 | 56.29 | 43.17 | -14.21 | 56.29 | 56.29 | 0.00 |
| Min | 53.01 | 35.52 | -17.49 | 51.92 | 31.15 | -24.05 | 50.82 | 32.24 | -18.58 |
| Max | 58.48 | 77.06 | 20.77 | 58.48 | 57.38 | 2.19 | 58.48 | 94.54 | 36.07 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 18 | 16 | 16 | 26 | 19 | 19 | 26 | 22 | 22 |
| Mean | 62.00 | 47.00 | -14.89 | 61.75 | 44.50 | -17.20 | 61.67 | 60.02 | -1.69 |
| SD | 1.48 | 11.06 | 11.19 | 1.51 | 8.28 | 7.86 | 1.60 | 7.82 | 7.54 |
| Median | 61.75 | 45.91 | -17.49 | 61.75 | 43.17 | -18.58 | 61.21 | 61.75 | -1.09 |
| Min | 59.57 | 28.96 | -32.79 | 59.57 | 33.34 | -27.33 | 59.57 | 42.08 | -20.77 |
| Max | 63.94 | 72.68 | 12.02 | 63.94 | 68.31 | 4.37 | 63.94 | 72.68 | 10.93 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 32 | 26 | 26 | 29 | 27 | 27 | 30 | 24 | 24 |
| Mean | 67.15 | 51.20 | -15.76 | 67.48 | 45.64 | -21.86 | 66.93 | 62.76 | -4.19 |
| SD | 1.41 | 9.48 | 9.31 | 1.51 | 5.33 | 5.43 | 1.67 | 11.90 | 12.05 |
| Median | 67.22 | 49.73 | -15.85 | 67.22 | 45.36 | -21.86 | 66.67 | 63.39 | -3.83 |
| Min | 65.03 | 36.62 | -30.60 | 65.03 | 36.62 | -31.70 | 65.03 | 44.27 | -21.86 |
| Max | 69.41 | 73.78 | 8.74 | 69.41 | 56.29 | -10.93 | 69.41 | 98.92 | 33.88 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 27 | 24 | 24 | 17 | 10 | 10 | 20 | 15 | 15 |
| Mean | 73.05 | 56.88 | -16.12 | 72.36 | 50.71 | -21.42 | 72.57 | 68.97 | -3.50 |
| SD | 1.49 | 10.17 | 10.90 | 1.63 | 13.01 | 13.07 | 1.54 | 13.34 | 12.71 |
| Median | 73.78 | 54.65 | -20.22 | 71.59 | 44.27 | -27.33 | 72.14 | 68.31 | -4.37 |
| Min | 70.50 | 40.99 | -31.70 | 70.50 | 40.99 | -31.70 | 70.50 | 48.64 | -25.14 |
| Max | 74.87 | 78.15 | 6.56 | 74.87 | 82.52 | 12.02 | 74.87 | 97.82 | 22.95 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 26 | 20 | 20 | 30 | 27 | 27 | 34 | 18 | 18 |
| Mean | 81.09 | 53.83 | -27.00 | 79.90 | 51.92 | -28.05 | 81.56 | 77.72 | -3.28 |
| SD | 3.59 | 11.78 | 11.76 | 4.53 | 9.85 | 10.01 | 5.15 | 13.17 | 13.41 |
| Median | 80.88 | 51.92 | -28.96 | 78.15 | 49.73 | -29.51 | 80.34 | 78.70 | -1.64 |
| Min | 75.96 | 31.15 | -45.91 | 75.96 | 34.43 | -45.91 | 75.96 | 50.82 | -34.98 |
| Max | 89.08 | 75.96 | -6.56 | 94.54 | 71.59 | -6.56 | 97.82 | 101.10 | 15.30 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 132 | 111 | 111 | 131 | 108 | 108 | 133 | 94 | 94 |
| Mean | 67.91 | 51.57 | -15.95 | 67.34 | 46.99 | -20.41 | 68.57 | 65.38 | -2.09 |
| SD | 9.04 | 10.63 | 11.76 | 8.93 | 8.94 | 9.95 | 9.65 | 13.57 | 11.74 |
| Median | 67.77 | 49.73 | -15.30 | 67.22 | 44.81 | -20.77 | 68.31 | 63.94 | -1.64 |
| Min | 53.01 | 28.96 | -45.91 | 51.92 | 31.15 | -45.91 | 50.82 | 32.24 | -34.98 |
| Max | 89.08 | 78.15 | 20.77 | 94.54 | 82.52 | 12.02 | 97.82 | 101.10 | 36.07 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:32:02 - t_hb1lc_desc_hb1lcbase.sas/t_desc_hb1lc_vs_hb1lcbase_3627.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 29 | 28 | 28 | 29 | 28 | 28 | 23 | 20 | 20 |
| Mean | 55.80 | 49.15 | -6.64 | 56.29 | 44.07 | -12.18 | 55.81 | 58.15 | 2.40 |
| SD | 1.81 | 9.58 | 9.09 | 1.75 | 7.14 | 6.95 | 2.28 | 12.33 | 11.31 |
| Median | 56.29 | 46.45 | -8.74 | 56.29 | 43.72 | -13.12 | 56.29 | 56.29 | -0.55 |
| Min | 53.01 | 35.52 | -17.49 | 51.92 | 31.15 | -24.05 | 50.82 | 32.24 | -18.58 |
| Max | 58.48 | 77.06 | 20.77 | 58.48 | 57.38 | 2.19 | 58.48 | 94.54 | 36.07 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 18 | 18 | 18 | 26 | 24 | 24 | 26 | 26 | 26 |
| Mean | 62.00 | 46.88 | -15.12 | 61.75 | 45.72 | -15.99 | 61.67 | 61.33 | -0.34 |
| SD | 1.48 | 10.44 | 10.57 | 1.51 | 8.88 | 8.48 | 1.60 | 8.72 | 8.47 |
| Median | 61.75 | 45.91 | -17.49 | 61.75 | 43.17 | -18.58 | 61.21 | 62.85 | 1.64 |
| Min | 59.57 | 28.96 | -32.79 | 59.57 | 33.34 | -27.33 | 59.57 | 42.08 | -20.77 |
| Max | 63.94 | 72.68 | 12.02 | 63.94 | 68.31 | 4.37 | 63.94 | 79.24 | 18.58 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 32 | 30 | 30 | 29 | 28 | 28 | 30 | 28 | 28 |
| Mean | 67.15 | 51.66 | -15.37 | 67.48 | 45.98 | -21.47 | 66.93 | 62.53 | -4.41 |
| SD | 1.41 | 9.35 | 9.21 | 1.51 | 5.53 | 5.72 | 1.67 | 11.62 | 11.74 |
| Median | 67.22 | 50.82 | -15.30 | 67.22 | 45.36 | -21.86 | 66.67 | 63.39 | -3.83 |
| Min | 65.03 | 36.62 | -30.60 | 65.03 | 36.62 | -31.70 | 65.03 | 44.27 | -21.86 |
| Max | 69.41 | 73.78 | 8.74 | 69.41 | 56.29 | -10.93 | 69.41 | 98.92 | 33.88 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:32:02 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3627.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 3627 vs Placebo (Insulin)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Placebo | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 27 | 26 | 26 | 17 | 15 | 15 | 20 | 20 | 20 |
| Mean | 73.05 | 56.54 | -16.44 | 72.36 | 56.07 | -16.32 | 72.57 | 69.24 | -3.33 |
| SD | 1.49 | 9.88 | 10.54 | 1.63 | 14.21 | 13.99 | 1.54 | 12.16 | 11.54 |
| Median | 73.78 | 54.65 | -20.22 | 71.59 | 49.73 | -21.86 | 72.14 | 68.86 | -3.28 |
| Min | 70.50 | 40.99 | -31.70 | 70.50 | 40.99 | -31.70 | 70.50 | 48.64 | -25.14 |
| Max | 74.87 | 78.15 | 6.56 | 74.87 | 82.52 | 12.02 | 74.87 | 97.82 | 22.95 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 26 | 24 | 24 | 30 | 29 | 29 | 34 | 30 | 30 |
| Mean | 81.09 | 58.11 | -23.04 | 79.90 | 52.41 | -27.55 | 81.56 | 76.51 | -4.19 |
| SD | 3.59 | 15.89 | 16.04 | 4.53 | 9.98 | 10.10 | 5.15 | 14.56 | 14.36 |
| Median | 80.88 | 56.29 | -26.23 | 78.15 | 49.73 | -29.51 | 80.34 | 75.42 | -4.37 |
| Min | 75.96 | 31.15 | -45.91 | 75.96 | 34.43 | -45.91 | 75.96 | 50.82 | -34.98 |
| Max | 89.08 | 96.73 | 14.21 | 94.54 | 71.59 | -6.56 | 97.82 | 124.06 | 39.35 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 132 | 126 | 126 | 131 | 124 | 124 | 133 | 124 | 124 |
| Mean | 67.91 | 52.65 | -15.08 | 67.34 | 48.22 | -19.11 | 68.57 | 66.04 | -2.23 |
| SD | 9.04 | 11.73 | 12.28 | 8.93 | 9.81 | 10.42 | 9.65 | 13.69 | 11.84 |
| Median | 67.77 | 49.73 | -14.21 | 67.22 | 45.36 | -20.22 | 68.31 | 64.49 | -1.64 |
| Min | 53.01 | 28.96 | -45.91 | 51.92 | 31.15 | -45.91 | 50.82 | 32.24 | -34.98 |
| Max | 89.08 | 96.73 | 20.77 | 94.54 | 82.52 | 12.02 | 97.82 | 124.06 | 39.35 |

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:32:02 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_3627.txt

2.7.3.6.2.6 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量 (%) -記述統計量-4092試験 (シタグリプチン対照、単独療法)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|---|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| Number of subjects | 103 | | | 102 | | | 103 | | |
| HbA1c (%) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 34 | 33 | 33 | 37 | 30 | 30 | 31 | 29 | 29 |
| Mean | 7.21 | 6.08 | -1.13 | 7.24 | 5.81 | -1.41 | 7.29 | 6.77 | -0.52 |
| SD | 0.21 | 0.44 | 0.48 | 0.19 | 0.57 | 0.55 | 0.19 | 0.46 | 0.47 |
| Median | 7.25 | 6.00 | -1.10 | 7.30 | 5.80 | -1.50 | 7.30 | 6.70 | -0.60 |
| Min | 6.70 | 5.40 | -1.90 | 6.80 | 4.80 | -2.50 | 6.90 | 5.80 | -1.30 |
| Max | 7.50 | 7.50 | 0.10 | 7.50 | 7.40 | 0.00 | 7.50 | 8.00 | 0.70 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 18 | 18 | 28 | 23 | 23 | 18 | 17 | 17 |
| Mean | 7.75 | 6.10 | -1.66 | 7.76 | 5.94 | -1.83 | 7.74 | 7.29 | -0.45 |
| SD | 0.13 | 0.43 | 0.44 | 0.15 | 0.41 | 0.42 | 0.13 | 0.57 | 0.54 |
| Median | 7.70 | 6.00 | -1.65 | 7.70 | 5.90 | -1.80 | 7.70 | 7.20 | -0.70 |
| Min | 7.60 | 5.40 | -2.50 | 7.60 | 5.30 | -2.60 | 7.60 | 6.30 | -1.30 |
| Max | 8.00 | 7.00 | -0.90 | 8.00 | 6.90 | -1.10 | 8.00 | 8.30 | 0.60 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 15 | 14 | 14 | 7 | 7 | 7 | 20 | 18 | 18 |
| Mean | 8.31 | 6.11 | -2.21 | 8.21 | 5.74 | -2.47 | 8.24 | 7.41 | -0.83 |
| SD | 0.17 | 0.52 | 0.58 | 0.15 | 0.59 | 0.69 | 0.15 | 0.96 | 0.92 |
| Median | 8.40 | 6.00 | -2.35 | 8.20 | 5.60 | -2.60 | 8.20 | 7.25 | -1.00 |
| Min | 8.10 | 5.20 | -3.30 | 8.10 | 4.90 | -3.60 | 8.10 | 5.60 | -2.50 |
| Max | 8.50 | 7.00 | -1.50 | 8.50 | 6.50 | -1.60 | 8.50 | 9.90 | 1.40 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:33:18 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 11 | 11 | 11 | 17 | 15 | 15 | 17 | 17 | 17 |
| Mean | 8.75 | 6.44 | -2.32 | 8.79 | 6.21 | -2.57 | 8.78 | 7.51 | -1.27 |
| SD | 0.13 | 0.37 | 0.40 | 0.15 | 0.75 | 0.76 | 0.15 | 0.80 | 0.83 |
| Median | 8.80 | 6.50 | -2.40 | 8.70 | 6.20 | -2.70 | 8.70 | 7.20 | -1.50 |
| Min | 8.60 | 5.80 | -2.90 | 8.60 | 4.90 | -4.10 | 8.60 | 5.80 | -2.90 |
| Max | 9.00 | 7.10 | -1.70 | 9.00 | 7.90 | -1.00 | 9.00 | 9.00 | 0.30 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 24 | 22 | 22 | 13 | 12 | 12 | 17 | 14 | 14 |
| Mean | 9.73 | 6.76 | -2.99 | 9.63 | 5.79 | -3.86 | 9.73 | 8.34 | -1.40 |
| SD | 0.55 | 0.83 | 1.09 | 0.46 | 0.66 | 0.69 | 0.47 | 1.00 | 1.01 |
| Median | 9.60 | 6.70 | -2.65 | 9.50 | 6.00 | -3.75 | 9.70 | 8.20 | -1.50 |
| Min | 9.10 | 5.40 | -5.40 | 9.10 | 4.60 | -5.10 | 9.10 | 6.90 | -2.70 |
| Max | 11.20 | 8.00 | -1.40 | 10.80 | 6.80 | -2.90 | 10.70 | 10.30 | 0.90 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 103 | 98 | 98 | 102 | 87 | 87 | 103 | 95 | 95 |
| Mean | 8.23 | 6.28 | -1.93 | 8.01 | 5.91 | -2.14 | 8.20 | 7.34 | -0.83 |
| SD | 1.02 | 0.61 | 0.97 | 0.85 | 0.59 | 1.00 | 0.89 | 0.89 | 0.82 |
| Median | 7.90 | 6.10 | -1.75 | 7.70 | 5.80 | -1.90 | 8.10 | 7.10 | -0.80 |
| Min | 6.70 | 5.20 | -5.40 | 6.80 | 4.60 | -5.10 | 6.90 | 5.60 | -2.90 |
| Max | 11.20 | 8.00 | 0.10 | 10.80 | 7.90 | 0.00 | 10.70 | 10.30 | 1.40 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:33:18 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|---------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (%) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 34 | 34 | 34 | 37 | 35 | 35 | 31 | 30 | 30 |
| Mean | 7.21 | 6.13 | -1.09 | 7.24 | 6.05 | -1.18 | 7.29 | 6.78 | -0.51 |
| SD | 0.21 | 0.51 | 0.53 | 0.19 | 0.82 | 0.79 | 0.19 | 0.46 | 0.46 |
| Median | 7.25 | 6.00 | -1.10 | 7.30 | 5.90 | -1.40 | 7.30 | 6.75 | -0.60 |
| Min | 6.70 | 5.40 | -1.90 | 6.80 | 4.80 | -2.50 | 6.90 | 5.80 | -1.30 |
| Max | 7.50 | 7.60 | 0.30 | 7.50 | 8.30 | 1.10 | 7.50 | 8.00 | 0.70 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 19 | 28 | 28 | 28 | 18 | 17 | 17 |
| Mean | 7.75 | 6.18 | -1.57 | 7.76 | 6.15 | -1.62 | 7.74 | 7.29 | -0.45 |
| SD | 0.13 | 0.54 | 0.57 | 0.15 | 0.64 | 0.67 | 0.13 | 0.57 | 0.54 |
| Median | 7.70 | 6.00 | -1.60 | 7.70 | 6.00 | -1.75 | 7.70 | 7.20 | -0.70 |
| Min | 7.60 | 5.40 | -2.50 | 7.60 | 5.30 | -2.60 | 7.60 | 6.30 | -1.30 |
| Max | 8.00 | 7.60 | 0.00 | 8.00 | 7.70 | 0.10 | 8.00 | 8.30 | 0.60 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 15 | 15 | 15 | 7 | 7 | 7 | 20 | 20 | 20 |
| Mean | 8.31 | 6.14 | -2.17 | 8.21 | 5.74 | -2.47 | 8.24 | 7.33 | -0.91 |
| SD | 0.17 | 0.51 | 0.58 | 0.15 | 0.59 | 0.69 | 0.15 | 0.95 | 0.92 |
| Median | 8.40 | 6.00 | -2.30 | 8.20 | 5.60 | -2.60 | 8.20 | 7.15 | -1.10 |
| Min | 8.10 | 5.20 | -3.30 | 8.10 | 4.90 | -3.60 | 8.10 | 5.60 | -2.50 |
| Max | 8.50 | 7.00 | -1.50 | 8.50 | 6.50 | -1.60 | 8.50 | 9.90 | 1.40 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:33:18 - t_hb1lc_desc_hb1lcbase.sas/t_desc_hb1lc_vs_hb1lcbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 11 | 11 | 11 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| Mean | 8.75 | 6.44 | -2.32 | 8.79 | 6.47 | -2.32 | 8.78 | 7.51 | -1.27 |
| SD | 0.13 | 0.37 | 0.40 | 0.15 | 1.02 | 0.99 | 0.15 | 0.80 | 0.83 |
| Median | 8.80 | 6.50 | -2.40 | 8.70 | 6.30 | -2.40 | 8.70 | 7.20 | -1.50 |
| Min | 8.60 | 5.80 | -2.90 | 8.60 | 4.90 | -4.10 | 8.60 | 5.80 | -2.90 |
| Max | 9.00 | 7.10 | -1.70 | 9.00 | 8.70 | -0.20 | 9.00 | 9.00 | 0.30 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 24 | 24 | 24 | 13 | 12 | 12 | 17 | 17 | 17 |
| Mean | 9.73 | 6.75 | -2.98 | 9.63 | 5.79 | -3.86 | 9.73 | 8.22 | -1.51 |
| SD | 0.55 | 0.81 | 1.07 | 0.46 | 0.66 | 0.69 | 0.47 | 0.96 | 1.00 |
| Median | 9.60 | 6.70 | -2.65 | 9.50 | 6.00 | -3.75 | 9.70 | 8.10 | -1.60 |
| Min | 9.10 | 5.40 | -5.40 | 9.10 | 4.60 | -5.10 | 9.10 | 6.90 | -2.90 |
| Max | 11.20 | 8.00 | -1.40 | 10.80 | 6.80 | -2.90 | 10.70 | 10.30 | 0.90 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 103 | 103 | 103 | 102 | 99 | 99 | 103 | 101 | 101 |
| Mean | 8.23 | 6.32 | -1.91 | 8.01 | 6.10 | -1.92 | 8.20 | 7.34 | -0.88 |
| SD | 1.02 | 0.63 | 1.01 | 0.85 | 0.79 | 1.15 | 0.89 | 0.88 | 0.84 |
| Median | 7.90 | 6.20 | -1.70 | 7.70 | 5.90 | -1.80 | 8.10 | 7.10 | -0.80 |
| Min | 6.70 | 5.20 | -5.40 | 6.80 | 4.60 | -5.10 | 6.90 | 5.60 | -2.90 |
| Max | 11.20 | 8.00 | 0.30 | 10.80 | 8.70 | 1.10 | 10.70 | 10.30 | 1.40 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:33:18 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|--|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 34 | 33 | 33 | 37 | 30 | 30 | 31 | 29 | 29 |
| Mean | 55.36 | 42.97 | -12.35 | 55.61 | 40.00 | -15.37 | 56.15 | 50.45 | -5.69 |
| SD | 2.27 | 4.85 | 5.27 | 2.05 | 6.20 | 6.06 | 2.05 | 5.02 | 5.10 |
| Median | 55.74 | 42.08 | -12.02 | 56.29 | 39.89 | -16.40 | 56.29 | 49.73 | -6.56 |
| Min | 49.73 | 35.52 | -20.77 | 50.82 | 28.96 | -27.33 | 51.92 | 39.89 | -14.21 |
| Max | 58.48 | 58.48 | 1.09 | 58.48 | 57.38 | 0.00 | 58.48 | 63.94 | 7.65 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 18 | 18 | 28 | 23 | 23 | 18 | 17 | 17 |
| Mean | 61.24 | 43.17 | -18.16 | 61.36 | 41.41 | -20.01 | 61.09 | 56.16 | -4.95 |
| SD | 1.38 | 4.70 | 4.79 | 1.61 | 4.43 | 4.60 | 1.41 | 6.22 | 5.89 |
| Median | 60.66 | 42.08 | -18.03 | 60.66 | 40.99 | -19.67 | 60.66 | 55.20 | -7.65 |
| Min | 59.57 | 35.52 | -27.33 | 59.57 | 34.43 | -28.42 | 59.57 | 45.36 | -14.21 |
| Max | 63.94 | 53.01 | -9.84 | 63.94 | 51.92 | -12.02 | 63.94 | 67.22 | 6.56 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 15 | 14 | 14 | 7 | 7 | 7 | 20 | 18 | 18 |
| Mean | 67.36 | 43.33 | -24.20 | 66.28 | 39.27 | -27.01 | 66.56 | 57.44 | -9.11 |
| SD | 1.89 | 5.70 | 6.33 | 1.60 | 6.49 | 7.57 | 1.64 | 10.49 | 10.07 |
| Median | 68.31 | 42.08 | -25.69 | 66.13 | 37.71 | -28.42 | 66.13 | 55.74 | -10.93 |
| Min | 65.03 | 33.34 | -36.07 | 65.03 | 30.06 | -39.35 | 65.03 | 37.71 | -27.33 |
| Max | 69.41 | 53.01 | -16.40 | 69.41 | 47.55 | -17.49 | 69.41 | 84.71 | 15.30 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:33:18 - t_hb1lc_desc_hb1lcbase.sas/t_desc_hb1lc_vs_hb1lcbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 11 | 11 | 11 | 17 | 15 | 15 | 17 | 17 | 17 |
| Mean | 72.19 | 46.85 | -25.34 | 72.62 | 44.41 | -28.05 | 72.43 | 58.54 | -13.89 |
| SD | 1.41 | 4.10 | 4.34 | 1.66 | 8.25 | 8.29 | 1.62 | 8.75 | 9.13 |
| Median | 72.68 | 47.55 | -26.23 | 71.59 | 44.27 | -29.51 | 71.59 | 55.20 | -16.39 |
| Min | 70.50 | 39.89 | -31.70 | 70.50 | 30.06 | -44.81 | 70.50 | 39.89 | -31.70 |
| Max | 74.87 | 54.10 | -18.58 | 74.87 | 62.85 | -10.93 | 74.87 | 74.87 | 3.28 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 24 | 22 | 22 | 13 | 12 | 12 | 17 | 14 | 14 |
| Mean | 82.89 | 50.43 | -32.64 | 81.76 | 39.80 | -42.17 | 82.84 | 67.61 | -15.30 |
| SD | 5.96 | 9.07 | 11.86 | 5.08 | 7.24 | 7.56 | 5.12 | 10.92 | 11.08 |
| Median | 81.43 | 49.73 | -28.96 | 80.34 | 42.08 | -40.99 | 82.52 | 66.13 | -16.40 |
| Min | 75.96 | 35.52 | -59.02 | 75.96 | 26.78 | -55.74 | 75.96 | 51.92 | -29.51 |
| Max | 98.92 | 63.94 | -15.30 | 94.54 | 50.82 | -31.70 | 93.45 | 89.08 | 9.84 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 103 | 98 | 98 | 102 | 87 | 87 | 103 | 95 | 95 |
| Mean | 66.40 | 45.17 | -21.12 | 64.09 | 41.05 | -23.42 | 66.13 | 56.77 | -9.09 |
| SD | 11.14 | 6.70 | 10.59 | 9.33 | 6.45 | 10.95 | 9.72 | 9.70 | 8.93 |
| Median | 62.85 | 43.17 | -19.13 | 60.66 | 39.89 | -20.77 | 65.03 | 54.10 | -8.74 |
| Min | 49.73 | 33.34 | -59.02 | 50.82 | 26.78 | -55.74 | 51.92 | 37.71 | -31.70 |
| Max | 98.92 | 63.94 | 1.09 | 94.54 | 62.85 | 0.00 | 93.45 | 89.08 | 15.30 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:33:18 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 34 | 34 | 34 | 37 | 35 | 35 | 31 | 30 | 30 |
| Mean | 55.36 | 43.46 | -11.89 | 55.61 | 42.67 | -12.87 | 56.15 | 50.61 | -5.61 |
| SD | 2.27 | 5.56 | 5.84 | 2.05 | 8.93 | 8.60 | 2.05 | 5.01 | 5.03 |
| Median | 55.74 | 42.08 | -12.02 | 56.29 | 40.99 | -15.30 | 56.29 | 50.28 | -6.56 |
| Min | 49.73 | 35.52 | -20.77 | 50.82 | 28.96 | -27.33 | 51.92 | 39.89 | -14.21 |
| Max | 58.48 | 59.57 | 3.28 | 58.48 | 67.22 | 12.02 | 58.48 | 63.94 | 7.65 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 19 | 19 | 19 | 28 | 28 | 28 | 18 | 17 | 17 |
| Mean | 61.24 | 44.04 | -17.20 | 61.36 | 43.68 | -17.68 | 61.09 | 56.16 | -4.95 |
| SD | 1.38 | 5.91 | 6.25 | 1.61 | 7.02 | 7.31 | 1.41 | 6.22 | 5.89 |
| Median | 60.66 | 42.08 | -17.49 | 60.66 | 42.08 | -19.13 | 60.66 | 55.20 | -7.65 |
| Min | 59.57 | 35.52 | -27.33 | 59.57 | 34.43 | -28.42 | 59.57 | 45.36 | -14.21 |
| Max | 63.94 | 59.57 | 0.00 | 63.94 | 60.66 | 1.09 | 63.94 | 67.22 | 6.56 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 15 | 15 | 15 | 7 | 7 | 7 | 20 | 20 | 20 |
| Mean | 67.36 | 43.61 | -23.75 | 66.28 | 39.27 | -27.01 | 66.56 | 56.56 | -10.00 |
| SD | 1.89 | 5.60 | 6.34 | 1.60 | 6.49 | 7.57 | 1.64 | 10.43 | 10.10 |
| Median | 68.31 | 42.08 | -25.14 | 66.13 | 37.71 | -28.42 | 66.13 | 54.65 | -12.02 |
| Min | 65.03 | 33.34 | -36.07 | 65.03 | 30.06 | -39.35 | 65.03 | 37.71 | -27.33 |
| Max | 69.41 | 53.01 | -16.40 | 69.41 | 47.55 | -17.49 | 69.41 | 84.71 | 15.30 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:33:18 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_4092.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4092 vs Sita (Mono), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Sitagliptin | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change | Baseline | Week 30 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 11 | 11 | 11 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| Mean | 72.19 | 46.85 | -25.34 | 72.62 | 47.22 | -25.40 | 72.43 | 58.54 | -13.89 |
| SD | 1.41 | 4.10 | 4.34 | 1.66 | 11.13 | 10.85 | 1.62 | 8.75 | 9.13 |
| Median | 72.68 | 47.55 | -26.23 | 71.59 | 45.36 | -26.23 | 71.59 | 55.20 | -16.39 |
| Min | 70.50 | 39.89 | -31.70 | 70.50 | 30.06 | -44.81 | 70.50 | 39.89 | -31.70 |
| Max | 74.87 | 54.10 | -18.58 | 74.87 | 71.59 | -2.19 | 74.87 | 74.87 | 3.28 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 24 | 24 | 24 | 13 | 12 | 12 | 17 | 17 | 17 |
| Mean | 82.89 | 50.28 | -32.61 | 81.76 | 39.80 | -42.17 | 82.84 | 66.38 | -16.46 |
| SD | 5.96 | 8.83 | 11.74 | 5.08 | 7.24 | 7.56 | 5.12 | 10.47 | 10.89 |
| Median | 81.43 | 49.73 | -28.96 | 80.34 | 42.08 | -40.99 | 82.52 | 65.03 | -17.49 |
| Min | 75.96 | 35.52 | -59.02 | 75.96 | 26.78 | -55.74 | 75.96 | 51.92 | -31.70 |
| Max | 98.92 | 63.94 | -15.30 | 94.54 | 50.82 | -31.70 | 93.45 | 89.08 | 9.84 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 103 | 103 | 103 | 102 | 99 | 99 | 103 | 101 | 101 |
| Mean | 66.40 | 45.54 | -20.86 | 64.09 | 43.15 | -20.93 | 66.13 | 56.71 | -9.59 |
| SD | 11.14 | 6.90 | 11.02 | 9.33 | 8.69 | 12.53 | 9.72 | 9.57 | 9.17 |
| Median | 62.85 | 44.27 | -18.58 | 60.66 | 40.99 | -19.67 | 65.03 | 54.10 | -8.74 |
| Min | 49.73 | 33.34 | -59.02 | 50.82 | 26.78 | -55.74 | 51.92 | 37.71 | -31.70 |
| Max | 98.92 | 63.94 | 3.28 | 94.54 | 71.59 | 12.02 | 93.45 | 89.08 | 15.30 |

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:33:18 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4092.txt

2.7.3.6.2.7 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量 (%) - 記述統計量 - 4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用)

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|---|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| Number of subjects | 239 | | | 241 | | | 120 | | |
| HbA1c (%) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 84 | 72 | 72 | 79 | 62 | 62 | 37 | 36 | 36 |
| Mean | 7.22 | 6.03 | -1.19 | 7.23 | 5.83 | -1.41 | 7.22 | 7.01 | -0.21 |
| SD | 0.21 | 0.47 | 0.45 | 0.22 | 0.42 | 0.46 | 0.21 | 0.87 | 0.86 |
| Median | 7.20 | 6.00 | -1.20 | 7.30 | 5.80 | -1.40 | 7.30 | 6.80 | -0.45 |
| Min | 6.70 | 5.40 | -2.10 | 6.70 | 4.90 | -2.50 | 6.80 | 5.90 | -1.30 |
| Max | 7.50 | 8.10 | 0.70 | 7.50 | 6.90 | -0.10 | 7.50 | 10.20 | 3.10 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 58 | 58 | 58 | 49 | 49 | 29 | 27 | 27 |
| Mean | 7.77 | 6.31 | -1.47 | 7.80 | 5.99 | -1.81 | 7.79 | 7.14 | -0.64 |
| SD | 0.14 | 0.86 | 0.88 | 0.12 | 0.59 | 0.58 | 0.15 | 0.76 | 0.77 |
| Median | 7.80 | 6.20 | -1.60 | 7.80 | 5.90 | -1.90 | 7.80 | 7.00 | -0.80 |
| Min | 7.60 | 5.10 | -2.80 | 7.60 | 4.90 | -2.80 | 7.60 | 5.50 | -2.20 |
| Max | 8.00 | 9.60 | 2.00 | 8.00 | 8.00 | 0.10 | 8.00 | 8.70 | 0.80 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 35 | 34 | 34 | 35 | 32 | 32 | 27 | 22 | 22 |
| Mean | 8.28 | 6.30 | -1.99 | 8.31 | 6.07 | -2.24 | 8.28 | 7.56 | -0.74 |
| SD | 0.14 | 0.61 | 0.63 | 0.14 | 0.63 | 0.64 | 0.16 | 0.99 | 0.92 |
| Median | 8.30 | 6.30 | -1.95 | 8.30 | 6.15 | -2.25 | 8.20 | 7.35 | -0.90 |
| Min | 8.10 | 5.20 | -2.90 | 8.10 | 5.10 | -3.20 | 8.10 | 6.20 | -1.90 |
| Max | 8.50 | 7.60 | -0.60 | 8.50 | 7.20 | -1.00 | 8.50 | 10.10 | 1.70 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:34:36 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 17 | 28 | 24 | 24 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 8.81 | 6.55 | -2.26 | 8.79 | 6.11 | -2.68 | 8.80 | 7.60 | -1.20 |
| SD | 0.12 | 0.67 | 0.66 | 0.13 | 0.60 | 0.55 | 0.15 | 1.21 | 1.17 |
| Median | 8.80 | 6.40 | -2.50 | 8.80 | 5.95 | -2.75 | 8.80 | 7.25 | -1.40 |
| Min | 8.60 | 5.60 | -3.10 | 8.60 | 5.30 | -3.50 | 8.60 | 6.50 | -2.40 |
| Max | 9.00 | 8.00 | -0.90 | 9.00 | 7.80 | -1.20 | 9.00 | 9.60 | 0.60 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 40 | 39 | 39 | 41 | 37 | 37 | 21 | 15 | 15 |
| Mean | 9.66 | 6.96 | -2.71 | 9.80 | 6.58 | -3.24 | 9.67 | 7.90 | -1.63 |
| SD | 0.40 | 0.95 | 1.09 | 0.71 | 0.76 | 1.11 | 0.51 | 0.96 | 1.19 |
| Median | 9.60 | 6.80 | -3.00 | 9.70 | 6.40 | -3.20 | 9.50 | 7.80 | -1.70 |
| Min | 9.10 | 5.30 | -4.60 | 9.10 | 5.30 | -7.50 | 9.10 | 6.50 | -3.80 |
| Max | 10.70 | 9.70 | 0.60 | 13.10 | 8.50 | -0.90 | 10.80 | 9.80 | 0.60 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 239 | 220 | 220 | 241 | 204 | 204 | 120 | 106 | 106 |
| Mean | 8.04 | 6.35 | -1.74 | 8.14 | 6.08 | -2.12 | 8.10 | 7.32 | -0.69 |
| SD | 0.89 | 0.78 | 0.94 | 0.96 | 0.64 | 0.95 | 0.89 | 0.94 | 1.02 |
| Median | 7.80 | 6.20 | -1.60 | 7.90 | 5.90 | -1.95 | 7.95 | 7.00 | -0.75 |
| Min | 6.70 | 5.10 | -4.60 | 6.70 | 4.90 | -7.50 | 6.80 | 5.50 | -3.80 |
| Max | 10.70 | 9.70 | 2.00 | 13.10 | 8.50 | 0.10 | 10.80 | 10.20 | 3.10 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:34:36 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|---------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| HbA1c (%) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 84 | 80 | 80 | 79 | 73 | 73 | 37 | 37 | 37 |
| Mean | 7.22 | 6.08 | -1.14 | 7.23 | 5.98 | -1.25 | 7.22 | 7.04 | -0.18 |
| SD | 0.21 | 0.54 | 0.51 | 0.22 | 0.57 | 0.60 | 0.21 | 0.87 | 0.86 |
| Median | 7.20 | 6.00 | -1.20 | 7.30 | 5.80 | -1.30 | 7.30 | 6.80 | -0.40 |
| Min | 6.70 | 5.40 | -2.10 | 6.70 | 4.90 | -2.50 | 6.80 | 5.90 | -1.30 |
| Max | 7.50 | 8.10 | 0.70 | 7.50 | 7.90 | 0.70 | 7.50 | 10.20 | 3.10 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 61 | 61 | 58 | 56 | 56 | 29 | 27 | 27 |
| Mean | 7.77 | 6.32 | -1.45 | 7.80 | 6.10 | -1.69 | 7.79 | 7.14 | -0.64 |
| SD | 0.14 | 0.86 | 0.88 | 0.12 | 0.68 | 0.67 | 0.15 | 0.76 | 0.77 |
| Median | 7.80 | 6.20 | -1.60 | 7.80 | 5.90 | -1.80 | 7.80 | 7.00 | -0.80 |
| Min | 7.60 | 5.10 | -2.80 | 7.60 | 4.90 | -2.80 | 7.60 | 5.50 | -2.20 |
| Max | 8.00 | 9.60 | 2.00 | 8.00 | 8.20 | 0.40 | 8.00 | 8.70 | 0.80 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 27 | 26 | 26 |
| Mean | 8.28 | 6.32 | -1.97 | 8.31 | 6.15 | -2.16 | 8.28 | 7.59 | -0.69 |
| SD | 0.14 | 0.61 | 0.63 | 0.14 | 0.67 | 0.68 | 0.16 | 0.93 | 0.88 |
| Median | 8.30 | 6.30 | -1.90 | 8.30 | 6.30 | -2.10 | 8.20 | 7.45 | -0.85 |
| Min | 8.10 | 5.20 | -2.90 | 8.10 | 5.10 | -3.20 | 8.10 | 6.20 | -1.90 |
| Max | 8.50 | 7.60 | -0.60 | 8.50 | 7.70 | -0.80 | 8.50 | 10.10 | 1.70 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:34:36 - t_hb1lc_desc_hb1lcbase.sas/t_desc_hb1lc_vs_hb1lcbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 17 | 28 | 28 | 28 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 8.81 | 6.55 | -2.26 | 8.79 | 6.21 | -2.58 | 8.80 | 7.60 | -1.20 |
| SD | 0.12 | 0.67 | 0.66 | 0.13 | 0.64 | 0.60 | 0.15 | 1.21 | 1.17 |
| Median | 8.80 | 6.40 | -2.50 | 8.80 | 6.05 | -2.65 | 8.80 | 7.25 | -1.40 |
| Min | 8.60 | 5.60 | -3.10 | 8.60 | 5.30 | -3.50 | 8.60 | 6.50 | -2.40 |
| Max | 9.00 | 8.00 | -0.90 | 9.00 | 7.80 | -1.20 | 9.00 | 9.60 | 0.60 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 40 | 40 | 40 | 41 | 39 | 39 | 21 | 20 | 20 |
| Mean | 9.66 | 6.98 | -2.68 | 9.80 | 6.61 | -3.18 | 9.67 | 8.07 | -1.61 |
| SD | 0.40 | 0.95 | 1.10 | 0.71 | 0.79 | 1.15 | 0.51 | 1.37 | 1.57 |
| Median | 9.60 | 6.80 | -2.95 | 9.70 | 6.40 | -3.20 | 9.50 | 7.90 | -1.70 |
| Min | 9.10 | 5.30 | -4.60 | 9.10 | 5.30 | -7.50 | 9.10 | 6.50 | -4.00 |
| Max | 10.70 | 9.70 | 0.60 | 13.10 | 8.50 | -0.90 | 10.80 | 12.50 | 2.70 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 239 | 233 | 233 | 241 | 231 | 231 | 120 | 116 | 116 |
| Mean | 8.04 | 6.37 | -1.69 | 8.14 | 6.17 | -1.98 | 8.10 | 7.39 | -0.70 |
| SD | 0.89 | 0.79 | 0.95 | 0.96 | 0.69 | 1.02 | 0.89 | 1.04 | 1.11 |
| Median | 7.80 | 6.20 | -1.60 | 7.90 | 6.10 | -1.90 | 7.95 | 7.20 | -0.80 |
| Min | 6.70 | 5.10 | -4.60 | 6.70 | 4.90 | -7.50 | 6.80 | 5.50 | -4.00 |
| Max | 10.70 | 9.70 | 2.00 | 13.10 | 8.50 | 0.70 | 10.80 | 12.50 | 3.10 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:34:36 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|--|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 84 | 72 | 72 | 79 | 62 | 62 | 37 | 36 | 36 |
| Mean | 55.40 | 42.38 | -13.04 | 55.54 | 40.18 | -15.37 | 55.40 | 53.16 | -2.25 |
| SD | 2.29 | 5.15 | 4.95 | 2.43 | 4.54 | 5.00 | 2.33 | 9.46 | 9.38 |
| Median | 55.20 | 42.08 | -13.12 | 56.29 | 39.89 | -15.30 | 56.29 | 50.82 | -4.92 |
| Min | 49.73 | 35.52 | -22.95 | 49.73 | 30.06 | -27.33 | 50.82 | 40.99 | -14.21 |
| Max | 58.48 | 65.03 | 7.65 | 58.48 | 51.92 | -1.09 | 58.48 | 87.99 | 33.88 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 58 | 58 | 58 | 49 | 49 | 29 | 27 | 27 |
| Mean | 61.46 | 45.51 | -16.02 | 61.79 | 42.01 | -19.83 | 61.64 | 54.51 | -7.04 |
| SD | 1.50 | 9.41 | 9.62 | 1.31 | 6.43 | 6.31 | 1.61 | 8.31 | 8.43 |
| Median | 61.75 | 44.27 | -17.49 | 61.75 | 40.99 | -20.77 | 61.75 | 53.01 | -8.74 |
| Min | 59.57 | 32.24 | -30.60 | 59.57 | 30.06 | -30.60 | 59.57 | 36.62 | -24.05 |
| Max | 63.94 | 81.43 | 21.86 | 63.94 | 63.94 | 1.09 | 63.94 | 71.59 | 8.74 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 35 | 34 | 34 | 35 | 32 | 32 | 27 | 22 | 22 |
| Mean | 67.03 | 45.36 | -21.73 | 67.28 | 42.80 | -24.52 | 66.98 | 59.12 | -8.05 |
| SD | 1.53 | 6.65 | 6.83 | 1.57 | 6.88 | 7.02 | 1.78 | 10.81 | 10.08 |
| Median | 67.22 | 45.36 | -21.31 | 67.22 | 43.72 | -24.59 | 66.13 | 56.84 | -9.84 |
| Min | 65.03 | 33.34 | -31.70 | 65.03 | 32.24 | -34.98 | 65.03 | 44.27 | -20.77 |
| Max | 69.41 | 59.57 | -6.56 | 69.41 | 55.20 | -10.93 | 69.41 | 86.89 | 18.58 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:34:36 - t_hb1lc_desc_hb1lcbase.sas/t_desc_hb1lc_vs_hb1lcbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 17 | 28 | 24 | 24 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 72.75 | 48.06 | -24.69 | 72.57 | 43.31 | -29.28 | 72.68 | 59.57 | -13.12 |
| SD | 1.36 | 7.30 | 7.24 | 1.44 | 6.54 | 6.03 | 1.69 | 13.26 | 12.84 |
| Median | 72.68 | 46.45 | -27.33 | 72.68 | 41.53 | -30.06 | 72.68 | 55.74 | -15.30 |
| Min | 70.50 | 37.71 | -33.88 | 70.50 | 34.43 | -38.26 | 70.50 | 47.55 | -26.23 |
| Max | 74.87 | 63.94 | -9.84 | 74.87 | 61.75 | -13.12 | 74.87 | 81.43 | 6.56 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 40 | 39 | 39 | 41 | 37 | 37 | 21 | 15 | 15 |
| Mean | 82.06 | 52.53 | -29.65 | 83.59 | 48.46 | -35.45 | 82.16 | 62.85 | -17.85 |
| SD | 4.39 | 10.42 | 11.94 | 7.81 | 8.29 | 12.17 | 5.59 | 10.52 | 13.02 |
| Median | 81.43 | 50.82 | -32.79 | 82.52 | 46.45 | -34.98 | 80.34 | 61.75 | -18.58 |
| Min | 75.96 | 34.43 | -50.28 | 75.96 | 34.43 | -81.98 | 75.96 | 47.55 | -41.53 |
| Max | 93.45 | 82.52 | 6.56 | 119.68 | 69.41 | -9.84 | 94.54 | 83.61 | 6.56 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 239 | 220 | 220 | 241 | 204 | 204 | 120 | 106 | 106 |
| Mean | 64.40 | 45.91 | -19.01 | 65.50 | 42.90 | -23.16 | 65.06 | 56.47 | -7.50 |
| SD | 9.76 | 8.57 | 10.27 | 10.55 | 6.95 | 10.41 | 9.77 | 10.29 | 11.15 |
| Median | 61.75 | 44.27 | -17.49 | 62.85 | 40.99 | -21.31 | 63.39 | 53.01 | -8.20 |
| Min | 49.73 | 32.24 | -50.28 | 49.73 | 30.06 | -81.98 | 50.82 | 36.62 | -41.53 |
| Max | 93.45 | 82.52 | 21.86 | 119.68 | 69.41 | 1.09 | 94.54 | 87.99 | 33.88 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:34:36 - t_hbA1c_desc_hbA1cbase.sas/t_desc_hbA1c_vs_hbA1cbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|----------------------------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| HbA1c (mmol/mol) - in-trial data | | | | | | | | | |
| <= 7.5% | | | | | | | | | |
| N | 84 | 80 | 80 | 79 | 73 | 73 | 37 | 37 | 37 |
| Mean | 55.40 | 42.93 | -12.47 | 55.54 | 41.92 | -13.63 | 55.40 | 53.42 | -1.98 |
| SD | 2.29 | 5.94 | 5.59 | 2.43 | 6.26 | 6.61 | 2.33 | 9.46 | 9.39 |
| Median | 55.20 | 42.08 | -13.12 | 56.29 | 39.89 | -14.21 | 56.29 | 50.82 | -4.37 |
| Min | 49.73 | 35.52 | -22.95 | 49.73 | 30.06 | -27.33 | 50.82 | 40.99 | -14.21 |
| Max | 58.48 | 65.03 | 7.65 | 58.48 | 62.85 | 7.65 | 58.48 | 87.99 | 33.88 |
| > 7.5% to 8.0% | | | | | | | | | |
| N | 63 | 61 | 61 | 58 | 56 | 56 | 29 | 27 | 27 |
| Mean | 61.46 | 45.59 | -15.88 | 61.79 | 43.21 | -18.52 | 61.64 | 54.51 | -7.04 |
| SD | 1.50 | 9.36 | 9.61 | 1.31 | 7.39 | 7.38 | 1.61 | 8.31 | 8.43 |
| Median | 61.75 | 44.27 | -17.49 | 61.75 | 40.99 | -19.67 | 61.75 | 53.01 | -8.74 |
| Min | 59.57 | 32.24 | -30.60 | 59.57 | 30.06 | -30.60 | 59.57 | 36.62 | -24.05 |
| Max | 63.94 | 81.43 | 21.86 | 63.94 | 66.13 | 4.37 | 63.94 | 71.59 | 8.74 |
| > 8.0% to 8.5% | | | | | | | | | |
| N | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 27 | 26 | 26 |
| Mean | 67.03 | 45.55 | -21.49 | 67.28 | 43.67 | -23.61 | 66.98 | 59.48 | -7.57 |
| SD | 1.53 | 6.65 | 6.89 | 1.57 | 7.37 | 7.46 | 1.78 | 10.14 | 9.59 |
| Median | 67.22 | 45.36 | -20.77 | 67.22 | 45.36 | -22.95 | 66.13 | 57.93 | -9.29 |
| Min | 65.03 | 33.34 | -31.70 | 65.03 | 32.24 | -34.98 | 65.03 | 44.27 | -20.77 |
| Max | 69.41 | 59.57 | -6.56 | 69.41 | 60.66 | -8.74 | 69.41 | 86.89 | 18.58 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

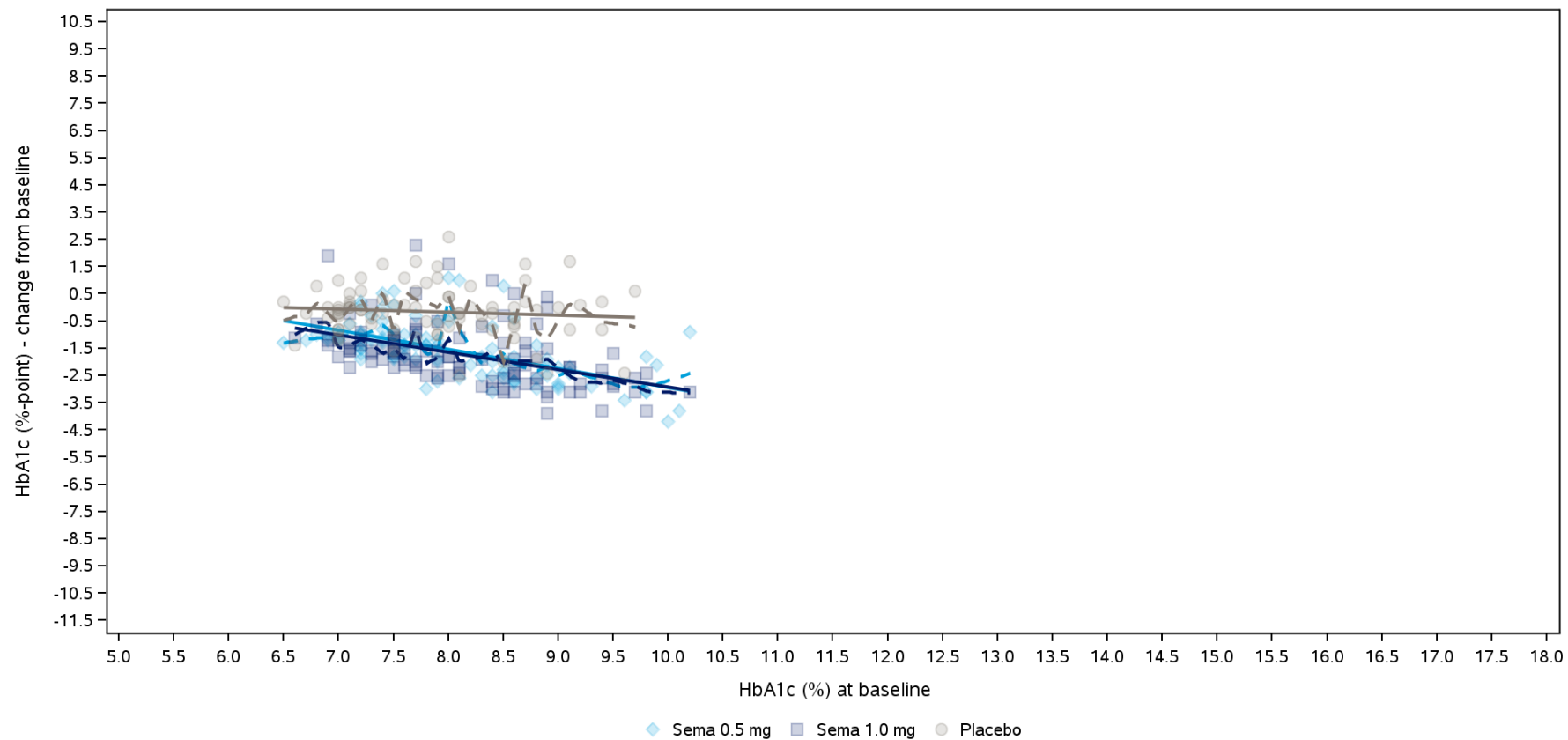
nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:34:36 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4091.txt

HbA1c change from baseline versus HbA1c at baseline - descriptive statistics - 4091 vs OAD (OAD), JP

| | Sema 0.5 mg | | | Sema 1.0 mg | | | Additional OAD | | |
|----------------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|----------------|---------|--------|
| | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change | Baseline | Week 56 | Change |
| > 8.5% to 9.0% | | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 17 | 28 | 28 | 28 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 72.75 | 48.06 | -24.69 | 72.57 | 44.42 | -28.14 | 72.68 | 59.57 | -13.12 |
| SD | 1.36 | 7.30 | 7.24 | 1.44 | 6.94 | 6.60 | 1.69 | 13.26 | 12.84 |
| Median | 72.68 | 46.45 | -27.33 | 72.68 | 42.63 | -28.96 | 72.68 | 55.74 | -15.30 |
| Min | 70.50 | 37.71 | -33.88 | 70.50 | 34.43 | -38.26 | 70.50 | 47.55 | -26.23 |
| Max | 74.87 | 63.94 | -9.84 | 74.87 | 61.75 | -13.12 | 74.87 | 81.43 | 6.56 |
| > 9% | | | | | | | | | |
| N | 40 | 40 | 40 | 41 | 39 | 39 | 21 | 20 | 20 |
| Mean | 82.06 | 52.76 | -29.29 | 83.59 | 48.78 | -34.81 | 82.16 | 64.71 | -17.54 |
| SD | 4.39 | 10.39 | 12.00 | 7.81 | 8.60 | 12.54 | 5.59 | 15.02 | 17.17 |
| Median | 81.43 | 50.82 | -32.24 | 82.52 | 46.45 | -34.98 | 80.34 | 62.85 | -18.58 |
| Min | 75.96 | 34.43 | -50.28 | 75.96 | 34.43 | -81.98 | 75.96 | 47.55 | -43.72 |
| Max | 93.45 | 82.52 | 6.56 | 119.68 | 69.41 | -9.84 | 94.54 | 113.13 | 29.51 |
| All subjects | | | | | | | | | |
| N | 239 | 233 | 233 | 241 | 231 | 231 | 120 | 116 | 116 |
| Mean | 64.40 | 46.08 | -18.50 | 65.50 | 43.96 | -21.66 | 65.06 | 57.30 | -7.67 |
| SD | 9.76 | 8.63 | 10.38 | 10.55 | 7.53 | 11.13 | 9.77 | 11.33 | 12.19 |
| Median | 61.75 | 44.27 | -17.49 | 62.85 | 43.17 | -20.77 | 63.39 | 55.20 | -8.74 |
| Min | 49.73 | 32.24 | -50.28 | 49.73 | 30.06 | -81.98 | 50.82 | 36.62 | -43.72 |
| Max | 93.45 | 82.52 | 21.86 | 119.68 | 69.41 | 7.65 | 94.54 | 113.13 | 33.88 |

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

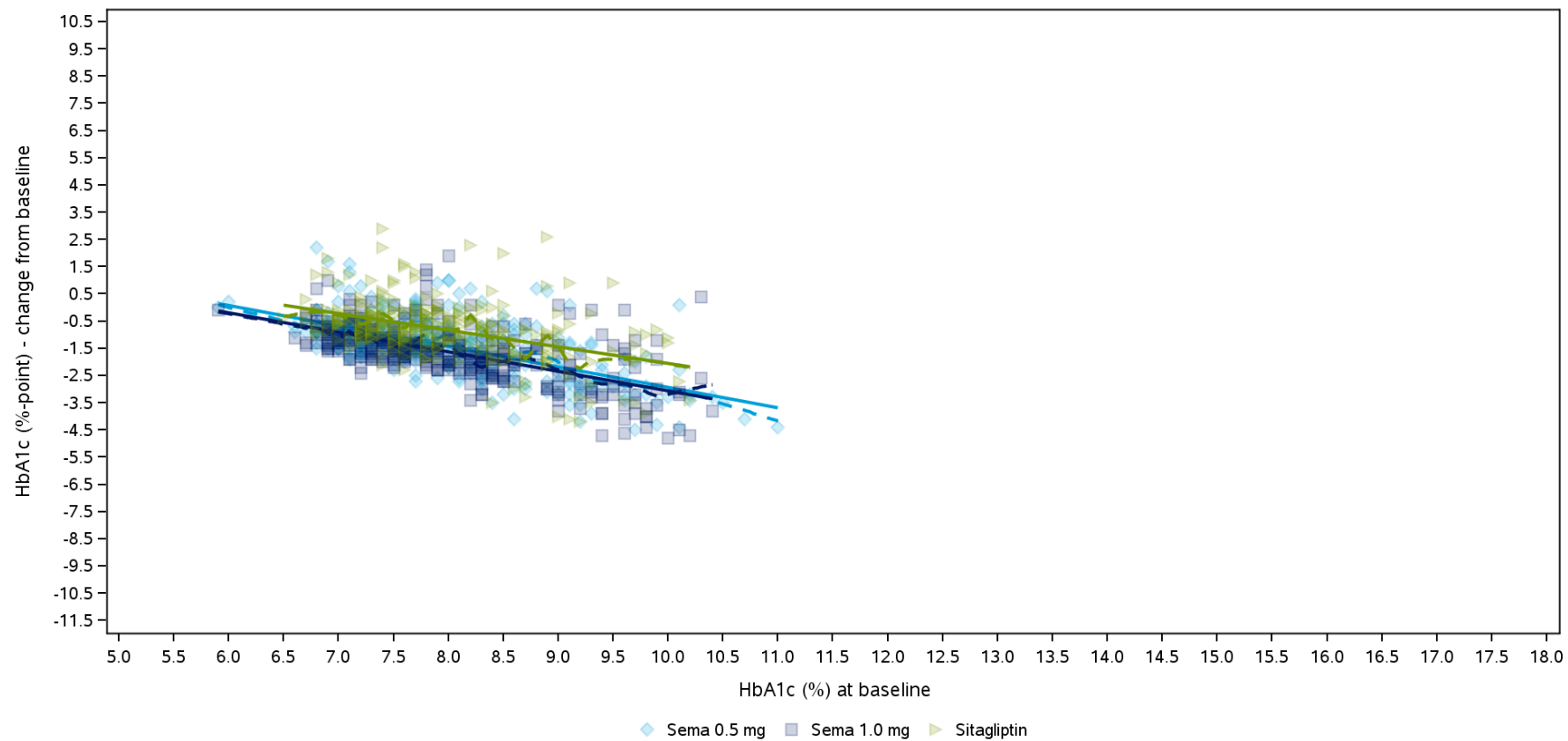
nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:34:36 - t_hb1c_desc_hb1cbase.sas/t_desc_hb1c_vs_hb1cbase_4091.txt



Mono: Monotherapy. Solid lines are regression lines and dashed lines are local linear regression curves (Loess) using 10% of the closest data points when fitting the local linear regression (smoothing parameter = 0.1). On-treatment without rescue medication data are presented.

nm9535/nm9535-ise/meeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:23:21 - f_hba1c_vs_base_scatter.sas/r_hba1cpct_vs_base_scatter_3623.png

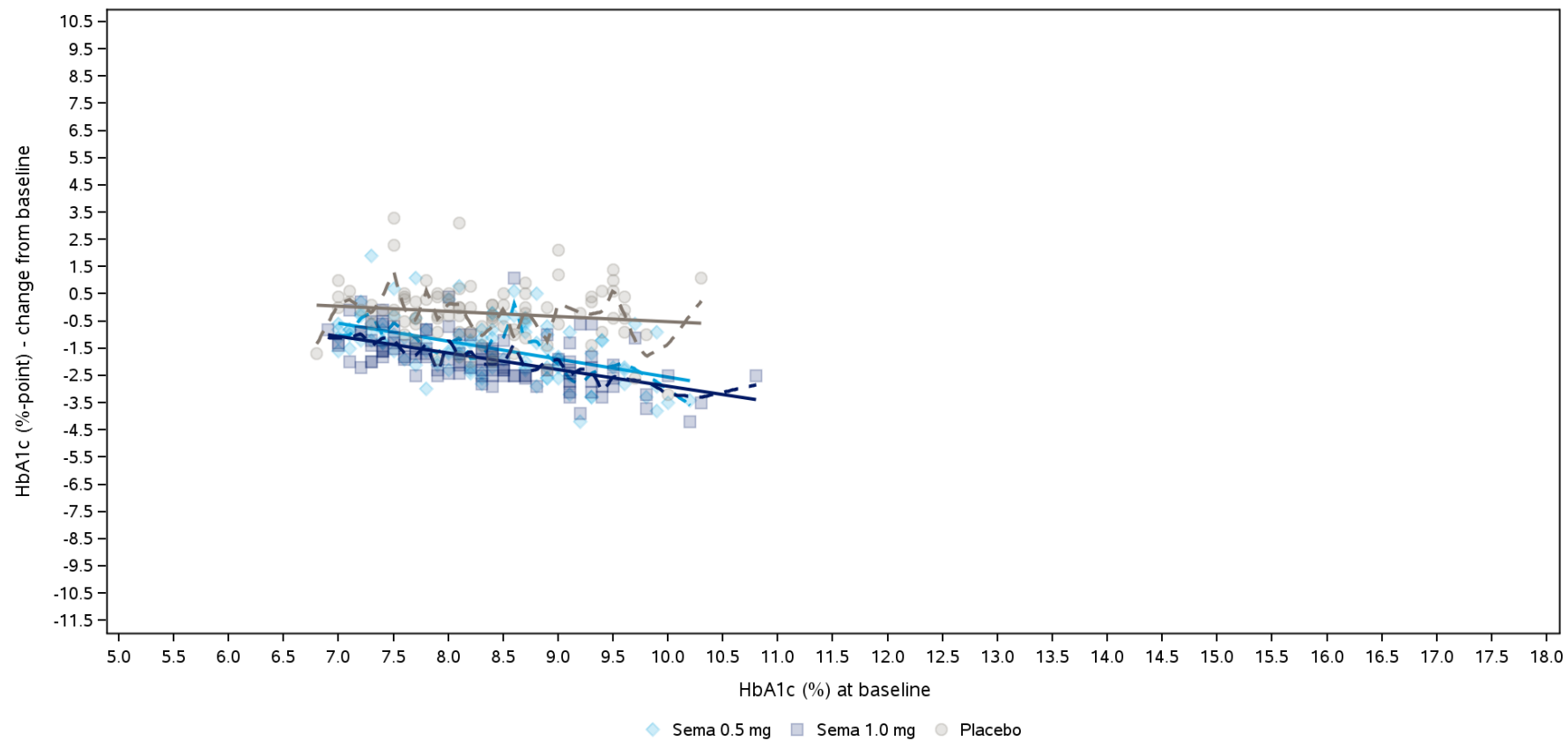
2.7.3.6.2.8 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—3623 試験 (プラセボ対照/単独療法)



Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug. Solid lines are regression lines and dashed lines are local linear regression curves (Loess) using 10% of the closest data points when fitting the local linear regression (smoothing parameter = 0.1). On-treatment without rescue medication data are presented.

nn9535/nn9535-ise/meeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:23:54 - f_hba1c_vs_base_scatter.sas/f_hba1cpct_vs_base_scatter_3626.png

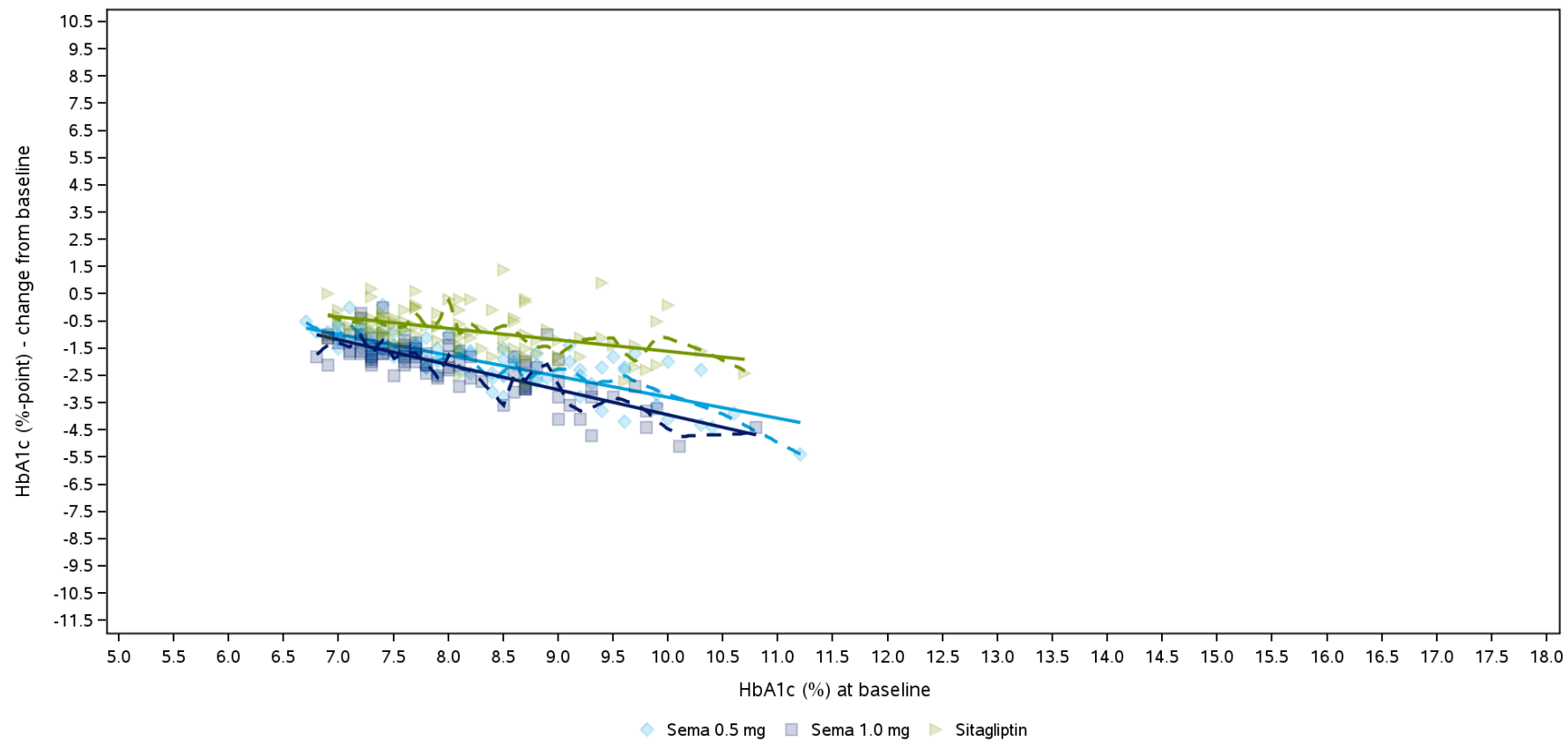
2.7.3.6.2.9 HbA1cのベースラインからの変化量(%)とベースライン値の散布図—3626試験(シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用)



Solid lines are regression lines and dashed lines are local linear regression curves (Loess) using 10% of the closest data points when fitting the local linear regression (smoothing parameter = 0.1). On-treatment without rescue medication data are presented.

nn9535/nn9535-ise/meeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:25:17 - f_hba1c_vs_base_scatter.sas/r_hba1cpct_vs_base_scatter_3627.png

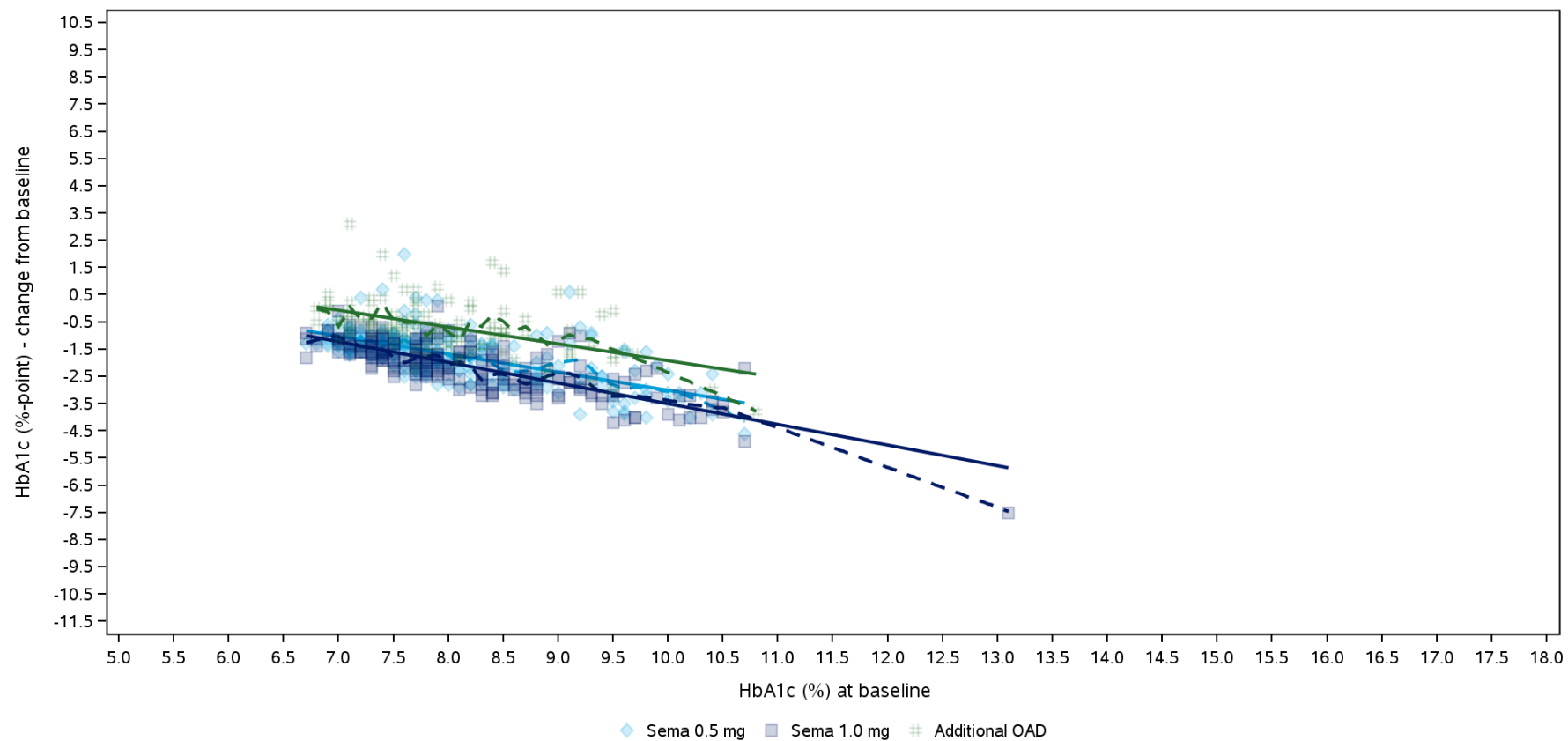
2.7.3.6.2.10 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—3627 試験 (プラセボ対照、インスリンとの併用)



Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, Solid lines are regression lines and dashed lines are local linear regression curves (Loess) using 10% of the closest data points when fitting the local linear regression (smoothing parameter = 0.1). On-treatment without rescue medication data are presented.

nn9535/nn9535-ise/meeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:25:45 - f_hba1c_vs_base_scatter.sas/r_hba1cpct_vs_base_scatter_4092.png

2.7.3.6.2.11 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—4092 試験 (シタグリプチン対照、単独療法)



OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, Solid lines are regression lines and dashed lines are local linear regression curves (Loess) using 10% of the closest data points when fitting the local linear regression (smoothing parameter = 0.1), On-treatment without rescue medication data are presented.

nn9535/nn9535-ise/meeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:26:13 - f_hba1c_vs_base_scatter.sas/r_hba1cpct_vs_base_scatter_4091.png

2.7.3.6.2.12 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) とベースライン値の散布図—4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用)

2.7.3.6.2.13 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) と HbA1cのベースライン値—解析結果 (第 3a 相試験)

| | FAS | N | Regression coefficient | | Comparison of regression coefficients | | |
|---------------------------|-----|-----|------------------------|------|---------------------------------------|----------------|---------|
| | | | Estimate | SE | Diff | 95% CI | p-value |
| HbA1c (%-point) | | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 102 | -0.57 | 0.12 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 104 | -0.64 | 0.12 | | | |
| Placebo | 129 | 84 | -0.05 | 0.13 | | | |
| Sema 0.5 mg - placebo | | | | | -0.53 | [-0.87; -0.19] | 0.0023 |
| Sema 1.0 mg - placebo | | | | | -0.59 | [-0.94; -0.25] | 0.0008 |
| 3626 vs Sita (OADs) | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 328 | -0.62 | 0.06 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 331 | -0.62 | 0.06 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 285 | -0.31 | 0.07 | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | | | -0.31 | [-0.48; -0.13] | 0.0005 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | | | -0.31 | [-0.48; -0.13] | 0.0005 |
| 3627 vs Placebo (Insulin) | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 111 | -0.59 | 0.11 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 108 | -0.62 | 0.11 | | | |
| Placebo | 133 | 94 | -0.09 | 0.11 | | | |
| Sema 0.5 mg - placebo | | | | | -0.50 | [-0.80; -0.19] | 0.0015 |
| Sema 1.0 mg - placebo | | | | | -0.53 | [-0.84; -0.23] | 0.0006 |
| 4092 vs Sita (Mono), JP | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 98 | -0.74 | 0.07 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | -0.88 | 0.08 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 95 | -0.42 | 0.08 | | | |
| Sema 0.5 mg - sitagliptin | | | | | -0.33 | [-0.52; -0.13] | 0.0014 |
| Sema 1.0 mg - sitagliptin | | | | | -0.46 | [-0.68; -0.24] | <.0001 |

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, Diff: Difference, 95% CI: 95% confidence interval, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment as fixed factor, and interaction between treatment and baseline HbA1c, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution

HbA1c - change from baseline versus baseline value - statistical analyses - Phase 3a trials

| | FAS | N | Regression coefficient | | Comparison of regression coefficients | | |
|------------------------------|-----|-----|------------------------|------|---------------------------------------|----------------|---------|
| | | | Estimate | SE | Diff | 95% CI | p-value |
| 4091 vs OAD (OAD), JP | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 220 | -0.66 | 0.05 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 204 | -0.76 | 0.05 | | | |
| Additional OAD | 120 | 106 | -0.54 | 0.08 | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | | | | | -0.12 | [-0.31; 0.07] | 0.2188 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | | | | | -0.22 | [-0.41; -0.03] | 0.0224 |
| HbA1c (mmol/mol) | | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 102 | -0.57 | 0.12 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 104 | -0.64 | 0.12 | | | |
| Placebo | 129 | 84 | -0.05 | 0.13 | | | |
| Sema 0.5 mg - placebo | | | | | -0.53 | [-0.87; -0.19] | 0.0023 |
| Sema 1.0 mg - placebo | | | | | -0.59 | [-0.94; -0.25] | 0.0008 |
| 3626 vs Sita (OADs) | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 328 | -0.62 | 0.06 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 331 | -0.62 | 0.06 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 285 | -0.31 | 0.07 | | | |
| Sema 0.5 mg - Sitagliptin | | | | | -0.31 | [-0.48; -0.13] | 0.0005 |
| Sema 1.0 mg - Sitagliptin | | | | | -0.31 | [-0.48; -0.13] | 0.0005 |
| 3627 vs Placebo (Insulin) | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 111 | -0.59 | 0.11 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 108 | -0.62 | 0.11 | | | |
| Placebo | 133 | 94 | -0.09 | 0.11 | | | |
| Sema 0.5 mg - placebo | | | | | -0.50 | [-0.80; -0.19] | 0.0015 |
| Sema 1.0 mg - placebo | | | | | -0.53 | [-0.84; -0.23] | 0.0006 |

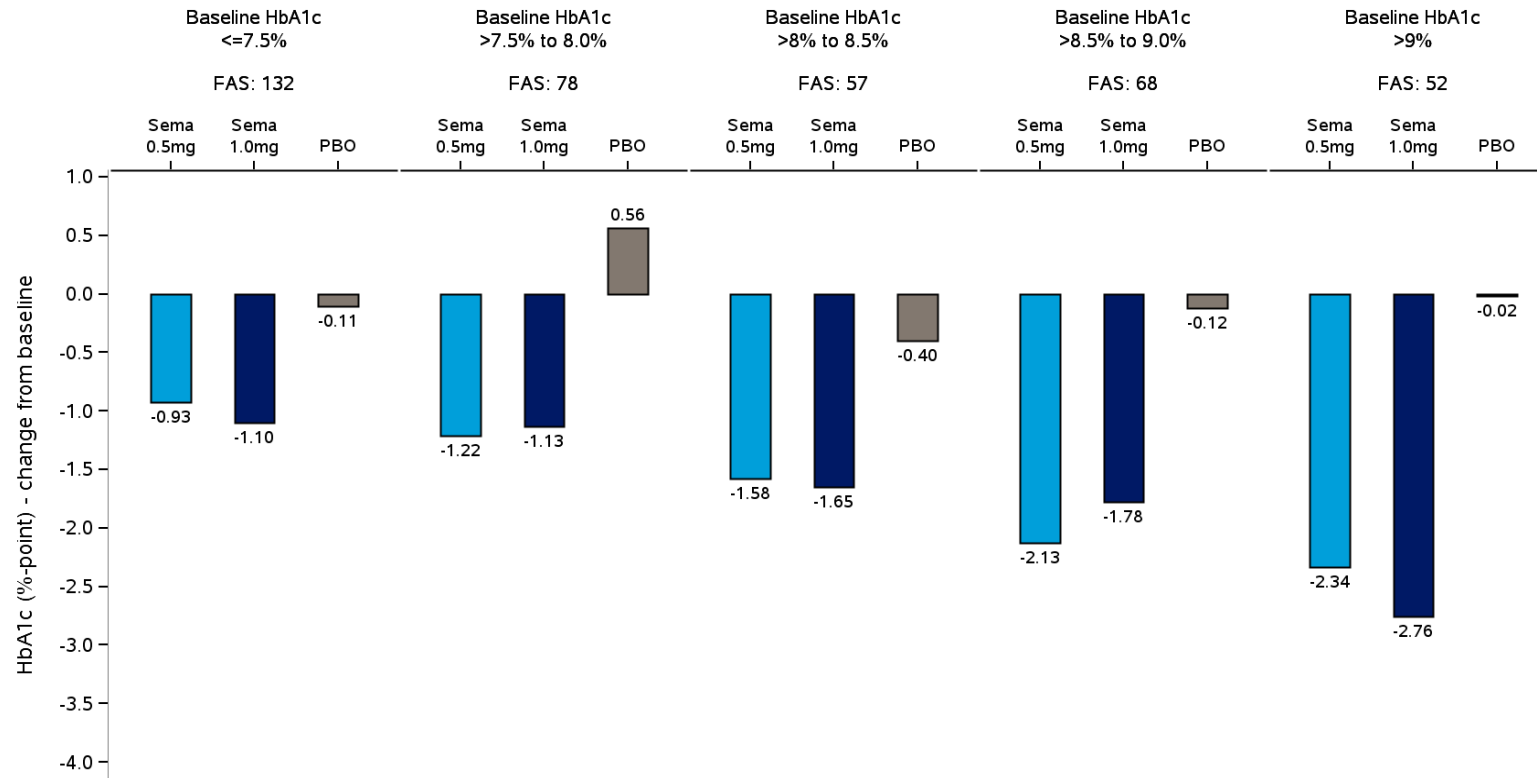
FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, Diff: Difference, 95% CI: 95% confidence interval, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment as fixed factor, and interaction between treatment and baseline HbA1c, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution

HbA1c - change from baseline versus baseline value - statistical analyses - Phase 3a trials

| | FAS | N | Regression coefficient | | Comparison of regression coefficients | | |
|------------------------------|-----|-----|------------------------|------|---------------------------------------|----------------|---------|
| | | | Estimate | SE | Diff | 95% CI | p-value |
| 4092 vs Sita (Mono), JP | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 98 | -0.74 | 0.07 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 87 | -0.88 | 0.08 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 95 | -0.42 | 0.08 | | | |
| Sema 0.5 mg - sitagliptin | | | | | -0.33 | [-0.52; -0.13] | 0.0014 |
| Sema 1.0 mg - sitagliptin | | | | | -0.46 | [-0.68; -0.24] | <.0001 |
| 4091 vs OAD (OAD), JP | | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 220 | -0.66 | 0.05 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 204 | -0.76 | 0.05 | | | |
| Additional OAD | 120 | 106 | -0.54 | 0.08 | | | |
| Sema 0.5 mg - Additional OAD | | | | | -0.12 | [-0.31; 0.07] | 0.2188 |
| Sema 1.0 mg - Additional OAD | | | | | -0.22 | [-0.41; -0.03] | 0.0224 |

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, Diff: Difference, 95% CI: 95% confidence interval, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment as fixed factor, and interaction between treatment and baseline HbA1c, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution

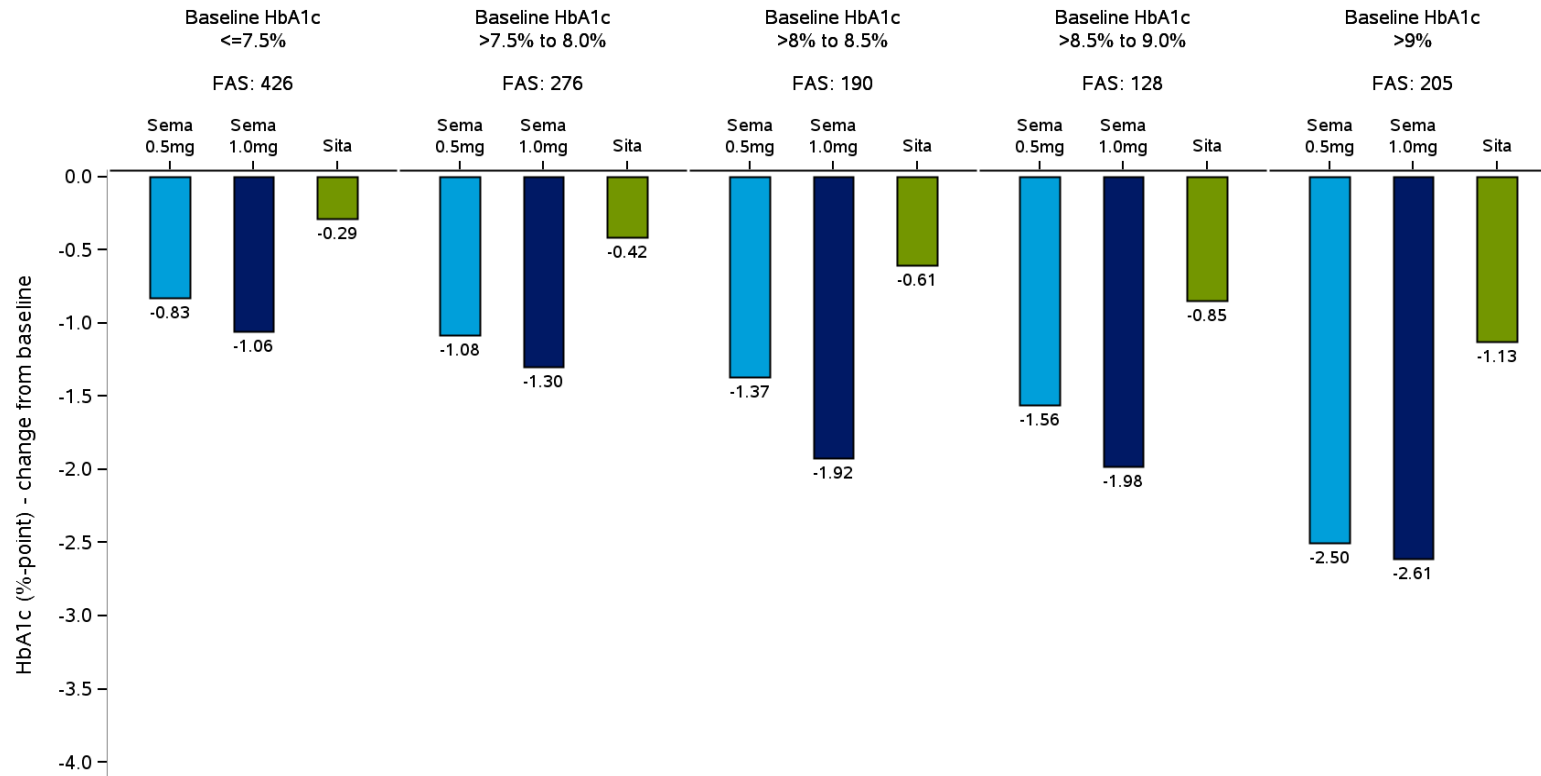
nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:40:51 - t_stat_hb1c_vs_base.sas/t_stat_hb1c_vs_base_all.txt



Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, PBO: Placebo, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment and baseline HbA1c groups as fixed factors, and interaction between treatment and baseline HbA1c groups, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each baseline HbA1c group.

nn9535/mn9535-ise/meeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:56:02 - f_bar_hba1c_vs_base.sas/f_hba1cpct_vs_base_bar_3623.png

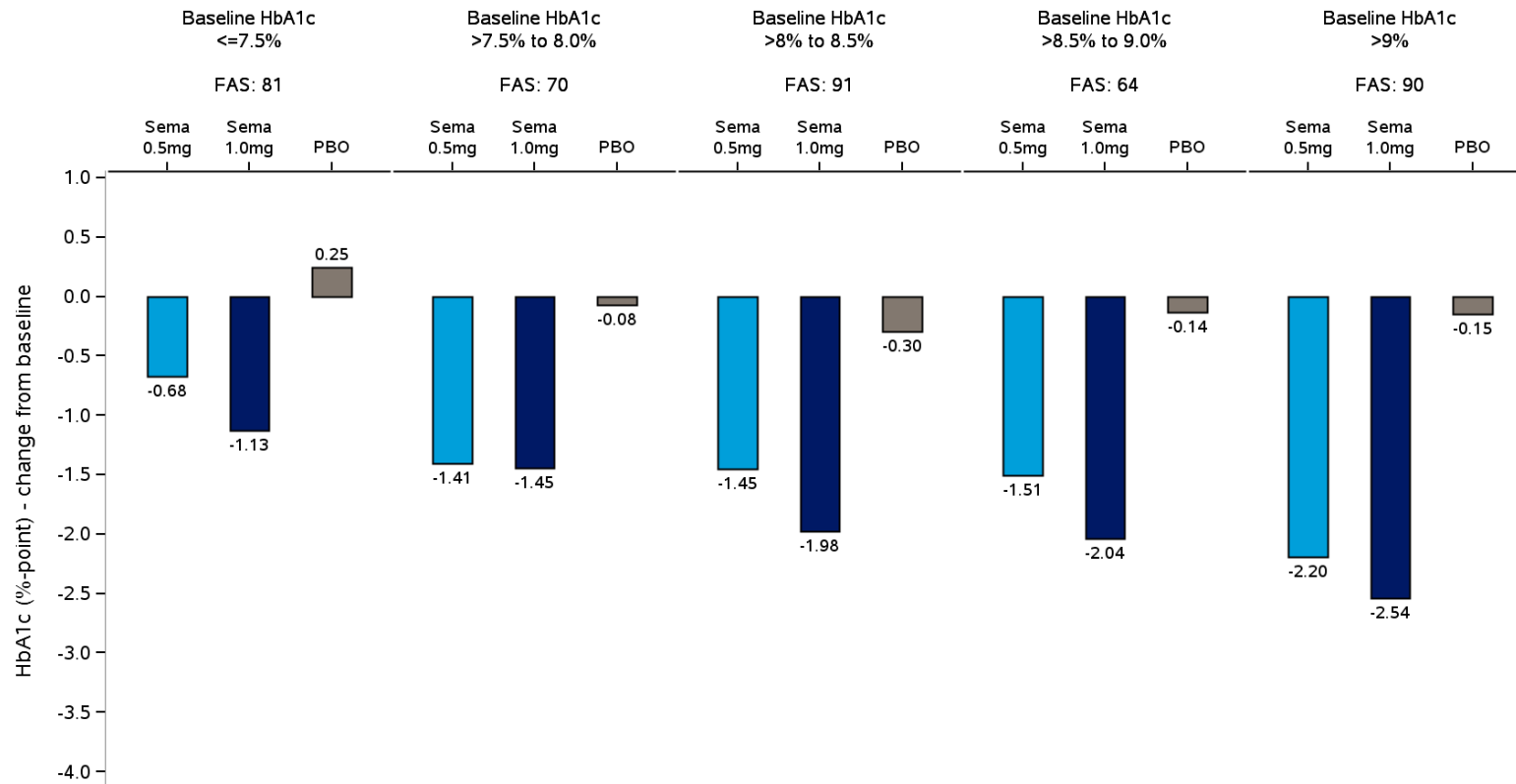
2.7.3.6.2.14 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量(%) (推定値) 一棒グラフ-3623試験(プラセボ対照、単独療法)



Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment and baseline HbA1c groups as fixed factors, and interaction between treatment and baseline HbA1c groups, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each baseline HbA1c group.

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:56:09 - f_bar_hba1c_vs_base.sas/t_hba1cpct_vs_base_bar_3626.png

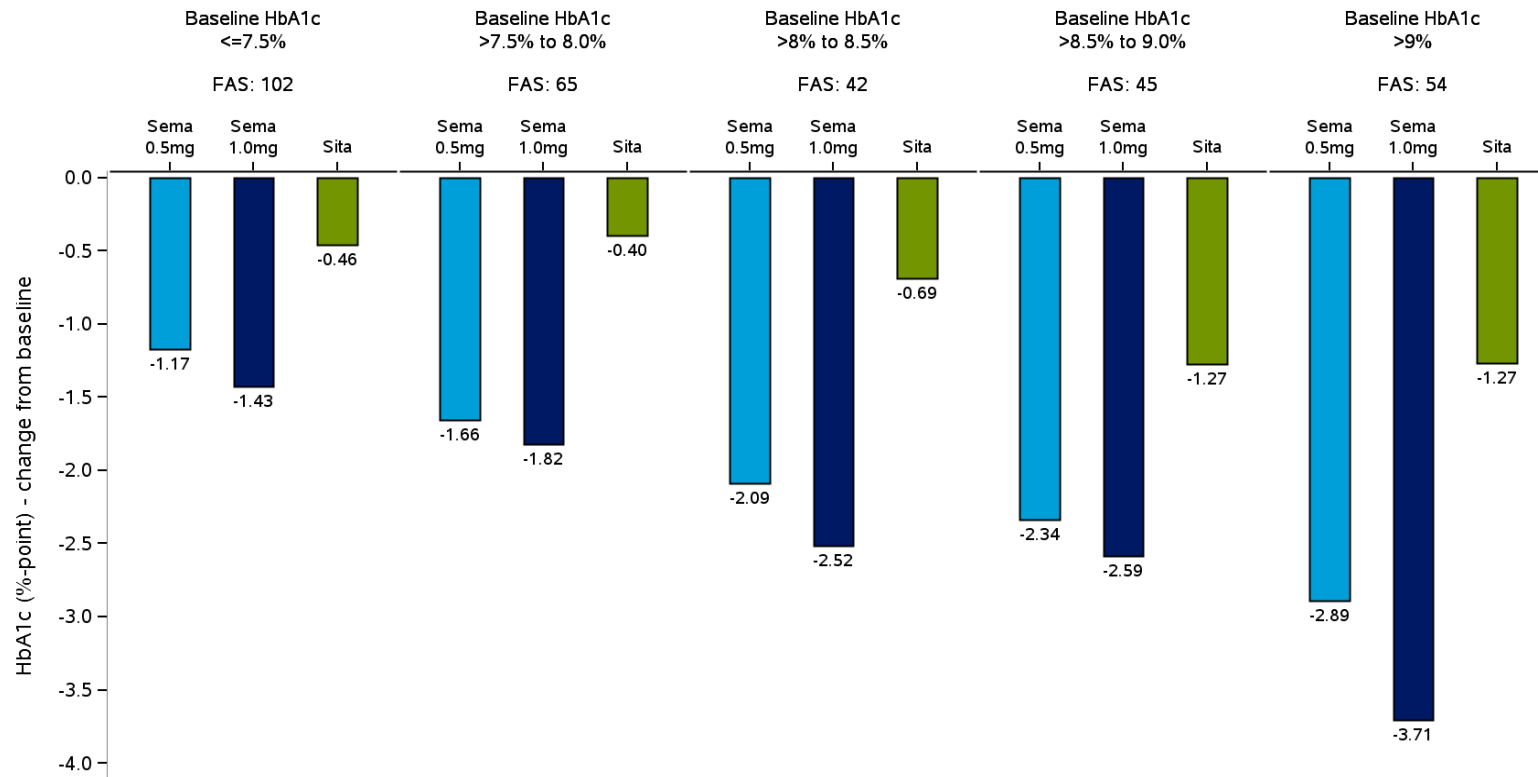
2.7.3.6.2.15 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量(%) (推定値) 一棒グラフ-3626試験(シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用)



FAS: Full analysis set, PBO: Placebo, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment and baseline HbA1c groups as fixed factors, and interaction between treatment and baseline HbA1c groups, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each baseline HbA1c group.

nn9535/nn9535-use/freeze_20161014_eot_ra_er
 14OCT2016:11:56:15 - f_bar_hba1c_vs_base.sas/t_hba1cpct_vs_base_bar_3627.png

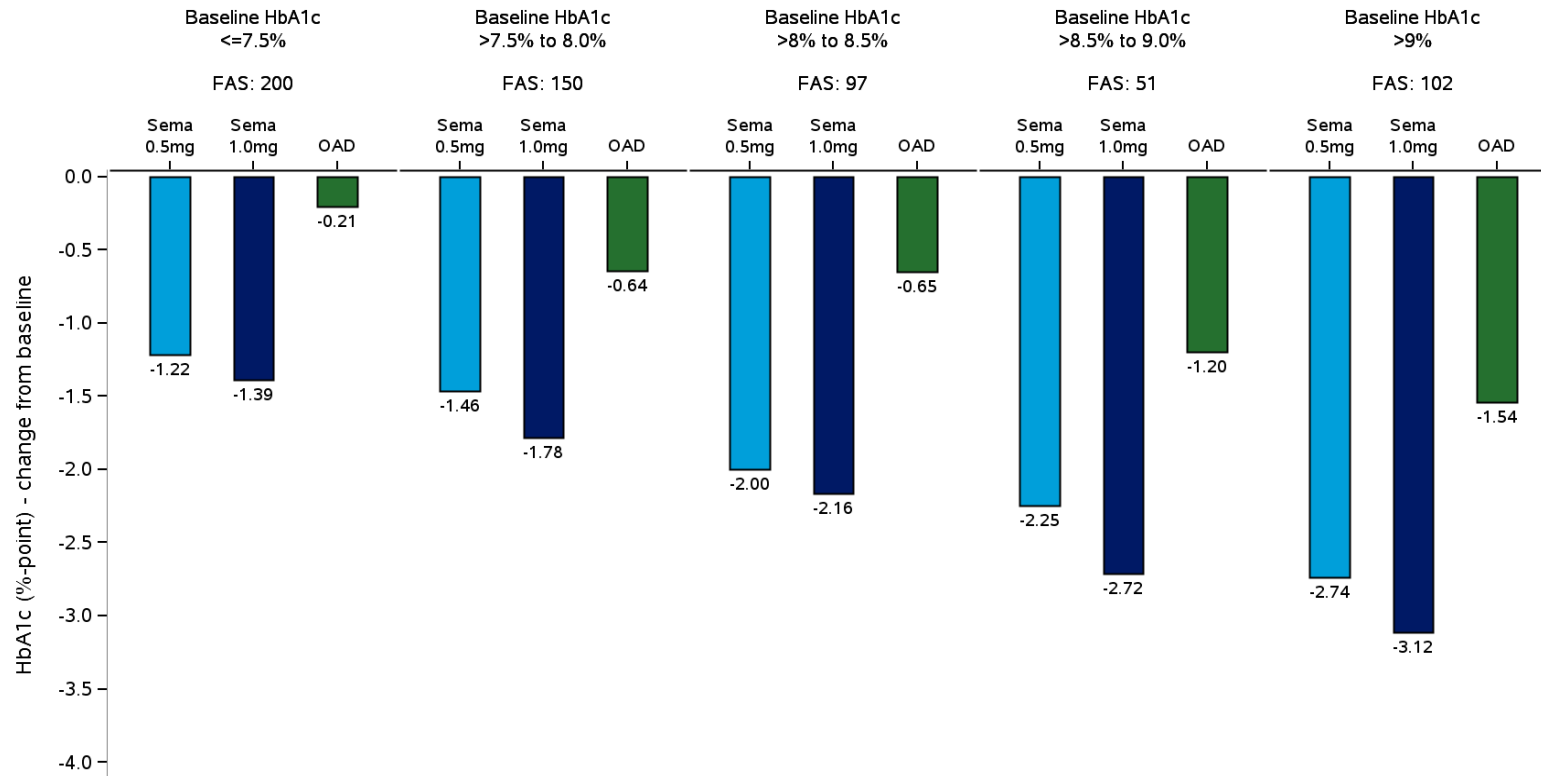
2.7.3.6.2.16 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量(%) (推定値) 一棒グラフ-3627試験(プラセボ対照、インスリンとの併用)



Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment and baseline HbA1c groups as fixed factors, and interaction between treatment and baseline HbA1c groups, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each baseline HbA1c group.

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:56:17 - f_bar_hba1c_vs_base.sas/t_hba1cpct_vs_base_bar_4092.png

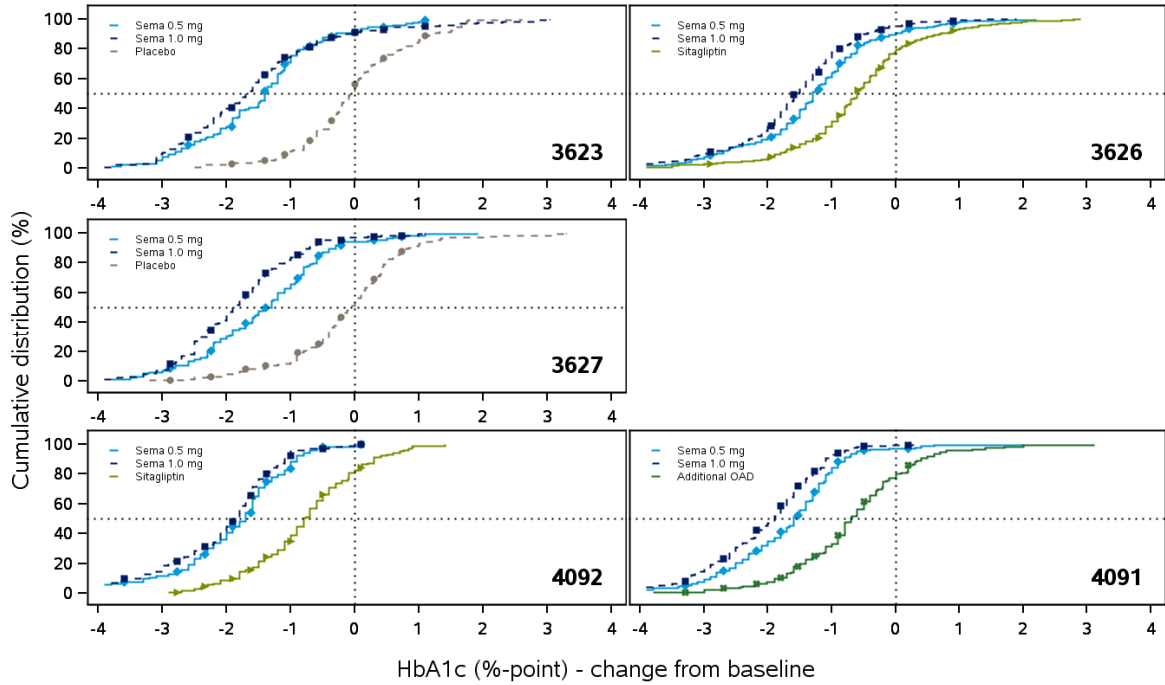
2.7.3.6.2.17 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量(%) (推定値) 一棒グラフ4092試験(シタグリプチン対照、単独療法)



OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with baseline HbA1c as covariate, treatment and baseline HbA1c groups as fixed factors, and interaction between treatment and baseline HbA1c groups, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each baseline HbA1c group.

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:56:18 - f_bar_hba1c_vs_base.sas/t_hba1cpct_vs_base_bar_4091.png

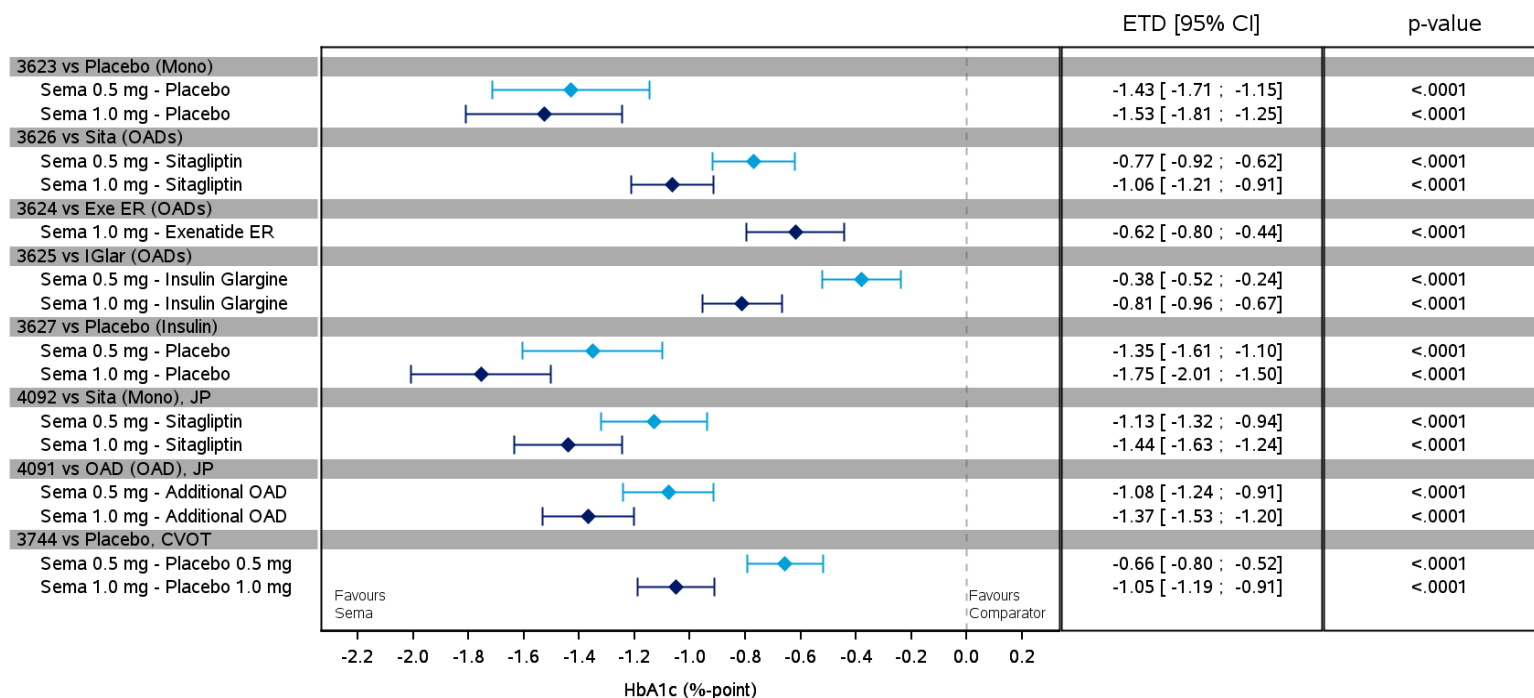
2.7.3.6.2.18 HbA1cのベースライン値ごとのHbA1cのベースラインからの変化量(%) (推定値) 一棒グラフ4091 試験 (追加の経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬の併用)



OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data are presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. To facilitate comparison of the curves across trials, the main range of the x-axes are shown omitting thin tails

2.7.3.6.2.19 HbA1cのベースラインからの変化量 (%) - 累積分布関数 (第 3a 相試験)



ETD: Estimated treatment difference, 95% CI: 95% confidence interval, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial. On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution.

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:19:58 - f_forest_acrosstrials.sas/f_forest_all_hba1cpct.png

2.7.3.6.2.20 HbA1c のベースラインからの変化量 (%) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (第 3a 相試験)

2.7.3.6.2.21 HbA1cの目標値を達成した被験者—記述統計量 (第 3a 相試験)

| | FAS | R | % | Estimate | Odds ratio 95% CI | p-value |
|--------------------------------------|-----|-----|------|----------|----------------------|---------|
| HbA1c <7.0% (ADA) | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 95 | 74.2 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 94 | 72.3 | | | |
| Placebo | 129 | 32 | 24.8 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 16.92 | [8.44 ; 33.89] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 15.70 | [8.00 ; 30.83] | <.0001 |
| 3626 vs Sita (OADs) at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 282 | 68.9 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 321 | 78.5 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 148 | 36.4 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 4.16 | [3.02 ; 5.74] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 7.92 | [5.59 ; 11.22] | <.0001 |
| 3627 vs Placebo (insulin) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 80 | 60.6 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 103 | 78.6 | | | |
| Placebo | 133 | 14 | 10.5 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 14.68 | [7.43 ; 29.02] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 34.28 | [16.59 ; 70.83] | <.0001 |
| 4092 vs Sita (Mono), JP at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 87 | 84.5 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 97 | 95.1 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 36 | 35.0 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 16.53 | [7.39 ; 36.99] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 43.66 | [15.67 ; 121.62] | <.0001 |
| 4091 vs OAD (OAD), JP at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 200 | 83.7 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 220 | 91.3 | | | |
| Additional OAD | 120 | 50 | 41.7 | | | |
| Sema 0.5 mg / Additional OAD | | | | 9.42 | [5.39 ; 16.46] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Additional OAD | | | | 23.06 | [11.99 ; 44.36] | <.0001 |

FAS: Full analysis set, R: Number of subjects achieving target, 95% CI: 95% confidence interval, ADA: American Diabetes Association, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, BG: Blood glucose, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The binary endpoint is analysed using a logistic regression model with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline HbA1c value as covariate. For the composite endpoint baseline body weight is also included as covariate. Before analysis, missing data are imputed from the corresponding MMRM for change from baseline; the post-baseline data are analysed using the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline value (HbA1c or body weight) as covariate, all nested within visit. MMRM: Mixed model for repeated measurements

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:42:35 - t_stat_logit_ise.sas/t_stat_hb1c_targets_all.txt

HbA1c - subjects achieving HbA1c treatment targets - statistical analyses - phase 3a trials

| | FAS | R | % | Estimate | Odds ratio 95% CI | p-value |
|--------------------------------------|-----|-----|------|----------|----------------------|---------|
| HbA1c <=6.5% (AAACE) | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 76 | 59.4 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 78 | 60.0 | | | |
| Placebo | 129 | 17 | 13.2 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 15.99 | [7.82 ; 32.68] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 18.34 | [8.96 ; 37.54] | <.0001 |
| 3626 vs Sita (OADs) at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 215 | 52.6 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 270 | 66.0 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 83 | 20.4 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 4.39 | [3.15 ; 6.12] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 8.99 | [6.36 ; 12.72] | <.0001 |
| 3627 vs Placebo (insulin) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 54 | 40.9 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 80 | 61.1 | | | |
| Placebo | 133 | 6 | 4.5 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 15.61 | [6.47 ; 37.64] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 35.84 | [14.72 ; 87.27] | <.0001 |
| 4092 vs Sita (Mono), JP at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 73 | 70.9 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 89 | 87.3 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 16 | 15.5 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 18.70 | [8.73 ; 40.04] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 45.19 | [19.36 ; 105.47] | <.0001 |
| 4091 vs OAD (OAD), JP at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 169 | 70.7 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 193 | 80.1 | | | |
| Additional OAD | 120 | 18 | 15.0 | | | |
| Sema 0.5 mg / Additional OAD | | | | 17.76 | [9.64 ; 32.72] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Additional OAD | | | | 35.76 | [18.66 ; 68.50] | <.0001 |

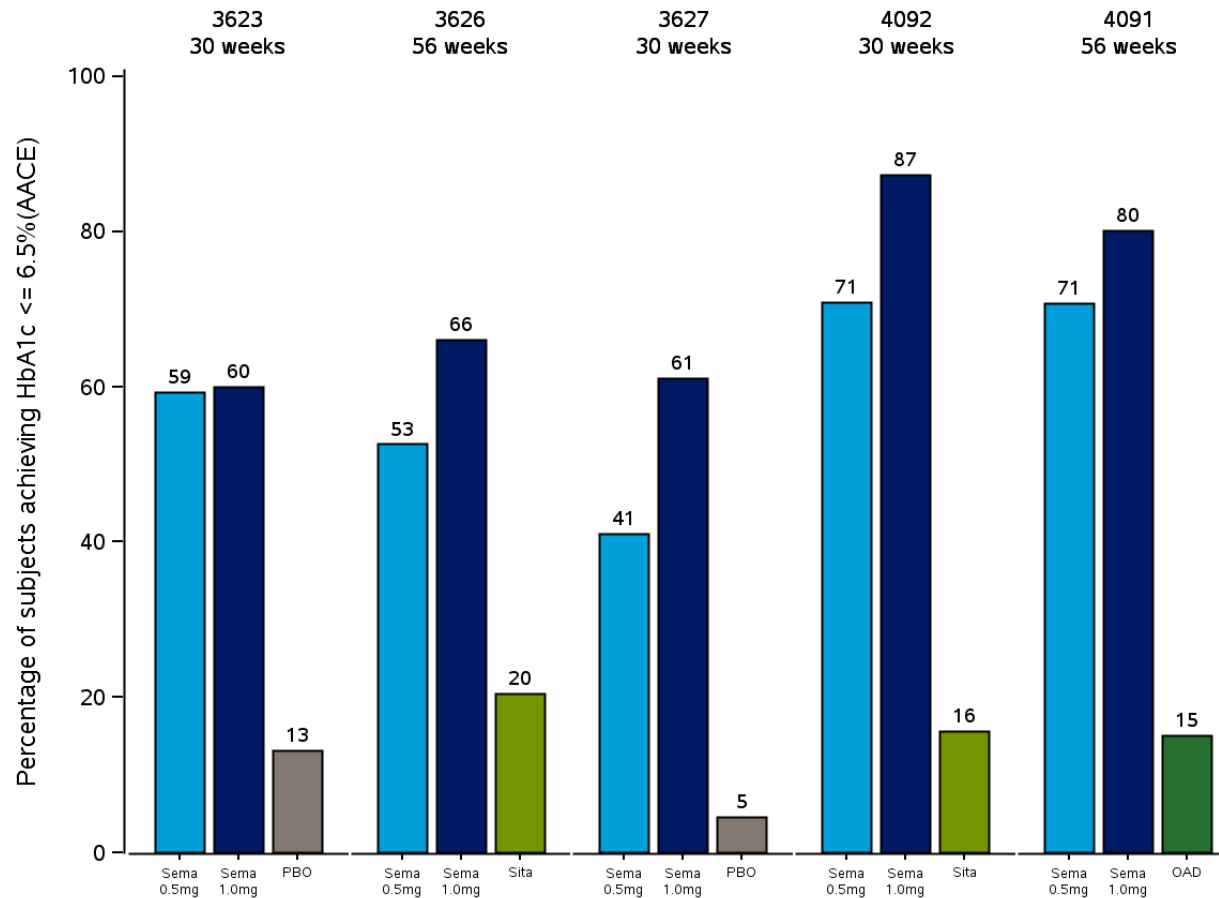
FAS: Full analysis set, R: Number of subjects achieving target, 95% CI: 95% confidence interval, ADA: American Diabetes Association, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, AAACE: American Association of Clinical Endocrinologists, BG: Blood glucose, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The binary endpoint is analysed using a logistic regression model with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline HbA1c value as covariate. For the composite endpoint baseline body weight is also included as covariate. Before analysis, missing data are imputed from the corresponding MMRM for change from baseline; the post-baseline data are analysed using the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline value (HbA1c or body weight) as covariate, all nested within visit. MMRM: Mixed model for repeated measurements

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:42:35 - t_stat_logit_ise.sas/t_stat_hba1c_targets_all.txt

HbA1c - subjects achieving HbA1c treatment targets - statistical analyses - phase 3a trials

| | FAS | R | % | Estimate | Odds ratio 95% CI | p-value |
|---|-----|-----|------|----------|----------------------|---------|
| HbA1c <7.0% without severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia and no weight gain | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 85 | 66.4 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 85 | 65.4 | | | |
| Placebo | 129 | 25 | 19.4 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 12.69 | [6.57 ; 24.52] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 12.45 | [6.46 ; 23.99] | <.0001 |
| 3626 vs Sita (OADs) at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 256 | 62.6 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 304 | 74.3 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 109 | 26.8 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 4.84 | [3.51 ; 6.68] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 9.52 | [6.75 ; 13.43] | <.0001 |
| 3627 vs Placebo (insulin) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 71 | 53.8 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 88 | 67.2 | | | |
| Placebo | 133 | 9 | 6.8 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 17.90 | [8.26 ; 38.78] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 29.93 | [13.65 ; 65.61] | <.0001 |
| 4092 vs Sita (Mono), JP at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 74 | 71.8 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 86 | 84.3 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 19 | 18.4 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 14.78 | [7.15 ; 30.58] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 28.43 | [12.93 ; 62.54] | <.0001 |
| 4091 vs OAD (OAD), JP at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 148 | 61.9 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 178 | 73.9 | | | |
| Additional OAD | 120 | 24 | 20.0 | | | |
| Sema 0.5 mg / Additional OAD | | | | 7.63 | [4.40 ; 13.25] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Additional OAD | | | | 15.79 | [8.84 ; 28.21] | <.0001 |

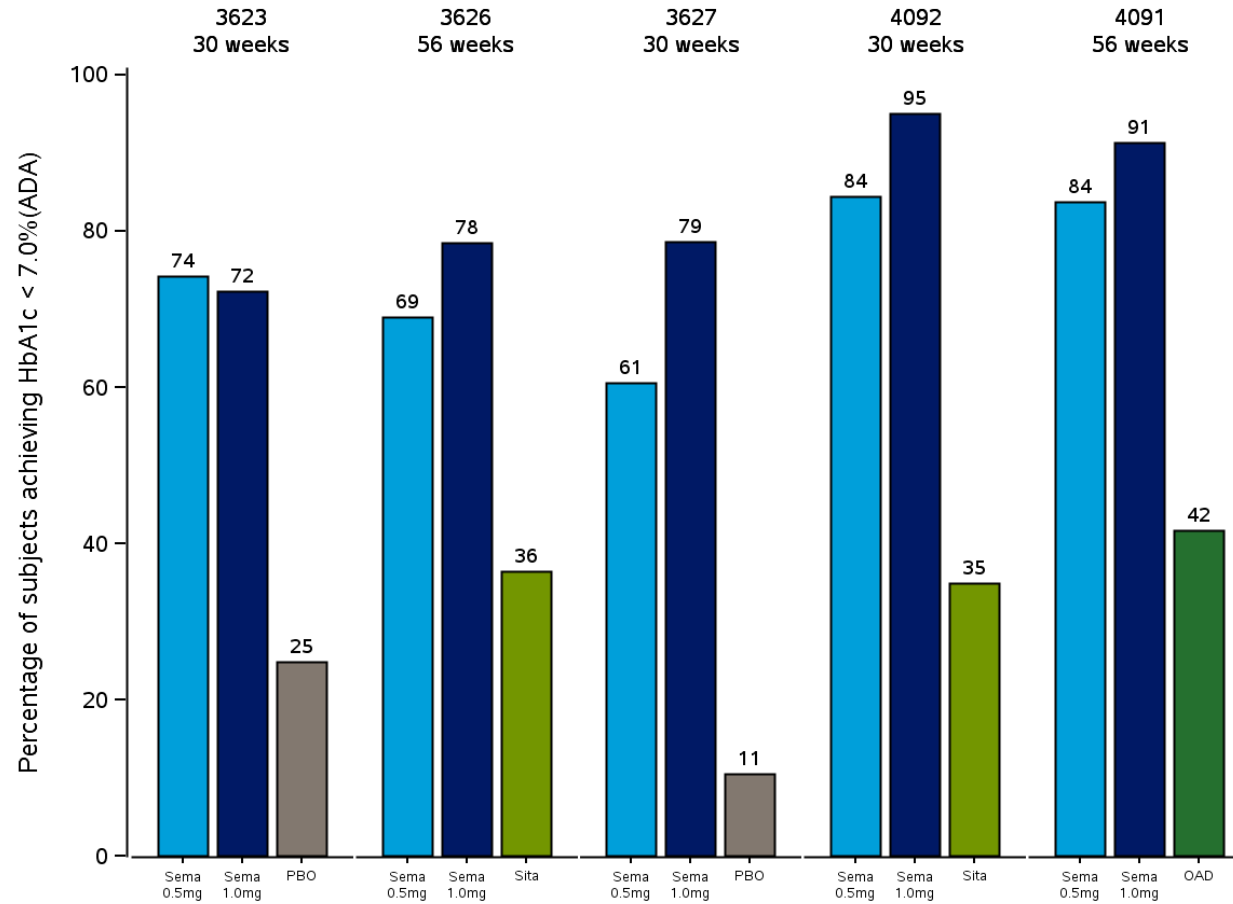
FAS: Full analysis set, R: Number of subjects achieving target, 95% CI: 95% confidence interval, ADA: American Diabetes Association, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, BG: Blood glucose, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The binary endpoint is analysed using a logistic regression model with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline HbA1c value as covariate. For the composite endpoint baseline body weight is also included as covariate. Before analysis, missing data are imputed from the corresponding MMRM for change from baseline; the post-baseline data are analysed using the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline value (HbA1c or body weight) as covariate, all nested within visit. MMRM: Mixed model for repeated measurements



AACE: American Association of Clinical Endocrinologists. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

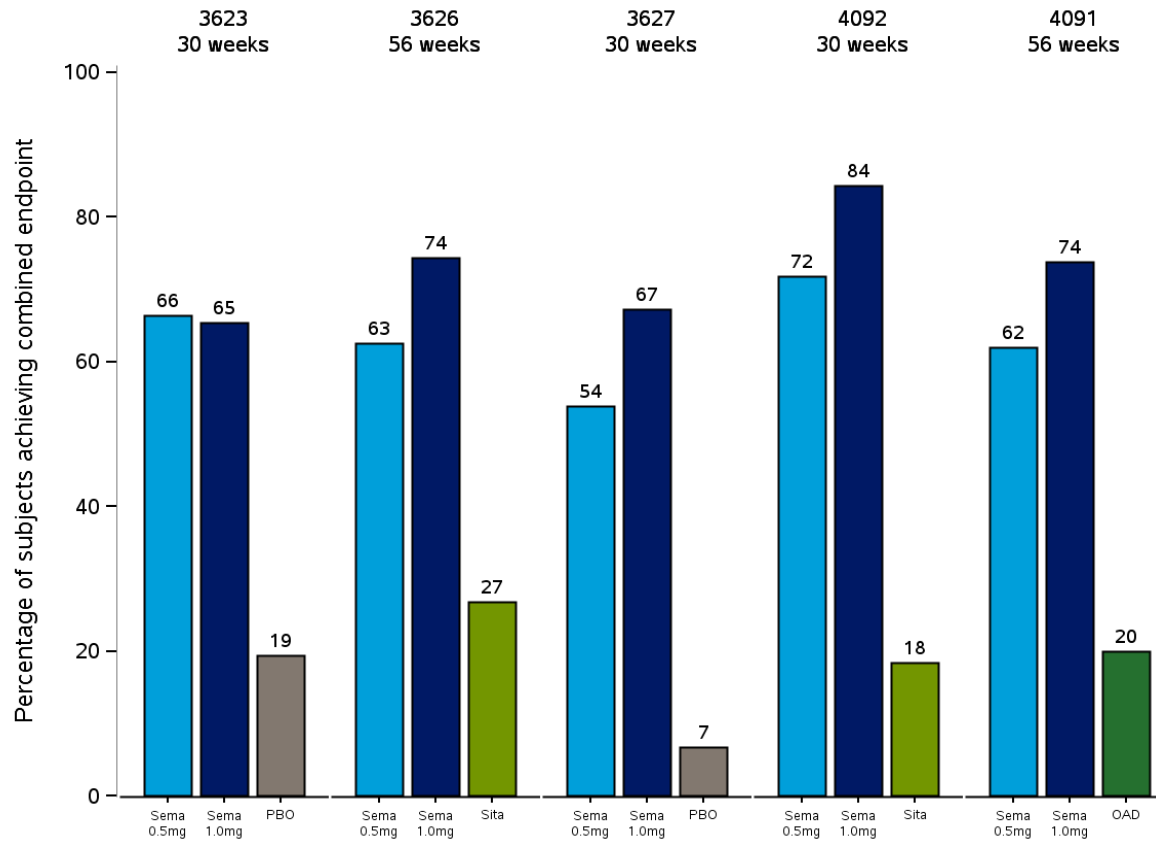
2.7.3.6.2.22 HbA1c 6.5%以下 (AACE の目標値) を達成した被験者の割合一棒グラフ (第 3a 相試験)



ADA: American Diabetes Association. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline HbA_{1c} as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

2.7.3.6.2.23 HbA1c 7.0%未満 (ADA の目標値) を達成した被験者の割合—棒グラフ (第 3a 相試験)



BG: Blood glucose. BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline value (HbA_{1c} or body weight) as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

2.7.3.6.2.24 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現及び体重の増加を認めず HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合一棒グラフ (第 3a 相試験)

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.3.6.付録

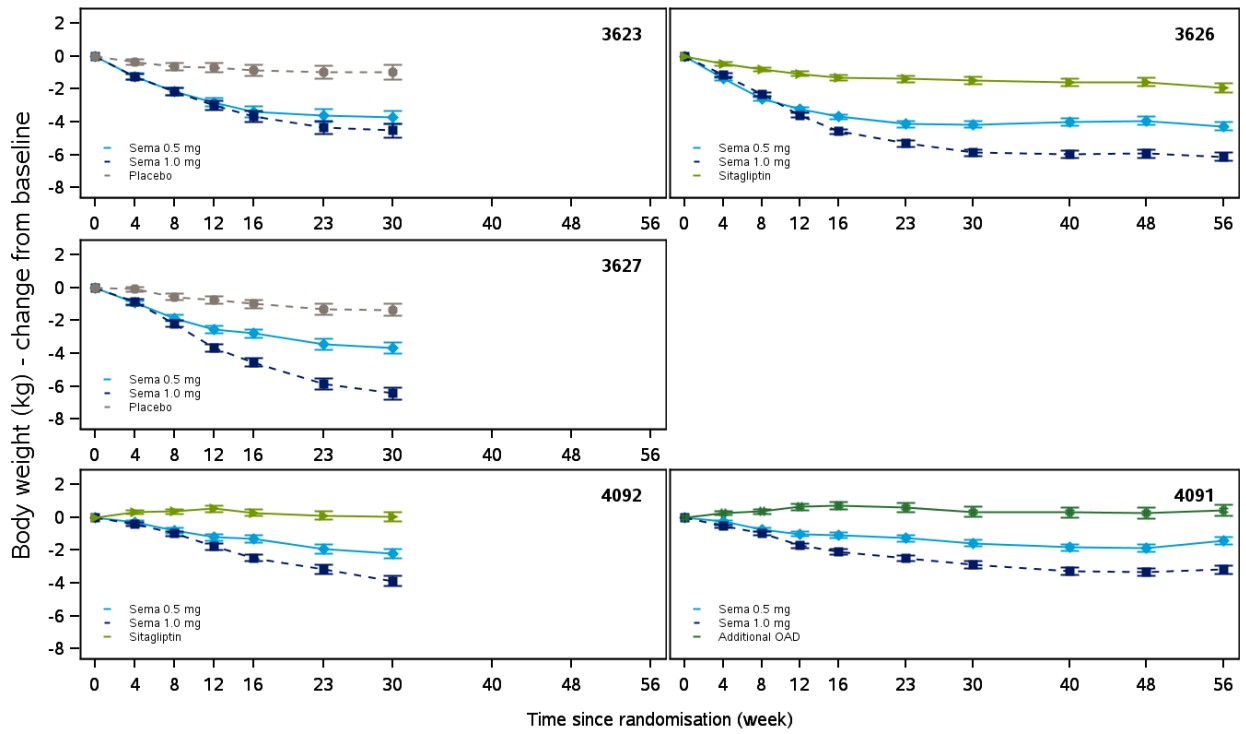
3. 第 3a 相試験全体を通しての体重

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

| | ページ |
|---|-----|
| 2.7.3.6.3.1 体重のベースラインからの変化量 (kg) (推定値) の経時推移—平均値及び標準誤差 (第 3a 相試験) | 3 |
| 2.7.3.6.3.2 体重のベースラインからの変化率 (%) (推定値) の経時推移—平均値及び標準誤差 (第 3a 相試験) | 4 |
| 2.7.3.6.3.3 体重のベースラインからの変化量 (kg) (推定値) —棒グラフ (第 3a 相試験) | 5 |
| 2.7.3.6.3.4 体重のベースラインからの変化率 (%) (推定値) —棒グラフ (第 3a 相試験) | 6 |
| 2.7.3.6.3.5 体重のベースラインからの変化量 (kg) —累積分布関数 (第 3a 相試験) | 7 |
| 2.7.3.6.3.6 体重のベースラインからの変化率 (%) —累積分布関数 (第 3a 相試験) | 8 |
| 2.7.3.6.3.7 体重のベースラインからの変化量 (kg) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (第 3a 相試験) | 9 |
| 2.7.3.6.3.8 体重のベースラインからの変化率 (%) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (第 3a 相試験) | 10 |
| 2.7.3.6.3.9 体重減少を達成した被験者—統計解析 (第 3a 相試験) | 11 |
| 2.7.3.6.3.10 5%以上の体重減少を達成した被験者—棒グラフ (第 3a 相試験) | 13 |
| 2.7.3.6.3.11 10%以上の体重減少を達成した被験者—棒グラフ (第 3a 相試験) | 14 |

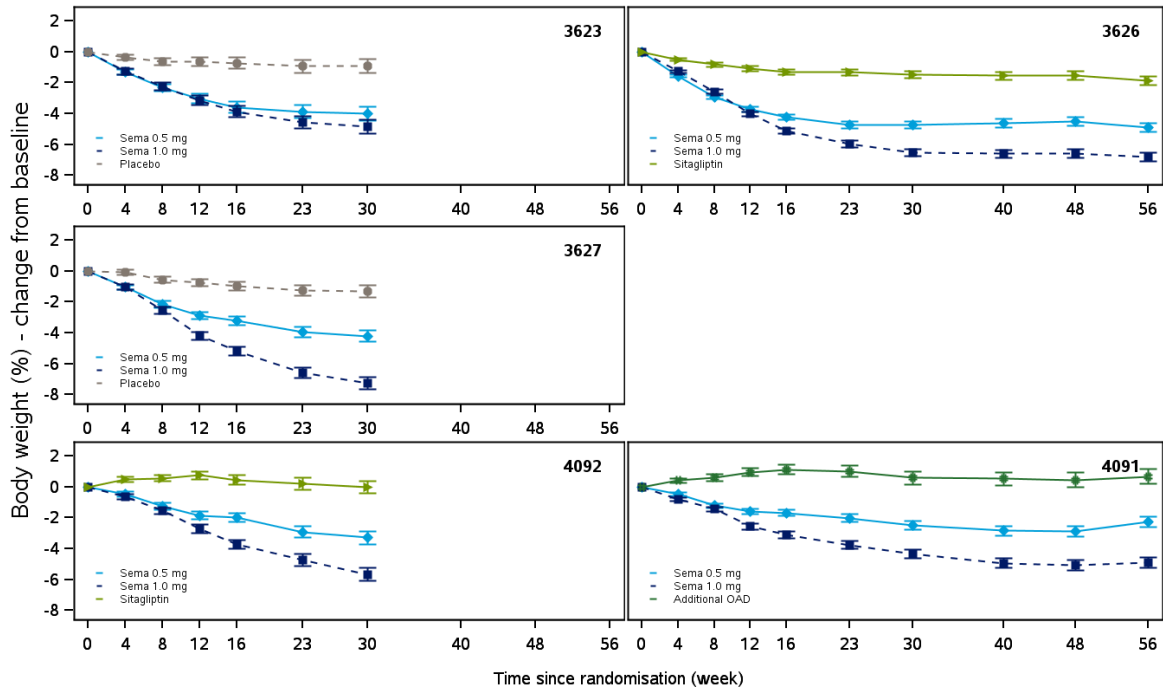
2.7.3.6.3 第 3a 相試験全体を通しての体重



OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

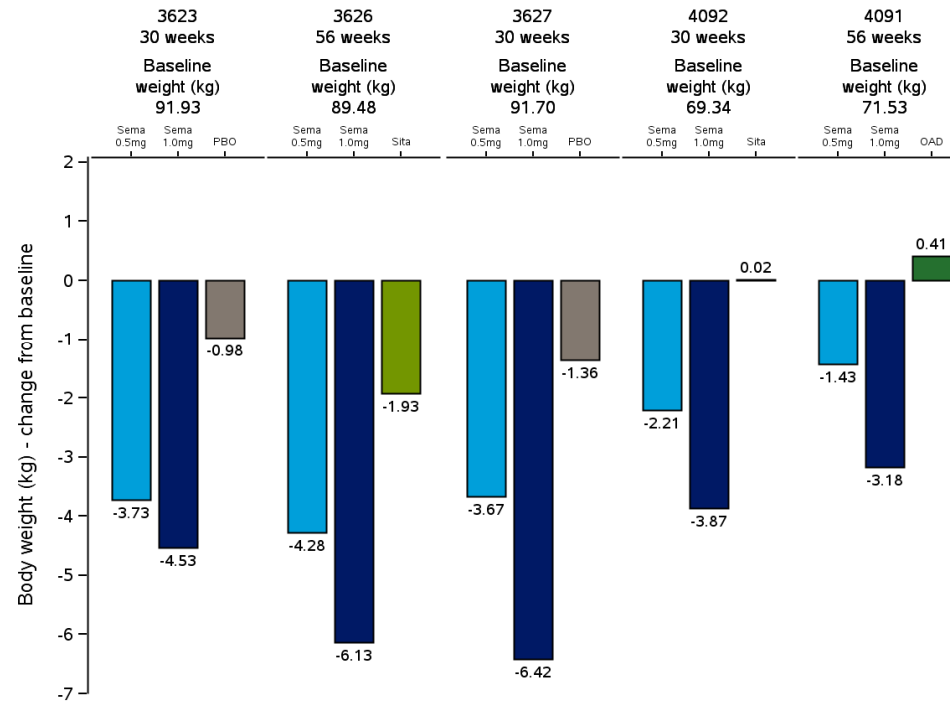
2.7.3.6.3.1 体重のベースラインからの変化量 (kg) (推定値) の経時推移—平均値及び標準誤差 (第 3a 相試験)



OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors, and baseline body weight as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

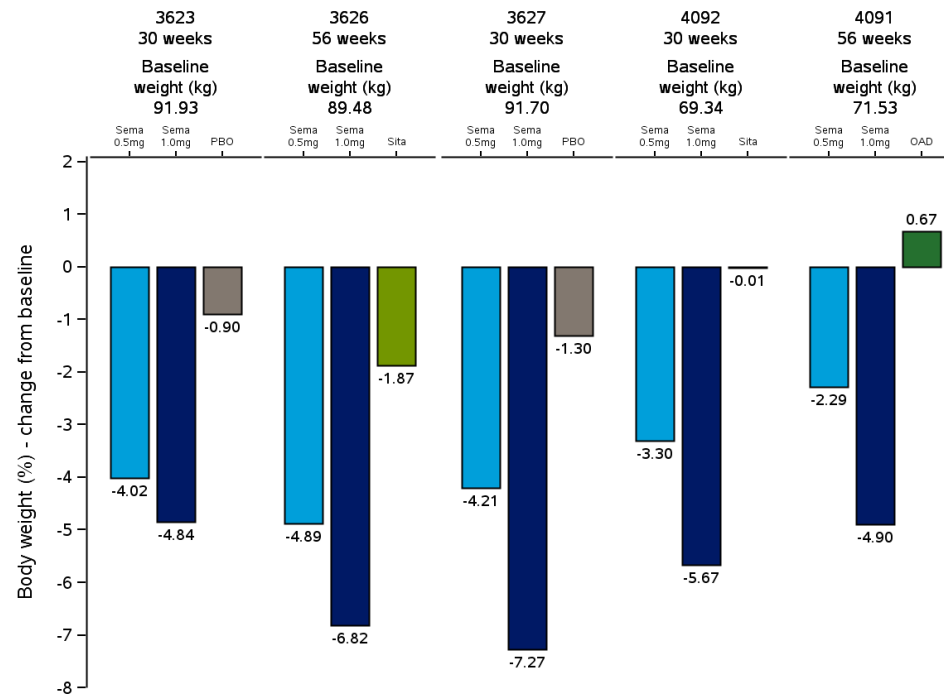
2.7.3.6.3.2 体重のベースラインからの変化率 (%) (推定値) の経時推移—平均値及び標準誤差 (第 3a 相試験)



PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

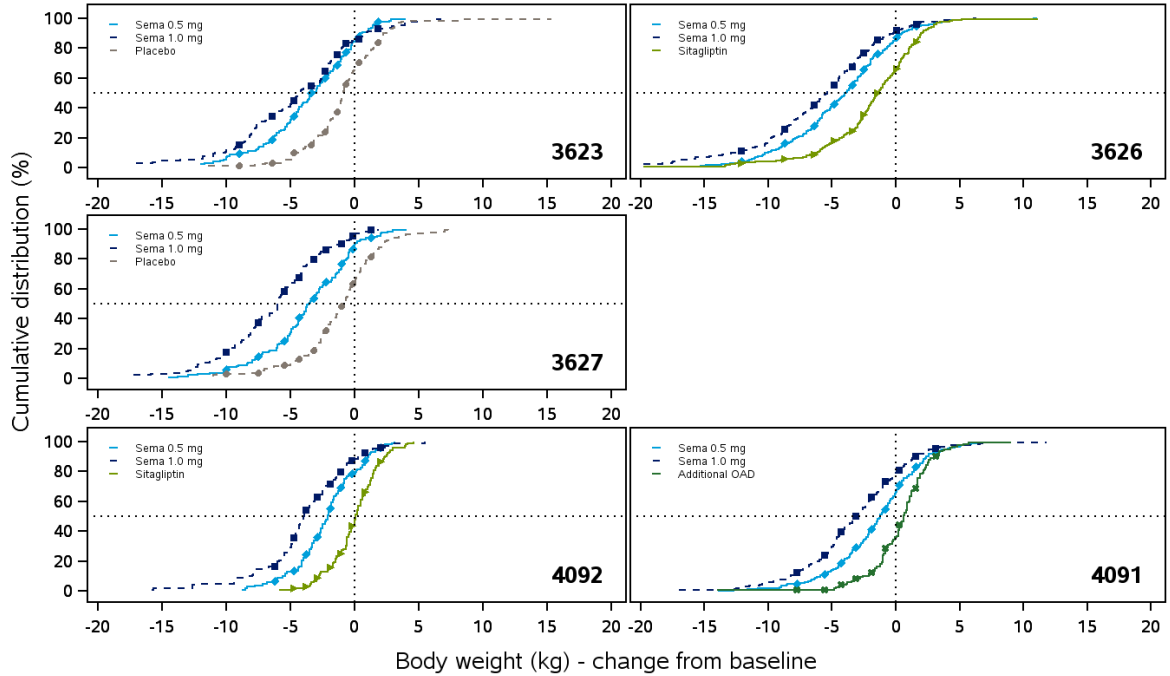
2.7.3.6.3.3 体重のベースラインからの変化量 (kg) (推定値) 一棒グラフ (第 3a 相試験)



PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit and adjusted according to observed baseline distribution.

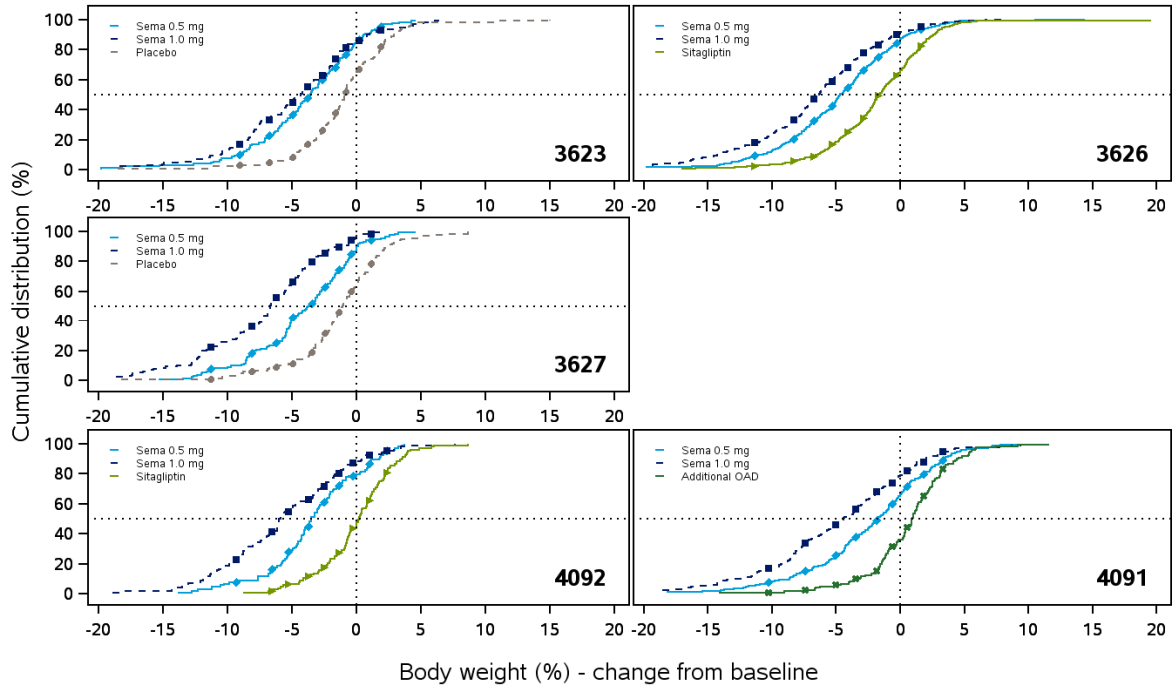
2.7.3.6.3.4 体重のベースラインからの変化率 (%) (推定値) 一棒グラフ (第 3a 相試験)



OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors, and baseline body weight as covariate, all nested within visit. To facilitate comparison of the curves across trials, the main range of the x-axes are shown omitting thin tails.

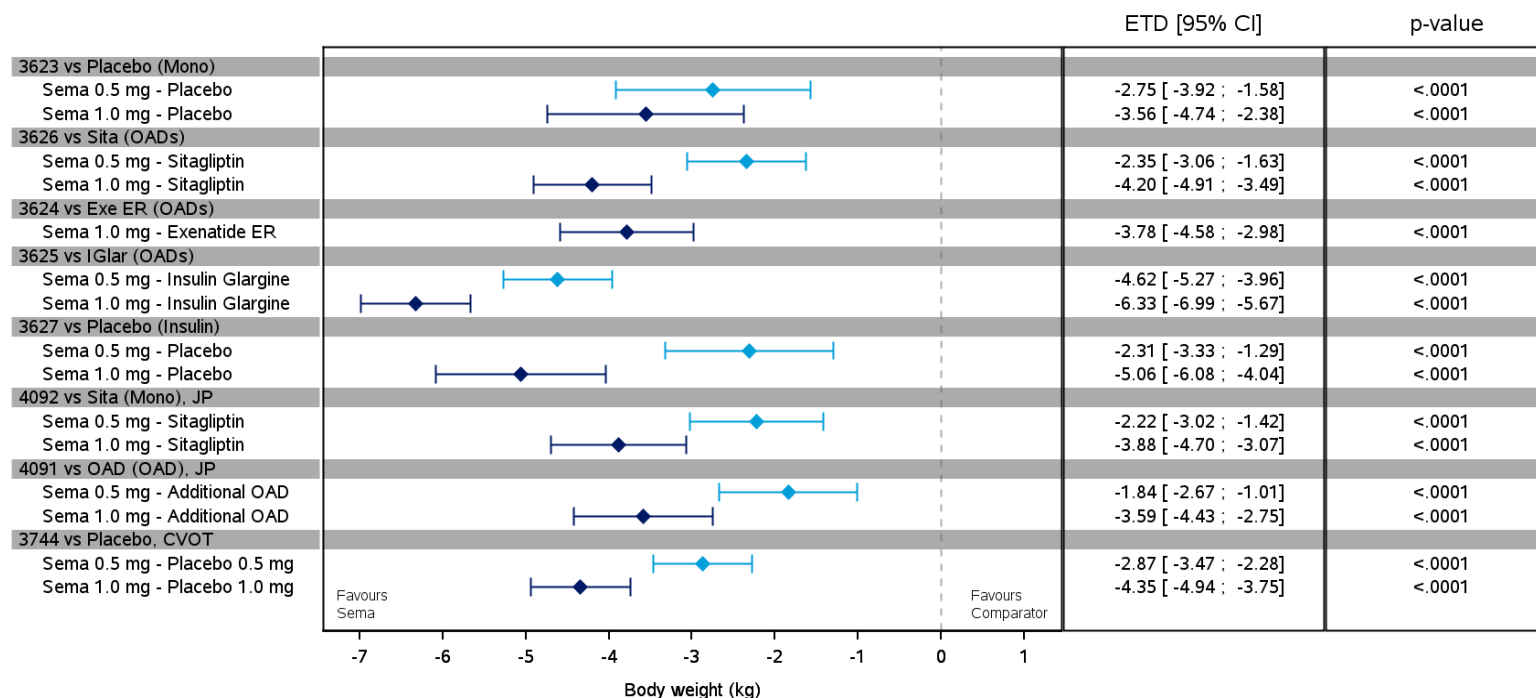
2.7.3.6.3.5 体重のベースラインからの変化量 (kg) - 累積分布関数 (第 3a 相試験)



OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data are presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors, and baseline body weight as covariate, all nested within visit. To facilitate comparison of the curves across trials, the main range of the x-axes are shown omitting thin tails.

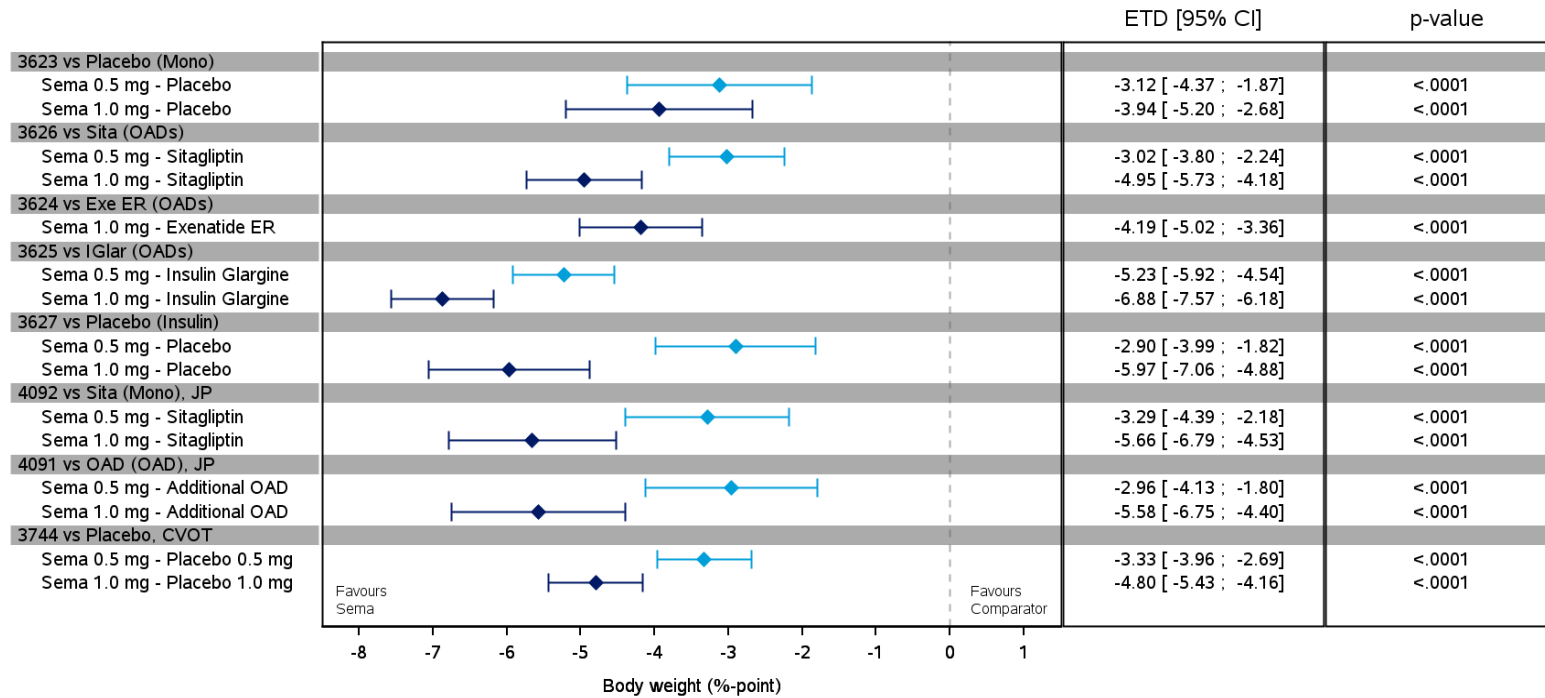
2.7.3.6.3.6 体重のベースラインからの変化率 (%) - 累積分布関数 (第 3a 相試験)



ETD: Estimated treatment difference, 95% CI: 95% confidence interval, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial. On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution.

nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:20:07 - f_forest_acrosstrials.sas/f_forest_all_bwkg.png

2.7.3.6.3.7 体重のベースラインからの変化量 (kg) —統計解析—群差 (推定値) のフォレストプロット (第 3a 相試験)



ETD: Estimated treatment difference, 95% CI: 95% confidence interval, Mono: Monotherapy, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial. On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution.

nn9535/mn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:20:09 - f_forest_acrosstrials.sas/f_forest_all_bwpct.png

2.7.3.6.3.8 体重のベースラインからの変化率 (%) –統計解析–群差 (推定値) のフォレストプロット (第 3a 相試験)

2.7.3.6.3.9 体重減少を達成した被験者—統計解析 (第 3a 相試験)

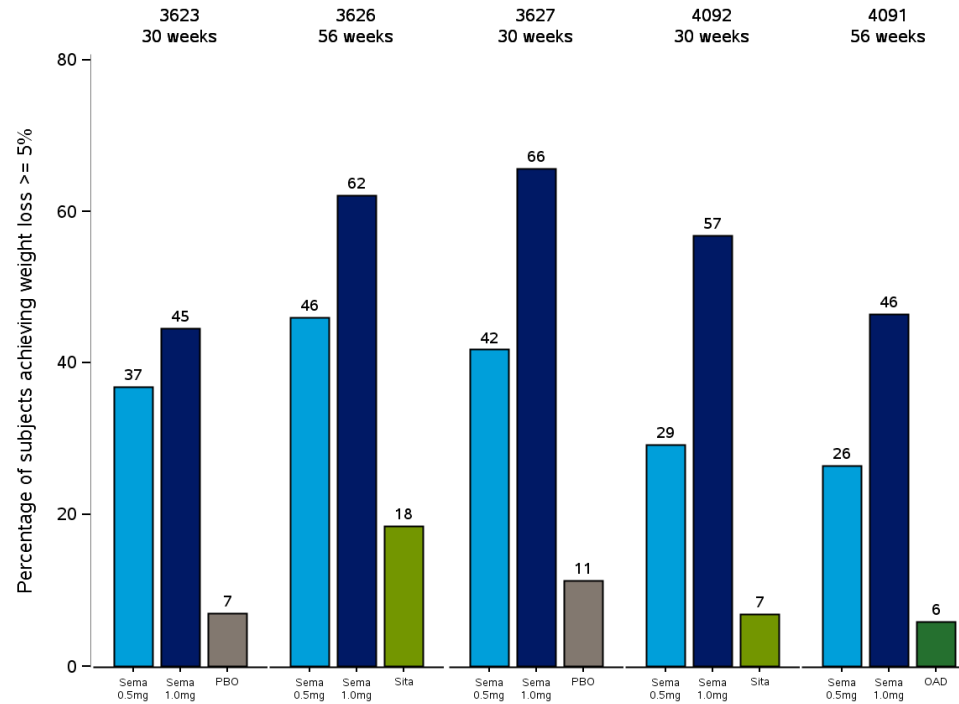
| | FAS | R | % | Estimate | Odds ratio 95% CI | p-value |
|--------------------------------------|-----|----|------|----------|----------------------|---------|
| Body weight loss >= 10% | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 10 | 7.8 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 17 | 13.1 | | | |
| Placebo | 129 | 3 | 2.3 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 3.60 | [1.09 ; 11.95] | 0.0363 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 6.23 | [1.98 ; 19.61] | 0.0018 |
| 3626 vs Sita (OADs) at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 52 | 12.7 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 97 | 23.7 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 14 | 3.4 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 4.09 | [2.26 ; 7.40] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 8.85 | [5.01 ; 15.61] | <.0001 |
| 3627 vs Placebo (insulin) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 12 | 9.1 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 34 | 26.0 | | | |
| Placebo | 133 | 4 | 3.0 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 3.18 | [1.05 ; 9.63] | 0.0405 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 12.80 | [4.51 ; 36.33] | <.0001 |
| 4092 vs Sita (Mono), JP at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 7 | 6.8 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 19 | 18.6 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 0 | 0.0 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | | | 0.0141 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | | | <.0001 |
| 4091 vs OAD (OAD), JP at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 20 | 8.4 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 42 | 17.4 | | | |
| Additional OAD | 120 | 1 | 0.8 | | | |
| Sema 0.5 mg / Additional OAD | | | | 7.41 | [1.42 ; 38.73] | 0.0176 |
| Sema 1.0 mg / Additional OAD | | | | 17.69 | [3.48 ; 89.99] | 0.0005 |

FAS: Full analysis set, R: Number of subjects responding, 95% CI: 95% confidence interval, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The binary endpoint is analysed using a logistic regression model with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and the baseline body weight as covariate. Before analysis, missing data are imputed from the corresponding MMRM for change from baseline; the post-baseline data are analysed using the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit. MMRM: Mixed model for repeated measurements, For trial 4092, Fisher's exact test was used instead of the logistic model, as none in the Sitagliptin group achieved a weight loss of >= 10%

Body weight - subjects achieving weight loss responses - statistical analyses - phase 3a trials

| | FAS | R | % | Estimate | Odds ratio 95% CI | p-value |
|--------------------------------------|-----|-----|------|----------|----------------------|---------|
| Body weight loss >= 5% | | | | | | |
| 3623 vs Placebo (Mono) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 128 | 47 | 36.7 | | | |
| Sema 1.0 mg | 130 | 58 | 44.6 | | | |
| Placebo | 129 | 9 | 7.0 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 7.88 | [3.65 ; 17.04] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 12.01 | [5.53 ; 26.07] | <.0001 |
| 3626 vs Sita (OADs) at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 409 | 188 | 46.0 | | | |
| Sema 1.0 mg | 409 | 254 | 62.1 | | | |
| Sitagliptin | 407 | 75 | 18.4 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 3.76 | [2.72 ; 5.19] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 7.47 | [5.38 ; 10.37] | <.0001 |
| 3627 vs Placebo (insulin) at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 132 | 55 | 41.7 | | | |
| Sema 1.0 mg | 131 | 86 | 65.6 | | | |
| Placebo | 133 | 15 | 11.3 | | | |
| Sema 0.5 mg / Placebo | | | | 5.91 | [3.08 ; 11.31] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Placebo | | | | 16.59 | [8.52 ; 32.30] | <.0001 |
| 4092 vs Sita (Mono), JP at week 30 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 103 | 30 | 29.1 | | | |
| Sema 1.0 mg | 102 | 58 | 56.9 | | | |
| Sitagliptin | 103 | 7 | 6.8 | | | |
| Sema 0.5 mg / Sitagliptin | | | | 5.28 | [2.23 ; 12.53] | 0.0002 |
| Sema 1.0 mg / Sitagliptin | | | | 19.35 | [8.17 ; 45.83] | <.0001 |
| 4091 vs OAD (OAD), JP at week 56 | | | | | | |
| Sema 0.5 mg | 239 | 63 | 26.4 | | | |
| Sema 1.0 mg | 241 | 112 | 46.5 | | | |
| Additional OAD | 120 | 7 | 5.8 | | | |
| Sema 0.5 mg / Additional OAD | | | | 5.61 | [2.51 ; 12.51] | <.0001 |
| Sema 1.0 mg / Additional OAD | | | | 14.83 | [6.69 ; 32.85] | <.0001 |

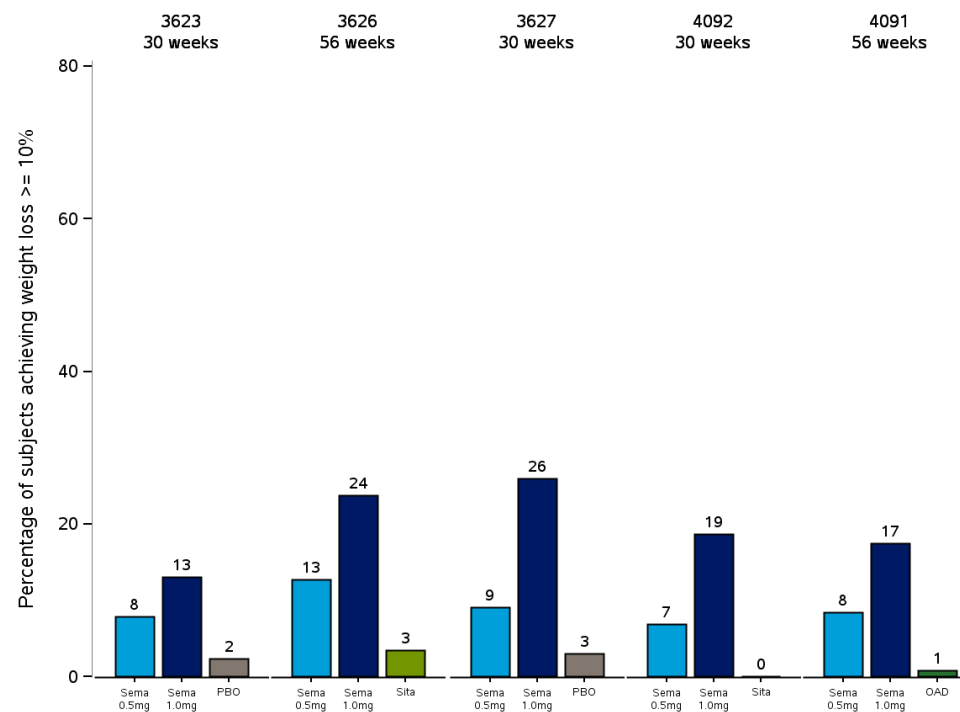
FAS: Full analysis set, R: Number of subjects responding, 95% CI: 95% confidence interval, OAD: Oral anti-diabetic drug, Exenatide ER: Exenatide Extended Release, JP: Japan, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, On-treatment without rescue medication data (key efficacy + Japanese trials) and in-trial data (CVOT) are presented. The binary endpoint is analysed using a logistic regression model with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and the baseline body weight as covariate. Before analysis, missing data are imputed from the corresponding MMRM for change from baseline; the post-baseline data are analysed using the MMRM with treatment, trial-specific stratification, and country (key efficacy trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit. MMRM: Mixed model for repeated measurements, For trial 4092, Fisher's exact test was used instead of the logistic model, as none in the Sitagliptin group achieved a weight loss of >= 10%



PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

2.7.3.6.3.10 5%以上の体重減少を達成した被験者一棒グラフ (第 3a 相試験)



PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.

On-treatment without rescue medication data is presented. Missing data are imputed from the mixed model for repeated measurements for change from baseline with treatment, trial-specific stratification, and country (global trials) as fixed factors and baseline body weight as covariate, all nested within visit, and subsequently dichotomised..

2.7.3.6.3.11 10%以上の体重減少を達成した被験者一棒グラフ（第 3a 相試験）