オゼンピック皮下注 2mg

2.7.3.6 付録
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

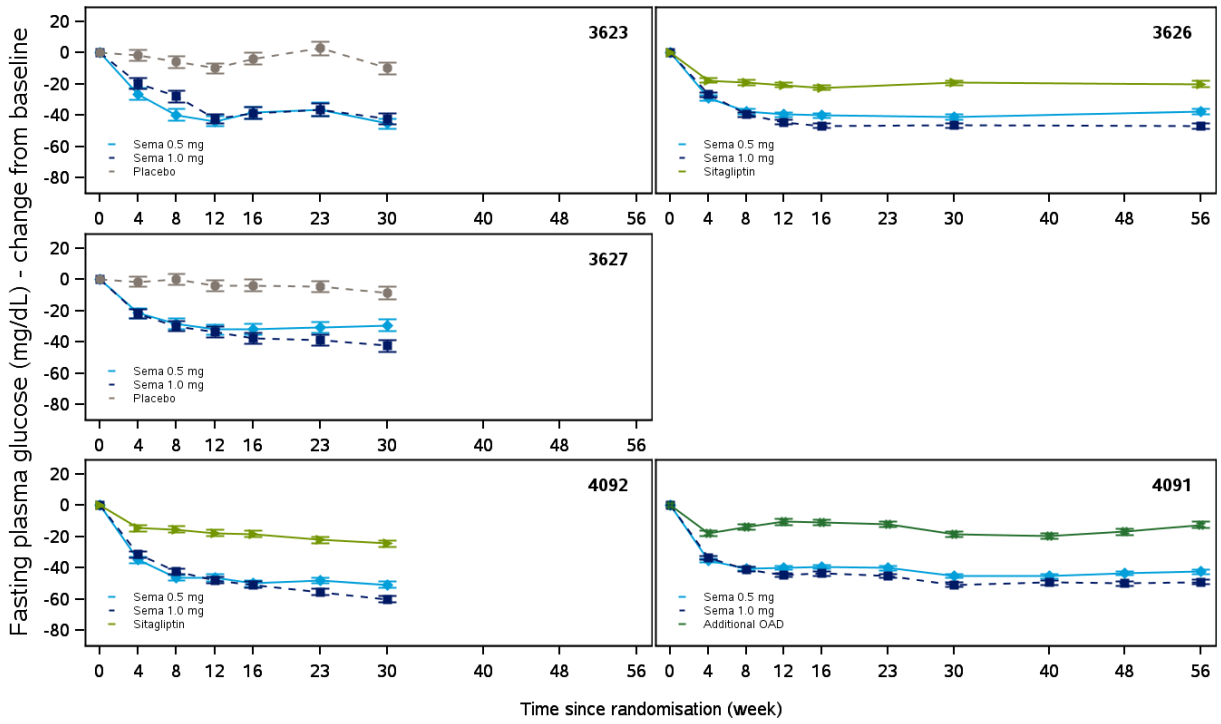
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.3.6.4.1 空腹時血糖値のベースラインからの変化量（mg/dL）（推定値）の経時推移－平均値及び標準誤差（第 3a 相試験） 3
2.7.3.6.4.2 空腹時血糖値のベースラインからの変化量（mmol/L）（推定値）の経時推移－平均値及び標準誤差（第 3a 相試験） 4
2.7.3.6.4.3 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） 5
2.7.3.6.4.4 ベースライン及び投与終了時の血糖自己測定値（mmol/L）の平均プロファイル（第 3a 相試験） 6
2.7.3.6.4.5 BMI のベースラインからの変化量（kg/m^2）（推定値）の経時推移－平均値及び標準誤差（第 3a 相試験） 7
2.7.3.6.4.6 ウエスト周囲径のベースラインからの変化量（cm）（推定値）の経時推移－平均値及び標準誤差（第 3a 相試験） 8
2.7.3.6.4.7 拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（推定値）－棒グラフ（第 3a 相試験） 9
2.7.3.6.4.8 収縮期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（推定値）－棒グラフ（第 3a 相試験） 10
2.7.3.6.4.9 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（第 3a 相試験） 11
2.7.3.6.4.10 糖尿病治療満足度質問票－高血糖の自覚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） 12
2.7.3.6.4.11 糖尿病治療満足度質問票－低血糖の自覚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） 13
2.7.3.6.4.12 SF-36 サマリースコア（精神的側面）のベースラインからの変化量－棒グラフ（第 3a 相試験） 14
2.7.3.6.4.13 SF-36 サマリースコア（身体的側面）のベースラインからの変化量－棒グラフ（第 3a 相試験） 15

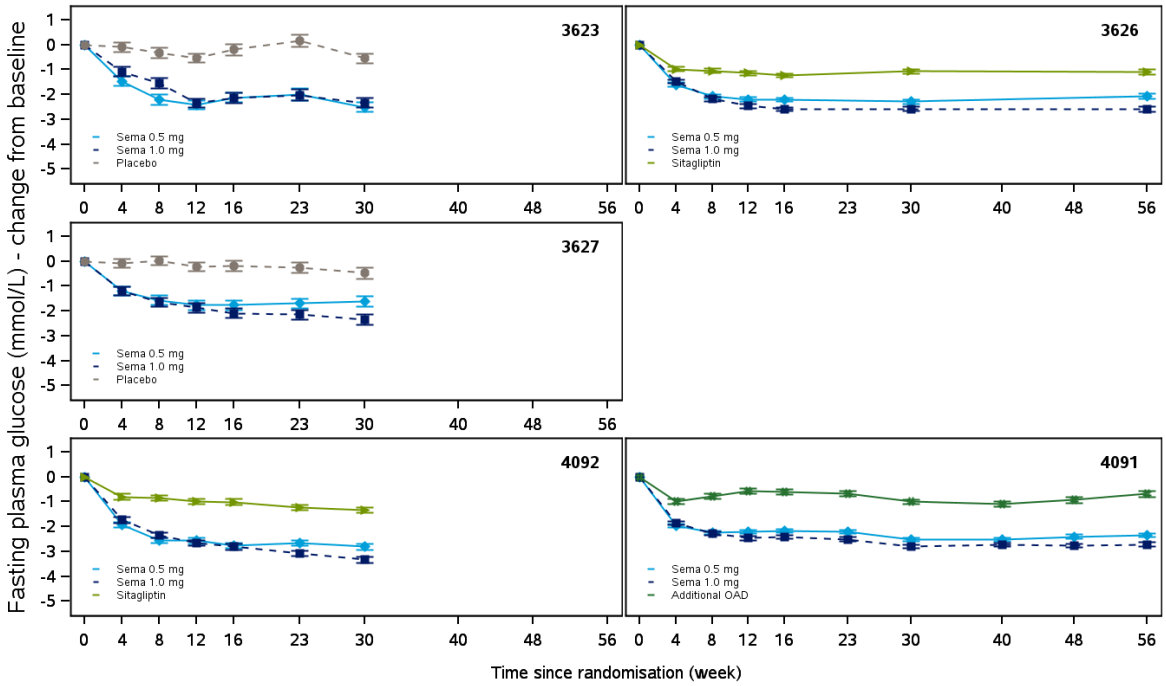
2.7.3.6.4　　第 3a 相試験全体を通しての補足的セカンダリーエンドポイント



OAD: Oral anti-diabetic drug.

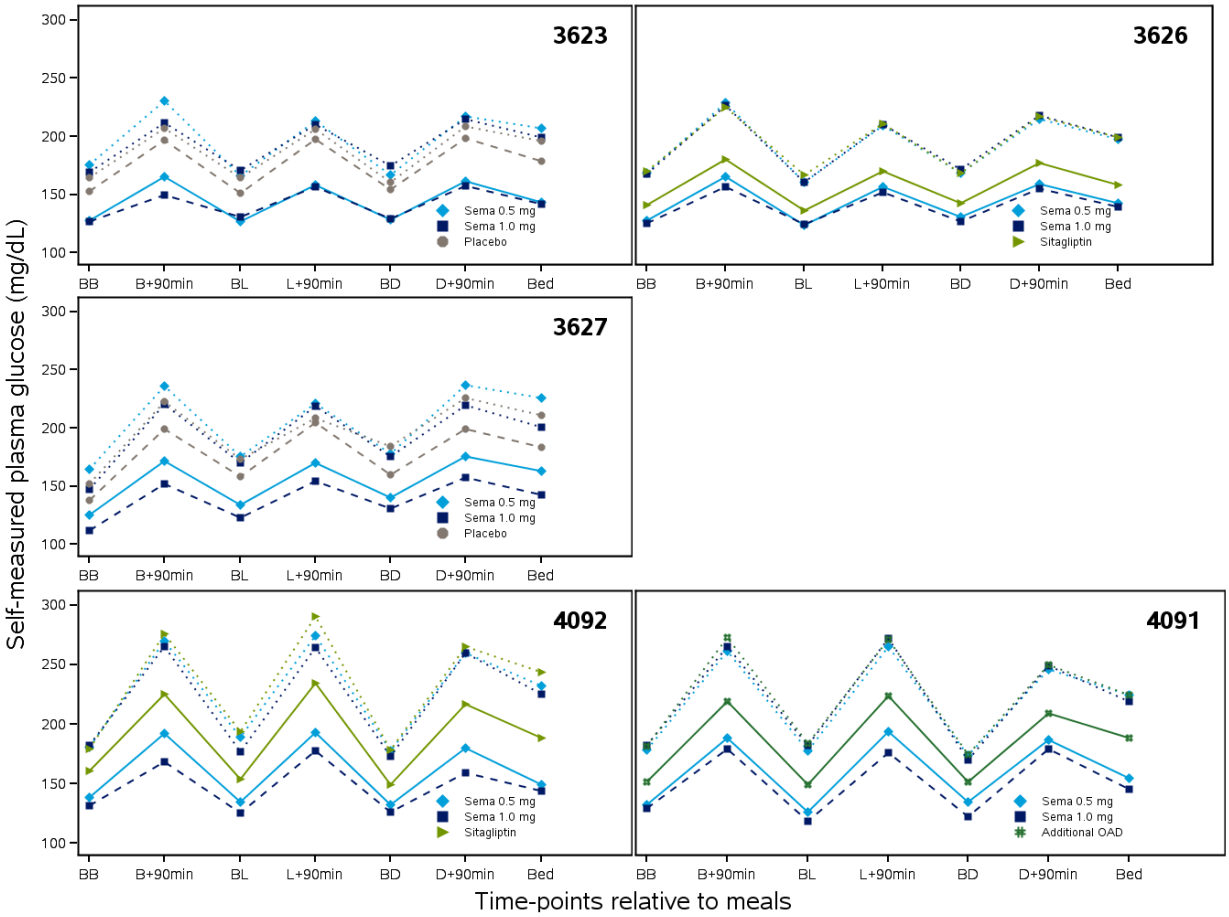
On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates (+/- error bar) are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline fasting plasma glucose as covariate, all nested within visit and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

2.7.3.6.4.1　空腹時血糖値のベースラインからの変化量（mg/dL）（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 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.

2.7.3.6.4.2　空腹時血糖値のベースラインからの変化量（mmol/L）（推定値）の経時推移ー平均値及び標準誤差（第 3a 相試験）

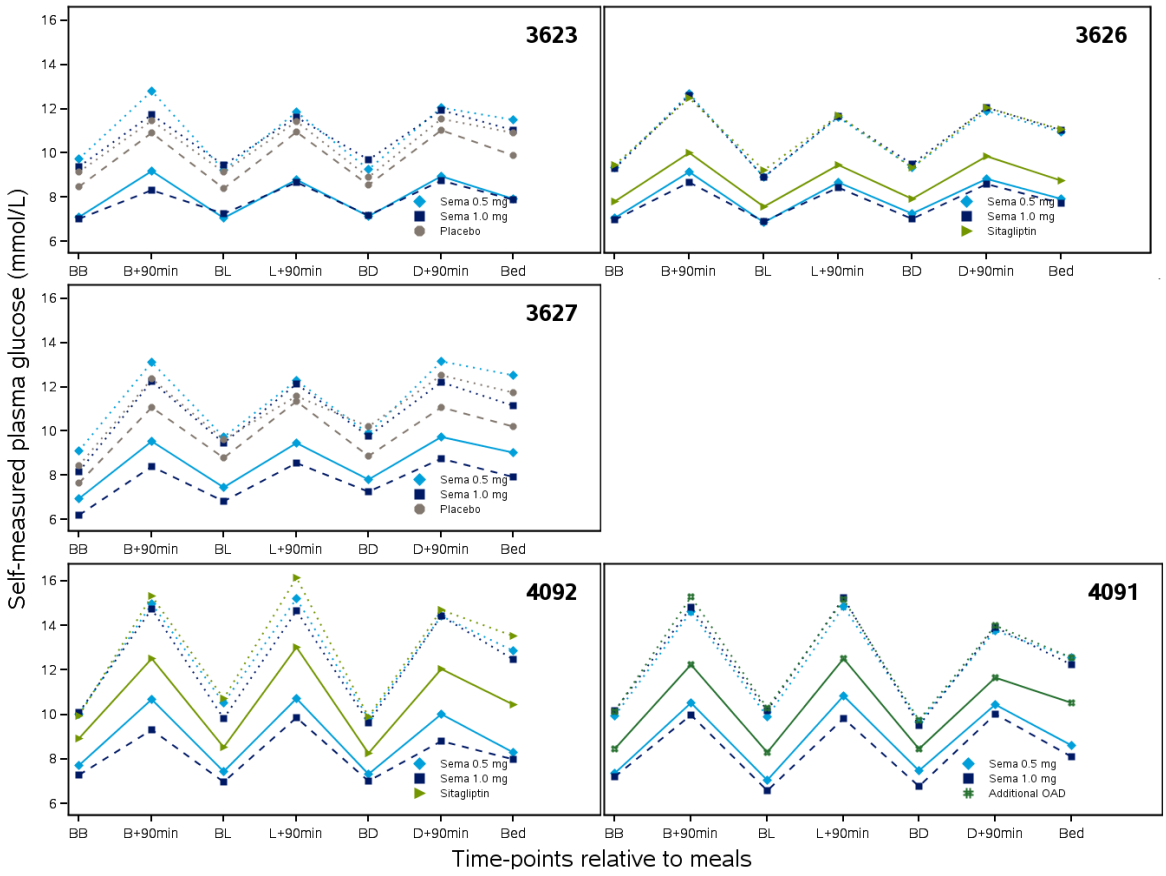


Dotted lines indicate baseline values.

OAD: Oral anti-diabetic drug, 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.

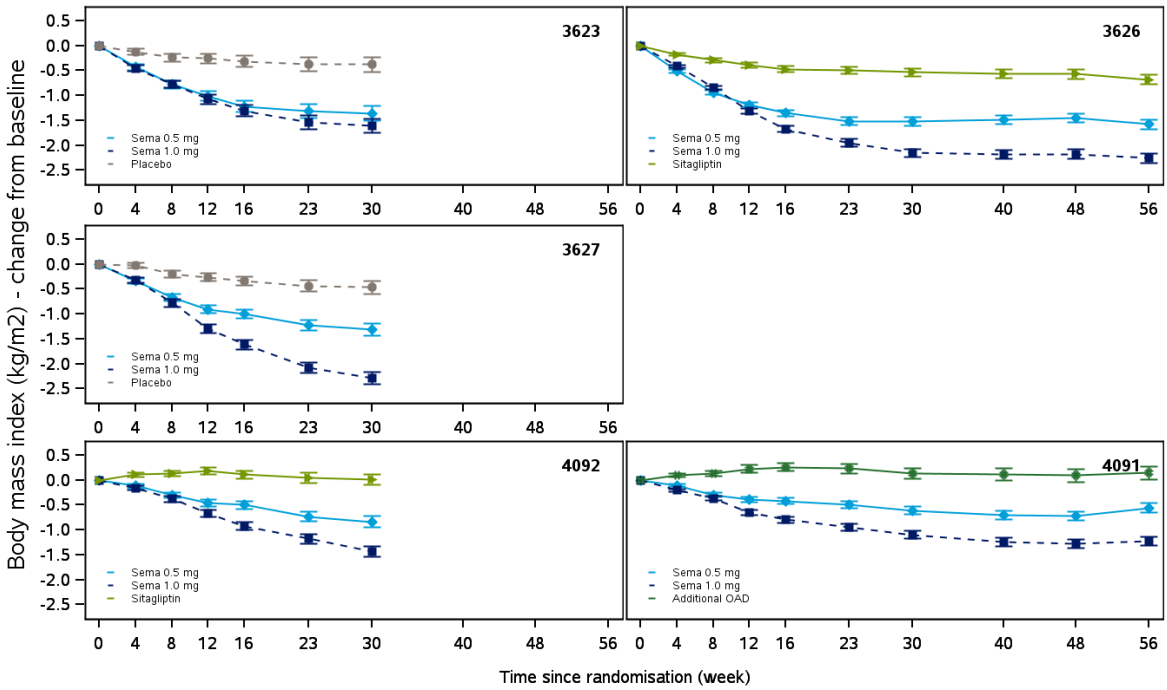
On-treatment without rescue medication data is presented.

2.7.3.6.4.3　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）



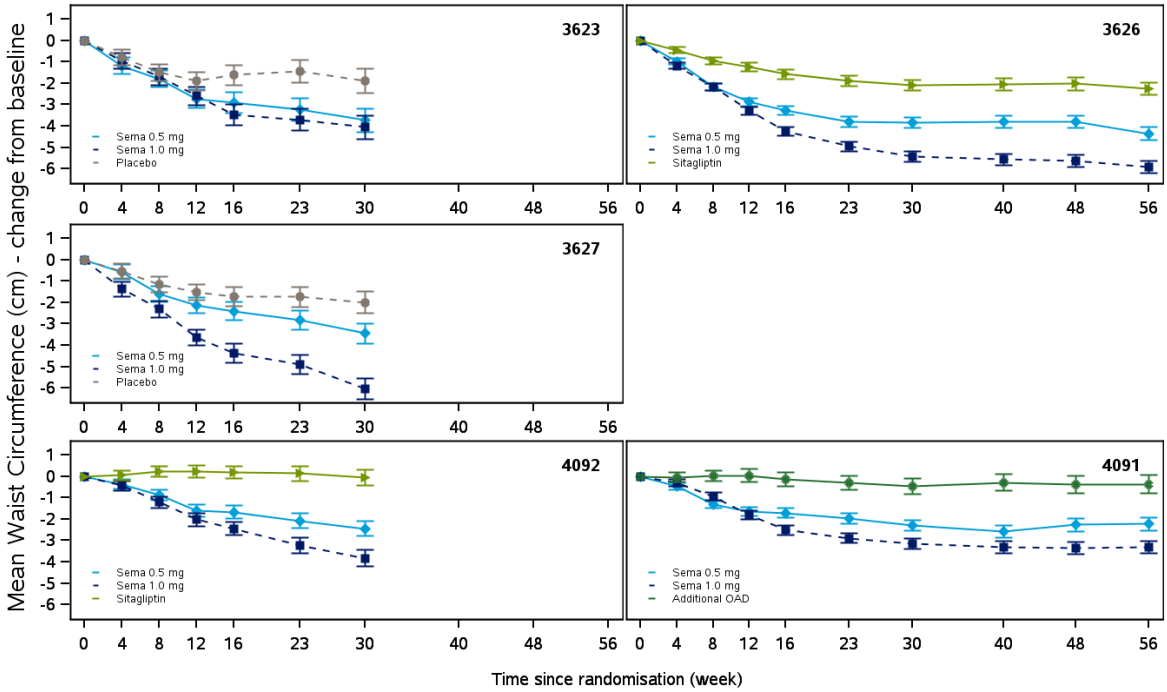
Dotted lines indicate baseline values.
OAD: Oral anti-diabetic drug, BB: Before breakfast, B+90min: 90 minutes after breakfast, BL: Before lunch, L+90min: 90 minutes after lunch, BD: Before dinner, D+90min: 90 minutes after dinner, Bed: Bedtime.
On-treatment without rescue medication data is presented.

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



BMI: Body mass index, 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 BMI as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

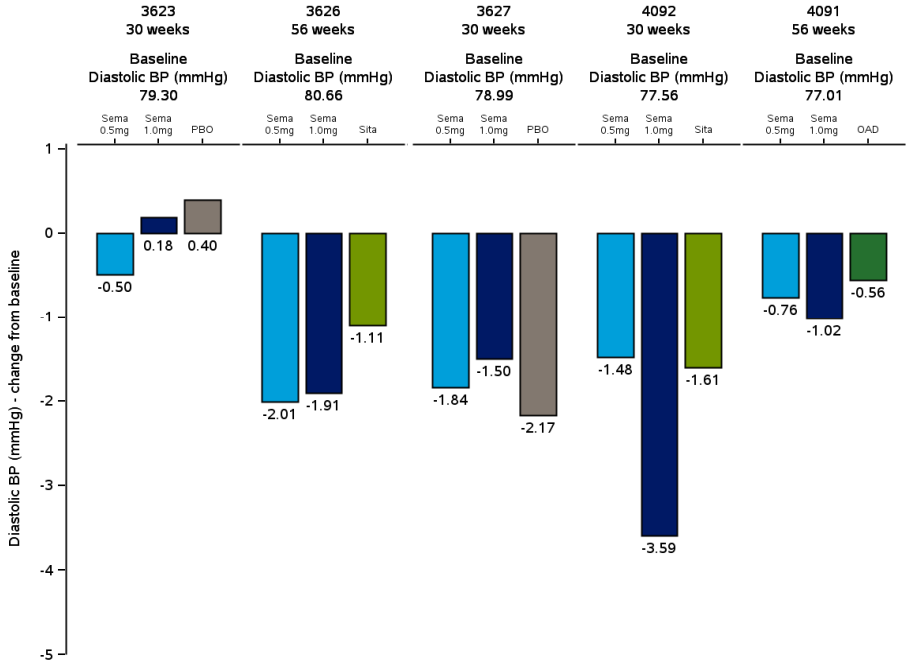
2.7.3.6.4.5　BMI のベースラインからの変化量（kg/m^2）（推定値）の経時推移－平均値及び標準誤差（第 3a 相試験）



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 waist circumference as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution. Error bars are +/- 1*SEM.

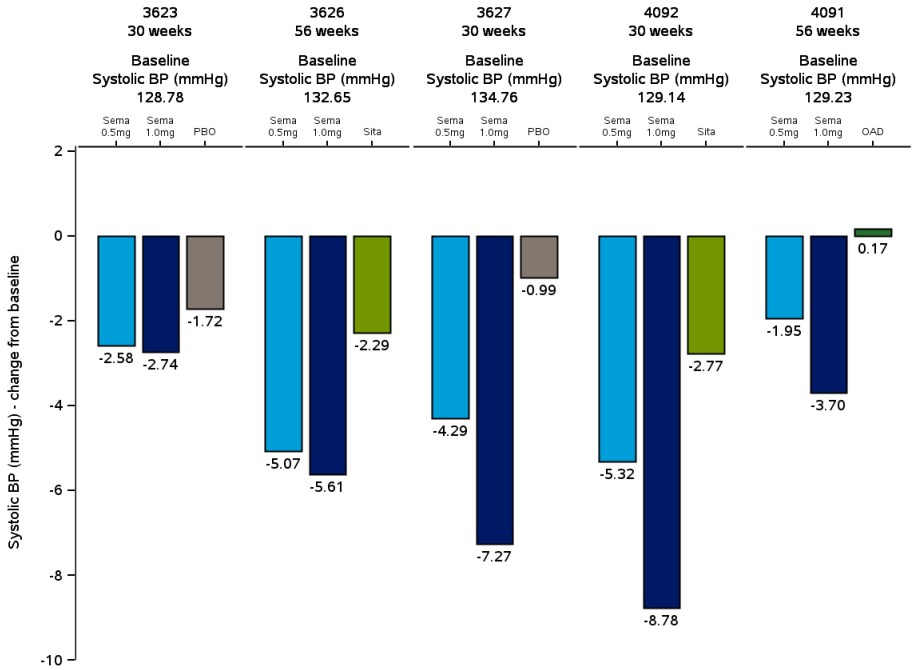
2.7.3.6.4.6　ウエスト周囲径のベースラインからの変化量（cm）（推定値）の経時推移－平均値及び標準誤差（第 3a 相試験）



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

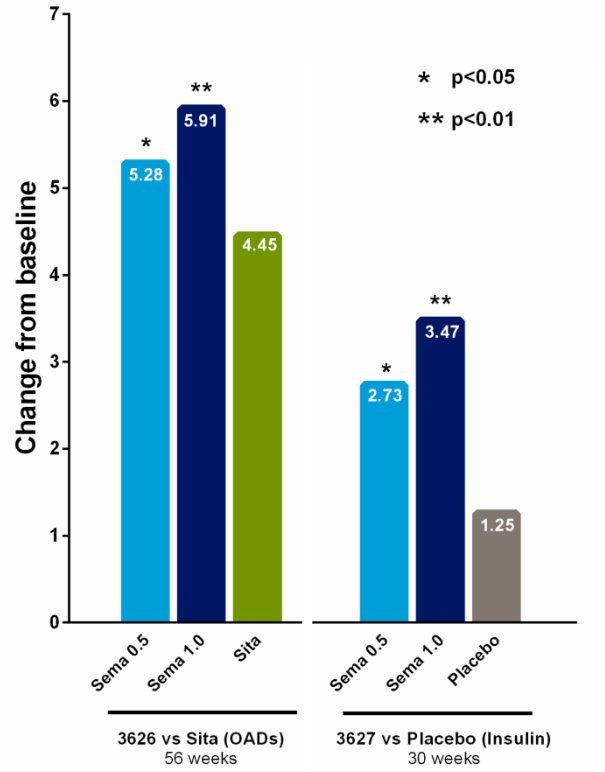
On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline value (systolic or diastolic BP) as covariate, all nested within visit and adjusted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

2.7.3.6.4.7　拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（推定値）ー棒グラフ（第 3a 相試験）



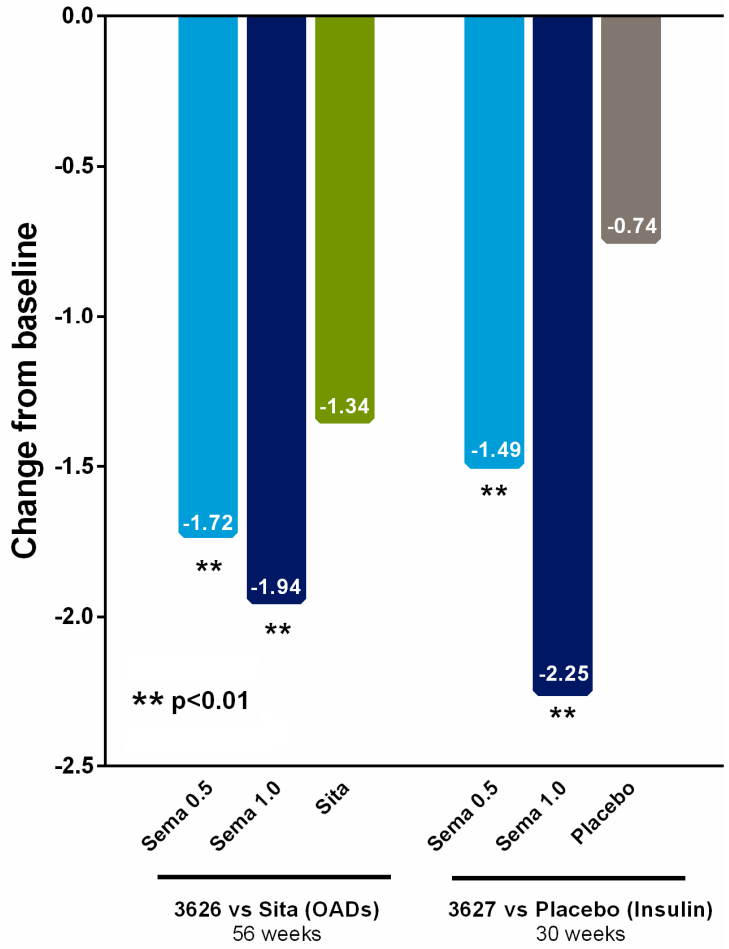
BP: Blood pressure. PBO: placebo. Sita: Sitagliptin. OAD: Oral anti-diabetic drug.
On-treatment without rescue medication data is presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment, trial-specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline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

2.7.3.6.4.8　収縮期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（推定値）ー棒グラフ（第 3a 相試験）



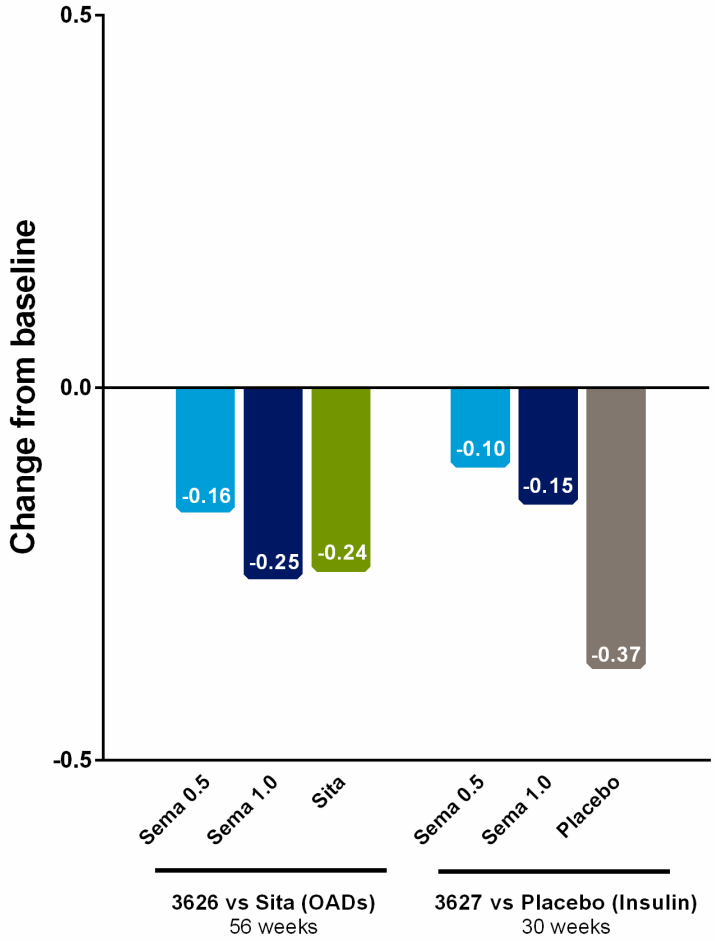
Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. Estimated change from baseline data is shown. Estimates are from the analysis of covariance model with treatment, trial-specific stratification, and country as fixed factors and baseline value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

2.7.3.6.4.9　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（第 3a 相試験）



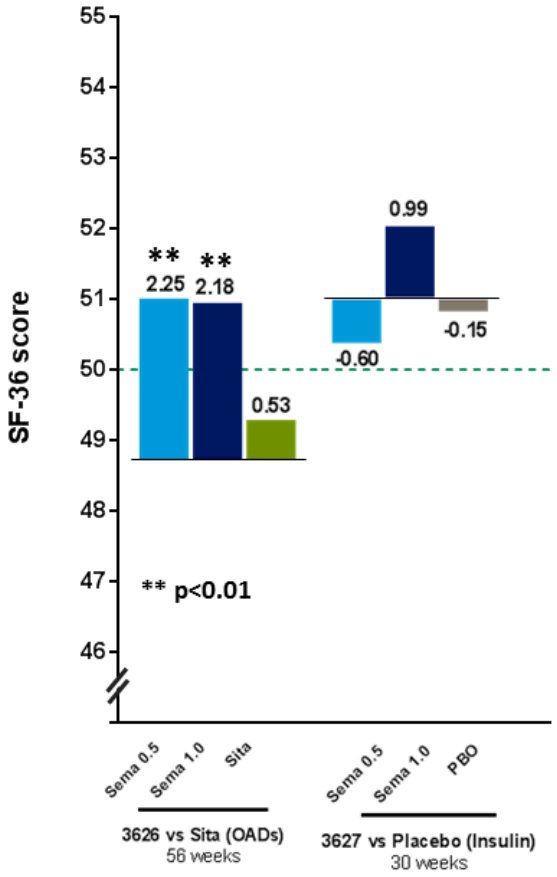
Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. Estimated change from baseline data are shown. Estimates are from the analysis of covariance model with treatment, trial-specific stratification, and country as fixed factors and baseline value as covariate and adjusted according to observed baseline distribution.
Question: “How often have you felt that your blood sugars have been unacceptably high recently?”

2.7.3.6.4.10 糖尿病治療満足度質問票－高血糖の自覚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）



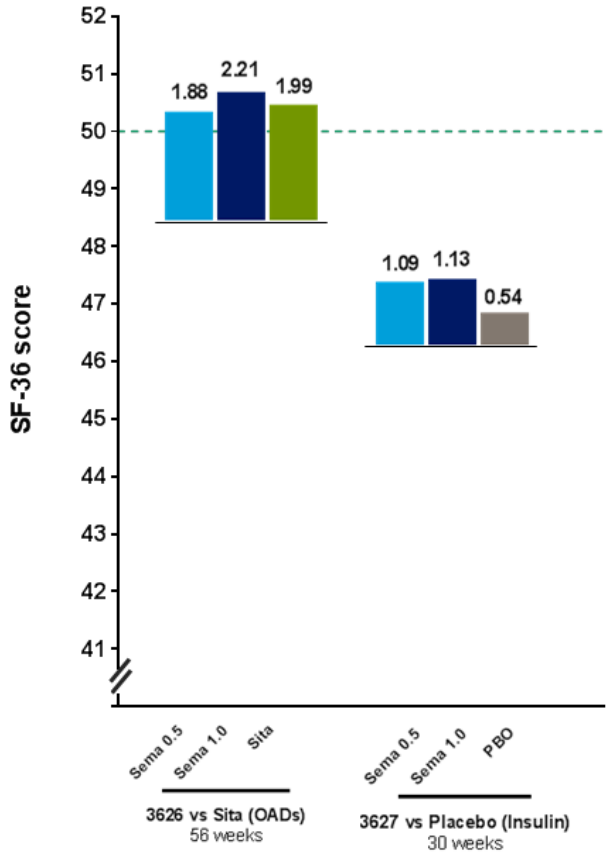
Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. Estimated change from baseline data are shown. Estimates are from the analysis of covariance model with treatment, trial-specific stratification, and country as fixed factors and baseline value as covariate and adjusted according to observed baseline distribution.
Question: “How often have you felt that your blood sugars have been unacceptably low recently?”

2.7.3.6.4.11 糖尿病治療満足度質問票－低血糖の自覚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）



Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, PBO: Placebo, On-treatment without rescue medication data are presented. Change from baseline data from each trial's SF-36 baseline value are shown. The green dotted line depicts the SF-36 norm for the general population. The minimal important difference reflecting a clinically relevant change from baseline is 3 for the mental component summary score. 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.

2.7.3.6.4.12 SF-36 サマリースコア（精神的側面）のベースラインからの変化量－棒グラフ（第 3a 相試験）



Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, PBO: Placebo, On-treatment without rescue medication data are presented. Change from baseline data from each trial's SF-36 baseline value are shown. The green dotted line depicts the SF-36 norm for the general population. The minimal important difference reflecting a clinically relevant change from baseline is 2 for the physical component summary score. 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.

2.7.3.6.4.13　SF-36 サマリースコア（身体的側面）のベースラインからの変化量－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

5. 第 3a 相試験全体を通しての HbA1c のサブグループ評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.3.6.5.1 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法） 7
2.7.3.6.5.2 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用） 11
2.7.3.6.5.3 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用） 15
2.7.3.6.5.4 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法） 19
2.7.3.6.5.5 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用） 23
2.7.3.6.5.6 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法） 27
2.7.3.6.5.7 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用） 33
2.7.3.6.5.8 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用） 39
2.7.3.6.5.9 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法） 45
2.7.3.6.5.10 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用） 51
2.7.3.6.5.11 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法） 57
2.7.3.6.5.12 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用） 64
2.7.3.6.5.13 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用） 71
2.7.3.6.5.14 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法） 78
2.7.3.6.5.15 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用） 85
2.7.3.6.5.16 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法） 92
2.7.3.6.5.17 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用） 99
2.7.3.6.5.18 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用） 106
2.7.3.6.5.19 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法） 113

2.7.3.6.5.20 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....120
2.7.3.6.5.21 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....127
2.7.3.6.5.22 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....131
2.7.3.6.5.23 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....135
2.7.3.6.5.24 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....141
2.7.3.6.5.25 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....145
2.7.3.6.5.26 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....149
2.7.3.6.5.27 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....155
2.7.3.6.5.28 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....162
2.7.3.6.5.29 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....168
2.7.3.6.5.30 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....172
2.7.3.6.5.31 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....178
2.7.3.6.5.32 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....181
2.7.3.6.5.33 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....184
2.7.3.6.5.34 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....187
2.7.3.6.5.35 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....190
2.7.3.6.5.36 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....193
2.7.3.6.5.37 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....197
2.7.3.6.5.38 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....201
2.7.3.6.5.39 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....205
2.7.3.6.5.40 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....209

2.7.3.6.5.41 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....213
2.7.3.6.5.42 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....218
2.7.3.6.5.43 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....223
2.7.3.6.5.44 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....227
2.7.3.6.5.45 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....231
2.7.3.6.5.46 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....236
2.7.3.6.5.47 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....241
2.7.3.6.5.48 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....246
2.7.3.6.5.49 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....250
2.7.3.6.5.50 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....254
2.7.3.6.5.51 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....259
2.7.3.6.5.52 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....262
2.7.3.6.5.53 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....265
2.7.3.6.5.54 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....268
2.7.3.6.5.55 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....271
2.7.3.6.5.56 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）.....274
2.7.3.6.5.57 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）.....278
2.7.3.6.5.58 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）.....282
2.7.3.6.5.59 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）.....286
2.7.3.6.5.60 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）.....290

2.7.3.6.5.61 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）.....294
2.7.3.6.5.62 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（国内試験）.....295
2.7.3.6.5.63 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）.....296
2.7.3.6.5.64 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）（国内試験）.....297
2.7.3.6.5.65 年齢（歳）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）.....298
2.7.3.6.5.66 年齢（歳）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（国内試験）.....299
2.7.3.6.5.67 年齢（歳）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）.....300
2.7.3.6.5.68 年齢（歳）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）（国内試験）.....301
2.7.3.6.5.69 ベースラインの体重（kg）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）.....302
2.7.3.6.5.70 ベースラインの体重（kg）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（国内試験）.....303
2.7.3.6.5.71 ベースラインの体重（kg）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）.....304
2.7.3.6.5.72 ベースラインの体重（kg）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）（国内試験）.....305
2.7.3.6.5.73 ベースラインの BMI（kg/m^2）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）.....306
2.7.3.6.5.74 ベースラインの BMI（kg/m^2）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（国内試験）.....307
2.7.3.6.5.75 ベースラインの BMI（kg/m^2）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）.....308
2.7.3.6.5.76 ベースラインの BMI（kg/m^2）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）（国内試験）.....309
2.7.3.6.5.77 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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）.....310
2.7.3.6.5.78 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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（国内試験）.....311
2.7.3.6.5.79 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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）.....312
2.7.3.6.5.80 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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）（国内試験）.....313

2.7.3.6.5.81 ベースラインの腎機能ごとの 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） 314
2.7.3.6.5.82 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c（%） – サブグループ解析 – 群差（推定値）のフォレストプロット（国内試験及び CVOT） 315
2.7.3.6.5.83 ベースラインの腎機能ごとの 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） 316
2.7.3.6.5.84 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c（%） – サブグループ解析 – ベースラインからの変化量（推定値）（国内試験及び CVOT） 317
2.7.3.6.5.85 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法） 318
2.7.3.6.5.86 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用） 326
2.7.3.6.5.87 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法） 334
2.7.3.6.5.88 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用） 336

2.7.3.6.5 第 3a 相試験全体を通してのサブグループ評価

2.7.3.6.5.1 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Male									
N	60	48	48	80	62	62	70	52	52
Mean	8.11	6.43	-1.62	8.15	6.34	-1.77	7.96	7.90	-0.02
SD	0.78	0.80	0.93	0.76	1.06	1.14	0.88	1.21	0.93
Median	7.90	6.25	-1.65	8.10	5.95	-1.90	7.90	7.70	0.00
Min	6.80	4.80	-3.10	6.60	5.00	-3.90	6.50	5.60	-2.50
Max	9.90	9.30	0.80	10.00	10.00	2.30	10.20	10.80	2.60
Female									
N	68	54	54	50	42	42	59	32	32
Mean	8.07	6.50	-1.50	8.09	6.52	-1.68	7.95	7.37	-0.37
SD	0.98	0.94	1.10	0.90	1.09	1.18	0.82	1.01	0.94
Median	7.85	6.25	-1.40	7.85	6.30	-1.70	7.90	7.30	-0.45
Min	6.50	5.20	-4.20	6.40	4.90	-3.80	6.50	5.20	-2.40
Max	10.30	9.30	1.10	10.20	9.30	1.90	9.70	9.70	1.60
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	60	55	55	80	76	76	70	65	65
Mean	8.11	6.64	-1.44	8.15	6.49	-1.69	7.96	7.82	-0.12
SD	0.78	1.19	1.15	0.76	1.13	1.22	0.88	1.15	1.07
Median	7.90	6.40	-1.40	8.10	6.20	-1.80	7.90	7.70	0.00
Min	6.80	4.80	-3.10	6.60	5.00	-3.90	6.50	5.60	-2.50
Max	9.90	12.70	3.00	10.00	10.00	2.30	10.20	10.80	2.60
Female									
N	68	64	64	50	45	45	59	51	51
Mean	8.07	6.67	-1.36	8.09	6.51	-1.67	7.95	7.49	-0.45
SD	0.98	1.12	1.18	0.90	1.06	1.19	0.82	1.19	1.07
Median	7.85	6.30	-1.35	7.85	6.30	-1.70	7.90	7.30	-0.60
Min	6.50	5.20	-4.20	6.40	4.90	-3.80	6.50	4.90	-2.80
Max	10.30	10.60	2.70	10.20	9.30	1.90	9.70	10.30	2.40
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	60	48	48	80	62	62	70	52	52
Mean	65.11	46.77	-17.74	65.54	45.75	-19.30	63.49	62.80	-0.19
SD	8.52	8.71	10.20	8.26	11.56	12.47	9.59	13.23	10.18
Median	62.85	44.81	-18.03	65.03	41.53	-20.77	62.85	60.66	0.00
Min	50.82	28.96	-33.88	48.64	31.15	-42.63	47.55	37.71	-27.33
Max	84.71	78.15	8.74	85.80	85.80	25.14	87.99	94.54	28.42
Female									
N	68	54	54	50	42	42	59	32	32
Mean	64.68	47.59	-16.37	64.90	47.78	-18.40	63.37	57.01	-4.00
SD	10.76	10.29	12.08	9.86	11.90	12.93	8.97	11.05	10.22
Median	62.30	44.81	-15.30	62.30	45.36	-18.58	62.85	56.29	-4.92
Min	47.55	33.34	-45.91	46.45	30.06	-41.53	47.55	33.34	-26.23
Max	89.08	78.15	12.02	87.99	78.15	20.77	82.52	82.52	17.49
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	60	55	55	80	76	76	70	65	65
Mean	65.11	49.11	-15.72	65.54	47.39	-18.44	63.49	61.96	-1.35
SD	8.52	13.02	12.61	8.26	12.40	13.37	9.59	12.55	11.65
Median	62.85	46.45	-15.30	65.03	44.27	-19.67	62.85	60.66	0.00
Min	50.82	28.96	-33.88	48.64	31.15	-42.63	47.55	37.71	-27.33
Max	84.71	115.31	32.79	85.80	85.80	25.14	87.99	94.54	28.42
Female									
N	68	64	64	50	45	45	59	51	51
Mean	64.68	49.36	-14.91	64.90	47.64	-18.22	63.37	58.41	-4.86
SD	10.76	12.22	12.94	9.86	11.60	12.98	8.97	13.05	11.75
Median	62.30	45.36	-14.76	62.30	45.36	-18.58	62.85	56.29	-6.56
Min	47.55	33.34	-45.91	46.45	30.06	-41.53	47.55	30.06	-30.60
Max	89.08	92.36	29.51	87.99	78.15	20.77	82.52	89.08	26.23
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

2.7.3.6.5.2 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Male									
N	207	159	159	205	165	165	208	151	151
Mean	8.01	6.53	-1.41	8.16	6.47	-1.68	8.12	7.13	-0.80
SD	0.95	0.88	1.10	0.95	0.98	1.07	0.85	0.92	0.97
Median	7.80	6.30	-1.30	8.00	6.20	-1.60	7.90	7.00	-0.80
Min	5.90	4.90	-4.50	6.60	4.70	-4.70	6.50	4.90	-4.00
Max	11.00	10.20	1.30	11.40	10.70	1.90	11.30	10.50	2.90
Female									
N	202	169	169	204	166	166	199	134	134
Mean	8.02	6.59	-1.38	7.91	6.27	-1.61	8.22	7.18	-0.77
SD	0.90	0.87	1.06	0.89	0.71	1.02	0.98	1.06	1.14
Median	7.80	6.40	-1.30	7.70	6.10	-1.50	7.90	6.90	-0.75
Min	6.00	4.50	-4.40	5.90	5.00	-4.80	6.70	5.00	-4.20
Max	10.70	9.50	2.20	10.60	9.20	1.40	10.90	11.50	2.60
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	207	192	192	205	197	197	208	198	198
Mean	8.01	6.71	-1.32	8.16	6.63	-1.53	8.12	7.33	-0.80
SD	0.95	1.02	1.12	0.95	1.08	1.10	0.85	1.14	1.06
Median	7.80	6.50	-1.25	8.00	6.30	-1.50	7.90	7.20	-0.80
Min	5.90	4.90	-4.50	6.60	4.70	-4.70	6.50	4.90	-4.00
Max	11.00	10.50	2.30	11.40	11.10	1.90	11.30	12.20	3.20
Female									
N	202	190	190	204	190	190	199	186	186
Mean	8.02	6.72	-1.29	7.91	6.42	-1.49	8.22	7.43	-0.79
SD	0.90	1.07	1.19	0.89	0.88	1.09	0.98	1.17	1.21
Median	7.80	6.50	-1.30	7.70	6.20	-1.40	7.90	7.15	-0.85
Min	6.00	4.50	-4.40	5.90	5.00	-4.80	6.70	5.00	-4.20
Max	10.70	12.30	4.50	10.60	9.90	2.20	10.90	11.50	2.80
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	207	159	159	205	165	165	208	151	151
Mean	64.01	47.92	-15.45	65.74	47.27	-18.32	65.28	54.39	-8.76
SD	10.34	9.57	12.02	10.42	10.66	11.70	9.34	10.04	10.64
Median	61.75	45.36	-14.21	63.94	44.27	-17.49	62.85	53.01	-8.74
Min	40.99	30.06	-49.19	48.64	27.87	-51.37	47.55	30.06	-43.72
Max	96.73	87.99	14.21	101.10	93.45	20.77	100.01	91.27	31.70
Female									
N	202	169	169	204	166	166	199	134	134
Mean	64.17	48.48	-15.08	63.00	45.03	-17.57	66.33	54.96	-8.46
SD	9.88	9.56	11.57	9.76	7.81	11.15	10.76	11.58	12.46
Median	61.75	46.45	-14.21	60.66	43.17	-16.40	62.85	51.92	-8.20
Min	42.08	25.69	-48.09	40.99	31.15	-52.46	49.73	31.15	-45.91
Max	93.45	80.34	24.05	92.36	77.06	15.30	95.64	102.20	28.42
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	207	192	192	205	197	197	208	198	198
Mean	64.01	49.87	-14.48	65.74	48.95	-16.76	65.28	56.58	-8.70
SD	10.34	11.17	12.24	10.42	11.77	12.00	9.34	12.41	11.58
Median	61.75	47.55	-13.66	63.94	45.36	-16.40	62.85	55.20	-8.74
Min	40.99	30.06	-49.19	48.64	27.87	-51.37	47.55	30.06	-43.72
Max	96.73	91.27	25.14	101.10	97.82	20.77	100.01	109.85	34.98
Female									
N	202	190	190	204	190	190	199	186	186
Mean	64.17	49.98	-14.09	63.00	46.69	-16.25	66.33	57.74	-8.66
SD	9.88	11.71	12.97	9.76	9.63	11.88	10.76	12.78	13.19
Median	61.75	47.55	-14.21	60.66	44.27	-15.30	62.85	54.65	-9.29
Min	42.08	25.69	-48.09	40.99	31.15	-52.46	49.73	31.15	-45.91
Max	93.45	110.94	49.19	92.36	84.71	24.05	95.64	102.20	30.60
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

2.7.3.6.5.3 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Male									
N	74	64	64	77	64	64	71	49	49
Mean	8.54	6.90	-1.59	8.42	6.40	-2.02	8.38	7.97	-0.19
SD	0.87	0.97	1.16	0.78	0.72	0.85	0.94	1.09	0.92
Median	8.60	6.70	-1.65	8.40	6.25	-2.05	8.40	7.80	-0.10
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-4.20	6.80	5.10	-2.60
Max	10.30	9.30	1.90	10.80	8.40	0.40	11.10	10.90	2.30
Female									
N	58	47	47	54	44	44	62	45	45
Mean	8.14	6.83	-1.28	8.16	6.52	-1.64	8.47	8.31	-0.19
SD	0.72	0.98	0.93	0.84	0.95	0.95	0.81	1.38	1.23
Median	8.20	6.60	-1.30	7.95	6.25	-1.70	8.30	8.10	-0.20
Min	7.00	4.80	-3.30	7.00	5.10	-3.50	7.10	6.00	-3.20
Max	9.60	9.20	0.80	10.30	9.70	1.10	10.30	11.40	3.30
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	74	71	71	77	72	72	71	65	65
Mean	8.54	7.04	-1.49	8.42	6.53	-1.88	8.38	8.03	-0.27
SD	0.87	1.15	1.24	0.78	0.83	0.93	0.94	1.06	0.90
Median	8.60	6.70	-1.50	8.40	6.40	-1.90	8.40	7.90	-0.10
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-4.20	6.80	5.10	-2.60
Max	10.30	11.00	1.90	10.80	9.00	0.40	11.10	10.90	2.30
Female									
N	58	55	55	54	52	52	62	59	59
Mean	8.14	6.87	-1.24	8.16	6.61	-1.56	8.47	8.37	-0.13
SD	0.72	0.96	0.95	0.84	0.98	0.96	0.81	1.43	1.26
Median	8.20	6.60	-1.30	7.95	6.30	-1.60	8.30	8.10	-0.20
Min	7.00	4.80	-3.30	7.00	5.10	-3.50	7.10	6.00	-3.20
Max	9.60	9.20	1.20	10.30	9.70	1.10	10.30	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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	74	64	64	77	64	64	71	49	49
Mean	69.83	51.88	-17.42	68.51	46.45	-22.12	68.08	63.58	-2.12
SD	9.48	10.65	12.70	8.58	7.84	9.33	10.32	11.90	10.02
Median	70.50	49.73	-18.03	68.31	44.81	-22.41	68.31	61.75	-1.09
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-45.91	50.82	32.24	-28.42
Max	89.08	78.15	20.77	94.54	68.31	4.37	97.82	95.64	25.14
Female									
N	58	47	47	54	44	44	62	45	45
Mean	65.45	51.15	-13.95	65.68	47.77	-17.94	69.12	67.34	-2.06
SD	7.86	10.71	10.15	9.22	10.38	10.41	8.87	15.08	13.49
Median	66.13	48.64	-14.21	63.39	44.81	-18.58	67.22	65.03	-2.19
Min	53.01	28.96	-36.07	53.01	32.24	-38.26	54.10	42.08	-34.98
Max	81.43	77.06	8.74	89.08	82.52	12.02	89.08	101.10	36.07
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	74	71	71	77	72	72	71	65	65
Mean	69.83	53.47	-16.26	68.51	47.83	-20.60	68.08	64.26	-2.96
SD	9.48	12.61	13.50	8.58	9.13	10.18	10.32	11.55	9.83
Median	70.50	49.73	-16.40	68.31	46.45	-20.77	68.31	62.85	-1.09
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-45.91	50.82	32.24	-28.42
Max	89.08	96.73	20.77	94.54	74.87	4.37	97.82	95.64	25.14
Female									
N	58	55	55	54	52	52	62	59	59
Mean	65.45	51.60	-13.55	65.68	48.76	-17.05	69.12	68.00	-1.43
SD	7.86	10.51	10.42	9.22	10.75	10.50	8.87	15.59	13.77
Median	66.13	48.64	-14.21	63.39	45.36	-17.49	67.22	65.03	-2.19
Min	53.01	28.96	-36.07	53.01	32.24	-38.26	54.10	42.08	-34.98
Max	81.43	77.06	13.12	89.08	82.52	12.02	89.08	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

2.7.3.6.5.4 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Male									
N	79	76	76	75	65	65	81	74	74
Mean	8.18	6.23	-1.95	7.95	5.85	-2.13	8.23	7.35	-0.85
SD	0.99	0.57	1.02	0.87	0.60	1.09	0.91	0.82	0.77
Median	7.90	6.10	-1.80	7.70	5.80	-1.80	8.10	7.20	-0.85
Min	6.70	5.20	-5.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.50
Max	11.20	8.00	0.10	10.80	7.90	0.00	10.70	10.30	0.90
Female									
N	24	22	22	27	22	22	22	21	21
Mean	8.37	6.48	-1.86	8.19	6.08	-2.17	8.07	7.32	-0.77
SD	1.11	0.73	0.81	0.79	0.52	0.72	0.81	1.10	0.98
Median	8.40	6.40	-1.65	8.00	6.05	-2.05	8.00	7.00	-0.50
Min	7.00	5.60	-3.80	7.10	5.10	-4.10	6.90	5.80	-2.90
Max	10.30	8.00	-0.70	9.70	7.10	-1.30	10.00	10.10	1.40
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

HbA1c by sex – subgroup 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									
Male									
N	79	79	79	75	73	73	81	80	80
Mean	8.18	6.26	-1.92	7.95	6.02	-1.94	8.23	7.34	-0.90
SD	0.99	0.59	1.02	0.87	0.81	1.18	0.91	0.81	0.80
Median	7.90	6.10	-1.80	7.70	5.90	-1.80	8.10	7.20	-0.90
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	8.70	0.10	10.70	10.30	0.90
Female									
N	24	24	24	27	26	26	22	21	21
Mean	8.37	6.51	-1.86	8.19	6.30	-1.84	8.07	7.32	-0.77
SD	1.11	0.74	0.99	0.79	0.74	1.07	0.81	1.10	0.98
Median	8.40	6.40	-1.65	8.00	6.20	-1.85	8.00	7.00	-0.50
Min	7.00	5.60	-3.90	7.10	5.10	-4.10	6.90	5.80	-2.90
Max	10.30	8.00	0.30	9.70	8.30	1.10	10.00	10.10	1.40
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

HbA1c by sex – subgroup 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									
Male									
N	79	76	76	75	65	65	81	74	74
Mean	65.93	44.55	-21.34	63.40	40.40	-23.31	66.50	56.85	-9.28
SD	10.86	6.22	11.10	9.52	6.60	11.87	9.98	9.02	8.41
Median	62.85	43.17	-19.67	60.66	39.89	-19.67	65.03	55.20	-9.29
Min	49.73	33.34	-59.02	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-27.33
Max	98.92	63.94	1.09	94.54	62.85	0.00	93.45	89.08	9.84
Female									
N	24	22	22	27	22	22	22	21	21
Mean	67.95	47.30	-20.37	66.00	42.97	-23.75	64.73	56.50	-8.43
SD	12.13	7.97	8.81	8.65	5.68	7.83	8.80	12.05	10.75
Median	68.31	46.45	-18.03	63.94	42.63	-22.41	63.94	53.01	-5.47
Min	53.01	37.71	-41.53	54.10	32.24	-44.81	51.92	39.89	-31.70
Max	89.08	63.94	-7.65	82.52	54.10	-14.21	85.80	86.89	15.30
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

HbA1c by sex – subgroup 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									
Male									
N	79	79	79	75	73	73	81	80	80
Mean	65.93	44.90	-21.03	63.40	42.35	-21.23	66.50	56.77	-9.89
SD	10.86	6.42	11.15	9.52	8.81	12.89	9.98	8.90	8.76
Median	62.85	43.17	-19.67	60.66	40.99	-19.67	65.03	55.20	-9.84
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	71.59	1.09	93.45	89.08	9.84
Female									
N	24	24	24	27	26	26	22	21	21
Mean	67.95	47.64	-20.31	66.00	45.40	-20.09	64.73	56.50	-8.43
SD	12.13	8.07	10.81	8.65	8.06	11.67	8.80	12.05	10.75
Median	68.31	46.45	-18.03	63.94	44.27	-20.22	63.94	53.01	-5.47
Min	53.01	37.71	-42.63	54.10	32.24	-44.81	51.92	39.89	-31.70
Max	89.08	63.94	3.28	82.52	67.22	12.02	85.80	86.89	15.30
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

2.7.3.6.5.5 性別ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
Male									
N	166	150	150	174	149	149	89	79	79
Mean	8.05	6.41	-1.70	8.17	6.09	-2.10	8.14	7.38	-0.66
SD	0.87	0.81	0.95	0.99	0.62	0.98	0.85	0.96	0.97
Median	7.80	6.30	-1.60	7.90	6.00	-1.90	7.90	7.20	-0.70
Min	6.80	5.10	-3.90	6.70	4.90	-7.50	6.80	5.50	-3.00
Max	10.40	9.70	2.00	13.10	8.20	-0.10	10.40	10.10	2.00
Female									
N	73	70	70	67	55	55	31	27	27
Mean	8.02	6.22	-1.83	8.08	6.03	-2.16	7.99	7.13	-0.75
SD	0.96	0.72	0.92	0.90	0.67	0.87	1.01	0.89	1.18
Median	7.80	6.10	-1.70	7.90	5.90	-2.20	8.00	6.90	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.80	4.90	-4.00	6.80	5.90	-3.80
Max	10.70	8.10	0.70	10.70	8.50	0.10	10.80	10.20	3.10
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	166	162	162	174	167	167	89	87	87
Mean	8.05	6.44	-1.63	8.17	6.17	-1.99	8.14	7.48	-0.64
SD	0.87	0.81	0.96	0.99	0.68	1.03	0.85	1.08	1.05
Median	7.80	6.30	-1.50	7.90	6.10	-1.90	7.90	7.30	-0.70
Min	6.80	5.10	-3.90	6.70	4.90	-7.50	6.80	5.50	-3.10
Max	10.40	9.70	2.00	13.10	8.20	0.40	10.40	12.50	2.70
Female									
N	73	71	71	67	64	64	31	29	29
Mean	8.02	6.21	-1.83	8.08	6.17	-1.95	7.99	7.12	-0.87
SD	0.96	0.73	0.91	0.90	0.73	1.01	1.01	0.87	1.29
Median	7.80	6.10	-1.70	7.90	6.05	-1.85	8.00	6.90	-0.90
Min	6.70	5.10	-4.60	6.80	4.90	-4.00	6.80	5.90	-4.00
Max	10.70	8.10	0.70	10.70	8.50	0.70	10.80	10.20	3.10
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

HbA1c by sex - subgroup 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									
Male									
N	166	150	150	174	149	149	89	79	79
Mean	64.50	46.57	-18.54	65.76	43.07	-22.99	65.48	57.17	-7.26
SD	9.47	8.80	10.38	10.81	6.83	10.75	9.33	10.44	10.55
Median	61.75	45.36	-17.49	62.85	42.08	-20.77	62.85	55.20	-7.65
Min	50.82	32.24	-42.63	49.73	30.06	-81.98	50.82	36.62	-32.79
Max	90.17	82.52	21.86	119.68	66.13	-1.09	90.17	86.89	21.86
Female									
N	73	70	70	67	55	55	31	27	27
Mean	64.16	44.48	-20.03	64.84	42.44	-23.61	63.87	54.43	-8.18
SD	10.45	7.92	10.04	9.86	7.32	9.48	11.03	9.75	12.94
Median	61.75	43.17	-18.58	62.85	40.99	-24.05	63.94	51.92	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	50.82	30.06	-43.72	50.82	40.99	-41.53
Max	93.45	65.03	7.65	93.45	69.41	1.09	94.54	87.99	33.88
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

HbA1c by sex – subgroup 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									
Male									
N	166	162	162	174	167	167	89	87	87
Mean	64.50	46.84	-17.83	65.76	43.97	-21.78	65.48	58.30	-7.05
SD	9.47	8.83	10.52	10.81	7.39	11.21	9.33	11.77	11.50
Median	61.75	45.36	-16.40	62.85	43.17	-20.77	62.85	56.29	-7.65
Min	50.82	32.24	-42.63	49.73	30.06	-81.98	50.82	36.62	-33.88
Max	90.17	82.52	21.86	119.68	66.13	4.37	90.17	113.13	29.51
Female									
N	73	71	71	67	64	64	31	29	29
Mean	64.16	44.36	-20.03	64.84	43.92	-21.35	63.87	54.29	-9.54
SD	10.45	7.93	9.96	9.86	7.93	10.99	11.03	9.46	14.12
Median	61.75	43.17	-18.58	62.85	42.63	-20.22	63.94	51.92	-9.84
Min	49.73	32.24	-50.28	50.82	30.06	-43.72	50.82	40.99	-43.72
Max	93.45	65.03	7.65	93.45	69.41	7.65	94.54	87.99	33.88
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

2.7.3.6.5.6 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 65									
N	102	82	82	110	87	87	105	68	68
Mean	8.17	6.50	-1.56	8.15	6.35	-1.83	7.94	7.74	-0.07
SD	0.93	0.94	1.08	0.81	0.97	1.07	0.88	1.24	0.99
Median	8.00	6.20	-1.50	8.10	6.00	-1.90	7.80	7.60	0.00
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	9.40	1.90	10.20	10.80	2.60
65 - < 75									
N	20	15	15	16	13	13	21	13	13
Mean	7.76	6.26	-1.68	7.90	6.54	-1.30	7.98	7.58	-0.38
SD	0.63	0.37	0.63	0.78	1.39	1.39	0.75	0.80	0.57
Median	7.55	6.30	-1.50	7.85	6.20	-1.80	8.10	7.70	-0.20
Min	7.00	5.70	-3.00	6.60	5.30	-2.90	6.90	6.50	-1.90
Max	8.90	7.00	-0.60	9.50	10.00	2.30	9.40	8.70	0.40
>= 75									
N	6	5	5	4	4	4	3	3	3
Mean	7.67	6.60	-1.08	8.35	7.33	-1.03	8.17	7.17	-1.00
SD	0.56	0.84	1.10	0.98	1.75	1.87	0.31	0.61	0.87
Median	7.70	6.70	-1.10	8.35	6.90	-1.45	8.10	7.30	-0.60
Min	6.80	5.80	-2.60	7.20	5.90	-2.80	7.90	6.50	-2.00
Max	8.50	7.90	0.50	9.50	9.60	1.60	8.50	7.70	-0.40

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 65									
N	102	94	94	110	101	101	105	96	96
Mean	8.17	6.72	-1.42	8.15	6.43	-1.78	7.94	7.73	-0.19
SD	0.93	1.25	1.24	0.81	1.04	1.15	0.88	1.24	1.12
Median	8.00	6.30	-1.40	8.10	6.20	-1.80	7.80	7.65	-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	9.90	1.90	10.20	10.80	2.60
65 - < 75									
N	20	20	20	16	16	16	21	17	17
Mean	7.76	6.38	-1.38	7.90	6.67	-1.23	7.98	7.48	-0.55
SD	0.63	0.49	0.80	0.78	1.28	1.29	0.75	0.77	0.75
Median	7.55	6.35	-1.40	7.85	6.20	-1.55	8.10	7.60	-0.30
Min	7.00	5.70	-3.00	6.60	5.30	-2.90	6.90	6.50	-2.40
Max	8.90	7.80	0.30	9.50	10.00	2.30	9.40	8.70	0.40

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
>= 75									
N	6	5	5	4	4	4	3	3	3
Mean	7.67	6.60	-1.08	8.35	7.33	-1.03	8.17	7.17	-1.00
SD	0.56	0.84	1.10	0.98	1.75	1.87	0.31	0.61	0.87
Median	7.70	6.70	-1.10	8.35	6.90	-1.45	8.10	7.30	-0.60
Min	6.80	5.80	-2.60	7.20	5.90	-2.80	7.90	6.50	-2.00
Max	8.50	7.90	0.50	9.50	9.60	1.60	8.50	7.70	-0.40
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 65									
N	102	82	82	110	87	87	105	68	68
Mean	65.85	47.53	-17.09	65.56	45.90	-20.00	63.32	61.08	-0.76
SD	10.20	10.27	11.80	8.88	10.63	11.67	9.63	13.52	10.77
Median	63.94	44.27	-16.39	65.03	42.08	-20.77	61.75	59.57	0.00
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	79.24	20.77	87.99	94.54	28.42

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
65 - < 75									
N	20	15	15	16	13	13	21	13	13
Mean	61.32	44.92	-18.36	62.85	47.97	-14.21	63.68	59.40	-4.12
SD	6.83	4.06	6.88	8.55	15.22	15.17	8.16	8.72	6.25
Median	59.02	45.36	-16.39	62.30	44.27	-19.67	65.03	60.66	-2.19
Min	53.01	38.80	-32.79	48.64	34.43	-31.70	51.92	47.55	-20.77
Max	73.78	53.01	-6.56	80.34	85.80	25.14	79.24	71.59	4.37
>= 75									
N	6	5	5	4	4	4	3	3	3
Mean	60.30	48.64	-11.80	67.77	56.56	-11.20	65.76	54.83	-10.93
SD	6.17	9.21	12.01	10.73	19.13	20.47	3.34	6.68	9.53
Median	60.66	49.73	-12.02	67.77	51.92	-15.85	65.03	56.29	-6.56
Min	50.82	39.89	-28.42	55.20	40.99	-30.60	62.85	47.55	-21.86
Max	69.41	62.85	5.47	80.34	81.43	17.49	69.41	60.66	-4.37
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

HbA1c by age (years) - subgroup 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									
< 65									
N	102	94	94	110	101	101	105	96	96
Mean	65.85	49.92	-15.51	65.56	46.82	-19.41	63.32	60.96	-2.09
SD	10.20	13.69	13.55	8.88	11.40	12.61	9.63	13.58	12.26
Median	63.94	45.36	-15.30	65.03	44.27	-19.67	61.75	60.11	-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	84.71	20.77	87.99	94.54	28.42
65 - < 75									
N	20	20	20	16	16	16	21	17	17
Mean	61.32	46.23	-15.08	62.85	49.39	-13.46	63.68	58.22	-5.98
SD	6.83	5.41	8.74	8.55	13.97	14.05	8.16	8.38	8.17
Median	59.02	45.91	-15.30	62.30	44.27	-16.94	65.03	59.57	-3.28
Min	53.01	38.80	-32.79	48.64	34.43	-31.70	51.92	47.55	-26.23
Max	73.78	61.75	3.28	80.34	85.80	25.14	79.24	71.59	4.37
>= 75									
N	6	5	5	4	4	4	3	3	3
Mean	60.30	48.64	-11.80	67.77	56.56	-11.20	65.76	54.83	-10.93
SD	6.17	9.21	12.01	10.73	19.13	20.47	3.34	6.68	9.53
Median	60.66	49.73	-12.02	67.77	51.92	-15.85	65.03	56.29	-6.56
Min	50.82	39.89	-28.42	55.20	40.99	-30.60	62.85	47.55	-21.86
Max	69.41	62.85	5.47	80.34	81.43	17.49	69.41	60.66	-4.37

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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

2.7.3.6.5.7 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 65									
N	333	270	270	332	269	269	328	228	228
Mean	8.02	6.57	-1.41	8.08	6.38	-1.67	8.20	7.20	-0.76
SD	0.91	0.88	1.08	0.93	0.92	1.06	0.92	1.04	1.10
Median	7.80	6.40	-1.30	7.90	6.20	-1.60	7.90	7.00	-0.75
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
65 - < 75									
N	69	54	54	70	58	58	71	50	50
Mean	7.96	6.49	-1.36	7.91	6.37	-1.50	8.09	6.96	-0.92
SD	0.98	0.83	1.06	0.87	0.56	0.89	0.91	0.63	0.82
Median	7.80	6.30	-1.20	7.70	6.30	-1.30	7.80	6.95	-0.85
Min	6.00	5.20	-4.40	6.80	5.20	-3.90	6.70	5.60	-3.40
Max	10.20	9.50	1.70	10.50	7.60	-0.10	10.90	8.30	0.60
>= 75									
N	7	4	4	7	4	4	8	7	7
Mean	8.43	6.80	-1.12	7.66	6.03	-1.80	7.81	6.99	-0.90
SD	1.14	0.79	1.03	1.30	0.51	1.96	1.02	1.08	0.98
Median	8.20	6.75	-1.10	7.10	5.95	-1.05	7.55	6.50	-0.80
Min	6.80	5.90	-2.40	6.50	5.50	-4.70	6.70	6.00	-2.70
Max	10.40	7.80	0.10	10.20	6.70	-0.40	9.70	8.80	0.40

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 65									
N	333	312	312	332	315	315	328	309	309
Mean	8.02	6.71	-1.32	8.08	6.55	-1.53	8.20	7.45	-0.76
SD	0.91	1.06	1.18	0.93	1.04	1.12	0.92	1.22	1.19
Median	7.80	6.50	-1.30	7.90	6.30	-1.60	7.90	7.30	-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
65 - < 75									
N	69	64	64	70	65	65	71	67	67
Mean	7.96	6.68	-1.28	7.91	6.44	-1.43	8.09	7.11	-0.94
SD	0.98	0.97	1.05	0.87	0.69	0.89	0.91	0.74	0.81
Median	7.80	6.50	-1.20	7.70	6.30	-1.30	7.80	7.00	-0.90
Min	6.00	5.20	-4.40	6.80	5.20	-3.90	6.70	5.60	-3.40
Max	10.20	9.50	1.70	10.50	9.90	0.60	10.90	9.80	0.80

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
>= 75									
N	7	6	6	7	7	7	8	8	8
Mean	8.43	7.28	-1.07	7.66	6.27	-1.39	7.81	6.96	-0.85
SD	1.14	1.21	0.81	1.30	0.86	1.48	1.02	1.00	0.91
Median	8.20	7.00	-0.95	7.10	6.10	-0.90	7.55	6.65	-0.75
Min	6.80	5.90	-2.40	6.50	5.50	-4.70	6.70	6.00	-2.70
Max	10.40	9.40	0.10	10.20	8.00	-0.40	9.70	8.80	0.40
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 65									
N	333	270	270	332	269	269	328	228	228
Mean	64.12	48.31	-15.38	64.76	46.21	-18.25	66.07	55.17	-8.26
SD	9.92	9.67	11.85	10.20	10.00	11.60	10.07	11.41	12.04
Median	61.75	46.45	-14.21	62.85	44.27	-17.49	62.85	53.01	-8.20
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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
65 - < 75									
N	69	54	54	70	58	58	71	50	50
Mean	63.48	47.48	-14.88	62.94	46.11	-16.41	64.94	52.57	-10.08
SD	10.75	9.11	11.57	9.56	6.14	9.71	9.89	6.85	8.91
Median	61.75	45.36	-13.12	60.66	45.36	-14.21	61.75	52.46	-9.29
Min	42.08	33.34	-48.09	50.82	33.34	-42.63	49.73	37.71	-37.16
Max	87.99	80.34	18.58	91.27	59.57	-1.09	95.64	67.22	6.56
>= 75									
N	7	4	4	7	4	4	8	7	7
Mean	68.62	50.82	-12.30	60.19	42.35	-19.67	61.89	52.85	-9.84
SD	12.51	8.61	11.30	14.16	5.60	21.44	11.15	11.83	10.67
Median	66.13	50.28	-12.02	54.10	41.53	-11.48	59.02	47.55	-8.74
Min	50.82	40.99	-26.23	47.55	36.62	-51.37	49.73	42.08	-29.51
Max	90.17	61.75	1.09	87.99	49.73	-4.37	82.52	72.68	4.37
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

HbA1c by age (years) - subgroup 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									
< 65									
N	333	312	312	332	315	315	328	309	309
Mean	64.12	49.88	-14.41	64.76	48.10	-16.72	66.07	57.90	-8.31
SD	9.92	11.56	12.90	10.20	11.40	12.25	10.07	13.32	13.05
Median	61.75	47.55	-14.21	62.85	45.36	-17.49	62.85	56.29	-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
65 - < 75									
N	69	64	64	70	65	65	71	67	67
Mean	63.48	49.56	-13.94	62.94	46.89	-15.60	64.94	54.17	-10.33
SD	10.75	10.59	11.43	9.56	7.58	9.77	9.89	8.06	8.90
Median	61.75	47.55	-13.12	60.66	45.36	-14.21	61.75	53.01	-9.84
Min	42.08	33.34	-48.09	50.82	33.34	-42.63	49.73	37.71	-37.16
Max	87.99	80.34	18.58	91.27	84.71	6.56	95.64	83.61	8.74
>= 75									
N	7	6	6	7	7	7	8	8	8
Mean	68.62	56.11	-11.66	60.19	45.05	-15.15	61.89	52.60	-9.29
SD	12.51	13.21	8.82	14.16	9.44	16.23	11.15	10.98	10.00
Median	66.13	53.01	-10.38	54.10	43.17	-9.84	59.02	49.18	-8.20
Min	50.82	40.99	-26.23	47.55	36.62	-51.37	49.73	42.08	-29.51
Max	90.17	79.24	1.09	87.99	63.94	-4.37	82.52	72.68	4.37

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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

2.7.3.6.5.8 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 65									
N	93	77	77	102	83	83	86	64	64
Mean	8.48	6.89	-1.54	8.38	6.48	-1.90	8.47	8.29	-0.09
SD	0.84	1.02	1.17	0.85	0.82	0.92	0.93	1.34	1.14
Median	8.40	6.70	-1.60	8.35	6.30	-1.90	8.40	8.10	-0.10
Min	7.00	4.80	-4.20	6.90	5.00	-4.20	6.80	5.10	-2.60
Max	10.30	9.30	1.90	10.80	8.70	0.40	11.10	11.40	3.30
65 - < 75									
N	32	28	28	26	24	24	43	28	28
Mean	8.19	6.82	-1.36	8.14	6.33	-1.80	8.37	7.82	-0.42
SD	0.72	0.91	0.84	0.67	0.84	0.87	0.82	0.94	0.90
Median	8.30	6.60	-1.25	8.20	6.10	-1.90	8.20	7.75	-0.25
Min	7.10	5.60	-3.80	7.00	5.50	-2.90	7.00	6.00	-3.20
Max	9.90	9.20	0.60	9.50	9.70	1.10	10.70	10.00	1.00
>= 75									
N	7	6	6	3	1	1	4	2	2
Mean	7.57	6.80	-0.82	7.63	6.80	-0.50	8.03	7.40	-0.40
SD	0.63	0.70	0.26	0.31			0.30	1.27	1.13
Median	7.30	6.55	-0.75	7.70	6.80	-0.50	8.00	7.40	-0.40
Min	7.00	6.40	-1.30	7.30	6.80	-0.50	7.70	6.50	-1.20
Max	8.90	8.20	-0.60	7.90	6.80	-0.50	8.40	8.30	0.40

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 65									
N	93	90	90	102	96	96	86	81	81
Mean	8.48	7.02	-1.44	8.38	6.61	-1.77	8.47	8.33	-0.11
SD	0.84	1.14	1.23	0.85	0.92	0.97	0.93	1.38	1.20
Median	8.40	6.80	-1.60	8.35	6.40	-1.90	8.40	8.10	-0.10
Min	7.00	4.80	-4.20	6.90	5.00	-4.20	6.80	5.10	-2.60
Max	10.30	11.00	1.90	10.80	9.00	0.40	11.10	13.50	3.60
65 - < 75									
N	32	30	30	26	25	25	43	41	41
Mean	8.19	6.85	-1.31	8.14	6.37	-1.74	8.37	7.96	-0.38
SD	0.72	0.91	0.84	0.67	0.84	0.90	0.82	0.93	0.82
Median	8.30	6.60	-1.20	8.20	6.10	-1.80	8.20	7.80	-0.20
Min	7.10	5.60	-3.80	7.00	5.50	-2.90	7.00	6.00	-3.20
Max	9.90	9.20	0.60	9.50	9.70	1.10	10.70	10.00	1.00

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
>= 75									
N	7	6	6	3	3	3	4	2	2
Mean	7.57	6.80	-0.82	7.63	6.50	-1.13	8.03	7.40	-0.40
SD	0.63	0.70	0.26	0.31	0.61	0.85	0.30	1.27	1.13
Median	7.30	6.55	-0.75	7.70	6.80	-0.80	8.00	7.40	-0.40
Min	7.00	6.40	-1.30	7.30	5.80	-2.10	7.70	6.50	-1.20
Max	8.90	8.20	-0.60	7.90	6.90	-0.50	8.40	8.30	0.40
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 65									
N	93	77	77	102	83	83	86	64	64
Mean	69.22	51.83	-16.88	68.04	47.32	-20.82	69.07	67.12	-0.94
SD	9.14	11.14	12.82	9.28	8.94	10.03	10.14	14.62	12.45
Median	68.31	49.73	-17.49	67.77	45.36	-20.77	68.31	65.03	-1.09
Min	53.01	28.96	-45.91	51.92	31.15	-45.91	50.82	32.24	-28.42
Max	89.08	78.15	20.77	94.54	71.59	4.37	97.82	101.10	36.07

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
65 - < 75									
N	32	28	28	26	24	24	43	28	28
Mean	65.99	51.02	-14.91	65.45	45.68	-19.63	67.96	61.99	-4.57
SD	7.90	10.00	9.22	7.31	9.18	9.54	9.02	10.25	9.88
Median	67.22	48.64	-13.66	66.13	43.17	-20.77	66.13	61.21	-2.73
Min	54.10	37.71	-41.53	53.01	36.62	-31.70	53.01	42.08	-34.98
Max	84.71	77.06	6.56	80.34	82.52	12.02	93.45	85.80	10.93
>= 75									
N	7	6	6	3	1	1	4	2	2
Mean	59.26	50.82	-8.93	59.93	50.82	-5.47	64.21	57.38	-4.37
SD	6.90	7.60	2.88	3.34			3.26	13.91	12.37
Median	56.29	48.09	-8.20	60.66	50.82	-5.47	63.94	57.38	-4.37
Min	53.01	46.45	-14.21	56.29	50.82	-5.47	60.66	47.55	-13.12
Max	73.78	66.13	-6.56	62.85	50.82	-5.47	68.31	67.22	4.37
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

HbA1c by age (years) - subgroup 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									
< 65									
N	93	90	90	102	96	96	86	81	81
Mean	69.22	53.22	-15.75	68.04	48.80	-19.34	69.07	67.56	-1.23
SD	9.14	12.51	13.43	9.28	10.03	10.62	10.14	15.04	13.08
Median	68.31	50.82	-17.49	67.77	46.45	-20.77	68.31	65.03	-1.09
Min	53.01	28.96	-45.91	51.92	31.15	-45.91	50.82	32.24	-28.42
Max	89.08	96.73	20.77	94.54	74.87	4.37	97.82	124.06	39.35
65 - < 75									
N	32	30	30	26	25	25	43	41	41
Mean	65.99	51.33	-14.28	65.45	46.10	-19.02	67.96	63.46	-4.11
SD	7.90	9.96	9.22	7.31	9.24	9.83	9.02	10.21	8.92
Median	67.22	48.64	-13.12	66.13	43.17	-19.67	66.13	61.75	-2.19
Min	54.10	37.71	-41.53	53.01	36.62	-31.70	53.01	42.08	-34.98
Max	84.71	77.06	6.56	80.34	82.52	12.02	93.45	85.80	10.93
>= 75									
N	7	6	6	3	3	3	4	2	2
Mean	59.26	50.82	-8.93	59.93	47.55	-12.39	64.21	57.38	-4.37
SD	6.90	7.60	2.88	3.34	6.65	9.30	3.26	13.91	12.37
Median	56.29	48.09	-8.20	60.66	50.82	-8.74	63.94	57.38	-4.37
Min	53.01	46.45	-14.21	56.29	39.89	-22.95	60.66	47.55	-13.12
Max	73.78	66.13	-6.56	62.85	51.92	-5.47	68.31	67.22	4.37

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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

2.7.3.6.5.9 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 65									
N	66	63	63	63	56	56	73	69	69
Mean	8.34	6.33	-2.00	8.25	5.85	-2.41	8.17	7.45	-0.75
SD	1.10	0.67	1.01	0.92	0.59	1.03	0.86	0.95	0.82
Median	7.95	6.10	-1.80	8.00	5.80	-2.10	8.10	7.20	-0.80
Min	6.80	5.40	-5.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.70
Max	11.20	8.00	0.10	10.80	7.10	-0.20	10.30	10.30	1.40
65 - < 75									
N	33	31	31	34	27	27	24	22	22
Mean	7.99	6.20	-1.77	7.61	6.07	-1.57	8.11	7.11	-0.95
SD	0.84	0.45	0.90	0.53	0.58	0.69	0.88	0.69	0.81
Median	7.80	6.20	-1.60	7.45	5.90	-1.50	7.90	6.95	-0.70
Min	6.70	5.30	-4.40	6.90	5.40	-3.00	7.00	5.80	-2.90
Max	10.40	7.10	0.00	8.90	7.90	0.00	10.70	8.40	0.30
>= 75									
N	4	4	4	5	4	4	6	4	4
Mean	8.30	6.25	-2.05	7.76	5.58	-2.27	8.93	6.85	-1.55
SD	0.91	0.87	0.92	0.78	0.43	1.07	1.10	0.29	0.56
Median	8.55	6.35	-1.90	7.40	5.45	-2.25	9.00	6.85	-1.65
Min	7.00	5.20	-3.30	7.20	5.20	-3.60	7.30	6.50	-2.10
Max	9.10	7.10	-1.10	9.10	6.20	-1.00	10.60	7.20	-0.80

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 65									
N	66	66	66	63	61	61	73	71	71
Mean	8.34	6.34	-1.99	8.25	6.01	-2.23	8.17	7.44	-0.75
SD	1.10	0.67	1.05	0.92	0.80	1.15	0.86	0.93	0.81
Median	7.95	6.10	-1.75	8.00	5.90	-2.10	8.10	7.20	-0.80
Min	6.80	5.40	-5.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.70
Max	11.20	8.00	0.30	10.80	8.70	0.10	10.30	10.30	1.40
65 - < 75									
N	33	33	33	34	33	33	24	24	24
Mean	7.99	6.27	-1.72	7.61	6.28	-1.34	8.11	7.07	-1.05
SD	0.84	0.52	0.92	0.53	0.76	0.89	0.88	0.69	0.84
Median	7.80	6.20	-1.60	7.45	6.00	-1.40	7.90	6.95	-0.75
Min	6.70	5.30	-4.40	6.90	5.40	-3.00	7.00	5.80	-2.90
Max	10.40	7.60	0.00	8.90	8.30	1.10	10.70	8.40	0.30

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
>= 75									
N	4	4	4	5	5	5	6	6	6
Mean	8.30	6.25	-2.05	7.76	5.96	-1.80	8.93	7.23	-1.70
SD	0.91	0.87	0.92	0.78	0.94	1.41	1.10	0.66	0.75
Median	8.55	6.35	-1.90	7.40	5.50	-2.10	9.00	7.05	-1.65
Min	7.00	5.20	-3.30	7.20	5.20	-3.60	7.30	6.50	-2.90
Max	9.10	7.10	-1.10	9.10	7.50	0.10	10.60	8.30	-0.80
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 65									
N	66	63	63	63	56	56	73	69	69
Mean	67.62	45.64	-21.91	66.66	40.42	-26.31	65.78	57.90	-8.22
SD	11.99	7.32	11.04	10.09	6.45	11.20	9.43	10.35	8.92
Median	63.39	43.17	-19.67	63.94	39.89	-22.95	65.03	55.20	-8.74
Min	50.82	35.52	-59.02	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-29.51
Max	98.92	63.94	1.09	94.54	54.10	-2.19	89.08	89.08	15.30

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
65 - < 75									
N	33	31	31	34	27	27	24	22	22
Mean	63.87	44.27	-19.36	59.73	42.89	-17.20	65.17	54.20	-10.38
SD	9.18	4.93	9.81	5.74	6.37	7.53	9.57	7.50	8.82
Median	61.75	44.27	-17.49	57.93	40.99	-16.40	62.85	52.46	-7.65
Min	49.73	34.43	-48.09	51.92	35.52	-32.79	53.01	39.89	-31.70
Max	90.17	54.10	0.00	73.78	62.85	0.00	93.45	68.31	3.28
>= 75									
N	4	4	4	5	4	4	6	4	4
Mean	67.22	44.81	-22.41	61.32	37.43	-24.87	74.14	51.37	-16.94
SD	9.90	9.47	10.04	8.56	4.75	11.68	12.05	3.16	6.09
Median	69.95	45.91	-20.77	57.38	36.07	-24.59	74.87	51.37	-18.03
Min	53.01	33.34	-36.07	55.20	33.34	-39.35	56.29	47.55	-22.95
Max	75.96	54.10	-12.02	75.96	44.27	-10.93	92.36	55.20	-8.74
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

HbA1c by age (years) - subgroup 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									
< 65									
N	66	66	66	63	61	61	73	71	71
Mean	67.62	45.84	-21.78	66.66	42.17	-24.42	65.78	57.81	-8.21
SD	11.99	7.36	11.52	10.09	8.72	12.52	9.43	10.21	8.82
Median	63.39	43.17	-19.13	63.94	40.99	-22.95	65.03	55.20	-8.74
Min	50.82	35.52	-59.02	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-29.51
Max	98.92	63.94	3.28	94.54	71.59	1.09	89.08	89.08	15.30
65 - < 75									
N	33	33	33	34	33	33	24	24	24
Mean	63.87	45.03	-18.85	59.73	45.19	-14.67	65.17	53.74	-11.43
SD	9.18	5.70	10.10	5.74	8.30	9.69	9.57	7.51	9.15
Median	61.75	44.27	-17.49	57.93	42.08	-15.30	62.85	52.46	-8.20
Min	49.73	34.43	-48.09	51.92	35.52	-32.79	53.01	39.89	-31.70
Max	90.17	59.57	0.00	73.78	67.22	12.02	93.45	68.31	3.28
>= 75									
N	4	4	4	5	5	5	6	6	6
Mean	67.22	44.81	-22.41	61.32	41.64	-19.67	74.14	55.56	-18.58
SD	9.90	9.47	10.04	8.56	10.27	15.40	12.05	7.24	8.21
Median	69.95	45.91	-20.77	57.38	36.62	-22.95	74.87	53.56	-18.03
Min	53.01	33.34	-36.07	55.20	33.34	-39.35	56.29	47.55	-31.70
Max	75.96	54.10	-12.02	75.96	58.48	1.09	92.36	67.22	-8.74

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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

2.7.3.6.5.10 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
< 65									
N	162	152	152	168	146	146	77	68	68
Mean	8.12	6.42	-1.74	8.22	6.14	-2.13	8.09	7.40	-0.60
SD	0.93	0.88	0.99	1.00	0.69	1.00	0.86	1.05	1.13
Median	7.90	6.20	-1.70	7.90	6.00	-2.00	7.90	7.15	-0.75
Min	6.80	5.10	-4.60	6.70	4.90	-7.50	6.90	5.50	-3.80
Max	10.70	9.70	2.00	13.10	8.50	0.10	10.80	10.20	3.10
65 - < 75									
N	68	62	62	63	49	49	39	34	34
Mean	7.92	6.18	-1.77	8.02	5.94	-2.15	8.14	7.18	-0.81
SD	0.80	0.50	0.82	0.90	0.45	0.85	0.94	0.72	0.69
Median	7.60	6.15	-1.50	7.70	5.80	-2.00	8.10	6.90	-0.75
Min	6.70	5.30	-4.00	6.70	5.30	-4.10	6.80	6.20	-2.70
Max	9.90	7.80	-0.60	10.40	7.00	-0.90	10.40	9.40	0.40
>= 75									
N	9	6	6	10	9	9	4	4	4
Mean	7.50	6.30	-1.35	7.64	5.78	-1.80	8.03	7.00	-1.02
SD	0.60	0.42	0.64	0.45	0.39	0.74	1.29	0.56	1.37
Median	7.20	6.35	-1.20	7.65	5.90	-1.60	7.90	6.85	-0.55
Min	6.90	5.60	-2.50	7.00	5.10	-3.20	6.80	6.50	-3.00
Max	8.80	6.80	-0.80	8.30	6.20	-1.00	9.50	7.80	0.00

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 65									
N	162	156	156	168	159	159	77	74	74
Mean	8.12	6.43	-1.73	8.22	6.20	-2.03	8.09	7.50	-0.59
SD	0.93	0.88	0.99	1.00	0.72	1.06	0.86	1.18	1.23
Median	7.90	6.20	-1.60	7.90	6.10	-1.90	7.90	7.20	-0.75
Min	6.80	5.10	-4.60	6.70	4.90	-7.50	6.90	5.50	-4.00
Max	10.70	9.70	2.00	13.10	8.50	0.70	10.80	12.50	3.10
65 - < 75									
N	68	68	68	63	62	62	39	38	38
Mean	7.92	6.24	-1.68	8.02	6.15	-1.89	8.14	7.23	-0.88
SD	0.80	0.55	0.87	0.90	0.62	0.95	0.94	0.71	0.82
Median	7.60	6.20	-1.40	7.70	6.05	-1.75	8.10	7.15	-0.80
Min	6.70	5.30	-4.00	6.70	5.30	-4.10	6.80	6.20	-3.10
Max	9.90	7.80	0.40	10.40	8.20	0.00	10.40	9.40	0.70

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
>= 75									
N	9	9	9	10	10	10	4	4	4
Mean	7.50	6.30	-1.20	7.64	5.85	-1.79	8.03	7.00	-1.02
SD	0.60	0.54	0.69	0.45	0.43	0.70	1.29	0.56	1.37
Median	7.20	6.40	-1.20	7.65	5.95	-1.65	7.90	6.85	-0.55
Min	6.90	5.40	-2.50	7.00	5.10	-3.20	6.80	6.50	-3.00
Max	8.80	7.10	-0.20	8.30	6.50	-1.00	9.50	7.80	0.00
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 65									
N	162	152	152	168	146	146	77	68	68
Mean	65.30	46.68	-19.06	66.33	43.58	-23.27	64.89	57.43	-6.57
SD	10.18	9.58	10.87	10.94	7.54	10.89	9.39	11.45	12.41
Median	62.85	44.27	-18.58	62.85	42.08	-21.86	62.85	54.65	-8.20
Min	50.82	32.24	-50.28	49.73	30.06	-81.98	51.92	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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
65 - < 75									
N	68	62	62	63	49	49	39	34	34
Mean	63.02	44.05	-19.30	64.15	41.46	-23.47	65.48	54.97	-8.90
SD	8.71	5.43	8.98	9.79	4.91	9.30	10.32	7.88	7.57
Median	59.57	43.72	-16.39	60.66	39.89	-21.86	65.03	51.92	-8.20
Min	49.73	34.43	-43.72	49.73	34.43	-44.81	50.82	44.27	-29.51
Max	84.71	61.75	-6.56	90.17	53.01	-9.84	90.17	79.24	4.37
>= 75									
N	9	6	6	10	9	9	4	4	4
Mean	58.48	45.36	-14.76	60.01	39.65	-19.67	64.21	53.01	-11.20
SD	6.54	4.59	6.97	4.89	4.26	8.14	14.09	6.12	15.00
Median	55.20	45.91	-13.12	60.11	40.99	-17.49	62.85	51.37	-6.01
Min	51.92	37.71	-27.33	53.01	32.24	-34.98	50.82	47.55	-32.79
Max	72.68	50.82	-8.74	67.22	44.27	-10.93	80.34	61.75	0.00
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

HbA1c by age (years) - subgroup 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									
< 65									
N	162	156	156	168	159	159	77	74	74
Mean	65.30	46.73	-18.88	66.33	44.28	-22.18	64.89	58.45	-6.50
SD	10.18	9.63	10.83	10.94	7.92	11.59	9.39	12.91	13.41
Median	62.85	44.27	-17.49	62.85	43.17	-20.77	62.85	55.20	-8.20
Min	50.82	32.24	-50.28	49.73	30.06	-81.98	51.92	36.62	-43.72
Max	93.45	82.52	21.86	119.68	69.41	7.65	94.54	113.13	33.88
65 - < 75									
N	68	68	68	63	62	62	39	38	38
Mean	63.02	44.68	-18.34	64.15	43.70	-20.66	65.48	55.51	-9.58
SD	8.71	6.00	9.55	9.79	6.76	10.38	10.32	7.72	8.98
Median	59.57	44.27	-15.30	60.66	42.63	-19.13	65.03	54.65	-8.74
Min	49.73	34.43	-43.72	49.73	34.43	-44.81	50.82	44.27	-33.88
Max	84.71	61.75	4.37	90.17	66.13	0.00	90.17	79.24	7.65
>= 75									
N	9	9	9	10	10	10	4	4	4
Mean	58.48	45.36	-13.12	60.01	40.44	-19.56	64.21	53.01	-11.20
SD	6.54	5.91	7.51	4.89	4.73	7.68	14.09	6.12	15.00
Median	55.20	46.45	-13.12	60.11	41.53	-18.03	62.85	51.37	-6.01
Min	51.92	35.52	-27.33	53.01	32.24	-34.98	50.82	47.55	-32.79
Max	72.68	54.10	-2.19	67.22	47.55	-10.93	80.34	61.75	0.00

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

HbA1c by age (years) - subgroup 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
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

2.7.3.6.5.11 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 70									
N	23	16	16	12	10	10	24	17	17
Mean	8.15	6.41	-1.65	8.02	5.95	-2.06	7.97	7.86	-0.18
SD	0.99	0.46	1.09	0.51	0.52	0.59	0.69	0.81	0.79
Median	7.80	6.35	-1.45	7.95	5.80	-1.90	7.95	7.80	-0.20
Min	7.00	5.70	-4.20	7.30	5.40	-3.00	6.60	6.50	-1.90
Max	10.30	7.40	-0.30	8.70	7.10	-1.20	9.20	9.40	1.70
70 - < 90									
N	53	44	44	50	41	41	46	31	31
Mean	8.19	6.66	-1.43	8.02	6.59	-1.46	7.99	7.82	-0.07
SD	0.92	0.99	1.01	0.77	1.26	1.38	0.79	1.42	1.02
Median	8.00	6.40	-1.50	7.95	6.20	-1.70	7.95	7.50	-0.30
Min	6.50	5.20	-3.10	6.80	5.20	-3.10	6.90	5.80	-2.00
Max	10.20	9.30	1.10	9.80	10.00	2.30	9.50	10.80	2.60
90 - < 110									
N	29	24	24	37	33	33	39	27	27
Mean	7.91	6.47	-1.43	8.13	6.15	-2.00	8.00	7.37	-0.40
SD	0.76	0.91	1.02	0.88	0.85	0.84	0.92	0.99	0.96
Median	7.70	6.20	-1.40	7.90	5.90	-2.00	8.10	7.20	-0.20
Min	6.90	5.70	-3.40	6.60	4.90	-3.90	6.50	5.20	-2.50
Max	9.60	9.30	0.80	10.20	8.20	-0.50	10.20	9.40	1.50

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	23	18	18	31	20	20	20	9	9
Mean	8.00	6.06	-1.94	8.32	6.70	-1.70	7.76	7.90	0.38
SD	0.90	0.70	0.98	0.88	1.07	1.22	1.03	1.20	0.72
Median	7.80	6.05	-1.90	8.20	6.55	-1.75	7.30	7.60	0.60
Min	6.90	4.80	-3.80	6.40	5.50	-3.80	6.50	6.20	-0.80
Max	10.10	7.40	-0.50	10.00	9.30	0.50	9.70	10.30	1.10
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 70									
N	23	22	22	12	11	11	24	21	21
Mean	8.15	6.64	-1.49	8.02	6.08	-1.99	7.97	7.67	-0.28
SD	0.99	0.87	1.07	0.51	0.66	0.60	0.69	0.87	0.87
Median	7.80	6.45	-1.35	7.95	5.90	-1.80	7.95	7.70	-0.20
Min	7.00	5.60	-4.20	7.30	5.40	-3.00	6.60	6.10	-2.40
Max	10.30	9.10	0.50	8.70	7.40	-1.20	9.20	9.40	1.70

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
70 - < 90									
N	53	50	50	50	45	45	46	43	43
Mean	8.19	6.96	-1.19	8.02	6.68	-1.39	7.99	7.80	-0.20
SD	0.92	1.42	1.30	0.77	1.30	1.38	0.79	1.33	1.19
Median	8.00	6.65	-1.35	7.95	6.20	-1.60	7.95	7.70	-0.30
Min	6.50	5.20	-3.10	6.80	5.20	-3.10	6.90	5.70	-2.80
Max	10.20	12.70	3.00	9.80	10.00	2.30	9.50	10.80	2.60
90 - < 110									
N	29	25	25	37	36	36	39	36	36
Mean	7.91	6.46	-1.43	8.13	6.19	-1.97	8.00	7.49	-0.46
SD	0.76	0.89	1.00	0.88	0.83	0.88	0.92	1.04	1.00
Median	7.70	6.20	-1.40	7.90	5.90	-2.00	8.10	7.40	-0.20
Min	6.90	5.70	-3.40	6.60	4.90	-3.90	6.50	5.20	-2.50
Max	9.60	9.30	0.80	10.20	8.20	0.00	10.20	10.30	1.50
>= 110									
N	23	22	22	31	29	29	20	16	16
Mean	8.00	6.20	-1.75	8.32	6.74	-1.65	7.76	7.78	0.03
SD	0.90	0.74	1.07	0.88	1.11	1.36	1.03	1.39	1.18
Median	7.80	6.15	-1.65	8.20	6.50	-1.60	7.30	7.75	0.10
Min	6.90	4.80	-3.80	6.40	5.30	-3.80	6.50	4.90	-2.40
Max	10.10	7.80	0.30	10.00	9.50	1.60	9.70	10.30	2.00

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 70									
N	23	16	16	12	10	10	24	17	17
Mean	65.56	46.59	-18.03	64.12	41.53	-22.52	63.62	62.46	-1.93
SD	10.81	5.08	11.97	5.59	5.67	6.42	7.58	8.82	8.67
Median	61.75	45.91	-15.85	63.39	39.89	-20.77	63.39	61.75	-2.19
Min	53.01	38.80	-45.91	56.29	35.52	-32.79	48.64	47.55	-20.77
Max	89.08	57.38	-3.28	71.59	54.10	-13.12	77.06	79.24	18.58
70 - < 90									
N	53	44	44	50	41	41	46	31	31
Mean	66.02	49.26	-15.67	64.16	48.53	-15.92	63.82	62.00	-0.78
SD	10.02	10.79	11.07	8.39	13.72	15.11	8.60	15.48	11.12
Median	63.94	46.45	-16.39	63.39	44.27	-18.58	63.39	58.48	-3.28
Min	47.55	33.34	-33.88	50.82	33.34	-33.88	51.92	39.89	-21.86
Max	87.99	78.15	12.02	83.61	85.80	25.14	80.34	94.54	28.42

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	29	24	24	37	33	33	39	27	27
Mean	62.96	47.23	-15.62	65.39	43.77	-21.83	63.94	57.06	-4.37
SD	8.29	9.92	11.13	9.62	9.32	9.17	10.08	10.87	10.51
Median	60.66	44.27	-15.30	62.85	40.99	-21.86	65.03	55.20	-2.19
Min	51.92	38.80	-37.16	48.64	30.06	-42.63	47.55	33.34	-27.33
Max	81.43	78.15	8.74	87.99	66.13	-5.47	87.99	79.24	16.40
>= 110									
N	23	18	18	31	20	20	20	9	9
Mean	63.99	42.69	-21.25	67.47	49.68	-18.58	61.32	62.85	4.13
SD	9.83	7.64	10.68	9.67	11.70	13.36	11.26	13.09	7.90
Median	61.75	42.63	-20.77	66.13	48.09	-19.13	56.29	59.57	6.56
Min	51.92	28.96	-41.53	46.45	36.62	-41.53	47.55	44.27	-8.74
Max	86.89	57.38	-5.47	85.80	78.15	5.47	82.52	89.08	12.02
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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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									
< 70									
N	23	22	22	12	11	11	24	21	21
Mean	65.56	49.09	-16.25	64.12	42.97	-21.76	63.62	60.35	-3.02
SD	10.81	9.48	11.65	5.59	7.20	6.58	7.58	9.50	9.47
Median	61.75	47.00	-14.76	63.39	40.99	-19.67	63.39	60.66	-2.19
Min	53.01	37.71	-45.91	56.29	35.52	-32.79	48.64	43.17	-26.23
Max	89.08	75.96	5.46	71.59	57.38	-13.12	77.06	79.24	18.58
70 - < 90									
N	53	50	50	50	45	45	46	43	43
Mean	66.02	52.59	-12.98	64.16	49.51	-15.18	63.82	61.73	-2.21
SD	10.02	15.50	14.25	8.39	14.22	15.10	8.60	14.56	13.02
Median	63.94	49.18	-14.76	63.39	44.27	-17.49	63.39	60.66	-3.28
Min	47.55	33.34	-33.88	50.82	33.34	-33.88	51.92	38.80	-30.60
Max	87.99	115.31	32.79	83.61	85.80	25.14	80.34	94.54	28.42
90 - < 110									
N	29	25	25	37	36	36	39	36	36
Mean	62.96	47.11	-15.61	65.39	44.11	-21.53	63.94	58.32	-5.07
SD	8.29	9.73	10.89	9.62	9.09	9.61	10.08	11.39	10.93
Median	60.66	44.27	-15.30	62.85	40.99	-21.86	65.03	57.38	-2.19
Min	51.92	38.80	-37.16	48.64	30.06	-42.63	47.55	33.34	-27.33
Max	81.43	78.15	8.74	87.99	66.13	0.00	87.99	89.08	16.40

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	23	22	22	31	29	29	20	16	16
Mean	63.99	44.22	-19.18	67.47	50.22	-18.05	61.32	61.55	0.34
SD	9.83	8.14	11.73	9.67	12.12	14.86	11.26	15.15	12.86
Median	61.75	43.72	-18.03	66.13	47.55	-17.49	56.29	61.21	1.09
Min	51.92	28.96	-41.53	46.45	34.43	-41.53	47.55	30.06	-26.23
Max	86.89	61.75	3.28	85.80	80.34	17.49	82.52	89.08	21.86
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

2.7.3.6.5.12 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 70									
N	69	53	53	68	47	47	70	49	49
Mean	7.94	6.39	-1.38	7.93	6.35	-1.65	8.28	7.20	-0.89
SD	1.06	1.05	1.08	0.89	0.83	0.79	0.94	0.83	0.98
Median	7.60	6.10	-1.30	7.80	6.20	-1.70	8.20	7.10	-0.70
Min	6.60	4.50	-4.10	6.70	5.20	-3.60	6.50	5.60	-3.40
Max	11.00	10.20	1.30	10.30	8.90	-0.10	10.90	9.10	1.30
70 - < 90									
N	147	113	113	154	126	126	148	100	100
Mean	7.95	6.53	-1.34	8.01	6.29	-1.66	8.08	7.08	-0.79
SD	0.91	0.81	1.02	0.89	0.85	1.07	0.90	0.89	0.93
Median	7.70	6.30	-1.30	7.80	6.10	-1.55	7.80	6.90	-0.75
Min	6.00	5.00	-4.40	6.50	4.70	-4.70	6.70	5.00	-4.20
Max	11.00	8.80	1.70	11.40	9.50	1.40	10.90	10.30	2.90
90 - < 110									
N	119	97	97	120	102	102	129	98	98
Mean	8.13	6.60	-1.51	8.05	6.44	-1.57	8.15	7.17	-0.73
SD	0.92	0.83	1.07	0.91	0.74	1.01	0.90	1.12	1.09
Median	7.90	6.50	-1.40	7.90	6.30	-1.50	7.90	6.90	-0.80
Min	5.90	4.90	-4.30	5.90	4.80	-4.40	6.80	5.00	-4.00
Max	10.60	9.20	2.20	10.60	8.50	1.00	10.60	11.50	2.60

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	74	65	65	67	56	56	60	38	38
Mean	8.04	6.70	-1.35	8.21	6.44	-1.73	8.30	7.24	-0.80
SD	0.82	0.88	1.18	1.09	1.08	1.24	0.98	1.07	1.36
Median	7.95	6.50	-1.30	7.80	6.15	-1.60	7.90	7.35	-0.60
Min	6.80	5.00	-4.50	6.70	5.20	-4.80	6.90	4.90	-3.50
Max	10.40	9.50	1.00	10.30	10.70	1.90	11.30	9.60	2.20
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 70									
N	69	64	64	68	63	63	70	66	66
Mean	7.94	6.72	-1.22	7.93	6.56	-1.39	8.28	7.31	-1.00
SD	1.06	1.41	1.22	0.89	0.90	0.92	0.94	0.91	1.03
Median	7.60	6.30	-1.25	7.80	6.40	-1.40	8.20	7.15	-0.95
Min	6.60	4.50	-4.10	6.70	5.20	-3.60	6.50	5.60	-3.40
Max	11.00	12.30	3.60	10.30	8.90	0.40	10.90	9.80	1.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
70 - < 90									
N	147	135	135	154	146	146	148	136	136
Mean	7.95	6.73	-1.24	8.01	6.49	-1.51	8.08	7.24	-0.85
SD	0.91	1.03	1.19	0.89	1.08	1.15	0.90	0.93	0.93
Median	7.70	6.50	-1.30	7.80	6.20	-1.50	7.80	7.10	-0.80
Min	6.00	5.00	-4.40	6.50	4.70	-4.70	6.70	5.00	-4.20
Max	11.00	11.80	4.50	11.40	11.10	2.20	10.90	10.30	2.90
90 - < 110									
N	119	111	111	120	113	113	129	125	125
Mean	8.13	6.70	-1.44	8.05	6.55	-1.51	8.15	7.45	-0.68
SD	0.92	0.92	1.07	0.91	0.82	1.04	0.90	1.38	1.26
Median	7.90	6.50	-1.30	7.90	6.40	-1.50	7.90	7.10	-0.80
Min	5.90	4.90	-4.30	5.90	4.80	-4.40	6.80	5.00	-4.00
Max	10.60	9.20	2.20	10.60	8.60	1.10	10.60	12.20	3.20
>= 110									
N	74	72	72	67	65	65	60	57	57
Mean	8.04	6.72	-1.30	8.21	6.56	-1.65	8.30	7.64	-0.66
SD	0.82	0.89	1.15	1.09	1.13	1.20	0.98	1.30	1.35
Median	7.95	6.55	-1.25	7.80	6.20	-1.60	7.90	7.60	-0.50
Min	6.80	5.00	-4.50	6.70	5.20	-4.80	6.90	4.90	-3.50
Max	10.40	9.50	1.00	10.30	10.70	1.90	11.30	10.60	2.20

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 70									
N	69	53	53	68	47	47	70	49	49
Mean	63.26	46.39	-15.05	63.17	45.89	-18.02	67.05	55.20	-9.73
SD	11.56	11.47	11.82	9.75	9.02	8.62	10.29	9.12	10.73
Median	59.57	43.17	-14.21	61.75	44.27	-18.58	66.13	54.10	-7.65
Min	48.64	25.69	-44.81	49.73	33.34	-39.35	47.55	37.71	-37.16
Max	96.73	87.99	14.21	89.08	73.78	-1.09	95.64	75.96	14.21
70 - < 90									
N	147	113	113	154	126	126	148	100	100
Mean	63.35	47.84	-14.62	64.00	45.29	-18.10	64.83	53.83	-8.63
SD	9.91	8.82	11.20	9.72	9.34	11.66	9.79	9.68	10.12
Median	60.66	45.36	-14.21	61.75	43.17	-16.94	61.75	51.92	-8.20
Min	42.08	31.15	-48.09	47.55	27.87	-51.37	49.73	31.15	-45.91
Max	96.73	72.68	18.58	101.10	80.34	15.30	95.64	89.08	31.70

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	119	97	97	120	102	102	129	98	98
Mean	65.34	48.63	-16.46	64.46	46.89	-17.21	65.58	54.86	-7.99
SD	10.08	9.12	11.70	9.93	8.10	11.05	9.87	12.24	11.87
Median	62.85	47.55	-15.30	62.85	45.36	-16.40	62.85	51.92	-8.74
Min	40.99	30.06	-47.00	40.99	28.96	-48.09	50.82	31.15	-43.72
Max	92.36	77.06	24.05	92.36	69.41	10.93	92.36	102.20	28.42
>= 110									
N	74	65	65	67	56	56	60	38	38
Mean	64.32	49.70	-14.75	66.29	46.92	-18.89	67.16	55.63	-8.77
SD	9.00	9.64	12.89	11.88	11.80	13.58	10.76	11.68	14.89
Median	63.39	47.55	-14.21	61.75	43.72	-17.49	62.85	56.84	-6.56
Min	50.82	31.15	-49.19	49.73	33.34	-52.46	51.92	30.06	-38.26
Max	90.17	80.34	10.93	89.08	93.45	20.77	100.01	81.43	24.05
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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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									
< 70									
N	69	64	64	68	63	63	70	66	66
Mean	63.26	49.95	-13.39	63.17	48.15	-15.15	67.05	56.42	-10.90
SD	11.56	15.43	13.33	9.75	9.80	10.10	10.29	9.93	11.22
Median	59.57	45.36	-13.66	61.75	46.45	-15.30	66.13	54.65	-10.38
Min	48.64	25.69	-44.81	49.73	33.34	-39.35	47.55	37.71	-37.16
Max	96.73	110.94	39.35	89.08	73.78	4.37	95.64	83.61	14.21
70 - < 90									
N	147	135	135	154	146	146	148	136	136
Mean	63.35	50.02	-13.52	64.00	47.39	-16.47	64.83	55.59	-9.32
SD	9.91	11.26	13.01	9.72	11.82	12.54	9.79	10.12	10.20
Median	60.66	47.55	-14.21	61.75	44.27	-16.39	61.75	54.10	-8.74
Min	42.08	31.15	-48.09	47.55	27.87	-51.37	49.73	31.15	-45.91
Max	96.73	105.47	49.19	101.10	97.82	24.05	95.64	89.08	31.70
90 - < 110									
N	119	111	111	120	113	113	129	125	125
Mean	65.34	49.74	-15.77	64.46	48.06	-16.46	65.58	57.92	-7.46
SD	10.08	10.04	11.68	9.93	9.01	11.36	9.87	15.11	13.78
Median	62.85	47.55	-14.21	62.85	46.45	-16.39	62.85	54.10	-8.74
Min	40.99	30.06	-47.00	40.99	28.96	-48.09	50.82	31.15	-43.72
Max	92.36	77.06	24.05	92.36	70.50	12.02	92.36	109.85	34.98

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	74	72	72	67	65	65	60	57	57
Mean	64.32	50.00	-14.24	66.29	48.18	-17.99	67.16	59.95	-7.25
SD	9.00	9.70	12.54	11.88	12.38	13.16	10.76	14.18	14.73
Median	63.39	48.09	-13.66	61.75	44.27	-17.49	62.85	59.57	-5.47
Min	50.82	31.15	-49.19	49.73	33.34	-52.46	51.92	30.06	-38.26
Max	90.17	80.34	10.93	89.08	93.45	20.77	100.01	92.36	24.05
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

2.7.3.6.5.13 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 70									
N	12	9	9	17	11	11	23	16	16
Mean	8.00	6.68	-1.33	8.31	6.16	-2.17	8.50	7.86	-0.43
SD	0.77	1.21	0.82	0.67	0.60	0.94	1.12	1.04	1.08
Median	8.05	6.20	-1.10	8.10	6.20	-2.30	8.10	7.80	-0.30
Min	7.00	5.50	-2.80	7.40	5.50	-3.70	7.00	6.20	-3.20
Max	9.70	9.10	-0.40	9.80	7.30	-0.70	11.10	10.10	1.00
70 - < 90									
N	54	45	45	51	44	44	47	34	34
Mean	8.35	6.68	-1.62	8.39	6.53	-1.88	8.34	8.11	-0.22
SD	0.84	0.76	1.00	0.88	0.98	0.98	0.77	1.05	0.82
Median	8.40	6.50	-1.60	8.40	6.30	-2.00	8.40	8.05	0.00
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-3.90	7.00	6.00	-2.30
Max	10.30	8.30	0.30	10.80	9.70	1.10	9.90	10.50	1.00
90 - < 110									
N	42	38	38	38	32	32	40	30	30
Mean	8.39	6.88	-1.48	8.33	6.44	-1.86	8.42	8.19	-0.12
SD	0.82	0.98	0.98	0.81	0.58	0.83	0.71	1.24	1.17
Median	8.30	6.75	-1.45	8.25	6.30	-1.90	8.40	8.00	-0.25
Min	7.00	4.80	-3.40	7.10	5.10	-4.20	7.10	6.40	-2.00
Max	10.20	9.20	0.80	10.20	7.90	-0.10	9.90	11.20	3.10

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	24	19	19	25	21	21	23	14	14
Mean	8.53	7.38	-1.11	8.11	6.43	-1.70	8.54	8.39	0.01
SD	0.83	1.17	1.47	0.80	0.88	0.89	1.12	1.84	1.43
Median	8.50	7.10	-1.00	8.00	6.00	-1.80	8.10	8.00	-0.05
Min	7.20	5.60	-3.50	7.00	5.40	-3.30	6.80	5.10	-2.60
Max	10.00	9.30	1.90	9.70	8.60	0.20	10.30	11.40	3.30
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 70									
N	12	12	12	17	16	16	23	20	20
Mean	8.00	6.94	-1.06	8.31	6.55	-1.73	8.50	7.82	-0.50
SD	0.77	1.18	1.01	0.67	0.99	1.13	1.12	1.04	1.05
Median	8.05	6.50	-0.95	8.10	6.20	-1.80	8.10	7.75	-0.30
Min	7.00	5.50	-2.80	7.40	5.50	-3.70	7.00	6.20	-3.20
Max	9.70	9.10	1.20	9.80	9.00	0.30	11.10	10.10	1.00

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
70 - < 90									
N	54	52	52	51	48	48	47	43	43
Mean	8.35	6.80	-1.55	8.39	6.57	-1.82	8.34	8.11	-0.23
SD	0.84	0.95	1.06	0.88	0.97	0.96	0.77	0.99	0.79
Median	8.40	6.55	-1.55	8.40	6.35	-2.00	8.40	8.00	0.00
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-3.90	7.00	6.00	-2.30
Max	10.30	11.00	1.30	10.80	9.70	1.10	9.90	10.50	1.00
90 - < 110									
N	42	40	40	38	35	35	40	38	38
Mean	8.39	6.95	-1.42	8.33	6.54	-1.81	8.42	8.35	-0.06
SD	0.82	1.12	1.05	0.81	0.71	0.88	0.71	1.44	1.27
Median	8.30	6.75	-1.45	8.25	6.40	-1.90	8.40	8.10	-0.35
Min	7.00	4.80	-3.40	7.10	5.10	-4.20	7.10	6.40	-2.00
Max	10.20	10.50	1.20	10.20	9.00	0.00	9.90	13.50	3.60
>= 110									
N	24	22	22	25	25	25	23	23	23
Mean	8.53	7.41	-1.07	8.11	6.58	-1.54	8.54	8.40	-0.14
SD	0.83	1.14	1.41	0.80	0.97	0.94	1.12	1.50	1.26
Median	8.50	7.20	-0.95	8.00	6.00	-1.80	8.10	8.40	-0.10
Min	7.20	5.60	-3.50	7.00	5.40	-3.30	6.80	5.10	-2.60
Max	10.00	9.30	1.90	9.70	8.60	0.20	10.30	11.40	3.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 70									
N	12	9	9	17	11	11	23	16	16
Mean	63.94	49.49	-14.57	67.35	43.87	-23.75	69.36	62.37	-4.71
SD	8.45	13.18	8.96	7.34	6.60	10.28	12.22	11.37	11.83
Median	64.49	44.27	-12.02	65.03	44.27	-25.14	65.03	61.75	-3.28
Min	53.01	36.62	-30.60	57.38	36.62	-40.44	53.01	44.27	-34.98
Max	82.52	75.96	-4.37	83.61	56.29	-7.65	97.82	86.89	10.93
70 - < 90									
N	54	45	45	51	44	44	47	34	34
Mean	67.73	49.56	-17.71	68.23	47.92	-20.52	67.61	65.13	-2.41
SD	9.20	8.30	10.94	9.59	10.66	10.69	8.42	11.51	8.92
Median	68.31	47.55	-17.49	68.31	45.36	-21.86	68.31	64.49	0.00
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-42.63	53.01	42.08	-25.14
Max	89.08	67.22	3.28	94.54	82.52	12.02	84.71	91.27	10.93

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	42	38	38	38	32	32	40	30	30
Mean	68.23	51.66	-16.14	67.59	46.90	-20.36	68.50	65.98	-1.35
SD	8.92	10.71	10.71	8.89	6.31	9.05	7.80	13.55	12.75
Median	67.22	50.28	-15.85	66.67	45.36	-20.77	68.31	63.94	-2.73
Min	53.01	28.96	-37.16	54.10	32.24	-45.91	54.10	46.45	-21.86
Max	87.99	77.06	8.74	87.99	62.85	-1.09	84.71	98.92	33.88
>= 110									
N	24	19	19	25	21	21	23	14	14
Mean	69.72	57.15	-12.08	65.16	46.82	-18.53	69.83	68.16	0.08
SD	9.09	12.81	16.02	8.69	9.62	9.71	12.22	20.06	15.67
Median	69.41	54.10	-10.93	63.94	42.08	-19.67	65.03	63.94	-0.55
Min	55.20	37.71	-38.26	53.01	35.52	-36.07	50.82	32.24	-28.42
Max	85.80	78.15	20.77	82.52	70.50	2.19	89.08	101.10	36.07
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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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									
< 70									
N	12	12	12	17	16	16	23	20	20
Mean	63.94	52.37	-11.57	67.35	48.09	-18.85	69.36	61.97	-5.47
SD	8.45	12.88	11.02	7.34	10.80	12.32	12.22	11.34	11.45
Median	64.49	47.55	-10.38	65.03	44.27	-19.67	65.03	61.21	-3.28
Min	53.01	36.62	-30.60	57.38	36.62	-40.44	53.01	44.27	-34.98
Max	82.52	75.96	13.12	83.61	74.87	3.28	97.82	86.89	10.93
70 - < 90									
N	54	52	52	51	48	48	47	43	43
Mean	67.73	50.82	-16.98	68.23	48.34	-19.92	67.61	65.16	-2.54
SD	9.20	10.43	11.58	9.59	10.63	10.54	8.42	10.83	8.67
Median	68.31	48.09	-16.94	68.31	45.91	-21.86	68.31	63.94	0.00
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-42.63	53.01	42.08	-25.14
Max	89.08	96.73	14.21	94.54	82.52	12.02	84.71	91.27	10.93
90 - < 110									
N	42	40	40	38	35	35	40	38	38
Mean	68.23	52.44	-15.49	67.59	48.01	-19.77	68.50	67.79	-0.60
SD	8.92	12.26	11.43	8.89	7.76	9.57	7.80	15.77	13.85
Median	67.22	50.28	-15.85	66.67	46.45	-20.77	68.31	65.03	-3.83
Min	53.01	28.96	-37.16	54.10	32.24	-45.91	54.10	46.45	-21.86
Max	87.99	91.27	13.12	87.99	74.87	0.00	84.71	124.06	39.35

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	24	22	22	25	25	25	23	23	23
Mean	69.72	57.53	-11.72	65.16	48.38	-16.79	69.83	68.31	-1.52
SD	9.09	12.47	15.41	8.69	10.64	10.33	12.22	16.35	13.79
Median	69.41	55.20	-10.38	63.94	42.08	-19.67	65.03	68.31	-1.09
Min	55.20	37.71	-38.26	53.01	35.52	-36.07	50.82	32.24	-28.42
Max	85.80	78.15	20.77	82.52	70.50	2.19	89.08	101.10	36.07
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

2.7.3.6.5.14 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 70									
N	65	62	62	53	43	43	53	49	49
Mean	8.21	6.19	-2.05	7.90	5.97	-1.94	8.23	7.15	-1.02
SD	1.00	0.62	0.99	0.72	0.62	0.81	0.93	0.71	0.74
Median	7.90	6.00	-1.90	7.70	5.90	-1.70	8.10	7.00	-0.80
Min	6.70	5.20	-5.40	6.90	4.80	-4.10	6.90	5.80	-2.90
Max	11.20	8.00	0.00	9.70	7.90	0.00	10.70	9.40	0.30
70 - < 90									
N	35	33	33	37	34	34	44	40	40
Mean	8.23	6.41	-1.75	8.11	5.86	-2.26	8.17	7.56	-0.62
SD	1.07	0.58	0.94	0.96	0.53	1.19	0.87	1.05	0.84
Median	7.90	6.40	-1.60	7.80	5.80	-2.05	8.10	7.35	-0.65
Min	6.80	5.40	-4.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.50
Max	10.60	7.70	0.10	10.10	7.00	-0.20	10.30	10.30	1.40
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	8.43	6.93	-1.50	8.41	5.71	-2.81	8.20	7.48	-0.72
SD	1.00	0.31	0.70	1.15	0.74	0.92	0.77	0.76	0.98
Median	8.50	7.00	-1.50	8.10	5.40	-2.75	8.25	7.55	-1.05
Min	7.40	6.60	-2.20	7.30	4.90	-4.40	7.30	6.40	-1.70
Max	9.40	7.20	-0.80	10.80	7.10	-1.80	9.20	8.30	0.70

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	0	0	0	3	2	2	0	0	0
Mean				7.63	6.00	-1.75			
SD				0.21	0.14	0.07			
Median				7.70	6.00	-1.75			
Min				7.40	5.90	-1.80			
Max				7.80	6.10	-1.70			
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 70									
N	65	65	65	53	51	51	53	52	52
Mean	8.21	6.23	-1.98	7.90	6.22	-1.67	8.23	7.14	-1.10
SD	1.00	0.65	1.04	0.72	0.83	0.99	0.93	0.71	0.79
Median	7.90	6.10	-1.90	7.70	6.00	-1.60	8.10	7.00	-0.90
Min	6.70	5.20	-5.40	6.90	4.80	-4.10	6.90	5.80	-2.90
Max	11.20	8.00	0.30	9.70	8.70	0.10	10.70	9.40	0.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
70 - < 90									
N	35	35	35	37	37	37	44	43	43
Mean	8.23	6.42	-1.81	8.11	5.99	-2.12	8.17	7.56	-0.63
SD	1.07	0.58	0.98	0.96	0.74	1.29	0.87	1.02	0.82
Median	7.90	6.40	-1.70	7.80	5.90	-1.90	8.10	7.30	-0.70
Min	6.80	5.40	-4.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.50
Max	10.60	7.70	0.10	10.10	8.30	1.10	10.30	10.30	1.40
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	8.43	6.93	-1.50	8.41	5.71	-2.81	8.20	7.48	-0.72
SD	1.00	0.31	0.70	1.15	0.74	0.92	0.77	0.76	0.98
Median	8.50	7.00	-1.50	8.10	5.40	-2.75	8.25	7.55	-1.05
Min	7.40	6.60	-2.20	7.30	4.90	-4.40	7.30	6.40	-1.70
Max	9.40	7.20	-0.80	10.80	7.10	-1.80	9.20	8.30	0.70
>= 110									
N	0	0	0	3	3	3	0	0	0
Mean				7.63	6.43	-1.20			
SD				0.21	0.76	0.95			
Median				7.70	6.10	-1.70			
Min				7.40	5.90	-1.80			
Max				7.80	7.30	-0.10			

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 70									
N	65	62	62	53	43	43	53	49	49
Mean	66.26	44.11	-22.44	62.83	41.75	-21.22	66.44	54.64	-11.18
SD	10.97	6.75	10.78	7.90	6.77	8.82	10.15	7.74	8.14
Median	62.85	42.08	-20.77	60.66	40.99	-18.58	65.03	53.01	-8.74
Min	49.73	33.34	-59.02	51.92	28.96	-44.81	51.92	39.89	-31.70
Max	98.92	63.94	0.00	82.52	62.85	0.00	93.45	79.24	3.28
70 - < 90									
N	35	33	33	37	34	34	44	40	40
Mean	66.47	46.52	-19.08	65.18	40.60	-24.72	65.75	59.16	-6.72
SD	11.75	6.32	10.25	10.45	5.85	13.03	9.55	11.50	9.18
Median	62.85	46.45	-17.49	61.75	39.89	-22.41	65.03	56.84	-7.10
Min	50.82	35.52	-48.09	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-27.33
Max	92.36	60.66	1.09	86.89	53.01	-2.19	89.08	89.08	15.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	68.68	52.28	-16.40	68.43	38.94	-30.74	66.13	58.29	-7.83
SD	10.95	3.34	7.65	12.53	8.04	10.08	8.38	8.28	10.76
Median	69.41	53.01	-16.40	65.03	35.52	-30.06	66.67	59.02	-11.48
Min	57.38	48.64	-24.05	56.29	30.06	-48.09	56.29	46.45	-18.58
Max	79.24	55.20	-8.74	94.54	54.10	-19.67	77.06	67.22	7.65
>= 110									
N	0	0	0	3	2	2	0	0	0
Mean				59.93	42.08	-19.13			
SD				2.28	1.55	0.77			
Median				60.66	42.08	-19.13			
Min				57.38	40.99	-19.67			
Max				61.75	43.17	-18.58			
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

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup 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									
< 70									
N	65	65	65	53	51	51	53	52	52
Mean	66.26	44.64	-21.62	62.83	44.44	-18.22	66.44	54.52	-12.02
SD	10.97	7.13	11.35	7.90	9.08	10.79	10.15	7.73	8.68
Median	62.85	43.17	-20.77	60.66	42.08	-17.49	65.03	53.01	-9.84
Min	49.73	33.34	-59.02	51.92	28.96	-44.81	51.92	39.89	-31.70
Max	98.92	63.94	3.28	82.52	71.59	1.09	93.45	79.24	3.28
70 - < 90									
N	35	35	35	37	37	37	44	43	43
Mean	66.47	46.64	-19.83	65.18	41.99	-23.19	65.75	59.14	-6.89
SD	11.75	6.29	10.72	10.45	8.10	14.08	9.55	11.19	8.94
Median	62.85	46.45	-18.58	61.75	40.99	-20.77	65.03	56.29	-7.65
Min	50.82	35.52	-48.09	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-27.33
Max	92.36	60.66	1.09	86.89	67.22	12.02	89.08	89.08	15.30
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	68.68	52.28	-16.40	68.43	38.94	-30.74	66.13	58.29	-7.83
SD	10.95	3.34	7.65	12.53	8.04	10.08	8.38	8.28	10.76
Median	69.41	53.01	-16.40	65.03	35.52	-30.06	66.67	59.02	-11.48
Min	57.38	48.64	-24.05	56.29	30.06	-48.09	56.29	46.45	-18.58
Max	79.24	55.20	-8.74	94.54	54.10	-19.67	77.06	67.22	7.65

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	0	0	0	3	3	3	0	0	0
Mean				59.93	46.82	-13.12			
SD				2.28	8.28	10.43			
Median				60.66	43.17	-18.58			
Min				57.38	40.99	-19.67			
Max				61.75	56.29	-1.09			
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

2.7.3.6.5.15 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
< 70									
N	127	115	115	125	100	100	64	59	59
Mean	7.93	6.23	-1.76	7.95	5.96	-2.07	8.02	7.25	-0.73
SD	0.85	0.71	0.92	0.76	0.47	0.75	0.79	0.90	0.93
Median	7.70	6.10	-1.60	7.80	5.90	-1.90	7.85	7.00	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	4.90	-4.10	6.80	6.20	-3.00
Max	10.70	9.70	0.70	10.50	7.10	-0.60	9.70	10.20	3.10
70 - < 90									
N	89	84	84	88	80	80	37	30	30
Mean	8.16	6.44	-1.76	8.34	6.13	-2.22	8.16	7.23	-0.69
SD	0.95	0.85	0.96	1.13	0.74	1.14	1.03	0.75	1.10
Median	7.90	6.30	-1.60	8.20	5.90	-2.10	7.90	6.95	-0.70
Min	6.80	5.10	-3.90	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.50	-3.80
Max	10.40	9.60	2.00	13.10	8.50	0.10	10.80	9.40	2.00
90 - < 110									
N	18	17	17	21	19	19	18	16	16
Mean	8.32	6.67	-1.59	8.45	6.22	-2.21	8.28	7.67	-0.56
SD	0.85	0.91	1.06	1.06	0.66	1.05	1.00	1.33	1.24
Median	8.00	6.40	-1.70	8.30	6.20	-2.20	8.00	7.50	-0.55
Min	7.20	5.60	-3.80	7.00	5.20	-4.10	6.90	5.50	-3.00
Max	9.70	8.50	0.40	10.20	7.70	-0.10	10.40	9.90	1.40

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	5	4	4	7	5	5	1	1	1
Mean	7.70	6.43	-1.28	8.20	6.86	-1.20	8.20	8.20	0.00
SD	0.72	0.48	0.87	1.12	1.02	0.50			
Median	7.60	6.30	-1.05	8.00	7.20	-0.90	8.20	8.20	0.00
Min	7.10	6.00	-2.50	6.90	5.60	-1.80	8.20	8.20	0.00
Max	8.90	7.10	-0.50	9.90	8.20	-0.80	8.20	8.20	0.00
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 70									
N	127	123	123	125	119	119	64	62	62
Mean	7.93	6.24	-1.71	7.95	6.12	-1.85	8.02	7.29	-0.73
SD	0.85	0.72	0.93	0.76	0.62	0.88	0.79	0.90	0.92
Median	7.70	6.20	-1.60	7.80	6.10	-1.80	7.85	7.05	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	4.90	-4.10	6.80	6.20	-3.00
Max	10.70	9.70	0.70	10.50	8.20	0.40	9.70	10.20	3.10

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
70 - < 90									
N	89	88	88	88	86	86	37	35	35
Mean	8.16	6.46	-1.71	8.34	6.17	-2.17	8.16	7.39	-0.74
SD	0.95	0.84	0.97	1.13	0.74	1.13	1.03	1.14	1.37
Median	7.90	6.30	-1.60	8.20	5.90	-2.05	7.90	7.00	-0.70
Min	6.80	5.10	-3.90	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.50	-4.00
Max	10.40	9.60	2.00	13.10	8.50	0.10	10.80	12.50	2.70
90 - < 110									
N	18	18	18	21	20	20	18	18	18
Mean	8.32	6.73	-1.58	8.45	6.22	-2.26	8.28	7.71	-0.58
SD	0.85	0.92	1.03	1.06	0.64	1.05	1.00	1.26	1.26
Median	8.00	6.45	-1.55	8.30	6.20	-2.40	8.00	7.60	-0.55
Min	7.20	5.60	-3.80	7.00	5.20	-4.10	6.90	5.50	-3.00
Max	9.70	8.50	0.40	10.20	7.70	-0.10	10.40	9.90	1.40
>= 110									
N	5	4	4	7	6	6	1	1	1
Mean	7.70	6.43	-1.28	8.20	7.03	-0.88	8.20	8.20	0.00
SD	0.72	0.48	0.87	1.12	1.01	0.90			
Median	7.60	6.30	-1.05	8.00	7.20	-0.85	8.20	8.20	0.00
Min	7.10	6.00	-2.50	6.90	5.60	-1.80	8.20	8.20	0.00
Max	8.90	7.10	-0.50	9.90	8.20	0.70	8.20	8.20	0.00

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 70									
N	127	115	115	125	100	100	64	59	59
Mean	63.19	44.61	-19.28	63.35	41.66	-22.59	64.13	55.77	-7.97
SD	9.30	7.73	10.01	8.31	5.18	8.21	8.60	9.81	10.19
Median	60.66	43.17	-17.49	61.75	40.99	-20.77	62.30	53.01	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	30.06	-44.81	50.82	44.27	-32.79
Max	93.45	82.52	7.65	91.27	54.10	-6.56	82.52	87.99	33.88
70 - < 90									
N	89	84	84	88	80	80	37	30	30
Mean	65.72	46.93	-19.21	67.70	43.53	-24.26	65.68	55.49	-7.54
SD	10.39	9.24	10.49	12.35	8.05	12.42	11.21	8.24	12.03
Median	62.85	45.36	-17.49	66.13	40.99	-22.95	62.85	52.46	-7.65
Min	50.82	32.24	-42.63	49.73	30.06	-81.98	50.82	47.55	-41.53
Max	90.17	81.43	21.86	119.68	69.41	1.09	94.54	79.24	21.86

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	18	17	17	21	19	19	18	16	16
Mean	67.40	49.41	-17.42	68.83	44.50	-24.10	67.04	60.32	-6.15
SD	9.26	9.97	11.59	11.63	7.23	11.44	10.96	14.58	13.51
Median	63.94	46.45	-18.58	67.22	44.27	-24.05	63.94	58.48	-6.01
Min	55.20	37.71	-41.53	53.01	33.34	-44.81	51.92	36.62	-32.79
Max	82.52	69.41	4.37	87.99	60.66	-1.09	90.17	84.71	15.30
>= 110									
N	5	4	4	7	5	5	1	1	1
Mean	60.66	46.73	-13.94	66.13	51.48	-13.12	66.13	66.13	0.00
SD	7.84	5.23	9.46	12.27	11.19	5.52			
Median	59.57	45.36	-11.48	63.94	55.20	-9.84	66.13	66.13	0.00
Min	54.10	42.08	-27.33	51.92	37.71	-19.67	66.13	66.13	0.00
Max	73.78	54.10	-5.46	84.71	66.13	-8.74	66.13	66.13	0.00
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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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									
< 70									
N	127	123	123	125	119	119	64	62	62
Mean	63.19	44.75	-18.70	63.35	43.44	-20.24	64.13	56.18	-7.93
SD	9.30	7.85	10.21	8.31	6.73	9.64	8.60	9.82	10.05
Median	60.66	44.27	-17.49	61.75	43.17	-19.67	62.30	53.56	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	30.06	-44.81	50.82	44.27	-32.79
Max	93.45	82.52	7.65	91.27	66.13	4.37	82.52	87.99	33.88
70 - < 90									
N	89	88	88	88	86	86	37	35	35
Mean	65.72	47.10	-18.67	67.70	43.91	-23.75	65.68	57.26	-8.12
SD	10.39	9.18	10.60	12.35	8.09	12.32	11.21	12.49	14.95
Median	62.85	45.36	-17.49	66.13	40.99	-22.41	62.85	53.01	-7.65
Min	50.82	32.24	-42.63	49.73	30.06	-81.98	50.82	47.55	-43.72
Max	90.17	81.43	21.86	119.68	69.41	1.09	94.54	113.13	29.51
90 - < 110									
N	18	18	18	21	20	20	18	18	18
Mean	67.40	50.10	-17.31	68.83	44.43	-24.70	67.04	60.72	-6.32
SD	9.26	10.10	11.25	11.63	7.04	11.45	10.96	13.75	13.74
Median	63.94	47.00	-16.94	67.22	44.27	-26.23	63.94	59.57	-6.01
Min	55.20	37.71	-41.53	53.01	33.34	-44.81	51.92	36.62	-32.79
Max	82.52	69.41	4.37	87.99	60.66	-1.09	90.17	84.71	15.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
>= 110									
N	5	4	4	7	6	6	1	1	1
Mean	60.66	46.73	-13.94	66.13	53.37	-9.65	66.13	66.13	0.00
SD	7.84	5.23	9.46	12.27	11.03	9.81			
Median	59.57	45.36	-11.48	63.94	55.20	-9.29	66.13	66.13	0.00
Min	54.10	42.08	-27.33	51.92	37.71	-19.67	66.13	66.13	0.00
Max	73.78	54.10	-5.46	84.71	66.13	7.65	66.13	66.13	0.00
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

2.7.3.6.5.16 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 25									
N	18	16	16	13	11	11	18	15	15
Mean	7.98	6.42	-1.48	8.38	6.44	-1.90	8.16	7.95	-0.15
SD	0.92	0.48	0.87	0.43	1.11	1.12	0.59	0.75	0.49
Median	7.65	6.40	-1.30	8.60	6.10	-2.00	8.10	7.90	-0.10
Min	7.00	5.50	-3.10	7.50	5.40	-3.00	7.00	6.90	-1.00
Max	10.30	7.40	-0.30	8.80	9.40	1.00	9.20	9.30	0.80
25 - < 30									
N	33	24	24	32	25	25	30	23	23
Mean	8.27	6.85	-1.36	7.93	6.34	-1.64	8.01	8.09	-0.01
SD	0.97	1.05	1.16	0.73	1.18	1.46	0.81	1.43	1.18
Median	8.50	6.80	-1.60	7.75	6.00	-2.00	8.00	7.80	-0.30
Min	6.80	5.50	-4.20	6.80	5.00	-3.90	6.60	5.90	-2.00
Max	10.20	9.30	0.80	9.50	10.00	2.30	9.40	10.80	2.60
30 - < 35									
N	37	30	30	38	33	33	45	29	29
Mean	8.11	6.51	-1.56	7.91	6.31	-1.58	7.89	7.51	-0.20
SD	0.85	0.87	0.99	0.77	1.07	1.05	0.82	0.95	0.80
Median	8.00	6.35	-1.40	7.90	5.90	-1.60	7.70	7.50	-0.20
Min	6.50	5.20	-3.10	6.60	4.90	-3.30	6.70	5.80	-2.40
Max	9.80	9.10	1.10	9.80	9.60	1.60	10.20	9.70	1.60

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	40	32	32	47	35	35	36	17	17
Mean	7.96	6.18	-1.74	8.35	6.54	-1.89	7.88	7.24	-0.26
SD	0.85	0.81	1.04	0.91	1.00	1.03	1.02	1.24	1.14
Median	7.70	6.05	-1.65	8.40	6.40	-1.90	7.50	7.10	0.00
Min	6.90	4.80	-3.80	6.40	5.30	-3.80	6.50	5.20	-2.50
Max	10.10	9.10	1.00	10.20	9.30	0.50	9.70	10.30	1.10
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 25									
N	18	18	18	13	13	13	18	17	17
Mean	7.98	6.49	-1.49	8.38	6.78	-1.61	8.16	7.85	-0.27
SD	0.92	0.60	0.85	0.43	1.41	1.35	0.59	0.79	0.71
Median	7.65	6.40	-1.30	8.60	6.20	-1.80	8.10	7.70	-0.10
Min	7.00	5.50	-3.10	7.50	5.40	-3.00	7.00	6.50	-2.40
Max	10.30	8.00	-0.30	8.80	9.90	1.30	9.20	9.30	0.80

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
25 - < 30									
N	33	29	29	32	28	28	30	27	27
Mean	8.27	6.96	-1.24	7.93	6.37	-1.65	8.01	7.92	-0.15
SD	0.97	1.11	1.13	0.73	1.12	1.39	0.81	1.42	1.20
Median	8.50	6.80	-1.20	7.75	6.20	-1.90	8.00	7.70	-0.40
Min	6.80	5.50	-4.20	6.80	5.00	-3.90	6.60	5.90	-2.50
Max	10.20	9.30	0.80	9.50	10.00	2.30	9.40	10.80	2.60
30 - < 35									
N	37	36	36	38	35	35	45	41	41
Mean	8.11	6.95	-1.18	7.91	6.37	-1.55	7.89	7.62	-0.22
SD	0.85	1.52	1.42	0.77	1.07	1.03	0.82	1.00	1.01
Median	8.00	6.40	-1.35	7.90	5.90	-1.60	7.70	7.60	-0.20
Min	6.50	5.20	-3.10	6.60	4.90	-3.30	6.70	5.70	-2.80
Max	9.80	12.70	3.00	9.80	9.60	1.60	10.20	10.10	2.40
>= 35									
N	40	36	36	47	45	45	36	31	31
Mean	7.96	6.20	-1.69	8.35	6.59	-1.82	7.88	7.44	-0.42
SD	0.85	0.77	1.02	0.91	1.04	1.19	1.02	1.32	1.24
Median	7.70	6.10	-1.45	8.40	6.40	-1.90	7.50	7.30	-0.50
Min	6.90	4.80	-3.80	6.40	5.30	-3.80	6.50	4.90	-2.50
Max	10.10	9.10	1.00	10.20	9.50	1.60	9.70	10.30	2.00

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 25									
N	18	16	16	13	11	11	18	15	15
Mean	63.76	46.66	-16.19	68.14	46.85	-20.77	65.70	63.43	-1.60
SD	10.02	5.30	9.49	4.70	12.15	12.20	6.41	8.21	5.30
Median	60.11	46.45	-14.21	70.50	43.17	-21.86	65.03	62.85	-1.09
Min	53.01	36.62	-33.88	58.48	35.52	-32.79	53.01	51.92	-10.93
Max	89.08	57.38	-3.28	72.68	79.24	10.93	77.06	78.15	8.74
25 - < 30									
N	33	24	24	32	25	25	30	23	23
Mean	66.92	51.32	-14.89	63.22	45.84	-17.93	64.05	64.94	-0.10
SD	10.64	11.48	12.71	8.01	12.88	15.91	8.87	15.64	12.92
Median	69.41	50.82	-17.49	61.21	42.08	-21.86	63.94	61.75	-3.28
Min	50.82	36.62	-45.91	50.82	31.15	-42.63	48.64	40.99	-21.86
Max	87.99	78.15	8.74	80.34	85.80	25.14	79.24	94.54	28.42

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
30 - < 35									
N	37	30	30	38	33	33	45	29	29
Mean	65.09	47.62	-17.05	62.96	45.49	-17.26	62.75	58.63	-2.15
SD	9.29	9.45	10.78	8.43	11.71	11.44	8.99	10.42	8.79
Median	63.94	45.91	-15.30	62.85	40.99	-17.49	60.66	58.48	-2.19
Min	47.55	33.34	-33.88	48.64	30.06	-36.07	49.73	39.89	-26.23
Max	83.61	75.96	12.02	83.61	81.43	17.49	87.99	82.52	17.49
>= 35									
N	40	32	32	47	35	35	36	17	17
Mean	63.50	43.99	-18.99	67.80	48.01	-20.67	62.63	55.58	-2.89
SD	9.31	8.82	11.35	9.93	10.97	11.31	11.14	13.51	12.49
Median	60.66	42.63	-18.03	68.31	46.45	-20.77	58.48	54.10	0.00
Min	51.92	28.96	-41.53	46.45	34.43	-41.53	47.55	33.34	-27.33
Max	86.89	75.96	10.93	87.99	78.15	5.47	82.52	89.08	12.02
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

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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									
< 25									
N	18	18	18	13	13	13	18	17	17
Mean	63.76	47.42	-16.33	68.14	50.57	-17.57	65.70	62.27	-2.96
SD	10.02	6.51	9.30	4.70	15.39	14.78	6.41	8.62	7.79
Median	60.11	46.45	-14.21	70.50	44.27	-19.67	65.03	60.66	-1.09
Min	53.01	36.62	-33.88	58.48	35.52	-32.79	53.01	47.55	-26.23
Max	89.08	63.94	-3.28	72.68	84.71	14.21	77.06	78.15	8.74
25 - < 30									
N	33	29	29	32	28	28	30	27	27
Mean	66.92	52.56	-13.57	63.22	46.10	-18.07	64.05	63.09	-1.62
SD	10.64	12.08	12.31	8.01	12.25	15.21	8.87	15.49	13.12
Median	69.41	50.82	-13.12	61.21	44.27	-20.77	63.94	60.66	-4.37
Min	50.82	36.62	-45.91	50.82	31.15	-42.63	48.64	40.99	-27.33
Max	87.99	78.15	8.74	80.34	85.80	25.14	79.24	94.54	28.42
30 - < 35									
N	37	36	36	38	35	35	45	41	41
Mean	65.09	52.43	-12.93	62.96	46.14	-16.96	62.75	59.83	-2.45
SD	9.29	16.61	15.50	8.43	11.67	11.22	8.99	10.98	11.05
Median	63.94	46.45	-14.76	62.85	40.99	-17.49	60.66	59.57	-2.19
Min	47.55	33.34	-33.88	48.64	30.06	-36.07	49.73	38.80	-30.60
Max	83.61	115.31	32.79	83.61	81.43	17.49	87.99	86.89	26.23

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	40	36	36	47	45	45	36	31	31
Mean	63.50	44.30	-18.49	67.80	48.49	-19.84	62.63	57.77	-4.55
SD	9.31	8.39	11.16	9.93	11.32	13.05	11.14	14.39	13.51
Median	60.66	43.17	-15.85	68.31	46.45	-20.77	58.48	56.29	-5.47
Min	51.92	28.96	-41.53	46.45	34.43	-41.53	47.55	30.06	-27.33
Max	86.89	75.96	10.93	87.99	80.34	17.49	82.52	89.08	21.86
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

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

2.7.3.6.5.17 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 25									
N	45	35	35	36	24	24	40	31	31
Mean	8.09	6.53	-1.47	8.01	6.48	-1.54	8.25	7.36	-0.80
SD	1.02	1.06	1.15	0.97	0.91	0.70	0.84	0.88	0.86
Median	7.70	6.20	-1.50	7.85	6.40	-1.65	8.20	7.40	-0.70
Min	6.70	5.30	-4.10	6.70	5.20	-2.90	6.50	5.60	-3.00
Max	10.70	10.20	1.30	10.30	8.90	-0.20	10.90	9.70	0.90
25 - < 30									
N	110	79	79	127	100	100	101	67	67
Mean	7.81	6.36	-1.22	8.05	6.37	-1.67	8.11	7.05	-0.81
SD	0.95	0.78	0.93	0.92	0.91	1.06	0.90	0.73	0.87
Median	7.60	6.20	-1.20	7.80	6.20	-1.60	7.80	6.90	-0.80
Min	6.00	4.50	-4.10	6.60	4.70	-4.70	6.70	5.00	-4.10
Max	11.00	8.70	1.60	11.40	9.50	1.20	10.20	9.00	1.30
30 - < 35									
N	120	95	95	126	104	104	140	104	104
Mean	8.01	6.63	-1.37	8.02	6.36	-1.60	8.05	7.05	-0.82
SD	0.87	0.91	1.05	0.81	0.80	1.00	0.86	1.03	1.10
Median	7.90	6.50	-1.40	7.80	6.20	-1.60	7.80	6.80	-0.80
Min	5.90	4.90	-4.40	6.50	5.00	-4.40	6.70	5.00	-4.20
Max	11.00	9.50	1.70	10.50	9.90	1.90	10.90	10.50	2.90

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	134	119	119	120	103	103	126	83	83
Mean	8.16	6.65	-1.51	8.07	6.35	-1.68	8.32	7.28	-0.73
SD	0.90	0.83	1.16	1.05	0.87	1.14	1.01	1.12	1.20
Median	8.00	6.50	-1.40	7.80	6.10	-1.60	7.95	7.10	-0.70
Min	6.80	5.00	-4.50	5.90	5.20	-4.80	6.70	4.90	-3.90
Max	10.50	9.20	2.20	10.60	10.70	1.00	11.30	11.50	2.60
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 25									
N	45	43	43	36	36	36	40	35	35
Mean	8.09	6.86	-1.24	8.01	6.87	-1.14	8.25	7.36	-0.91
SD	1.02	1.42	1.35	0.97	1.17	1.02	0.84	0.91	0.88
Median	7.70	6.40	-1.30	7.85	6.60	-1.35	8.20	7.30	-0.90
Min	6.70	5.30	-4.10	6.70	5.20	-2.90	6.50	5.60	-3.00
Max	10.70	12.30	3.60	10.30	11.10	1.90	10.90	9.70	0.90

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
25 - < 30									
N	110	99	99	127	117	117	101	97	97
Mean	7.81	6.67	-1.15	8.05	6.53	-1.54	8.11	7.24	-0.88
SD	0.95	1.09	1.00	0.92	1.03	1.09	0.90	0.91	0.94
Median	7.60	6.40	-1.10	7.80	6.20	-1.50	7.80	7.10	-0.90
Min	6.00	4.50	-4.10	6.60	4.70	-4.70	6.70	5.00	-4.10
Max	11.00	10.50	2.30	11.40	9.90	1.20	10.20	11.80	2.50
30 - < 35									
N	120	112	112	126	117	117	140	133	133
Mean	8.01	6.67	-1.34	8.02	6.48	-1.51	8.05	7.28	-0.78
SD	0.87	0.93	1.06	0.81	0.91	1.03	0.86	1.19	1.16
Median	7.90	6.55	-1.30	7.80	6.30	-1.50	7.80	7.00	-0.80
Min	5.90	4.90	-4.40	6.50	5.00	-4.40	6.70	5.00	-4.20
Max	11.00	9.50	1.70	10.50	9.90	2.20	10.90	12.20	3.20
>= 35									
N	134	128	128	120	117	117	126	119	119
Mean	8.16	6.75	-1.42	8.07	6.48	-1.60	8.32	7.61	-0.71
SD	0.90	0.96	1.26	1.05	0.95	1.16	1.01	1.32	1.30
Median	8.00	6.55	-1.30	7.80	6.20	-1.50	7.95	7.40	-0.70
Min	6.80	5.00	-4.50	5.90	5.20	-4.80	6.70	4.90	-3.90
Max	10.50	11.80	4.50	10.60	10.70	1.10	11.30	11.50	2.80

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 25									
N	45	35	35	36	24	24	40	31	31
Mean	64.91	47.86	-16.08	64.00	47.27	-16.85	66.62	56.99	-8.74
SD	11.18	11.58	12.58	10.60	9.95	7.68	9.19	9.63	9.44
Median	60.66	44.27	-16.39	62.30	46.45	-18.03	66.13	57.38	-7.65
Min	49.73	34.43	-44.81	49.73	33.34	-31.70	47.55	37.71	-32.79
Max	93.45	87.99	14.21	89.08	73.78	-2.19	95.64	82.52	9.84
25 - < 30									
N	110	79	79	127	100	100	101	67	67
Mean	61.85	45.97	-13.38	64.45	46.18	-18.25	65.17	53.56	-8.81
SD	10.35	8.56	10.17	10.01	9.98	11.59	9.89	7.99	9.46
Median	59.57	44.27	-13.12	61.75	44.27	-17.49	61.75	51.92	-8.74
Min	42.08	25.69	-44.81	48.64	27.87	-51.37	49.73	31.15	-44.81
Max	96.73	71.59	17.49	101.10	80.34	13.12	87.99	74.87	14.21

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
30 - < 35									
N	120	95	95	126	104	104	140	104	104
Mean	64.01	48.93	-14.93	64.14	46.04	-17.50	64.49	53.50	-8.98
SD	9.50	9.99	11.47	8.90	8.70	10.96	9.39	11.29	12.03
Median	62.85	47.55	-15.30	61.75	44.27	-17.49	61.75	50.82	-8.74
Min	40.99	30.06	-48.09	47.55	31.15	-48.09	49.73	31.15	-45.91
Max	96.73	80.34	18.58	91.27	84.71	20.77	95.64	91.27	31.70
>= 35									
N	134	119	119	120	103	103	126	83	83
Mean	65.72	49.23	-16.52	64.65	45.95	-18.36	67.48	56.12	-7.97
SD	9.80	9.02	12.69	11.51	9.48	12.48	10.99	12.24	13.11
Median	63.94	47.55	-15.30	61.75	43.17	-17.49	63.39	54.10	-7.65
Min	50.82	31.15	-49.19	40.99	33.34	-52.46	49.73	30.06	-42.63
Max	91.27	77.06	24.05	92.36	93.45	10.93	100.01	102.20	28.42
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

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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									
< 25									
N	45	43	43	36	36	36	40	35	35
Mean	64.91	51.51	-13.57	64.00	51.58	-12.42	66.62	56.91	-9.99
SD	11.18	15.47	14.79	10.60	12.83	11.19	9.19	9.92	9.63
Median	60.66	46.45	-14.21	62.30	48.64	-14.76	66.13	56.29	-9.84
Min	49.73	34.43	-44.81	49.73	33.34	-31.70	47.55	37.71	-32.79
Max	93.45	110.94	39.35	89.08	97.82	20.77	95.64	82.52	9.84
25 - < 30									
N	110	99	99	127	117	117	101	97	97
Mean	61.85	49.45	-12.52	64.45	47.83	-16.86	65.17	55.59	-9.66
SD	10.35	11.91	10.97	10.01	11.25	11.91	9.89	9.96	10.32
Median	59.57	46.45	-12.02	61.75	44.27	-16.39	61.75	54.10	-9.84
Min	42.08	25.69	-44.81	48.64	27.87	-51.37	49.73	31.15	-44.81
Max	96.73	91.27	25.14	101.10	84.71	13.12	87.99	105.47	27.33
30 - < 35									
N	120	112	112	126	117	117	140	133	133
Mean	64.01	49.38	-14.69	64.14	47.27	-16.48	64.49	56.10	-8.47
SD	9.50	10.21	11.59	8.90	9.99	11.24	9.39	12.98	12.67
Median	62.85	48.09	-14.21	61.75	45.36	-16.39	61.75	53.01	-8.74
Min	40.99	30.06	-48.09	47.55	31.15	-48.09	49.73	31.15	-45.91
Max	96.73	80.34	18.58	91.27	84.71	24.05	95.64	109.85	34.98

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	134	128	128	120	117	117	126	119	119
Mean	65.72	50.23	-15.55	64.65	47.27	-17.44	67.48	59.63	-7.72
SD	9.80	10.51	13.74	11.51	10.41	12.70	10.99	14.39	14.19
Median	63.94	48.09	-14.21	61.75	44.27	-16.40	63.39	57.38	-7.65
Min	50.82	31.15	-49.19	40.99	33.34	-52.46	49.73	30.06	-42.63
Max	91.27	105.47	49.19	92.36	93.45	12.02	100.01	102.20	30.60
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

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

2.7.3.6.5.18 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 25									
N	10	7	7	16	11	11	15	9	9
Mean	8.18	6.66	-1.61	8.30	6.41	-1.95	8.11	7.89	-0.12
SD	0.76	1.23	0.91	0.65	0.64	0.92	0.95	0.86	0.85
Median	8.25	6.20	-2.00	8.10	6.40	-1.90	8.10	8.00	-0.10
Min	7.00	5.50	-2.80	7.40	5.50	-3.70	7.00	6.20	-2.00
Max	9.70	9.10	-0.40	9.80	7.30	-0.70	10.70	9.20	1.00
25 - < 30									
N	38	31	31	36	33	33	40	31	31
Mean	8.43	6.69	-1.65	8.70	6.45	-2.26	8.46	8.22	-0.03
SD	0.91	0.82	1.05	0.89	0.98	0.99	0.88	1.15	0.93
Median	8.40	6.50	-1.40	8.60	6.20	-2.50	8.40	7.90	0.00
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-4.20	7.00	6.30	-1.80
Max	10.30	8.30	0.30	10.80	9.70	1.10	11.10	11.20	3.10
30 - < 35									
N	41	37	37	43	34	34	41	30	30
Mean	8.24	6.88	-1.36	8.11	6.44	-1.66	8.26	7.86	-0.44
SD	0.82	0.96	1.05	0.77	0.77	0.90	0.74	0.97	1.10
Median	8.20	6.70	-1.30	8.00	6.30	-1.70	8.20	7.95	-0.35
Min	7.10	4.80	-3.40	7.00	5.10	-3.30	7.10	6.00	-3.20
Max	10.20	9.30	0.80	9.80	8.60	0.40	10.00	10.10	2.30

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	43	36	36	36	30	30	37	24	24
Mean	8.47	7.05	-1.37	8.17	6.47	-1.64	8.69	8.45	-0.12
SD	0.78	1.06	1.17	0.75	0.77	0.70	0.96	1.68	1.29
Median	8.40	6.90	-1.35	8.05	6.20	-1.75	8.70	8.25	-0.10
Min	7.00	5.40	-3.50	7.00	5.40	-2.90	6.80	5.10	-2.60
Max	10.00	9.20	1.90	9.70	8.60	-0.10	10.30	11.40	3.30
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 25									
N	10	10	10	16	15	15	15	13	13
Mean	8.18	6.98	-1.20	8.30	6.57	-1.69	8.11	7.66	-0.32
SD	0.76	1.18	1.16	0.65	0.74	0.96	0.95	0.82	0.91
Median	8.25	7.00	-1.05	8.10	6.80	-1.70	8.10	7.70	-0.10
Min	7.00	5.50	-2.80	7.40	5.50	-3.70	7.00	6.20	-2.00
Max	9.70	9.10	1.20	9.80	8.00	-0.40	10.70	9.20	1.00

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
25 - < 30									
N	38	36	36	36	34	34	40	37	37
Mean	8.43	6.90	-1.54	8.70	6.53	-2.19	8.46	8.27	-0.08
SD	0.91	1.23	1.22	0.89	1.06	1.07	0.88	1.09	0.91
Median	8.40	6.50	-1.60	8.60	6.20	-2.40	8.40	8.10	0.00
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-4.20	7.00	6.30	-1.80
Max	10.30	11.00	1.30	10.80	9.70	1.10	11.10	11.20	3.10
30 - < 35									
N	41	40	40	43	40	40	41	39	39
Mean	8.24	6.89	-1.32	8.11	6.58	-1.53	8.26	7.93	-0.37
SD	0.82	0.94	1.02	0.77	0.88	0.93	0.74	0.95	1.05
Median	8.20	6.70	-1.30	8.00	6.35	-1.50	8.20	7.90	-0.30
Min	7.10	4.80	-3.40	7.00	5.10	-3.30	7.10	6.00	-3.20
Max	10.20	9.30	0.80	9.80	9.00	0.40	10.00	10.10	2.30
>= 35									
N	43	40	40	36	35	35	37	35	35
Mean	8.47	7.10	-1.34	8.17	6.58	-1.60	8.69	8.59	-0.11
SD	0.78	1.05	1.15	0.75	0.84	0.74	0.96	1.68	1.34
Median	8.40	6.95	-1.35	8.05	6.30	-1.70	8.70	8.50	-0.10
Min	7.00	5.40	-3.50	7.00	5.40	-2.90	6.80	5.10	-2.60
Max	10.00	9.20	1.90	9.70	8.60	0.00	10.30	13.50	3.60

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 25									
N	10	7	7	16	11	11	15	9	9
Mean	65.91	49.26	-17.64	67.22	46.55	-21.26	65.11	62.73	-1.34
SD	8.32	13.44	9.99	7.09	6.96	10.07	10.36	9.38	9.24
Median	66.67	44.27	-21.86	65.03	46.45	-20.77	65.03	63.94	-1.09
Min	53.01	36.62	-30.60	57.38	36.62	-40.44	53.01	44.27	-21.86
Max	82.52	75.96	-4.37	83.61	56.29	-7.65	93.45	77.06	10.93
25 - < 30									
N	38	31	31	36	33	33	40	31	31
Mean	68.63	49.63	-17.98	71.59	47.02	-24.71	68.94	66.34	-0.35
SD	9.92	8.97	11.53	9.68	10.72	10.78	9.57	12.55	10.14
Median	68.31	47.55	-15.30	70.50	44.27	-27.33	68.31	62.85	0.00
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-45.91	53.01	45.36	-19.67
Max	89.08	67.22	3.28	94.54	82.52	12.02	97.82	98.92	33.88

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
30 - < 35									
N	41	37	37	43	34	34	41	30	30
Mean	66.55	51.71	-14.86	65.16	46.87	-18.13	66.79	62.41	-4.77
SD	8.97	10.46	11.43	8.46	8.40	9.84	8.04	10.61	11.98
Median	66.13	49.73	-14.21	63.94	45.36	-18.58	66.13	63.39	-3.83
Min	54.10	28.96	-37.16	53.01	32.24	-36.07	54.10	42.08	-34.98
Max	87.99	78.15	8.74	83.61	70.50	4.37	85.80	86.89	25.14
>= 35									
N	43	36	36	36	30	30	37	24	24
Mean	69.02	53.56	-15.00	65.76	47.25	-17.96	71.53	68.86	-1.28
SD	8.49	11.59	12.76	8.23	8.42	7.63	10.53	18.40	14.09
Median	68.31	51.92	-14.76	64.49	44.27	-19.13	71.59	66.67	-1.09
Min	53.01	35.52	-38.26	53.01	35.52	-31.70	50.82	32.24	-28.42
Max	85.80	77.06	20.77	82.52	70.50	-1.09	89.08	101.10	36.07
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

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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									
< 25									
N	10	10	10	16	15	15	15	13	13
Mean	65.91	52.79	-13.12	67.22	48.27	-18.51	65.11	60.24	-3.45
SD	8.32	12.95	12.67	7.09	8.06	10.50	10.36	8.93	9.92
Median	66.67	53.01	-11.48	65.03	50.82	-18.58	65.03	60.66	-1.09
Min	53.01	36.62	-30.60	57.38	36.62	-40.44	53.01	44.27	-21.86
Max	82.52	75.96	13.12	83.61	63.94	-4.37	93.45	77.06	10.93
25 - < 30									
N	38	36	36	36	34	34	40	37	37
Mean	68.63	51.92	-16.88	71.59	47.83	-23.89	68.94	66.89	-0.86
SD	9.92	13.46	13.32	9.68	11.59	11.65	9.57	11.91	9.96
Median	68.31	47.55	-17.49	70.50	44.27	-26.23	68.31	65.03	0.00
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-45.91	53.01	45.36	-19.67
Max	89.08	96.73	14.21	94.54	82.52	12.02	97.82	98.92	33.88
30 - < 35									
N	41	40	40	43	40	40	41	39	39
Mean	66.55	51.84	-14.37	65.16	48.36	-16.70	66.79	63.21	-4.09
SD	8.97	10.27	11.18	8.46	9.65	10.12	8.04	10.43	11.46
Median	66.13	49.73	-14.21	63.94	45.91	-16.40	66.13	62.85	-3.28
Min	54.10	28.96	-37.16	53.01	32.24	-36.07	54.10	42.08	-34.98
Max	87.99	78.15	8.74	83.61	74.87	4.37	85.80	86.89	25.14

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	43	40	40	36	35	35	37	35	35
Mean	69.02	54.10	-14.65	65.76	48.42	-17.49	71.53	70.44	-1.16
SD	8.49	11.44	12.55	8.23	9.16	8.10	10.53	18.32	14.60
Median	68.31	52.46	-14.76	64.49	45.36	-18.58	71.59	69.41	-1.09
Min	53.01	35.52	-38.26	53.01	35.52	-31.70	50.82	32.24	-28.42
Max	85.80	77.06	20.77	82.52	70.50	0.00	89.08	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

BMI: Body mass index, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

2.7.3.6.5.19 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 25									
N	57	54	54	56	45	45	59	53	53
Mean	8.07	6.20	-1.89	8.00	5.84	-2.18	8.23	7.30	-0.92
SD	0.95	0.54	0.89	0.79	0.63	1.06	0.93	0.87	0.74
Median	7.80	6.10	-1.75	7.75	5.70	-2.00	8.10	7.10	-0.80
Min	6.70	5.30	-4.30	6.90	4.60	-5.10	6.90	5.80	-2.90
Max	10.60	8.00	0.00	10.10	7.90	0.00	10.70	10.30	0.90
25 - < 30									
N	37	36	36	25	23	23	32	30	30
Mean	8.38	6.33	-2.03	8.19	6.10	-2.15	8.23	7.21	-0.99
SD	1.06	0.69	1.06	1.12	0.38	0.96	0.83	0.71	0.82
Median	8.50	6.25	-1.80	7.70	6.00	-1.70	8.10	7.10	-0.95
Min	6.80	5.20	-5.40	6.90	5.40	-4.40	7.00	5.60	-2.70
Max	11.20	8.00	0.10	10.80	6.80	-1.10	9.80	8.90	0.60
30 - < 35									
N	7	6	6	14	14	14	12	12	12
Mean	8.73	6.55	-1.97	7.82	5.80	-2.02	7.95	7.88	-0.07
SD	1.31	0.76	1.27	0.67	0.66	1.01	0.88	1.18	0.80
Median	9.10	6.30	-1.50	7.75	5.80	-2.10	7.80	7.70	0.00
Min	7.30	5.80	-4.40	6.80	4.90	-4.10	6.90	6.40	-1.50
Max	10.40	7.70	-0.90	9.00	7.00	-0.20	10.00	10.10	1.40

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	2	2	2	7	5	5	0	0	0
Mean	7.95	6.80	-1.15	7.89	5.90	-2.16			
SD	0.78	0.28	0.49	0.63	0.81	0.81			
Median	7.95	6.80	-1.15	7.70	5.90	-1.80			
Min	7.40	6.60	-1.50	7.30	4.90	-3.60			
Max	8.50	7.00	-0.80	9.00	7.10	-1.70			
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 25									
N	57	57	57	56	54	54	59	57	57
Mean	8.07	6.25	-1.82	8.00	6.13	-1.86	8.23	7.28	-0.98
SD	0.95	0.59	0.94	0.79	0.90	1.21	0.93	0.86	0.79
Median	7.80	6.10	-1.70	7.75	5.85	-1.70	8.10	7.10	-0.80
Min	6.70	5.30	-4.30	6.90	4.60	-5.10	6.90	5.80	-2.90
Max	10.60	8.00	0.30	10.10	8.70	0.10	10.70	10.30	0.90

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
25 - < 30									
N	37	37	37	25	25	25	32	32	32
Mean	8.38	6.35	-2.03	8.19	6.18	-2.01	8.23	7.24	-0.99
SD	1.06	0.69	1.05	1.12	0.57	1.13	0.83	0.72	0.79
Median	8.50	6.30	-1.80	7.70	6.00	-1.70	8.10	7.10	-1.00
Min	6.80	5.20	-5.40	6.90	5.40	-4.40	7.00	5.60	-2.70
Max	11.20	8.00	0.10	10.80	8.30	1.10	9.80	8.90	0.60
30 - < 35									
N	7	7	7	14	14	14	12	12	12
Mean	8.73	6.49	-2.24	7.82	5.80	-2.02	7.95	7.88	-0.07
SD	1.31	0.72	1.37	0.67	0.66	1.01	0.88	1.18	0.80
Median	9.10	6.10	-1.60	7.75	5.80	-2.10	7.80	7.70	0.00
Min	7.30	5.80	-4.40	6.80	4.90	-4.10	6.90	6.40	-1.50
Max	10.40	7.70	-0.90	9.00	7.00	-0.20	10.00	10.10	1.40
>= 35									
N	2	2	2	7	6	6	0	0	0
Mean	7.95	6.80	-1.15	7.89	6.13	-1.82			
SD	0.78	0.28	0.49	0.63	0.92	1.11			
Median	7.95	6.80	-1.15	7.70	6.00	-1.80			
Min	7.40	6.60	-1.50	7.30	4.90	-3.60			
Max	8.50	7.00	-0.80	9.00	7.30	-0.10			

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 25									
N	57	54	54	56	45	45	59	53	53
Mean	64.73	44.27	-20.71	63.94	40.33	-23.78	66.50	56.29	-10.02
SD	10.33	5.90	9.69	8.60	6.85	11.61	10.16	9.55	8.03
Median	61.75	43.17	-19.13	61.21	38.80	-21.86	65.03	54.10	-8.74
Min	49.73	34.43	-47.00	51.92	26.78	-55.74	51.92	39.89	-31.70
Max	92.36	63.94	0.00	86.89	62.85	0.00	93.45	89.08	9.84
25 - < 30									
N	37	36	36	25	23	23	32	30	30
Mean	68.11	45.72	-22.16	65.99	43.17	-23.48	66.47	55.27	-10.78
SD	11.63	7.54	11.62	12.20	4.10	10.52	9.06	7.79	8.95
Median	69.41	44.81	-19.67	60.66	42.08	-18.58	65.03	54.10	-10.38
Min	50.82	33.34	-59.02	51.92	35.52	-48.09	53.01	37.71	-29.51
Max	98.92	63.94	1.09	94.54	50.82	-12.02	83.61	73.78	6.56

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
30 - < 35									
N	7	6	6	14	14	14	12	12	12
Mean	71.90	48.09	-21.50	61.99	39.89	-22.09	63.39	62.66	-0.73
SD	14.33	8.35	13.84	7.35	7.22	11.08	9.58	12.94	8.74
Median	75.96	45.36	-16.39	61.21	39.89	-22.95	61.75	60.66	0.00
Min	56.29	39.89	-48.09	50.82	30.06	-44.81	51.92	46.45	-16.40
Max	90.17	60.66	-9.84	74.87	53.01	-2.19	85.80	86.89	15.30
>= 35									
N	2	2	2	7	5	5	0	0	0
Mean	63.39	50.82	-12.57	62.69	40.99	-23.61			
SD	8.50	3.09	5.41	6.90	8.88	8.83			
Median	63.39	50.82	-12.57	60.66	40.99	-19.67			
Min	57.38	48.64	-16.40	56.29	30.06	-39.35			
Max	69.41	53.01	-8.74	74.87	54.10	-18.58			
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

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup 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									
< 25									
N	57	57	57	56	54	54	59	57	57
Mean	64.73	44.86	-19.87	63.94	43.54	-20.28	66.50	56.08	-10.74
SD	10.33	6.41	10.31	8.60	9.80	13.28	10.16	9.39	8.64
Median	61.75	43.17	-18.58	61.21	40.44	-18.58	65.03	54.10	-8.74
Min	49.73	34.43	-47.00	51.92	26.78	-55.74	51.92	39.89	-31.70
Max	92.36	63.94	3.28	86.89	71.59	1.09	93.45	89.08	9.84
25 - < 30									
N	37	37	37	25	25	25	32	32	32
Mean	68.11	45.95	-22.16	65.99	44.05	-21.95	66.47	55.61	-10.86
SD	11.63	7.56	11.46	12.20	6.24	12.33	9.06	7.83	8.66
Median	69.41	45.36	-19.67	60.66	42.08	-18.58	65.03	54.10	-10.93
Min	50.82	33.34	-59.02	51.92	35.52	-48.09	53.01	37.71	-29.51
Max	98.92	63.94	1.09	94.54	67.22	12.02	83.61	73.78	6.56
30 - < 35									
N	7	7	7	14	14	14	12	12	12
Mean	71.90	47.39	-24.51	61.99	39.89	-22.09	63.39	62.66	-0.73
SD	14.33	7.84	14.94	7.35	7.22	11.08	9.58	12.94	8.74
Median	75.96	43.17	-17.49	61.21	39.89	-22.95	61.75	60.66	0.00
Min	56.29	39.89	-48.09	50.82	30.06	-44.81	51.92	46.45	-16.40
Max	90.17	60.66	-9.84	74.87	53.01	-2.19	85.80	86.89	15.30

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

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	2	2	2	7	6	6	0	0	0
Mean	63.39	50.82	-12.57	62.69	43.54	-19.86			
SD	8.50	3.09	5.41	6.90	10.10	12.12			
Median	63.39	50.82	-12.57	60.66	42.08	-19.67			
Min	57.38	48.64	-16.40	56.29	30.06	-39.35			
Max	69.41	53.01	-8.74	74.87	56.29	-1.09			
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

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

2.7.3.6.5.20 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
< 25									
N	105	96	96	102	77	77	49	46	46
Mean	7.89	6.21	-1.73	7.91	5.99	-1.99	7.91	7.22	-0.67
SD	0.83	0.70	0.83	0.70	0.48	0.72	0.78	0.88	0.92
Median	7.70	6.10	-1.60	7.80	6.00	-1.90	7.70	6.90	-0.60
Min	6.70	5.20	-4.00	6.70	4.90	-3.50	6.80	6.20	-3.00
Max	10.30	9.70	0.60	9.90	7.10	-0.60	9.60	10.20	3.10
25 - < 30									
N	97	89	89	97	89	89	39	32	32
Mean	8.13	6.44	-1.76	8.32	6.06	-2.28	8.15	7.32	-0.70
SD	0.94	0.85	1.05	1.13	0.69	1.08	0.80	0.84	0.94
Median	7.90	6.30	-1.60	7.90	5.90	-2.20	8.10	7.15	-0.80
Min	6.80	5.10	-4.60	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.30	-2.20
Max	10.70	9.60	2.00	13.10	8.50	-0.70	10.40	10.10	2.00
30 - < 35									
N	27	26	26	30	28	28	27	23	23
Mean	8.42	6.55	-1.85	8.41	6.28	-2.13	8.45	7.53	-0.74
SD	0.92	0.89	1.03	1.00	0.69	1.02	1.15	1.10	1.32
Median	8.00	6.40	-1.90	8.35	6.30	-2.25	8.10	7.10	-0.80
Min	7.10	5.10	-3.90	7.00	5.40	-4.10	6.90	6.50	-3.80
Max	10.40	8.50	0.40	10.40	8.00	0.10	10.80	9.90	1.40

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	10	9	9	12	10	10	5	5	5
Mean	7.71	6.37	-1.34	8.06	6.32	-1.64	7.72	7.26	-0.46
SD	0.56	0.53	0.67	0.98	0.94	0.90	0.45	1.43	1.18
Median	7.65	6.40	-1.20	8.05	6.00	-1.45	7.70	8.20	0.00
Min	7.10	5.60	-2.50	6.90	5.20	-3.20	7.00	5.50	-2.20
Max	8.90	7.20	-0.50	9.90	8.20	-0.80	8.20	8.40	0.70
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 25									
N	105	104	104	102	95	95	49	49	49
Mean	7.89	6.23	-1.67	7.91	6.17	-1.75	7.91	7.24	-0.67
SD	0.83	0.71	0.86	0.70	0.63	0.87	0.78	0.87	0.90
Median	7.70	6.10	-1.60	7.80	6.20	-1.70	7.70	7.00	-0.60
Min	6.70	5.20	-4.00	6.70	4.90	-3.50	6.80	6.20	-3.00
Max	10.30	9.70	0.60	9.90	8.20	0.40	9.60	10.20	3.10

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
25 - < 30									
N	97	93	93	97	96	96	39	35	35
Mean	8.13	6.46	-1.71	8.32	6.10	-2.23	8.15	7.37	-0.76
SD	0.94	0.84	1.05	1.13	0.70	1.09	0.80	0.83	0.99
Median	7.90	6.30	-1.50	7.90	5.90	-2.10	8.10	7.20	-0.80
Min	6.80	5.10	-4.60	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.30	-3.10
Max	10.70	9.60	2.00	13.10	8.50	-0.70	10.40	10.10	2.00
30 - < 35									
N	27	27	27	30	29	29	27	27	27
Mean	8.42	6.59	-1.83	8.41	6.29	-2.13	8.45	7.72	-0.73
SD	0.92	0.90	1.01	1.00	0.68	1.00	1.15	1.41	1.58
Median	8.00	6.40	-1.80	8.35	6.40	-2.20	8.10	7.20	-0.80
Min	7.10	5.10	-3.90	7.00	5.40	-4.10	6.90	6.50	-4.00
Max	10.40	8.50	0.40	10.40	8.00	0.10	10.80	12.50	2.70
>= 35									
N	10	9	9	12	11	11	5	5	5
Mean	7.71	6.37	-1.34	8.06	6.46	-1.43	7.72	7.26	-0.46
SD	0.56	0.53	0.67	0.98	1.01	1.11	0.45	1.43	1.18
Median	7.65	6.40	-1.20	8.05	6.10	-1.30	7.70	8.20	0.00
Min	7.10	5.60	-2.50	6.90	5.20	-3.20	7.00	5.50	-2.20
Max	8.90	7.20	-0.50	9.90	8.20	0.70	8.20	8.40	0.70

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 25									
N	105	96	96	102	77	77	49	46	46
Mean	62.74	44.38	-18.92	62.94	41.95	-21.79	62.98	55.36	-7.37
SD	9.03	7.60	9.08	7.68	5.22	7.92	8.53	9.65	10.01
Median	60.66	43.17	-17.49	61.75	42.08	-20.77	60.66	51.92	-6.56
Min	49.73	33.34	-43.72	49.73	30.06	-38.26	50.82	44.27	-32.79
Max	89.08	82.52	6.56	84.71	54.10	-6.56	81.43	87.99	33.88
25 - < 30									
N	97	89	89	97	89	89	39	32	32
Mean	65.40	46.91	-19.21	67.41	42.72	-24.88	65.59	56.46	-7.65
SD	10.32	9.25	11.43	12.39	7.51	11.83	8.80	9.14	10.24
Median	62.85	45.36	-17.49	62.85	40.99	-24.05	65.03	54.65	-8.74
Min	50.82	32.24	-50.28	49.73	30.06	-81.98	50.82	45.36	-24.05
Max	93.45	81.43	21.86	119.68	69.41	-7.65	90.17	86.89	21.86

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
30 - < 35									
N	27	26	26	30	28	28	27	23	23
Mean	68.55	48.05	-20.18	68.38	45.12	-23.30	68.84	58.86	-8.08
SD	10.09	9.71	11.22	10.88	7.54	11.14	12.62	12.01	14.46
Median	63.94	46.45	-20.77	67.77	45.36	-24.59	65.03	54.10	-8.74
Min	54.10	32.24	-42.63	53.01	35.52	-44.81	51.92	47.55	-41.53
Max	90.17	69.41	4.37	90.17	63.94	1.09	94.54	84.71	15.30
>= 35									
N	10	9	9	12	10	10	5	5	5
Mean	60.77	46.09	-14.69	64.58	45.58	-17.93	60.88	55.85	-5.03
SD	6.15	5.76	7.27	10.73	10.32	9.82	4.97	15.66	12.90
Median	60.11	46.45	-13.12	64.49	42.08	-15.85	60.66	66.13	0.00
Min	54.10	37.71	-27.33	51.92	33.34	-34.98	53.01	36.62	-24.05
Max	73.78	55.20	-5.46	84.71	66.13	-8.74	66.13	68.31	7.65
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

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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									
< 25									
N	105	104	104	102	95	95	49	49	49
Mean	62.74	44.56	-18.26	62.94	43.99	-19.13	62.98	55.69	-7.29
SD	9.03	7.75	9.39	7.68	6.91	9.49	8.53	9.53	9.81
Median	60.66	43.17	-17.49	61.75	44.27	-18.58	60.66	53.01	-6.56
Min	49.73	33.34	-43.72	49.73	30.06	-38.26	50.82	44.27	-32.79
Max	89.08	82.52	6.56	84.71	66.13	4.37	81.43	87.99	33.88
25 - < 30									
N	97	93	93	97	96	96	39	35	35
Mean	65.40	47.06	-18.70	67.41	43.16	-24.36	65.59	57.01	-8.34
SD	10.32	9.19	11.49	12.39	7.64	11.89	8.80	9.04	10.82
Median	62.85	45.36	-16.40	62.85	40.99	-22.95	65.03	55.20	-8.74
Min	50.82	32.24	-50.28	49.73	30.06	-81.98	50.82	45.36	-33.88
Max	93.45	81.43	21.86	119.68	69.41	-7.65	90.17	86.89	21.86
30 - < 35									
N	27	27	27	30	29	29	27	27	27
Mean	68.55	48.56	-20.00	68.38	45.28	-23.29	68.84	60.86	-7.97
SD	10.09	9.88	11.04	10.88	7.45	10.94	12.62	15.40	17.27
Median	63.94	46.45	-19.67	67.77	46.45	-24.05	65.03	55.20	-8.74
Min	54.10	32.24	-42.63	53.01	35.52	-44.81	51.92	47.55	-43.72
Max	90.17	69.41	4.37	90.17	63.94	1.09	94.54	113.13	29.51

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup 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
>= 35									
N	10	9	9	12	11	11	5	5	5
Mean	60.77	46.09	-14.69	64.58	47.15	-15.60	60.88	55.85	-5.03
SD	6.15	5.76	7.27	10.73	11.08	12.09	4.97	15.66	12.90
Median	60.11	46.45	-13.12	64.49	43.17	-14.21	60.66	66.13	0.00
Min	54.10	37.71	-27.33	51.92	33.34	-34.98	53.01	36.62	-24.05
Max	73.78	55.20	-5.46	84.71	66.13	7.65	66.13	68.31	7.65
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

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation

2.7.3.6.5.21 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 10									
N	108	84	84	120	97	97	112	75	75
Mean	8.02	6.37	-1.59	8.11	6.35	-1.78	7.94	7.66	-0.19
SD	0.87	0.78	0.98	0.84	1.01	1.11	0.87	1.20	0.96
Median	7.80	6.20	-1.45	7.95	6.00	-1.80	7.85	7.60	-0.10
Min	6.50	4.80	-3.80	6.40	4.90	-3.90	6.50	5.20	-2.50
Max	10.10	9.10	1.10	10.20	10.00	2.30	10.20	10.80	2.60
>= 10									
N	20	18	18	10	7	7	17	9	9
Mean	8.45	6.93	-1.41	8.24	7.21	-1.04	8.06	7.94	0.17
SD	0.96	1.13	1.22	0.44	1.56	1.57	0.74	0.79	0.77
Median	8.45	6.75	-1.30	8.35	7.20	-1.30	8.00	7.70	-0.20
Min	7.20	5.50	-4.20	7.30	5.40	-2.90	6.90	6.70	-0.60
Max	10.30	9.30	0.80	8.70	9.40	1.00	9.50	9.40	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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	108	100	100	120	111	111	112	102	102
Mean	8.02	6.59	-1.39	8.11	6.43	-1.73	7.94	7.66	-0.27
SD	0.87	1.15	1.16	0.84	1.07	1.19	0.87	1.22	1.10
Median	7.80	6.30	-1.40	7.95	6.20	-1.80	7.85	7.60	-0.20
Min	6.50	4.80	-3.80	6.40	4.90	-3.90	6.50	4.90	-2.80
Max	10.10	12.70	3.00	10.20	10.00	2.30	10.20	10.80	2.60
>= 10									
N	20	19	19	10	10	10	17	14	14
Mean	8.45	6.98	-1.46	8.24	7.16	-1.08	8.06	7.76	-0.19
SD	0.96	1.13	1.20	0.44	1.32	1.30	0.74	0.78	0.92
Median	8.45	6.80	-1.50	8.35	7.30	-1.30	8.00	7.70	-0.30
Min	7.20	5.50	-4.20	7.30	5.40	-2.90	6.90	6.40	-2.20
Max	10.30	9.30	0.80	8.70	9.40	1.00	9.50	9.40	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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	108	84	84	120	97	97	112	75	75
Mean	64.14	46.13	-17.36	65.19	45.93	-19.48	63.26	60.27	-2.05
SD	9.46	8.54	10.75	9.14	11.06	12.15	9.47	13.10	10.48
Median	61.75	44.27	-15.85	63.39	42.08	-19.67	62.30	59.57	-1.09
Min	47.55	28.96	-41.53	46.45	30.06	-42.63	47.55	33.34	-27.33
Max	86.89	75.96	12.02	87.99	85.80	25.14	87.99	94.54	28.42
>= 10									
N	20	18	18	10	7	7	17	9	9
Mean	68.86	52.22	-15.42	66.56	55.35	-11.40	64.58	63.33	1.82
SD	10.50	12.35	13.34	4.84	17.07	17.19	8.09	8.68	8.43
Median	68.86	50.28	-14.21	67.77	55.20	-14.21	63.94	60.66	-2.19
Min	55.20	36.62	-45.91	56.29	35.52	-31.70	51.92	49.73	-6.56
Max	89.08	78.15	8.74	71.59	79.24	10.93	80.34	79.24	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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	108	100	100	120	111	111	112	102	102
Mean	64.14	48.56	-15.16	65.19	46.83	-18.95	63.26	60.28	-3.00
SD	9.46	12.53	12.73	9.14	11.67	12.98	9.47	13.34	12.03
Median	61.75	45.36	-15.30	63.39	44.27	-19.67	62.30	59.57	-2.19
Min	47.55	28.96	-41.53	46.45	30.06	-42.63	47.55	30.06	-30.60
Max	86.89	115.31	32.79	87.99	85.80	25.14	87.99	94.54	28.42
>= 10									
N	20	19	19	10	10	10	17	14	14
Mean	68.86	52.84	-15.93	66.56	54.76	-11.80	64.58	61.29	-2.11
SD	10.50	12.30	13.15	4.84	14.46	14.21	8.09	8.56	10.00
Median	68.86	50.82	-16.39	67.77	56.29	-14.21	63.94	60.66	-3.28
Min	55.20	36.62	-45.91	56.29	35.52	-31.70	51.92	46.45	-24.05
Max	89.08	78.15	8.74	71.59	79.24	10.93	80.34	79.24	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

2.7.3.6.5.22 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 10									
N	318	258	258	323	265	265	320	224	224
Mean	8.00	6.54	-1.41	8.03	6.37	-1.63	8.19	7.13	-0.82
SD	0.93	0.90	1.10	0.95	0.90	1.08	0.93	1.06	1.13
Median	7.80	6.40	-1.30	7.80	6.20	-1.60	7.90	6.90	-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	10.90	11.50	2.90
>= 10									
N	91	70	70	86	66	66	87	61	61
Mean	8.07	6.62	-1.34	8.09	6.39	-1.69	8.09	7.22	-0.66
SD	0.92	0.79	0.99	0.87	0.67	0.91	0.87	0.65	0.70
Median	7.90	6.40	-1.30	7.95	6.20	-1.60	7.80	7.10	-0.60
Min	6.00	5.20	-3.50	6.50	5.20	-4.00	6.80	5.90	-2.10
Max	10.40	8.60	1.70	10.20	9.00	1.20	11.30	9.10	1.50
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	318	298	298	323	305	305	320	302	302
Mean	8.00	6.65	-1.36	8.03	6.52	-1.51	8.19	7.39	-0.80
SD	0.93	0.98	1.12	0.95	1.01	1.13	0.93	1.21	1.18
Median	7.80	6.50	-1.30	7.80	6.30	-1.50	7.90	7.25	-0.80
Min	5.90	4.50	-4.50	5.90	4.70	-4.80	6.50	4.90	-4.20
Max	11.00	10.50	2.30	11.40	11.10	2.20	10.90	11.80	2.90
>= 10									
N	91	84	84	86	82	82	87	82	82
Mean	8.07	6.95	-1.14	8.09	6.57	-1.52	8.09	7.34	-0.76
SD	0.92	1.23	1.25	0.87	0.90	0.96	0.87	0.91	0.94
Median	7.90	6.60	-1.20	7.95	6.30	-1.50	7.80	7.10	-0.60
Min	6.00	5.20	-3.50	6.50	5.20	-4.00	6.80	5.90	-3.10
Max	10.40	12.30	4.50	10.20	9.90	1.20	11.30	12.20	3.20
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	318	258	258	323	265	265	320	224	224
Mean	63.91	48.03	-15.42	64.22	46.11	-17.82	66.04	54.45	-9.00
SD	10.14	9.79	12.03	10.36	9.85	11.77	10.20	11.58	12.34
Median	61.75	46.45	-14.21	61.75	44.27	-17.49	62.85	51.92	-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	95.64	102.20	31.70
>= 10									
N	91	70	70	86	66	66	87	61	61
Mean	64.71	48.86	-14.68	64.96	46.30	-18.45	64.87	55.41	-7.20
SD	10.02	8.67	10.83	9.48	7.36	9.96	9.50	7.08	7.66
Median	62.85	46.45	-14.21	63.39	44.27	-17.49	61.75	54.10	-6.56
Min	42.08	33.34	-38.26	47.55	33.34	-43.72	50.82	40.99	-22.95
Max	90.17	70.50	18.58	87.99	74.87	13.12	100.01	75.96	16.39
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	318	298	298	323	305	305	320	302	302
Mean	63.91	49.22	-14.81	64.22	47.71	-16.48	66.04	57.24	-8.77
SD	10.14	10.70	12.25	10.36	11.08	12.30	10.20	13.22	12.90
Median	61.75	47.55	-14.21	61.75	45.36	-16.39	62.85	55.74	-8.74
Min	40.99	25.69	-49.19	40.99	27.87	-52.46	47.55	30.06	-45.91
Max	96.73	91.27	25.14	101.10	97.82	24.05	95.64	105.47	31.70
>= 10									
N	91	84	84	86	82	82	87	82	82
Mean	64.71	52.42	-12.43	64.96	48.32	-16.62	64.87	56.77	-8.33
SD	10.02	13.46	13.67	9.48	9.85	10.48	9.50	9.96	10.27
Median	62.85	48.64	-13.12	63.39	45.36	-16.40	61.75	54.10	-6.56
Min	42.08	33.34	-38.26	47.55	33.34	-43.72	50.82	40.99	-33.88
Max	90.17	110.94	49.19	87.99	84.71	13.12	100.01	109.85	34.98
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

2.7.3.6.5.23 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 10									
N	54	43	43	49	42	42	57	37	37
Mean	8.48	6.87	-1.54	8.19	6.47	-1.73	8.42	8.14	-0.16
SD	0.85	1.10	1.22	0.81	0.70	0.86	0.97	1.42	1.12
Median	8.40	6.70	-1.60	8.00	6.30	-1.80	8.30	8.00	0.00
Min	7.00	4.80	-3.50	7.00	5.30	-3.90	6.80	5.10	-2.60
Max	10.20	9.30	1.90	10.80	8.40	0.40	11.10	11.40	3.10
>= 10									
N	78	68	68	82	66	66	75	57	57
Mean	8.28	6.86	-1.41	8.39	6.43	-1.96	8.43	8.13	-0.21
SD	0.80	0.89	0.98	0.82	0.89	0.94	0.82	1.12	1.05
Median	8.30	6.60	-1.30	8.40	6.20	-2.05	8.40	8.00	-0.20
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-4.20	7.00	6.20	-3.20
Max	10.30	9.20	0.70	10.30	9.70	1.10	10.70	11.10	3.30
Unclassified									
N	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mean							8.10		
SD									
Median							8.10		
Min							8.10		
Max							8.10		

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unclassified subjects: Subjects where baseline diabetes duration was reported as missing

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
< 10									
N	54	51	51	49	46	46	57	53	53
Mean	8.48	7.05	-1.43	8.19	6.46	-1.70	8.42	8.25	-0.15
SD	0.85	1.30	1.26	0.81	0.68	0.84	0.97	1.46	1.18
Median	8.40	6.70	-1.50	8.00	6.30	-1.80	8.30	8.10	-0.10
Min	7.00	4.80	-3.50	7.00	5.30	-3.90	6.80	5.10	-2.60
Max	10.20	11.00	1.90	10.80	8.40	0.40	11.10	13.50	3.60
>= 10									
N	78	75	75	82	78	78	75	71	71
Mean	8.28	6.91	-1.35	8.39	6.62	-1.78	8.43	8.15	-0.24
SD	0.80	0.89	1.03	0.82	1.00	1.02	0.82	1.08	1.01
Median	8.30	6.70	-1.20	8.40	6.35	-1.95	8.40	8.00	-0.20
Min	7.00	5.00	-4.20	6.90	5.00	-4.20	7.00	6.20	-3.20
Max	10.30	9.20	1.20	10.30	9.70	1.10	10.70	11.10	3.30

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unclassified subjects: Subjects where baseline diabetes duration was reported as missing

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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
Unclassified									
N	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mean							8.10		
SD									
Median							8.10		
Min							8.10		
Max							8.10		
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
< 10									
N	54	43	43	49	42	42	57	37	37
Mean	69.18	51.64	-16.85	65.99	47.26	-18.89	68.52	65.42	-1.74
SD	9.32	12.00	13.36	8.83	7.65	9.39	10.59	15.55	12.23
Median	68.31	49.73	-17.49	63.94	45.36	-19.67	67.22	63.94	0.00
Min	53.01	28.96	-38.26	53.01	34.43	-42.63	50.82	32.24	-28.42
Max	87.99	78.15	20.77	94.54	68.31	4.37	97.82	101.10	33.88

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unclassified subjects: Subjects where baseline diabetes duration was reported as missing

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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
>= 10									
N	78	68	68	82	66	66	75	57	57
Mean	67.02	51.53	-15.38	68.15	46.82	-21.38	68.65	65.36	-2.32
SD	8.79	9.76	10.69	8.94	9.73	10.24	9.00	12.27	11.52
Median	67.22	48.64	-14.21	68.31	44.27	-22.41	68.31	63.94	-2.19
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-45.91	53.01	44.27	-34.98
Max	89.08	77.06	7.65	89.08	82.52	12.02	93.45	97.82	36.07
Unclassified									
N	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mean							65.03		
SD									
Median							65.03		
Min							65.03		
Max							65.03		
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, Unclassified subjects: Subjects where baseline diabetes duration was reported as missing

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	54	51	51	49	46	46	57	53	53
Mean	69.18	53.59	-15.62	65.99	47.14	-18.60	68.52	66.66	-1.67
SD	9.32	14.18	13.81	8.83	7.41	9.20	10.59	15.97	12.93
Median	68.31	49.73	-16.40	63.94	45.36	-19.67	67.22	65.03	-1.09
Min	53.01	28.96	-38.26	53.01	34.43	-42.63	50.82	32.24	-28.42
Max	87.99	96.73	20.77	94.54	68.31	4.37	97.82	124.06	39.35
>= 10									
N	78	75	75	82	78	78	75	71	71
Mean	67.02	52.02	-14.70	68.15	48.86	-19.41	68.65	65.57	-2.65
SD	8.79	9.78	11.20	8.94	10.98	11.12	9.00	11.81	11.04
Median	67.22	49.73	-13.12	68.31	45.91	-21.31	68.31	63.94	-2.19
Min	53.01	31.15	-45.91	51.92	31.15	-45.91	53.01	44.27	-34.98
Max	89.08	77.06	13.12	89.08	82.52	12.02	93.45	97.82	36.07
Unclassified									
N	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mean							65.03		
SD									
Median							65.03		
Min							65.03		
Max							65.03		

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unclassified subjects: Subjects where baseline diabetes duration was reported as missing

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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
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, Unclassified subjects: Subjects where baseline diabetes duration was reported as missing

2.7.3.6.5.24 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 10									
N	72	68	68	76	68	68	77	72	72
Mean	8.21	6.25	-1.94	7.98	5.93	-2.06	8.15	7.36	-0.81
SD	1.03	0.62	0.96	0.85	0.54	0.89	0.87	0.89	0.86
Median	7.90	6.10	-1.70	7.70	5.90	-1.90	7.90	7.10	-0.80
Min	6.70	5.30	-5.40	6.80	4.80	-4.40	6.90	5.60	-2.90
Max	11.20	8.00	-0.50	10.80	7.10	-0.20	10.70	10.30	1.40
>= 10									
N	31	30	30	26	19	19	26	23	23
Mean	8.26	6.36	-1.91	8.11	5.82	-2.45	8.35	7.30	-0.91
SD	1.01	0.61	1.00	0.87	0.76	1.32	0.96	0.91	0.68
Median	8.10	6.45	-2.00	7.75	5.70	-2.40	8.25	7.20	-0.90
Min	6.80	5.20	-4.30	6.90	4.60	-5.10	7.00	6.40	-2.10
Max	10.60	7.50	0.10	10.10	7.90	0.00	10.60	10.10	0.30
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	72	72	72	76	75	75	77	75	75
Mean	8.21	6.30	-1.91	7.98	6.08	-1.88	8.15	7.35	-0.82
SD	1.03	0.65	1.02	0.85	0.71	1.03	0.87	0.87	0.85
Median	7.90	6.10	-1.70	7.70	6.00	-1.80	7.90	7.10	-0.80
Min	6.70	5.30	-5.40	6.80	4.80	-4.40	6.90	5.60	-2.90
Max	11.20	8.00	0.30	10.80	8.30	1.10	10.70	10.30	1.40
>= 10									
N	31	31	31	26	24	24	26	26	26
Mean	8.26	6.36	-1.90	8.11	6.14	-2.03	8.35	7.30	-1.05
SD	1.01	0.60	0.99	0.87	1.03	1.48	0.96	0.91	0.78
Median	8.10	6.50	-2.00	7.75	5.75	-1.75	8.25	7.20	-0.90
Min	6.80	5.20	-4.30	6.90	4.60	-5.10	7.00	6.10	-2.90
Max	10.60	7.50	0.10	10.10	8.70	0.10	10.60	10.10	0.30
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup 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									
< 10									
N	72	68	68	76	68	68	77	72	72
Mean	66.25	44.81	-21.25	63.74	41.32	-22.47	65.57	56.94	-8.80
SD	11.27	6.75	10.51	9.30	5.85	9.69	9.48	9.70	9.38
Median	62.85	43.17	-18.58	60.66	40.99	-20.77	62.85	54.10	-8.74
Min	49.73	34.43	-59.02	50.82	28.96	-48.09	51.92	37.71	-31.70
Max	98.92	63.94	-5.47	94.54	54.10	-2.19	93.45	89.08	15.30
>= 10									
N	31	30	30	26	19	19	26	23	23
Mean	66.76	45.98	-20.84	65.12	40.07	-26.81	67.77	56.24	-9.98
SD	11.00	6.63	10.95	9.52	8.35	14.40	10.44	9.90	7.45
Median	65.03	47.00	-21.86	61.21	38.80	-26.23	66.67	55.20	-9.84
Min	50.82	33.34	-47.00	51.92	26.78	-55.74	53.01	46.45	-22.95
Max	92.36	58.48	1.09	86.89	62.85	0.00	92.36	86.89	3.28
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup 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									
< 10									
N	72	72	72	76	75	75	77	75	75
Mean	66.25	45.33	-20.92	63.74	43.00	-20.53	65.57	56.84	-8.95
SD	11.27	7.08	11.20	9.30	7.78	11.23	9.48	9.51	9.34
Median	62.85	43.17	-18.58	60.66	42.08	-19.67	62.85	54.10	-8.74
Min	49.73	34.43	-59.02	50.82	28.96	-48.09	51.92	37.71	-31.70
Max	98.92	63.94	3.28	94.54	67.22	12.02	93.45	89.08	15.30
>= 10									
N	31	31	31	26	24	24	26	26	26
Mean	66.76	46.03	-20.73	65.12	43.63	-22.18	67.77	56.33	-11.43
SD	11.00	6.53	10.78	9.52	11.24	16.18	10.44	9.93	8.58
Median	65.03	47.55	-21.86	61.21	39.35	-19.13	66.67	55.20	-9.84
Min	50.82	33.34	-47.00	51.92	26.78	-55.74	53.01	43.17	-31.70
Max	92.36	58.48	1.09	86.89	71.59	1.09	92.36	86.89	3.28
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

2.7.3.6.5.25 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
< 10									
N	174	160	160	145	125	125	81	71	71
Mean	8.00	6.33	-1.71	8.13	6.06	-2.15	8.12	7.32	-0.66
SD	0.88	0.81	0.88	0.94	0.66	0.91	0.96	0.99	1.14
Median	7.80	6.15	-1.60	7.90	5.90	-2.00	8.00	7.00	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	4.90	-4.90	6.80	5.50	-3.80
Max	10.70	9.70	0.70	10.70	8.50	0.10	10.80	10.20	3.10
>= 10									
N	65	60	60	96	79	79	39	35	35
Mean	8.15	6.39	-1.83	8.16	6.11	-2.07	8.06	7.32	-0.74
SD	0.92	0.73	1.09	1.01	0.59	1.02	0.74	0.86	0.74
Median	7.90	6.30	-1.80	7.85	6.00	-1.90	7.90	7.20	-0.70
Min	6.90	5.20	-4.00	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.20	-3.00
Max	10.30	9.60	2.00	13.10	8.20	-0.60	9.60	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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline - subgroup 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									
< 10									
N	174	169	169	145	138	138	81	78	78
Mean	8.00	6.36	-1.66	8.13	6.14	-2.01	8.12	7.42	-0.69
SD	0.88	0.81	0.90	0.94	0.71	0.99	0.96	1.13	1.27
Median	7.80	6.20	-1.60	7.90	6.10	-1.90	8.00	7.05	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	4.90	-4.90	6.80	5.50	-4.00
Max	10.70	9.70	0.70	10.70	8.50	0.70	10.80	12.50	3.10
>= 10									
N	65	64	64	96	93	93	39	38	38
Mean	8.15	6.39	-1.77	8.16	6.22	-1.94	8.06	7.34	-0.73
SD	0.92	0.72	1.08	1.01	0.66	1.06	0.74	0.83	0.72
Median	7.90	6.35	-1.70	7.85	6.10	-1.80	7.90	7.25	-0.75
Min	6.90	5.20	-4.00	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.20	-3.00
Max	10.30	9.60	2.00	13.10	8.20	0.10	9.60	9.80	0.60
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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup 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									
< 10									
N	174	160	160	145	125	125	81	71	71
Mean	63.97	45.73	-18.66	65.38	42.68	-23.47	65.26	56.46	-7.22
SD	9.64	8.80	9.62	10.24	7.24	9.92	10.54	10.77	12.42
Median	61.75	43.72	-17.49	62.85	40.99	-21.86	63.94	53.01	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	30.06	-53.56	50.82	36.62	-41.53
Max	93.45	82.52	7.65	93.45	69.41	1.09	94.54	87.99	33.88
>= 10									
N	65	60	60	96	79	79	39	35	35
Mean	65.55	46.36	-19.97	65.68	43.24	-22.66	64.64	56.51	-8.06
SD	10.07	7.97	11.87	11.04	6.50	11.18	8.05	9.40	8.11
Median	62.85	45.36	-19.67	62.30	42.08	-20.77	62.85	55.20	-7.65
Min	51.92	33.34	-43.72	49.73	30.06	-81.98	50.82	44.27	-32.79
Max	89.08	81.43	21.86	119.68	66.13	-6.56	81.43	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

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup 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									
< 10									
N	174	169	169	145	138	138	81	78	78
Mean	63.97	45.99	-18.16	65.38	43.59	-21.96	65.26	57.58	-7.51
SD	9.64	8.91	9.80	10.24	7.76	10.83	10.54	12.32	13.85
Median	61.75	44.27	-17.49	62.85	43.17	-20.77	63.94	53.56	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	30.06	-53.56	50.82	36.62	-43.72
Max	93.45	82.52	7.65	93.45	69.41	7.65	94.54	113.13	33.88
>= 10									
N	65	64	64	96	93	93	39	38	38
Mean	65.55	46.33	-19.38	65.68	44.50	-21.21	64.64	56.72	-8.00
SD	10.07	7.91	11.82	11.04	7.18	11.60	8.05	9.09	7.89
Median	62.85	45.91	-18.58	62.30	43.17	-19.67	62.85	55.74	-8.20
Min	51.92	33.34	-43.72	49.73	30.06	-81.98	50.82	44.27	-32.79
Max	89.08	81.43	21.86	119.68	66.13	1.09	81.43	83.61	6.56
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

2.7.3.6.5.26 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Normal (>= 90)									
N	69	51	51	85	67	67	93	61	61
Mean	8.20	6.45	-1.61	8.22	6.44	-1.80	8.01	7.83	-0.06
SD	0.96	0.88	1.09	0.85	1.01	1.12	0.88	1.19	0.94
Median	8.30	6.30	-1.80	8.10	6.10	-1.80	8.00	7.70	0.00
Min	6.50	4.80	-3.80	6.40	5.00	-3.90	6.50	5.20	-2.50
Max	10.30	9.30	0.80	10.20	9.40	1.90	10.20	10.80	2.60
Mild (60 - < 90)									
N	53	45	45	39	33	33	29	19	19
Mean	7.93	6.46	-1.53	8.04	6.31	-1.75	7.74	7.34	-0.35
SD	0.81	0.91	0.98	0.65	1.09	1.13	0.77	1.09	1.01
Median	7.70	6.20	-1.40	7.90	6.10	-1.90	7.60	7.00	-0.60
Min	6.80	5.20	-4.20	7.00	4.90	-3.10	6.60	5.80	-2.00
Max	10.00	9.10	1.10	9.50	10.00	2.30	9.50	9.40	1.70
Moderate (30 - < 60)									
N	6	6	6	6	4	4	7	4	4
Mean	8.08	6.75	-1.33	7.38	6.70	-0.42	8.13	7.30	-0.55
SD	0.64	0.58	0.84	0.80	1.96	1.41	0.74	0.59	0.31
Median	7.85	6.60	-1.35	7.10	5.85	-0.85	8.30	7.30	-0.65
Min	7.40	6.10	-2.40	6.60	5.50	-1.60	7.00	6.70	-0.80
Max	9.10	7.50	-0.30	8.70	9.60	1.60	8.90	7.90	-0.10

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
Normal (>= 90)									
N	69	61	61	85	79	79	93	86	86
Mean	8.20	6.72	-1.43	8.22	6.55	-1.73	8.01	7.82	-0.15
SD	0.96	1.30	1.30	0.85	1.09	1.22	0.88	1.22	1.08
Median	8.30	6.40	-1.50	8.10	6.20	-1.70	8.00	7.70	-0.10
Min	6.50	4.80	-3.80	6.40	5.00	-3.90	6.50	4.90	-2.80
Max	10.30	12.70	3.00	10.20	9.90	1.90	10.20	10.80	2.60
Mild (60 - < 90)									
N	53	52	52	39	36	36	29	25	25
Mean	7.93	6.57	-1.37	8.04	6.32	-1.76	7.74	7.30	-0.53
SD	0.81	1.00	1.04	0.65	1.05	1.11	0.77	1.01	1.04
Median	7.70	6.20	-1.35	7.90	6.15	-1.90	7.60	7.10	-0.60
Min	6.80	5.20	-4.20	7.00	4.90	-3.10	6.60	5.80	-2.50
Max	10.00	9.10	1.10	9.50	10.00	2.30	9.50	9.40	1.70

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Moderate (30 - < 60)									
N	6	6	6	6	6	6	7	5	5
Mean	8.08	6.75	-1.33	7.38	6.85	-0.53	8.13	7.14	-0.92
SD	0.64	0.58	0.84	0.80	1.54	1.20	0.74	0.62	0.87
Median	7.85	6.60	-1.35	7.10	6.65	-0.85	8.30	6.90	-0.70
Min	7.40	6.10	-2.40	6.60	5.50	-1.60	7.00	6.50	-2.40
Max	9.10	7.50	-0.30	8.70	9.60	1.60	8.90	7.90	-0.10
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
Normal (>= 90)									
N	69	51	51	85	67	67	93	61	61
Mean	66.17	46.94	-17.55	66.31	46.93	-19.72	64.00	62.08	-0.68
SD	10.46	9.57	11.93	9.33	11.04	12.23	9.59	13.03	10.30
Median	67.22	45.36	-19.67	65.03	43.17	-19.67	63.94	60.66	0.00
Min	47.55	28.96	-41.53	46.45	31.15	-42.63	47.55	33.34	-27.33
Max	89.08	78.15	8.74	87.99	79.24	20.77	87.99	94.54	28.42

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Mild (60 - < 90)									
N	53	45	45	39	33	33	29	19	19
Mean	63.20	47.08	-16.74	64.33	45.46	-19.08	61.15	56.75	-3.80
SD	8.88	9.96	10.74	7.15	11.92	12.41	8.36	11.96	11.03
Median	60.66	44.27	-15.30	62.85	43.17	-20.77	59.57	53.01	-6.56
Min	50.82	33.34	-45.91	53.01	30.06	-33.88	48.64	39.89	-21.86
Max	85.80	75.96	12.02	80.34	85.80	25.14	80.34	79.24	18.58
Moderate (30 - < 60)									
N	6	6	6	6	4	4	7	4	4
Mean	64.85	50.28	-14.57	57.20	49.73	-4.65	65.35	56.29	-6.01
SD	7.03	6.33	9.14	8.78	21.44	15.42	8.10	6.44	3.40
Median	62.30	48.64	-14.76	54.10	40.44	-9.29	67.22	56.29	-7.10
Min	57.38	43.17	-26.23	48.64	36.62	-17.49	53.01	49.73	-8.74
Max	75.96	58.48	-3.28	71.59	81.43	17.49	73.78	62.85	-1.09
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	69	61	61	85	79	79	93	86	86
Mean	66.17	49.95	-15.62	66.31	48.04	-18.89	64.00	61.94	-1.64
SD	10.46	14.25	14.21	9.33	11.96	13.30	9.59	13.29	11.82
Median	67.22	46.45	-16.39	65.03	44.27	-18.58	63.94	60.66	-1.09
Min	47.55	28.96	-41.53	46.45	31.15	-42.63	47.55	30.06	-30.60
Max	89.08	115.31	32.79	87.99	84.71	20.77	87.99	94.54	28.42
Mild (60 - < 90)									
N	53	52	52	39	36	36	29	25	25
Mean	63.20	48.30	-14.97	64.33	45.60	-19.28	61.15	56.25	-5.77
SD	8.88	10.92	11.38	7.15	11.51	12.14	8.36	11.08	11.39
Median	60.66	44.27	-14.76	62.85	43.72	-20.77	59.57	54.10	-6.56
Min	50.82	33.34	-45.91	53.01	30.06	-33.88	48.64	39.89	-27.33
Max	85.80	75.96	12.02	80.34	85.80	25.14	80.34	79.24	18.58
Moderate (30 - < 60)									
N	6	6	6	6	6	6	7	5	5
Mean	64.85	50.28	-14.57	57.20	51.37	-5.83	65.35	54.54	-10.06
SD	7.03	6.33	9.14	8.78	16.80	13.15	8.10	6.81	9.51
Median	62.30	48.64	-14.76	54.10	49.18	-9.29	67.22	51.92	-7.65
Min	57.38	43.17	-26.23	48.64	36.62	-17.49	53.01	47.55	-26.23
Max	75.96	58.48	-3.28	71.59	81.43	17.49	73.78	62.85	-1.09

Mono: Monotherapy, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

2.7.3.6.5.27 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Normal (>= 90)									
N	260	215	215	268	217	217	275	183	183
Mean	8.10	6.54	-1.49	8.12	6.40	-1.69	8.26	7.22	-0.78
SD	0.94	0.90	1.05	0.93	0.90	1.02	0.93	1.10	1.17
Median	7.90	6.40	-1.40	7.90	6.20	-1.70	8.10	7.00	-0.80
Min	6.60	4.50	-4.40	6.60	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
Mild (60 - < 90)									
N	149	113	113	139	114	114	130	102	102
Mean	7.86	6.61	-1.22	7.89	6.32	-1.54	7.98	7.03	-0.80
SD	0.89	0.83	1.11	0.91	0.77	1.09	0.87	0.73	0.81
Median	7.70	6.40	-1.20	7.70	6.20	-1.40	7.80	6.90	-0.70
Min	5.90	5.20	-4.50	5.90	4.80	-4.70	6.70	5.30	-3.40
Max	11.00	9.20	1.70	10.40	9.20	1.40	10.90	9.10	1.80
Moderate (30 - < 60)									
N	0	0	0	1	0	0	2	0	0
Mean				7.50			7.35		
SD							0.21		
Median				7.50			7.35		
Min				7.50			7.20		
Max				7.50			7.50		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Unclassified									
N	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mean				7.70					
SD									
Median				7.70					
Min				7.70					
Max				7.70					
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
HbA1c (%) - In-trial data									
Normal (>= 90)									
N	260	247	247	268	252	252	275	260	260
Mean	8.10	6.72	-1.39	8.12	6.53	-1.58	8.26	7.50	-0.77
SD	0.94	1.10	1.19	0.93	0.98	1.04	0.93	1.27	1.25
Median	7.90	6.50	-1.40	7.90	6.30	-1.60	8.10	7.40	-0.80
Min	6.60	4.50	-4.40	6.60	4.70	-4.80	6.50	4.90	-4.20
Max	11.00	12.30	4.50	11.40	10.70	1.90	11.30	12.20	3.20

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Mild (60 - < 90)									
N	149	135	135	139	134	134	130	122	122
Mean	7.86	6.71	-1.16	7.89	6.51	-1.39	7.98	7.12	-0.85
SD	0.89	0.94	1.07	0.91	1.00	1.17	0.87	0.81	0.84
Median	7.70	6.40	-1.10	7.70	6.25	-1.30	7.80	7.05	-0.75
Min	5.90	5.20	-4.50	5.90	4.80	-4.70	6.70	5.30	-3.40
Max	11.00	10.50	1.70	10.40	11.10	2.20	10.90	10.00	1.80
Moderate (30 - < 60)									
N	0	0	0	1	1	1	2	2	2
Mean				7.50	7.60	0.10	7.35	6.85	-0.50
SD							0.21	0.21	0.42
Median				7.50	7.60	0.10	7.35	6.85	-0.50
Min				7.50	7.60	0.10	7.20	6.70	-0.80
Max				7.50	7.60	0.10	7.50	7.00	-0.20
Unclassified									
N	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mean				7.70					
SD									
Median				7.70					
Min				7.70					
Max				7.70					

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
Normal (>= 90)									
N	260	215	215	268	217	217	275	183	183
Mean	65.05	47.93	-16.29	65.28	46.42	-18.51	66.83	55.42	-8.53
SD	10.22	9.81	11.47	10.21	9.86	11.13	10.17	12.00	12.77
Median	62.85	46.45	-15.30	62.85	44.27	-18.58	65.03	53.01	-8.74
Min	48.64	25.69	-48.09	48.64	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
Mild (60 - < 90)									
N	149	113	113	139	114	114	130	102	102
Mean	62.41	48.73	-13.29	62.69	45.63	-16.87	63.74	53.30	-8.77
SD	9.70	9.06	12.14	9.99	8.47	11.92	9.53	8.01	8.88
Median	60.66	46.45	-13.12	60.66	44.27	-15.30	61.75	51.92	-7.65
Min	40.99	33.34	-49.19	40.99	28.96	-51.37	49.73	34.43	-37.16
Max	96.73	77.06	18.58	90.17	77.06	15.30	95.64	75.96	19.67

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Moderate (30 - < 60)									
N	0	0	0	1	0	0	2	0	0
Mean				58.48			56.84		
SD							2.32		
Median				58.48			56.84		
Min				58.48			55.20		
Max				58.48			58.48		
Unclassified									
N	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mean				60.66					
SD									
Median				60.66					
Min				60.66					
Max				60.66					
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	260	247	247	268	252	252	275	260	260
Mean	65.05	49.98	-15.16	65.28	47.89	-17.30	66.83	58.50	-8.44
SD	10.22	12.01	13.02	10.21	10.75	11.34	10.17	13.86	13.65
Median	62.85	47.55	-15.30	62.85	45.36	-17.49	65.03	57.38	-8.74
Min	48.64	25.69	-48.09	48.64	27.87	-52.46	47.55	30.06	-45.91
Max	96.73	110.94	49.19	101.10	93.45	20.77	100.01	109.85	34.98
Mild (60 - < 90)									
N	149	135	135	139	134	134	130	122	122
Mean	62.41	49.82	-12.70	62.69	47.67	-15.16	63.74	54.34	-9.25
SD	9.70	10.30	11.64	9.99	10.97	12.84	9.53	8.83	9.22
Median	60.66	46.45	-12.02	60.66	44.81	-14.21	61.75	53.56	-8.20
Min	40.99	33.34	-49.19	40.99	28.96	-51.37	49.73	34.43	-37.16
Max	96.73	91.27	18.58	90.17	97.82	24.05	95.64	85.80	19.67
Moderate (30 - < 60)									
N	0	0	0	1	1	1	2	2	2
Mean				58.48	59.57	1.09	56.84	51.37	-5.47
SD							2.32	2.32	4.64
Median				58.48	59.57	1.09	56.84	51.37	-5.47
Min				58.48	59.57	1.09	55.20	49.73	-8.74
Max				58.48	59.57	1.09	58.48	53.01	-2.19

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Unclassified									
N	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mean				60.66					
SD									
Median				60.66					
Min				60.66					
Max				60.66					
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2, Unclassified subjects: Subjects where baseline renal function classification was reported as missing

2.7.3.6.5.28 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Normal (>= 90)									
N	65	53	53	70	58	58	66	47	47
Mean	8.50	6.97	-1.47	8.23	6.32	-1.94	8.41	8.02	-0.25
SD	0.77	1.11	1.12	0.77	0.71	0.85	0.93	1.29	1.04
Median	8.40	6.90	-1.30	8.20	6.20	-2.00	8.25	7.90	-0.10
Min	7.00	4.80	-4.20	6.90	5.00	-4.20	6.80	5.10	-2.60
Max	10.20	9.30	0.80	10.80	8.40	0.40	11.10	11.40	3.10
Mild (60 - < 90)									
N	55	49	49	49	38	38	56	40	40
Mean	8.28	6.74	-1.51	8.42	6.59	-1.80	8.45	8.30	-0.11
SD	0.88	0.80	0.96	0.85	0.94	0.98	0.81	1.21	1.10
Median	8.30	6.60	-1.60	8.40	6.30	-1.75	8.40	8.10	-0.10
Min	7.00	5.40	-3.50	7.00	5.30	-3.90	7.00	6.00	-3.20
Max	10.30	9.20	1.90	10.30	9.70	1.10	10.10	11.10	3.30
Moderate (30 - < 60)									
N	12	9	9	12	12	12	11	7	7
Mean	8.02	6.97	-1.11	8.35	6.63	-1.72	8.41	7.93	-0.26
SD	0.82	0.99	1.42	0.91	0.85	1.01	1.00	1.16	1.29
Median	7.85	6.50	-0.80	8.40	6.40	-1.80	8.10	8.30	-0.60
Min	7.10	6.10	-3.80	7.10	5.50	-3.10	7.30	6.50	-1.40
Max	9.90	8.80	1.10	9.50	8.60	-0.10	10.70	9.80	2.30

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
Normal (>= 90)									
N	65	62	62	70	65	65	66	61	61
Mean	8.50	7.13	-1.35	8.23	6.39	-1.82	8.41	8.10	-0.27
SD	0.77	1.27	1.20	0.77	0.77	0.91	0.93	1.21	1.03
Median	8.40	6.95	-1.30	8.20	6.20	-2.00	8.25	7.90	-0.20
Min	7.00	4.80	-4.20	6.90	5.00	-4.20	6.80	5.10	-2.60
Max	10.20	11.00	1.30	10.80	9.00	0.40	11.10	11.40	3.10
Mild (60 - < 90)									
N	55	53	53	49	47	47	56	53	53
Mean	8.28	6.78	-1.49	8.42	6.78	-1.66	8.45	8.38	-0.10
SD	0.88	0.80	0.97	0.85	1.03	1.01	0.81	1.33	1.15
Median	8.30	6.60	-1.50	8.40	6.50	-1.70	8.40	8.10	-0.10
Min	7.00	5.40	-3.50	7.00	5.30	-3.90	7.00	6.00	-3.20
Max	10.30	9.20	1.90	10.30	9.70	1.10	10.10	13.50	3.60

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Moderate (30 - < 60)									
N	12	11	11	12	12	12	11	10	10
Mean	8.02	6.94	-1.05	8.35	6.63	-1.72	8.41	7.80	-0.38
SD	0.82	0.94	1.36	0.91	0.85	1.01	1.00	0.97	1.13
Median	7.85	6.50	-0.80	8.40	6.40	-1.80	8.10	7.60	-0.65
Min	7.10	6.10	-3.80	7.10	5.50	-3.10	7.30	6.50	-1.40
Max	9.90	8.80	1.10	9.50	8.60	-0.10	10.70	9.80	2.30
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
Normal (>= 90)									
N	65	53	53	70	58	58	66	47	47
Mean	69.41	52.68	-16.07	66.45	45.55	-21.24	68.38	64.20	-2.74
SD	8.37	12.15	12.27	8.47	7.74	9.26	10.19	14.07	11.35
Median	68.31	51.92	-14.21	66.13	44.27	-21.86	66.67	62.85	-1.09
Min	53.01	28.96	-45.91	51.92	31.15	-45.91	50.82	32.24	-28.42
Max	87.99	78.15	8.74	94.54	68.31	4.37	97.82	101.10	33.88

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Mild (60 - < 90)									
N	55	49	49	49	38	38	56	40	40
Mean	66.96	50.18	-16.53	68.51	48.55	-19.67	68.82	67.16	-1.20
SD	9.59	8.74	10.53	9.34	10.29	10.75	8.90	13.24	12.03
Median	67.22	48.64	-17.49	68.31	45.36	-19.13	68.31	65.03	-1.09
Min	53.01	35.52	-38.26	53.01	34.43	-42.63	53.01	42.08	-34.98
Max	89.08	77.06	20.77	89.08	82.52	12.02	86.89	97.82	36.07
Moderate (30 - < 60)									
N	12	9	9	12	12	12	11	7	7
Mean	64.12	52.65	-12.14	67.77	49.00	-18.76	68.41	63.16	-2.81
SD	8.97	10.78	15.50	9.97	9.31	11.04	10.91	12.68	14.11
Median	62.30	47.55	-8.74	68.31	46.45	-19.67	65.03	67.22	-6.56
Min	54.10	43.17	-41.53	54.10	36.62	-33.88	56.29	47.55	-15.30
Max	84.71	72.68	12.02	80.34	70.50	-1.09	93.45	83.61	25.14
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	65	62	62	70	65	65	66	61	61
Mean	69.41	54.44	-14.70	66.45	46.37	-19.84	68.38	65.00	-2.94
SD	8.37	13.91	13.16	8.47	8.42	9.91	10.19	13.24	11.24
Median	68.31	52.46	-14.21	66.13	44.27	-21.86	66.67	62.85	-2.19
Min	53.01	28.96	-45.91	51.92	31.15	-45.91	50.82	32.24	-28.42
Max	87.99	96.73	14.21	94.54	74.87	4.37	97.82	101.10	33.88
Mild (60 - < 90)									
N	55	53	53	49	47	47	56	53	53
Mean	66.96	50.64	-16.27	68.51	50.59	-18.19	68.82	68.04	-1.05
SD	9.59	8.70	10.60	9.34	11.28	11.09	8.90	14.59	12.53
Median	67.22	48.64	-16.40	68.31	47.55	-18.58	68.31	65.03	-1.09
Min	53.01	35.52	-38.26	53.01	34.43	-42.63	53.01	42.08	-34.98
Max	89.08	77.06	20.77	89.08	82.52	12.02	86.89	124.06	39.35
Moderate (30 - < 60)									
N	12	11	11	12	12	12	11	10	10
Mean	64.12	52.31	-11.43	67.77	49.00	-18.76	68.41	61.75	-4.15
SD	8.97	10.26	14.87	9.97	9.31	11.04	10.91	10.63	12.34
Median	62.30	47.55	-8.74	68.31	46.45	-19.67	65.03	59.57	-7.10
Min	54.10	43.17	-41.53	54.10	36.62	-33.88	56.29	47.55	-15.30
Max	84.71	72.68	12.02	80.34	70.50	-1.09	93.45	83.61	25.14

N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

2.7.3.6.5.29 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
Normal (>= 90)									
N	65	60	60	71	59	59	66	62	62
Mean	8.35	6.30	-2.05	8.10	5.85	-2.28	8.16	7.46	-0.72
SD	0.96	0.66	0.89	0.86	0.55	1.04	0.87	0.88	0.81
Median	8.10	6.10	-1.95	7.80	5.80	-2.00	7.95	7.25	-0.75
Min	6.70	5.30	-4.30	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.80	-2.70
Max	10.60	8.00	0.10	10.80	7.00	-0.20	10.30	10.10	1.40
Mild (60 - < 90)									
N	38	38	38	31	28	28	37	33	33
Mean	8.01	6.25	-1.76	7.81	6.02	-1.85	8.27	7.12	-1.05
SD	1.08	0.53	1.07	0.82	0.66	0.85	0.94	0.88	0.80
Median	7.70	6.20	-1.50	7.60	5.85	-1.70	8.10	7.00	-0.90
Min	7.00	5.20	-5.40	6.90	4.80	-3.70	7.00	5.60	-2.90
Max	11.20	7.70	0.00	9.90	7.90	0.00	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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	65	65	65	71	69	69	66	64	64
Mean	8.35	6.36	-2.00	8.10	6.08	-2.01	8.16	7.45	-0.73
SD	0.96	0.68	0.97	0.86	0.80	1.18	0.87	0.87	0.82
Median	8.10	6.10	-1.90	7.80	5.90	-1.80	7.95	7.20	-0.75
Min	6.70	5.30	-4.30	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.80	-2.70
Max	10.60	8.00	0.30	10.80	8.70	0.10	10.30	10.10	1.40
Mild (60 - < 90)									
N	38	38	38	31	30	30	37	37	37
Mean	8.01	6.25	-1.76	7.81	6.14	-1.69	8.27	7.14	-1.13
SD	1.08	0.53	1.07	0.82	0.80	1.04	0.94	0.87	0.83
Median	7.70	6.20	-1.50	7.60	5.95	-1.70	8.10	7.00	-1.00
Min	7.00	5.20	-5.40	6.90	4.80	-3.70	7.00	5.60	-2.90
Max	11.20	7.70	0.00	9.90	8.30	1.10	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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	65	60	60	71	59	59	66	62	62
Mean	67.81	45.40	-22.35	65.05	40.45	-24.92	65.68	58.05	-7.84
SD	10.54	7.26	9.71	9.37	6.03	11.42	9.47	9.60	8.86
Median	65.03	43.17	-21.31	61.75	39.89	-21.86	63.39	55.74	-8.20
Min	49.73	34.43	-47.00	50.82	26.78	-55.74	51.92	39.89	-29.51
Max	92.36	63.94	1.09	94.54	53.01	-2.19	89.08	86.89	15.30
Mild (60 - < 90)									
N	38	38	38	31	28	28	37	33	33
Mean	64.00	44.81	-19.19	61.90	42.31	-20.26	66.92	54.37	-11.43
SD	11.84	5.80	11.72	8.99	7.21	9.30	10.24	9.57	8.71
Median	60.66	44.27	-16.40	59.57	40.44	-18.58	65.03	53.01	-9.84
Min	53.01	33.34	-59.02	51.92	28.96	-40.44	53.01	37.71	-31.70
Max	98.92	60.66	0.00	84.71	62.85	0.00	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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	65	65	65	71	69	69	66	64	64
Mean	67.81	45.96	-21.84	65.05	42.94	-22.00	65.68	57.95	-7.99
SD	10.54	7.47	10.56	9.37	8.73	12.95	9.47	9.46	8.91
Median	65.03	43.17	-20.77	61.75	40.99	-19.67	63.39	55.20	-8.20
Min	49.73	34.43	-47.00	50.82	26.78	-55.74	51.92	39.89	-29.51
Max	92.36	63.94	3.28	94.54	71.59	1.09	89.08	86.89	15.30
Mild (60 - < 90)									
N	38	38	38	31	30	30	37	37	37
Mean	64.00	44.81	-19.19	61.90	43.65	-18.47	66.92	54.58	-12.35
SD	11.84	5.80	11.72	8.99	8.70	11.35	10.24	9.51	9.08
Median	60.66	44.27	-16.40	59.57	41.53	-18.58	65.03	53.01	-10.93
Min	53.01	33.34	-59.02	51.92	28.96	-40.44	53.01	37.71	-31.70
Max	98.92	60.66	0.00	84.71	67.22	12.02	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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

2.7.3.6.5.30 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
Normal (>= 90)									
N	160	152	152	164	137	137	88	75	75
Mean	8.13	6.39	-1.78	8.23	6.11	-2.18	8.17	7.46	-0.60
SD	0.93	0.77	0.92	0.95	0.67	0.88	0.94	1.01	1.05
Median	7.85	6.30	-1.60	8.00	6.00	-2.10	8.00	7.20	-0.70
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	4.90	-4.20	6.80	5.90	-3.80
Max	10.70	8.50	0.70	10.70	8.50	0.10	10.80	10.20	3.10
Mild (60 - < 90)									
N	76	66	66	70	60	60	30	29	29
Mean	7.87	6.25	-1.68	7.92	5.99	-1.96	7.96	6.97	-0.94
SD	0.80	0.80	0.98	0.81	0.57	0.86	0.74	0.66	0.93
Median	7.65	6.10	-1.60	7.80	5.80	-1.75	7.80	6.90	-0.80
Min	6.80	5.30	-4.00	6.70	5.10	-4.90	7.00	5.50	-3.00
Max	10.40	9.70	2.00	10.70	8.20	-0.70	9.50	8.70	1.20
Moderate (30 - < 60)									
N	3	2	2	7	7	7	2	2	2
Mean	7.67	6.95	-0.95	8.34	6.10	-2.24	7.25	7.15	-0.10
SD	0.50	0.78	1.20	2.15	0.38	2.37	0.64	0.49	0.14
Median	7.60	6.95	-0.95	7.40	6.10	-1.10	7.25	7.15	-0.10
Min	7.20	6.40	-1.80	7.10	5.60	-7.50	6.80	6.80	-0.20
Max	8.20	7.50	-0.10	13.10	6.60	-1.00	7.70	7.50	0.00

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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
HbA1c (%) - In-trial data									
Normal (>= 90)									
N	160	156	156	164	157	157	88	85	85
Mean	8.13	6.38	-1.77	8.23	6.22	-2.02	8.17	7.54	-0.63
SD	0.93	0.78	0.91	0.95	0.72	0.98	0.94	1.11	1.17
Median	7.85	6.25	-1.60	8.00	6.10	-2.00	8.00	7.30	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	4.90	-4.20	6.80	5.90	-4.00
Max	10.70	8.50	0.70	10.70	8.50	0.70	10.80	12.50	3.10
Mild (60 - < 90)									
N	76	75	75	70	67	67	30	29	29
Mean	7.87	6.32	-1.55	7.92	6.08	-1.87	7.96	6.97	-0.94
SD	0.80	0.81	1.01	0.81	0.63	0.90	0.74	0.66	0.93
Median	7.65	6.20	-1.40	7.80	5.90	-1.70	7.80	6.90	-0.80
Min	6.80	5.30	-4.00	6.70	5.10	-4.90	7.00	5.50	-3.00
Max	10.40	9.70	2.00	10.70	8.20	0.00	9.50	8.70	1.20

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Moderate (30 - < 60)									
N	3	2	2	7	7	7	2	2	2
Mean	7.67	6.95	-0.95	8.34	6.10	-2.24	7.25	7.15	-0.10
SD	0.50	0.78	1.20	2.15	0.38	2.37	0.64	0.49	0.14
Median	7.60	6.95	-0.95	7.40	6.10	-1.10	7.25	7.15	-0.10
Min	7.20	6.40	-1.80	7.10	5.60	-7.50	6.80	6.80	-0.20
Max	8.20	7.50	-0.10	13.10	6.60	-1.00	7.70	7.50	0.00
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
HbA1c (mmol/mol) - On-treatment without rescue medication data									
Normal (>= 90)									
N	160	152	152	164	137	137	88	75	75
Mean	65.38	46.29	-19.40	66.43	43.31	-23.86	65.79	57.99	-6.59
SD	10.16	8.46	10.08	10.34	7.33	9.60	10.25	11.06	11.50
Median	62.30	45.36	-17.49	63.94	42.08	-22.95	63.94	55.20	-7.65
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	30.06	-45.91	50.82	40.99	-41.53
Max	93.45	69.41	7.65	93.45	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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
Mild (60 - < 90)									
N	76	66	66	70	60	60	30	29	29
Mean	62.49	44.81	-18.38	63.10	41.93	-21.39	63.54	52.67	-10.29
SD	8.73	8.77	10.68	8.83	6.26	9.35	8.06	7.20	10.19
Median	60.11	43.17	-17.49	61.75	39.89	-19.13	61.75	51.92	-8.74
Min	50.82	34.43	-43.72	49.73	32.24	-53.56	53.01	36.62	-32.79
Max	90.17	82.52	21.86	93.45	66.13	-7.65	80.34	71.59	13.12
Moderate (30 - < 60)									
N	3	2	2	7	7	7	2	2	2
Mean	60.30	52.46	-10.38	67.69	43.17	-24.51	55.74	54.65	-1.09
SD	5.50	8.50	13.14	23.48	4.19	25.93	6.96	5.41	1.55
Median	59.57	52.46	-10.38	57.38	43.17	-12.02	55.74	54.65	-1.09
Min	55.20	46.45	-19.67	54.10	37.71	-81.98	50.82	50.82	-2.19
Max	66.13	58.48	-1.09	119.68	48.64	-10.93	60.66	58.48	0.00
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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									
Normal (>= 90)									
N	160	156	156	164	157	157	88	85	85
Mean	65.38	46.23	-19.34	66.43	44.43	-22.08	65.79	58.94	-6.93
SD	10.16	8.53	9.98	10.34	7.89	10.69	10.25	12.16	12.83
Median	62.30	44.81	-17.49	63.94	43.17	-21.86	63.94	56.29	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	30.06	-45.91	50.82	40.99	-43.72
Max	93.45	69.41	7.65	93.45	69.41	7.65	94.54	113.13	33.88
Mild (60 - < 90)									
N	76	75	75	70	67	67	30	29	29
Mean	62.49	45.61	-16.95	63.10	42.93	-20.39	63.54	52.67	-10.29
SD	8.73	8.87	11.03	8.83	6.87	9.88	8.06	7.20	10.19
Median	60.11	44.27	-15.30	61.75	40.99	-18.58	61.75	51.92	-8.74
Min	50.82	34.43	-43.72	49.73	32.24	-53.56	53.01	36.62	-32.79
Max	90.17	82.52	21.86	93.45	66.13	0.00	80.34	71.59	13.12
Moderate (30 - < 60)									
N	3	2	2	7	7	7	2	2	2
Mean	60.30	52.46	-10.38	67.69	43.17	-24.51	55.74	54.65	-1.09
SD	5.50	8.50	13.14	23.48	4.19	25.93	6.96	5.41	1.55
Median	59.57	52.46	-10.38	57.38	43.17	-12.02	55.74	54.65	-1.09
Min	55.20	46.45	-19.67	54.10	37.71	-81.98	50.82	50.82	-2.19
Max	66.13	58.48	-1.09	119.68	48.64	-10.93	60.66	58.48	0.00

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, N: Number of subjects in the summary statistics, SD: Standard deviation, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

HbA1c by renal function at baseline - subgroup 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
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, Unit for eGFR: mL/min/1.73m2

2.7.3.6.5.31 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	60	48	6.63	0.15		
Female	68	54	6.59	0.14		
Sema 1.0 mg						
Male	80	62	6.51	0.13		
Female	50	42	6.55	0.16		
Placebo						
Male	70	52	8.16	0.14		
Female	59	32	7.79	0.16		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	60	48	-1.45	0.15		
Female	68	54	-1.44	0.14		
Sema 1.0 mg						
Male	80	62	-1.57	0.13		
Female	50	42	-1.49	0.16		
Placebo						
Male	70	52	0.08	0.14		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Female	59	32	-0.25	0.16		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Male			-1.53	0.20	[-1.93; -1.13]	
Female			-1.20	0.21	[-1.62; -0.78]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2552
Sema 1.0 mg - placebo						
Male			-1.65	0.19	[-2.02; -1.28]	
Female			-1.24	0.23	[-1.69; -0.79]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1670
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	60	48	48.91	1.61		
Female	68	54	48.53	1.51		
Sema 1.0 mg						
Male	80	62	47.61	1.39		
Female	50	42	48.05	1.76		
Placebo						
Male	70	52	65.64	1.51		
Female	59	32	61.61	1.78		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	60	48	-15.82	1.61		
Female	68	54	-15.77	1.51		
Sema 1.0 mg						
Male	80	62	-17.12	1.39		
Female	50	42	-16.26	1.76		
Placebo						
Male	70	52	0.91	1.51		
Female	59	32	-2.70	1.78		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Male			-16.73	2.21	[-21.08; -12.38]	
Female			-13.07	2.33	[-17.66; -8.48]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2551
Sema 1.0 mg - placebo						
Male			-18.03	2.06	[-22.08; -13.98]	
Female			-13.56	2.51	[-18.49; -8.62]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1669

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.32 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	207	159	6.79	0.08		
Female	202	169	6.72	0.08		
Sema 1.0 mg						
Male	205	165	6.50	0.08		
Female	204	166	6.43	0.08		
Sitagliptin						
Male	208	151	7.53	0.08		
Female	199	134	7.52	0.08		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	207	159	-1.31	0.08		
Female	202	169	-1.33	0.08		
Sema 1.0 mg						
Male	205	165	-1.59	0.08		
Female	204	166	-1.62	0.08		
Sitagliptin						
Male	208	151	-0.57	0.08		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Female	199	134	-0.53	0.08		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
Male			-0.75	0.11	[-0.96; -0.54]	
Female			-0.81	0.11	[-1.02; -0.59]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6889
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
Male			-1.03	0.11	[-1.24; -0.82]	
Female			-1.10	0.11	[-1.31; -0.88]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6626
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	207	159	50.66	0.83		
Female	202	169	49.91	0.82		
Sema 1.0 mg						
Male	205	165	47.58	0.82		
Female	204	166	46.77	0.83		
Sitagliptin						
Male	208	151	58.82	0.83		
Female	199	134	58.75	0.87		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	207	159	-14.35	0.83		
Female	202	169	-14.58	0.82		
Sema 1.0 mg						
Male	205	165	-17.43	0.82		
Female	204	166	-17.72	0.83		
Sitagliptin						
Male	208	151	-6.18	0.83		
Female	199	134	-5.74	0.87		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
Male			-8.16	1.18	[-10.47; -5.86]	
Female			-8.84	1.20	[-11.19; -6.49]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6889
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
Male			-11.25	1.17	[-13.54; -8.95]	
Female			-11.98	1.20	[-14.34; -9.62]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6626

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.33 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	74	64	6.95	0.12		
Female	58	47	6.91	0.13		
Sema 1.0 mg						
Male	77	64	6.44	0.12		
Female	54	44	6.62	0.14		
Placebo						
Male	71	49	8.23	0.13		
Female	62	45	8.30	0.13		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	74	64	-1.50	0.12		
Female	58	47	-1.36	0.13		
Sema 1.0 mg						
Male	77	64	-2.01	0.12		
Female	54	44	-1.65	0.14		
Placebo						
Male	71	49	-0.21	0.13		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Female	62	45	0.04	0.13		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Male			-1.28	0.17	[-1.63; -0.94]	
Female			-1.39	0.19	[-1.77; -1.01]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6759
Sema 1.0 mg - placebo						
Male			-1.79	0.17	[-2.14; -1.45]	
Female			-1.68	0.19	[-2.06; -1.30]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6733
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	74	64	52.47	1.27		
Female	58	47	52.01	1.48		
Sema 1.0 mg						
Male	77	64	46.88	1.28		
Female	54	44	48.82	1.50		
Placebo						
Male	71	49	66.48	1.42		
Female	62	45	67.22	1.47		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	74	64	-16.35	1.27		
Female	58	47	-14.82	1.48		
Sema 1.0 mg						
Male	77	64	-21.93	1.28		
Female	54	44	-18.01	1.50		
Placebo						
Male	71	49	-2.34	1.42		
Female	62	45	0.39	1.47		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Male			-14.01	1.91	[-17.77; -10.25]	
Female			-15.20	2.09	[-19.32; -11.09]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6759
Sema 1.0 mg - placebo						
Male			-19.60	1.91	[-23.36; -15.84]	
Female			-18.39	2.11	[-22.54; -14.24]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6733

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.34 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	79	76	6.22	0.08		
Female	24	22	6.48	0.14		
Sema 1.0 mg						
Male	75	65	5.90	0.08		
Female	27	22	6.18	0.14		
Sitagliptin						
Male	81	74	7.40	0.08		
Female	22	21	7.42	0.15		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	79	76	-1.91	0.08		
Female	24	22	-1.73	0.14		
Sema 1.0 mg						
Male	75	65	-2.23	0.08		
Female	27	22	-2.04	0.14		
Sitagliptin						
Male	81	74	-0.72	0.08		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Female	22	21	-0.79	0.15		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
Male			-1.19	0.11	[-1.40; -0.97]	
Female			-0.94	0.21	[-1.35; -0.53]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3000
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
Male			-1.51	0.11	[-1.73; -1.28]	
Female			-1.25	0.21	[-1.65; -0.84]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2718
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	79	76	44.46	0.86		
Female	24	22	47.33	1.58		
Sema 1.0 mg						
Male	75	65	40.97	0.91		
Female	27	22	44.00	1.55		
Sitagliptin						
Male	81	74	57.42	0.86		
Female	22	21	57.61	1.63		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Male	79	76	-20.86	0.86		
Female	24	22	-18.93	1.58		
Sema 1.0 mg						
Male	75	65	-24.35	0.91		
Female	27	22	-22.26	1.55		
Sitagliptin						
Male	81	74	-7.90	0.86		
Female	22	21	-8.65	1.63		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
Male			-12.96	1.22	[-15.35; -10.57]	
Female			-10.29	2.27	[-14.75; -5.82]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3000
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
Male			-16.45	1.25	[-18.92; -13.98]	
Female			-13.61	2.25	[-18.04; -9.18]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2718

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.35 性別ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	166	150	6.42	0.06		
Female	73	70	6.21	0.09		
Sema 1.0 mg						
Male	174	149	6.08	0.06		
Female	67	55	6.01	0.09		
Additional OAD						
Male	89	79	7.47	0.08		
Female	31	27	7.28	0.14		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	166	150	-1.70	0.06		
Female	73	70	-1.83	0.09		
Sema 1.0 mg						
Male	174	149	-2.03	0.06		
Female	67	55	-2.03	0.09		
Additional OAD						
Male	89	79	-0.64	0.08		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Female	31	27	-0.76	0.14		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
Male			-1.06	0.10	[-1.25; -0.86]	
Female			-1.07	0.16	[-1.38; -0.75]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9548
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
Male			-1.39	0.10	[-1.59; -1.20]	
Female			-1.27	0.17	[-1.59; -0.94]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5275
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	166	150	46.62	0.63		
Female	73	70	44.35	0.94		
Sema 1.0 mg						
Male	174	149	42.98	0.63		
Female	67	55	42.15	1.03		
Additional OAD						
Male	89	79	58.18	0.88		
Female	31	27	56.02	1.49		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by sex – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Male	166	150	-18.59	0.63		
Female	73	70	-20.02	0.94		
Sema 1.0 mg						
Male	174	149	-22.23	0.63		
Female	67	55	-22.22	1.03		
Additional OAD						
Male	89	79	-7.03	0.88		
Female	31	27	-8.35	1.49		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
Male			-11.56	1.08	[-13.68; -9.43]	
Female			-11.67	1.76	[-15.13; -8.22]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9548
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
Male			-15.20	1.08	[-17.32; -13.08]	
Female			-13.87	1.81	[-17.43; -10.31]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5275

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and sex as fixed factors, interaction between treatment and sex, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.36 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	102	82	6.66	0.11		
65 - < 75	20	15	6.27	0.26		
>= 75	6	5	6.79	0.47		
Sema 1.0 mg						
< 65	110	87	6.50	0.11		
65 - < 75	16	13	6.54	0.29		
>= 75	4	4	7.12	0.54		
Placebo						
< 65	105	68	8.05	0.12		
65 - < 75	21	13	7.86	0.27		
>= 75	3	3	7.07	0.62		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	102	82	-1.43	0.11		
65 - < 75	20	15	-1.60	0.26		
>= 75	6	5	-1.20	0.47		
Sema 1.0 mg						
< 65	110	87	-1.59	0.11		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
65 - < 75	16	13	-1.34	0.29		
>= 75	4	4	-0.87	0.54		
Placebo						
< 65	105	68	-0.04	0.12		
65 - < 75	21	13	-0.02	0.27		
>= 75	3	3	-0.93	0.62		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 65			-1.40	0.16	[-1.72; -1.08]	
65 - < 75			-1.58	0.37	[-2.32; -0.85]	
>= 75			-0.28	0.78	[-1.82; 1.26]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3192
Sema 1.0 mg - placebo						
< 65			-1.56	0.16	[-1.87; -1.24]	
65 - < 75			-1.32	0.39	[-2.09; -0.54]	
>= 75			0.05	0.82	[-1.57; 1.67]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1471
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	102	82	49.24	1.23		
65 - < 75	20	15	45.08	2.87		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 75	6	5	50.69	5.17		
Sema 1.0 mg						
< 65	110	87	47.52	1.19		
65 - < 75	16	13	48.00	3.17		
>= 75	4	4	54.29	5.89		
Placebo						
< 65	105	68	64.52	1.28		
65 - < 75	21	13	62.37	2.90		
>= 75	3	3	53.73	6.80		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	102	82	-15.67	1.23		
65 - < 75	20	15	-17.54	2.87		
>= 75	6	5	-13.17	5.17		
Sema 1.0 mg						
< 65	110	87	-17.39	1.19		
65 - < 75	16	13	-14.62	3.17		
>= 75	4	4	-9.56	5.89		
Placebo						
< 65	105	68	-0.39	1.28		
65 - < 75	21	13	-0.24	2.90		
>= 75	3	3	-10.13	6.80		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 65			-15.28	1.77	[-18.77; -11.79]	
65 - < 75			-17.30	4.08	[-25.33; -9.26]	
>= 75			-3.04	8.54	[-19.86; 13.79]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3192
Sema 1.0 mg - placebo						
< 65			-17.00	1.75	[-20.45; -13.55]	
65 - < 75			-14.38	4.30	[-22.84; -5.92]	
>= 75			0.57	8.99	[-17.15; 18.29]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1471

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.37 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	333	270	6.76	0.06		
65 - < 75	69	54	6.66	0.13		
>= 75	7	4	6.92	0.44		
Sema 1.0 mg						
< 65	332	269	6.47	0.06		
65 - < 75	70	58	6.47	0.13		
>= 75	7	4	6.07	0.46		
Sitagliptin						
< 65	328	228	7.59	0.06		
65 - < 75	71	50	7.28	0.13		
>= 75	8	7	7.18	0.37		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	333	270	-1.33	0.06		
65 - < 75	69	54	-1.33	0.13		
>= 75	7	4	-1.03	0.44		
Sema 1.0 mg						
< 65	332	269	-1.63	0.06		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
65 - < 75	70	58	-1.51	0.13		
>= 75	7	4	-1.89	0.46		
Sitagliptin						
< 65	328	228	-0.50	0.06		
65 - < 75	71	50	-0.71	0.13		
>= 75	8	7	-0.78	0.37		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 65			-0.83	0.09	[-0.99; -0.66]	
65 - < 75			-0.62	0.19	[-0.99; -0.25]	
>= 75			-0.25	0.58	[-1.38; 0.88]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3917
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 65			-1.12	0.09	[-1.29; -0.95]	
65 - < 75			-0.80	0.18	[-1.16; -0.44]	
>= 75			-1.11	0.59	[-2.26; 0.04]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2906
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	333	270	50.43	0.65		
65 - < 75	69	54	49.24	1.45		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 75	7	4	52.19	4.85		
Sema 1.0 mg						
< 65	332	269	47.22	0.65		
65 - < 75	70	58	47.24	1.40		
>= 75	7	4	42.82	5.02		
Sitagliptin						
< 65	328	228	59.48	0.67		
65 - < 75	71	50	56.02	1.44		
>= 75	8	7	54.95	4.01		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	333	270	-14.55	0.65		
65 - < 75	69	54	-14.55	1.45		
>= 75	7	4	-11.30	4.85		
Sema 1.0 mg						
< 65	332	269	-17.76	0.65		
65 - < 75	70	58	-16.55	1.40		
>= 75	7	4	-20.68	5.02		
Sitagliptin						
< 65	328	228	-5.50	0.67		
65 - < 75	71	50	-7.77	1.44		
>= 75	8	7	-8.54	4.01		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 65			-9.05	0.93	[-10.87; -7.22]	
65 - < 75			-6.78	2.04	[-10.80; -2.77]	
>= 75			-2.76	6.30	[-15.12; 9.59]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3917
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 65			-12.26	0.93	[-14.09; -10.44]	
65 - < 75			-8.78	2.01	[-12.73; -4.84]	
>= 75			-12.13	6.42	[-24.74; 0.48]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2906

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.38 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	93	77	6.94	0.11		
65 - < 75	32	28	6.90	0.18		
>= 75	7	6	6.87	0.39		
Sema 1.0 mg						
< 65	102	83	6.57	0.10		
65 - < 75	26	24	6.38	0.20		
>= 75	3	1	6.39	0.75		
Placebo						
< 65	86	64	8.43	0.11		
65 - < 75	43	28	7.97	0.17		
>= 75	4	2	7.27	0.66		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	93	77	-1.50	0.11		
65 - < 75	32	28	-1.35	0.18		
>= 75	7	6	-0.85	0.39		
Sema 1.0 mg						
< 65	102	83	-1.87	0.10		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
65 - < 75	26	24	-1.87	0.20		
>= 75	3	1	-1.33	0.75		
Placebo						
< 65	86	64	-0.01	0.11		
65 - < 75	43	28	-0.28	0.17		
>= 75	4	2	-0.45	0.66		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 65			-1.50	0.15	[-1.80; -1.19]	
65 - < 75			-1.06	0.25	[-1.55; -0.58]	
>= 75			-0.40	0.77	[-1.91; 1.10]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1518
Sema 1.0 mg - placebo						
< 65			-1.87	0.15	[-2.17; -1.57]	
65 - < 75			-1.59	0.26	[-2.10; -1.08]	
>= 75			-0.88	1.00	[-2.84; 1.08]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4304
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	93	77	52.32	1.15		
65 - < 75	32	28	51.96	1.94		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 75	7	6	51.54	4.26		
Sema 1.0 mg						
< 65	102	83	48.28	1.11		
65 - < 75	26	24	46.23	2.14		
>= 75	3	1	46.31	8.16		
Placebo						
< 65	86	64	68.69	1.24		
65 - < 75	43	28	63.60	1.84		
>= 75	4	2	55.95	7.20		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	93	77	-16.43	1.15		
65 - < 75	32	28	-14.73	1.94		
>= 75	7	6	-9.28	4.26		
Sema 1.0 mg						
< 65	102	83	-20.47	1.11		
65 - < 75	26	24	-20.46	2.14		
>= 75	3	1	-14.51	8.16		
Placebo						
< 65	86	64	-0.06	1.24		
65 - < 75	43	28	-3.09	1.84		
>= 75	4	2	-4.87	7.20		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 65			-16.37	1.69	[-19.70; -13.04]	
65 - < 75			-11.64	2.68	[-16.91; -6.37]	
>= 75			-4.41	8.36	[-20.87; 12.05]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1518
Sema 1.0 mg - placebo						
< 65			-20.41	1.66	[-23.69; -17.14]	
65 - < 75			-17.37	2.82	[-22.93; -11.81]	
>= 75			-9.64	10.88	[-31.03; 11.75]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4304

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.39 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	66	63	6.33	0.09		
65 - < 75	33	31	6.16	0.12		
>= 75	4	4	6.27	0.34		
Sema 1.0 mg						
< 65	63	56	5.89	0.09		
65 - < 75	34	27	6.15	0.13		
>= 75	5	4	5.77	0.32		
Sitagliptin						
< 65	73	69	7.51	0.08		
65 - < 75	24	22	7.16	0.14		
>= 75	6	4	7.18	0.30		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	66	63	-1.92	0.09		
65 - < 75	33	31	-1.72	0.12		
>= 75	4	4	-2.10	0.34		
Sema 1.0 mg						
< 65	63	56	-2.36	0.09		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
65 - < 75	34	27	-1.73	0.13		
>= 75	5	4	-2.60	0.32		
Sitagliptin						
< 65	73	69	-0.74	0.08		
65 - < 75	24	22	-0.72	0.14		
>= 75	6	4	-1.19	0.30		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 65			-1.18	0.12	[-1.41; -0.95]	
65 - < 75			-1.00	0.19	[-1.37; -0.63]	
>= 75			-0.91	0.45	[-1.80; -0.01]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6405
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 65			-1.62	0.12	[-1.86; -1.38]	
65 - < 75			-1.00	0.19	[-1.38; -0.63]	
>= 75			-1.41	0.44	[-2.28; -0.54]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0258
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	66	63	45.68	0.93		
65 - < 75	33	31	43.83	1.33		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 75	4	4	45.08	3.75		
Sema 1.0 mg						
< 65	63	56	40.87	0.97		
65 - < 75	34	27	43.77	1.38		
>= 75	5	4	39.59	3.54		
Sitagliptin						
< 65	73	69	58.58	0.89		
65 - < 75	24	22	54.75	1.56		
>= 75	6	4	55.00	3.24		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 65	66	63	-20.98	0.93		
65 - < 75	33	31	-18.84	1.33		
>= 75	4	4	-22.94	3.75		
Sema 1.0 mg						
< 65	63	56	-25.79	0.97		
65 - < 75	34	27	-18.89	1.38		
>= 75	5	4	-28.43	3.54		
Sitagliptin						
< 65	73	69	-8.07	0.89		
65 - < 75	24	22	-7.92	1.56		
>= 75	6	4	-13.02	3.24		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 65			-12.90	1.29	[-15.44; -10.36]	
65 - < 75			-10.92	2.05	[-14.96; -6.88]	
>= 75			-9.92	4.96	[-19.69; -0.15]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6405
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 65			-17.71	1.32	[-20.30; -15.12]	
65 - < 75			-10.97	2.09	[-15.09; -6.86]	
>= 75			-15.41	4.82	[-24.89; -5.93]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0258

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.40 年齢（歳）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	162	152	6.43	0.06		
65 - < 75	68	62	6.18	0.09		
>= 75	9	6	6.27	0.27		
Sema 1.0 mg						
< 65	168	146	6.13	0.06		
65 - < 75	63	49	5.93	0.10		
>= 75	10	9	5.75	0.24		
Additional OAD						
< 65	77	68	7.53	0.09		
65 - < 75	39	34	7.25	0.12		
>= 75	4	4	6.88	0.36		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	162	152	-1.73	0.06		
65 - < 75	68	62	-1.83	0.09		
>= 75	9	6	-1.39	0.27		
Sema 1.0 mg						
< 65	168	146	-2.03	0.06		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
65 - < 75	63	49	-2.07	0.10		
>= 75	10	9	-1.90	0.24		
Additional OAD						
< 65	77	68	-0.63	0.09		
65 - < 75	39	34	-0.75	0.12		
>= 75	4	4	-0.77	0.36		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 65			-1.10	0.10	[-1.31; -0.90]	
65 - < 75			-1.08	0.15	[-1.37; -0.78]	
>= 75			-0.62	0.45	[-1.51; 0.27]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5785
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 65			-1.40	0.10	[-1.61; -1.20]	
65 - < 75			-1.32	0.16	[-1.63; -1.01]	
>= 75			-1.13	0.44	[-1.99; -0.28]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7833
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	162	152	46.75	0.63		
65 - < 75	68	62	44.03	0.99		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 75	9	6	44.98	2.96		
Sema 1.0 mg						
< 65	168	146	43.48	0.64		
65 - < 75	63	49	41.36	1.09		
>= 75	10	9	39.33	2.64		
Additional OAD						
< 65	77	68	58.81	0.94		
65 - < 75	39	34	55.79	1.33		
>= 75	4	4	51.72	3.98		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 65	162	152	-18.90	0.63		
65 - < 75	68	62	-19.97	0.99		
>= 75	9	6	-15.16	2.96		
Sema 1.0 mg						
< 65	168	146	-22.17	0.64		
65 - < 75	63	49	-22.65	1.09		
>= 75	10	9	-20.81	2.64		
Additional OAD						
< 65	77	68	-6.84	0.94		
65 - < 75	39	34	-8.21	1.33		
>= 75	4	4	-8.42	3.98		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by age (years) - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 65			-12.06	1.13	[-14.29; -9.84]	
65 - < 75			-11.76	1.66	[-15.02; -8.50]	
>= 75			-6.74	4.96	[-16.48; 3.00]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5785
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 65			-15.33	1.14	[-17.56; -13.09]	
65 - < 75			-14.43	1.72	[-17.81; -11.05]	
>= 75			-12.39	4.77	[-21.76; -3.01]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7833

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and age group as fixed factors, interaction between treatment and age group, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.41 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	23	16	6.64	0.24		
70 - < 90	53	44	6.77	0.15		
90 - < 110	29	24	6.57	0.21		
>= 110	23	18	6.23	0.24		
Sema 1.0 mg						
< 70	12	10	5.96	0.33		
70 - < 90	50	41	6.78	0.16		
90 - < 110	37	33	6.19	0.18		
>= 110	31	20	6.72	0.21		
Placebo						
< 70	24	17	7.95	0.23		
70 - < 90	46	31	8.16	0.17		
90 - < 110	39	27	7.75	0.19		
>= 110	20	9	8.30	0.29		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	23	16	-1.40	0.24		
70 - < 90	53	44	-1.30	0.15		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
90 - < 110	29	24	-1.45	0.21		
>= 110	23	18	-1.84	0.24		
Sema 1.0 mg						
< 70	12	10	-2.09	0.33		
70 - < 90	50	41	-1.29	0.16		
90 - < 110	37	33	-1.83	0.18		
>= 110	31	20	-1.35	0.21		
Placebo						
< 70	24	17	-0.10	0.23		
70 - < 90	46	31	0.09	0.17		
90 - < 110	39	27	-0.28	0.19		
>= 110	20	9	0.23	0.29		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 70			-1.31	0.33	[-1.97; -0.65]	
70 - < 90			-1.39	0.23	[-1.84; -0.93]	
90 - < 110			-1.17	0.28	[-1.72; -0.62]	
>= 110			-2.07	0.37	[-2.81; -1.34]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2676
Sema 1.0 mg - placebo						
< 70			-2.00	0.40	[-2.79; -1.20]	
70 - < 90			-1.38	0.23	[-1.84; -0.91]	
90 - < 110			-1.55	0.26	[-2.07; -1.04]	

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 110			-1.58	0.36	[-2.29; -0.87]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6202
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	23	16	49.13	2.62		
70 - < 90	53	44	50.49	1.68		
90 - < 110	29	24	48.35	2.27		
>= 110	23	18	44.56	2.62		
Sema 1.0 mg						
< 70	12	10	41.61	3.61		
70 - < 90	50	41	50.63	1.73		
90 - < 110	37	33	44.18	1.96		
>= 110	31	20	49.98	2.32		
Placebo						
< 70	24	17	63.42	2.55		
70 - < 90	46	31	65.66	1.88		
90 - < 110	39	27	61.17	2.04		
>= 110	20	9	67.22	3.15		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 70	23	16	-15.35	2.62		
70 - < 90	53	44	-14.23	1.68		
90 - < 110	29	24	-15.83	2.27		
>= 110	23	18	-20.16	2.62		
Sema 1.0 mg						
< 70	12	10	-22.87	3.61		
70 - < 90	50	41	-14.08	1.73		
90 - < 110	37	33	-20.00	1.96		
>= 110	31	20	-14.75	2.32		
Placebo						
< 70	24	17	-1.06	2.55		
70 - < 90	46	31	0.95	1.88		
90 - < 110	39	27	-3.01	2.04		
>= 110	20	9	2.50	3.15		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 70			-14.29	3.65	[-21.49; -7.10]	
70 - < 90			-15.18	2.53	[-20.15; -10.21]	
90 - < 110			-12.82	3.05	[-18.83; -6.82]	
>= 110			-22.66	4.09	[-30.71; -14.61]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2675
Sema 1.0 mg - placebo						
< 70			-21.81	4.42	[-30.52; -13.11]	

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
70 - < 90			-15.03	2.56	[-20.07; -10.00]	
90 - < 110			-16.99	2.84	[-22.58; -11.40]	
>= 110			-17.25	3.93	[-24.98; -9.51]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6201

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.42 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 70	69	53	6.64	0.13		
70 - < 90	147	113	6.75	0.09		
90 - < 110	119	97	6.77	0.10		
>= 110	74	65	6.83	0.12		
Sema 1.0 mg						
< 70	68	47	6.41	0.14		
70 - < 90	154	126	6.40	0.09		
90 - < 110	120	102	6.57	0.10		
>= 110	67	56	6.49	0.13		
Sitagliptin						
< 70	70	49	7.47	0.13		
70 - < 90	148	100	7.43	0.09		
90 - < 110	129	98	7.58	0.10		
>= 110	60	38	7.72	0.15		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 70	69	53	-1.41	0.13		
70 - < 90	147	113	-1.26	0.09		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
90 - < 110	119	97	-1.34	0.10		
>= 110	74	65	-1.35	0.12		
Sema 1.0 mg						
< 70	68	47	-1.64	0.14		
70 - < 90	154	126	-1.61	0.09		
90 - < 110	120	102	-1.54	0.10		
>= 110	67	56	-1.69	0.13		
Sitagliptin						
< 70	70	49	-0.58	0.13		
70 - < 90	148	100	-0.58	0.09		
90 - < 110	129	98	-0.53	0.10		
>= 110	60	38	-0.45	0.15		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 70			-0.83	0.19	[-1.20; -0.46]	
70 - < 90			-0.69	0.13	[-0.94; -0.43]	
90 - < 110			-0.81	0.14	[-1.08; -0.54]	
>= 110			-0.90	0.19	[-1.27; -0.52]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7919
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 70			-1.07	0.19	[-1.44; -0.69]	
70 - < 90			-1.03	0.13	[-1.28; -0.78]	
90 - < 110			-1.02	0.14	[-1.28; -0.75]	

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 110			-1.24	0.20	[-1.62; -0.85]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8054
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 70	69	53	49.11	1.45		
70 - < 90	147	113	50.24	0.99		
90 - < 110	119	97	50.50	1.09		
>= 110	74	65	51.12	1.33		
Sema 1.0 mg						
< 70	68	47	46.54	1.51		
70 - < 90	154	126	46.47	0.95		
90 - < 110	120	102	48.26	1.06		
>= 110	67	56	47.39	1.42		
Sitagliptin						
< 70	70	49	58.20	1.46		
70 - < 90	148	100	57.73	1.00		
90 - < 110	129	98	59.37	1.05		
>= 110	60	38	60.93	1.61		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 70	69	53	-15.40	1.45		
70 - < 90	147	113	-13.83	0.99		
90 - < 110	119	97	-14.64	1.09		
>= 110	74	65	-14.70	1.33		
Sema 1.0 mg						
< 70	68	47	-17.97	1.51		
70 - < 90	154	126	-17.60	0.95		
90 - < 110	120	102	-16.88	1.06		
>= 110	67	56	-18.43	1.42		
Sitagliptin						
< 70	70	49	-6.31	1.46		
70 - < 90	148	100	-6.33	1.00		
90 - < 110	129	98	-5.77	1.05		
>= 110	60	38	-4.89	1.61		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 70			-9.09	2.06	[-13.13; -5.06]	
70 - < 90			-7.49	1.41	[-10.26; -4.73]	
90 - < 110			-8.87	1.51	[-11.83; -5.91]	
>= 110			-9.81	2.09	[-13.91; -5.71]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7919
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 70			-11.66	2.10	[-15.79; -7.54]	

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
70 - < 90			-11.27	1.38	[-13.97; -8.56]	
90 - < 110			-11.11	1.49	[-14.03; -8.18]	
>= 110			-13.54	2.15	[-17.76; -9.32]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8054

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.43 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	12	9	6.92	0.31		
70 - < 90	54	45	6.76	0.14		
90 - < 110	42	38	6.92	0.15		
>= 110	24	19	7.36	0.21		
Sema 1.0 mg						
< 70	17	11	6.18	0.27		
70 - < 90	51	44	6.53	0.14		
90 - < 110	38	32	6.47	0.16		
>= 110	25	21	6.72	0.20		
Placebo						
< 70	23	16	8.00	0.23		
70 - < 90	47	34	8.21	0.16		
90 - < 110	40	30	8.38	0.16		
>= 110	23	14	8.46	0.23		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	12	9	-1.40	0.31		
70 - < 90	54	45	-1.59	0.14		
90 - < 110	42	38	-1.46	0.15		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 110	24	19	-1.02	0.21		
Sema 1.0 mg						
< 70	17	11	-2.14	0.27		
70 - < 90	51	44	-1.83	0.14		
90 - < 110	38	32	-1.91	0.16		
>= 110	25	21	-1.67	0.20		
Placebo						
< 70	23	16	-0.32	0.23		
70 - < 90	47	34	-0.14	0.16		
90 - < 110	40	30	-0.00	0.16		
>= 110	23	14	0.08	0.23		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 70			-1.08	0.39	[-1.84; -0.32]	
70 - < 90			-1.45	0.21	[-1.86; -1.04]	
90 - < 110			-1.46	0.22	[-1.90; -1.02]	
>= 110			-1.10	0.32	[-1.72; -0.48]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6650
Sema 1.0 mg - placebo						
< 70			-1.82	0.36	[-2.52; -1.12]	
70 - < 90			-1.68	0.21	[-2.10; -1.27]	
90 - < 110			-1.90	0.23	[-2.36; -1.45]	
>= 110			-1.75	0.31	[-2.36; -1.14]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9137

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	12	9	52.10	3.40		
70 - < 90	54	45	50.43	1.51		
90 - < 110	42	38	52.15	1.66		
>= 110	24	19	56.97	2.32		
Sema 1.0 mg						
< 70	17	11	44.02	3.00		
70 - < 90	51	44	47.88	1.54		
90 - < 110	38	32	47.26	1.78		
>= 110	25	21	49.93	2.23		
Placebo						
< 70	23	16	63.90	2.50		
70 - < 90	47	34	66.28	1.71		
90 - < 110	40	30	68.08	1.80		
>= 110	23	14	69.00	2.55		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	12	9	-15.35	3.40		
70 - < 90	54	45	-17.43	1.51		
90 - < 110	42	38	-15.97	1.66		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 110	24	19	-11.20	2.32		
Sema 1.0 mg						
< 70	17	11	-23.43	3.00		
70 - < 90	51	44	-19.98	1.54		
90 - < 110	38	32	-20.86	1.78		
>= 110	25	21	-18.25	2.23		
Placebo						
< 70	23	16	-3.55	2.50		
70 - < 90	47	34	-1.58	1.71		
90 - < 110	40	30	-0.04	1.80		
>= 110	23	14	0.83	2.55		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 70			-11.80	4.22	[-20.11; -3.50]	
70 - < 90			-15.85	2.28	[-20.34; -11.37]	
90 - < 110			-15.93	2.45	[-20.75; -11.11]	
>= 110			-12.03	3.45	[-18.81; -5.25]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6650
Sema 1.0 mg - placebo						
< 70			-19.88	3.91	[-27.56; -12.20]	
70 - < 90			-18.41	2.30	[-22.93; -13.88]	
90 - < 110			-20.82	2.53	[-25.80; -15.84]	
>= 110			-19.08	3.39	[-25.75; -12.41]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9137

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.44 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	65	62	6.16	0.09		
70 - < 90	35	33	6.45	0.12		
90 - < 110	3	3	6.90	0.39		
Sema 1.0 mg						
< 70	53	43	6.08	0.10		
70 - < 90	37	34	5.88	0.11		
90 - < 110	9	8	5.67	0.23		
Sitagliptin						
< 70	53	49	7.21	0.10		
70 - < 90	44	40	7.63	0.11		
90 - < 110	6	6	7.53	0.28		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	65	62	-1.96	0.09		
70 - < 90	35	33	-1.72	0.12		
90 - < 110	3	3	-1.44	0.39		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=110 kg' were excluded from the analysis as the group consisted of three subjects (all from Sema 1.0 mg)

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 1.0 mg						
< 70	53	43	-2.04	0.10		
70 - < 90	37	34	-2.29	0.11		
90 - < 110	9	8	-2.68	0.23		
Sitagliptin						
< 70	53	49	-0.91	0.10		
70 - < 90	44	40	-0.54	0.11		
90 - < 110	6	6	-0.81	0.28		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 70			-1.06	0.13	[-1.31; -0.80]	
70 - < 90			-1.18	0.16	[-1.49; -0.87]	
90 - < 110			-0.63	0.48	[-1.58; 0.32]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5143
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 70			-1.13	0.14	[-1.40; -0.86]	
70 - < 90			-1.75	0.16	[-2.05; -1.44]	
90 - < 110			-1.86	0.36	[-2.58; -1.15]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0066
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=110 kg' were excluded from the analysis as the group consisted of three subjects (all from Sema 1.0 mg)

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 0.5 mg						
< 70	65	62	43.81	0.93		
70 - < 90	35	33	46.96	1.29		
90 - < 110	3	3	51.96	4.31		
Sema 1.0 mg						
< 70	53	43	42.97	1.09		
70 - < 90	37	34	40.78	1.25		
90 - < 110	9	8	38.45	2.56		
Sitagliptin						
< 70	53	49	55.35	1.04		
70 - < 90	44	40	59.89	1.15		
90 - < 110	6	6	58.82	3.05		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 70	65	62	-21.44	0.93		
70 - < 90	35	33	-18.83	1.29		
90 - < 110	3	3	-15.75	4.31		
Sema 1.0 mg						
< 70	53	43	-22.28	1.09		
70 - < 90	37	34	-25.01	1.25		
90 - < 110	9	8	-29.25	2.56		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=110 kg' were excluded from the analysis as the group consisted of three subjects (all from Sema 1.0 mg)

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sitagliptin						
< 70	53	49	-9.90	1.04		
70 - < 90	44	40	-5.90	1.15		
90 - < 110	6	6	-8.89	3.05		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 70			-11.54	1.40	[-14.29; -8.79]	
70 - < 90			-12.93	1.73	[-16.33; -9.53]	
90 - < 110			-6.86	5.28	[-17.26; 3.55]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5143
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 70			-12.38	1.51	[-15.35; -9.41]	
70 - < 90			-19.11	1.70	[-22.46; -15.76]	
90 - < 110			-20.36	3.98	[-28.20; -12.52]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0066

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=110 kg' were excluded from the analysis as the group consisted of three subjects (all from Sema 1.0 mg)

2.7.3.6.5.45 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 70	127	115	6.22	0.07		
70 - < 90	89	84	6.44	0.08		
90 - < 110	18	17	6.74	0.17		
>= 110	5	4	6.56	0.33		
Sema 1.0 mg						
< 70	125	100	5.96	0.07		
70 - < 90	88	80	6.12	0.08		
90 - < 110	21	19	6.17	0.16		
>= 110	7	5	6.96	0.31		
Additional OAD						
< 70	64	59	7.31	0.09		
70 - < 90	37	30	7.45	0.13		
90 - < 110	18	16	7.73	0.18		
>= 110	1	1	8.14	0.72		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 70	127	115	-1.74	0.07		
70 - < 90	89	84	-1.79	0.08		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
90 - < 110	18	17	-1.62	0.17		
>= 110	5	4	-1.45	0.33		
Sema 1.0 mg						
< 70	125	100	-2.00	0.07		
70 - < 90	88	80	-2.12	0.08		
90 - < 110	21	19	-2.18	0.16		
>= 110	7	5	-1.05	0.31		
Additional OAD						
< 70	64	59	-0.65	0.09		
70 - < 90	37	30	-0.78	0.13		
90 - < 110	18	16	-0.62	0.18		
>= 110	1	1	0.13	0.72		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 70			-1.09	0.11	[-1.31; -0.87]	
70 - < 90			-1.01	0.15	[-1.30; -0.72]	
90 - < 110			-0.99	0.25	[-1.48; -0.51]	
>= 110			-1.58	0.80	[-3.14; -0.02]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8777
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 70			-1.35	0.12	[-1.58; -1.12]	
70 - < 90			-1.34	0.15	[-1.63; -1.04]	
90 - < 110			-1.56	0.24	[-2.03; -1.09]	

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 110			-1.18	0.79	[-2.73; 0.36]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8574
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 70	127	115	44.45	0.72		
70 - < 90	89	84	46.93	0.85		
90 - < 110	18	17	50.16	1.87		
>= 110	5	4	48.20	3.65		
Sema 1.0 mg						
< 70	125	100	41.61	0.76		
70 - < 90	88	80	43.34	0.86		
90 - < 110	21	19	43.94	1.77		
>= 110	7	5	52.53	3.40		
Additional OAD						
< 70	64	59	56.35	1.01		
70 - < 90	37	30	57.96	1.39		
90 - < 110	18	16	61.00	1.95		
>= 110	1	1	65.46	7.89		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 70	127	115	-18.99	0.72		
70 - < 90	89	84	-19.60	0.85		
90 - < 110	18	17	-17.65	1.87		
>= 110	5	4	-15.82	3.65		
Sema 1.0 mg						
< 70	125	100	-21.84	0.76		
70 - < 90	88	80	-23.19	0.86		
90 - < 110	21	19	-23.87	1.77		
>= 110	7	5	-11.50	3.40		
Additional OAD						
< 70	64	59	-7.10	1.01		
70 - < 90	37	30	-8.57	1.39		
90 - < 110	18	16	-6.81	1.95		
>= 110	1	1	1.44	7.89		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 70			-11.90	1.24	[-14.33; -9.46]	
70 - < 90			-11.03	1.63	[-14.23; -7.83]	
90 - < 110			-10.84	2.70	[-16.14; -5.54]	
>= 110			-17.26	8.70	[-34.35; -0.18]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8777
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 70			-14.74	1.26	[-17.22; -12.26]	

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
70 - < 90			-14.62	1.64	[-17.84; -11.40]	
90 - < 110			-17.06	2.63	[-22.23; -11.89]	
>= 110			-12.93	8.59	[-29.81; 3.94]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8573

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and body weight group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.46 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	18	16	6.58	0.26		
25 - < 30	33	24	6.81	0.21		
30 - < 35	37	30	6.73	0.18		
>= 35	40	32	6.36	0.18		
Sema 1.0 mg						
< 25	13	11	6.49	0.31		
25 - < 30	32	25	6.59	0.20		
30 - < 35	38	33	6.51	0.18		
>= 35	47	35	6.49	0.17		
Placebo						
< 25	18	15	8.14	0.26		
25 - < 30	30	23	8.09	0.21		
30 - < 35	45	29	7.96	0.18		
>= 35	36	17	7.86	0.22		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	18	16	-1.57	0.26		
25 - < 30	33	24	-1.27	0.21		

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
30 - < 35	37	30	-1.24	0.18		
>= 35	40	32	-1.73	0.18		
Sema 1.0 mg						
< 25	13	11	-1.66	0.31		
25 - < 30	32	25	-1.48	0.20		
30 - < 35	38	33	-1.45	0.18		
>= 35	47	35	-1.59	0.17		
Placebo						
< 25	18	15	-0.01	0.26		
25 - < 30	30	23	0.02	0.21		
30 - < 35	45	29	-0.00	0.18		
>= 35	36	17	-0.23	0.22		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 25			-1.56	0.37	[-2.29; -0.82]	
25 - < 30			-1.29	0.29	[-1.86; -0.71]	
30 - < 35			-1.23	0.26	[-1.74; -0.73]	
>= 35			-1.50	0.28	[-2.06; -0.94]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8395
Sema 1.0 mg - placebo						
< 25			-1.65	0.41	[-2.46; -0.84]	
25 - < 30			-1.50	0.29	[-2.07; -0.93]	
30 - < 35			-1.45	0.26	[-1.95; -0.95]	

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 35			-1.37	0.28	[-1.92; -0.81]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9502
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	18	16	48.44	2.89		
25 - < 30	33	24	50.88	2.25		
30 - < 35	37	30	50.02	2.01		
>= 35	40	32	45.97	2.01		
Sema 1.0 mg						
< 25	13	11	47.44	3.44		
25 - < 30	32	25	48.54	2.20		
30 - < 35	38	33	47.66	2.01		
>= 35	47	35	47.48	1.86		
Placebo						
< 25	18	15	65.48	2.87		
25 - < 30	30	23	64.93	2.29		
30 - < 35	45	29	63.51	1.95		
>= 35	36	17	62.40	2.39		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 25	18	16	-17.20	2.89		
25 - < 30	33	24	-13.89	2.25		
30 - < 35	37	30	-13.52	2.01		
>= 35	40	32	-18.92	2.01		
Sema 1.0 mg						
< 25	13	11	-18.19	3.44		
25 - < 30	32	25	-16.23	2.20		
30 - < 35	38	33	-15.88	2.01		
>= 35	47	35	-17.41	1.86		
Placebo						
< 25	18	15	-0.16	2.87		
25 - < 30	30	23	0.16	2.29		
30 - < 35	45	29	-0.03	1.95		
>= 35	36	17	-2.49	2.39		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 25			-17.04	4.08	[-25.07; -9.02]	
25 - < 30			-14.05	3.21	[-20.38; -7.73]	
30 - < 35			-13.49	2.80	[-19.01; -7.97]	
>= 35			-16.43	3.11	[-22.54; -10.32]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8395
Sema 1.0 mg - placebo						
< 25			-18.03	4.48	[-26.87; -9.20]	

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
25 - < 30			-16.40	3.18	[-22.65; -10.14]	
30 - < 35			-15.85	2.79	[-21.35; -10.35]	
>= 35			-14.92	3.06	[-20.94; -8.90]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9502

BMI: Body mass index, Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.47 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 25	45	35	6.71	0.16		
25 - < 30	110	79	6.74	0.11		
30 - < 35	120	95	6.75	0.10		
>= 35	134	119	6.78	0.09		
Sema 1.0 mg						
< 25	36	24	6.46	0.19		
25 - < 30	127	100	6.45	0.10		
30 - < 35	126	104	6.44	0.10		
>= 35	120	103	6.50	0.10		
Sitagliptin						
< 25	40	31	7.54	0.17		
25 - < 30	101	67	7.44	0.11		
30 - < 35	140	104	7.41	0.09		
>= 35	126	83	7.74	0.10		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 25	45	35	-1.41	0.16		
25 - < 30	110	79	-1.25	0.11		

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
30 - < 35	120	95	-1.27	0.10		
>= 35	134	119	-1.40	0.09		
Sema 1.0 mg						
< 25	36	24	-1.65	0.19		
25 - < 30	127	100	-1.53	0.10		
30 - < 35	126	104	-1.59	0.10		
>= 35	120	103	-1.68	0.10		
Sitagliptin						
< 25	40	31	-0.58	0.17		
25 - < 30	101	67	-0.55	0.11		
30 - < 35	140	104	-0.62	0.09		
>= 35	126	83	-0.44	0.10		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 25			-0.83	0.24	[-1.30; -0.36]	
25 - < 30			-0.71	0.15	[-1.01; -0.40]	
30 - < 35			-0.65	0.14	[-0.92; -0.39]	
>= 35			-0.96	0.14	[-1.23; -0.70]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3999
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 25			-1.08	0.26	[-1.59; -0.56]	
25 - < 30			-0.99	0.15	[-1.28; -0.70]	
30 - < 35			-0.97	0.13	[-1.23; -0.70]	

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup analysis - 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 35			-1.24	0.14	[-1.51; -0.97]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4942
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 25	45	35	49.82	1.79		
25 - < 30	110	79	50.16	1.17		
30 - < 35	120	95	50.30	1.09		
>= 35	134	119	50.62	0.99		
Sema 1.0 mg						
< 25	36	24	47.13	2.12		
25 - < 30	127	100	47.05	1.05		
30 - < 35	126	104	46.89	1.05		
>= 35	120	103	47.58	1.06		
Sitagliptin						
< 25	40	31	58.89	1.90		
25 - < 30	101	67	57.86	1.21		
30 - < 35	140	104	57.44	1.01		
>= 35	126	83	61.13	1.10		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 25	45	35	-15.38	1.79		
25 - < 30	110	79	-13.66	1.17		
30 - < 35	120	95	-13.93	1.09		
>= 35	134	119	-15.35	0.99		
Sema 1.0 mg						
< 25	36	24	-18.07	2.12		
25 - < 30	127	100	-16.77	1.05		
30 - < 35	126	104	-17.34	1.05		
>= 35	120	103	-18.38	1.06		
Sitagliptin						
< 25	40	31	-6.32	1.90		
25 - < 30	101	67	-5.96	1.21		
30 - < 35	140	104	-6.79	1.01		
>= 35	126	83	-4.83	1.10		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 25			-9.06	2.62	[-14.19; -3.93]	
25 - < 30			-7.71	1.68	[-11.01; -4.40]	
30 - < 35			-7.14	1.49	[-10.06; -4.23]	
>= 35			-10.51	1.48	[-13.42; -7.61]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3999
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 25			-11.75	2.84	[-17.34; -6.17]	

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
25 - < 30			-10.81	1.60	[-13.96; -7.66]	
30 - < 35			-10.55	1.46	[-13.42; -7.69]	
>= 35			-13.55	1.52	[-16.54; -10.56]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4942

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.48 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	10	7	6.73	0.35		
25 - < 30	38	31	6.86	0.17		
30 - < 35	41	37	6.90	0.15		
>= 35	43	36	7.08	0.16		
Sema 1.0 mg						
< 25	16	11	6.28	0.28		
25 - < 30	36	33	6.35	0.17		
30 - < 35	43	34	6.51	0.16		
>= 35	36	30	6.76	0.17		
Placebo						
< 25	15	9	8.16	0.30		
25 - < 30	40	31	8.46	0.17		
30 - < 35	41	30	7.89	0.16		
>= 35	37	24	8.58	0.18		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	10	7	-1.47	0.35		
25 - < 30	38	31	-1.67	0.17		
30 - < 35	41	37	-1.30	0.15		

BMI: Body mass index, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 35	43	36	-1.37	0.16		
Sema 1.0 mg						
< 25	16	11	-1.92	0.28		
25 - < 30	36	33	-2.17	0.17		
30 - < 35	43	34	-1.69	0.16		
>= 35	36	30	-1.68	0.17		
Placebo						
< 25	15	9	-0.04	0.30		
25 - < 30	40	31	-0.06	0.17		
30 - < 35	41	30	-0.32	0.16		
>= 35	37	24	0.13	0.18		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 25			-1.42	0.46	[-2.33; -0.51]	
25 - < 30			-1.61	0.23	[-2.07; -1.15]	
30 - < 35			-0.98	0.22	[-1.43; -0.54]	
>= 35			-1.50	0.24	[-1.97; -1.03]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2358
Sema 1.0 mg - placebo						
< 25			-1.88	0.41	[-2.68; -1.07]	
25 - < 30			-2.11	0.24	[-2.57; -1.65]	
30 - < 35			-1.38	0.23	[-1.82; -0.93]	
>= 35			-1.81	0.25	[-2.30; -1.32]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1623

BMI: Body mass index, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	10	7	50.09	3.82		
25 - < 30	38	31	51.43	1.82		
30 - < 35	41	37	51.95	1.67		
>= 35	43	36	53.86	1.70		
Sema 1.0 mg						
< 25	16	11	45.13	3.02		
25 - < 30	36	33	45.93	1.82		
30 - < 35	43	34	47.68	1.73		
>= 35	36	30	50.42	1.83		
Placebo						
< 25	15	9	65.65	3.30		
25 - < 30	40	31	69.00	1.81		
30 - < 35	41	30	62.71	1.79		
>= 35	37	24	70.23	2.00		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	10	7	-16.04	3.82		
25 - < 30	38	31	-18.24	1.82		
30 - < 35	41	37	-14.20	1.67		

BMI: Body mass index, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 35	43	36	-14.95	1.70		
Sema 1.0 mg						
< 25	16	11	-21.00	3.02		
25 - < 30	36	33	-23.75	1.82		
30 - < 35	43	34	-18.48	1.73		
>= 35	36	30	-18.39	1.83		
Placebo						
< 25	15	9	-0.48	3.30		
25 - < 30	40	31	-0.67	1.81		
30 - < 35	41	30	-3.45	1.79		
>= 35	37	24	1.42	2.00		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 25			-15.56	5.05	[-25.49; -5.63]	
25 - < 30			-17.56	2.56	[-22.60; -12.53]	
30 - < 35			-10.75	2.45	[-15.58; -5.93]	
>= 35			-16.36	2.62	[-21.52; -11.21]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2358
Sema 1.0 mg - placebo						
< 25			-20.52	4.47	[-29.31; -11.72]	
25 - < 30			-23.07	2.58	[-28.14; -18.00]	
30 - < 35			-15.03	2.49	[-19.93; -10.13]	
>= 35			-19.81	2.72	[-25.15; -14.46]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1623

BMI: Body mass index, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.49 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	57	54	6.21	0.09		
25 - < 30	37	36	6.30	0.11		
30 - < 35	7	6	6.62	0.28		
Sema 1.0 mg						
< 25	56	45	5.93	0.10		
25 - < 30	25	23	6.10	0.14		
30 - < 35	14	14	5.88	0.18		
Sitagliptin						
< 25	59	53	7.34	0.09		
25 - < 30	32	30	7.34	0.12		
30 - < 35	12	12	7.92	0.20		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	57	54	-1.89	0.09		
25 - < 30	37	36	-1.98	0.11		
30 - < 35	7	6	-1.44	0.28		

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=35 kg/m2' were excluded from the analysis as the group consisted of 2 subjects from Sema 0.5 mg, 7 subjects from Sema 1.0 mg and no subjects from Sitagliptin

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 1.0 mg						
< 25	56	45	-2.17	0.10		
25 - < 30	25	23	-2.18	0.14		
30 - < 35	14	14	-2.18	0.18		
Sitagliptin						
< 25	59	53	-0.76	0.09		
25 - < 30	32	30	-0.94	0.12		
30 - < 35	12	12	-0.14	0.20		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 25			-1.13	0.13	[-1.38; -0.87]	
25 - < 30			-1.04	0.17	[-1.37; -0.71]	
30 - < 35			-1.30	0.34	[-1.97; -0.62]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7814
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 25			-1.41	0.13	[-1.68; -1.15]	
25 - < 30			-1.24	0.19	[-1.61; -0.87]	
30 - < 35			-2.04	0.27	[-2.58; -1.51]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0491
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=35 kg/m2' were excluded from the analysis as the group consisted of 2 subjects from Sema 0.5 mg, 7 subjects from Sema 1.0 mg and no subjects from Sitagliptin

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 0.5 mg						
< 25	57	54	44.43	1.01		
25 - < 30	37	36	45.36	1.25		
30 - < 35	7	6	48.89	3.01		
Sema 1.0 mg						
< 25	56	45	41.31	1.07		
25 - < 30	25	23	43.14	1.53		
30 - < 35	14	14	40.73	2.02		
Sitagliptin						
< 25	59	53	56.74	1.00		
25 - < 30	32	30	56.72	1.35		
30 - < 35	12	12	63.05	2.17		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 25	57	54	-20.65	1.01		
25 - < 30	37	36	-21.62	1.25		
30 - < 35	7	6	-15.71	3.01		
Sema 1.0 mg						
< 25	56	45	-23.77	1.07		
25 - < 30	25	23	-23.84	1.53		
30 - < 35	14	14	-23.87	2.02		

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=35 kg/m2' were excluded from the analysis as the group consisted of 2 subjects from Sema 0.5 mg, 7 subjects from Sema 1.0 mg and no subjects from Sitagliptin

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sitagliptin						
< 25	59	53	-8.34	1.00		
25 - < 30	32	30	-10.27	1.35		
30 - < 35	12	12	-1.55	2.17		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 25			-12.31	1.42	[-15.10; -9.52]	
25 - < 30			-11.35	1.84	[-14.98; -7.73]	
30 - < 35			-14.16	3.72	[-21.48; -6.83]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7814
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 25			-15.43	1.46	[-18.31; -12.54]	
25 - < 30			-13.57	2.04	[-17.60; -9.55]	
30 - < 35			-22.32	2.96	[-28.16; -16.49]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0491

BMI: Body mass index, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup '>=35 kg/m2' were excluded from the analysis as the group consisted of 2 subjects from Sema 0.5 mg, 7 subjects from Sema 1.0 mg and no subjects from Sitagliptin

2.7.3.6.5.50 ベースラインの BMI（kg/m^2）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 25	105	96	6.19	0.07		
25 - < 30	97	89	6.44	0.08		
30 - < 35	27	26	6.59	0.14		
>= 35	10	9	6.45	0.23		
Sema 1.0 mg						
< 25	102	77	5.99	0.08		
25 - < 30	97	89	6.05	0.08		
30 - < 35	30	28	6.24	0.14		
>= 35	12	10	6.39	0.23		
Additional OAD						
< 25	49	46	7.27	0.11		
25 - < 30	39	32	7.43	0.12		
30 - < 35	27	23	7.71	0.15		
>= 35	5	5	7.31	0.33		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 25	105	96	-1.71	0.07		
25 - < 30	97	89	-1.78	0.08		

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
30 - < 35	27	26	-1.84	0.14		
>= 35	10	9	-1.42	0.23		
Sema 1.0 mg						
< 25	102	77	-1.92	0.08		
25 - < 30	97	89	-2.16	0.08		
30 - < 35	30	28	-2.19	0.14		
>= 35	12	10	-1.48	0.23		
Additional OAD						
< 25	49	46	-0.63	0.11		
25 - < 30	39	32	-0.78	0.12		
30 - < 35	27	23	-0.71	0.15		
>= 35	5	5	-0.56	0.33		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 25			-1.08	0.13	[-1.33; -0.83]	
25 - < 30			-0.99	0.15	[-1.28; -0.71]	
30 - < 35			-1.13	0.20	[-1.53; -0.72]	
>= 35			-0.86	0.40	[-1.64; -0.07]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9019
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 25			-1.29	0.13	[-1.55; -1.03]	
25 - < 30			-1.38	0.15	[-1.67; -1.10]	
30 - < 35			-1.48	0.20	[-1.87; -1.08]	

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 35			-0.92	0.40	[-1.70; -0.14]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6078
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 25	105	96	44.19	0.79		
25 - < 30	97	89	46.85	0.82		
30 - < 35	27	26	48.49	1.54		
>= 35	10	9	46.99	2.56		
Sema 1.0 mg						
< 25	102	77	41.93	0.86		
25 - < 30	97	89	42.62	0.82		
30 - < 35	30	28	44.66	1.49		
>= 35	12	10	46.34	2.47		
Additional OAD						
< 25	49	46	56.01	1.16		
25 - < 30	39	32	57.71	1.36		
30 - < 35	27	23	60.80	1.62		
>= 35	5	5	56.36	3.56		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 25	105	96	-18.68	0.79		
25 - < 30	97	89	-19.43	0.82		
30 - < 35	27	26	-20.09	1.54		
>= 35	10	9	-15.49	2.56		
Sema 1.0 mg						
< 25	102	77	-20.94	0.86		
25 - < 30	97	89	-23.66	0.82		
30 - < 35	30	28	-23.93	1.49		
>= 35	12	10	-16.15	2.47		
Additional OAD						
< 25	49	46	-6.86	1.16		
25 - < 30	39	32	-8.56	1.36		
30 - < 35	27	23	-7.79	1.62		
>= 35	5	5	-6.12	3.56		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 25			-11.82	1.40	[-14.57; -9.06]	
25 - < 30			-10.87	1.59	[-13.99; -7.74]	
30 - < 35			-12.31	2.23	[-16.69; -7.92]	
>= 35			-9.37	4.38	[-17.98; -0.75]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9019
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 25			-14.08	1.44	[-16.91; -11.24]	

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by BMI (kg/m2) at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
25 - < 30			-15.10	1.59	[-18.22; -11.97]	
30 - < 35			-16.14	2.20	[-20.46; -11.81]	
>= 35			-10.02	4.33	[-18.53; -1.51]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6078

BMI: Body mass index, OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and BMI group at baseline as fixed factors, interaction between treatment and BMI group at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.51 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	108	84	6.54	0.11		
>= 10	20	18	6.97	0.25		
Sema 1.0 mg						
< 10	120	97	6.46	0.10		
>= 10	10	7	7.23	0.37		
Placebo						
< 10	112	75	7.97	0.11		
>= 10	17	9	8.19	0.30		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	108	84	-1.49	0.11		
>= 10	20	18	-1.30	0.25		
Sema 1.0 mg						
< 10	120	97	-1.57	0.10		
>= 10	10	7	-1.04	0.37		
Placebo						

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	112	75	-0.05	0.11		
>= 10	17	9	-0.08	0.30		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 10			-1.43	0.16	[-1.74; -1.12]	
>= 10			-1.22	0.39	[-1.99; -0.45]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6180
Sema 1.0 mg - placebo						
< 10			-1.51	0.15	[-1.81; -1.21]	
>= 10			-0.96	0.48	[-1.90; -0.02]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2710
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	108	84	47.99	1.20		
>= 10	20	18	52.64	2.71		
Sema 1.0 mg						
< 10	120	97	47.10	1.13		
>= 10	10	7	55.47	4.02		
Placebo						

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	112	75	63.63	1.22		
>= 10	17	9	65.99	3.31		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	108	84	-16.23	1.20		
>= 10	20	18	-14.18	2.71		
Sema 1.0 mg						
< 10	120	97	-17.12	1.13		
>= 10	10	7	-11.35	4.02		
Placebo						
< 10	112	75	-0.58	1.22		
>= 10	17	9	-0.83	3.31		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 10			-15.65	1.71	[-19.02; -12.28]	
>= 10			-13.35	4.29	[-21.78; -4.91]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6180
Sema 1.0 mg - placebo						
< 10			-16.54	1.67	[-19.83; -13.25]	
>= 10			-10.52	5.21	[-20.77; -0.27]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2710

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.52 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	318	258	6.71	0.06		
>= 10	91	70	6.89	0.11		
Sema 1.0 mg						
< 10	323	265	6.47	0.06		
>= 10	86	66	6.43	0.12		
Sitagliptin						
< 10	320	224	7.52	0.06		
>= 10	87	61	7.55	0.12		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	318	258	-1.36	0.06		
>= 10	91	70	-1.20	0.11		
Sema 1.0 mg						
< 10	323	265	-1.60	0.06		
>= 10	86	66	-1.65	0.12		
Sitagliptin						

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	320	224	-0.55	0.06		
>= 10	87	61	-0.54	0.12		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 10			-0.81	0.09	[-0.98; -0.64]	
>= 10			-0.66	0.17	[-0.99; -0.34]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4172
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 10			-1.05	0.09	[-1.22; -0.88]	
>= 10			-1.12	0.17	[-1.45; -0.79]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7273
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	318	258	49.85	0.66		
>= 10	91	70	51.76	1.26		
Sema 1.0 mg						
< 10	323	265	47.25	0.65		
>= 10	86	66	46.78	1.29		
Sitagliptin						

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	320	224	58.74	0.68		
>= 10	87	61	58.98	1.31		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	318	258	-14.88	0.66		
>= 10	91	70	-13.09	1.26		
Sema 1.0 mg						
< 10	323	265	-17.47	0.65		
>= 10	86	66	-18.06	1.29		
Sitagliptin						
< 10	320	224	-5.99	0.68		
>= 10	87	61	-5.86	1.31		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 10			-8.89	0.95	[-10.75; -7.03]	
>= 10			-7.23	1.81	[-10.79; -3.66]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4172
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 10			-11.48	0.94	[-13.33; -9.64]	
>= 10			-12.20	1.84	[-15.81; -8.60]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7273

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.53 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	54	43	6.92	0.14		
>= 10	78	68	6.94	0.11		
Sema 1.0 mg						
< 10	49	42	6.56	0.14		
>= 10	82	66	6.48	0.12		
Placebo						
< 10	57	37	8.35	0.15		
>= 10	75	57	8.23	0.12		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	54	43	-1.45	0.14		
>= 10	78	68	-1.43	0.11		
Sema 1.0 mg						
< 10	49	42	-1.81	0.14		
>= 10	82	66	-1.88	0.12		
Placebo						
< 10	57	37	-0.02	0.15		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
>= 10	75	57	-0.14	0.12		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 10			-1.43	0.20	[-1.82; -1.03]	
>= 10			-1.29	0.17	[-1.62; -0.96]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6067
Sema 1.0 mg - placebo						
< 10			-1.79	0.20	[-2.19; -1.39]	
>= 10			-1.75	0.17	[-2.08; -1.41]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8730
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	54	43	52.15	1.53		
>= 10	78	68	52.30	1.25		
Sema 1.0 mg						
< 10	49	42	48.21	1.56		
>= 10	82	66	47.35	1.26		
Placebo						
< 10	57	37	67.74	1.59		
>= 10	75	57	66.42	1.34		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	54	43	-15.82	1.53		
>= 10	78	68	-15.63	1.25		
Sema 1.0 mg						
< 10	49	42	-19.76	1.56		
>= 10	82	66	-20.59	1.26		
Placebo						
< 10	57	37	-0.23	1.59		
>= 10	75	57	-1.52	1.34		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
< 10			-15.60	2.21	[-19.94; -11.25]	
>= 10			-14.12	1.83	[-17.72; -10.52]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6067
Sema 1.0 mg - placebo						
< 10			-19.54	2.23	[-23.92; -15.16]	
>= 10			-19.07	1.84	[-22.69; -15.46]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8730

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.54 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	72	68	6.24	0.08		
>= 10	31	30	6.38	0.13		
Sema 1.0 mg						
< 10	76	68	6.02	0.08		
>= 10	26	19	5.81	0.15		
Sitagliptin						
< 10	77	72	7.39	0.08		
>= 10	26	23	7.45	0.14		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	72	68	-1.87	0.08		
>= 10	31	30	-1.86	0.13		
Sema 1.0 mg						
< 10	76	68	-2.10	0.08		
>= 10	26	19	-2.43	0.15		
Sitagliptin						

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	77	72	-0.72	0.08		
>= 10	26	23	-0.79	0.14		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 10			-1.16	0.12	[-1.38; -0.93]	
>= 10			-1.07	0.19	[-1.44; -0.71]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7123
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 10			-1.38	0.12	[-1.61; -1.15]	
>= 10			-1.64	0.20	[-2.04; -1.24]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2641
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	72	68	44.69	0.91		
>= 10	31	30	46.19	1.37		
Sema 1.0 mg						
< 10	76	68	42.25	0.90		
>= 10	26	19	40.01	1.61		
Sitagliptin						

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	77	72	57.33	0.88		
>= 10	26	23	57.93	1.52		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 10	72	68	-20.48	0.91		
>= 10	31	30	-20.37	1.37		
Sema 1.0 mg						
< 10	76	68	-22.92	0.90		
>= 10	26	19	-26.56	1.61		
Sitagliptin						
< 10	77	72	-7.84	0.88		
>= 10	26	23	-8.63	1.52		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
< 10			-12.64	1.27	[-15.13; -10.14]	
>= 10			-11.75	2.05	[-15.79; -7.71]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7123
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
< 10			-15.07	1.26	[-17.56; -12.59]	
>= 10			-17.93	2.22	[-22.30; -13.56]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2641

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.55 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	174	160	6.35	0.06		
>= 10	65	60	6.36	0.09		
Sema 1.0 mg						
< 10	145	125	6.04	0.06		
>= 10	96	79	6.10	0.08		
Additional OAD						
< 10	81	71	7.44	0.08		
>= 10	39	35	7.38	0.12		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	174	160	-1.73	0.06		
>= 10	65	60	-1.78	0.09		
Sema 1.0 mg						
< 10	145	125	-2.03	0.06		
>= 10	96	79	-2.04	0.08		
Additional OAD						

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	81	71	-0.63	0.08		
>= 10	39	35	-0.76	0.12		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 10			-1.10	0.10	[-1.29; -0.90]	
>= 10			-1.02	0.15	[-1.32; -0.72]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6856
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 10			-1.40	0.11	[-1.61; -1.19]	
>= 10			-1.28	0.14	[-1.56; -1.00]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4930
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	174	160	45.87	0.62		
>= 10	65	60	45.99	1.02		
Sema 1.0 mg						
< 10	145	125	42.51	0.70		
>= 10	96	79	43.16	0.86		
Additional OAD						

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by diabetes duration (years) at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
< 10	81	71	57.84	0.92		
>= 10	39	35	57.15	1.33		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 10	174	160	-18.87	0.62		
>= 10	65	60	-19.45	1.02		
Sema 1.0 mg						
< 10	145	125	-22.24	0.70		
>= 10	96	79	-22.28	0.86		
Additional OAD						
< 10	81	71	-6.90	0.92		
>= 10	39	35	-8.29	1.33		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 10			-11.97	1.11	[-14.15; -9.79]	
>= 10			-11.16	1.67	[-14.44; -7.87]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6856
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 10			-15.33	1.16	[-17.61; -13.06]	
>= 10			-13.99	1.58	[-17.10; -10.88]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4930

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and diabetes duration at baseline as fixed factors, interaction between treatment and diabetes duration at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.56 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3623 試験（プラセボ対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	69	51	6.67	0.14		
Mild (60 - < 90)	53	45	6.50	0.16		
Moderate (30 - < 60)	6	6	6.63	0.44		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	85	67	6.56	0.12		
Mild (60 - < 90)	39	33	6.39	0.18		
Moderate (30 - < 60)	6	4	7.04	0.51		
Placebo						
Normal (>= 90)	93	61	8.14	0.12		
Mild (60 - < 90)	29	19	7.65	0.22		
Moderate (30 - < 60)	7	4	7.72	0.46		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	69	51	-1.46	0.14		
Mild (60 - < 90)	53	45	-1.42	0.16		
Moderate (30 - < 60)	6	6	-1.25	0.44		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	85	67	-1.57	0.12		
Mild (60 - < 90)	39	33	-1.53	0.18		
Moderate (30 - < 60)	6	4	-0.84	0.51		
Placebo						
Normal (>= 90)	93	61	0.01	0.12		
Mild (60 - < 90)	29	19	-0.27	0.22		
Moderate (30 - < 60)	7	4	-0.16	0.46		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-1.47	0.19	[-1.84; -1.11]	
Mild (60 - < 90)			-1.15	0.27	[-1.68; -0.61]	
Moderate (30 - < 60)			-1.09	0.64	[-2.35; 0.17]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5616
Sema 1.0 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-1.58	0.18	[-1.93; -1.24]	
Mild (60 - < 90)			-1.26	0.29	[-1.83; -0.69]	
Moderate (30 - < 60)			-0.68	0.69	[-2.04; 0.68]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3286
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	69	51	49.41	1.54		
Mild (60 - < 90)	53	45	47.53	1.70		
Moderate (30 - < 60)	6	6	48.99	4.83		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	85	67	48.22	1.35		
Mild (60 - < 90)	39	33	46.31	2.00		
Moderate (30 - < 60)	6	4	53.43	5.59		
Placebo						
Normal (>= 90)	93	61	65.52	1.36		
Mild (60 - < 90)	29	19	60.08	2.45		
Moderate (30 - < 60)	7	4	60.90	5.06		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	69	51	-15.99	1.54		
Mild (60 - < 90)	53	45	-15.54	1.70		
Moderate (30 - < 60)	6	6	-13.63	4.83		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	85	67	-17.18	1.35		
Mild (60 - < 90)	39	33	-16.77	2.00		
Moderate (30 - < 60)	6	4	-9.19	5.59		

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 3623 vs Placebo (Mono)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Placebo						
Normal (>= 90)	93	61	0.12	1.36		
Mild (60 - < 90)	29	19	-3.00	2.45		
Moderate (30 - < 60)	7	4	-1.72	5.06		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-16.11	2.05	[-20.14; -12.08]	
Mild (60 - < 90)			-12.55	2.98	[-18.41; -6.68]	
Moderate (30 - < 60)			-11.91	7.00	[-25.68; 1.87]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5616
Sema 1.0 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-17.30	1.92	[-21.08; -13.51]	
Mild (60 - < 90)			-13.77	3.16	[-20.00; -7.54]	
Moderate (30 - < 60)			-7.47	7.56	[-22.34; 7.40]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3286

Mono: Monotherapy, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.57 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3626 試験（シタグリプチン対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	260	215	6.76	0.07		
Mild (60 - < 90)	149	113	6.72	0.09		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	268	217	6.52	0.07		
Mild (60 - < 90)	139	114	6.35	0.09		
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	275	183	7.67	0.07		
Mild (60 - < 90)	130	102	7.25	0.09		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	260	215	-1.40	0.07		
Mild (60 - < 90)	149	113	-1.19	0.09		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	268	217	-1.64	0.07		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup 'Moderate (30 - < 60)' was excluded from the analysis as the group consisted of 1 subject from Sema 1.0 mg and 2 subjects from Sitagliptin. The subjects were randomised in error

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Mild (60 - < 90)	139	114	-1.56	0.09		
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	275	183	-0.49	0.07		
Mild (60 - < 90)	130	102	-0.66	0.09		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
Normal (>= 90)			-0.91	0.09	[-1.09; -0.72]	
Mild (60 - < 90)			-0.53	0.13	[-0.79; -0.27]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0188
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
Normal (>= 90)			-1.15	0.09	[-1.33; -0.96]	
Mild (60 - < 90)			-0.90	0.13	[-1.16; -0.64]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1262
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	260	215	50.41	0.72		
Mild (60 - < 90)	149	113	49.93	0.99		

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup 'Moderate (30 - < 60)' was excluded from the analysis as the group consisted of 1 subject from Sema 1.0 mg and 2 subjects from Sitagliptin. The subjects were randomised in error

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	268	217	47.81	0.72		
Mild (60 - < 90)	139	114	45.88	1.00		
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	275	183	60.34	0.74		
Mild (60 - < 90)	130	102	55.71	1.03		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	260	215	-15.33	0.72		
Mild (60 - < 90)	149	113	-12.99	0.99		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	268	217	-17.93	0.72		
Mild (60 - < 90)	139	114	-17.04	1.00		
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	275	183	-5.39	0.74		
Mild (60 - < 90)	130	102	-7.20	1.03		
Treatment difference at week 56						

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup 'Moderate (30 - < 60)' was excluded from the analysis as the group consisted of 1 subject from Sema 1.0 mg and 2 subjects from Sitagliptin. The subjects were randomised in error

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 3626 vs Sita (OADs)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
Normal (>= 90)			-9.93	1.03	[-11.96; -7.90]	
Mild (60 - < 90)			-5.78	1.43	[-8.58; -2.98]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0188
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
Normal (>= 90)			-12.54	1.03	[-14.56; -10.52]	
Mild (60 - < 90)			-9.84	1.43	[-12.65; -7.03]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1262

Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup, The subgroup 'Moderate (30 - < 60)' was excluded from the analysis as the group consisted of 1 subject from Sema 1.0 mg and 2 subjects from Sitagliptin. The subjects were randomised in error

2.7.3.6.5.58 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 3627 試験（プラセボ対照、インスリンとの併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	53	6.98	0.13		
Mild (60 - < 90)	55	49	6.86	0.14		
Moderate (30 - < 60)	12	9	6.95	0.30		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	70	58	6.39	0.12		
Mild (60 - < 90)	49	38	6.67	0.15		
Moderate (30 - < 60)	12	12	6.58	0.28		
Placebo						
Normal (>= 90)	66	47	8.22	0.13		
Mild (60 - < 90)	56	40	8.40	0.14		
Moderate (30 - < 60)	11	7	7.93	0.33		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	53	-1.39	0.13		
Mild (60 - < 90)	55	49	-1.52	0.14		
Moderate (30 - < 60)	12	9	-1.30	0.30		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	70	58	-1.98	0.12		
Mild (60 - < 90)	49	38	-1.71	0.15		
Moderate (30 - < 60)	12	12	-1.67	0.28		
Placebo						
Normal (>= 90)	66	47	-0.16	0.13		
Mild (60 - < 90)	56	40	0.02	0.14		
Moderate (30 - < 60)	11	7	-0.32	0.33		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-1.23	0.18	[-1.59; -0.87]	
Mild (60 - < 90)			-1.54	0.20	[-1.93; -1.15]	
Moderate (30 - < 60)			-0.98	0.44	[-1.85; -0.10]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3730
Sema 1.0 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-1.83	0.18	[-2.18; -1.47]	
Mild (60 - < 90)			-1.73	0.21	[-2.14; -1.32]	
Moderate (30 - < 60)			-1.35	0.43	[-2.19; -0.51]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5907
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	53	52.83	1.39		
Mild (60 - < 90)	55	49	51.50	1.48		
Moderate (30 - < 60)	12	9	52.49	3.30		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	70	58	46.35	1.34		
Mild (60 - < 90)	49	38	49.36	1.62		
Moderate (30 - < 60)	12	12	48.42	3.05		
Placebo						
Normal (>= 90)	66	47	66.31	1.45		
Mild (60 - < 90)	56	40	68.28	1.58		
Moderate (30 - < 60)	11	7	63.18	3.56		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	53	-15.21	1.39		
Mild (60 - < 90)	55	49	-16.59	1.48		
Moderate (30 - < 60)	12	9	-14.23	3.30		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	70	58	-21.69	1.34		
Mild (60 - < 90)	49	38	-18.72	1.62		
Moderate (30 - < 60)	12	12	-18.30	3.05		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 3627 vs Placebo (Insulin)

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Placebo						
Normal (>= 90)	66	47	-1.73	1.45		
Mild (60 - < 90)	56	40	0.19	1.58		
Moderate (30 - < 60)	11	7	-3.54	3.56		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-13.48	2.01	[-17.42; -9.53]	
Mild (60 - < 90)			-16.78	2.17	[-21.04; -12.52]	
Moderate (30 - < 60)			-10.68	4.86	[-20.24; -1.12]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3730
Sema 1.0 mg - placebo						
Normal (>= 90)			-19.96	1.97	[-23.83; -16.08]	
Mild (60 - < 90)			-18.91	2.27	[-23.37; -14.46]	
Moderate (30 - < 60)			-14.75	4.69	[-23.98; -5.53]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5907

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.59 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	60	6.28	0.09		
Mild (60 - < 90)	38	38	6.26	0.11		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	71	59	5.92	0.09		
Mild (60 - < 90)	31	28	6.09	0.13		
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	66	62	7.50	0.09		
Mild (60 - < 90)	37	33	7.23	0.12		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	60	-1.92	0.09		
Mild (60 - < 90)	38	38	-1.78	0.11		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	71	59	-2.28	0.09		
Mild (60 - < 90)	31	28	-1.96	0.13		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	66	62	-0.70	0.09		
Mild (60 - < 90)	37	33	-0.81	0.12		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
Normal (>= 90)			-1.22	0.12	[-1.46; -0.98]	
Mild (60 - < 90)			-0.97	0.16	[-1.29; -0.65]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2201
Sema 1.0 mg - sitagliptin						
Normal (>= 90)			-1.59	0.12	[-1.82; -1.35]	
Mild (60 - < 90)			-1.15	0.17	[-1.49; -0.80]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0382
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	60	45.19	0.95		
Mild (60 - < 90)	38	38	44.95	1.22		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	71	59	41.18	0.94		
Mild (60 - < 90)	31	28	43.02	1.40		

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	66	62	58.51	0.94		
Mild (60 - < 90)	37	33	55.54	1.27		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	65	60	-20.95	0.95		
Mild (60 - < 90)	38	38	-19.46	1.22		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	71	59	-24.96	0.94		
Mild (60 - < 90)	31	28	-21.38	1.40		
Sitagliptin						
Normal (>= 90)	66	62	-7.63	0.94		
Mild (60 - < 90)	37	33	-8.86	1.27		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - sitagliptin						
Normal (>= 90)			-13.32	1.34	[-15.96; -10.69]	
Mild (60 - < 90)			-10.59	1.77	[-14.07; -7.12]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2201
Sema 1.0 mg - sitagliptin						

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Normal (>= 90)			-17.34	1.33	[-19.95; -14.73]	
Mild (60 - < 90)			-12.52	1.90	[-16.26; -8.78]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0382

Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

2.7.3.6.5.60 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	160	152	6.39	0.06		
Mild (60 - < 90)	76	66	6.24	0.09		
Moderate (30 - < 60)	3	2	6.89	0.49		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	164	137	6.11	0.06		
Mild (60 - < 90)	70	60	5.97	0.09		
Moderate (30 - < 60)	7	7	5.99	0.27		
Additional OAD						
Normal (>= 90)	88	75	7.58	0.08		
Mild (60 - < 90)	30	29	7.02	0.13		
Moderate (30 - < 60)	2	2	7.39	0.51		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	160	152	-1.79	0.06		
Mild (60 - < 90)	76	66	-1.66	0.09		
Moderate (30 - < 60)	3	2	-1.10	0.49		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline – subgroup analysis – 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	164	137	-2.07	0.06		
Mild (60 - < 90)	70	60	-1.94	0.09		
Moderate (30 - < 60)	7	7	-2.00	0.27		
Additional OAD						
Normal (>= 90)	88	75	-0.60	0.08		
Mild (60 - < 90)	30	29	-0.89	0.13		
Moderate (30 - < 60)	2	2	-0.60	0.51		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
Normal (>= 90)			-1.19	0.10	[-1.38; -0.99]	
Mild (60 - < 90)			-0.77	0.16	[-1.09; -0.46]	
Moderate (30 - < 60)			-0.50	0.71	[-1.89; 0.90]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0667
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
Normal (>= 90)			-1.47	0.10	[-1.67; -1.27]	
Mild (60 - < 90)			-1.05	0.16	[-1.37; -0.73]	
Moderate (30 - < 60)			-1.40	0.58	[-2.55; -0.25]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0865
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at week 56						

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

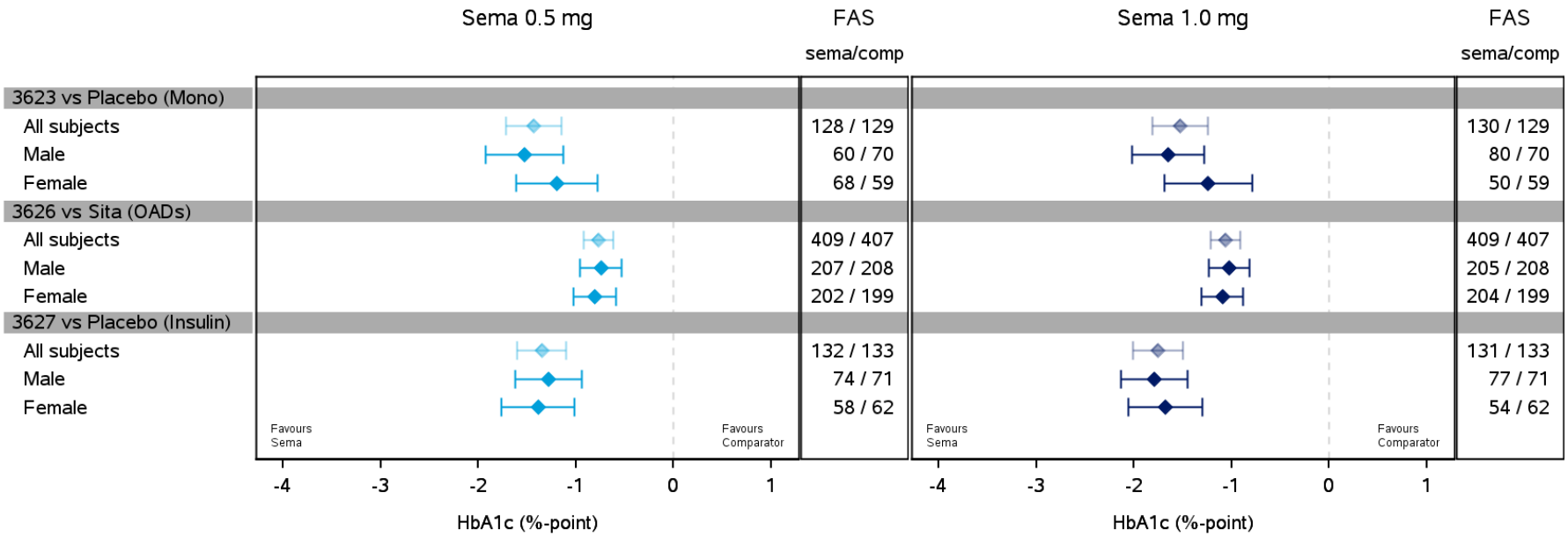
	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	160	152	46.35	0.63		
Mild (60 - < 90)	76	66	44.73	0.95		
Moderate (30 - < 60)	3	2	51.83	5.36		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	164	137	43.23	0.65		
Mild (60 - < 90)	70	60	41.73	0.99		
Moderate (30 - < 60)	7	7	41.94	3.00		
Additional OAD						
Normal (>= 90)	88	75	59.30	0.89		
Mild (60 - < 90)	30	29	53.18	1.46		
Moderate (30 - < 60)	2	2	57.24	5.62		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
Normal (>= 90)	160	152	-19.54	0.63		
Mild (60 - < 90)	76	66	-18.18	0.95		
Moderate (30 - < 60)	3	2	-12.02	5.36		
Sema 1.0 mg						
Normal (>= 90)	164	137	-22.66	0.65		
Mild (60 - < 90)	70	60	-21.18	0.99		
Moderate (30 - < 60)	7	7	-21.90	3.00		

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup

HbA1c by renal function at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

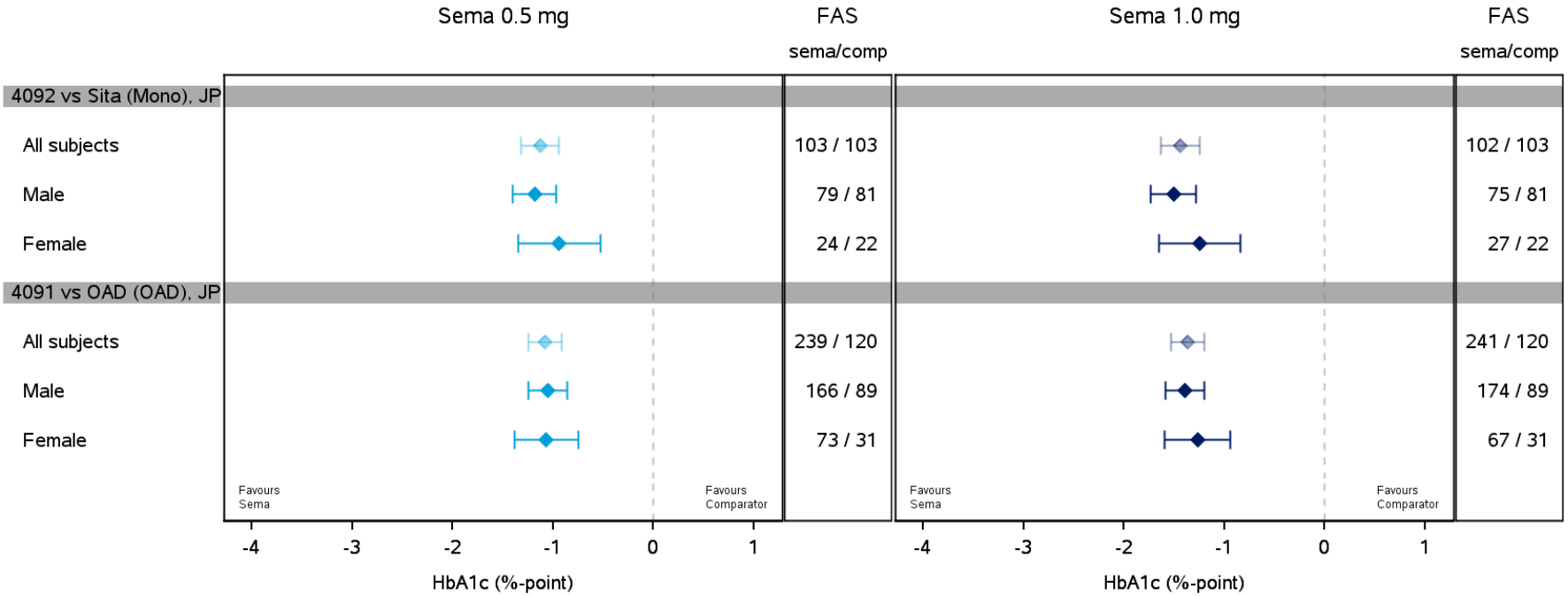
	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Additional OAD						
Normal (>= 90)	88	75	-6.59	0.89		
Mild (60 - < 90)	30	29	-9.73	1.46		
Moderate (30 - < 60)	2	2	-6.60	5.62		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
Normal (>= 90)			-12.95	1.09	[-15.09; -10.81]	
Mild (60 - < 90)			-8.45	1.74	[-11.87; -5.03]	
Moderate (30 - < 60)			-5.42	7.76	[-20.67; 9.83]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0668
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
Normal (>= 90)			-16.07	1.11	[-18.24; -13.90]	
Mild (60 - < 90)			-11.45	1.77	[-14.92; -7.97]	
Moderate (30 - < 60)			-15.30	6.37	[-27.82; -2.78]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0865

OAD: Oral anti-diabetic drug, JP: Japan, FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to the analysis at end-of-treatment, SE: Standard error, 95% CI: 95% confidence interval, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed model for repeated measurements with treatment and renal function at baseline as fixed factors, interaction between treatment and renal function at baseline, and baseline HbA1c as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup



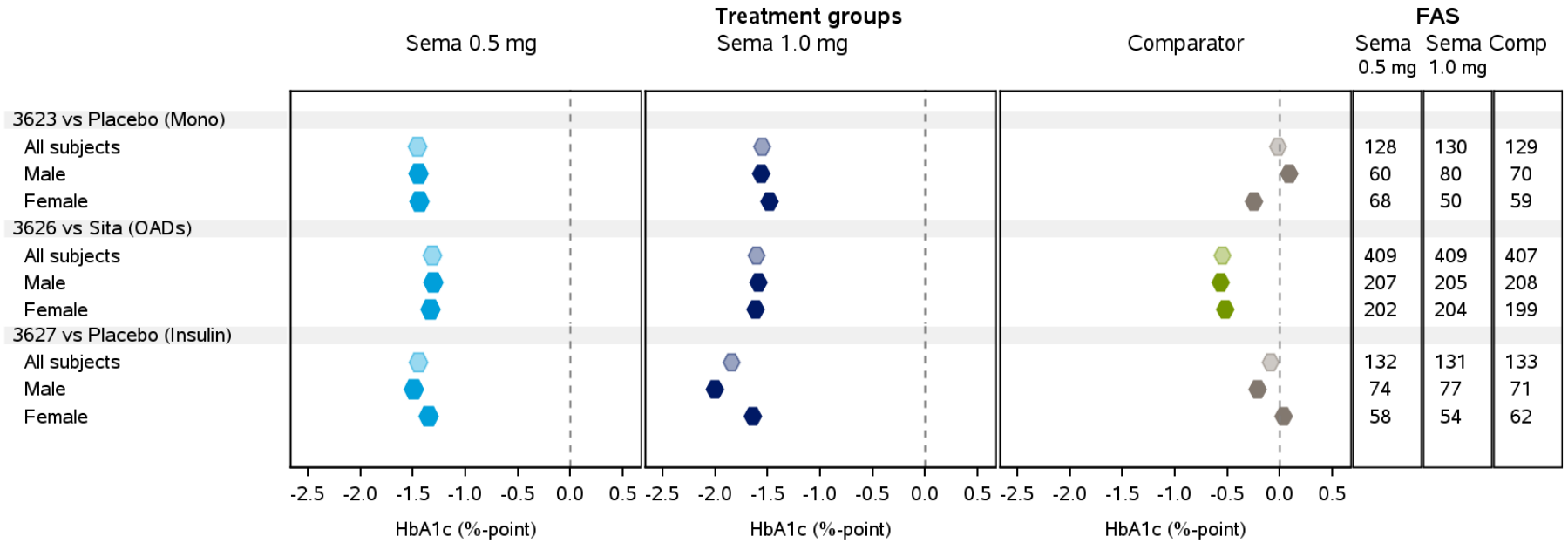
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed 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.

2.7.3.6.5.61 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）



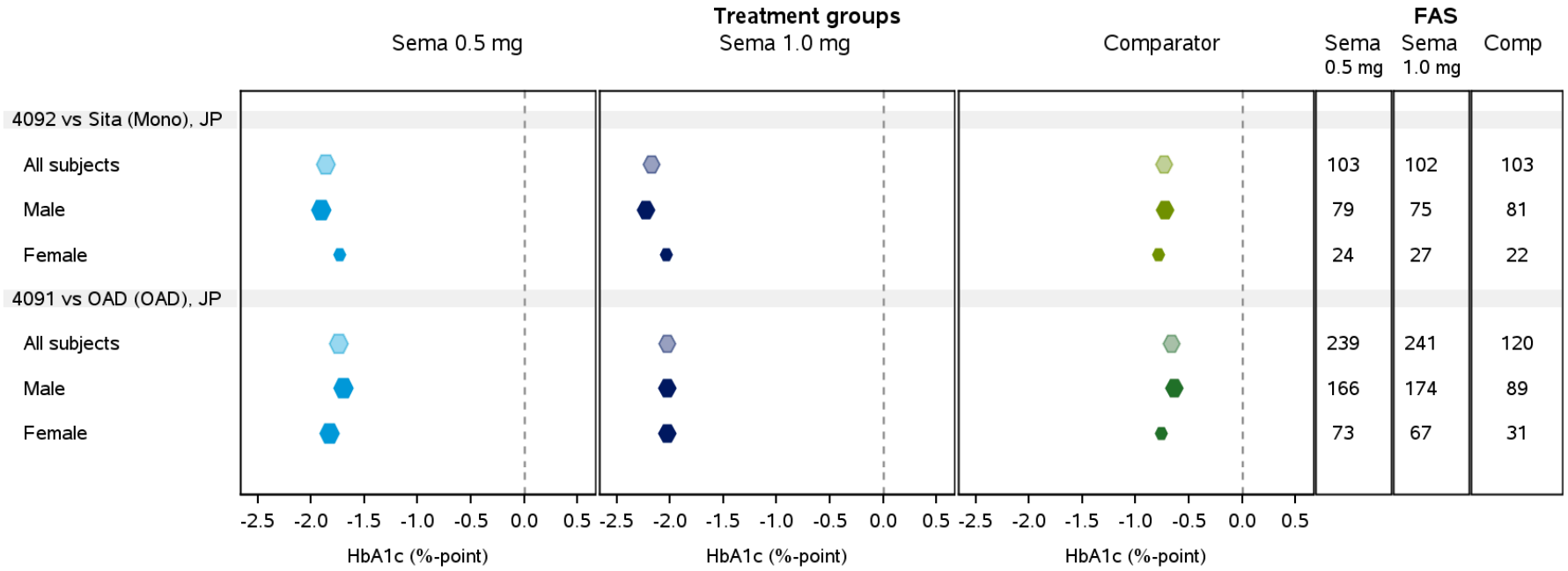
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using 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.

2.7.3.6.5.62 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（国内試験）



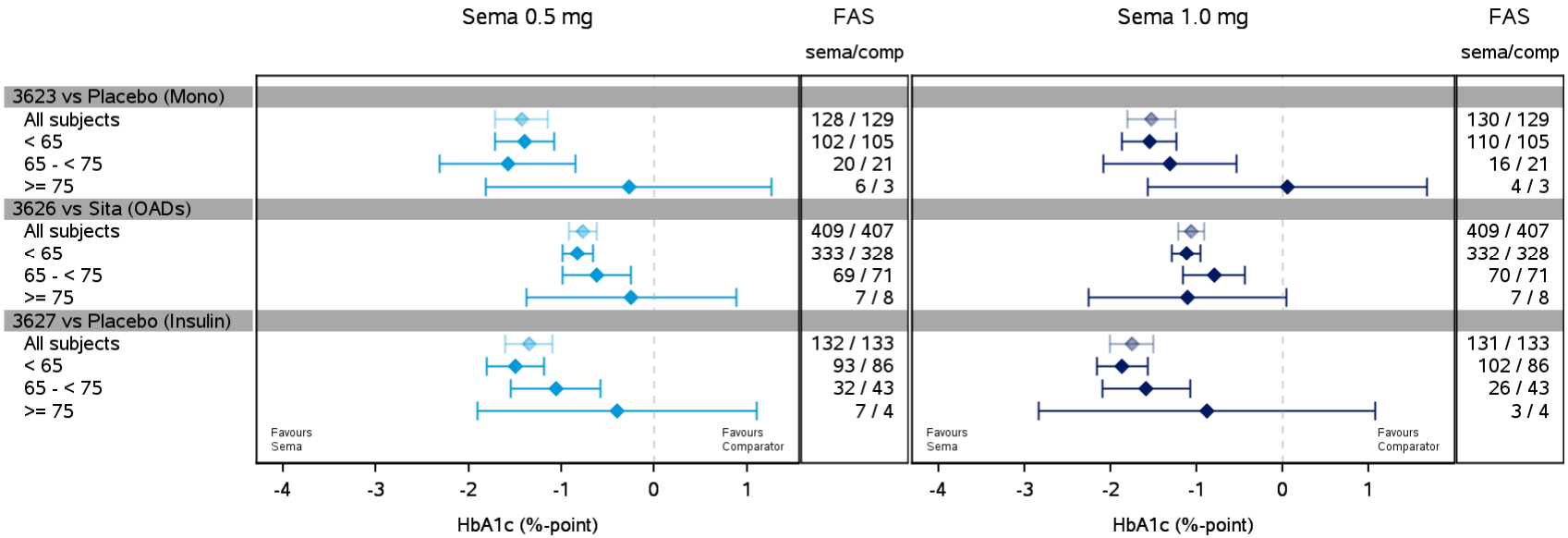
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.63 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）



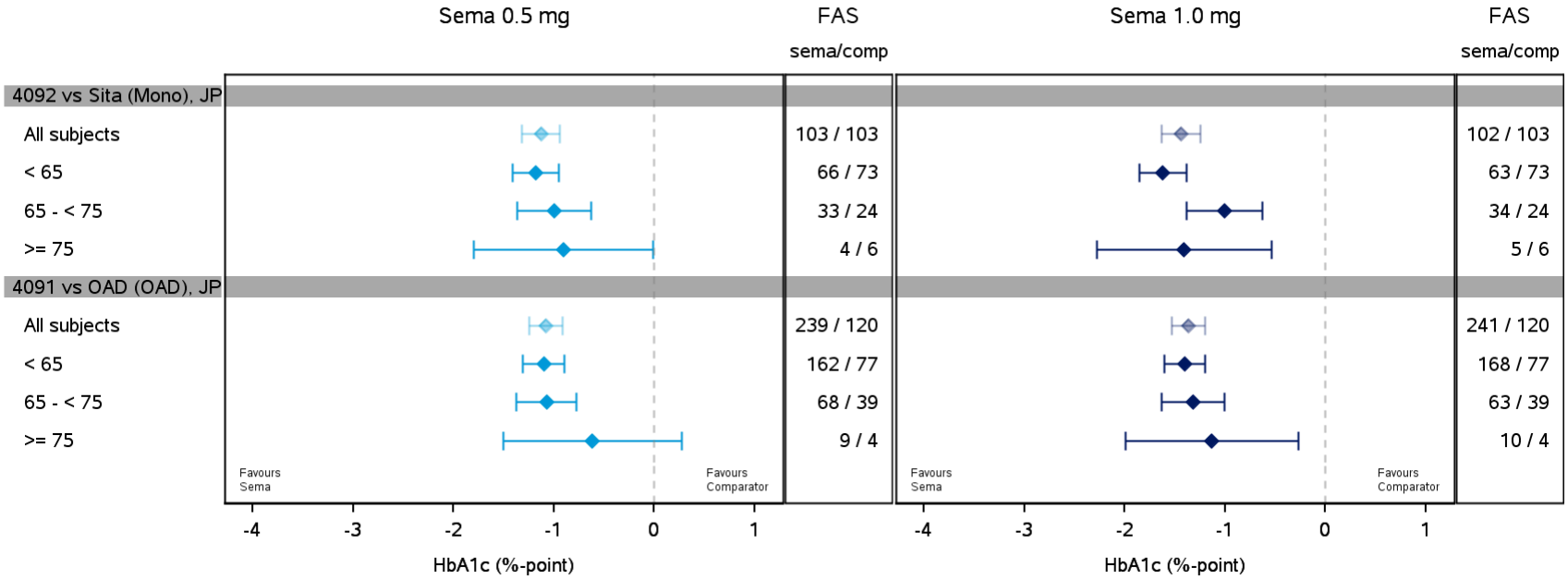
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.64 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）（国内試験）



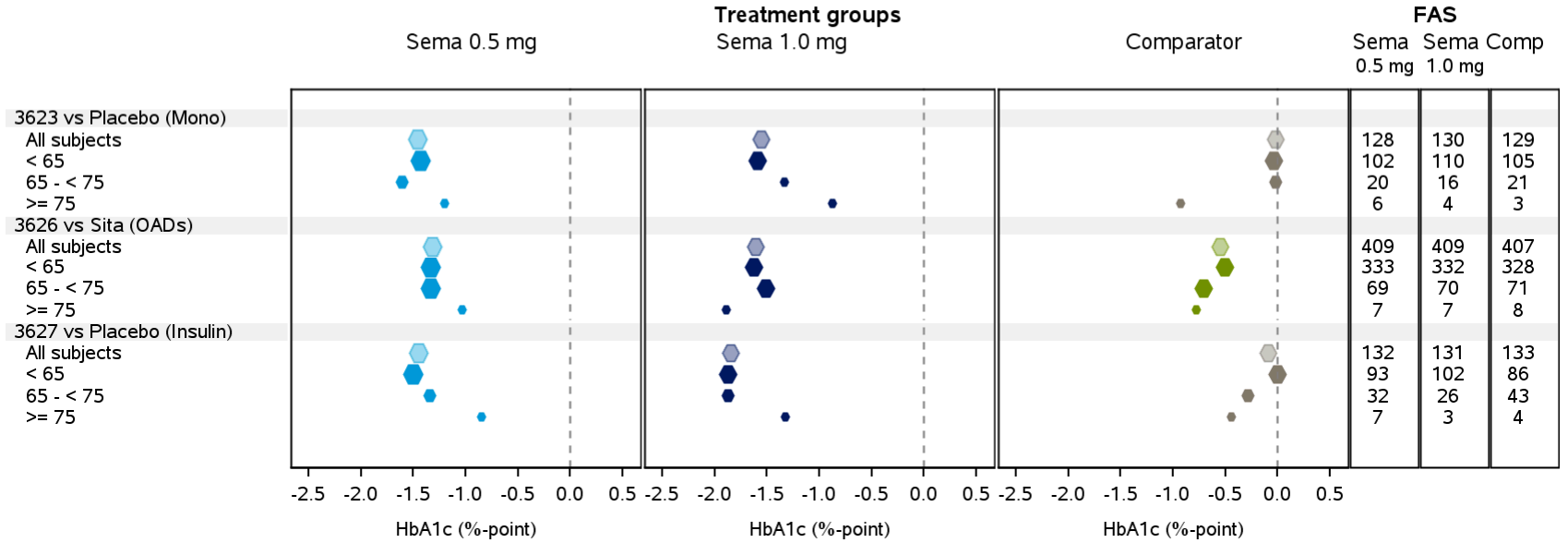
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed 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.

2.7.3.6.5.65 年齢（歳）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）



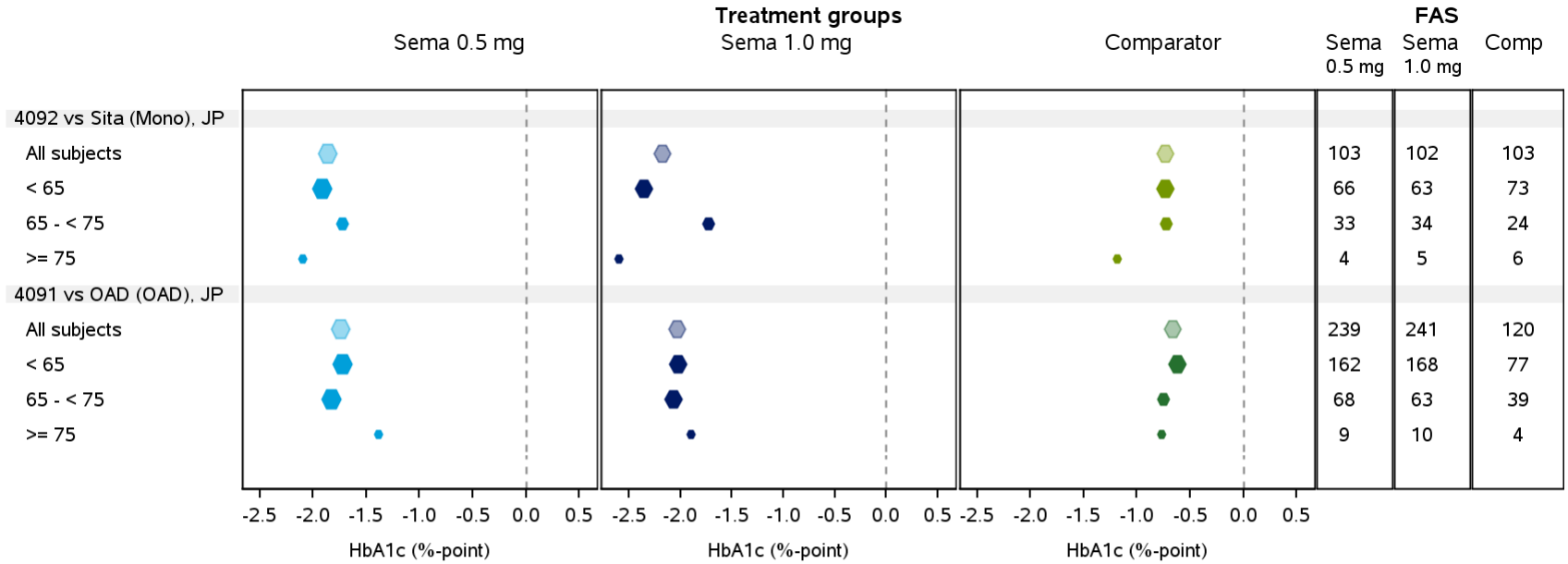
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using 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.

2.7.3.6.5.66 年齢（歳）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（国内試験）



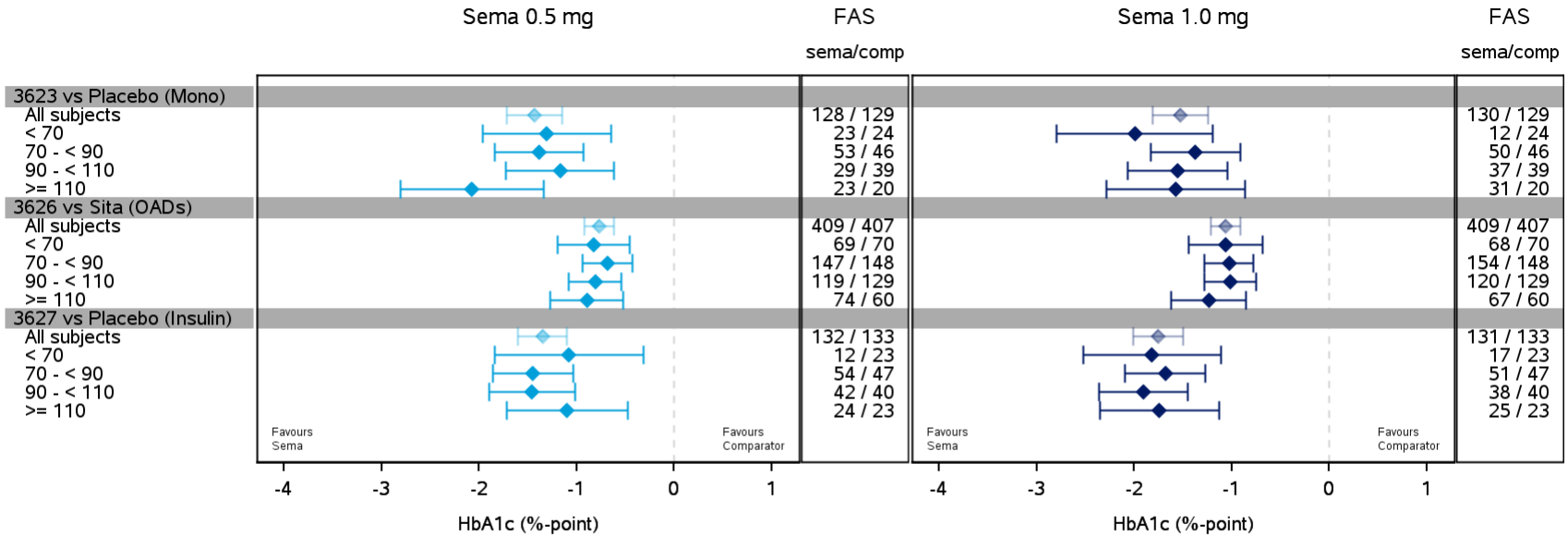
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.67 年齢（歳）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）



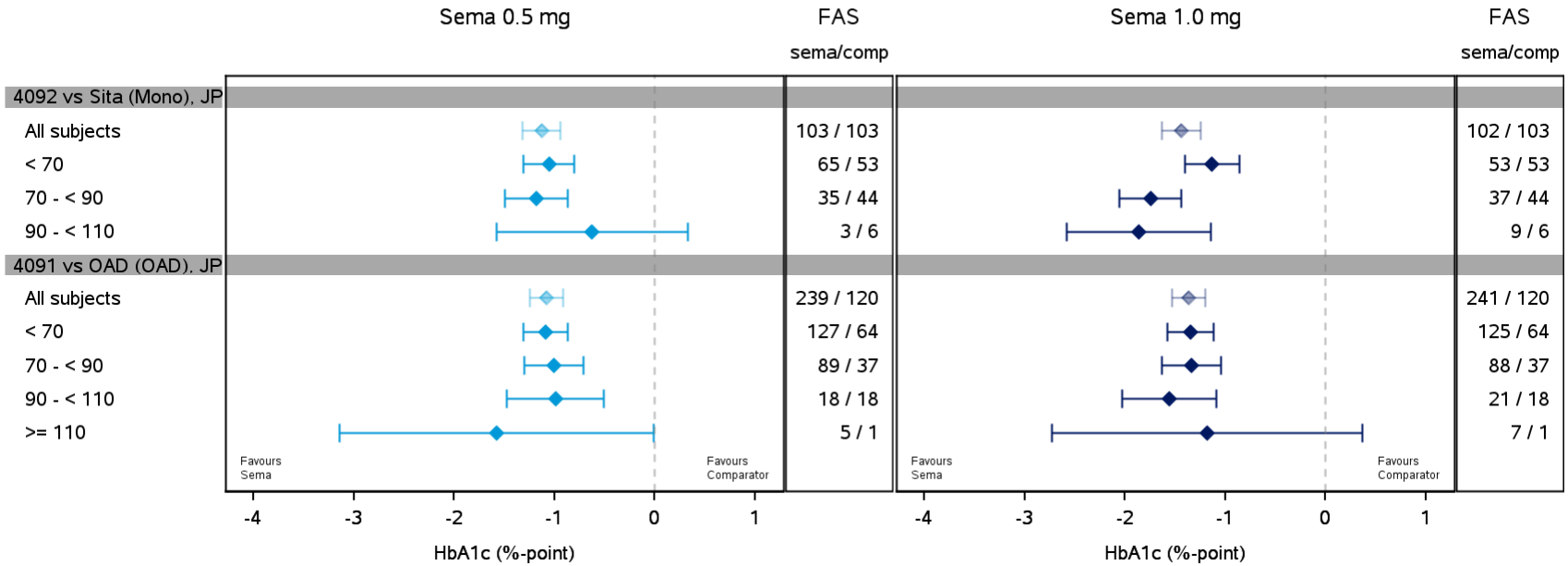
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.68 年齢（歳）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）（国内試験）



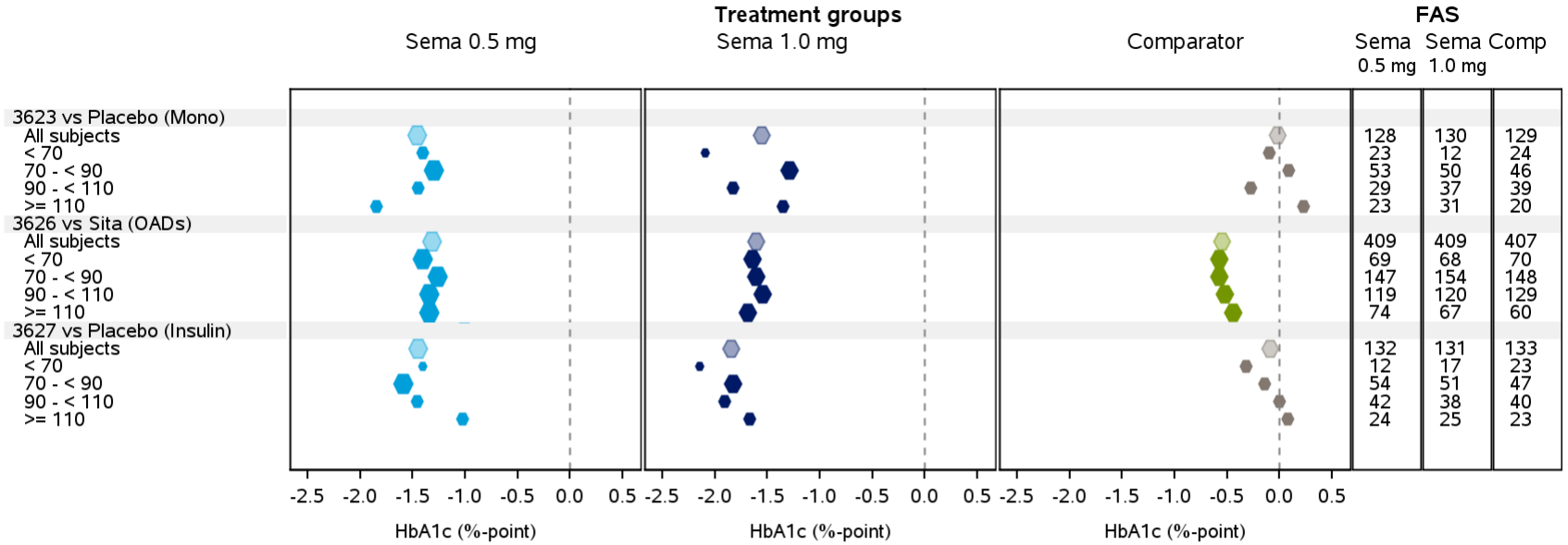
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed 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.

2.7.3.6.5.69 ベースラインの体重（kg）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）



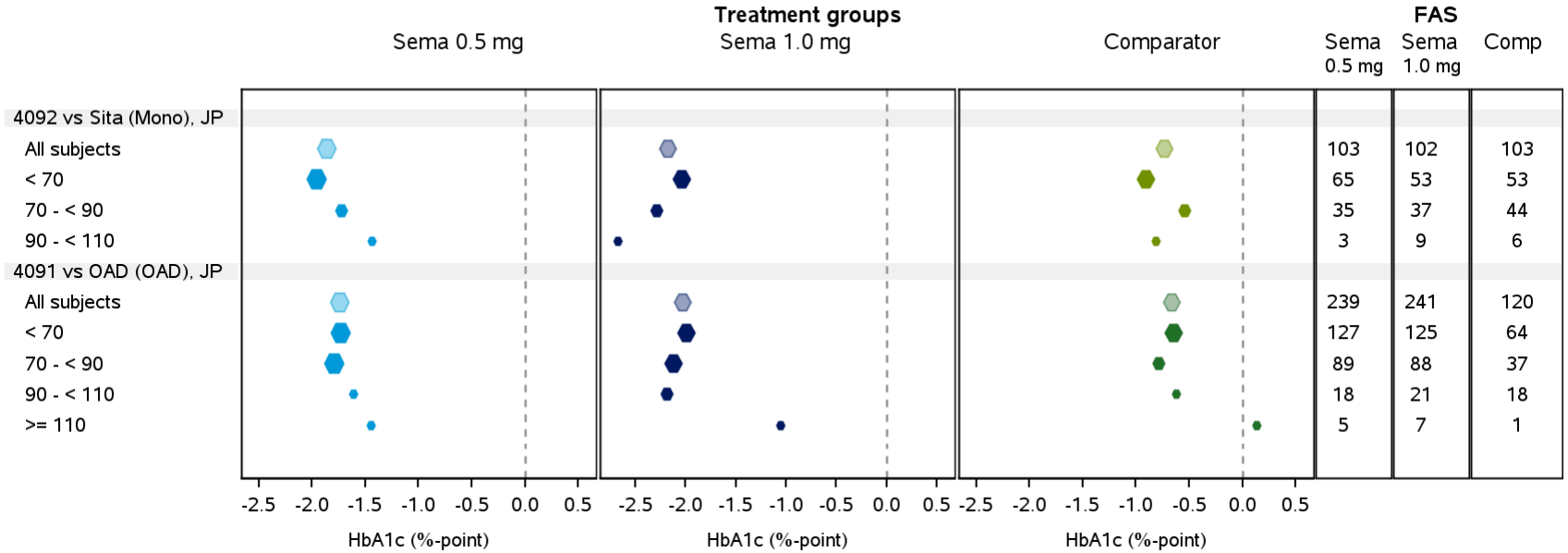
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using 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.

2.7.3.6.5.70 ベースラインの体重（kg）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（国内試験）



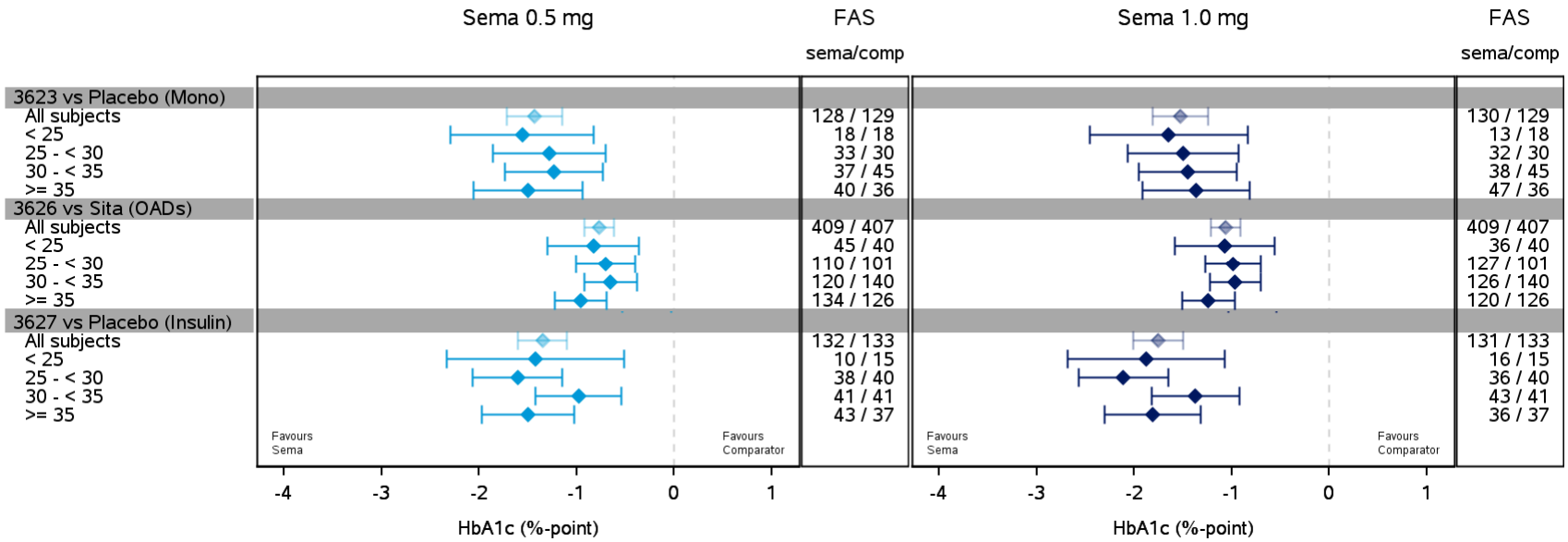
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.71 ベースラインの体重（kg）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）



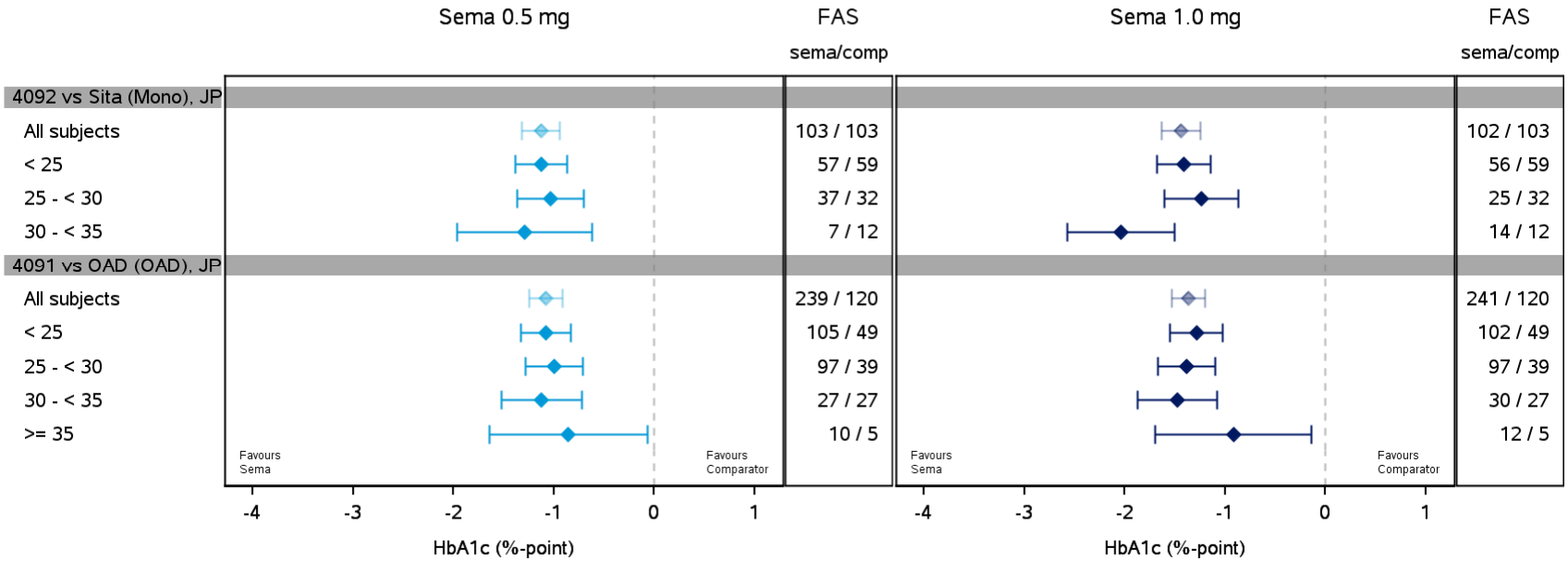
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.72 ベースラインの体重（kg）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）（国内試験）



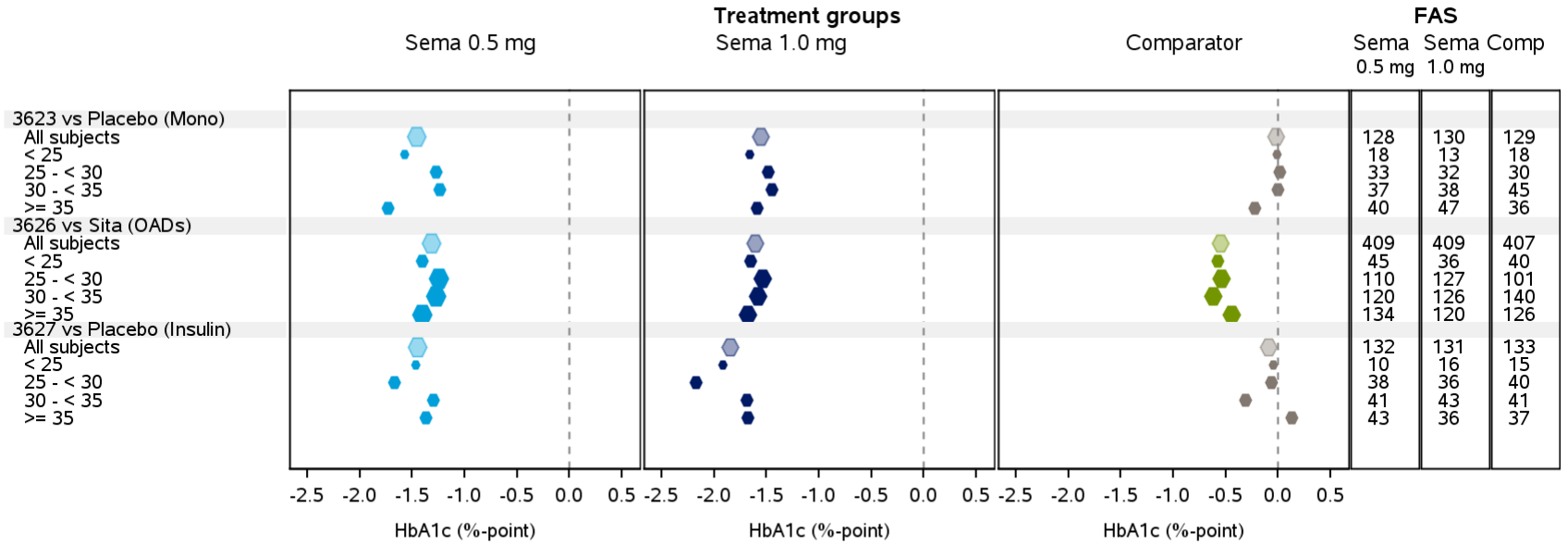
BMI: Body mass index, ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed 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.

2.7.3.6.5.73 ベースラインの BMI（kg/m^2）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）



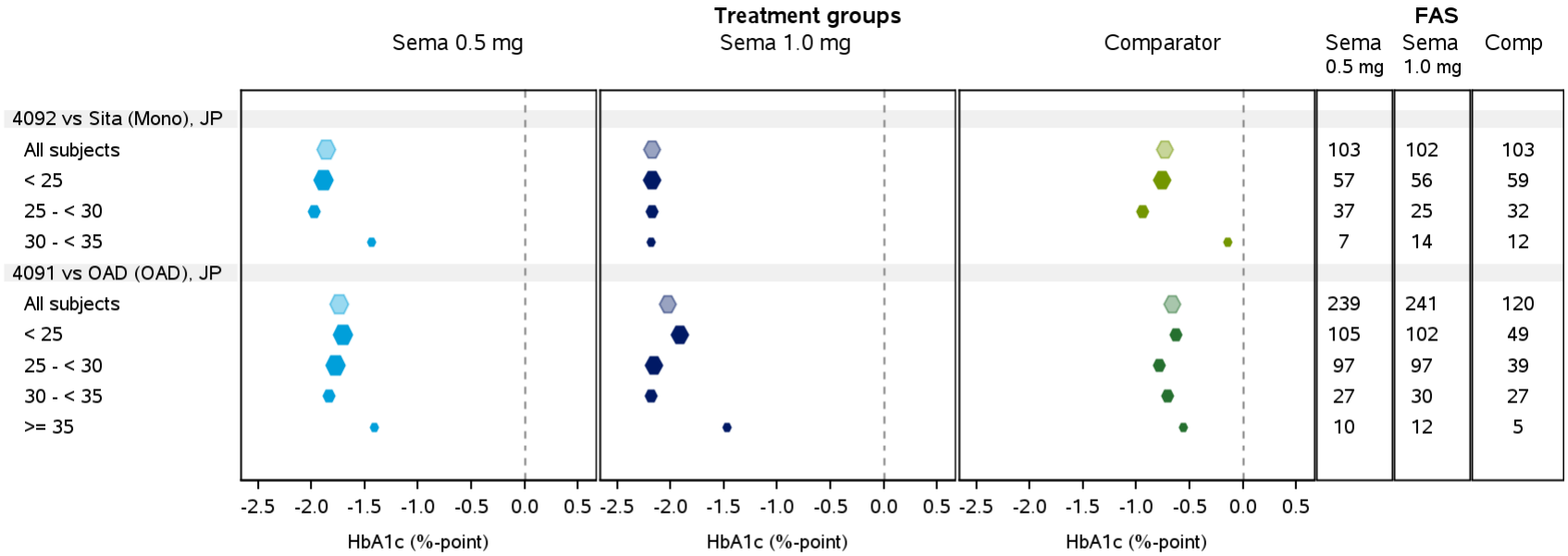
BMI: Body mass index, ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline 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.

2.7.3.6.5.74 ベースラインの BMI（kg/m^2）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（国内試験）



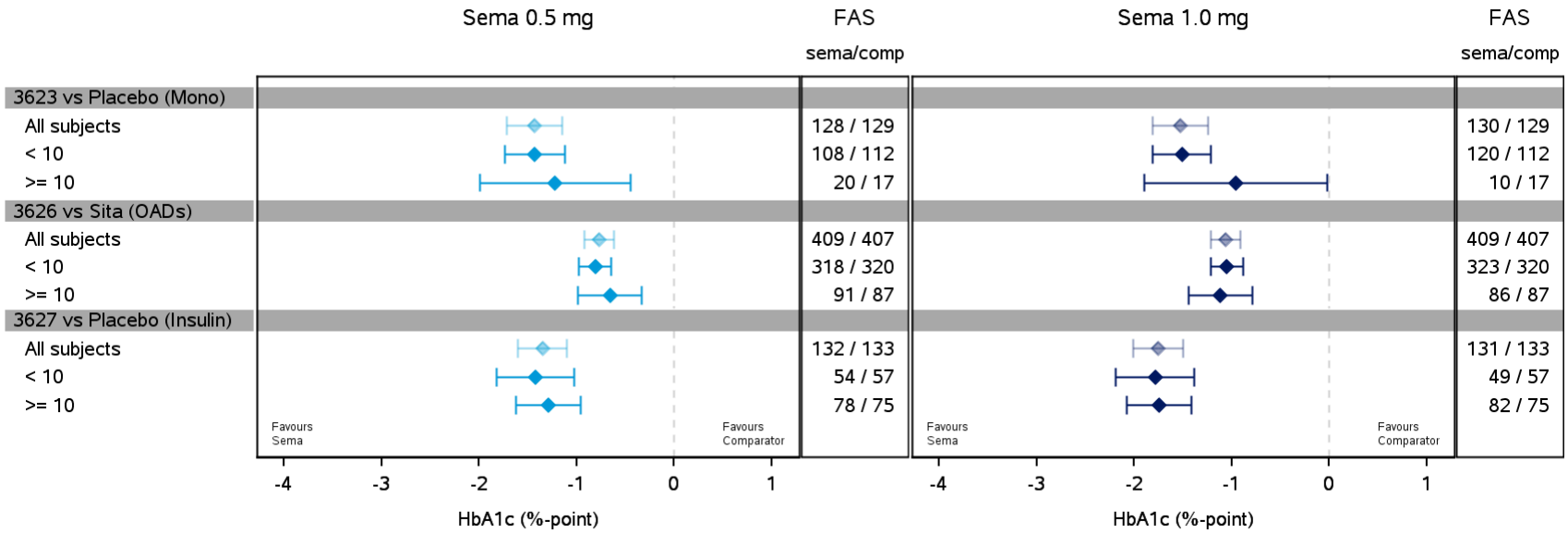
BMI: Body mass index, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.75 ベースラインの BMI（kg/m^2）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）



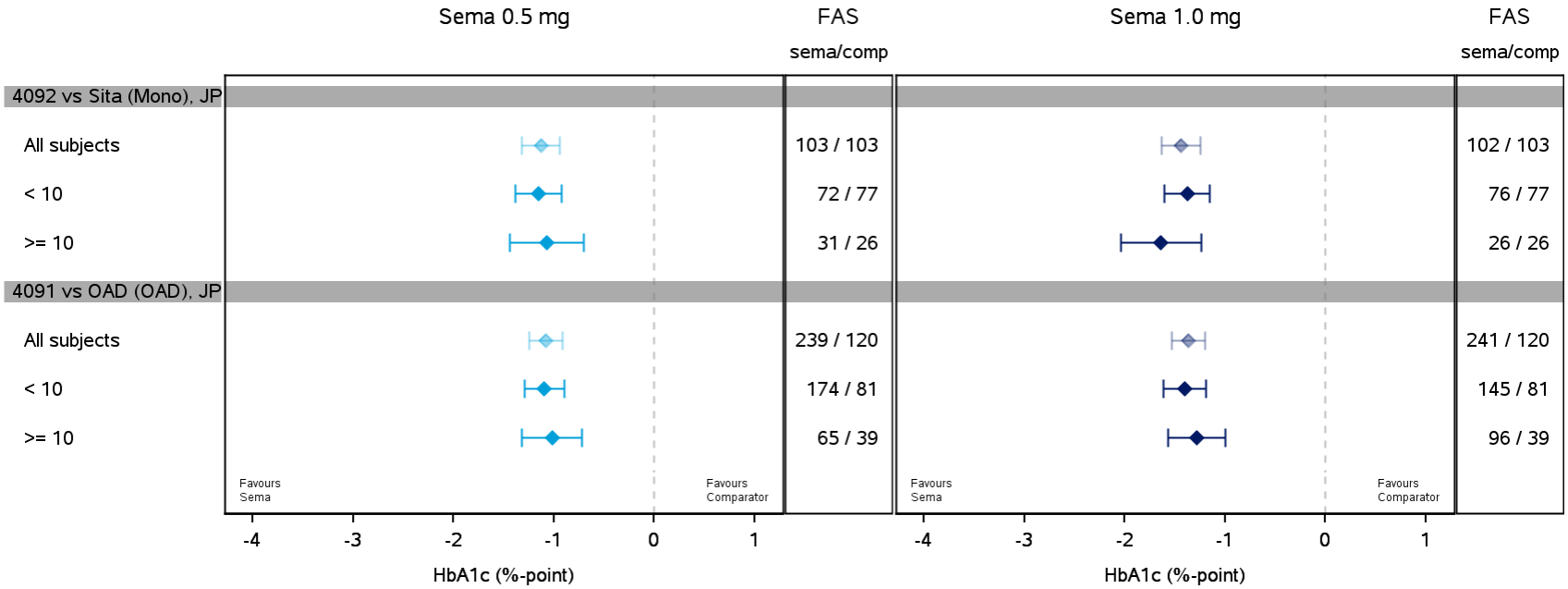
BMI: Body mass index, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.76 ベースラインの BMI（kg/m^2）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）（国内試験）



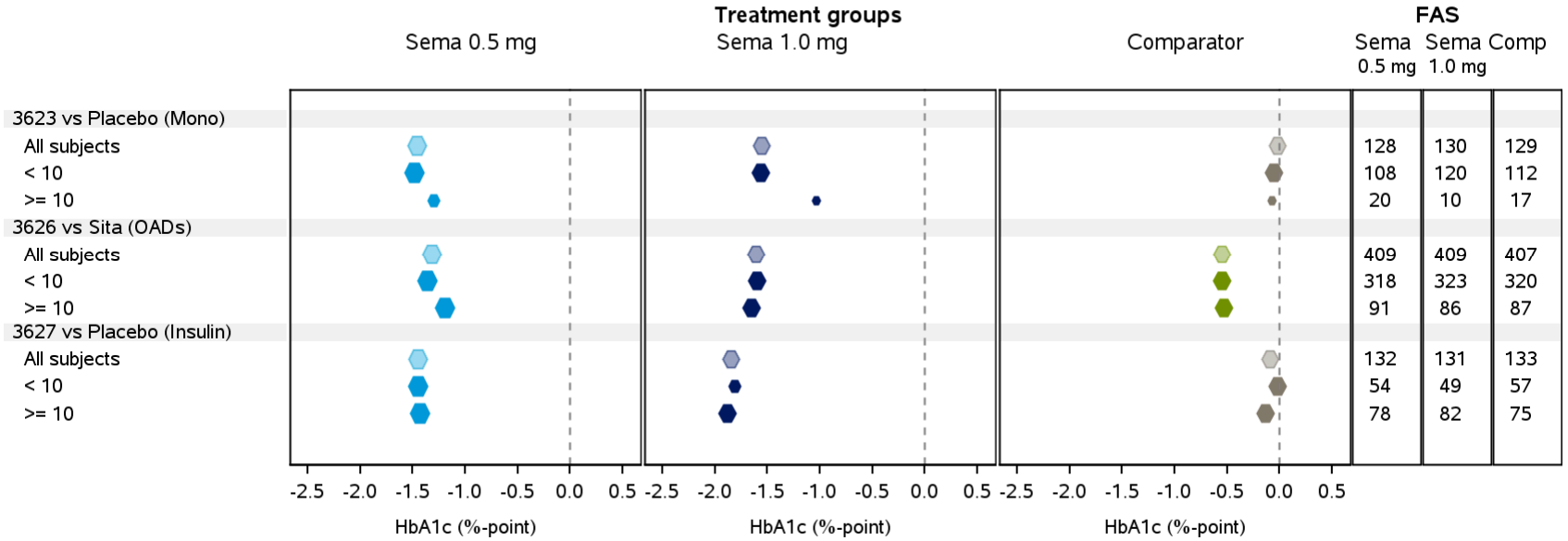
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using the mixed 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.

2.7.3.6.5.77 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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）



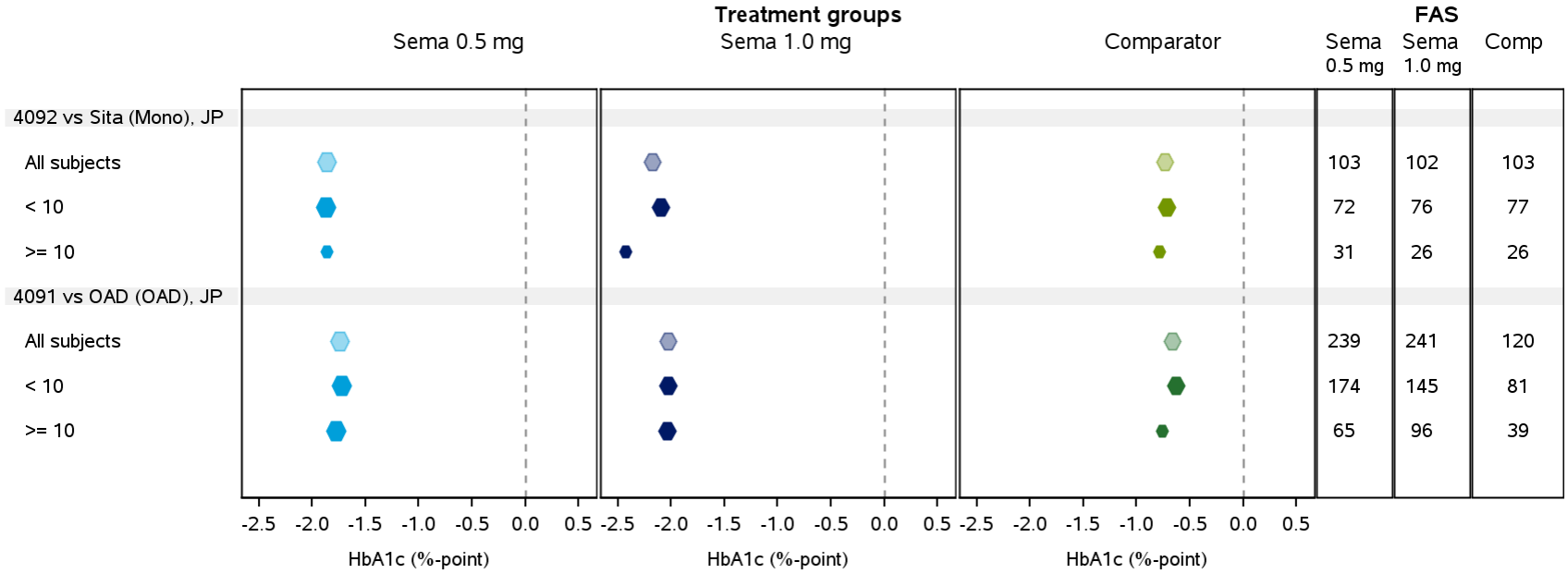
ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, On-treatment without rescue medication data are presented. The post-baseline data are analysed using 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.

2.7.3.6.5.78 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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（国内試験）



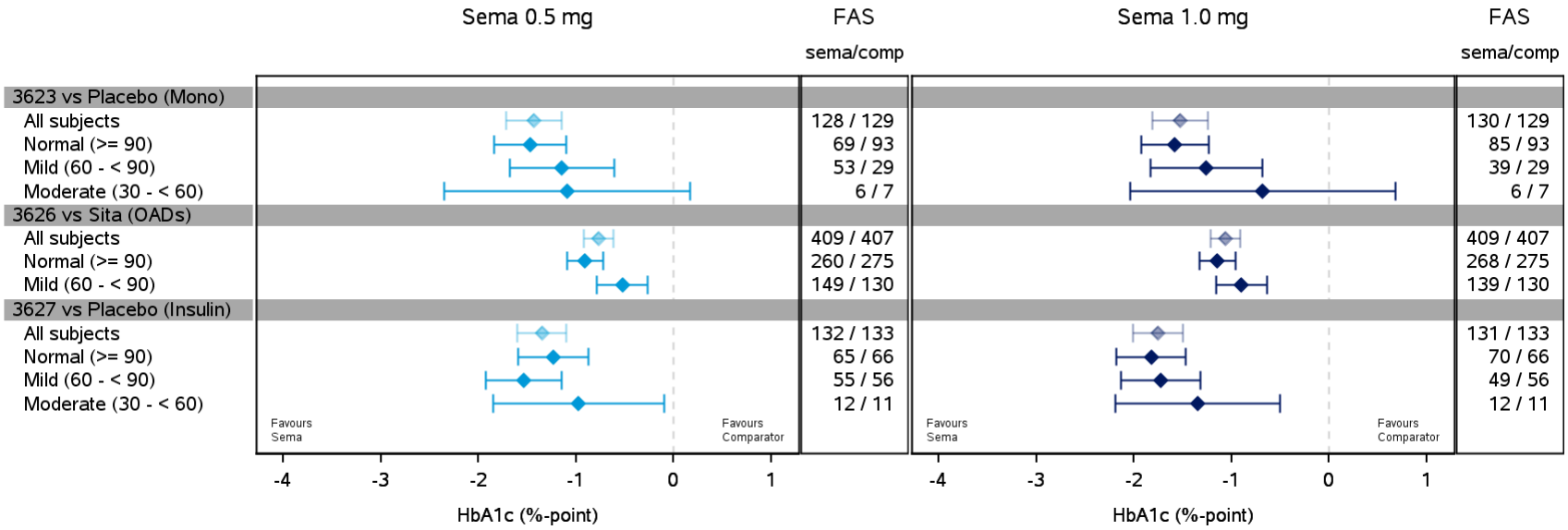
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.79 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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）



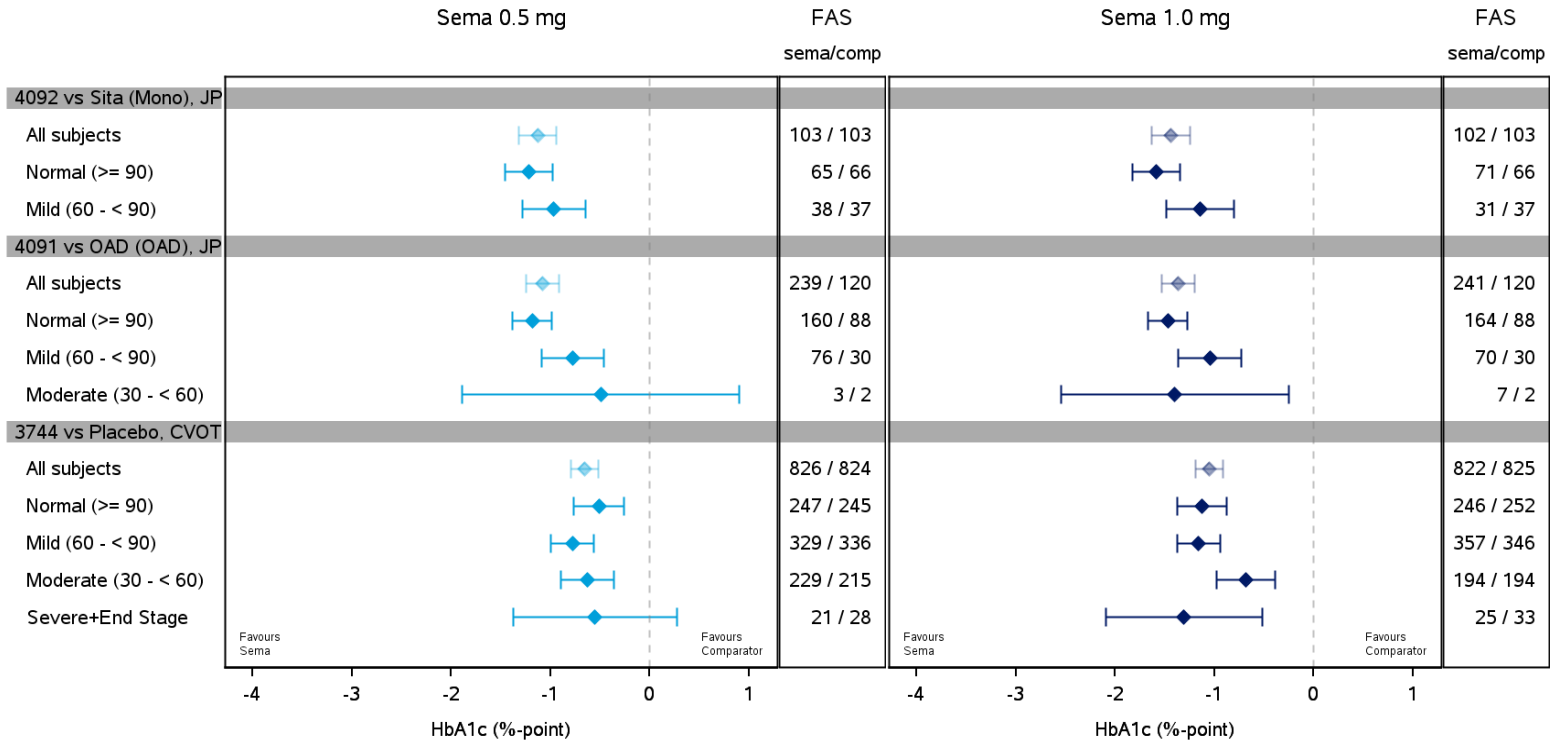
FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
On-treatment without rescue medication data are presented. Estimates are from the mixed model for repeated measurements with treatment and subgroup variable as fixed factors, interaction between treatment and subgroup variable, and baseline HbA1c 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.

2.7.3.6.5.80 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）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）（国内試験）



ETDs with 95% confident intervals are shown. ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73m^2). MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, 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.

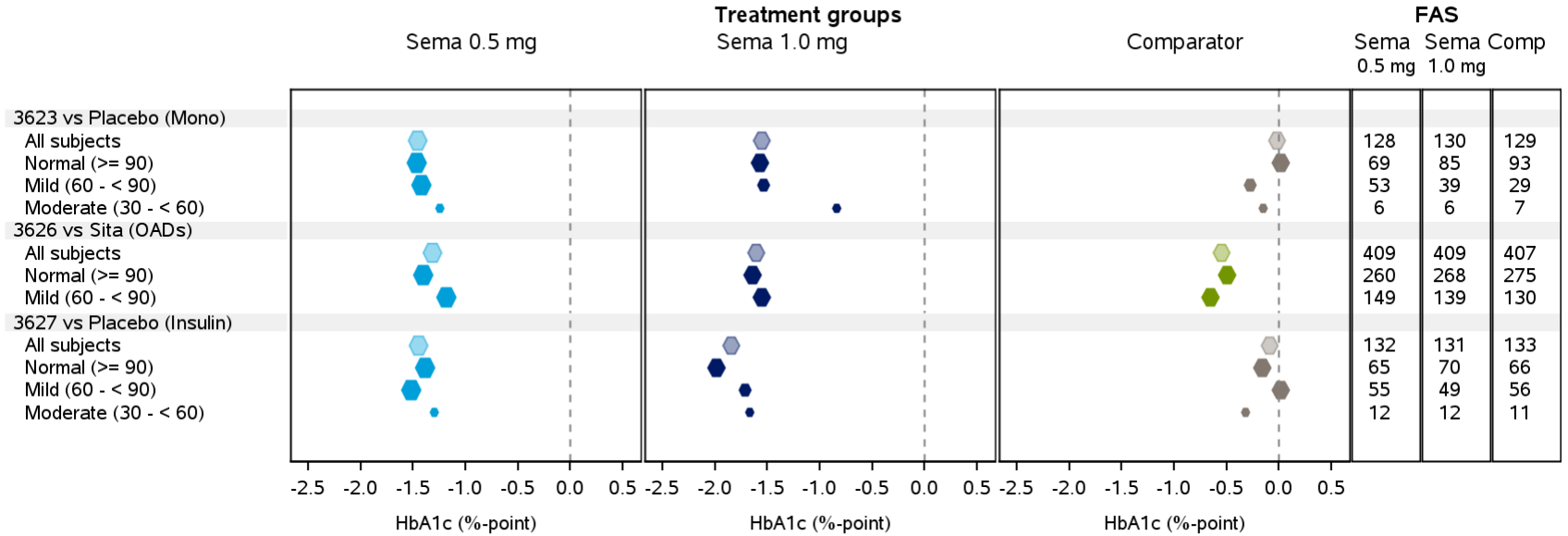
2.7.3.6.5.81 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c（%） – サブグループ解析 – 群差（推定値）のフォレストプロット（グローバル試験）



ETDs with 95% confidence intervals are shown, ETD: Estimated treatment difference, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, CVOT: Cardiovascular outcomes trial, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, On-treatment without rescue medication data (Japanese trials) and in-trial data (CVOT) 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 pre-defined models are used.

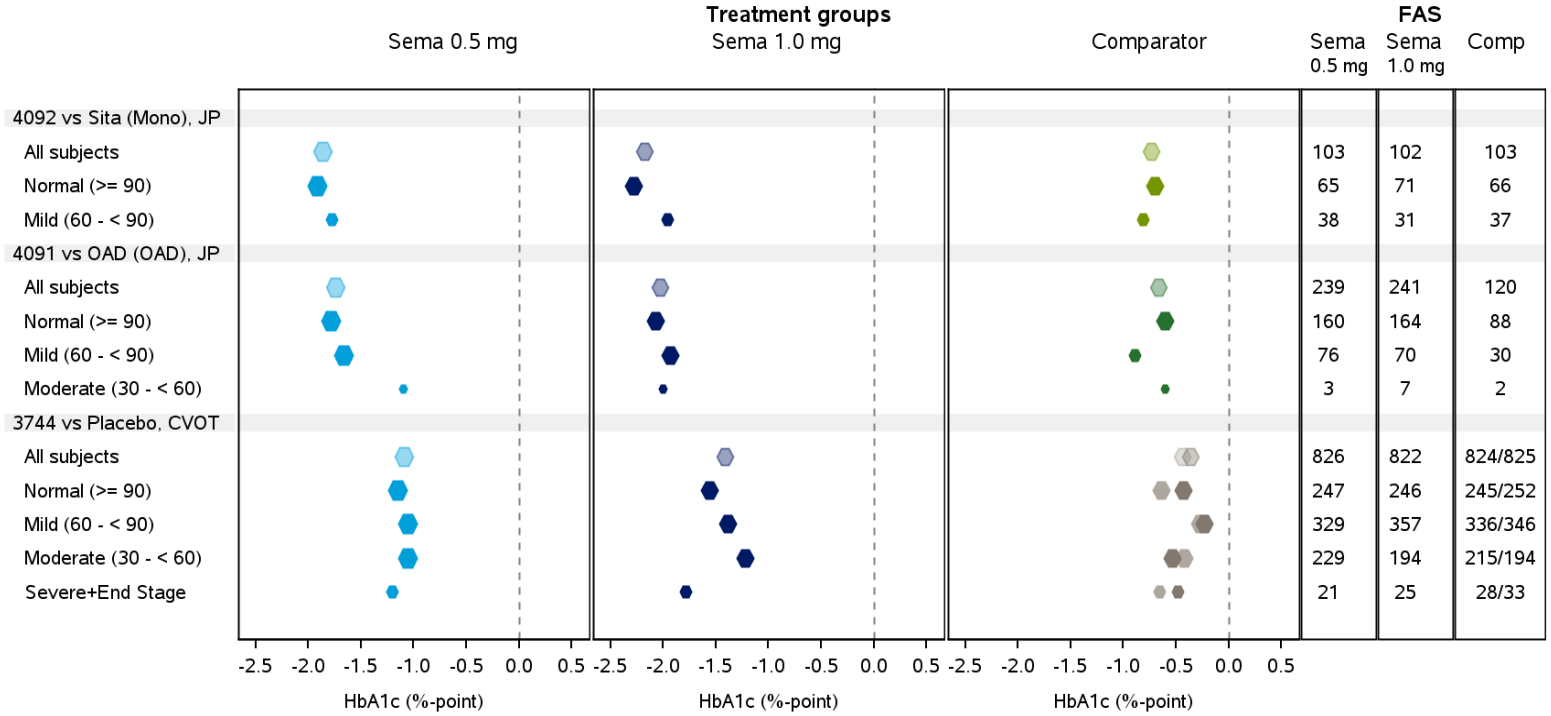
nn9535/nn9535-ise/freeze_20161014_eot_ra_er
14OCT2016:11:20:34 - f_forest_subgroups_acrosstrials_jpcv.sas/f_forest_sub_renal_jp6_hba1cpct.png

2.7.3.6.5.82 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c（%） – サブグループ解析 – 群差（推定値）のフォレストプロット（国内試験及び CVOT）



FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Mono: Monotherapy, Sita: Sitagliptin, OAD: Oral anti-diabetic drug.
Marker size: Small: <20 subjects, Medium: 20 -< 50 subjects, Large: >= 50 subjects.
The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73m^2). MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate.
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 HbA1c 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.

2.7.3.6.5.83 ベースラインの腎機能ごとの 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）



CVOT: Cardiovascular outcomes trial, FAS: Full analysis set, Comp: Comparator, Sita: Sitagliptin, Mono: Monotherapy, JP: Japan, OAD: Oral anti-diabetic drug, Marker size: Small: < 20 subjects, Medium: 20 - < 50 subjects, Large: >= 50 subjects, The renal function categories are based on the MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2), MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, Placebo groups are presented with light grey for 0.5 mg and dark grey for 1.0 mg. FAS numbers for placebo are presented as 0.5 mg /1.0 mg, On-treatment without rescue medication data (Japanese trials) and in-trial data (CVOT) 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 HbA1c as covariate, all nested within visit, and adjusted according to observed baseline distribution in each subgroup. For the 'All subjects', the pre-defined models are used.

2.7.3.6.5.84 ベースラインの腎機能ごとの HbA1c（%） – サブグループ解析 – ベースラインからの変化量（推定値）（国内試験及び CVOT）

2.7.3.6.5.85 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 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									
< 55									
N	12	11	11	16	11	11	15	13	13
Mean	8.22	6.23	-2.07	7.69	5.70	-1.94	8.27	7.23	-0.85
SD	1.20	0.66	0.93	0.71	0.38	0.80	0.99	1.05	0.90
Median	7.95	6.00	-2.10	7.40	5.70	-1.70	8.10	7.10	-0.70
Min	7.00	5.70	-4.30	6.90	5.10	-4.10	6.90	5.80	-2.90
Max	10.30	8.00	-1.00	9.40	6.40	-1.00	10.60	9.40	0.30
55 - < 70									
N	53	51	51	37	32	32	38	36	36
Mean	8.21	6.18	-2.05	7.99	6.06	-1.94	8.21	7.12	-1.08
SD	0.97	0.62	1.01	0.72	0.66	0.82	0.92	0.55	0.69
Median	7.90	6.00	-1.90	7.70	5.95	-1.80	7.90	7.00	-0.90
Min	6.70	5.20	-5.40	6.90	4.80	-3.60	7.00	6.30	-2.70
Max	11.20	8.00	0.00	9.70	7.90	0.00	10.70	8.30	0.10
70 - < 90									
N	35	33	33	37	34	34	44	40	40
Mean	8.23	6.41	-1.75	8.11	5.86	-2.26	8.17	7.56	-0.62
SD	1.07	0.58	0.94	0.96	0.53	1.19	0.87	1.05	0.84
Median	7.90	6.40	-1.60	7.80	5.80	-2.05	8.10	7.35	-0.65
Min	6.80	5.40	-4.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.50
Max	10.60	7.70	0.10	10.10	7.00	-0.20	10.30	10.30	1.40

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	8.43	6.93	-1.50	8.41	5.71	-2.81	8.20	7.48	-0.72
SD	1.00	0.31	0.70	1.15	0.74	0.92	0.77	0.76	0.98
Median	8.50	7.00	-1.50	8.10	5.40	-2.75	8.25	7.55	-1.05
Min	7.40	6.60	-2.20	7.30	4.90	-4.40	7.30	6.40	-1.70
Max	9.40	7.20	-0.80	10.80	7.10	-1.80	9.20	8.30	0.70
>= 110									
N	0	0	0	3	2	2	0	0	0
Mean				7.63	6.00	-1.75			
SD				0.21	0.14	0.07			
Median				7.70	6.00	-1.75			
Min				7.40	5.90	-1.80			
Max				7.80	6.10	-1.70			
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

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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 (%) - Observed 'in-trial' data									
< 55									
N	12	12	12	16	14	14	15	15	15
Mean	8.22	6.34	-1.88	7.69	6.06	-1.54	8.27	7.19	-1.08
SD	1.20	0.74	1.12	0.71	0.79	1.06	0.99	1.02	1.03
Median	7.95	6.05	-1.95	7.40	5.80	-1.65	8.10	7.10	-0.70
Min	7.00	5.70	-4.30	6.90	5.10	-4.10	6.90	5.80	-2.90
Max	10.30	8.00	0.30	9.40	7.50	0.10	10.60	9.40	0.30
55 - < 70									
N	53	53	53	37	37	37	38	37	37
Mean	8.21	6.21	-2.00	7.99	6.28	-1.71	8.21	7.12	-1.11
SD	0.97	0.64	1.03	0.72	0.85	0.97	0.92	0.55	0.69
Median	7.90	6.10	-1.90	7.70	6.20	-1.60	7.90	7.00	-0.90
Min	6.70	5.20	-5.40	6.90	4.80	-3.60	7.00	6.30	-2.70
Max	11.20	8.00	0.00	9.70	8.70	0.10	10.70	8.30	0.10
70 - < 90									
N	35	35	35	37	37	37	44	43	43
Mean	8.23	6.42	-1.81	8.11	5.99	-2.12	8.17	7.56	-0.63
SD	1.07	0.58	0.98	0.96	0.74	1.29	0.87	1.02	0.82
Median	7.90	6.40	-1.70	7.80	5.90	-1.90	8.10	7.30	-0.70
Min	6.80	5.40	-4.40	6.80	4.60	-5.10	6.90	5.60	-2.50
Max	10.60	7.70	0.10	10.10	8.30	1.10	10.30	10.30	1.40

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	8.43	6.93	-1.50	8.41	5.71	-2.81	8.20	7.48	-0.72
SD	1.00	0.31	0.70	1.15	0.74	0.92	0.77	0.76	0.98
Median	8.50	7.00	-1.50	8.10	5.40	-2.75	8.25	7.55	-1.05
Min	7.40	6.60	-2.20	7.30	4.90	-4.40	7.30	6.40	-1.70
Max	9.40	7.20	-0.80	10.80	7.10	-1.80	9.20	8.30	0.70
>= 110									
N	0	0	0	3	3	3	0	0	0
Mean				7.63	6.43	-1.20			
SD				0.21	0.76	0.95			
Median				7.70	6.10	-1.70			
Min				7.40	5.90	-1.80			
Max				7.80	7.30	-0.10			
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

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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									
< 55									
N	12	11	11	16	11	11	15	13	13
Mean	66.31	44.56	-22.65	60.52	38.80	-21.16	66.85	55.53	-9.33
SD	13.12	7.19	10.13	7.81	4.12	8.79	10.78	11.47	9.80
Median	63.39	42.08	-22.95	57.38	38.80	-18.58	65.03	54.10	-7.65
Min	53.01	38.80	-47.00	51.92	32.24	-44.81	51.92	39.89	-31.70
Max	89.08	63.94	-10.93	79.24	46.45	-10.93	92.36	79.24	3.28
55 - < 70									
N	53	51	51	37	32	32	38	36	36
Mean	66.25	44.01	-22.40	63.82	42.76	-21.25	66.27	54.32	-11.84
SD	10.57	6.72	11.02	7.83	7.25	8.97	10.04	6.06	7.49
Median	62.85	42.08	-20.77	60.66	41.53	-19.67	62.85	53.01	-9.84
Min	49.73	33.34	-59.02	51.92	28.96	-39.35	53.01	45.36	-29.51
Max	98.92	63.94	0.00	82.52	62.85	0.00	93.45	67.22	1.09
70 - < 90									
N	35	33	33	37	34	34	44	40	40
Mean	66.47	46.52	-19.08	65.18	40.60	-24.72	65.75	59.16	-6.72
SD	11.75	6.32	10.25	10.45	5.85	13.03	9.55	11.50	9.18
Median	62.85	46.45	-17.49	61.75	39.89	-22.41	65.03	56.84	-7.10
Min	50.82	35.52	-48.09	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-27.33
Max	92.36	60.66	1.09	86.89	53.01	-2.19	89.08	89.08	15.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	68.68	52.28	-16.40	68.43	38.94	-30.74	66.13	58.29	-7.83
SD	10.95	3.34	7.65	12.53	8.04	10.08	8.38	8.28	10.76
Median	69.41	53.01	-16.40	65.03	35.52	-30.06	66.67	59.02	-11.48
Min	57.38	48.64	-24.05	56.29	30.06	-48.09	56.29	46.45	-18.58
Max	79.24	55.20	-8.74	94.54	54.10	-19.67	77.06	67.22	7.65
>= 110									
N	0	0	0	3	2	2	0	0	0
Mean				59.93	42.08	-19.13			
SD				2.28	1.55	0.77			
Median				60.66	42.08	-19.13			
Min				57.38	40.99	-19.67			
Max				61.75	43.17	-18.58			
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

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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) - Observed 'in-trial' data									
< 55									
N	12	12	12	16	14	14	15	15	15
Mean	66.31	45.81	-20.49	60.52	42.70	-16.86	66.85	55.05	-11.80
SD	13.12	8.11	12.22	7.81	8.61	11.53	10.78	11.19	11.27
Median	63.39	42.63	-21.31	57.38	39.89	-18.03	65.03	54.10	-7.65
Min	53.01	38.80	-47.00	51.92	32.24	-44.81	51.92	39.89	-31.70
Max	89.08	63.94	3.28	79.24	58.48	1.09	92.36	79.24	3.28
55 - < 70									
N	53	53	53	37	37	37	38	37	37
Mean	66.25	44.37	-21.88	63.82	45.09	-18.73	66.27	54.31	-12.11
SD	10.57	6.94	11.25	7.83	9.28	10.61	10.04	5.97	7.57
Median	62.85	43.17	-20.77	60.66	44.27	-17.49	62.85	53.01	-9.84
Min	49.73	33.34	-59.02	51.92	28.96	-39.35	53.01	45.36	-29.51
Max	98.92	63.94	0.00	82.52	71.59	1.09	93.45	67.22	1.09
70 - < 90									
N	35	35	35	37	37	37	44	43	43
Mean	66.47	46.64	-19.83	65.18	41.99	-23.19	65.75	59.14	-6.89
SD	11.75	6.29	10.72	10.45	8.10	14.08	9.55	11.19	8.94
Median	62.85	46.45	-18.58	61.75	40.99	-20.77	65.03	56.29	-7.65
Min	50.82	35.52	-48.09	50.82	26.78	-55.74	51.92	37.71	-27.33
Max	92.36	60.66	1.09	86.89	67.22	12.02	89.08	89.08	15.30

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	3	3	3	9	8	8	6	6	6
Mean	68.68	52.28	-16.40	68.43	38.94	-30.74	66.13	58.29	-7.83
SD	10.95	3.34	7.65	12.53	8.04	10.08	8.38	8.28	10.76
Median	69.41	53.01	-16.40	65.03	35.52	-30.06	66.67	59.02	-11.48
Min	57.38	48.64	-24.05	56.29	30.06	-48.09	56.29	46.45	-18.58
Max	79.24	55.20	-8.74	94.54	54.10	-19.67	77.06	67.22	7.65
>= 110									
N	0	0	0	3	3	3	0	0	0
Mean				59.93	46.82	-13.12			
SD				2.28	8.28	10.43			
Median				60.66	43.17	-18.58			
Min				57.38	40.99	-19.67			
Max				61.75	56.29	-1.09			
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

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

2.7.3.6.5.86 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループの記述統計量 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	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									
< 55									
N	31	30	30	27	20	20	9	8	8
Mean	7.77	6.01	-1.77	7.81	5.99	-2.00	7.81	7.55	-0.19
SD	0.59	0.51	0.61	0.86	0.53	0.77	0.90	1.23	1.43
Median	7.70	6.00	-1.70	7.70	6.10	-1.85	7.50	7.40	-0.50
Min	6.90	5.30	-3.00	6.80	4.90	-3.30	6.90	6.30	-1.60
Max	9.80	7.60	-0.60	9.90	6.90	-0.80	9.60	10.20	3.10
55 - < 70									
N	96	85	85	98	80	80	55	51	51
Mean	7.98	6.31	-1.76	7.98	5.96	-2.08	8.05	7.21	-0.81
SD	0.92	0.75	1.01	0.73	0.46	0.75	0.77	0.84	0.82
Median	7.70	6.30	-1.60	7.85	5.90	-1.95	7.90	6.90	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	5.10	-4.10	6.80	6.20	-3.00
Max	10.70	9.70	0.70	10.50	7.10	-0.60	9.70	10.10	1.70
70 - < 90									
N	89	84	84	88	80	80	37	30	30
Mean	8.16	6.44	-1.76	8.34	6.13	-2.22	8.16	7.23	-0.69
SD	0.95	0.85	0.96	1.13	0.74	1.14	1.03	0.75	1.10
Median	7.90	6.30	-1.60	8.20	5.90	-2.10	7.90	6.95	-0.70
Min	6.80	5.10	-3.90	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.50	-3.80
Max	10.40	9.60	2.00	13.10	8.50	0.10	10.80	9.40	2.00

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	18	17	17	21	19	19	18	16	16
Mean	8.32	6.67	-1.59	8.45	6.22	-2.21	8.28	7.67	-0.56
SD	0.85	0.91	1.06	1.06	0.66	1.05	1.00	1.33	1.24
Median	8.00	6.40	-1.70	8.30	6.20	-2.20	8.00	7.50	-0.55
Min	7.20	5.60	-3.80	7.00	5.20	-4.10	6.90	5.50	-3.00
Max	9.70	8.50	0.40	10.20	7.70	-0.10	10.40	9.90	1.40
>= 110									
N	5	4	4	7	5	5	1	1	1
Mean	7.70	6.43	-1.28	8.20	6.86	-1.20	8.20	8.20	0.00
SD	0.72	0.48	0.87	1.12	1.02	0.50			
Median	7.60	6.30	-1.05	8.00	7.20	-0.90	8.20	8.20	0.00
Min	7.10	6.00	-2.50	6.90	5.60	-1.80	8.20	8.20	0.00
Max	8.90	7.10	-0.50	9.90	8.20	-0.80	8.20	8.20	0.00
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

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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 (%) - Observed 'in-trial' data									
< 55									
N	31	31	31	27	26	26	9	9	9
Mean	7.77	6.05	-1.72	7.81	6.19	-1.66	7.81	7.52	-0.29
SD	0.59	0.54	0.66	0.86	0.61	0.95	0.90	1.16	1.37
Median	7.70	6.00	-1.60	7.70	6.20	-1.55	7.50	7.30	-0.80
Min	6.90	5.30	-3.00	6.80	4.90	-3.30	6.90	6.30	-1.60
Max	9.80	7.60	-0.20	9.90	7.30	0.00	9.60	10.20	3.10
55 - < 70									
N	96	92	92	98	93	93	55	53	53
Mean	7.98	6.31	-1.71	7.98	6.11	-1.91	8.05	7.25	-0.80
SD	0.92	0.76	1.01	0.73	0.62	0.86	0.77	0.85	0.82
Median	7.70	6.30	-1.60	7.85	6.00	-1.80	7.90	7.00	-0.80
Min	6.70	5.10	-4.60	6.70	5.10	-4.10	6.80	6.20	-3.00
Max	10.70	9.70	0.70	10.50	8.20	0.40	9.70	10.10	1.70
70 - < 90									
N	89	88	88	88	86	86	37	35	35
Mean	8.16	6.46	-1.71	8.34	6.17	-2.17	8.16	7.39	-0.74
SD	0.95	0.84	0.97	1.13	0.74	1.13	1.03	1.14	1.37
Median	7.90	6.30	-1.60	8.20	5.90	-2.05	7.90	7.00	-0.70
Min	6.80	5.10	-3.90	6.70	4.90	-7.50	6.80	6.50	-4.00
Max	10.40	9.60	2.00	13.10	8.50	0.10	10.80	12.50	2.70

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	18	18	18	21	20	20	18	18	18
Mean	8.32	6.73	-1.58	8.45	6.22	-2.26	8.28	7.71	-0.58
SD	0.85	0.92	1.03	1.06	0.64	1.05	1.00	1.26	1.26
Median	8.00	6.45	-1.55	8.30	6.20	-2.40	8.00	7.60	-0.55
Min	7.20	5.60	-3.80	7.00	5.20	-4.10	6.90	5.50	-3.00
Max	9.70	8.50	0.40	10.20	7.70	-0.10	10.40	9.90	1.40
>= 110									
N	5	4	4	7	6	6	1	1	1
Mean	7.70	6.43	-1.28	8.20	7.03	-0.88	8.20	8.20	0.00
SD	0.72	0.48	0.87	1.12	1.01	0.90			
Median	7.60	6.30	-1.05	8.00	7.20	-0.85	8.20	8.20	0.00
Min	7.10	6.00	-2.50	6.90	5.60	-1.80	8.20	8.20	0.00
Max	8.90	7.10	-0.50	9.90	8.20	0.70	8.20	8.20	0.00
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

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline – subgroup 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									
< 55									
N	31	30	30	27	20	20	9	8	8
Mean	61.44	42.23	-19.38	61.88	41.97	-21.86	61.88	59.02	-2.05
SD	6.43	5.60	6.63	9.39	5.76	8.37	9.89	13.49	15.58
Median	60.66	42.08	-18.58	60.66	43.17	-20.22	58.48	57.38	-5.47
Min	51.92	34.43	-32.79	50.82	30.06	-36.07	51.92	45.36	-17.49
Max	83.61	59.57	-6.56	84.71	51.92	-8.74	81.43	87.99	33.88
55 - < 70									
N	96	85	85	98	80	80	55	51	51
Mean	63.76	45.45	-19.25	63.76	41.59	-22.78	64.50	55.26	-8.89
SD	10.02	8.22	10.99	7.99	5.06	8.21	8.42	9.18	8.95
Median	60.66	45.36	-17.49	62.30	40.99	-21.31	62.85	51.92	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	32.24	-44.81	50.82	44.27	-32.79
Max	93.45	82.52	7.65	91.27	54.10	-6.56	82.52	86.89	18.58
70 - < 90									
N	89	84	84	88	80	80	37	30	30
Mean	65.72	46.93	-19.21	67.70	43.53	-24.26	65.68	55.49	-7.54
SD	10.39	9.24	10.49	12.35	8.05	12.42	11.21	8.24	12.03
Median	62.85	45.36	-17.49	66.13	40.99	-22.95	62.85	52.46	-7.65
Min	50.82	32.24	-42.63	49.73	30.06	-81.98	50.82	47.55	-41.53
Max	90.17	81.43	21.86	119.68	69.41	1.09	94.54	79.24	21.86

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	18	17	17	21	19	19	18	16	16
Mean	67.40	49.41	-17.42	68.83	44.50	-24.10	67.04	60.32	-6.15
SD	9.26	9.97	11.59	11.63	7.23	11.44	10.96	14.58	13.51
Median	63.94	46.45	-18.58	67.22	44.27	-24.05	63.94	58.48	-6.01
Min	55.20	37.71	-41.53	53.01	33.34	-44.81	51.92	36.62	-32.79
Max	82.52	69.41	4.37	87.99	60.66	-1.09	90.17	84.71	15.30
>= 110									
N	5	4	4	7	5	5	1	1	1
Mean	60.66	46.73	-13.94	66.13	51.48	-13.12	66.13	66.13	0.00
SD	7.84	5.23	9.46	12.27	11.19	5.52			
Median	59.57	45.36	-11.48	63.94	55.20	-9.84	66.13	66.13	0.00
Min	54.10	42.08	-27.33	51.92	37.71	-19.67	66.13	66.13	0.00
Max	73.78	54.10	-5.46	84.71	66.13	-8.74	66.13	66.13	0.00
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

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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) - Observed 'in-trial' data									
< 55									
N	31	31	31	27	26	26	9	9	9
Mean	61.44	42.61	-18.83	61.88	44.14	-18.16	61.88	58.72	-3.16
SD	6.43	5.91	7.21	9.39	6.66	10.37	9.89	12.65	14.95
Median	60.66	42.08	-17.49	60.66	44.27	-16.94	58.48	56.29	-8.74
Min	51.92	34.43	-32.79	50.82	30.06	-36.07	51.92	45.36	-17.49
Max	83.61	59.57	-2.19	84.71	56.29	0.00	81.43	87.99	33.88
55 - < 70									
N	96	92	92	98	93	93	55	53	53
Mean	63.76	45.47	-18.65	63.76	43.24	-20.83	64.50	55.75	-8.74
SD	10.02	8.31	11.07	7.99	6.78	9.40	8.42	9.34	8.92
Median	60.66	45.36	-17.49	62.30	42.08	-19.67	62.85	53.01	-8.74
Min	49.73	32.24	-50.28	49.73	32.24	-44.81	50.82	44.27	-32.79
Max	93.45	82.52	7.65	91.27	66.13	4.37	82.52	86.89	18.58
70 - < 90									
N	89	88	88	88	86	86	37	35	35
Mean	65.72	47.10	-18.67	67.70	43.91	-23.75	65.68	57.26	-8.12
SD	10.39	9.18	10.60	12.35	8.09	12.32	11.21	12.49	14.95
Median	62.85	45.36	-17.49	66.13	40.99	-22.41	62.85	53.01	-7.65
Min	50.82	32.24	-42.63	49.73	30.06	-81.98	50.82	47.55	-43.72
Max	90.17	81.43	21.86	119.68	69.41	1.09	94.54	113.13	29.51

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

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup 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
90 - < 110									
N	18	18	18	21	20	20	18	18	18
Mean	67.40	50.10	-17.31	68.83	44.43	-24.70	67.04	60.72	-6.32
SD	9.26	10.10	11.25	11.63	7.04	11.45	10.96	13.75	13.74
Median	63.94	47.00	-16.94	67.22	44.27	-26.23	63.94	59.57	-6.01
Min	55.20	37.71	-41.53	53.01	33.34	-44.81	51.92	36.62	-32.79
Max	82.52	69.41	4.37	87.99	60.66	-1.09	90.17	84.71	15.30
>= 110									
N	5	4	4	7	6	6	1	1	1
Mean	60.66	46.73	-13.94	66.13	53.37	-9.65	66.13	66.13	0.00
SD	7.84	5.23	9.46	12.27	11.03	9.81			
Median	59.57	45.36	-11.48	63.94	55.20	-9.29	66.13	66.13	0.00
Min	54.10	42.08	-27.33	51.92	37.71	-19.67	66.13	66.13	0.00
Max	73.78	54.10	-5.46	84.71	66.13	7.65	66.13	66.13	0.00
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

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

2.7.3.6.5.87 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4092 試験（シタグリプチン対照、単独療法）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 55	12	11	6.12	0.20		
55 - < 70	53	51	6.17	0.09		
70 - < 90	35	33	6.45	0.12		
>= 90	3	3	6.87	0.39		
Sema 1.0 mg						
< 55	16	11	6.01	0.19		
55 - < 70	37	32	6.09	0.12		
70 - < 90	37	34	5.88	0.11		
>= 90	12	10	5.78	0.21		
Sitagliptin						
< 55	15	13	7.34	0.18		
55 - < 70	38	36	7.16	0.11		
70 - < 90	44	40	7.63	0.11		
>= 90	6	6	7.50	0.28		
Change from baseline at week 30						
Sema 0.5 mg						
< 55	12	11	-1.92	0.20		
55 - < 70	53	51	-1.98	0.09		
70 - < 90	35	33	-1.72	0.12		
>= 90	3	3	-1.37	0.39		
Sema 1.0 mg						
< 55	16	11	-2.02	0.19		
55 - < 70	37	32	-2.06	0.12		
70 - < 90	37	34	-2.29	0.11		
>= 90	12	10	-2.47	0.21		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error, CI: Confidence interval,
On-treatment without rescue medication' data, The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated
measurements with treatment and body weight at baseline as fixed factors, interaction between treatment and
body weight at baseline, and baseline value as covariate, all nested within visit. Mean estimates are
adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup.

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 4092 vs Sita (Mono), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Sitagliptin						
< 55	15	13	-0.70	0.18		
55 - < 70	38	36	-0.98	0.11		
70 - < 90	44	40	-0.54	0.11		
>= 90	6	6	-0.75	0.28		
Treatment difference at week 30						
Sema 0.5 mg - Sitagliptin						
< 55			-1.22	0.27	[-1.75; -0.69]	
55 - < 70			-1.00	0.15	[-1.28; -0.71]	
70 - < 90			-1.18	0.16	[-1.49; -0.87]	
>= 90			-0.63	0.48	[-1.58; 0.33]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5915
Sema 1.0 mg - Sitagliptin						
< 55			-1.33	0.26	[-1.84; -0.81]	
55 - < 70			-1.07	0.16	[-1.39; -0.75]	
70 - < 90			-1.75	0.16	[-2.06; -1.44]	
>= 90			-1.72	0.35	[-2.41; -1.04]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0206

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error, CI: Confidence interval,
On-treatment without rescue medication' data, The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment and body weight at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight at baseline, and baseline value as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup.

2.7.3.6.5.88 ベースラインの体重（kg）ごとの HbA1c – サブグループ解析 – 4091 試験（経口糖尿病薬対照、経口糖尿病薬との併用）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 55	31	30	6.04	0.13		
55 - < 70	96	85	6.27	0.08		
70 - < 90	89	84	6.44	0.08		
>= 90	23	21	6.71	0.15		
Sema 1.0 mg						
< 55	27	20	5.97	0.15		
55 - < 70	98	80	5.95	0.08		
70 - < 90	88	80	6.12	0.08		
>= 90	28	24	6.36	0.14		
Additional OAD						
< 55	9	8	7.67	0.25		
55 - < 70	55	51	7.25	0.10		
70 - < 90	37	30	7.45	0.13		
>= 90	19	17	7.74	0.17		
Change from baseline at week 56						
Sema 0.5 mg						
< 55	31	30	-1.76	0.13		
55 - < 70	96	85	-1.73	0.08		
70 - < 90	89	84	-1.79	0.08		
>= 90	23	21	-1.58	0.15		
Sema 1.0 mg						
< 55	27	20	-1.83	0.15		
55 - < 70	98	80	-2.05	0.08		
70 - < 90	88	80	-2.12	0.08		
>= 90	28	24	-1.93	0.14		

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error, CI: Confidence interval,
On-treatment without rescue medication' data, The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment and body weight at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight at baseline, and baseline value as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup.

HbA1c by body weight (kg) at baseline - subgroup analysis - 4091 vs OAD (OAD), JP

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Additional OAD						
< 55	9	8	-0.12	0.25		
55 - < 70	55	51	-0.75	0.10		
70 - < 90	37	30	-0.78	0.13		
>= 90	19	17	-0.55	0.17		
Treatment difference at week 56						
Sema 0.5 mg - Additional OAD						
< 55			-1.64	0.28	[-2.19; -1.08]	
55 - < 70			-0.98	0.13	[-1.23; -0.73]	
70 - < 90			-1.01	0.15	[-1.30; -0.72]	
>= 90			-1.03	0.23	[-1.48; -0.58]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1969
Sema 1.0 mg - Additional OAD						
< 55			-1.70	0.29	[-2.28; -1.13]	
55 - < 70			-1.30	0.13	[-1.55; -1.05]	
70 - < 90			-1.34	0.15	[-1.63; -1.04]	
>= 90			-1.39	0.23	[-1.83; -0.94]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6492

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error, CI: Confidence interval,
On-treatment without rescue medication' data, The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment and body weight at baseline as fixed factors, interaction between treatment and body weight at baseline, and baseline value as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to the observed baseline distribution in each subgroup.

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4 臨床的安全性

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 12
表目次 13
略語一覧 22
2.7.4.1 医薬品への曝露 24
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 24
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 24
2.7.4.1.1.1.1 背景 24
2.7.4.1.1.1.2 非臨床の安全性 26
2.7.4.1.1.2 臨床開発プログラム 27
2.7.4.1.1.3 安全性評価データの構成 29
2.7.4.1.1.4 安全性情報の評価及び提示 30
2.7.4.1.1.5 データの分類及び併合 33
2.7.4.1.1.5.1 第 3a 相試験 33
2.7.4.1.1.5.2 第 1 相試験及び第 2 相試験 34
2.7.4.1.1.6 本臨床概要の構成 34
2.7.4.1.1.7 サブグループ 35
2.7.4.1.1.8 統計手法 35
2.7.4.1.1.8.1 一般原則 35
2.7.4.1.1.8.2 統計手法 37
2.7.4.1.1.9 安全性データに関連する試験の詳細 38
2.7.4.1.1.10 文献検索 38
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 39
2.7.4.1.2.1 評価方法 39
2.7.4.1.2.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 39
2.7.4.1.2.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 45
2.7.4.1.2.3.1 CVOT（3744 試験） 45
2.7.4.1.2.3.2 第 3a 相試験併合データ 47
2.7.4.1.2.4 第 1 相試験及び第 2 相試験 48
2.7.4.1.2.5 結論 49
2.7.4.1.3 被験者の内訳 49
2.7.4.1.3.1 評価方法 49

2.7.4.1.3.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 49
2.7.4.1.3.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 49
2.7.4.1.3.3.1 CVOT（3744 試験） 49
2.7.4.1.3.3.2 第 3a 相試験併合データ 50
2.7.4.1.3.4 第 1 相試験及び第 2 相試験 51
2.7.4.1.3.5 結論 52
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 52
2.7.4.1.4.1 評価方法 52
2.7.4.1.4.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 53
2.7.4.1.4.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 53
2.7.4.1.4.4 第 1 相試験及び第 2 相試験 53
2.7.4.1.4.5 結論 53
2.7.4.2 有害事象 55
2.7.4.2.1 有害事象の評価方法 55
2.7.4.2.1.1 有害事象の定義 55
2.7.4.2.1.2 有害事象の記録 56
2.7.4.2.1.3 有害事象のコーディング 58
2.7.4.2.1.4 有害事象の分類 58
2.7.4.2.1.4.1 有害事象の重症度 58
2.7.4.2.1.4.2 有害事象と治験薬との因果関係 58
2.7.4.2.1.4.3 有害事象の転帰 58
2.7.4.2.1.4.4 有害事象による治験薬の投与への対応 59
2.7.4.2.1.5 規制当局への有害事象の報告 60
2.7.4.2.1.6 叙述 60
2.7.4.2.1.7 特に注目すべき安全性領域 61
2.7.4.2.1.7.1 特に注目すべき医学的事象（MESI） 61
2.7.4.2.1.7.2 特に注目すべき安全性領域のイベント判定 62
2.7.4.2.2 有害事象の解析 64
2.7.4.2.2.1 背景及び評価方法 64
2.7.4.2.2.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 64
2.7.4.2.2.2.1 有害事象の概要 64
2.7.4.2.2.2.2 比較的よく見られる有害事象 68
2.7.4.2.2.2.3 死亡 71
2.7.4.2.2.2.4 その他の重篤な有害事象 72

2.7.4.2.2.5　その他の重要な有害事象－治療の介入に至った有害事象 76
2.7.4.2.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 77
2.7.4.2.3.1　有害事象の概要 77
2.7.4.2.3.2　比較的よく見られる有害事象 77
2.7.4.2.3.3　死亡 78
2.7.4.2.3.4　その他の重篤な有害事象 80
2.7.4.2.3.5　その他の重要な有害事象－治療の介入に至った有害事象 81
2.7.4.2.4　第 1 相及び第 2 相試験 83
2.7.4.2.4.1　比較的よく見られる有害事象 83
2.7.4.2.4.2　死亡 83
2.7.4.2.4.3　その他の重篤な有害事象 83
2.7.4.2.4.4　その他の重要な有害事象 84
2.7.4.2.5　完了した試験における DBL 後の更新情報（死亡を含む） 84
2.7.4.2.6　進行中のセマグルチド皮下投与試験における盲検下の重篤な有害事象 84
2.7.4.2.7　要約及び結論 85
2.7.4.3　器官別又は症候群別有害事象の解析 85
2.7.4.4　胃腸障害 86
2.7.4.4.1　背景及び評価方法 86
2.7.4.4.2　胃腸障害の有害事象 - MedDRA 検索 86
2.7.4.4.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 86
2.7.4.4.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 96
2.7.4.4.3　悪心に関する質問票 - 3623 試験 96
2.7.4.4.4　要約及び結論 96
2.7.4.5　心血管系事象 97
2.7.4.5.1　背景及び評価方法 97
2.7.4.5.2　イベント判定委員会により確定された心血管イベント 98
2.7.4.5.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 98
2.7.4.5.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 101
2.7.4.5.3　心血管イベントの複合エンドポイント 103
2.7.4.5.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 103
2.7.4.5.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 104
2.7.4.5.4　心血管系事象 - MedDRA 検索 109
2.7.4.5.4.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 109
2.7.4.5.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 110

2.7.4.2.5.5 脈拍数.....110
2.7.4.2.5.5.1 評価方法.....110
2.7.4.2.5.5.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....111
2.7.4.2.5.5.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....114
2.7.4.2.5.5.4 第 1 相 QTc 試験（3652 試験）.....114
2.7.4.2.5.6 不整脈及び心電図.....114
2.7.4.2.5.6.1 評価方法.....114
2.7.4.2.5.6.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....114
2.7.4.2.5.6.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....117
2.7.4.2.5.6.4 第 1 相 QTc 試験（3652 試験）.....117
2.7.4.2.5.7 血圧.....117
2.7.4.2.5.7.1 評価方法.....117
2.7.4.2.5.7.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....117
2.7.4.2.5.7.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....120
2.7.4.2.5.8 要約及び結論.....120
2.7.4.2.6 細小血管系事象.....121
2.7.4.2.6.1 糖尿病網膜症.....121
2.7.4.2.6.1.1 背景.....121
2.7.4.2.6.1.2 評価方法.....122
2.7.4.2.6.1.3 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....123
2.7.4.2.6.1.4 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....126
2.7.4.2.6.1.5 要約と結論.....129
2.7.4.2.6.2 腎症の発症及び悪化.....130
2.7.4.2.6.2.1 背景.....130
2.7.4.2.6.2.2 評価方法.....130
2.7.4.2.6.2.3 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....131
2.7.4.2.6.2.4 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....131
2.7.4.2.6.2.5 要約及び結論.....133
2.7.4.2.7 腎障害.....134
2.7.4.2.7.1 背景.....134
2.7.4.2.7.2 評価方法.....135
2.7.4.2.7.3 急性腎不全に関連する有害事象 - MedDRA 検索（狭域）.....135
2.7.4.2.7.3.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....135
2.7.4.2.7.3.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....136

2.7.4.2.7.4 腎機能検査.....137
2.7.4.2.7.4.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....137
2.7.4.2.7.4.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....141
2.7.4.2.7.5 要約及び結論.....141
2.7.4.2.8 膵炎.....142
2.7.4.2.8.1 背景.....142
2.7.4.2.8.2 評価方法.....142
2.7.4.2.8.3 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....144
2.7.4.2.8.3.1 イベント判定委員会により確定された膵炎.....144
2.7.4.2.8.3.2 膵炎 - MedDRA 検索.....144
2.7.4.2.8.3.3 リパーゼ - 臨床検査の評価.....145
2.7.4.2.8.3.4 アミラーゼ - 臨床検査の評価.....147
2.7.4.2.8.3.5 リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象 - MedDRA 検索.....149
2.7.4.2.8.4 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....152
2.7.4.2.8.5 要約及び結論.....153
2.7.4.2.9 胆嚢に関連する事象.....154
2.7.4.2.9.1 背景.....154
2.7.4.2.9.2 評価方法.....154
2.7.4.2.9.3 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....154
2.7.4.2.9.4 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....157
2.7.4.2.9.5 要約及び結論.....158
2.7.4.2.10 肝障害.....158
2.7.4.2.10.1 背景.....158
2.7.4.2.10.2 評価方法.....159
2.7.4.2.10.3 肝機能検査.....159
2.7.4.2.10.3.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....159
2.7.4.2.10.3.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....160
2.7.4.2.10.4 肝障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索.....162
2.7.4.2.10.4.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....162
2.7.4.2.10.4.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....163
2.7.4.2.10.5 要約及び結論.....164
2.7.4.2.11 新生物.....165
2.7.4.2.11.1 背景.....165
2.7.4.2.11.2 評価方法.....165

2.7.4.2.11.3　すべての新生物.....166
2.7.4.2.11.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....166
2.7.4.2.11.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....171
2.7.4.2.11.4　種類別の新生物.....172
2.7.4.2.11.4.1　甲状腺新生物.....173
2.7.4.2.11.4.2　膵新生物.....174
2.7.4.2.11.4.3　女性の乳癌.....175
2.7.4.2.11.4.4　結腸直腸新生物.....176
2.7.4.2.11.4.5　皮膚新生物.....177
2.7.4.2.11.5　要約及び結論.....178
2.7.4.2.12　甲状腺障害.....179
2.7.4.2.12.1　背景.....179
2.7.4.2.12.2　評価方法.....179
2.7.4.2.12.3　甲状腺障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索.....179
2.7.4.2.12.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....179
2.7.4.2.12.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....180
2.7.4.2.12.4　要約及び結論.....180
2.7.4.2.13　低血糖.....181
2.7.4.2.13.1　背景.....181
2.7.4.2.13.2　評価方法.....181
2.7.4.2.13.3　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....182
2.7.4.2.13.3.1　重大な又は血糖値確定症候性低血糖.....182
2.7.4.2.13.3.2　ADA の分類による低血糖.....185
2.7.4.2.13.4　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....186
2.7.4.2.13.5　第 1 相及び第 2 相試験.....189
2.7.4.2.13.6　要約及び結論.....189
2.7.4.2.14　免疫原性及び注射部位反応.....190
2.7.4.2.14.1　背景.....190
2.7.4.2.14.2　評価方法.....190
2.7.4.2.14.3　抗セマグルチド抗体.....190
2.7.4.2.14.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....190
2.7.4.2.14.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....191
2.7.4.2.14.4　アレルギー反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索.....192
2.7.4.2.14.4.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....192

2.7.4.2.14.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 194
2.7.4.2.14.5　免疫複合体病に関連する有害事象 - MedDRA 検索 194
2.7.4.2.14.5.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 194
2.7.4.2.14.5.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 195
2.7.4.2.14.6　注射部位反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索 195
2.7.4.2.14.6.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 195
2.7.4.2.14.6.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 196
2.7.4.2.14.7　要約及び結論 196
2.7.4.2.15　投薬過誤 197
2.7.4.2.15.1　背景 197
2.7.4.2.15.2　評価方法 197
2.7.4.2.15.3　治験薬の投薬過誤－MedDRA 検索 197
2.7.4.2.15.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 197
2.7.4.2.15.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 198
2.7.4.2.15.4　要約及び結論 199
2.7.4.2.16　治験薬による病原体感染の疑い 199
2.7.4.2.16.1　背景 199
2.7.4.2.16.2　評価方法 200
2.7.4.2.16.3　病原体感染が疑われる有害事象 - MedDRA 検索 200
2.7.4.2.17　稀な有害事象 200
2.7.4.2.17.1　背景 200
2.7.4.2.17.2　評価方法 200
2.7.4.2.17.3　稀な有害事象 - MedDRA 検索 200
2.7.4.2.17.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 200
2.7.4.2.17.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 201
2.7.4.2.17.4　要約及び結論 202
2.7.4.2.18　用量と安全性プロファイルとの関係 202
2.7.4.2.19　投与期間が 1 年を超える安全性データ 203
2.7.4.2.20　個別有害事象の文章による説明 203
2.7.4.3　臨床検査値の評価 204
2.7.4.3.1　評価方法 204
2.7.4.3.2　血液学的検査及び特に注目すべき安全性領域に含まれない血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ含む） 205
2.7.4.3.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 205

2.7.4.3.2.1.1 血液学的検査 205
2.7.4.3.2.1.2 特に注目すべき安全性領域に含まれない血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ含む） 205
2.7.4.3.2.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 206
2.7.4.3.3 尿検査 206
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 207
2.7.4.4.1 バイタルサイン 207
2.7.4.4.2 心電図 207
2.7.4.4.3 身体所見 207
2.7.4.4.3.1 評価方法 207
2.7.4.4.3.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 207
2.7.4.4.3.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 207
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 208
2.7.4.5.1 日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討 208
2.7.4.5.1.1 背景及び評価方法 208
2.7.4.5.1.2 日本人集団と全集団における結果の一貫性；被験者の内訳及び曝露 208
2.7.4.5.1.3 日本人集団と全集団における結果の一貫性；有害事象 208
2.7.4.5.1.4 要約及び結論 214
2.7.4.5.2 日本人被験者における併用療法でのセマグルチドの長期安全性の評価 214
2.7.4.5.2.1 背景及び評価方法 214
2.7.4.5.2.2 被験者の内訳、曝露及び被験者背景 214
2.7.4.5.2.3 日本人被験者における併用療法でのセマグルチドの安全性 214
2.7.4.5.2.3.1 有害事象 214
2.7.4.5.2.3.2 胃腸障害の有害事象 217
2.7.4.5.2.3.3 低血糖 217
2.7.4.5.2.3.4 結論 218
2.7.4.5.3 内因性民族的要因 218
2.7.4.5.3.1 背景及び評価方法 218
2.7.4.5.3.2 内因性民族的要因別の有害事象－第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 219
2.7.4.5.3.2.1 性別 219
2.7.4.5.3.2.2 ベースラインの年齢 223
2.7.4.5.3.2.3 ベースラインの体重 226
2.7.4.5.3.2.4 ベースラインの BMI 232

2.7.4.5.3.2.5 ベースラインの心血管系疾患の既往歴 238
2.7.4.5.3.2.6 ベースラインの高血圧 242
2.7.4.5.3.2.7 ベースラインの腎機能 245
2.7.4.5.3.2.8 ベースラインの肝機能 249
2.7.4.5.3.3 内因性民族的要因別の有害事象−CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 253
2.7.4.5.3.4 結論 253
2.7.4.5.4 外因性民族的要因 254
2.7.4.5.4.1 評価方法 254
2.7.4.5.4.2 外因性民族的要因（喫煙習慣）別の有害事象−第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 254
2.7.4.5.4.3 外因性民族的要因（喫煙習慣）別の有害事象−CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 258
2.7.4.5.4.4 結論 258
2.7.4.5.5 薬物相互作用 258
2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用 259
2.7.4.5.6.1 背景 259
2.7.4.5.6.2 評価方法 259
2.7.4.5.6.3 妊娠 260
2.7.4.5.6.3.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 260
2.7.4.5.6.3.2 すべての完了した試験及び進行中の試験 260
2.7.4.5.6.4 授受胎能に関連する有害事象－MedDRA 検索 261
2.7.4.5.6.4.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 261
2.7.4.5.6.4.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 261
2.7.4.5.6.5 授乳に関連する有害事象－MedDRA 検索 262
2.7.4.5.6.6 要約及び結論 262
2.7.4.5.7 過量投与 262
2.7.4.5.7.1 背景及び評価方法 262
2.7.4.5.7.2 過量投与の有害事象－MedDRA 検索 262
2.7.4.5.7.2.1 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験 262
2.7.4.5.7.2.2 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ 263
2.7.4.5.7.3 結論 265
2.7.4.5.8 薬物乱用 265
2.7.4.5.8.1 背景及び評価方法 265
2.7.4.5.8.2 薬物乱用に関連する有害事象－MedDRA 検索 265

2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象.....266
2.7.4.5.9.1　背景及び評価方法.....266
2.7.4.5.9.1.1　投与終了前後の有害事象－第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....266
2.7.4.5.9.2　結論.....266
2.7.4.5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....266
2.7.4.5.10.1　背景及び評価方法.....266
2.7.4.5.10.2　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象－MedDRA 検索.....267
2.7.4.5.10.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験.....267
2.7.4.5.10.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ.....269
2.7.4.5.10.3　結論.....269
2.7.4.5.11　苦情.....269
2.7.4.5.11.1　背景及び評価方法.....269
2.7.4.5.11.2　苦情に関連する有害事象.....269
2.7.4.6　市販後データ.....270
参考文献.....271

図目次

ページ

図 2.7.4.1-1　臨床試験の概観 28
図 2.7.4.1-2　第 3a 相試験の併用療法及び対照薬 29
図 2.7.4.2-1　胃腸障害の有害事象（MedDRA 検索）を発現した被験者の割合及び被験者あたりの平均発現件数の経時推移）‐on-treatment 期間‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 92
図 2.7.4.2-2　投与の中止に至った胃腸障害の有害事象（MedDRA 検索）を発現した被験者の割合及び被験者あたりの平均発現件数の経時推移‐on-treatment 期間‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 95
図 2.7.4.2-3　イベント判定委員会により確定された最初の MACE の発現までの時間‐セマグルチド及びプラセボの比較‐in-trial 期間‐FAS（CVOT） 106
図 2.7.4.2-4　イベント判定委員会により確定された最初の MACE の発現までの時間‐用量別－セマグルチド及びプラセボの比較－in-trial 期間‐FAS（CVOT） 107
図 2.7.4.2-5　広義の心血管イベントの複合エンドポイント及びそれを構成する各疾患を発現するまでの時間の解析‐セマグルチドとプラセボの比較－in-trial 期間‐FAS（CVOT） 108
図 2.7.4.2-6　脈拍数（拍／分）の平均（推定値）の経時推移‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 112
図 2.7.4.2-7　収縮期血圧（mmHg）の平均（推定値）の経時推移‐FAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 118
図 2.7.4.2-8　拡張期血圧（mmHg）の平均（推定値）の経時推移‐FAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 119
図 2.7.4.2-9　最初の腎症の発症又は悪化（イベント判定委員会により確定）までの時間－セマグルチド群及びプラセボ群－in-trial 期間－FAS（CVOT） 133
図 2.7.4.2-10　MDRD 式による GFR（mL/min/1.73 m^2）の幾何平均の経時推移‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 138
図 2.7.4.2-11　リパーゼ（U/L）の幾何平均（推定値）の経時推移‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 146
図 2.7.4.2-12　アミラーゼ（U/L）の幾何平均（推定値）の経時推移‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 148
図 2.7.4.2-13　ADA による低血糖の分類 182

表目次

ページ

表 2.7.4.1-1 安全性評価の概観 31
表 2.7.4.1-2 第 3a 相試験の分類び併合 34
表 2.7.4.1-3 曝露状況－on-treatment 期間－SAS（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 40
表 2.7.4.1-4 期間別の曝露状況－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 41
表 2.7.4.1-5 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 43
表 2.7.4.1-6 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 43
表 2.7.4.1-7 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 44
表 2.7.4.1-8 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 44
表 2.7.4.1-9 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 45
表 2.7.4.1-10 曝露状況－on-treatment 期間－SAS（CVOT） 46
表 2.7.4.1-11 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS（CVOT） 46
表 2.7.4.1-12 曝露状況－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ） 47
表 2.7.4.1-13 サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ） 48
表 2.7.4.1-14 被験者の内訳（CVOT） 50
表 2.7.4.1-15 被験者の内訳（第 3a 相試験併合データ） 51
表 2.7.4.2-1 セマグルチドの第 3a 相試験における特に注目すべき医学的事象 62
表 2.7.4.2-2 第 3a 相試験のイベント判定 63
表 2.7.4. 2-3 有害事象－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 66
表 2.7.4. 2-4 高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（3623 試験） 69
表 2.7.4.2-5 高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（3626 試験） 69
表 2.7.4.2-6 高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（3627 試験） 70

表 2.7.4.2-7　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（4092 試験）.....70
表 2.7.4.2-8　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（4091 試験）.....71
表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象―in-trial 期間（3626 試験及び 4091 試験）.....72
表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....74
表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象（治験責任医師による報告）－in-trial 期間－FAS（CVOT）.....78
表 2.7.4.2-12　死亡に至った有害事象を発現した被験者－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）.....79
表 2.7.4.2-13　死亡に至った有害事象（3624 試験及び 3625 試験）.....80
表 2.7.4.2-14　投与の中止に至った有害事象－on-treatment 期間－SAS（CVOT）.....81
表 2.7.4.2-15　投与の中止に至った有害事象－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）.....82
表 2.7.4.2-16　胃腸障害の有害事象‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....88
表 2.7.4.2-17　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐on-treatment 期間‐SAS（3623 試験）.....98
表 2.7.4.2-18　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐on-treatment 期間‐SAS（3626 試験）.....99
表 2.7.4.2-19　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐on-treatment 期間‐SAS（3627 試験）.....100
表 2.7.4.2-20　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐on-treatment 期間‐SAS（4092 試験）.....100
表 2.7.4.2-21　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐on-treatment 期間‐SAS（4091 試験）.....101
表 2.7.4.2-22　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐in-trial 期間‐FAS（CVOT）.....102
表 2.7.4.2-23　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別）‐in-trial 期間‐SAS（第 3a 相試験併合データ）.....103
表 2.7.4.2-24　イベント判定委員会により確定された MACE‐in-trial 期間－SAS（第 3a 相の 5 試験）.....104
表 2.7.4.2-25　イベント判定委員会により確定された最初の MACE‐in-trial 期間－FAS（CVOT）..104

表 2.7.4.2-26　イベント判定委員会により確定された最初の MACE を発現するまでの時間の解析（事前に計画したセマグルチドのプラセボに対する非劣性の検証）－in-trial 期間－FAS－（CVOT）.....105
表 2.7.4.2-27　イベント判定委員会により確定された MACE－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）.....109
表 2.7.4.2-28　心血管系事象－MedDRA 検索－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....110
表 2.7.4.2-29　脈拍数（拍／分）の変化量の解析結果－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....113
表 2.7.4.2-30　脈拍に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....113
表 2.7.4.2-31　PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....115
表 2.7.4.2-32　不整脈に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....116
表 2.7.4.2-33　低血圧に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....120
表 2.7.4.2-34　糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....125
表 2.7.4.2-35　糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索－in-trial 期間内かつ on-treatment 期間外（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....125
表 2.7.4.2-36　イベント判定委員会により確定された糖尿病網膜症に関連する合併症－セマグルチド群及びプラセボ群－in-trial 期間－FAS（CVOT）.....126
表 2.7.4.2-37　糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）.....129
表 2.7.4.2-38　腎症に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間-SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....131
表 2.7.4. 2-39　イベント判定委員会により確定された腎症の発症又は悪化－セマグルチド群及びプラセボ群－in-trial 期間－FAS（CVOT）.....132
表 2.7.4.2-40　腎機能の分類－第 3a 相試験（CVOT を含む）.....135
表 2.7.4.2-41　急性腎不全に関連する有害事象（基本語別）－MedDRA 検索（狭域）－on-treatment 期間－SAS〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕.....136

表 2.7.4.2-42　急性腎不全に関連する有害事象（基本語別）－MedDRA 検索（狭域）‐on-treatment 期間‐SAS〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 136
表 2.7.4.2-43　MedDRA 検索（狭域）で特定された急性腎不全に関連する有害事象（基本語別）‐on-treatment 期間‐SAS（CVOT） 137
表 2.7.4.2-44　腎機能検査‐ベースライン後の最大又は最小値の要約‐SAS（3623 試験） 139
表 2.7.4.2-45　腎機能検査‐ベースライン後の最大又は最小値の要約‐SAS（3626 試験） 139
表 2.7.4.2-46　腎機能検査‐ベースライン後の最大又は最小値の要約‐SAS（3627 試験） 139
表 2.7.4.2-47　腎機能検査‐ベースライン後の最大又は最小値の要約‐SAS（4092 試験） 140
表 2.7.4.2-48　腎機能検査‐ベースライン後の最大又は最小値の要約‐SAS（4091 試験） 140
表 2.7.4.2-49　急性膵炎の分類 143
表 2.7.4.2-50　イベント判定委員会により確定された膵炎（判定分類別）‐on-treatment 期間‐SAS（3626 試験） 144
表 2.7.4.2-51　膵炎に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語分類別）‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（3626 試験） 145
表 2.7.4.2-52　リパーゼのベースラインに対する比の解析結果‐on-treatment 期間‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 147
表 2.7.4.2-53　アミラーゼのベースラインに対する比の解析結果‐on-treatment 期間‐SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 149
表 2.7.4.2-54　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（3623 試験） 150
表 2.7.4.2-55　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（3626 試験） 150
表 2.7.4.2-56　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（3627 試験） 151
表 2.7.4.2-57　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（4092 試験） 151
表 2.7.4.2-58　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（4091 試験） 152
表 2.7.4.2-59　イベント判定委員会により確定された膵炎‐on-treatment 期間‐SAS（CVOT） 153
表 2.7.4.2-60　イベント判定委員会により確定された膵炎‐on-treatment 期間‐SAS（第 3a 相試験併合データ） 153
表 2.7.4.2-61　胆嚢に関連する有害事象‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 156
表 2.7.4.2-62　胆嚢に関連する有害事象‐MedDRA 検索‐on-treatment 期間‐SAS（CVOT） 157

表 2.7.4.2-63　胆嚢に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）.....158
表 2.7.4.2-64　ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超の被験者（セマグルチド開発プログラムの全試験）.....161
表 2.7.4.2-65　ALT - ベースライン後の最大値の要約 - SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....162
表 2.7.4.2-66　肝障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....163
表 2.7.4.2-67　肝障害に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間 - SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....164
表 2.7.4.2-68　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験）.....166
表 2.7.4.2-69　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）.....167
表 2.7.4.2-70　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験）.....168
表 2.7.4.2-71　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（4092 試験）.....169
表 2.7.4.2-72　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（4091 試験）.....170
表 2.7.4.2-73　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - in-trial 期間 - FAS（CVOT）.....171
表 2.7.4.2-74　イベント判定委員会により確定された新生物 - in-trial 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）.....172
表 2.7.4.2-75　イベント判定委員会により確定された甲状腺新生物（甲状腺切除を除く） - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....174
表 2.7.4.2-76　イベント判定委員会により確定された膵新生物 - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....175
表 2.7.4.2-77　イベント判定委員会により確定された女性の乳癌 - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....176
表 2.7.4.2-78　イベント判定委員会により確定された結腸直腸新生物 - in-trial 期間－FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....177
表 2.7.4.2-79　イベント判定委員会により確定された皮膚新生物 - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....178

表 2.7.4.2-80　甲状腺障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....180
表 2.7.4.2-81　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験）.....183
表 2.7.4.2-82　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）.....183
表 2.7.4.2-83　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験）.....184
表 2.7.4.2-84　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（4092 試験）.....184
表 2.7.4.2-85　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（4091 試験）.....185
表 2.7.4.2-86　重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）.....186
表 2.7.4.2-87　ADA の分類による重大な低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）.....187
表 2.7.4.2-88　重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（3624 試験）.....188
表 2.7.4.2-89　重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（3625 試験）.....189
表 2.7.4.2-90　アレルギー反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....193
表 2.7.4.2-91　免疫複合体病に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....195
表 2.7.4.2-92　注射部位反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....196
表 2.7.4.2-93　投薬過誤に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....198
表 2.7.4.2-94　投薬過誤に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....199
表 2.7.4.2-95　稀な有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）.....201
表 2.7.4.2-96　稀な有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）.....202
表 2.7.4.3-1　臨床検査項目（CVOT を含む第 3a 相試験）.....204
表 2.7.4.5-1　有害事象 - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験、日本人集団及び全集団）.....209
表 2.7.4.5-2　有害事象 - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験、日本人集団及び全集団）.....211
表 2.7.4.5-3　有害事象 - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験、日本人集団及び全集団）.....213
表 2.7.4.5-4　有害事象 - on-treatment 期間（3623、3626、3627、4092 試験及び 4091 試験）.....216

表 2.7.4.5-5　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 220
表 2.7.4.5-6　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 221
表 2.7.4.5-7　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 221
表 2.7.4.5-8　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 222
表 2.7.4.5-9　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 222
表 2.7.4.5-10　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 224
表 2.7.4.5-11　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 224
表 2.7.4.5-12　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 225
表 2.7.4.5-13　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 225
表 2.7.4.5-14　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 226
表 2.7.4.5-15　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 228
表 2.7.4.5-16　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 229
表 2.7.4.5-17　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 230
表 2.7.4.5-18　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 231
表 2.7.4.5-19　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 232
表 2.7.4.5-20　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 234
表 2.7.4.5-21　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 235

表 2.7.4.5-22　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 236
表 2.7.4.5-23　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 237
表 2.7.4.5-24　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 238
表 2.7.4.5-25　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 239
表 2.7.4.5-26　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 240
表 2.7.4.5-27　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 240
表 2.7.4.5-28　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 241
表 2.7.4.5-29　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 241
表 2.7.4.5-30 ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 243
表 2.7.4.5-31 ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 243
表 2.7.4.5-32 ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 244
表 2.7.4.5-33 ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 244
表 2.7.4.5-34 ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 245
表 2.7.4.5-35　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 246
表 2.7.4.5-36　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 247
表 2.7.4.5-37　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 248
表 2.7.4.5-38　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 248

表 2.7.4.5-39　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 249
表 2.7.4.5-40　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 250
表 2.7.4.5-41　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 251
表 2.7.4.5-42　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間−〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 251
表 2.7.4.5-43　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間−〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 252
表 2.7.4.5-44　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間−〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 252
表 2.7.4.5-45　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕 255
表 2.7.4.5-46　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕 256
表 2.7.4.5-47　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕 256
表 2.7.4.5-48　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕 257
表 2.7.4.5-49　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕 257
表 2.7.4.5-50　セマグルチドの臨床開発プログラム及び NN9924-3790 試験で報告された妊娠 261
表 2.7.4.5-51　過量投与に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）－MedDRA 検索−on-treatment 期間−SAS（3626 試験） 263
表 2.7.4.5-52　過量投与に関連する有害事象－MedDRA 検索−on-treatment 期間−SAS（CVOT） 264
表 2.7.4.5-53　過量投与に関連する有害事象－MedDRA 検索−on-treatment 期間−SAS（第 3a 相試験併合データ） 264
表 2.7.4.5-54　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験） 268

略語一覧

ACCORD	:	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabete (trial)
ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AE	:	adverse event（有害事象）
ALP	:	alkaline phosphatase （アルカリホスファターゼ）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATC	:	anatomical therapeutical chemical (codes)〔解剖治療化学（コード）〕
AV	:	atrioventricular （房室）
BG	:	blood glucose（血糖値）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CLAE	:	clinical laboratory adverse event（臨床検査に関する有害事象）
CRF	:	case report form（症例報告書）
CT		computerised tomography（コンピューター断層撮影法）
CV	:	cardiovascular（心血管）
CVOT	:	cardiovascular outcomes trial（心血管系アウトカム試験）
DBL	:	database lock（データベースロック）
DDI	:	drug-drug interaction（薬物相互作用）
DILI	:	drug-induced liver injury（薬剤性肝障害）
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase-4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）
EAC	:	event adjudication committee（イベント判定委員会）
ECG	:	electrocardiogram（心電図）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EOT	:	end of text material
ER	:	extended release（持続性）
ETD	:	estimated treatment difference（群差の推定値）
ETR	:	estimated treatment ratio（治療間比の推定値）
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）
GCP	:	good clinical practise（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GI	:	gastrointestinal（胃腸）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 （グルカゴン様ペプチド-1）
GLP-1 RA	:	glucagon-like peptide-1 receptor agonist（GLP-1 受容体作動薬）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin A1c（グリコヘモグロビン）
HR	:	hazard ratio（ハザード比）
ICH	:	International Council for Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ID	:	identification（識別番号）
IGlar	:	insulin glargine（インスリン グラルギン）
LOCF	:	last observation carried forward
MACE	:	major adverse cardiovascular event （主要な心血管イベント）
MDRD	:	modification of diet in renal disease
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
MESI	:	medical event of special interest（特に注目すべき医学的事象）

Met	:	metformin（メトホルミン）
MI	:	myocardial infarction（心筋梗塞）
MMRM	:	mixed effect model repeat measurements（繰り返し測定に対する混合モデル）
MRI	:	magnetic resonance imaging（磁気共鳴映像法）
OAD	:	oral antidiabetic drug（経口糖尿病薬）
OD	:	once daily（1 日 1 回）
OW	:	once-weekly（週 1 回）
PK	:	pharmacokinetic（薬物動態）
PT	:	preferred term（基本語）
PYE	:	patient-years of exposure
PYO	:	patient-years of observation
QT	:	time between the start of the Q wave and the end of the T wave（Q 波の最初から T 波の最後までの時間）
QTc	:	QT interval corrected for pulse rate（脈拍数で補正した QT 間隔）
R	:	rate (number of events or episodes by 100 years of subject exposure)〔単位時間あたりの発現件数（100 人・年あたりの有害事象の発現件数）〕
SAE	:	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
s.c.	:	subcutaneous(ly)（皮下投与）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
Sema	:	semaglutide（セマグルチド）
SOC	:	system organ class（器官別大分類）
STEMI	:	ST-elevation myocardial infarction （心筋梗塞による ST 上昇）
SU	:	sulphonylurea（スルホニルウレア薬）
SUSAR	:	suspected unexpected serious adverse reaction（予測できない重篤な副作用の疑い）
T2D	:	type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）
TBL	:	total bilirubin（総ビリルビン）
TZD	:	thiazolidinedione（チアゾリジン薬）
UACR	:	urin albumin to creatinine ratio（尿アルブミン／尿クレアチニン比）
UAP	:	unstable angina pectoris （不安定狭心症）
ULN	:	upper limit of normal range（基準範囲上限）
α-GI	:	α-glucosidase inhibitor（α-グルコシターゼ阻害薬）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

2.7.4.1.1.1.1 背景

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 53,664 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〕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薬承認申請／販売認可申請を提出した。

2.7.4.1.1.1.2　非臨床の安全性

セマグルチドは非臨床プログラムにより包括的に評価されている。薬理試験では、セマグルチドは GLP-1 受容体に対して作用する選択的作動薬であり、GLP-1 受容体作動薬による既知の薬理作用（血糖降下作用及び体重減少）を示すことが確認された。さらに、セマグルチドによるアテローム性動脈硬化症の減弱及び炎症がみられた大動脈組織に対する抗炎症作用への関与が認められた。セマグルチドの薬物動態学的特性は用量比例性であり、血漿中消失半減期は動物種によらず体重の増加に伴い延長した。ヒトの消失半減期は約 1 週間であり、これは週 1 回の臨床投与を支持するものである。セマグルチドは通常のペプチド及び脂肪酸代謝経路により代謝され、代謝プロファイルは動物種及びヒトで同様であった。

非臨床安全性所見は概して既知の GLP-1 受容体作動薬の薬理作用に関連したものであった。げっ歯類において、既知のクラス効果である甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍性病変が認められた。利用可能な非臨床及び臨床データに基づき総合的に考察すると、げっ歯類のクラス効果がヒトに関連する可能性は低いと考えられる。セマグルチドは、GLP-1 受容体を介するげっ歯類の卵黄嚢に関連したメカニズムにより、ラットの胚・胎児発生に有害影響を及ぼした。卵黄嚢の解剖学的構造及び機能に種差があること、カニクイザルの卵黄嚢では GLP-1 受容体の発現が認められないことから、このメカニズムがヒトに当てはまる可能性は低いものと考えられる。ウサギ及びサルで認められた妊娠損失及び胎児異常は偶発的であるか、母動物への顕著な体重減少に関連したもののいずれかと考えられる。しかしながら、利用可能なデータからではヒトとの関連性を否定できない。したがって、妊娠期間中のセマグルチドの使用は一般的に推奨しない。

非臨床プログラムからは、ヒトに対する長期皮下投与の妨げとなるような安全性上の懸念は認められなかった（詳細は Module 2.4 を参照のこと）。

2.7.4.1.1.2　臨床開発プログラム

本臨床概要には、セマグルチド週 1 回皮下投与（NN9535）の臨床開発プログラムにおいて、本申請資料の cut-off date 時点で完了又は進行中であったすべての試験に関するデータを含めた。Cut-off date は、最後に完了した第 3a 相試験（4091 試験）のデータベースロック（DBL）の日（2016 年 4 月 18 日）とした。Cut-off date 時点では 25 試験が完了しており、その内訳は、第 1 相臨床薬理試験 16 試験、第 2 相用量設定試験 1 試験及び第 3a 相試験 8 試験であった。また、cut-off date 時点で 1 つの第 3b 相試験（4216 試験）が進行中であった。なお、2016 年 4 月 18 日時点で DBL を行っていた試験を「完了した試験」、2016 年 4 月 18 日時点で最初の被験者の最初の来院は終了していたが、DBL が行われていなかった試験を「進行中の試験」と定義した。セマグルチド週 1 回皮下投与の臨床開発プログラムにおいては、別の治験実施計画書又は同一の治験実施計画書で延長期間が設定されている試験はなかった。

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。

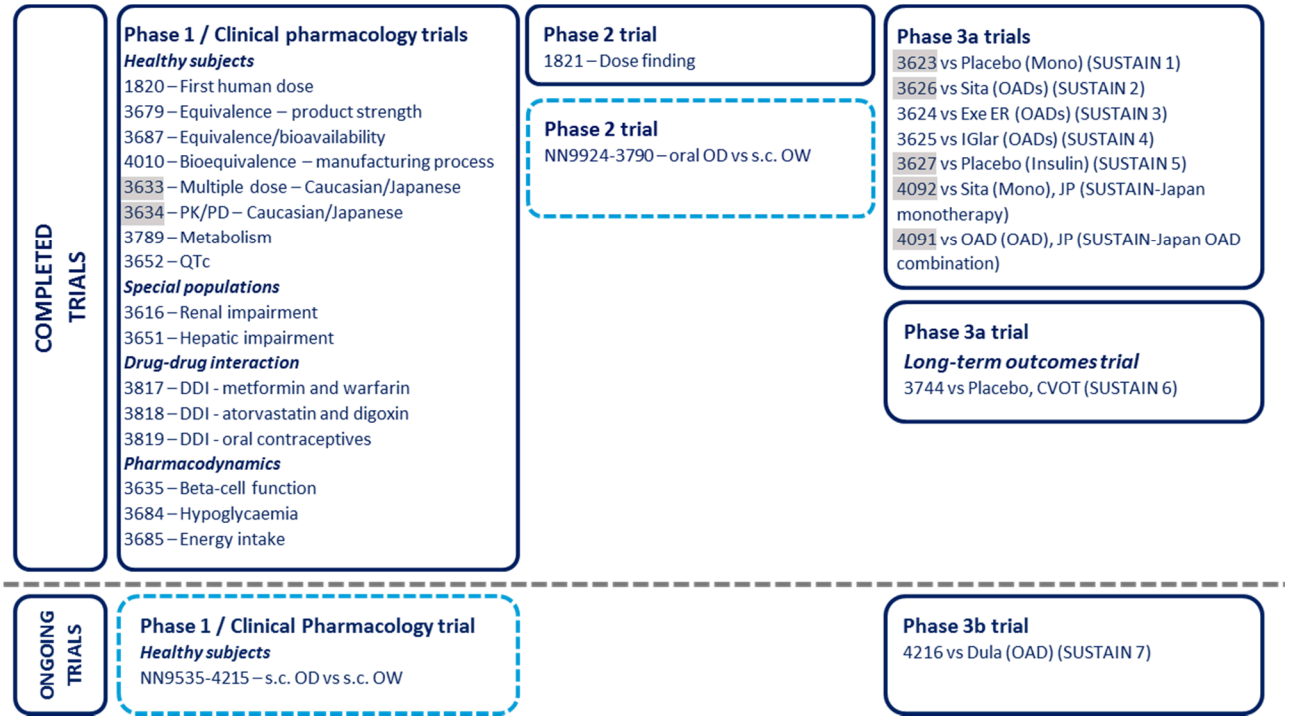
- 2 型糖尿病に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与（NN9535）：第 2 相試験を実施中
  （本プログラムのプロジェクト名は、2 型糖尿病に対するセマグルチド週 1 回皮下投与プログラムと同じ NN9535 であるが、この 2 つは別の開発プログラムである。）
- 2 型糖尿病に対するセマグルチド 1 日 1 回経口投与（NN9924）：第 3a 相試験を実施中
- 体重管理に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与（NN9536）：第 2 相試験を実施中
- 非アルコール性脂肪性肝炎に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与（NN9931）：臨床試験未実施

2 型糖尿病に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の 1 試験及び 2 型糖尿病に対するセマグルチド 1 日 1 回経口投与の 1 試験は、2 型糖尿病患者を対象としており、かつ、セマグルチド週 1 回皮下投与が対照群として設定されていることから、当該試験のデータは参考データとして本臨床概要に含めることとした。なお、試験はそれぞれ、セマグルチド週 1 回皮下投与とセマグルチド 1 日 1 回経口投与を比較検討する第 2 相試験（NN9924-3790、cut-off date 時点で完了）と、セマグルチド 1 日 1 回皮下投与とセマグルチド週 1 回皮下投与を比較検討する第 1 相試験（NN9535-4215、cut-off date 時点で進行中）である。NN9924-3790 の治験総括報告書は Module 5 に含めた。

本臨床概要では、セマグルチド週 1 回皮下投与の開発プログラム（NN9535）を「セマグルチド開発プログラム」と簡略化して表記する。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：NN9535-3744）。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。セマグルチド週 1 回皮下投与の試験と明確に区別するために、他のセマグルチドの臨床開発プログラムに含ま

れる試験は、プロジェクト番号（NNXXXX）と固有の 4 桁の番号で表記する。個々の被験者を示す表記には、プロジェクト番号、4 桁の試験番号及び 6 桁の被験者番号から成る固有番号を用いた（例：NN9535-3744/630034）。なお、治験総括報告書では 6 桁の番号のみを用いている。

セマグルチド開発プログラム及び関連する他のプロジェクトに含まれる試験の概観を図 2.7.4.1-1 に示す。なお、日本人被験者が参加した臨床試験は、臨床薬理試験 2 試験（3633 試験及び 3634 試験）及び第 3a 相臨床試験 5 試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）である。完了したすべての試験の一覧表は Module 5.2、これらの試験の治験総括報告書は Module 5 を参照のこと。



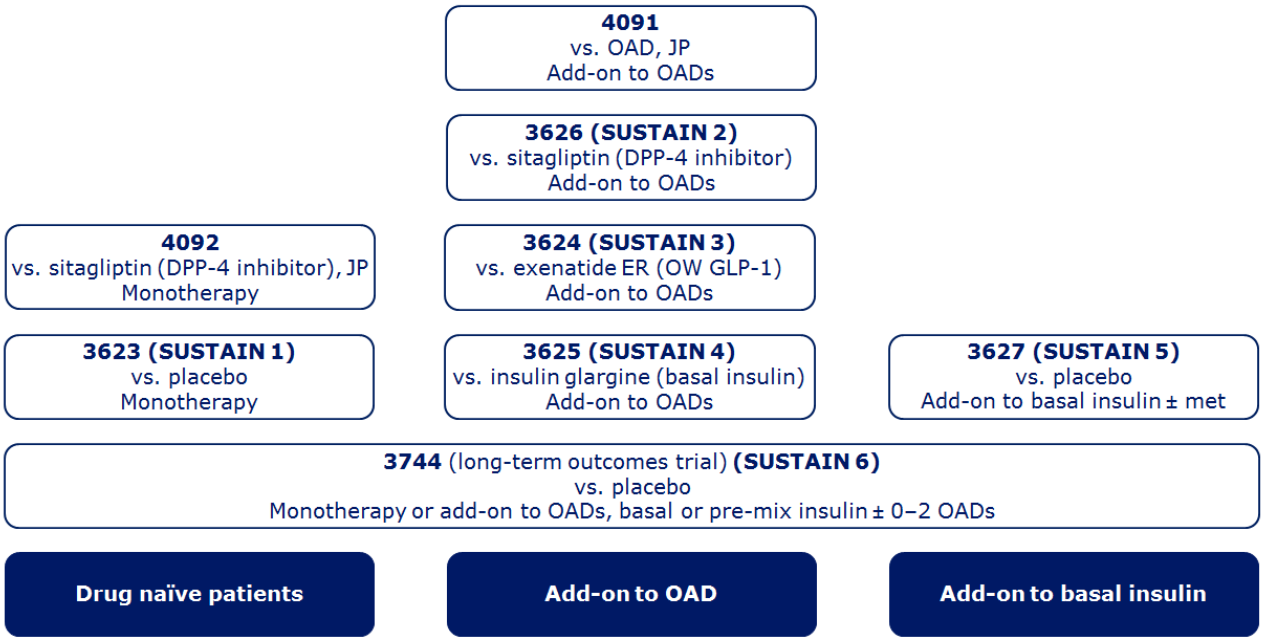
Notes: Semaglutide s.c. OW trials (solid dark blue); trials from other development programmes providing supportive (dashed light blue). For the phase 3a trials, background anti-hyperglycaemic treatments are indicated in parentheses.
Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; DDI: drug-drug interaction; Dula: dulaglutide; Exe ER: exenatide ER 2.0 mg; IGlar: insulin glargine; Mono: monotherapy; OADs: oral antidiabetics; OD: once-daily; OW: once-weekly; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic; JP: Japanese; s.c.: subcutaneous; Sita: sitagliptin; T2D: type 2 diabetes. Trials including Japanese subjects are highlighted in grey.

図 2.7.4.1-1　　臨床試験の概観

第 3a 相臨床開発プログラムでは、広範な 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（図 2.7.4.1-2）。投与期間を 30 週又は 56 週とした 7 試験（3623 試験、3624 試験、3625 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、セマグルチドの単独療法及び他の糖尿病薬との併用療法の評価、ならびに第 3a 相臨床開発プログラム開始時に重要と考えられた対照薬とセマグルチドとの比較を行った。これらの試験は、試験デザインの主な特徴や試験手順は同様であったが、前治療や対照薬は異なっていた。これらの試験に加えて、第 3a 相臨床開発プログラムには、

心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者集団を対象とした、標準治療にセマグルチドを追加する、長期（104 週）、プラセボ対照の心血管アウトカム試験（3744 試験）が含まれた。以降、本試験は CVOT と表記する。

すべての完了した第 3a 相試験の総計では、無作為割り付けされた 2 型糖尿病患者数は計 8,124 例であり、そのうち CVOT の被験者は 3,297 例であった。総曝露（PYE）（on-treatment 期間）は 10,147 PYE であり、CVOT の総曝露が約 60%を占めた。



Abbreviations: GLP-1: glucagon-like peptide-1; JP: Japan; met, metformin; OAD: oral antidiabetes drug; OW: once-weekly; PBO: placebo.

図 2.7.4.1-2　　第 3a 相試験の併用療法及び対照薬

2.7.4.1.1.3　　安全性評価データの構成

本臨床概要には、セマグルチド週 1 回皮下投与の開発プログラムにおいて、cut-off date（2016 年 4 月 18 日）時点で完了した 25 試験及び進行中であった第 3b 相の 1 試験の安全性データを含めた。他のセマグルチドの開発プログラムからの 2 試験のデータは参考データとして提示する。

完了した試験の安全性データは、ノボ ノルディスク社の臨床データベース内の DBL 後のデータに基づく。臨床データベースは、臨床試験で収集されたデータの取り扱い／保管のために用いられ、治験総括報告書及び申請資料に提示されるデータは主に本データベースに基づいている。ただし、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）及び妊娠の叙述については、主にノボ ノルディスク社の安全性データベースに集積された情報及び特定の様式で収集された情報に基づく（2.7.4.2.1.2 参照）。安全性データベースは、臨床試験及び市販薬の安全性モニタリング活動を継続的に行う目的で用いる。安全性データベースでは、試験完了にあたってデータが固定されることはない。このことから、それ

ぞれの完了した試験の DBL 後は、DBL 前に報告された重篤な有害事象、MESI 及び妊娠の更新情報あるいは DBL 後に報告された事象（新たに報告された重篤な有害事象、MESI 及び妊娠を含む）の情報は、臨床データベースではなく安全性データベースに入力した。重篤な有害事象、MESI 又は妊娠の更新情報に関する叙述及び個々の試験の DBL 後に新たに報告された事象については、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.24 を参照のこと。完了した試験で報告された妊娠の叙述は、安全性データベースの情報に基づいており、2016 年 9 月 28 日までに入手したすべての追加情報が含まれている（2.7.4.5.6.3 参照）。

なお、進行中の 2 試験（4216 試験及び 4215 試験）については、死亡、重篤な有害事象又は妊娠の盲検下での情報のみを安全性評価に含めた。

2.7.4.1.1.4　　安全性情報の評価及び提示

安全性評価は臨床試験で収集された以下の安全性情報に基づく：

- 曝露
- 人口統計学的特性（既往歴及び併用薬を含む）
- 有害事象
- 低血糖
- 特に注目すべき安全性領域
- 臨床検査項目の評価
  - 血液学的検査
  - 血液生化学的検査
  - 尿検査
- 抗セマグルチド抗体
- バイタルサイン
  - 血圧
  - 脈拍
- 心電図
- 身体所見
- 眼底検査／眼底写真
- 妊娠検査
- 苦情

体重、脂質、血圧及び患者報告アウトカムは有効性エンドポイントと定義されており、これらのパラメータの統計解析結果は Module 2.7.3 を参照のこと。

安全性評価の概観を表 2.7.4.1-1 に、評価方法の詳細は 2.7.4.2.1.7 に示す。イベント判定委員会による判定が行われた領域では、イベント判定委員会による評価結果を主要な情報とし、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）検索の結果は補足的な情報として扱った（MedDRA の検索用語一覧は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 を参照のこと）。

表 2.7.4.1-1　　安全性評価の概観

Safety area	Section	Evaluation based on
Common adverse events	2.7.4.2.2	AEs in ≥5%
Deaths	2.7.4.2.2	AEs with fatal outcome
SAEs	2.7.4.2.2	AEs reported as serious
AEs leading to treatment intervention	2.7.4.2.2	AEs with action to trial product including premature treatment discontinuation (permanently), temporarily treatment discontinuation and dose reduction
AEs by organ system or syndrome	2.7.4.2.2	Common adverse events (section 2.2) and safety areas of special interest (section 2.4 to 2.17)
Gastrointestinal disorders	2.7.4.2.4	MedDRA search: gastrointestinal disorders
Cardiovascular disorders	2.7.4.2.5	EAC-confirmed events, CV composite endpoints (CVOT) Pulse rate measurements Electrocardiogram evaluations Blood pressure measurements MedDRA searches: cardiovascular disorders; cardiac arrhythmia; peripheral arterial revascularisation; pulse rate; blood pressure; PR prolongation and AV block
Microvascular disorders	2.7.4.2.6	MedDRA searches: retinopathy; nephropathy EAC-confirmed events; composite endpoints for diabetic retinopathy complications and for nephropathy (CVOT) Fundoscopy findings (CVOT)
Renal disorders	2.7.4.2.7	MedDRA searches: acute renal failure Renal function tests: Creatinine; eGFR; albumin-creatinine ratio; urea Urinalysis
Pancreatitis	2.7.4.2.8	EAC-confirmed events Amylase and lipase activities MedDRA searches: pancreatitis; and elevated lipase and/or amylase
Gallbladder-related disorders	2.7.4.2.9	MedDRA search: gallbladder related disorders
Hepatic disorders	2.7.4.2.10	MedDRA search: drug-induced hepatic disorders Liver function tests: ALT; AST; ALP; bilirubin

Safety area	Section	Evaluation based on
Neoplasms	2.7.4.2.11	EAC-confirmed events Blood calcitonin levels MedDRA searches: neoplasm; malignant tumours; pancreatic carcinoma; blood calcitonin
Thyroid disorders	2.7.4.2.12	EAC-confirmed thyroid neoplasms and thyroidectomy (neoplasms presented in Section 2.7.4.2.11) MedDRA search: thyroid disorders
Episodes of hypoglycaemia	2.7.4.2.13	Episodes of hypoglycaemia (based on specific hypoglycaemic episode forms): ADA severe; severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia
Allergic reactions	2.7.4.2.14	MedDRA search: allergic reactions
Anti-semaglutide antibodies	2.7.4.2.14	Laboratory measurements (antibodies) MedDRA search: antibody
Immune complex disease	2.7.4.2.14	MedDRA search: immune complex disease
Injection site reactions	2.7.4.2.14	MedDRA search: injection site reactions
Medication errors	2.7.4.2.15	MedDRA search: medication errors
Suspected transmission of infectious agent via trial product	2.7.4.2.16	MedDRA search: suspected transmission of an infectious agent
Rare events	2.7.4.2.17	MedDRA search: rare events
Clinical laboratory evaluations	2.7.4.3	Laboratory measurements of haematology and biochemistry parameters not covered under other safety areas Adverse events reported as CLAEs
Physical examination	2.7.4.4	Physical examination results
Intrinsic factors	2.7.4.5.3	Adverse events by sex; age; body weight; BMI; CV history; hypertension; renal function; hepatic function
Extrinsic factors	2.7.4.5.4	Adverse events by tobacco use
Drug interactions	2.7.4.5.5	Drug interaction clinical pharmacology trials
Use in pregnancy and lactation	2.7.4.5.6	Cases reported on pregnancy forms MedDRA search: fertility MedDRA search: lactation
Overdose	2.7.4.5.7	MedDRA search: overdose
Drug abuse	2.7.4.5.8	MedDRA search: abuse/misuse
Withdrawal and rebound	2.7.4.5.9	Adverse events profile prior to and post treatment discontinuation
Effects on ability to drive and operate machinery	2.7.4.5.10	MedDRA search: ability to drive
Technical complaints	2.7.4.5.11	Adverse events reported in relation to a technical complaint

Notes: Primary parameters for evaluation are presented first. The MedDRA search terms are listed in Module 5 (M 5.3.5.3), Appendix 7.25

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BMI, body mass index; CLAE, clinical laboratory adverse event; CV, cardiovascular; EAC, event adjudication committee; eGFR: estimated glomerular filtration rate, MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event.

上記に加え、2.7.4.5 では以下について検討する：

- 日本人集団と全集団から得られた主な安全性の結果の一貫性（国際共同治験 3 試験：3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）（2.7.4.5.1 参照）
- 日本人被験者における、セマグルチドと経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法における長期安全性（2.7.4.5.2 参照）

一貫性の検討は、全集団の結果を日本人集団に外挿することが可能であり、本申請においてこれらの国際共同治験を主要試験として評価することが妥当であることを示すため、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」[34]及び「日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E5 ガイドライン」[35]に基づき行った。

併用療法の長期安全性の検討は、セマグルチドと経口糖尿病薬との併用療法における長期安全性を、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」[36]（以下、経口糖尿病薬ガイドライン）に基づき必要となる評価を行った。詳細は Module 2.5 を参照のこと。また、「Justification of use of global trials for J-NDA」及び「Evaluation of efficacy and safety of semaglutide in combination therapy」を Module 5 に含めた。

2.7.4.1.1.5　　データの分類及び併合

2.7.4.1.1.5.1　　第 3a 相試験

安全性の評価は、主に第 3a 相試験から得られたデータに基づき行う。第 3a 相試験の対象被験者はセマグルチドの治療対象となる患者を反映しており、かつ、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の総曝露の大部分を占めている。第 3a 相試験プログラムは、広範な 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するよう計画され、国際共同治験 5 試験（3623 試験、3624 試験、3625 試験、3626 試験及び 3627 試験）、国内試験 2 試験（4092 試験及び 4091 試験）及び CVOT から構成された。

本臨床概要では、主に、日本人被験者が参加した第 3a 相試験 5 試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）に基づく安全性プロファイルを記載する。これらの試験については、データを試験ごとに提示する。さらに、CVOT〔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長期（104 週）の心血管アウトカム試験（3744 試験）〕から得られたデータを必要に応じて提示する。これらに加え、第 3a 相臨床試験を併合したデータを参考として提示する。併合データには数種類あり（表 2.7.4.1-2）、これら併合データの全情報（図表）は Module 5（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix）に含めた。本臨床概要では、「CVOT を除いた第 3a 相試験併合」のデータ（以降、第 3a 相試験併合データ）を主に用いた。

併合の手法（統計手法を含む）の詳細については、Module 5.3.5.3, Statistical method for safety evaluation in global safety summary を参照のこと。

表 2.7.4.1-2　　第 3a 相試験の分類び併合

	Number of subjects in SAS sema 0.5/1.0/comp.	Trials and comparators							
		3744 Placebo	**3623 Placebo**	**3624 Exe ER**	**3625 IGlar**	**3626 Sita**	**3627 Placebo**	**4091 OAD**	**4092 Sita**
CVOT	823 / 819 / 1644	X							
Phase 3a pool	1373 / 1777 / 1657		X	X	X	X	X	X	X
Phase 3a multinational pool	1031 / 1434 / 1434		X	X	X	X	X		
Phase 3a placebo pool	260 / 261 / 262		X				X		
Phase 3a non-GLP-1 RA subset	1373 / 1373 / 1252		X		X	X	X	X	X
Phase 3a GLP-1 RA trial	- / 404 / 405			X					
Phase 3a non-incretin subset	861 / 862 / 742		X		X		X	X	
Phase 3a incretin subset	512 / 915 / 915			X		X			X

Note: In trial 3744 (CVOT), randomised treatment is add-on to standard-of-care

2.7.4.1.1.5.2　　第 1 相試験及び第 2 相試験

第 1 相臨床薬理試験及び第 2 相用量設定試験は、第 3a 相プログラムと比較してセマグルチドの曝露情報は限られていることから、これらの試験から得られたデータについては、必要に応じて簡潔に記載することとする。主に、日本人及びコーカシアン被験者を対象とした第 1 相試験（3633 試験及び 3634 試験）で得られたデータを示す。なお、特別な患者集団（肝機能又は腎機能障害を有するの被験者）を対象とした試験、QTc 試験及び薬物相互作用試験から得られた安全性データについて、必要な場合には、安全性領域に関する評価のための情報の一部として提示する。

個々の治験総括報告書及び第 1 相試験併合データについては、Module 5 を参照のこと。

2.7.4.1.1.6　　本臨床概要の構成

本臨床概要における各項目の構成は以下のとおり：

- 背景
- 評価方法
- 各安全性パラメータの評価（表 2.7.4.1-1 参照）
- 要約及び結論

各安全性項目は以下のデータに基づき評価する。なお、構成及び提示内容の詳細は、項目ごとに異なる：

- 日本人被験者が参加した 5 つの第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験
- CVOT（3744 試験）及び CVOT を除く第 3a 相試験の併合

- 第 1 相試験及び第 2 相試験（必要な場合）

2.7.4.1.1.7　　サブグループ

セマグルチドの安全性は、内因性及び外因性民族的要因に基づく以下のサブグループについても評価した。

内因性民族的要因

- 性別（男性及び女性）
- ベースラインの年齢（65 歳未満、65 歳以上及び 75 歳以上）
- ベースラインの体重（<70 kg、70-<90 kg、90-<110 kg 及び≥110 kg、4092 試験及び 4091 試験のみの追加カテゴリー：< 55 kg 及び 55 - <70 kg）
- ベースラインの BMI（<25 kg/m^2、25−30 kg/m^2、30−35 kg/m^2 及び≥35 kg/m^2）
- ベースラインの高血圧〔有（yes）／無（no）〕
- ベースラインの心血管系疾患の既往歴〔有（yes）／無（no）〕
- ベースラインの腎機能〔腎機能正常（>90 mL/min/1.73 m^2）、軽度腎機能障害（60 ～ 89 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害（30 ～ 59 mL/min/1.73 m^2）、重度腎機能障害（15 ～ 29 mL/min/1.73 m^2）及び末期腎疾患（15 mL/min/1.73 m^2 以下）。MDRD 式により推算されたクレアチニン クリアランスに基づく〕
- ベースラインの肝機能〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースライン値の 75 パーセンタイルに基づくサブグループ（ALT <75 パーセンタイル及び ALT ≥ 75 パーセンタイル）〕

外因性民族的要因

- 喫煙習慣〔喫煙者（current）、喫煙経験あり（previous）及び喫煙経験なし（never smoker）〕

上述の検討に加え、糖尿病の前治療別の安全性プロファイルを、5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）において検討した（2.7.4.5.2 参照）。

サブグループにおける安全性は有害事象に基づき評価する。それぞれの結果は 2.7.4.5.3（内因性民族的要因）及び 2.7.4.5.4（外因性民族的要因）に示す。

2.7.4.1.1.8　　統計手法

2.7.4.1.1.8.1　　一般原則

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：

- 事前に既定された解析対象集団に基づき被験者を選択する
- 第 1 段階で選択された被験者のデータから、事前に既定された観察期間に基づきデータを選択する

解析対象集団

ICH E9 ガイドラインに従い、以下の解析対象集団を事前に規定した。

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕
  CVOT を除く第 3a 相試験：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。FAS の被験者は「無作為割り付けされたとおり（as randomised）」の評価に寄与した。
  CVOT：無作為割り付けされたすべての被験者が含まれた。FAS の被験者は「無作為割り付けされたとおり（as randomised）」の評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕
  CVOT を除く第 3a 相試験：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。SAS の被験者は「治療されたとおり（as treated）」の評価に寄与した。
  CVOT：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（無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者）。SAS の被験者は治療期間中の大部分において使用した治療薬に基づく評価に寄与した。

試験完了例

第 3a 相試験では、無作為割り付けされたすべての被験者について、計画された試験期間におけるデータ収集及び事後調査が計画された。CVOT を除く第 3a 相試験では、試験終了時の事後調査来院を行った被験者を「試験完了例」と定義した。CVOT では、試験終了時の事後調査来院を行った被験者又は試験中に死亡した被験者を「試験完了例」と定義した。

ベースラインデータ

ベースラインデータは無作為割り付け来院時又は無作為割り付け来院前に測定した最新の測定値と定義した。ベースライン時の測定が欠測であった場合、スクリーニング時の測定値があればその測定値をベースライン値として用いた。いずれの時点でも測定値がない場合、ベースライン値は欠測とした。

観察期間

安全性評価では、2 つの観察期間（in-trial 期間及び 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まで又は試験中止のうち最初の日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、早期の投与中止又はレスキュー治療の開始）に関わらずデータに寄与した。In-trial 期間の長さは、各被験者の in-trial 期間の合計として算出する（patient-years of observation：PYO）。

「On-treatment 期間」は、in-trial 期間の一部であり、この観察期間は被験者が治験薬に曝露されていると考えられる期間を示す。On-treatment 期間は、治験薬の初回投与から、項目ごとに定義された終了日までの期間を示す（被験者が本試験期間中にレスキュー治療を開始したか否かは問わない）。

有害事象、インベント判定委員会で評価される事象、心電図、低血糖及び抗セマグルチド抗体については、以下のいずれかのうち最初の日を on-treatment 期間の終了とする。

- 治験薬の最終投与の 42 日後（セマグルチドの半減期が長いことによる。35 日間の事後調査期間＋7 日間の来院許容範囲）
- 早期に投与中止した場合の事後調査来院日（CVOT のみ適用）
- 試験終了時の事後調査来院日
- 試験中止日

臨床検査項目、身体所見及びバイタルサインについては、以下のいずれかのうち最初の日を on-treatment 期間の終了とする。

- 治験薬の最終投与日+7 日間の来院許容範囲
- 試験終了時の事後調査来院日
- 試験中止日

On-treatment 期間の長さは、各被験者の on-treatment 期間の合計として算出する（patient-years of exposure：PYE）。

解析対象集団及び観察期間の選択

第 3a 相試験の安全性評価は、in-trial 期間及び on-treatment 期間の両観察期間に基づいて行った。心血管系、細小血管系、新生物及び死亡に至った有害事象については、潜伏期間が長く、診断に至るまでに時間を要する可能性があるため、主に in-trial 期間の結果に基づき評価することとした。その他の安全性項目については、主に on-treatment 期間の結果に基づき評価する。On-treatment 期間に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象とした。

CVOT を除く第 3a 相試験では、両観察期間のデータはいずれも SAS に基づく。CVOT については、in-trial 期間のデータは FAS に、on-treatment 期間のデータは SAS に基づく。なお、CVOT の FAS には、SAS では除外された治験薬の投与を受けていない 11 例の被験者が含まれた。

2.7.4.1.1.8.2　統計手法

安全性は、主に記述統計量に基づき評価し、統計解析結果は補助的な情報として用いた。各試験における統計手法の詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 9.7 を参照のこと。

グローバル併合データについては、試験間の違いの影響（Simpson’s paradox）を避けるため、併合データの有害事象の要約表では、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つ

いては、Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づき調整した値を提示した。統計手法の詳細は、Module 5.3.5.3, Statistical method for safety evaluation in global safety summary を参照のこと。

2.7.4.1.1.9　安全性データに関連する試験の詳細

セマグルチドの開発プログラムにおけるすべての完了した臨床試験が安全性データに含まれる。各試験の詳細は以下を参照のこと。

- 臨床薬理試験：Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.1
- 第 2 相試験及び第 3 相試験：Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.1
- セマグルチドの臨床試験の臨床試験概要：Module 2.7.6

2 型糖尿病患者を対象としたセマグルチド週 1 回皮下投与を検討する第 3b 相試験（4216 試験）は、cut-off date 時点で進行中であった。本試験では、cut-off date 時点までに 14 例の被験者で 14 件の重篤な有害事象が報告されたが、死亡及び妊娠の報告はなかった。

健康被験者を対象としたセマグルチド 1 日 1 回皮下投与とセマグルチド週 1 回皮下投与を比較する臨床薬理試験（4215 試験）は、cut-off date 時点で進行中であった。本試験では、cut-off date 時点までに 2 例の被験者で 2 件の重篤な有害事象が報告された。死亡及び妊娠の報告はなかった。

セマグルチド経口投与の開発プログラムに含まれる完了した第 2 相試験（NN9924-3790 試験）は、セマグルチド週 1 回皮下投与が対照群として設定されているため、本試験の安全性データを本申請に含めた。本試験では、セマグルチド 1.0 mg の投与を受けた被験者の約 80%で、試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が報告された。これらの大部分は、非重篤及び軽度で、転帰は「回復」であり、投与の中止に至る事象ではなかった。死亡及び妊娠については、セマグルチド 1.0 mg の皮下投与を受けた被験者からの報告はなかったが、緩徐な用量漸増法を用いたセマグルチド 40 mg の経口投与を受けた被験者で妊娠が 1 件報告された。

上述の試験の死亡、重篤な有害事象及び妊娠に関する情報（盲検下のデータも含む）から、セマグルチドの投与における安全性への懸念は認められなかった。

2.7.4.1.1.10　文献検索

セマグルチドは市販されていないため該当なし。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　評価方法

曝露期間

CVOT を含むすべての第 3a 相試験について、総曝露（PYE）は on-treatment 期間に基づくものとした。On-treatment 期間の定義は 2.7.4.1.1.8.1 を参照のこと。

第 1 相試験及び第 2 相試験の曝露期間は、治験薬の初回投与日から事後調査来院日又はクロスオーバー試験における第 2 期の治療の初回投与日までの期間とした。

投与量

第 3a 相試験では、無作為割り付けに従い、セマグルチドの 2 つの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）が設定された。いずれの用量も週 1 回投与とし、開始用量の 0.25 mg/週から漸増した。0.5 mg へは、0.25 mg を 4 回投与した後に増量した。1.0 mg へは、0.25 mg を 4 回、続いて 0.5 mg を 4 回投与した後に増量した。

第 1 相反復投与試験（3633 試験を除く）では、セマグルチドの用量は第 3a 相試験と同様、0.5 mg 及び／又は 1.0 mg であった。第 1 相反復投与試験の大部分で、上述の第 3a 相試験と同じ用量漸増法が用いられた。第 1 相単回投与試験〔ヒトへの初回投与試験（1820 試験）及び生物学的同等性試験（3679 試験）を除く〕ではセマグルチド 0.5 mg が単回投与された。詳細については、Module 2.7.2.1.3.3 を参照のこと。第 2 相試験（1821 試験）では、用量漸増なしの 0.1～0.8 mg の群、1 週間の用量漸増期間を設定した 0.8 mg の群、及び 2 週間の漸増期間を設定した 1.6 mg の群を用い、異なる用量（0.1～1.6 mg）のセマグルチドの投与を検討した〔1821 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと〕。

2.7.4.1.2.2　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

総曝露

4091 試験を除くすべての試験において、総曝露（PYE）（on-treatment 期間）は、セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び対照群で同程度であった（表 2.7.4.1-3）。4091 試験では、無作為割り付け比率が 2:2:1（セマグルチド 0.5 mg 群：セマグルチド 1.0 mg 群：追加の経口糖尿病薬群）であったため、総曝露（PYE）は対照群と比較して 2 つのセマグルチド投与群で大きかった。

表 2.7.4.1-3　曝露状況－on-treatment 期間－SAS（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		Comparator	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE
3623 vs Placebo (Mono)	128	80.4	130	82.0	129	81.4
3626 vs Sita (OADs)	409	435.4	409	430.8	407	453.2
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84.2	131	81.9	133	84.1
4092 vs Sita (Mono), JP	103	68.7	102	63.0	103	69.6
4091 vs OAD (OAD), JP	239	270.9	241	256.8	120	135.9

Notes: Comparators: Placebo, Sitagliptin, OAD. The on-treatment observation period denotes the time period from the day of first dose and to the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Patient years of exposure is defined as the time span of the on-treatment observation period.

Abbreviations: JP: Japan, N: Number of subjects, PYE: Patient years of exposure, OAD: Oral antidiabetic drug, Mono: Monotherapy, SAS: Safety analysis set

投与期間別の曝露

セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）又は対照薬の投与を受けた被験者の大部分で、投与期間（on-treatment 期間。定義は 2.7.4.1.1.8.1 を参照）は 30 週超（>30 weeks）（30 週の試験：3623 試験、3627 試験及び 4092 試験）又は 54 週超（>54 weeks）（56 週の試験：3626 試験及び 4091 試験）であった（表 2.7.4.1-4）。

表 2.7.4.1-4　　期間別の曝露状況－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	comparator N (%)
<Trial 3623, vs Placebo (Mono)>			
Number of subjects	128	130	129
'On-treatment' observation time (week)			
[00 - 04]		1 (0.8)	
[05 - 08]	2 (1.6)		2 (1.6)
[09 - 12]	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)
[13 - 16]	8 (6.3)	6 (4.6)	3 (2.3)
[17 - 20]	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.6)
[21 - 24]	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)
[25 - 30]		2 (1.5)	2 (1.6)
[31 - 36]	109 (85.2)	113 (86.9)	110 (85.3)
>=37	4 (3.1)	2 (1.5)	4 (3.1)
<Trial 3626, vs Sita (OADs)>			
Number of subjects	409	409	407
'On-treatment' observation time (week)			
[00 - 06]		2 (0.5)	3 (0.7)
[07 - 12]	18 (4.4)	21 (5.1)	10 (2.5)
[13 - 18]	15 (3.7)	15 (3.7)	5 (1.2)
[19 - 24]	7 (1.7)	4 (1.0)	3 (0.7)
[25 - 30]	6 (1.5)	6 (1.5)	
[31 - 36]	1 (0.2)	4 (1.0)	5 (1.2)
[37 - 42]	3 (0.7)	3 (0.7)	
[43 - 48]	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
[49 - 54]	1 (0.2)	1 (0.2)	
[55 - 62]	354 (86.6)	346 (84.6)	370 (90.9)
>=63	2 (0.5)	4 (1.0)	8 (2.0)
<Trial 3627, vs Placebo (Insulin)>			
Number of subjects	132	131	133
'On-treatment' observation time (week)			
[00 - 04]		1 (0.8)	2 (1.5)
[05 - 08]	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)
[09 - 12]	3 (2.3)	2 (1.5)	
[13 - 16]	3 (2.3)	4 (3.1)	3 (2.3)
[17 - 20]		3 (2.3)	5 (3.8)
[21 - 24]	1 (0.8)		2 (1.5)
[25 - 30]	5 (3.8)		
[31 - 36]	119 (90.2)	117 (89.3)	120 (90.2)
>=37		1 (0.8)	
<Trial 4092, vs Sita (Mono)>			
Number of subjects	103	102	103
'On-treatment' observation time (week)			
[00 - 04]			
[05 - 08]		1 (1.0)	
[09 - 12]		4 (3.9)	
[13 - 16]	2 (1.9)	2 (2.0)	
[17 - 20]		6 (5.9)	
[21 - 24]		1 (1.0)	1 (1.0)
[25 - 30]	1 (1.0)		
[31 - 36]	100 (97.1)	88 (86.3)	98 (95.1)
>=37			4 (3.9)

Exposure by treatment week - summary - phase 3a trials: trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091 - safety analysis set (continued)

	Sema 0.5 mg N	(%)	Sema 1.0 mg N	(%)	comparator N	(%)
<Trial 4091, vs OAD (mono or OAD)>						
Number of subjects	239		241		120	
'On-treatment' observation time (week)						
[00 - 06]						
[07 - 12]	2	(0.8)	9	(3.7)	1	(0.8)
[13 - 18]	3	(1.3)	10	(4.1)	2	(1.7)
[19 - 24]			3	(1.2)	1	(0.8)
[25 - 30]	1	(0.4)	3	(1.2)	1	(0.8)
[31 - 36]	2	(0.8)	3	(1.2)	1	(0.8)
[37 - 42]	4	(1.7)	2	(0.8)		
[43 - 48]	1	(0.4)	2	(0.8)		
[49 - 54]	1	(0.4)	2	(0.8)	1	(0.8)
[55 - 62]	225	(94.1)	207	(85.9)	111	(92.5)
>=63					2	(1.7)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects.
The 'Treatment' is calculated as the difference between date of last dose and date of first (both days included).
Comparator: additional OAD (Trial 4091), placebo (Trials 3623 and 3627), sitagliptin (Trials 3626 and 4092)

ICH E1 ガイドライン（致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間）[37]、経口糖尿病薬ガイドライン[36]及び医薬品第 II 相試験終了後相談時の独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言より、セマグルチドの臨床開発プログラムは、単独療法で必要となる日本人被験者数に関するガイドラインの要件（6 ヵ月間以上投与される被験者数が 300 例以上、及び 1 年間以上投与される被験者数が 100 例以上）を満たすよう計画された。実際には、3623 試験、4092 試験及び 4091 試験において、計 350 例（セマグルチド 0.5 mg：184 例、セマグルチド 1.0 mg：166 例）の日本人 2 型糖尿病患者が、単独療法でセマグルチドを週 1 回 24 週間以上投与した。また、計 118 例（セマグルチド 0.5 mg：64 例、セマグルチド 1.0 mg：54 例）の日本人 2 型糖尿病患者が、単独療法でセマグルチドを週 1 回 54 週間以上投与した。前治療別の曝露については Module 2.7.3.3.2.6 を参照のこと。

人口統計学的特性別の曝露

人口統計学的特性（性別及び年齢）及び心血管系疾患の既往歴別の曝露状況を表 2.7.4.1-5～表 2.7.4.1-9 に示す。3623 試験（セマグルチド 0.5 mg 群を除く）、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、すべての投与群で総曝露（PYE）は女性と比較して男性で大きい傾向がみられた。3626 試験では、いずれの投与群でも総曝露（PYE）に男女間で違いはみられなかった。また、いずれの試験でも、すべての投与群で総曝露（PYE）は 65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満で大きかった。

表 2.7.4.1-5　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg N	Sema 1.0 mg N	Comparator N
Number of subjects	128	130	129
Exposure time (year)	80.4	82.0	81.4
<Sex>			
Number of subjects			
Male	60	80	70
Female	68	50	59
Exposure time (year)			
Male	37.1	50.7	45.3
Female	43.4	31.3	36.1
<Age (years)>			
Number of subjects			
< 65	102	110	105
>= 65	26	20	24
>= 75	6	4	3
Exposure time (year)			
< 65	65.2	69.9	66.9
>= 65	15.2	12.1	14.5
>= 75	3.6	2.7	2.0
<CV history>			
Number of subjects			
Yes	11	15	17
No	117	115	112
Exposure time (year)			
Yes	6.3	8.1	10.7
No	74.2	73.9	70.7

Abbreviations: N: Number of subjects

表 2.7.4.1-6　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg N	Sema 1.0 mg N	Comparator N
Number of subjects	409	409	407
Exposure time (year)	435.4	430.8	453.2
<Sex>			
Number of subjects			
Male	207	205	208
Female	202	204	199
Exposure time (year)			
Male	215.8	217.9	234.4
Female	219.6	212.9	218.7
<Age (years)>			
Number of subjects			
< 65	333	332	328
>= 65	76	77	79
>= 75	7	7	8
Exposure time (year)			
< 65	358.5	351.5	366.9
>= 65	77.0	79.3	86.2
>= 75	7.2	5.7	9.4
<CV history>			
Number of subjects			
Yes	65	81	71
No	344	328	336
Exposure time (year)			
Yes	69.7	85.9	80.2
No	365.7	345.0	372.9

Abbreviations: N: Number of subjects

表 2.7.4.1-7　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg N	Sema 1.0 mg N	Comparator N
Number of subjects	132	131	133
Exposure time (year)	84.2	81.9	84.1
<Sex>			
Number of subjects			
Male	74	77	71
Female	58	54	62
Exposure time (year)			
Male	47.6	47.8	43.8
Female	36.6	34.1	40.3
<Age (years)>			
Number of subjects			
< 65	93	102	86
>= 65	39	29	47
>= 75	7	3	4
Exposure time (year)			
< 65	59.3	63.8	54.6
>= 65	24.9	18.0	29.5
>= 75	4.3	1.5	1.5
<CV history>			
Number of subjects			
Yes	32	20	22
No	100	111	111
Exposure time (year)			
Yes	19.7	12.8	13.9
No	64.5	69.1	70.2

Abbreviations: N: Number of subjects

表 2.7.4.1-8　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg N	Sema 1.0 mg N	Comparator N
Number of subjects	103	102	103
Exposure time (year)	68.7	63.0	69.6
<Sex>			
Number of subjects			
Male	79	75	81
Female	24	27	22
Exposure time (year)			
Male	52.7	47.1	54.7
Female	16.0	15.9	14.8
<Age (years)>			
Number of subjects			
< 65	66	63	73
>= 65	37	39	30
>= 75	4	5	6
Exposure time (year)			
< 65	44.5	39.9	49.2
>= 65	24.2	23.1	20.4
>= 75	2.7	3.1	4.0
<CV history>			
Number of subjects			
Yes	7	2	6
No	96	100	97
Exposure time (year)			
Yes	4.4	1.4	4.1
No	64.4	61.6	65.5

Abbreviations: N: Number of subjects

表 2.7.4.1-9　　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg N	Sema 1.0 mg N	Comparator N
Number of subjects	239	241	120
Exposure time (year)	270.9	256.8	135.9
<Sex>			
Number of subjects			
Male	166	174	89
Female	73	67	31
Exposure time (year)			
Male	187.1	187.2	101.5
Female	83.8	69.5	34.4
<Age (years)>			
Number of subjects			
< 65	162	168	77
>= 65	77	73	43
>= 75	9	10	4
Exposure time (year)			
< 65	185.6	183.2	87.7
>= 65	85.3	73.6	48.3
>= 75	8.5	10.7	4.7
<CV history>			
Number of subjects			
Yes	19	17	8
No	220	224	112
Exposure time (year)			
Yes	19.8	19.9	9.4
No	251.1	236.9	126.6

Abbreviations: N: Number of subjects

2.7.4.1.2.3　　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

2.7.4.1.2.3.1　　CVOT（3744 試験）

総曝露

CVOT では、計 1,642 例の被験者がセマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）の投与を受けた（表 2.7.4.1-10）。

総曝露（PYE）（on-treatment 期間に基づく）は、プラセボと比較してセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg の併合）でわずかに小さかった（表 2.7.4.1-10）。これは、投与初期に治験薬の投与を中止した被験者数が、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群でやや多かったことと一致していた。なお、総観察期間（PYO、in-trial 期間に基づく）は投与群間で同様であった。

表 2.7.4.1-10　曝露状況－on-treatment 期間－SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		All sema		Placebo	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE
3744 vs Placebo, CVOT	823	1488	819	1444	1642	2932	1644	3035

Note: On-treatment: The 'on-treatment' observation period denotes the time period from the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first Patient years of exposure is defined as the time span of the on-treatment observation period.
Abbreviations: N: Number of subjects, PYE: Patient years of exposure is calculated as the time span of the on-treatment period, SAS: Safety analysis set

投与期間別の曝露

いずれの投与群でも、平均曝露期間は約 1.8 年であり、治験薬の投与期間が 24 ヵ月以上であった被験者の割合は 76～79%であった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT Table 15.1.35 及び Appendix 7.1）参照〕。

人口統計学的特性別の曝露

人口統計学的特性（性別、年齢及び人種）及び心血管系疾患の既往歴別の曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示す。CVOT に参加した被験者は女性より男性が多かったことを反映し、総曝露（PYE）は女性と比較して男性で大きかった。65 歳以上の高齢者が全被験者の約半数及び総曝露の約半分を占めていた。また、75 歳以上の高齢者については、計 157 例がセマグルチドの投与を受けた（総曝露は 241 PYE）。

人種別の曝露状況は、国際共同治験の CVOT では、セマグルチドへの曝露の大部分を占めたのは白人であり、次にアジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人と続いた。

表 2.7.4.1-11　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		All sema		Placebo	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Number of subjects	823		819		1642		1644	
Sex								
Male	494	882	513	916	1007	1798	987	1836
Female	329	606	306	528	635	1134	657	1199
Age (years)								
< 65	442	813	412	753	854	1567	843	1568
≥ 65	381	675	407	690	788	1366	801	1467
≥ 75	74	118	83	123	157	241	163	275
Race								
White	690	1249	688	1212	1378	2462	1347	2492
Black/Afr. Am	54	92	54	85	108	177	113	188
Asian	63	118	58	115	121	233	152	298
Other	16	29	19	32	35	61	32	57
CV History								
Yes	619	1103	633	1114	1252	2216	1258	2314
No	204	386	186	330	390	716	386	721

Abbreviations: Afr. Am: African-American; N: number of subjects; PYE: patient-years of exposure.

2.7.4.1.2.3.2　　第 3a 相試験併合データ

第 3a 相試験併合データでは、セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）の投与を受けた被験者数は計 3,150 例であった（表 2.7.4.1-12）。

総曝露

第 3a 相試験併合データでは、総曝露（PYE）はセマグルチド 1.0 mg 群及び対照群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で小さかったが、これは 3624 試験でセマグルチド 0.5 mg が検討されなかったことによるものであった。また、対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で総曝露（PYE）が大きかったが、これは 4091 試験の無作為割り付け比率が均等でなかった（2:2:1）ことによるものであった。

表 2.7.4.1-12　　曝露状況－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		All sema		Comparator	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Ph 3a pool	1373	1164.8	1777	1547.5	3150	2712.3	1657	1466.8

Abbreviations: JP: Japan; N: number of subjects; PYE: patient-years of exposure.

投与期間別の曝露

セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも、平均曝露期間は約 10 ヵ月であった。治験薬の投与期間が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は 88～91%であり、12 ヵ月以上では 42～49%であった。治験薬の投与期間が 9 ヵ月以上であった被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群及び対照群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で小さかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.1）。この結果は、前述のとおり 3624 試験でセマグルチド 0.5 mg の検討を行わなかったことを反映している（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.1 参照）。

人口統計学的特性別の曝露

人口統計学的特性（性別、年齢及び人種）及び心血管系疾患の既往歴別の曝露状況を表 2.7.4.1-13 に示す。第 3a 相試験に参加した被験者は女性より男性が多かったことを反映し、総曝露（PYE）は女性と比較して男性で大きかった。セマグルチドへの曝露の大部分を占めたのは 18～65 歳の被験者であった。セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の投与を受けた 65 歳以上の高齢者数も相当数認められたが、そのうち 75 歳以上の被験者の割合は低かった。

人種別の曝露状況は、国際共同治験の第 3 相臨床試験の設定を反映しており、セマグルチドへの曝露の大部分を占めたのは白人であり、次にアジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人と続いた。

表 2.7.4.1-13　　サブグループ別の曝露状況－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		All sema		Comparator	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Number of subjects	1373		1777		3150		1657	
Sex								
Male	783	663	1012	886	1795	1548	942	830
Female	590	502	765	662	1355	1164	715	636
Age (years)								
< 65	1034	887	1372	1207	2406	2093	1248	1105
≥ 65	339	278	405	341	744	619	409	362
≥ 75	45	33	57	45	102	78	54	45
Race								
White	749	596	1085	944	1834	1540	1074	950
Black/Afr. Am	65	46	106	83	171	129	97	74
Asian	535	505	537	474	1072	979	425	388
Other	19	15	22	20	41	35	31	28
Unclassified	5	3	27	26	32	30	30	27
CV History								
Yes	174	145	220	199	394	344	228	207
No	1199	1020	1557	1349	2756	2369	1429	1260

Notes: For the subgroup variables male, female, age < 65, age ≥ 65, age >75, Asian, and CV history yes/no, trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
For the subgroup variables White, Black or African-American, and 'other' (unknown), trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo).

Abbreviations: Afr. Am: African-American; N: number of subjects; PYE: patient-years of exposure.

2.7.4.1.2.4　　第 1 相試験及び第 2 相試験

日本人及びコーカシアン被験者を対象とした 3633 試験では、計 84 例の被験者が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた（用量群：0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg 及び 1.2 mg）。各用量群で、各人種の 6 例がセマグルチドを、2 例がプラセボを週 1 回 8 週間にわたり投与した（ただし、0.4 mg 用量群では 6 例のコーカシアン被験者及び 8 例の日本人被験者が、1.2 mg 用量群では 8 例のコーカシアン被験者及び 6 例の日本人被験者がセマグルチドを投与した）。

日本人及びコーカシアン被験者を対象とした 3634 試験では、計 32 例の被験者がセマグルチドの投与を受け（各用量で各人種 8 例）、12 例がプラセボの投与を受けた（各人種で 6 例）。

詳細は 3633 試験及び 3634 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Section 12.1 を参照のこと。

第 1 相試験全体の総曝露（併合データ）は、セマグルチドで 156.4 PYE（648 例）プラセボで 73.9 PYE（232 例）であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.23）。第 2 相試験（1821 試験）の総曝露は、いずれの群でも 7.8～10.5／人･年（計 411 例）であり、9 つの群で同様であった〔1821 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Table 12−1〕。

2.7.4.1.2.5　結論

セマグルチドの開発プログラムにおいて、セマグルチドは広範な 2 型糖尿病患者集団に投与されており、治療対象となる患者集団における本剤の安全性プロファイルを評価するに十分な曝露が得られていると考えられる。

2.7.4.1.3　被験者の内訳

2.7.4.1.3.1　評価方法

第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）における被験者の内訳は Module 2.7.3.3.1.1 を参照のこと。以下の項では、CVOT、第 3a 相試験併合データ、第 1 相試験及び第 2 相試験について、被験者の内訳の概要を記載する。

投与期間中に投与を中止しなかった被験者を「投与完了例」とした。

CVOT では、試験終了時の事後調査来院を行った被験者又は試験中に死亡した被験者を「試験完了例」とした。試験を完了せず、同意の撤回もしなかった被験者は追跡不能例とした。当該被験者については、DBL までに生存状態を確認することとした。生存状態の確認ができない被験者については、生存状態の追跡不能例とした。

第 3a 相試験併合データに含まれる試験については、試験終了時の事後調査来院を行った被験者を「試験完了例」とした。試験を完了せず、同意の撤回もしなかった被験者は追跡不能例とした。

2.7.4.1.3.2　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）の被験者の内訳については Module 2.7.3.3.1.1 を参照のこと。

2.7.4.1.3.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

2.7.4.1.3.3.1　CVOT（3744 試験）

4,346 例がスクリーニングを受け、3,297 例がセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、プラセボ 0.5 mg 又はプラセボ 1.0 mg に無作為割り付けされた。割り付けられた被験者のうち、計 3,286 例が治験薬の投与を受けた。投与被験者数は群間で同様であった（表 2.7.4.1-14）。

投与完了例の割合（77.3～81.2%）及び試験完了例の割合（97.6～98.7%）は、すべての群で同様であった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かった。このため、on-treatment 期間におけるいずれの時点でも、被験者数はプラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群

（0.5 mg 及び 1.0 mg）でわずかに少なかった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）, Figure 10−2〕。投与の中止に至った有害事象、一時的な投与の中止に至った有害事象及び投与量の減量に至った有害事象については 2.7.4.2.2.3.5 を参照のこと。胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（1.1%）と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg：5.7%及び 1.0 mg：9.4%）で高かった。胃腸障害以外の有害事象又は「その他の理由」により投与を中止した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群で同様であった。

表 2.7.4.1-14　　被験者の内訳（CVOT）

	Sema 0.5 mg N	Sema 0.5 mg %	Sema 1.0 mg N	Sema 1.0 mg %	Placebo N	Placebo %
Randomised	826	100.0	822	100.0	1649	100.0
Exposed (safety analysis set)	823	99.6	819	99.6	1644	99.7
Treatment completers [a]	662	80.1	635	77.3	1339	81.2
Premature treatment discontinuers [b]	164	19.9	186	22.6	310	18.8
Gastrointestinal tolerability	47	5.7	77	9.4	18	1.1
Withdrawal of informed consent	1	0.1	1	0.1	2	0.1
Adverse event other than related to gastrointestinal tolerability	51	6.2	41	5.0	93	5.6
Introduction of disallowed medication	3	0.4	3	0.4	16	1.0
Suspicion of placebo (without introduction of disallowed medication)	3	0.4	3	0.4	25	1.5
Randomised in error	12	1.5	13	1.6	22	1.3
Resistance to injections	2	0.2			2	0.1
Trial fatigue	5	0.6	5	0.6	26	1.6
Other	40	4.8	43	5.2	106	6.4
Trial completers [c]	812	98.3	811	98.7	1609	97.6
Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation [d]	2	0.2	5	0.6	8	0.5

Notes: [a]Subjects who were exposed, did not discontinue treatment prematurely, who did not withdraw from trial and who were not lost to follow-up before the last treatment visit. [b]Subjects who were not exposed, but had given a reason for premature treatment discontinuation are also included. [c]Subjects who died during the trial or who attended the end-of-trial follow-up visit. [d]All cases were withdrawal of informed consent
Abbreviations: N: number of subjects; %: percentages are based on randomised subjects.

詳細については、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 10.2 を参照のこと。

2.7.4.1.3.3.2　　第 3a 相試験併合データ

6,768 例がスクリーニングを受け、そのうち 4,827 例がセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg 及び対照薬（プラセボ、シタグリプチン、持続性エキセナチド、インスリン グラルギン又は経口糖尿病薬）に無作為割り付けされた。割り付けされた被験者のうち、4,807 例が治験薬の投与を受けた。投与被験者数は、セマグルチド 1.0 mg（1,777 例）及び対照薬（1,657 例）と比較して、セマグルチド 0.5 mg（1,373 例）で少なかった（表 2.7.4.1-15）。

投与完了例の割合（84.3～89.1%）及び試験完了例の割合（93%超）はすべての群で同様であった。

表 2.7.4.1-15　　被験者の内訳（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		Comparator	
	N	%	N	%	N	%
Randomised	1375	100	1783	100	1669	100
Exposed	1373	99.9	1777	99.7	1657	99.3
Treatment completers [a]	1222	89.0	1498	84.3	1477	89.1
Without rescue medication	1176	85.7	1452	81.7	1296	78.2
With rescue medication	46	3.4	46	2.6	181	10.9
Premature treatment discontinuation - primary reason [b]	151	11.0	279	15.7	180	10.9
Pregnancy	1	0.1	1	0.1	3	0.2
Protocol violation	21	1.5	35	2.0	32	1.9
Violation of the inclusion and/or exclusion criteria	21	1.5	35	2.0	32	1.9
Intention of becoming pregnant	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse event	83	6.0	161	9.1	56	3.4
Gastro intestinal AEs	42	3.1	102	5.7	10	0.6
Pancreatitis	4	0.3	4	0.2	6	0.4
Other AEs	37	2.7	55	3.1	40	2.4
Other	46	3.4	81	4.6	89	5.4
Not applicable	0	0.0	1	0.1	0	0.0
Trial completers [c]	1304	94.8	1684	94.4	1559	93.4
Premature withdrawal from trial in relation to or after premature treatment discontinuation - primary reason	66	4.8	96	5.4	104	6.2
Withdrawal by subject	30	2.2	49	2.7	48	2.9
Lost to follow-up	12	0.9	16	0.9	26	1.6
Death	5	0.4	3	0.2	6	0.4
Missing follow-up information [d]	15	1.1	20	1.1	16	1.0
Other	4	0.3	8	0.4	8	0.5

Notes: For trial completers and withdrawals percentages are based on randomised subjects, a: Completion of treatment according to end-of-trial form; b: Includes only exposed subjects; c: Subjects with a follow-up visit, d: Subjects with no reason/date for withdrawal but without the follow-up visit.
Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin)
Abbreviations: 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.

有害事象（主に胃腸障害の有害事象）により投与を中止した被験者の割合は、対照群（3.4%）と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg：6.0%及び 1.0 mg：9.1%）で高かったが、これは主に投与後 12 週までに報告された胃腸障害の有害事象に起因していた。「その他の理由」により投与を中止した被験者の割合は、対照群と比較して、セマグルチド 0.5 mg 群では低かったが、セマグルチド 1.0 mg 群は同様であった。

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は、対照群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で高かった（表 2.7.4.1-15）。

詳細は、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.2 を参照のこと。

2.7.4.1.3.4　　第 1 相試験及び第 2 相試験

第 1 相試験（3633 試験及び 3634 試験を含む）では、試験を完了した被験者の割合は全般的に高かった（各試験の完了した被験者の割合の範囲：83.9～100%）。第 2 相試験（1821 試験）では、試験を完

了した被験者の割合は 82.2%であった。第 1 相試験及び第 2 相試験の被験者の内訳の詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）を参照のこと。

2.7.4.1.3.5　結論

セマグルチドの第 3a 相試験（CVOT を含む）では、欠測データが最小限となるよう適切な手順を採用したため、すべての第 3a 相試験において試験完了例の割合が高かった。

Module 2.7.3 に記載したように、日本人の参加した第 3a 相試験では、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で同様もしくは多かった。いくつかの試験では、投与を中止した被験者の割合が、セマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で低い傾向がみられた。これらの傾向は、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでも同様に認められた。

2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1　評価方法

第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）における試験対象集団の人口統計学的特性及び他の特性の詳細は Module 2.7.3.3.1.2 を参照のこと。以下の項では、CVOT、第 3a 相試験併合データ、第 1 相試験及び第 2 相試験について、試験対象集団の人口統計学的特性及び他の特性の概要を記載する。

第 3a 相試験では、セマグルチドの治療対象となる患者を組み入れられるよう、人口統計学的特性、併発疾患、2 型糖尿病罹病期間及び糖尿病合併症（心血管系疾患及び腎機能障害を含む）に関する選択基準及び除外基準を設定した。なお、妊婦、小児、心不全（ニューヨーク心臓協会分類クラス IV）患者、膵炎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、もしくは甲状腺髄様癌の家族歴を有する被験者については検討されていない。

幅広い人種及び民族から曝露データが得られるよう、北米、南米、欧州、アフリカ、アジア及びオーストラリアから多数の治験実施医療機関が選択された。

試験開始時（スクリーニング時）に罹患していたすべての疾患を併発疾患と定義した。過去に罹患した疾患で、ベースライン時には症状が消失していた疾患は既往歴とした。すべての試験で既往歴及び併発疾患はスクリーニング時に記録され、MedDRA を用いてコーディングされた。併発疾患と既往歴は別々の表に提示する。

試験期間中、スクリーニング時及びそれ以降に使用される併用薬は記録され、解剖治療化学分類（ATC 分類）を用いてコーディングされた。スクリーニング及び事後調査期間を含めた試験期間中に投与された治験薬以外のすべての薬剤を併用薬として定義した。各併用薬について、少なくとも販売

名又は一般名、使用理由、投与開始日及び投与終了日の情報を収集することとした。糖尿病治療薬については一日用量も併せて収集した。

2.7.4.1.4.2　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）の試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性については、Module 2.7.3.3.1.2 を参照のこと。

2.7.4.1.4.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

人口統計学的特性は、世界各国の幅広い年齢及び BMI を有する被験者集団であること反映しており、また、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群のいずれでも同様な分布がみられた。CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、女性より男性が多い傾向があり、過体重又は肥満の被験者が多くみられた。また、被験者の大部分は白人であった。

ベースライン時の糖尿病及び心血管系の特性は、CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群で同様な分布がみられた。予想されたとおり、第 3a 相試験併合データと比較して、CVOT で心血管系疾患の既往歴がある被験者の割合が高かった。

併発疾患及び既往歴についても、CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群で同様な分布がみられた。また、報告された併発疾患及び既往歴は、試験の対象である 2 型糖尿病患者において予想される内容であった。

ベースライン時の併用薬についても、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群で概ね同様な分布がみられた。また、報告された併用薬は、試験の対象である 2 型糖尿病患者及び心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者（CVOT）において予想されるものであり、併発疾患及び既往歴とも一致していた。

詳細は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 10.2 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.2 を参照のこと。

2.7.4.1.4.4　第 1 相試験及び第 2 相試験

第 1 相試験及び第 2 相試験における治験対象集団の特性については Module 2.7.2.1.3.2 を参照のこと。

第 1 相試験及び第 2 相試験における、ベースライン時の糖尿病特性（該当する場合）、併発疾患、既往症及び併用薬といった人口統計学的特性の詳細は、治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.4.5　結論

Module 2.7.3 に記載したように、5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、治験対象集団のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患の特性は、投与群で概ね同様であった。

第 3a 相試験プログラム全体では、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、世界各国の幅広い年齢及び BMI を有する被験者集団であること反映しており、また、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群のいずれでも同様な分布がみられた。CVOT の被験者は、併発疾患（心血管系疾患及び糖尿病合併症を含む）の有病率の高い 2 型糖尿病患者集団であった。第 3a 相試験併合データに含まれる被験者は、広範な 2 型糖尿病患者集団であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の評価方法

2.7.4.2.1.1 有害事象の定義

有害事象は以下に示す定義に従って分類した。

有害事象（AE）

有害事象（adverse event: AE）とは、医薬品が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事としたが、必ずしも投与の因果関係があるとは限らないこととした。

すなわち、有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病のことであり、当該医薬品（治験薬を含む）との因果関係の有無は問わないこととした。

有害事象には、併発疾患の臨床的に有意な悪化を含めた。

臨床検査に関する有害事象（CLAE）とは、臨床的に有意な臨床検査値の異常のことであり、つまり疾患及び／又は臓器の毒性を示し、積極的な対応が必要な重度の異常値とした。積極的な対応とは、医薬品の投与量変更や異常値の追跡調査といった、積極的な治療又はさらなる検査等が該当することとした。

ただし、以下については、有害事象としては報告しないこととした：

- スクリーニングにより発見された、以前から存在していた病状（以前から存在していた病状は、既往歴又は併発疾患として記録する）。
- 前もって予定された処置。ただし、処置を予定された病状が、被験者が同意書に署名した後、最初の「治験に関連する手順」開始以降に悪化した場合を除く。
- 低血糖の有害事象：低血糖は特定の「hypoglycaemic episode form」に報告し、重篤な有害事象（SAE）の基準を満たす低血糖（すべての試験において）、もしくは米国糖尿病学会（ADA）の定義する重大な低血糖（CVOT 試験において）は有害事象として報告する（低血糖の報告に関する情報は2.7.4.2.13 参照）。

重篤な有害事象（SAE）

投与状況を問わず、以下のいずれかに該当する事象を「重篤な有害事象（SAE）」として取り扱った：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの [a]
- 入院 [b] 又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの [c]
- 先天異常を来すもの

- その他医学的に重要な状態[d]：「死に至るもの」、「生命を脅かすもの[a]」又は「入院[b]又は入院期間の延長が必要であるもの」に至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的又は外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な有害事象と判断すること。
- 治験薬による病原体感染の疑いがある場合、必ず重篤な有害事象として扱うこと。

a「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。
b「入院」とは、被験者が以下に該当する場合に用いる：
– 身体的な滞在時間に関係なく入院した又は入院患者となった場合。
– 治療のため又は観察のために 24 時間以上病院に滞在した場合。常に医学的判断に基づき、疑わしい場合には、病院受診は入院と判断する。管理上の入院、治験のための入院又は社会的理由のための入院は、有害事象には該当しないことから、有害事象又は重篤な有害事象としての報告は不要である。さらに、治験前に計画していた外科的処置のための入院も有害事象又は重篤な有害事象には該当しない。
c「障害・機能不全に陥るもの」とは、患者又は被験者の身体機能、身体構造、身体活動及び／又は生活の質（QOL）において、永続的又は恒久的で顕著な、変化、障害、損傷又は失調を生じることである。
d「その他の医学的に重要な状態」とは、救急処置室等又は自宅において集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用等が挙げられる。

重篤でない有害事象

重篤な有害事象の定義に該当しない有害事象は重篤でない有害事象として取り扱った。

特に注目すべき医学的事象（MESI）

特に注目すべき医学的事象（medical event of special interest：MESI）とは、特に注目すべき有害事象（重篤な有害事象又は重篤でない有害事象）とした。MESI の定義は治験実施計画書にて事前に規定した。

2.7.4.2.1.2　有害事象の記録

有害事象の定義に合致したすべての事象は、治験責任医師が観察した場合も、被験者が自発的に報告した場合も、治験責任医師が記録し、評価することとした。治験薬の投与の有無に関わらず、被験者の同意書に署名した後、最初の「治験に関連する手順」の開始以降、事後調査が終了するまでに観察された事象が含まれた。

スクリーニング後の治験責任医師又は治験実施医療機関のスタッフによるコンタクト（来院及び電話コンタクト）では、被験者に対して有害事象について確認し（例：『前回の来院以降、何か問題がありましたか？』）、また前回の来院以降に併発疾患に関する変化もしくは新規疾患の発現があったかどうか確認することとした。治験責任医師又は治験実施医療機関のスタッフは被験者日誌を再確認し、健康上の全般的な変化及び併用薬の情報を含むすべての有害事象が報告されているか確認することとした。被験者日誌に明確にする必要のある記載や矛盾点がある場合は、被験者に対して確認を行

い、医療記録に結論を示すこととした。被験者にバイアスを生じさせるような治療を行ってはならないこととした。

治験責任医師はすべての有害事象を症例報告書（CRF）の「AE form」に記録することとした。治験責任医師は、可能な限り診断名を記録することとし、診断名が記載できない場合はすべての徴候及び症状を個々の有害事象として個別の「AE form」に記録することとした。個々の有害事象では、事象内容、重篤性、発現した日付、転帰が回復した日付、重症度、治験薬との因果関係、対応した処置、転帰及び MESI かどうかを記録することとした。

重篤な有害事象を報告する際には、「AE form」に加え「safety information form」を作成することとした。複数の症状又は診断名が同じ臨床像の一部として起きた場合、重篤な有害事象を報告する際には 1 つの「safety information form」を作成することとした。

MESI は、重篤性に関わらず、「AE form」、「safety information form」及び「MESI form」を用いて報告することとした。「MESI form」は、各 MESI に関する特定の情報を収集するために設定された。イベント判定委員会による審査が必要と評価された MESI に関しては、それぞれの事象に関する原データを収集するフォームも作成することとした。当該フォームは、治験実施医療機関からイベント判定委員会へ提供される臨床データのチェックリストであった。MESI 及びイベント判定に関する詳細については、2.7.4.2.1.7.1 及び 2.7.4.2.1.7.2 を参照のこと。

「safety information form」及び事象特有の「MESI form」の情報は、重篤な有害事象及び MESI の叙述の作成に用いた。

すべての低血糖は、それぞれ「hypoglycaemic episode form」を用いて報告することとした。また、重篤な有害事象の定義に合致する低血糖は、1 件の有害事象としても報告することとした。さらに、CVOT では、重大な低血糖（ADA の低血糖分類による）を事前に MESI として規定し、他の MESI と同様の手順で報告することとした。低血糖の報告に関する詳細は 2.7.4.2.13.2 を参照のこと。

治験薬の医療機器に関する問題、治験薬の物理的又は化学的な外観ならびに包装資材に関する苦情については、それぞれ「technical complaint form」を用いて報告することとした。苦情が有害事象と関連する場合は、治験責任医師が苦情と有害事象における関連性を評価し、CRF の「AE form」を用いて報告することとした。関連する有害事象が重篤である場合は「safety information form」も作成することとした。

セマグルチドの臨床開発プログラムにおいて、妊婦又は妊娠を希望する被験者は除外基準に含まれており、女性被験者が妊娠した場合は直ちに治験薬の投与を中止することとした。試験期間中の妊娠は治験責任医師が報告することとし、妊娠の転帰が異常（例：先天性異常、自然流産を含めた胎児死亡、及び／又は新生児の重篤な有害事象）の場合、「AE form」及び「safety information form」を用いて報告することとした。

2.7.4.2.1.3　有害事象のコーディング

すべての重篤な有害事象及び重篤でない有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）のその時点での最新版を用いてコード化された。すべての第 3a 相試験での有害事象の報告には MedDRA Ver.18.0 を使用した。用語の統一を図るために本臨床概要では MedDRA Ver.18.0 に基づいた有害事象を提示する。第 1 相試験及び第 2 相試験については各試験の治験総括報告書を参照のこと。

有害事象のデータの原著は英語であり、日本語翻訳にあたっては MedDRA/J Version 18.0 を用いた。

重篤でない有害事象は、医師免許を有するノボ ノルディスク社のデータマネジメント部門によりコード化された。重篤な有害事象は、医師免許を有するノボ ノルディスク社の Global Safety 部門のスタッフによりコード化された。Global Safety 部門は、セマグルチド臨床開発プログラムで報告されたすべての有害事象のコーディングの一貫性についても確認した。すべてのコーディングは盲検下で行われた。臨床データベースと安全性データベースの間の差異は個々の試験の DBL の前に調整された。

2.7.4.2.1.4　有害事象の分類

2.7.4.2.1.4.1　有害事象の重症度

治験責任医師は、有害事象の重症度を以下のとおり分類した：

- 軽度（mild）：無症状又は一時的な症状であり、被験者の日常の活動を妨げるものではない程度
- 中等度（moderate）：顕著な症状であり、被験者の日常の活動を中等度に妨げる程度
- 重度（severe）：被験者の日常の活動に対しかなりの妨げとなるもので、受け入れ難い程度

2.7.4.2.1.4.2　有害事象と治験薬との因果関係

治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を評価する際には、以下の分類を用いた：

- あり（probable）：因果関係があると断言できる確かな理由や十分な証拠がある
- 可能性あり（possible）：因果関係が考えられ、それを否定することはできない
- なし（unlikely）：治験薬以外の要因との関連が最も考えられる

2.7.4.2.1.4.3　有害事象の転帰

治験責任医師は、有害事象の転帰を以下に従い評価した：

- 回復（recovered/resolved）：完全に回復した場合、あるいは、内科的又は外科的処置により、被験者が同意書に署名した後の最初の「『治験に関連する手順』実施時に認められた状態」に回復した場合。
- 軽快（recovering/resolving）：被験者の状態が改善されつつあり、被験者が事象から回復する

ことが予測される状態。

- 回復したが後遺症あり（recovered/resolved with sequelae）：被験者の状態が回復したが、疾病、損傷、治療又は手術の影響が永続的に残っている状態。後遺症が「重篤」の定義に合致する場合、重篤な有害事象として分類される。
- 未回復（not recovered/not resolved）：被験者の状態が改善せずかつ症状も変化がない、もしくは報告時に転帰が不明である場合に使用する。
- 死亡（fatal）：報告された有害事象に関連した状態の結果として、死亡に至った場合にのみ該当する。死亡前に報告されたそのほかの有害事象の転帰は、「回復（recovered/resolved）」、「軽快（recovering/resolving）」、「回復したが後遺症あり（recovered/resolved with sequelae）」又は「未回復（not recovered/not resolved）」のいずれかで評価する。転帰が「死亡」の有害事象は、重篤な有害事象として報告する。
- 不明（unknown）：被験者の追跡調査ができない場合にのみ使用される。

すべての重篤な有害事象及びMESIは、被験者が「回復」、「回復したが後遺症あり」、「死亡」のいずれかに該当するまで、かつ当該有害事象に関するすべての疑問点が解決されるまで追跡調査を行うこととした。慢性状態、癌又は死亡時に発現していた有害事象（つまり他の事象が原因で死亡した）である場合、「軽快」又は「未回復」の転帰をもって、被験者が事後調査期間を完了したときに追跡調査を終了としてもよいこととした。

重篤でない有害事象は、当該事象の転帰が「軽快」、「回復」、「回復したが後遺症あり」のいずれかに該当するまで、又は治験実施計画書に規定される事後調査期間が終了するまで、いずれか早い時期まで追跡調査を行うこととした。当該有害事象に関するすべての疑問点は解決されていなければならないこととした。慢性状態、癌又は死亡時に発現していた有害事象（つまり他の事象が原因で死亡した）である場合、「軽快」又は「未回復」の転帰をもって追跡調査を終了してもよいこととした。

2.7.4.2.1.4.4　有害事象による治験薬の投与への対応

セマグルチドの投与中に発現した有害事象について、治験薬の投与への対応を、以下のとおり「AE form」に記録することとした：

- 治験薬の一時的な投与の中断（Product withdrawn temporarily）
- 治験薬の投与中止（Product withdrawn permanently）
- 投与量の減量（Dose reduced）
- 投与量の増量（Dose increased）
- 投与量の変更なし（Dose not changed）
- 不明（Unknown）
- 該当無し（N/A）

なお、治験実施計画書では、治験薬の投与量は変更（減量又は増量）してはならないこととしていた。ただし、急性膵炎の疑いがある場合は直ちに治験薬の投与を中断することとした。急性膵炎の可能性が否定された場合には、治験薬の投与を再開することとした。急性膵炎が確認された場合には、被験者は治験薬の投与を中止し、試験への参加は継続することとした。被験者が連続 3 回以上投与を忘れた場合、もしくは不遵守（1 回もしくは 2 回の投与忘れ）が繰り返される場合は、その他の理由による治験薬の一時的な投与の中断とし、治験実施計画書からの重要な逸脱として記録することとした。

有害事象への対応（治療への介入につながる有害事象）を評価する際には、「AE form」の情報を用いた。なお、「AE form」の情報は「end-of-trial form」の治験薬投与の中止に至った主な理由と一致しない場合があることに留意しなければならない（「end-of-trial form」の情報が被験者の内訳のデータとして用いられる）。Module 5 の各治験総括報告書に含めた一覧表に、以下の「AE form」と「end-of-trial form」の差異を示した。

- 「AE form」に基づくと有害事象発現時の治験薬の投与への対応が「治験薬の中止」とされた事象の報告があったが、「end-of-trial form」では治験薬の投与中止に至った主な理由が「有害事象」とされなかった被験者
- 「end-of-trial form」では治験薬投与の中止に至った主な理由が「有害事象」であったが、「AE form」に基づくと、有害事象発現時の治験薬の投与への対応が「治験薬の中止」とされた事象がみられなかった被験者

2.7.4.2.1.5　規制当局への有害事象の報告

ノボ ノルディスク社は、国の規制要件に従いすべての予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）を規制当局に報告した。さらに、ノボ ノルディスク社は、治験責任医師の義務と規定されていない場合に限り、各国内で適用される規制及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の規定要件に従い、SUSAR を治験審査委員会／独立倫理委員会に報告した。

ノボ ノルディスク社は、各国内で適用される規制及び GCP の要件に従い、SUSAR を治験責任医師へ報告した。また、治験手順の変更が必要になるような、治験手順に関連した重篤な有害事象を入手した場合にも、治験責任医師に報告を行うこととした。

2.7.4.2.1.6　叙述

以下の場合に叙述を作成した：

- 死亡及び他の重篤な有害事象
- 事前に規定した MESI（2.7.4.2.1.7.1 参照）
- 治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象
- 臨床検査の外れ値（スケジュールされた測定、スケジュールされていない測定及び再測定に基づく）（詳細については個々の治験総括報告書を参照）

叙述は個々の治験総括報告書に含まれている。cut-off date 以降に更新された叙述は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.24 に示す。

2.7.4.2.1.7　特に注目すべき安全性領域

特に注目すべき安全性領域は、GLP-1 受容体作動薬で生じる可能性のある、もしくは生じることが知られているリスクに基づいて検討した。また、心血管系事象、急性胆石症及び低血糖は、対象集団におけるそれらの有病率又は 2 型糖尿病や体重減少との関連性から、注目すべき事象と考えられた。さらに、一般的に注目すべき事象と考えられるものとして、投薬過誤及び妊娠、ならびに治験薬の投与による病原体感染の疑いを特に注目すべき安全性領域に含めた。

特に注目すべき安全性領域は、以下の得られたすべての情報に基づき評価した：

- 外部の独立したイベント判定委員会が評価した事象（2.7.4.2.1.7.2 参照）
- 臨床検査所見、心電図所見、身体所見、バイタルサイン及び被験者の精神的な健康に関する質問等を含む評価
- 治験責任医師が報告したすべての有害事象の MedDRA 検索（検索用語については Module 5.3.5.3、Global safety summary Appendix 7.25 参照）
- 器官別大分類、高位グループ語及び基本語別の治験責任医師により報告された有害事象
- 重篤な有害事象及び MESI に関する叙述

2.7.4.2.1.7.1　特に注目すべき医学的事象（MESI）

MESI（重篤又は非重篤）は、ノボ ノルディスク社が継続的に観察している、科学的及び医学的に特に注目すべき事象である。該当する事象は因果関係の有無にかかわらず MESI として報告した。

第 3a 相試験において定義したすべての MESI の一覧を表 2.7.4.2-1 に示す（表中には、盲検下での外部のイベント判定委員会への送付の有無も示す）。なお、不整脈、腎症、糖尿病網膜症、急性胆石症、急性腎不全及び重大な低血糖は、CVOT においてのみ MESI として定義された。

表 2.7.4.2-1　　セマグルチドの第 3a 相試験における特に注目すべき医学的事象

Event	**Adjudication**
Fatal events	X
Acute coronary syndrome (myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalisation)	X
Cerebrovascular events (stroke, transient ischemic attack)	X
Coronary revascularisation procedure	X
Heart failure requiring hospital admission	X
Cardiac arrhythmia (CVOT only)	
Peripheral arterial revascularisation procedure	
Nephropathy (CVOT only)	X
Diabetic retinopathy (CVOT only)	X
Neoplasm, malignant and benign (excluding thyroid neoplasm)	X
Thyroid disease (a) (including thyroid neoplasm or resulting in thyroidectomy)	X[b]
Pancreatitis or clinical symptoms leading to suspicion of pancreatitis (c,d)	X
Acute gallstone disease (CVOT only)	
Acute renal failure (CVOT only)	
Episodes of severe hypoglycaemia (CVOT only)	
Immunogenicity events (allergic reactions, immune complex disease, and anti-semaglutide antibody formation) (d)	
Medication errors concerning trial products - Administration of wrong drug - Wrong route of administration, such as intramuscular instead of subcutaneous. - Administration of a high dose with the intention to cause harm (e.g., suicide attempt). - Administration of an accidental overdose, defined as a higher dose than 1.1 mg/week (±24 hours), as 1.1 mg is the highest dose the subject will be able to take in one injection	
Suspected transmission of an infectious agent via a trial product	
AEs leading to treatment discontinuation (CVOT only)	

Notes:
a: all disorders of the thyroid gland irrespective of seriousness. Subjects scheduled for thyroidectomy (partial or total) for any reason during the trial, were asked to inform the investigator prior to their operation,
b: was only to be adjudicated in case of thyroid neoplasm or resulting in thyroidectomy;
c: Pancreatitis or acute, severe abdominal pain leading to a suspicion of pancreatitis irrespective of seriousness. Confirmed cases of pancreatitis were followed-up with investigations of other potential causes;
d: in some cases additional samples were to be collected.

2.7.4.2.1.7.2　　特に注目すべき安全性領域のイベント判定

外部の独立したイベント判定委員会は、事前に規定された診断基準に従い選択した有害事象を、盲検下で継続的に評価するために設立された。すべての第 3a 相試験で同一の委員会を用いた。イベント判定委員会が独立していること、また、グローバルで統一した診断基準に基づき、個々の事象に関する詳細な分析が行えることから、イベント判定委員会の判定は治験責任医師の評価より重要視すべきと考えられた。イベント判定が行われた安全性領域については、その安全性データの提示及び検討に

おいて委員会の判定を主要な情報として扱った。治験責任医師により報告されたすべての有害事象を対象とした MedDRA 検索に基づく検討結果は、委員会の判定に基づく検討結果を補足する情報として含めた。

委員会の判定プロセスは外部の独立した機関（クインタイルズ社）により管理された。当該機関は治験実施医療機関から得た該当事象の原データ等の情報の管理及び盲検下でのイベント判定委員会への送付を行った。

イベント判定委員会で判定される事象

第 3a 相試験でイベント判定が行われた有害事象の種類及びイベント判定委員会で指名された判定委員の専門領域を表 2.7.4.2-2 に示す。

表 2.7.4.2-2　　第 3a 相試験のイベント判定

Adjudicated events	**Speciality of assigned adjudicator**
Fatal events • Cardiovascular death • Non-cardiovascular death • Undetermined cause of death	Cardiologist/neurologist[a]
Acute coronary syndrome • Myocardial infarction (MI), i.e., spontaneous MI, percutaneous coronary intervention related MI, coronary artery bypass graft surgery related MI and silent MI. • Unstable angina requiring hospitalisation	Cardiologist[b]
Cerebrovascular event • Stroke • Transient ischemic attack	Neurologist
Coronary revascularisation procedure	Cardiologist
Heart failure requiring hospital admission	Cardiologist
New or worsening of nephropathy (CVOT)	Nephrologists
Diabetic retinopathy complications (CVOT)	Ophthalmologists
Neoplasm (excluding thyroid neoplasm) • Malignant neoplasm • *In situ* neoplasm • Benign neoplasm • Neoplasms of uncertain or unknown behaviour	Oncologist
Thyroid neoplasm or events resulting in thyroidectomy	Endocrinologist and oncologist[c]
Pancreatitis or clinical symptoms leading to suspicion of pancreatitis • Acute pancreatitis • Chronic pancreatitis	Gastroenterologist

Notes: a: Fatal events were submitted to 2 Neurologist if related to a neurological event and to 2 Cardiologists for all other events.
b: Silent MI events (not reported by sites but identified via ECG screening) were submitted directly to full committee and reviewed by 3 Cardiologists including the Chair to achieve consensus adjudication.
c: Thyroid Neoplasm/Disease events were submitted to one Endocrinologist and one Oncologist.
Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; MI, myocardial infarction;

2.7.4.2.2　有害事象の解析

2.7.4.2.2.1　背景及び評価方法

セマグルチドの全般的な有害事象プロファイルは、「治験薬投与下で発現した」有害事象を反映している on-treatment 期間のデータに基づき評価した。in-trial 期間のセマグルチドの有害事象プロファイルは on-treatment 期間に基づく結果と概ね同様であった（本臨床概要には in-trial 期間の詳細は記載しない）。各試験については Module 5 の治験総括報告書、第 3a 相試験統合データについては Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.3 を参照のこと。なお、2.7.4.1.1.8.1 に示したように、心血管系、細小血管系、新生物及び死亡に至った有害事象については主に in-trial 期間の結果に基づき評価した。

2.7.4.2.2.2　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

各試験で報告された有害事象の詳細は、治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.4.2.2.2.1　有害事象の概要

5 つの第 3a 相試験において、on-treatment 期間に何らかの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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高い傾向がみられた。いずれの試験でも、すべての投与群で有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、重度の事象は少なかった。また、被験者が発現した有害事象の大部分について、試験終了時の転帰は「回復」又は「軽快」であった（表 2.7.4.2-3）。

3623 試験、3626 試験、3627 試験及び 4092 試験では、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象を報告した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かったが、これは主に胃腸障害の有害事象に起因していた（Module 2.7.6、表 2.7.6.18.2-3、表 2.7.6.20.2-3、表 2.7.6.19.2-3、表 2.7.6.24.2-3 及び表 2.7.6.23.2-3）。なお、4091 試験では、追加の経口糖尿病薬は治験薬とされなかったため、対照群については無作為割り付けされた治療との因果関係の判定は行わなかった。

3623 試験、3627 試験及び 4092 試験において死亡は報告されなかった。3626 試験では、6 例（セマグルチド 0.5 mg 群：2 例、セマグルチド 1.0 mg 群：1 例、シタグリプチン群：3 例）、4091 試験では 2 例（セマグルチド 0.5 mg 群：1 例、追加の経口糖尿病薬群：1 例）の死亡がそれぞれ報告された（2.7.4.2.2.2.3 参照）。

重篤な有害事象の種類及び発現の頻度において、投与群間で明らかな違いは認められなかった（2.7.4.2.2.2.4 参照）。

3623 試験、3626 試験及び 3627 試験において、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高い傾向がみられた。4092 試験で

は、この割合はセマグルチド 0.5 mg 群及びシタグリプチン群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高い傾向がみられた。4091 試験では、この割合はセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かった。なお、4091 試験では、追加の経口糖尿病薬は治験薬とされなかったため、対照群については、有害事象の発現による無作為割り付けされた薬剤の変更に関する情報は収集されず、その結果、投与の中止に至った有害事象と判断された事象はない。治療の介入に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.2.2.5 を参照のこと。

表 2.7.4. 2-3　有害事象－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)									
3623 vs Placebo (Mono)	128	80		130	82		129	81	
3626 vs Sita (OADs)	409	435		409	431		407	453	
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84		131	82		133	84	
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69		102	63		103	70	
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271		241	257		120	136	
All Events									
3623 vs Placebo (Mono)	82	(64.1)	364 452.5	73	(56.2)	269 328.0	69	(53.5)	224 275.1
3626 vs Sita (OADs)	306	(74.8)	1453 333.7	292	(71.4)	1358 315.2	292	(71.7)	1064 234.8
3627 vs Placebo (Insulin)	91	(68.9)	312 370.5	84	(64.1)	244 298.0	77	(57.9)	223 265.2
4092 vs Sita (Mono), JP	77	(74.8)	228 331.8	73	(71.6)	197 312.6	68	(66.0)	186 267.4
4091 vs OAD (OAD), JP	206	(86.2)	909 335.5	212	(88.0)	954 371.5	86	(71.7)	269 197.9
Serious									
Yes									
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	10 12.4	7	(5.4)	8 9.8	5	(3.9)	6 7.4
3626 vs Sita (OADs)	30	(7.3)	55 12.6	30	(7.3)	37 8.6	29	(7.1)	39 8.6
3627 vs Placebo (Insulin)	8	(6.1)	10 11.9	12	(9.2)	17 20.8	9	(6.8)	11 13.1
4092 vs Sita (Mono), JP	6	(5.8)	7 10.2	2	(2.0)	2 3.2	2	(1.9)	3 4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	19	(7.9)	25 9.2	12	(5.0)	13 5.1	8	(6.7)	10 7.4
No									
3623 vs Placebo (Mono)	80	(62.5)	354 440.0	71	(54.6)	261 318.2	69	(53.5)	218 267.7
3626 vs Sita (OADs)	301	(73.6)	1398 321.1	287	(70.2)	1321 306.6	288	(70.8)	1025 226.2
3627 vs Placebo (Insulin)	89	(67.4)	302 358.7	81	(61.8)	227 277.3	74	(55.6)	212 252.1
4092 vs Sita (Mono), JP	75	(72.8)	221 321.6	72	(70.6)	195 309.5	68	(66.0)	183 263.1
4091 vs OAD (OAD), JP	203	(84.9)	884 326.3	212	(88.0)	941 366.5	84	(70.0)	259 190.5
<Severity>									
Severe									
3623 vs Placebo (Mono)	9	(7.0)	13 16.2	8	(6.2)	12 14.6	4	(3.1)	5 6.1
3626 vs Sita (OADs)	26	(6.4)	42 9.6	21	(5.1)	31 7.2	21	(5.2)	27 6.0
3627 vs Placebo (Insulin)	5	(3.8)	10 11.9	10	(7.6)	13 15.9	6	(4.5)	10 11.9
4092 vs Sita (Mono), JP	2	(1.9)	2 2.9	1	(1.0)	1 1.6	2	(1.9)	5 7.2
4091 vs OAD (OAD), JP	10	(4.2)	12 4.4	3	(1.2)	3 1.2	2	(1.7)	3 2.2
Moderate									
3623 vs Placebo (Mono)	35	(27.3)	102 126.8	31	(23.8)	80 97.5	26	(20.2)	80 98.2
3626 vs Sita (OADs)	122	(29.8)	290 66.6	109	(26.7)	300 69.6	114	(28.0)	219 48.3
3627 vs Placebo (Insulin)	42	(31.8)	84 99.8	32	(24.4)	57 69.6	28	(21.1)	55 65.4
4092 vs Sita (Mono), JP	13	(12.6)	23 33.5	9	(8.8)	12 19.0	10	(9.7)	10 14.4
4091 vs OAD (OAD), JP	29	(12.1)	46 17.0	29	(12.0)	37 14.4	15	(12.5)	20 14.7
Mild									
3623 vs Placebo (Mono)	71	(55.5)	249 309.5	60	(46.2)	177 215.8	58	(45.0)	139 170.7
3626 vs Sita (OADs)	268	(65.5)	1121 257.4	265	(64.8)	1027 238.4	260	(63.9)	818 180.5
3627 vs Placebo (Insulin)	81	(61.4)	218 258.9	68	(51.9)	174 212.5	64	(48.1)	158 187.9
4092 vs Sita (Mono), JP	73	(70.9)	203 295.4	68	(66.7)	184 292.0	67	(65.0)	171 245.8
4091 vs OAD (OAD), JP	202	(84.5)	851 314.1	209	(86.7)	914 356.0	80	(66.7)	246 181.0

Adverse events - overview - phase 3a trials: trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091 - on-treatment (continued)

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
<Outcome>									
Fatal									
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2 0.5	1	(0.2)	1 0.2	3	(0.7)	3 0.7
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1 0.4				1	(0.8)	1 0.7
Not recovered									
3623 vs Placebo (Mono)	29	(22.7)	45 55.9	25	(19.2)	36 43.9	28	(21.7)	51 62.6
3626 vs Sita (OADs)	105	(25.7)	221 50.8	111	(27.1)	217 50.4	126	(31.0)	261 57.6
3627 vs Placebo (Insulin)	35	(26.5)	67 79.6	26	(19.8)	37 45.2	30	(22.6)	42 49.9
4092 vs Sita (Mono), JP	18	(17.5)	30 43.7	19	(18.6)	24 38.1	27	(26.2)	50 71.9
4091 vs OAD (OAD), JP	105	(43.9)	188 69.4	104	(43.2)	189 73.6	35	(29.2)	57 41.9
Recovered with sequelae									
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	2 2.5						
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2 0.5	2	(0.5)	3 0.7	4	(1.0)	4 0.9
3627 vs Placebo (Insulin)				1	(0.8)	1 1.2			
4091 vs OAD (OAD), JP				1	(0.4)	1 0.4			
Recovering									
3623 vs Placebo (Mono)	5	(3.9)	7 8.7	3	(2.3)	6 7.3	6	(4.7)	8 9.8
3626 vs Sita (OADs)	26	(6.4)	35 8.0	22	(5.4)	29 6.7	18	(4.4)	20 4.4
3627 vs Placebo (Insulin)	11	(8.3)	16 19.0	3	(2.3)	4 4.9	3	(2.3)	9 10.7
4092 vs Sita (Mono), JP	11	(10.7)	14 20.4	5	(4.9)	5 7.9	7	(6.8)	8 11.5
4091 vs OAD (OAD), JP	23	(9.6)	29 10.7	34	(14.1)	41 16.0	9	(7.5)	9 6.6
Recovered									
3623 vs Placebo (Mono)	75	(58.6)	310 385.4	65	(50.0)	226 275.5	59	(45.7)	165 202.6
3626 vs Sita (OADs)	288	(70.4)	1192 273.7	269	(65.8)	1107 256.9	265	(65.1)	776 171.2
3627 vs Placebo (Insulin)	83	(62.9)	229 272.0	76	(58.0)	202 246.7	68	(51.1)	172 204.5
4092 vs Sita (Mono), JP	69	(67.0)	184 267.8	66	(64.7)	168 266.6	61	(59.2)	127 182.6
4091 vs OAD (OAD), JP	197	(82.4)	691 255.1	195	(80.9)	723 281.6	79	(65.8)	202 148.6
Unknown									
3623 vs Placebo (Mono)				1	(0.8)	1 1.2			
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1 0.2	1	(0.2)	1 0.2			
4092 vs Sita (Mono), JP							1	(1.0)	1 1.4
<Leading to premature discontinuation>									
Yes									
3623 vs Placebo (Mono)	8	(6.3)	16 19.9	7	(5.4)	11 13.4	3	(2.3)	5 6.1
3626 vs Sita (OADs)	33	(8.1)	57 13.1	39	(9.5)	70 16.2	12	(2.9)	21 4.6
3627 vs Placebo (Insulin)	6	(4.5)	8 9.5	8	(6.1)	12 14.7	1	(0.8)	1 1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	5 7.3	11	(10.8)	15 23.8	2	(1.9)	4 5.8
4091 vs OAD (OAD), JP	14	(5.9)	16 5.9	26	(10.8)	40 15.6			
No									
3623 vs Placebo (Mono)	80	(62.5)	348 432.6	70	(53.8)	258 314.5	68	(52.7)	219 268.9
3626 vs Sita (OADs)	294	(71.9)	1396 320.6	282	(68.9)	1288 299.0	291	(71.5)	1043 230.2
3627 vs Placebo (Insulin)	89	(67.4)	304 361.0	81	(61.8)	232 283.4	77	(57.9)	222 264.0
4092 vs Sita (Mono), JP	77	(74.8)	223 324.5	69	(67.6)	182 288.8	68	(66.0)	182 261.7
4091 vs OAD (OAD), JP	202	(84.5)	893 329.6	210	(87.1)	914 356.0	86	(71.7)	269 197.9

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one
event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan
The relationship and action taken to the randomised treatment were not collected for comparator treatment in Trial 4091.

2.7.4.2.2.2.2　比較的よく見られる有害事象

5 つの第 3a 相試験では、on-treatment 期間にセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）において高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象は、他の GLP-1 受容体作動薬で報告されている有害事象と概ね一致しており（表 2.7.4. 2-4～表 2.7.4.2-8）、セマグルチドにより治療で最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった。5 つの第 3a 相試験いずれでも、胃腸障害の有害事象（基本語：「悪心」、「下痢」、「嘔吐」、「便秘」、「消化不良」又は「腹部不快感」）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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。また、4092 試験を除くすべての試験で、胃腸障害の有害事象の発現状況にセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）間に明らかな違いは認められなかった。胃腸障害の有害事象は、セマグルチドにおける注目すべき安全性領域の事象として事前に規定された。詳細は 2.7.4.2.4 を参照のこと。

「リパーゼ増加」はセマグルチド群に高頻度で報告された有害事象であり、3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験において、「リパーゼ増加」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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれか又は両方）で高い傾向がみられた。3626 試験では、「リパーゼ増加」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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群（シタグリプチン）で同様であった。「アミラーゼ増加」は 4092 試験及び 4091 試験において高頻度で報告された有害事象であり、4091 試験では、「アミラーゼ増加」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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれか又は両方）で高い傾向がみられた。「リパーゼ増加」及び「アミラーゼ増加」は、セマグルチドにおける注目すべき安全性領域の事象として事前に規定された。詳細は 2.7.4.2.8.3.3 及び 2.7.4.2.8.3.4 を参照のこと。

3623 試験を除くすべての試験で、「食欲減退」が高頻度で報告されており、本事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。これらの試験では、セマグルチドの投与を受けた被験者で報告された「食欲減退」の大部分は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの試験でも、これらの事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であり、その大部分は非重篤であった。また、これらの事象で、投与の中止に至ったものはなかった（Module 2.7.6.20.2、Module 2.7.6.19.2、Module 2.7.6.24.2 及び Module 2.7.6.23.2）。

「糖尿病網膜症」は 4091 試験において高頻度で報告された有害事象であり、「糖尿病網膜症」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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群で同様であった。「糖尿病網膜症」は、セマグルチドにおける注目すべき安全性領域の事象である。詳細は 2.7.4.2.6.1 を参照のこと。

上記以外に高頻度で報告された有害事象には、「頭痛」、「背部痛」及び器官別大分類の「感染症および寄生虫症」が含まれた。詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.3.2.1 を参照のこと。

全体として、セマグルチド投与後の高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象のプロファイルは、5 つの第 3a 相試験で一貫していた。

表 2.7.4. 2-4　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（3623 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
胃腸障害												
悪心	26	(20.3)	44	55	31	(23.8)	46	56	10	(7.8)	12	15
下痢	16	(12.5)	27	34	14	(10.8)	19	23	3	(2.3)	3	4
嘔吐	5	(3.9)	11	14	9	(6.9)	15	18	2	(1.6)	2	2
消化不良	7	(5.5)	13	16	5	(3.8)	5	6	3	(2.3)	3	4
便秘	8	(6.3)	9	11	5	(3.8)	5	6	1	(0.8)	2	2
神経系障害												
頭痛	15	(11.7)	43	53	9	(6.9)	18	22	8	(6.2)	13	16
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	6	(4.7)	7	9	6	(4.6)	9	11	7	(5.4)	9	11
臨床検査												
リパーゼ増加	8	(6.3)	10	12	5	(3.8)	5	6	5	(3.9)	5	6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-5　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（3626 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
胃腸障害												
悪心	73	(17.8)	110	25.3	72	(17.6)	140	32.5	30	(7.4)	38	8.4
下痢	54	(13.2)	92	21.1	53	(13.0)	85	19.7	29	(7.1)	35	7.7
嘔吐	33	(8.1)	49	11.3	41	(10.0)	119	27.6	11	(2.7)	16	3.5
消化不良	26	(6.4)	28	6.4	20	(4.9)	27	6.3	9	(2.2)	11	2.4
便秘	18	(4.4)	20	4.6	23	(5.6)	29	6.7	8	(2.0)	9	2.0
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	50	(12.2)	63	14.5	29	(7.1)	33	7.7	42	(10.3)	51	11.3
インフルエンザ	18	(4.4)	23	5.3	22	(5.4)	25	5.8	27	(6.6)	30	6.6
神経系障害												
頭痛	26	(6.4)	81	18.6	29	(7.1)	42	9.7	17	(4.2)	29	6.4
臨床検査												
リパーゼ増加	33	(8.1)	41	9.4	32	(7.8)	38	8.8	29	(7.1)	33	7.3
代謝および栄養障害												
食欲減退	27	(6.6)	29	6.7	27	(6.6)	29	6.7	11	(2.7)	11	2.4

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure. %: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-6　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（3627 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
胃腸障害												
悪心	15	(11.4)	21	24.9	22	(16.8)	23	28.1	6	(4.5)	6	7.1
嘔吐	8	(6.1)	9	10.7	15	(11.5)	17	20.8	4	(3.0)	4	4.8
下痢	6	(4.5)	6	7.1	9	(6.9)	9	11.0	2	(1.5)	2	2.4
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	11	(8.3)	14	16.6	6	(4.6)	6	7.3	14	(10.5)	16	19.0
尿路感染	2	(1.5)	3	3.6	4	(3.1)	5	6.1	8	(6.0)	11	13.1
上気道感染	8	(6.1)	10	11.9	1	(0.8)	1	1.2	4	(3.0)	4	4.8
臨床検査												
リパーゼ増加	12	(9.1)	15	17.8	7	(5.3)	7	8.5	4	(3.0)	4	4.8
代謝および栄養障害												
食欲減退	5	(3.8)	5	5.9	7	(5.3)	7	8.5	1	(0.8)	1	1.2

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure. %: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-7　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（4092 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sitagliptin N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
胃腸障害												
便秘	15	(14.6)	16	23.3	12	(11.8)	12	19.0	4	(3.9)	4	5.8
悪心	11	(10.7)	12	17.5	13	(12.7)	22	34.9	0			
下痢	7	(6.8)	9	13.1	9	(8.8)	14	22.2	2	(1.9)	3	4.3
腹部不快感	4	(3.9)	4	5.8	7	(6.9)	8	12.7	0			
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	17	(16.5)	21	30.6	18	(17.6)	22	34.9	30	(29.1)	42	60.4
臨床検査												
リパーゼ増加	10	(9.7)	12	17.5	7	(6.9)	8	12.7	4	(3.9)	5	7.2
アミラーゼ増加	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	2	2.9
代謝および栄養障害												
食欲減退	9	(8.7)	10	14.6	8	(7.8)	8	12.7	0			

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure. %: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-8　高頻度（いずれかの群の 5%以上の被験者）で報告された有害事象－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 期間－SAS（4091 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	81	(33.9)	132	48.7	75	(31.1)	105	40.9	41	(34.2)	60	44.1
咽頭炎	12	(5.0)	15	5.5	9	(3.7)	9	3.5	2	(1.7)	3	2.2
胃腸炎	15	(6.3)	16	5.9	5	(2.1)	6	2.3	2	(1.7)	2	1.5
胃腸障害												
便秘	45	(18.8)	50	18.5	36	(14.9)	40	15.6	5	(4.2)	5	3.7
悪心	29	(12.1)	38	14.0	46	(19.1)	70	27.3	1	(0.8)	1	0.7
下痢	24	(10.0)	33	12.2	38	(15.8)	49	19.1	8	(6.7)	9	6.6
腹部不快感	15	(6.3)	15	5.5	15	(6.2)	16	6.2	0			
嘔吐	13	(5.4)	17	6.3	14	(5.8)	21	8.2	2	(1.7)	2	1.5
臨床検査												
リパーゼ増加	21	(8.8)	25	9.2	33	(13.7)	36	14.0	2	(1.7)	2	1.5
アミラーゼ増加	7	(2.9)	8	3.0	13	(5.4)	15	5.8	1	(0.8)	1	0.7
代謝および栄養障害												
食欲減退	18	(7.5)	22	8.1	32	(13.3)	36	14.0	0			
眼障害												
糖尿病網膜症	11	(4.6)	11	4.1	16	(6.6)	16	6.2	6	(5.0)	6	4.4
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	9	(3.8)	10	3.7	13	(5.4)	13	5.1	10	(8.3)	10	7.4

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, OAD: Oral anti-diabetic drug, R: event rate per 100 years of exposure, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

すべての有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を Module 2.7.6、表 2.7.6.18.2-1、表 2.7.6.20.2-1、表 2.7.6.19.2-1、表 2.7.6.24.2-1 及び表 2.7.6.23.2-1 に示す。すべての有害事象の一覧は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.3.2 を参照のこと。

2.7.4.2.2.2.3　死亡

3623 試験、3627 試験及び 4092 試験において死亡は報告されなかった。

3626 試験では、試験期間中に 6 例の死亡が報告された。その内訳は、セマグルチド 0.5 mg 群で 2 例（「虚血性心筋症」及び「心血管障害」）、セマグルチド 1.0 mg 群で 1 例（「心肺停止」）及びシタグリプチン群で 3 例（「虚血性脳卒中」、「交通事故」及び「死亡」）であった。これらの死亡と治験薬との因果関係は、いずれも治験責任医師により「なし」と判定された（表 2.7.4.2-9）。

4091 試験において、2 例の死亡が報告された〔セマグルチド 0.5 mg 群：1 例（「遠隔転移を伴う乳癌」）、追加の経口糖尿病薬群：1 例（「溺死」）〕（表 2.7.4.2-9）。

表 2.7.4.2-9　　死亡に至った有害事象—in-trial 期間（3626 試験及び 4091 試験）

Subject ID/ Country/ Sex/age/BMI	Preferred term	Outcome	Trial day of onset	Duration of event (days)	Relation to trial product
Trial 3626					
semaglutide 0.5 mg					
222018 Sweden/ M/82/29.1	虚血性心筋症	Fatal	316	10	Unlikely
286007 India/ M/57/33.1	心血管障害	Fatal	162	3	Unlikely
semaglutide 1.0 mg					
920020 Argentina/ M/67/33.6	心肺停止	Fatal	66	3	Unlikely
sitagliptin					
168007 Portugal/ M/63/33.1	虚血性脳卒中	Fatal	201	21	Unlikely
382012 Mexico/ M/50/46.1	交通事故	Fatal	329	1	Unlikely
922012 Argentina/ F/66/32.1	死亡	Fatal	65	1	Unlikely
Trial 4091					
Semaglutide 0.5 mg					
113014 Japan F/56/26.1	遠隔転移を伴う乳癌	Fatal	154	265	Unlikely
Additional OAD					
103004 Japan F/56/28.4	溺死	Fatal	209	1	N/A

Abbreviations: BMI = body mass index; F = female; OAD = oral anti-diabetic drug; sema = semaglutide; N/A= not applicable

3626 試験及び 4091 試験で報告された死亡の叙述は治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 14.3.3 を、死亡に至った有害事象の一覧は EOT 14.3.2 を参照のこと。

2.7.4.2.2.2.4　　その他の重篤な有害事象

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間に重篤な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に、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間、ならびにセマグルチドの 2 群間に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-10）。いずれの試験でも、すべて

の投与群について、報告された重篤な有害事象（基本語）の発現状況に特定の傾向は認められなかった（Module 2.7.6、表 2.7.6.18.2-2、表 2.7.6.20.2-2、表 2.7.6.19.2-2、表 2.7.6.24.2-2 及び表 2.7.6.23.2-2）。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、重篤な有害事象の大部分は中等度又は重度であった。また、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも、重篤な有害事象の転帰は、ほとんどが「回復」又は「軽快」であった（表 2.7.4.2-10）。いずれの試験でも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された重篤な有害事象の大部分は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

3623 試験、3626 試験、3627 試験及び 4092 試験において、いずれの群でも投与の中止に至った重篤な有害事象は少なく（各群に 0～4 件）、これらの事象（基本語）は主に 1 例の被験者に発現し、特定の事象が多く報告されることもなかった。4091 試験において、投与の中止に至った重篤な有害事象はセマグルチド 0.5 mg 群で 7 例 8 件、セマグルチド 1.0 mg 群で 2 例 2 件であった（追加の経口糖尿病薬群では投与の中止に至ったかの情報を収集していない）。

重篤な有害事象の叙述は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3 を、重篤な有害事象の一覧は EOT 14.3.2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-10 重篤な有害事象－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)									
3623 vs Placebo (Mono)	128	80		130	82		129	81	
3626 vs Sita (OADs)	409	435		409	431		407	453	
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84		131	82		133	84	
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69		102	63		103	70	
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271		241	257		120	136	
Serious									
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	10 12.4	7	(5.4)	8 9.8	5	(3.9)	6 7.4
3626 vs Sita (OADs)	30	(7.3)	55 12.6	30	(7.3)	37 8.6	29	(7.1)	39 8.6
3627 vs Placebo (Insulin)	8	(6.1)	10 11.9	12	(9.2)	17 20.8	9	(6.8)	11 13.1
4092 vs Sita (Mono), JP	6	(5.8)	7 10.2	2	(2.0)	2 3.2	2	(1.9)	3 4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	19	(7.9)	25 9.2	12	(5.0)	13 5.1	8	(6.7)	10 7.4
<Severity>									
Severe									
3623 vs Placebo (Mono)	3	(2.3)	5 6.2	5	(3.8)	6 7.3	2	(1.6)	2 2.5
3626 vs Sita (OADs)	11	(2.7)	18 4.1	9	(2.2)	12 2.8	13	(3.2)	14 3.1
3627 vs Placebo (Insulin)	4	(3.0)	6 7.1	9	(6.9)	10 12.2	5	(3.8)	5 5.9
4092 vs Sita (Mono), JP	2	(1.9)	2 2.9				2	(1.9)	3 4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	9	(3.8)	11 4.1	2	(0.8)	2 0.8	2	(1.7)	3 2.2
Moderate									
3623 vs Placebo (Mono)	3	(2.3)	4 5.0	2	(1.5)	2 2.4	3	(2.3)	4 4.9
3626 vs Sita (OADs)	15	(3.7)	23 5.3	14	(3.4)	15 3.5	15	(3.7)	20 4.4
3627 vs Placebo (Insulin)	4	(3.0)	4 4.8	5	(3.8)	5 6.1	3	(2.3)	4 4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	4 5.8	1	(1.0)	1 1.6			
4091 vs OAD (OAD), JP	5	(2.1)	8 3.0	4	(1.7)	5 1.9	5	(4.2)	5 3.7
Mild									
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1 1.2						
3626 vs Sita (OADs)	9	(2.2)	14 3.2	9	(2.2)	10 2.3	4	(1.0)	5 1.1
3627 vs Placebo (Insulin)				1	(0.8)	2 2.4	2	(1.5)	2 2.4
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1 1.5	1	(1.0)	1 1.6			
4091 vs OAD (OAD), JP	5	(2.1)	6 2.2	6	(2.5)	6 2.3	2	(1.7)	2 1.5
<Outcome>									
Fatal									
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2 0.5	1	(0.2)	1 0.2	3	(0.7)	3 0.7
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1 0.4				1	(0.8)	1 0.7

Serious adverse events by severity - overview - phase 3a trials: trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091 - on-treatment (continued)

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Not recovered									
3626 vs Sita (OADs)				1	(0.2)	1 0.2	2	(0.5)	2 0.4
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1 1.2				1	(0.8)	1 1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1 1.5				1	(1.0)	2 2.9
4091 vs OAD (OAD), JP	3	(1.3)	4 1.5	2	(0.8)	2 0.8	1	(0.8)	1 0.7
Recovered with sequelae									
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1 1.2						
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2 0.5				4	(1.0)	4 0.9
Recovering									
3623 vs Placebo (Mono)				1	(0.8)	1 1.2	1	(0.8)	1 1.2
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1 0.2				5	(1.2)	6 1.3
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1 1.2				1	(0.8)	1 1.2
4092 vs Sita (Mono), JP							1	(1.0)	1 1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1 0.4				2	(1.7)	2 1.5
Recovered									
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	9 11.2	6	(4.6)	7 8.5	4	(3.1)	5 6.1
3626 vs Sita (OADs)	28	(6.8)	50 11.5	29	(7.1)	35 8.1	18	(4.4)	24 5.3
3627 vs Placebo (Insulin)	6	(4.5)	8 9.5	12	(9.2)	17 20.8	7	(5.3)	9 10.7
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	6 8.7	2	(2.0)	2 3.2			
4091 vs OAD (OAD), JP	15	(6.3)	19 7.0	10	(4.1)	11 4.3	4	(3.3)	6 4.4
<Leading to premature discontinuation>									
Yes									
3623 vs Placebo (Mono)				2	(1.5)	2 2.4	1	(0.8)	1 1.2
3626 vs Sita (OADs)	4	(1.0)	4 0.9	2	(0.5)	2 0.5	4	(1.0)	4 0.9
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1 1.2						
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1 1.5				2	(1.9)	3 4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	7	(2.9)	8 3.0	2	(0.8)	2 0.8			
No									
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	10 12.4	5	(3.8)	6 7.3	4	(3.1)	5 6.1
3626 vs Sita (OADs)	28	(6.8)	51 11.7	28	(6.8)	35 8.1	25	(6.1)	35 7.7
3627 vs Placebo (Insulin)	7	(5.3)	9 10.7	12	(9.2)	17 20.8	9	(6.8)	11 13.1
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	6 8.7	2	(2.0)	2 3.2			
4091 vs OAD (OAD), JP	15	(6.3)	17 6.3	10	(4.1)	11 4.3	8	(6.7)	10 7.4

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan, The relationship and action taken to the randomised treatment were not collected for comparator treatment in Trial 4091.

2.7.4.2.2.2.5　その他の重要な有害事象－治療の介入に至った有害事象

本臨床概要では、「治療の介入に至った有害事象」をその他の重要な有害事象とした。

投与の中止に至った有害事象

3623 試験、3626 試験及び 3627 試験において、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高い傾向がみられたが、セマグルチド 2 群間には明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4. 2-3）。4092 試験では、この割合はセマグルチド 0.5 mg 群及びシタグリプチン群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高い傾向がみられた。4091 試験では、この割合はセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かった。いずれの試験でも、投与の中止に至った有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 14.3.2〕。また、いずれの試験でも、投与の中止に至った有害事象のうち、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で最も高頻度で報告された事象の種類は、器官別大分類の「胃腸障害」に含まれるものであった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.1、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.1、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.1、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.1 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.1）。

セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）では、投与の中止に至った有害事象の多くが投与開始後約 3～4 ヵ月までに発現する傾向がみられた〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.5.1〕。これは、投与の中止に至った有害事象の多くが、胃腸障害の有害事象であったことを反映していた。胃腸障害の有害事象については 2.7.4.2.4 を参照のこと。

治験薬の一時的な投与の中断に至った有害事象

第 3a 相試験では、急性膵炎の疑いがある場合を除き、治験薬の投与を中断してはならないこととしていた。

3623 試験試験及び 3626 試験では、一時的な投与の中断に至った有害事象の発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれか又は両方）で多かった〔3623 試験（セマグルチド 0.5 mg 群：9 件、セマグルチド 1.0 mg 群：3 件、プラセボ群：3 件）、3626 試験（セマグルチド 0.5 mg 群：17 件、セマグルチド 1.0 mg 群：20 件、シタグリプチン群：4 件）〕。

3627 試験及び 4092 試験では、一時的な投与の中断に至った有害事象の発現件数はいずれの群でも少なかった〔3627 試験（セマグルチド 0.5 mg 群：3 件、セマグルチド 1.0 mg 群：3 件、プラセボ群：1 件）、4092 試験（セマグルチド 1.0 mg 群：2 件）〕。

4091 試験では、一時的な投与の中断に至った有害事象は計 12 件報告された（セマグルチド 0.5 mg 群：7 件、セマグルチド 1.0 mg 群：5 件）。

いずれの試験でも、一時的な投与の中断に至った有害事象（基本語別）は、主に 1 例の被験者に発現し、特定の事象が多く報告されることもなかった。また、大部分は非重篤であり、重症度は軽度又

は中等度であった。さらに、これらの事象を発現した被験者の大部分は、当該事象の転帰は「回復」であった。

詳細は、個々の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.5 を参照のこと。

投与量の減量に至った有害事象

第 3a 相試験では、セマグルチドの維持用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）に到達後は、投与量を変更してはならないこととしていた。規定の用量を忍容できない場合には治験薬の投与を中止し、投与は再開しないこととした。

3623 試験、4092 試験及び 4091 試験では、いずれの群でも投与量の減量に至った有害事象は報告されなかった。

3626 試験では、軽度の「悪心」及び「嘔吐」の有害事象を発現した 3 例（セマグルチド 0.5 mg 群：1 例、セマグルチド 1.0 mg 群：2 例）、ならびに「無力症」を発現したセマグルチド 1.0 mg 群の 1 例でセマグルチドの投与量が減量された。これらの有害事象を発現した被験者は、いずれも当該事象からの回復が確認され、試験を完了した。

3627 試験では、投与量の減量に至った有害事象は 1 件報告された（セマグルチド 1.0 mg 群：「悪心」）。本事象の転帰は「回復」であり、被験者は試験を完了した。

詳細は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.5 を参照のこと。

2.7.4.2.2.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

2.7.4.2.2.3.1　有害事象の概要

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、有害事象プロファイル全般について、2.7.4.2.2.2.1 に記載した 5 つの試験の結果と大きく異なる傾向はみられなかった。3a 相試験併合データは Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.3 を、3744 試験は Module 2.7.6 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.3 を参照のこと。

2.7.4.2.2.3.2　比較的よく見られる有害事象

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、最も高頻度（いずれかの群で 5%以上の被験者）で報告された有害事象のうち、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で多くみられた事象は、主に胃腸障害の有害事象、「食欲減退」及び「リパーゼ増加」であり、他の GLP-1 受容体作動薬でよくみられるものであった。この傾向は、2.7.4.2.2.2.2 に記載した 5 つの試験の結果と異なるものではなかった。3a 相試験併合データは Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.3 を、3744 試験は 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.3 を参照のこと。

2.7.4.2.2.3.3　死亡

CVOT（3744 試験）

死亡に至った有害事象（In-trial 期間）

治験責任医師の報告では、CVOT の 2 年間（in-trial 期間）に有害事象により死亡した被験者は計 123 例（3.7%）であった。死亡に至った有害事象（発現日が in-trial 期間）を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.2-11）。

表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象（治験責任医師による報告）－in-trial 期間－FAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	826			822			1649		
PYO	1708.4			1699.8			3401.1		
Fatal adverse events	31	(3.8)	51	31	(3.8)	44	61	(3.7)	94

Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects with at least one event; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

死亡に至った有害事象について、器官別大分類及び基本語の分布は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群で同様であり、投与群間の明らかな違いや特定の事象が多く発現する傾向はみられなかった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT Table 15.3.1.98〕。死亡に至った有害事象の一覧は Module 2.7.6、表 2.7.6.25.2-7 を参照のこと。

死亡に至った有害事象（In-trial 期間後に発現）

In-trial 期間後に発現した有害事象により死亡した被験者は計 9 例（11 件）であった（セマグルチド 1.0 mg 群：5 例 5 件、プラセボ群：4 例 6 件）〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7 及び Listing 16.2.7.4〕。

第 3a 相試験併合データ

第 3a 相試験全体で、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも死亡の報告は少なかった。

In-trial 期間に発現した有害事象により死亡した被験者は計 16 例であった。16 例の死亡はいずれも、心血管死の特定のためにイベント判定委員会に送付された（2.7.4.2.5.2 参照）。

セマグルチドの 2 群の計 10 例（0.3%）及び対照群の 6 例（0.4%）が死亡した（表 2.7.4.2-12）。死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群で同様であった。またセマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いもみられなかった。

表 2.7.4.2-12　死亡に至った有害事象を発現した被験者－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N (Adj%)	Sema 1.0 mg N (Adj%)	Comparator N (Adj%)
N	1373	1777	1657
PYO	1229	1685	1545
Fatal events	7 (0.5)	3 (0.2)	6 (0.4)

Notes: Comparators: placebo, sitagliptin, exenatide ER, insulin glargine, oral antidiabetics. The in-trial overview of adverse events comprises events with onset on or after the day of randomisation and until end-of-trial, defined for trial completers as the subject's planned end-of-trial visit and defined as the last direct subject-site contact for withdrawals and for subjects lost to follow-up. Observation time is calculated as the duration of this time span. The % is the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage.

Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).

Abbreviations: Adj: adjusted. N: Number of subjects from safety analysis set with at least one even.

2.7.4.2.2.2.3 に記載したとおり、3626 試験及び 4091 試験においてそれぞれ 6 例及び 2 例の死亡が報告された。第 3a 相試験全体（CVOT を除く）では、これに加えて、3624 試験及び 3625 試験においてそれぞれ 2 例（セマグルチド 1.0 mg 群）及び 6 例（セマグルチド 0.5 mg 群：4 例、IGlar 群：2 例）の死亡が報告された（表 2.7.4.2-13）。これらの被験者で報告された死亡に至った有害事象は、3625 試験の 1 件を除き、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。3625 試験で報告された「遠隔転移を伴う膵癌」（被験者番号 205002）については、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。

表 2.7.4.2-13　死亡に至った有害事象（3624 試験及び 3625 試験）

Subject ID/ Country/ Sex/age/BMI	Preferred term	Outcome	Trial day of onset	Duration of event (days)	Relation to trial product
Trial 3624					
semaglutide 1.0 mg					
404004 Netherland/ F/50/43.6	肝細胞癌	Fatal	65	29	Unlikely
759001 United States/ F/62/26.2	乳腺浸潤性小葉癌	Fatal	11	351	Unlikely
	肝転移*	Fatal	280	82	Unlikely
	骨盤転移*	Fatal	280	82	Unlikely
	脊椎転移*	Fatal	280	82	Unlikely
Trial 3625					
semaglutide 0.5 mg					
104004 United Kingdom/ M/43/30.5	心筋炎	Fatal	113	2	Unlikely
205002 Germany/ F/60/35.6	遠隔転移を伴う膵癌	Fatal	149	151	Possible
501002 Croatia/ M/64/38.2	脳血管発作	Fatal	146	1	Unlikely
613002 United States/ M/47/33.4	虚血性脳卒中	Fatal	235	1	Unlikely
IGlar					
718004 United States/ F/54/42.9	冠動脈硬化症	Fatal	122	1	Unlikely
902015 Mexico/ F/67/26.7	死亡	Fatal	211	1	Unlikely

Abbreviations: BMI = body mass index; F = female; OAD = oral anti-diabetic drug; sema = semaglutide; N/A= not applicable
*:on-treatment 'no'

死亡に至った有害事象の叙述は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 14.3.3 を参照のこと。

2.7.4.2.2.3.4　その他の重篤な有害事象

CVOT では、重篤な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、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で低かった。セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数が少なかったことは、心血管系事象の発現が少

なかったことが一因であった。第 3a 相試験併合データでは、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。重篤な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がセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かったことは、主に胃腸障害の有害事象を発現した被験者が多かったことに起因していた。

詳細については、3a 相試験併合データは Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.5 を、3744 試験は Module 2.7.6 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.4.2 を参照のこと。重篤な有害事象の一覧は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 14.3.2 を参照のこと。

2.7.4.2.2.3.5　その他の重要な有害事象－治療の介入に至った有害事象

本臨床概要では、「治療の介入に至った有害事象」をその他の重要な有害事象とした。

CVOT（3744 試験）

CVOT では、被験者は、無作為割り付け後に規定に従い用量を漸増し、維持用量に到達後は用量の減量は行わないこととし、規定の用量を忍容できない場合には治験薬の投与を中止し、投与は再開しないこととした。

投与の中止に至った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、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった（表 2.7.4.2-14）。また、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かった。これは、投与の中止に至った有害事象のうち、最も高頻度で報告された事象は胃腸障害の有害事象であったこと、そしてこれらの事象は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群でより多く報告されたことに起因していた（胃腸障害の有害事象については 2.7.4.2.4 を参照のこと）。

表 2.7.4.2-14　投与の中止に至った有害事象－on-treatment 期間－SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	823				819				1644			
PYE	1488.3				1443.9				3034.8			
Events	95	(11.5)	151	10.1	119	(14.5)	196	13.6	110	(6.7)	136	4.5

Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; %: percentage of subjects with at least one event.

セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群のいずれでも、投与の中止に至った有害事象は試験期間を通して報告されたが、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、投与開始後最初の数ヶ月が最も高かった。これは、投与の中止に至った有害事象の多くが胃腸障害の有

害事象であったこと、及び最初の数カ月間に胃腸障害の有害事象の発現が最も多かったことを反映していた〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.5 及び Section 13.6 参照〕。

一時的な投与の中断に至った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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群で同様であった。投与量の減量に至った有害事象は、7 例（セマグルチドの 2 群：計 6 例、プラセボ群：1 例）に 12 件（セマグルチドの 2 群：計 11 件、プラセボ群：1 件）報告された（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.3）。これらの事象は、いずれも非重篤で、転帰は「回復」であった（3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7）。

第 3a 相試験併合データ

第 3a 相試験では、セマグルチドの維持用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）に到達後は、投与量を変更してはならないこととしていた。規定の用量を忍容できない場合には治験薬の投与を中止し、投与は再開しないこととした。

投与の中止に至った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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった（表 2.7.4.2-15）。一時的な投与の中断に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かった。これは、投与の中止に至った有害事象のうち、最も高頻度で報告された事象は胃腸障害の有害事象であったこと、そしてこれらの事象は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群でより多く報告されたことに起因していた（胃腸障害の有害事象については 2.7.4.2.4 を参照のこと）。

表 2.7.4.2-15　　投与の中止に至った有害事象－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(Adj.%)	E	Adj.R	N	(Adj.%)	E	Adj.R	N	(Adj.%)	E	Adj.R
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYE	1165				1548				1467			
Events	84	(6.1)	131	11.6	156	(8.7)	241	15.6	51	(3.0)	83	5.5

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate.

Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin)

Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; %: percentage of subjects with at least one event.

一時的な投与の中断に至った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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。第 3a 相試験の併合データでは、投与量の減量に至った被験者はセマグルチドの 2 群で計 12 例及び対照群で 2 例と少なかった。

第 3a 相試験併合データは、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.3 を参照のこと。

2.7.4.2.2.4　第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.2.4.1　比較的よく見られる有害事象

3634 試験では、プラセボ投与被験者（3 例 3 件）と比較してセマグルチド投与被験者（20 例 39 件）で有害事象が多く報告された（Module 2.7.6、表 2.7.6.7.2-1）。またプラセボ投与被験者と比較して、セマグルチド投与被験者で胃腸障害の有害事象が多く報告された。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の大部分は、器官別大分類の「胃腸障害」に分類される有害事象であった（Module 2.7.6、表 2.7.6.7.2-3）。本試験において、死亡、重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。また、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で、重度の有害事象は報告されなかった。すべての有害事象について、転帰は「回復」であった。日本人被験者及びコーカシアン被験者の間で有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。詳細は 3634 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Section 12 を参照のこと。

3633 試験では、71 例 292 件の有害事象が報告された（Module 2.7.6、表 2.7.6.6.2-1）。292 件のうち 208 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。最も高頻度で報告された、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は胃腸障害の有害事象であった（Module 2.7.6、表 2.7.6.7.2-3）。5 例の被験者（いずれもセマグルチド投与被験者）が有害事象により試験を中止した。死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。日本人被験者及びコーカシアン被験者の間で有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。詳細は 3633 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Section 12 を参照のこと。

その他の個々の第 1 相及び第 2 相試験については Module 5 を参照のこと。

2.7.4.2.2.4.2　死亡

第 1 相及び第 2 相試験において、死亡に至った有害事象が 1 件報告された。これは、3635 試験（臨床薬理試験）においてセマグルチドの投与に割り付けられた被験者が、事後調査期間中に「交通事故」により死亡したものであった。事故は治験薬最終投与の 13 日後に発生した。この事故について、低血糖との関連を示唆するデータは報告されず、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔3635 試験の治験総括報告書（Module 5.3.4.2）Section 12.4.1〕。

2.7.4.2.2.4.3　その他の重篤な有害事象

3634 試験及び 3633 試験では重篤な有害事象は報告されなかった。他の第 1 相試験で報告された重篤な有害事象は少なかった。詳細は、Module 5 の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

第 2 相試験（1821 試験）では、10 例の被験者において、10 件の治験薬投与下の重篤な有害事象及び 2 件の治験薬非投与下の重篤な有害事象が報告された。8 例はセマグルチド、1 例はリラグルチド及び 1

例はプラセボの投与を受けた被験者であった。2 件の治験薬非投与下の重篤な有害事象は、セマグルチド 0.1 mg の週 1 回投与を受けた被験者 1 例において、治験薬最終投与の 5 週間＋1 日後に報告された〔1821 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.3〕。

2.7.4.2.2.4.4　その他の重要な有害事象

本臨床概要では、「治療の介入に至った有害事象」をその他の重要な有害事象とした。

3634 試験では、試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。3633 試験では、5 例の被験者が有害事象により試験を中止した（いずれもセマグルチド投与被験者）。そのうち 3 例は、心血管系事象により試験を中止した（いずれもセマグルチド 0.4 mg 投与被験者）。また、1 例（セマグルチド 0.4 mg 投与被験者）は「不安」、1 例（セマグルチド 0.1 mg 投与被験者）は「蕁麻疹」によりそれぞれ試験を中止した。「不安」及び「蕁麻疹」のみ、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった〔3633 試験及び 3634 試験の治験総括報告書（Module 5.3.3.3）Section 12〕。

第 1 相試験全体では、試験の中止に至った有害事象は、36 例 46 件報告され、そのうち 7 例 8 件が重篤な有害事象であった（Module 5.3.5.3、Global safety summary Appendix 7.23）。

第 2 相試験（1821 試験）では、いずれの群でも、投与の中止に至った有害事象の大部分は「下痢」、「悪心」及び「嘔吐」といった胃腸障害の有害事象〔投与の中止に至った有害事象の 45 件中 39 件（86.7%）〕であり、無作為割り付けされた治療の開始から 1 ヵ月以内の中止が多かった。これらの事象の大部分は中等度又は重度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。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は、セマグルチドの用量増加に伴って高くなった（範囲：0.0～27.7%）。また、リラグルチド 1.2 mg 群及びリラグルチド 1.8 mg 群では、この割合はそれぞれ 2.2%及び 10.0%であった〔1821 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.2〕。

4 例の被験者が重篤な有害事象により試験を中止した。試験の中止に至った重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された〔1821 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.3〕。

2.7.4.2.2.5　完了した試験における DBL 後の更新情報（死亡を含む）

セマグルチド開発プログラムの完了した試験について、各試験の DBL から本書の cut-off date（2016 年 4 月 18 日）までに死亡の報告はない。

2.7.4.2.2.6　進行中のセマグルチド皮下投与試験における盲検下の重篤な有害事象

本書の cut-off date 時点では、2 試験（第 1 相試験 1 試験及び第 3b 相試験 1 試験）が進行中であった。

進行中の試験で報告された重篤な有害事象（盲検下）に関して、新たな安全性の懸念は認められなかった。進行中の試験における死亡、重篤な有害事象及び妊娠に関する要約は 2.7.4.1.1.9 を参照のこと。

2.7.4.2.2.7　　要約及び結論

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、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、対照薬群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられた。セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で有害事象を発現した被験者の割合又は発現件数が高い傾向は、主に胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が高かったことに起因していた。3 つの投与群のいずれでも、報告された有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は少なかった。重篤な有害事象の種類及び発現の頻度において、投与群間で明らかな違いは認められなかった。対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で多くみられた事象は、主に胃腸障害の有害事象、「食欲減退」、「リパーゼ増加」及び「アミラーゼ増加」であり、他の GLP-1 受容体作動薬でよくみられるものであった。これらの傾向は、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおいても概ね同様であった。

3623 試験、3626 試験、3627 試験及び 4092 試験では、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれか又は両方）で高い傾向がみられ、4092 試験及び 4091 試験ではセマグルチドの用量に依存して増加する傾向がみられた。この傾向は、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおいても認められた。これは、投与の中止に至った有害事象のうち、最も高頻度で報告された事象は胃腸障害の有害事象であったこと、そしてこれらの事象は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群でより多く報告されたことを反映していた。

セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも、投与の中止に至った有害事象は試験期間を通して報告されたが、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、投与開始後最初の数ヶ月が最も高かった。これは、投与の中止に至った有害事象の多くが胃腸障害の有害事象であったこと、及び最初の数カ月間に胃腸障害の有害事象の発現が最も多かったことを反映していた。

5 つの第 3a 相試験及び第 3a 相試験併合データにおいて、いずれの投与群でも死亡の報告は少なく、CVOT と比較して発現の頻度は低かった。これは、CVOT と他の第 3a 相試験では組み入れられた患者集団が異なることを反映していた。

セマグルチドの忍容性は良好であり、全体的な有害事象プロファイルにおいて予測されない安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.2.3　　器官別又は症候群別有害事象の解析

第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）の器官別大分類及び基本語ごとの有害事象（いずれかの群で 5%以上の被験者で発現）については、2.7.4.2.2.2 を参照のこと。すべての有害事象の器官別大分類及び基本語ごとの要約は Module 2.7.6、表 2.7.6.18.2-1、表

2.7.6.20.2-1、表 2.7.6.19.2-1、表 2.7.6.24.2-1 及び表 2.7.6.23.2-1、すべての有害事象の一覧は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 14.3.2 を参照のこと。第 3a 相試験併合データについては Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.3、CVOT（3744 試験）については Module 2.7.6 及び治験総括報告書（Module 5.3.5.1）section 13.3 を参照のこと。

セマグルチドの特に注目すべき安全性領域は、GLP-1 受容体作動薬で知られている影響及び非臨床試験における安全性所見に基づき決定した（2.7.4.2.1.7 参照）。これらの領域の結果の詳述は 2.7.4.2.4 ～2.7.4.2.17 を参照のこと。

2.7.4.2.4　　胃腸障害

2.7.4.2.4.1　　背景及び評価方法

胃腸障害、特に悪心、嘔吐及び下痢は GLP-1 受容体作動薬で最もよくみられる副作用であり、これらの副作用の持続期間は一般的に短い。生体内 GLP-1 は消化管運動に作用し、胃内容排出を遅延させることが示されている[38,39]。胃内容排出に対する作用は、静脈内持続投与においてタキフィラキシーがみられることが報告されている[40]。胃腸障害の副作用の発現と胃内容排出の遅延との関連はなく、中枢機構が重要な役割を担っていると考えられている [38,39]。

胃腸障害の有害事象は、MedDRA 検索結果（器官別大分類の「胃腸障害」に含まれる有害事象）に基づき評価し、要約した。胃腸障害の有害事象は on-treatment 期間のデータを用いて評価した。

また、胃腸障害の有害事象と曝露量との関係は、3623 試験、3626 試験、3624 試験及び 4091 試験のデータを用いた曝露量 - 反応関係の解析に基づき検討した。本検討の結果は Module 2.7.2 及び Japan Modelling Report（Module 5.3.3.5）を参照のこと。

2.7.4.2.4.2　　胃腸障害の有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.4.2.1　　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

概要

いずれの試験でも、胃腸障害の有害事象は最も高頻度で報告された有害事象であった。セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）投与後にみられた胃腸障害の有害事象の種類は、5 つの第 3a 相試験で同様であった。on-treatment 期間にいずれかの群で 5%以上の被験者で発現した胃腸障害の有害事象は、「悪心」、「下痢」、「嘔吐」、「消化不良」、「便秘」及び／又は「腹部不快感」であった（表 2.7.4.2-4～表 2.7.4.2-8）。すべての胃腸障害の有害事象の要約は、Module 2.7.6、表 2.7.6.18.2-1、表 2.7.6.20.2-1、表 2.7.6.19.2-1、表 2.7.6.24.2-1 及び表 2.7.6.23.2-1 を参照のこと。

5 つの試験のいずれでも、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。セマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群の比較では、4092 試験を除くすべての試験において、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、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 群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 群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群で同様であった（表 2.7.4.2-16）。

5 つの試験のいずれでも、すべての投与群で胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、胃腸障害の有害事象の大部分は試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であり、死亡に至った事象はなかった（表 2.7.4.2-16）。セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された胃腸障害の有害事象の大部分は、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

3623 試験、3626 試験、3627 試験（3 試験のセマグルチドの両群）及び 4092 試験（セマグルチド 1.0 mg 群のみ）において、投与の中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドを投与した群で高い傾向がみられた。なお、4091 試験では、対照群については、有害事象の発現による無作為割り付けされた薬剤の変更に関する情報は収集されず、その結果、投与の中止に至った有害事象と判断された事象はない。詳細については、「治療の介入に至った胃腸障害の有害事象」の項を参照のこと。

表 2.7.4.2-16　胃腸障害の有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)									
3623 vs Placebo (Mono)	128	80		130	82		129	81	
3626 vs Sita (OADs)	409	435		409	431		407	453	
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84		131	82		133	84	
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69		102	63		103	70	
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271		241	257		120	136	
All Events									
3623 vs Placebo (Mono)	49	(38.3)	141 175.3	50	(38.5)	115 140.2	19	(14.7)	42 51.6
3626 vs Sita (OADs)	178	(43.5)	462 106.1	163	(39.9)	549 127.4	96	(23.6)	175 38.6
3627 vs Placebo (Insulin)	36	(27.3)	72 85.5	45	(34.4)	80 97.7	21	(15.8)	37 44.0
4092 vs Sita (Mono), JP	39	(37.9)	63 91.7	42	(41.2)	82 130.1	17	(16.5)	28 40.3
4091 vs OAD (OAD), JP	129	(54.0)	262 96.7	130	(53.9)	300 116.8	24	(20.0)	40 29.4
Serious									
Yes									
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	2 2.5				1	(0.8)	2 2.5
3626 vs Sita (OADs)	11	(2.7)	16 3.7	4	(1.0)	5 1.2	3	(0.7)	4 0.9
3627 vs Placebo (Insulin)				1	(0.8)	1 1.2			
4091 vs OAD (OAD), JP	3	(1.3)	3 1.1	2	(0.8)	2 0.8			
No									
3623 vs Placebo (Mono)	48	(37.5)	139 172.8	50	(38.5)	115 140.2	19	(14.7)	40 49.1
3626 vs Sita (OADs)	173	(42.3)	446 102.4	162	(39.6)	544 126.3	95	(23.3)	171 37.7
3627 vs Placebo (Insulin)	36	(27.3)	72 85.5	45	(34.4)	79 96.5	21	(15.8)	37 44.0
4092 vs Sita (Mono), JP	39	(37.9)	63 91.7	42	(41.2)	82 130.1	17	(16.5)	28 40.3
4091 vs OAD (OAD), JP	128	(53.6)	259 95.6	130	(53.9)	298 116.1	24	(20.0)	40 29.4
<Severity>									
Severe									
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1 1.2	2	(1.5)	2 2.4			
3626 vs Sita (OADs)	13	(3.2)	18 4.1	11	(2.7)	17 3.9	4	(1.0)	6 1.3
4092 vs Sita (Mono), JP				1	(1.0)	1 1.6			
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1 0.4						

Gastrointestinal adverse events - MedDRA search - overview - phase 3a trials: trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091 - on-treatment (continued)

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Moderate									
3623 vs Placebo (Mono)	19	(14.8)	33 41.0	17	(13.1)	35 42.7	5	(3.9)	11 13.5
3626 vs Sita (OADs)	56	(13.7)	99 22.7	50	(12.2)	132 30.6	22	(5.4)	36 7.9
3627 vs Placebo (Insulin)	11	(8.3)	15 17.8	15	(11.5)	24 29.3	4	(3.0)	9 10.7
4092 vs Sita (Mono), JP	2	(1.9)	2 2.9	3	(2.9)	5 7.9			
4091 vs OAD (OAD), JP	7	(2.9)	11 4.1	8	(3.3)	8 3.1	5	(4.2)	6 4.4
Mild									
3623 vs Placebo (Mono)	38	(29.7)	107 133.0	41	(31.5)	78 95.1	16	(12.4)	31 38.1
3626 vs Sita (OADs)	152	(37.2)	345 79.2	144	(35.2)	400 92.8	83	(20.4)	133 29.3
3627 vs Placebo (Insulin)	29	(22.0)	57 67.7	35	(26.7)	56 68.4	18	(13.5)	28 33.3
4092 vs Sita (Mono), JP	38	(36.9)	61 88.8	40	(39.2)	76 120.6	17	(16.5)	28 40.3
4091 vs OAD (OAD), JP	126	(52.7)	250 92.3	128	(53.1)	292 113.7	20	(16.7)	34 25.0
<Outcome>									
Fatal*									
Not recovered									
3623 vs Placebo (Mono)	4	(3.1)	6 7.5	2	(1.5)	2 2.4	3	(2.3)	3 3.7
3626 vs Sita (OADs)	25	(6.1)	32 7.3	21	(5.1)	32 7.4	13	(3.2)	16 3.5
3627 vs Placebo (Insulin)	7	(5.3)	7 8.3	4	(3.1)	4 4.9	1	(0.8)	1 1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	2	(1.9)	2 2.9	4	(3.9)	5 7.9	6	(5.8)	10 14.4
4091 vs OAD (OAD), JP	33	(13.8)	40 14.8	27	(11.2)	42 16.4	9	(7.5)	11 8.1
Recovered with sequelae									
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1 0.2						
3624 vs Exe ER (OADs)				1	(0.2)	3 0.7	1	(0.2)	4 1.0
Recovering									
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	3 3.7						
3626 vs Sita (OADs)	6	(1.5)	9 2.1	2	(0.5)	4 0.9	2	(0.5)	3 0.7
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1 1.2	1	(0.8)	1 1.2	2	(1.5)	6 7.1
4092 vs Sita (Mono), JP	2	(1.9)	2 2.9	1	(1.0)	1 1.6	3	(2.9)	3 4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	6	(2.5)	7 2.6	5	(2.1)	6 2.3	1	(0.8)	1 0.7
Recovered									
3623 vs Placebo (Mono)	45	(35.2)	132 164.1	49	(37.7)	113 137.8	18	(14.0)	39 47.9
3626 vs Sita (OADs)	169	(41.3)	419 96.2	155	(37.9)	512 118.8	89	(21.9)	156 34.4
3627 vs Placebo (Insulin)	33	(25.0)	64 76.0	44	(33.6)	75 91.6	20	(15.0)	30 35.7
4092 vs Sita (Mono), JP	36	(35.0)	59 85.9	40	(39.2)	76 120.6	11	(10.7)	14 20.1
4091 vs OAD (OAD), JP	111	(46.4)	215 79.4	118	(49.0)	252 98.1	19	(15.8)	28 20.6

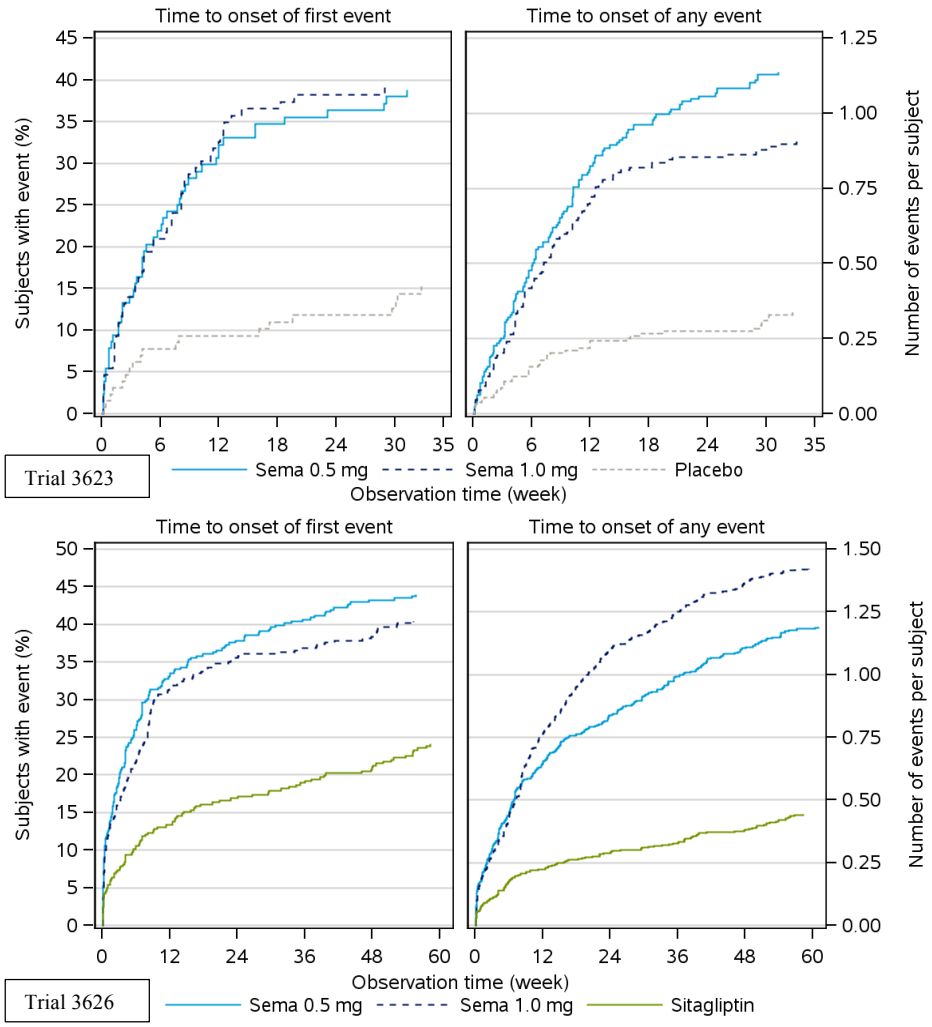
Gastrointestinal adverse events - MedDRA search - overview - phase 3a trials: trials 3623, 3626, 3627, 4092 and 4091 - on-treatment (continued)

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Unknown												
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2				
4092 vs Sita (Mono), JP									1	(1.0)	1	1.4
<Leading to premature discontinuation>												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	5	(3.9)	7	8.7	4	(3.1)	5	6.1	1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	27	(6.6)	42	9.6	31	(7.6)	51	11.8	3	(0.7)	5	1.1
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6	6	(4.6)	10	12.2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	2	2.9	7	(6.9)	9	14.3				
4091 vs OAD (OAD), JP	6	(2.5)	7	2.6	15	(6.2)	19	7.4				
No												
3623 vs Placebo (Mono)	47	(36.7)	134	166.6	48	(36.9)	110	134.1	18	(14.0)	41	50.3
3626 vs Sita (OADs)	162	(39.6)	420	96.5	148	(36.2)	498	115.6	94	(23.1)	170	37.5
3627 vs Placebo (Insulin)	34	(25.8)	69	81.9	42	(32.1)	70	85.5	21	(15.8)	37	44.0
4092 vs Sita (Mono), JP	38	(36.9)	61	88.8	38	(37.3)	73	115.8	17	(16.5)	28	40.3
4091 vs OAD (OAD), JP	127	(53.1)	255	94.1	124	(51.5)	281	109.4	24	(20.0)	40	29.4

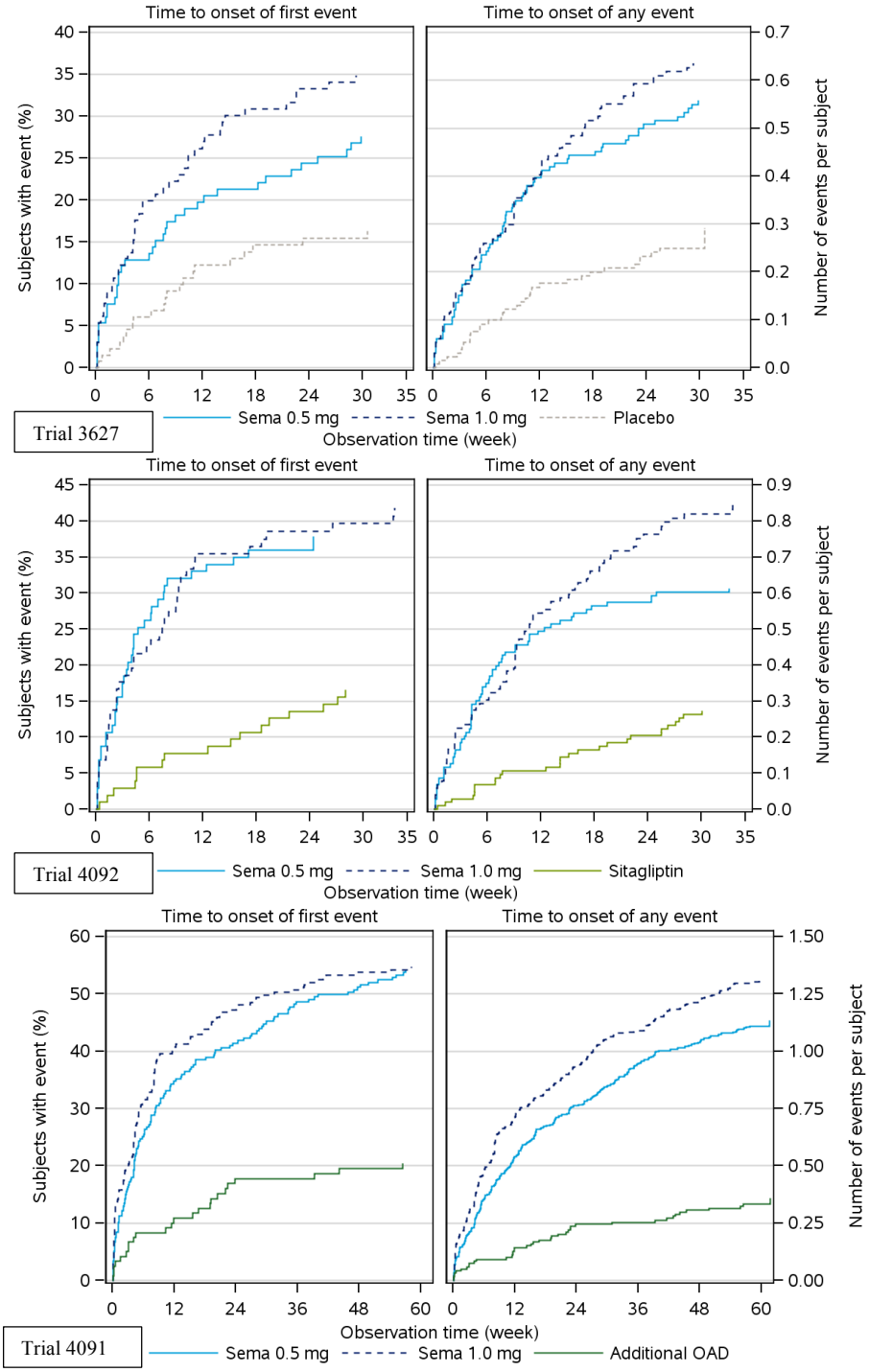
N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan
The relationship and action taken to the randomised treatment were not collected for comparator treatment in Trial 4091.

胃腸障害の有害事象の発現時期

5 つの試験のすべての投与群において、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の大部分は、投与開始後約 12 週までに最初の胃腸障害の有害事象を発現していた（図 2.7.4.2-1、左図）。平均累積関数（図 2.7.4.2-1、右図）に基づくと、胃腸障害の有害事象の被験者 1 例あたりの平均発現件数は試験期間を通して増加しているが、胃腸障害の有害事象の多くは投与開始後約 3～4 ヵ月までに発現しており、その後の発現は少なくなる傾向がみられた。



(continued)



Subjects are considered on treatment while having and event if the event has onset date on or after the day of first randomised dose and not after the follow-up visit. scheduled 5 weeks after end-of-treatment. Events are shown up until the scheduled follow-up visit. Left panel; Kaplan-Meier estimator. Right panel; mean cumulative function

図 2.7.4.2-1　胃腸障害の有害事象（MedDRA 検索）を発現した被験者の割合及び被験者あたりの平均発現件数の経時推移） - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

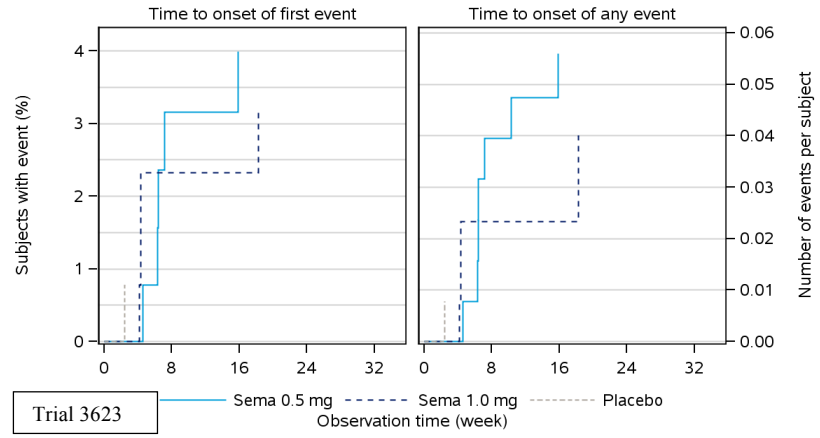
胃腸障害の有害事象の持続期間

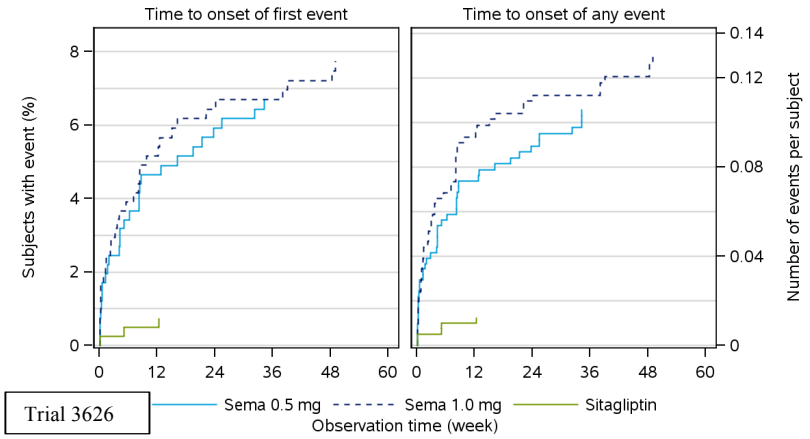
最も高頻度（いずれかの群で 5%以上の被験者で発現）で報告された胃腸障害の有害事象の持続時間については、各試験及び各投与群で様々であった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.1.2 参照〕。いずれの試験でも、胃腸障害の有害事象の「悪心」及び「下痢」は高頻度で報告された。「下痢」の持続時間は、いずれの試験でも比較的短かった（持続時間の中央値はセマグルチドの 2 群で 3～8 日間、対照群で 2～11 日間）。「悪心」の持続時間の中央値は、3623 試験及び 3626 試験のすべての群で 1～8 日間、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では 8～38 日間であった。4092 試験を除くすべての試験で、「嘔吐」が高頻度で報告された。その持続時間の中央値は、これらの試験のすべての投与群で 1～3 日間であった。3627 試験を除くすべての試験で、「便秘」が高頻度で報告された。その持続時間の中央値は試験ごとに違いがみられた（セマグルチドの 2 群で 19～169 日間、プラセボ群で 23 日間、シタグリプチン群で 42～238 日間、及び追加の経口糖尿病薬群で 198 日間）。上記事象以外の、いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した胃腸障害の有害事象〔「消化不良」（3623 試験及び 3626 試験）及び「腹部不快感」（4092 試験及び 4091 試験）〕については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.1.2 を参照のこと。

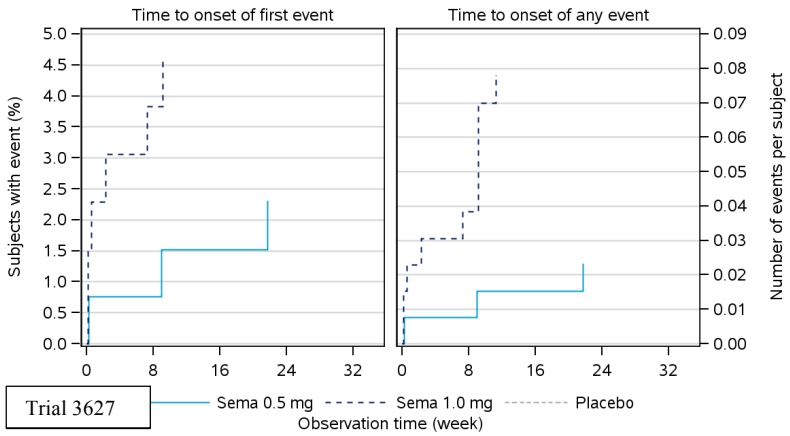
胃腸障害の有害事象を発現している被験者の割合を投与群、時期（週）及び重症度別に示すと（prevalence plot）、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された胃腸障害の有害事象は、試験期間を通して、その大部分が軽度又は中等度の事象であり、重度の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は低かった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.1.2 参照〕。

治療の中止に至った胃腸障害の有害事象

3623 試験、3626 試験、3627 試験（セマグルチドの両用量群）及び 4092 試験（セマグルチド 1.0 mg 群のみ）において、投与の中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドを投与した群で高い傾向がみられた。なお、対照群については、有害事象の発現による無作為割り付けされた薬剤の変更に関する情報は収集されず、その結果、投与の中止に至った有害事象と判断された事象はない（表 2.7.4.2-16）。3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、投与の中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群でわずかに高かった。しかしながら、セマグルチド 1.0 mg 群で報告された投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分は、用量漸増期間（投与後 8 週間以内）に発現していた点に注意が必要である（図 2.7.4.2-2）。セマグルチド 1.0 mg 群でこれらの事象により投与を中止した被験者には、セマグルチドの用量が 1.0 mg に到達する前に投与を中止した被験者が含まれる。投与の中止に至った胃腸障害の有害事象は、3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、すべての事象が非重篤かつ軽度又は中等度であり、3626 試験では、その大部分が非重篤かつ軽度又は中等度であった。


Time to onset of first event
Time to onset of any event
Subjects with event (%)
Number of events per subject
Trial 3623
Sema 0.5 mg
Sema 1.0 mg
Placebo
Observation time (week)


Time to onset of first event
Time to onset of any event
Subjects with event (%)
Number of events per subject
Trial 3626
Sema 0.5 mg
Sema 1.0 mg
Sitagliptin
Observation time (week)


Time to onset of first event
Time to onset of any event
Subjects with event (%)
Number of events per subject
Trial 3627
Sema 0.5 mg
Sema 1.0 mg
Placebo
Observation time (week)

(continued)

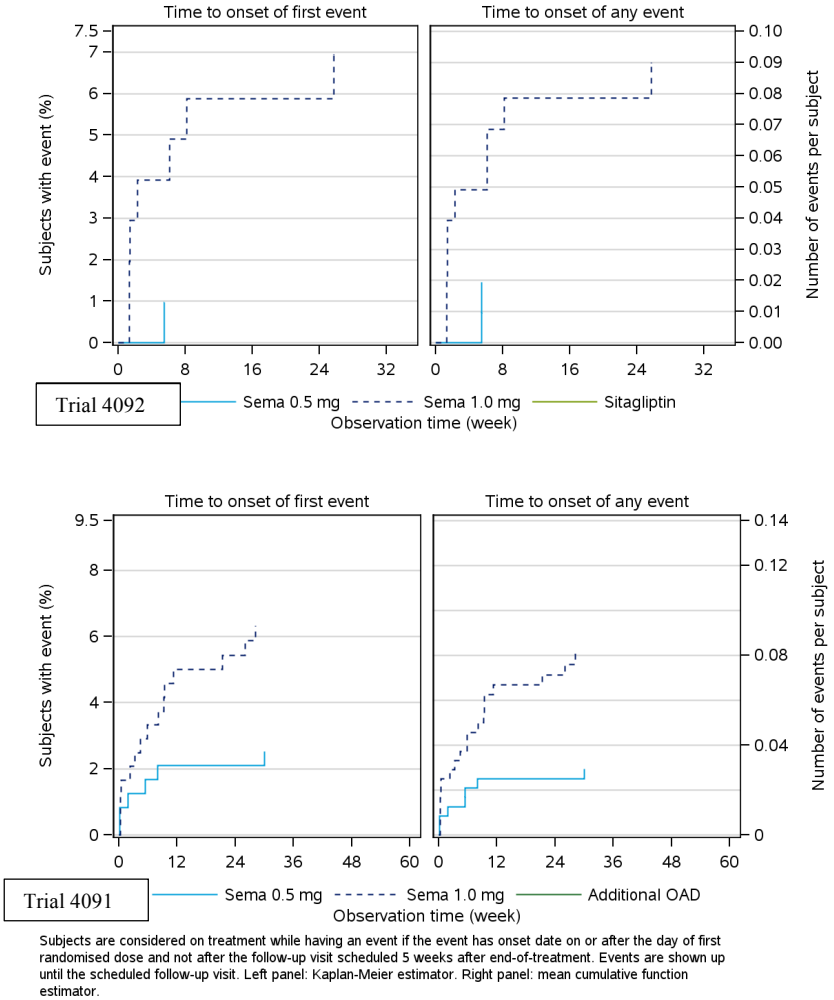


図 2.7.4.2-2　投与の中止に至った胃腸障害の有害事象（MedDRA 検索）を発現した被験者の割合及び被験者あたりの平均発現件数の経時推移 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

重篤な胃腸障害の有害事象

4092 試験では重篤な胃腸障害の有害事象は報告されなかった。3623 試験、3627 試験及び 4091 試験では、3 つの投与群で報告された重篤な胃腸障害の有害事象は非常に少なかった（各群 0～3 件）。3626 試験では、重篤な胃腸障害の有害事象はセマグルチド 1.0 mg 群（5 件）及びシタグリプチン群（4 件）と比較してセマグルチド 0.5 mg 群（16 件）で多く報告された（表 2.7.4.2-16）。3626 試験で認められた重篤な胃腸障害の有害事象（基本語別）の大部分は、各群 1 例 1 件の報告であった（Module 2.7.6、表 2.7.6.20.2-2 参照）。

2.7.4.2.4.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、胃腸障害の有害事象のプロファイルに上述の各試験の結果との明らかな違いはみられなかった。

詳細は、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.6 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.2 を参照のこと。

2.7.4.2.4.3　悪心に関する質問票 - 3623 試験

3623 試験では、セマグルチド投与後に発現した「悪心」についてより詳細に評価できるよう、「悪心」に特化した質問票を作成した。質問票は、投与後 4 週から投与後 30 週の間に「悪心」を発現した被験者に使用した。質問票には、発現した「悪心」の日常生活への影響の程度や、「悪心」の予防や軽減の方法等を評価する質問が含まれた。思い出しバイアス（recall bias）を抑えるため、来院の 24 時間以内に発現した「悪心」のみを質問の対象とした。この調査結果では、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）で発現した「悪心」による、日常生活に対する許容しがたいほどの影響はみられなかった。投与後 4 週から投与後 30 週の間に「悪心」を発現した被験者の多くは、「悪心」が仕事や社会生活に及ぼす影響はない、又は影響の程度は小さいと報告した〔本試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.1 参照〕。

2.7.4.2.4.4　要約及び結論

GLP-1 受容体作動薬による治療では、胃腸障害の有害事象はよくみられる副作用である。予想されたとおり、セマグルチドの臨床開発プログラム全体で、セマグルチドによる治療で最も高頻度で報告された有害事象は、胃腸障害の有害事象であった。

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。胃腸障害の有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象は「悪心」、「下痢」、「嘔吐」「消化不良」、「便秘」及び／又は「腹部不快感」であった。胃腸障害の有害事象による死亡は報告されなかった。また、重篤な胃腸障害の有害事象の発現件数は少なかった。投与の中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたものは胃腸障害の有害事象であった。しかしながら、胃腸障害の有害事象全体の中で、投与の中止に至った胃腸障害の有害事象が占める割合は低かった。投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。胃腸障害の有害事象は試験期間を通して発現がみられたが、多くは投与開始後約 3～4 ヵ月までに発現しており、その後の発現は少なくなる傾向がみられた。胃腸障害の有害事象の持続期間は事象の種類によって異なっていた。「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」の持続期間は比較的短く、「便秘」の持続時間は比較的長かった。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、胃腸障害の有害事象のプロファイルに上述の各試験の結果との明らかな違いはみられなかった。

投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の発現が、用量の増加に伴って増加する傾向がみられた。しかしながら、5 試験のデータに基づくと、セマグルチド 1.0 mg 群で報告された投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分は、用量漸増期間（投与後 8 週間以内）に発現していた点に注意が必要である。セマグルチド 1.0 mg 群でこれらの事象により投与を中止した被験者には、セマグルチドの用量が 1.0 mg に到達する前に投与を中止した被験者が含まれる。

GLP-1 受容体作動薬による治療で予想される、セマグルチドと胃腸障害の有害事象との関連が認められた。悪心に関する質問票の結果や、胃腸障害の有害事象を発現した被験者数が経時的に減少するという結果から、セマグルチドの胃腸障害に対する忍容性は許容できると考えられた。

2.7.4.2.5　心血管系事象

2.7.4.2.5.1　背景及び評価方法

心血管系事象は糖尿病患者の主要な死因であり、また、糖尿病患者では、冠動脈性心疾患、脳卒中及び他の血管系障害による死亡リスクがおよそ 2 倍以上増加するとの報告がある[41,42]。このことから、セマグルチド第 3a 相試験では、心血管系事象を特に注目すべき安全性領域として定義した。

心血管に関するセマグルチドの安全性をより確実に検討するため、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象に、セマグルチドとプラセボを比較する CVOT を実施した。

CVOT では、セマグルチドの心血管プロファイルの主な評価は、「事象を発現するまでの時間」に関する解析に基づき行った〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）参照〕。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（イベント判定委員会が確定）を発現するまでの時間とし、セカンダリーエンドポイントは、他の複合エンドポイント及び複合エンドポイントを構成する各疾患の発現までの時間とした。

治療との関連性が否定できない心血管イベントについては、それらの事象の発現が認められるまでに時間を要する可能性が考えられたため、セマグルチドの心血管イベントの発現に対する影響は、in-trial 期間のデータを用いて評価した。脈拍数、不整脈の有害事象、心電図及び血圧については、on-treatment 期間のデータを用いて評価した。

2～3 拍／分の脈拍数増加は GLP-1 受容体作動薬の影響として知られている[43]。また、ヒトを対象とした複数の試験で、GLP-1 受容体作動薬による血圧の改善が認められており、これは、血圧上昇が認められる 2 型糖尿病患者では臨床的に意味のある変化と考えられる[44,45,46,47]。

第 3a 相試験併合データでは、これらの GLP-1 受容体作動薬で知られている脈拍数及び血圧に対する影響を考慮し、セマグルチドと対照薬との比較検討にあたり、GLP-1 受容体作動薬の対照薬（3624 試験での持続性エキセナチド）との比較、及び GLP-1 受容体作動薬ではない対照薬との比較ができるようデータを提示した。

以下の項では、イベント判定委員会により確定された心血管系事象、心血管イベントの複合エンドポイント、心血管系事象（MedDRA 検索による）、脈拍数、不整脈、心電図及び血圧について記載する。CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データの詳細は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11 及び Section 13.3 ならびに Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.9 を参照のこと。

2.7.4.2.5.2　イベント判定委員会により確定された心血管イベント

すべての第 3a 相臨床試験において、死亡、急性冠動脈症候群の疑い、脳血管性事象、冠動脈血行再建術及び入院を必要とする心不全に関する事象は、イベント判定委員会により評価された。

2.7.4.2.5.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3623 試験では、計 5 例 8 件の心血管系事象が特定され、イベント判定委員会で判定された。判定対象となった 8 件の事象のうち、2 例 3 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された（表 2.7.4.2-17）。確定された事象はいずれも on-treatment 期間に発現したものであった。確定された 3 件の心血管系事象のうち、1 件（イベント判定委員会による分類：急性冠動脈症候群）は MACE とされた。

表 2.7.4.2-17　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	128			130			129		
Cardiovascular adverse events	1 (0.8)	1	1.24	1 (0.8)	2	2.44			
Cardiovascular death									
Undetermined death									
Acute coronary syndrome				1 (0.8)	1	1.22			
Acute myocardial infarction				1 (0.8)	1	1.22			
STEMI				1 (0.8)	1	1.22			
Cannot be determined									
NSTEMI									
Silent MI									
Unstable angina pectoris									
Cerebrovascular events	1 (0.8)	1	1.24						
Transient ischaemic attack	1 (0.8)	1	1.24						
Stroke									
Coronary revascularisation				1 (0.8)	1	1.22			
Heart failure									

Abbreviations: N: number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) event adjudication committee, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction.

3626 試験では、計 28 例 33 件の心血管系事象が特定された。判定対象となった 33 件のうち（このうち 3 件は情報不足により判定不能）、11 例 16 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された。このうち 9 例 13 件は on-treatment 期間に発現した（表 2.7.4.2-18）。なお、この 13 件には、1 件

（「虚血性脳卒中」）の事象を 2 回カウントしている（判定委員会の分類の脳血管系事象及び心血管死に各 1 回）ことに注意すること。また、1 例 2 件（セマグルチド 1.0 mg 群）の心血管系事象は in-trial 期間、1 例 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群）の心血管系事象は試験終了後に報告されたものであった。計 9 件（イベント判定委員会による分類：5 件の心血管死、3 件の急性冠動脈症候群、1 件の脳血管系事象）が MACE とされた。

表 2.7.4.2-18　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	409			409			407		
Cardiovascular adverse events	2	(0.5)	3 0.69	3	(0.7)	5 1.16	4	(1.0)	5 1.10
Cardiovascular death	2	(0.5)	2 0.46	1	(0.2)	1 0.23	2	(0.5)	2 0.44
Cardiovascular death	2	(0.5)	2 0.46	1	(0.2)	1 0.23	1	(0.5)	1 0.22
Undetermined cause of death							1	(0.2)	1 0.22
Heart failure	1	(0.2)	1 0.23	2	(0.5)	2 0.46			
Acute coronary syndrome				1	(0.2)	2 0.46	1	(0.2)	1 0.22
Acute myocardial infarction				1	(0.2)	2 0.46			
NSTEMI				1	(0.2)	2 0.46			
Cannot be determined									
STEMI									
Silent MI							1	(0.2)	1 0.22
Unstable angina pectoris									
Cerebrovascular events							2	(0.5)	2 0.44
Stroke							2	(0.5)	2 0.44
Ischaemic stroke							2	(0.5)	2 0.44
Transient ischaemic attack									
Coronary revascularisation									

Abbreviations: N: number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) Event adjudication committee, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction.

3627 試験では、計 12 例 15 件の心血管系事象が特定された。判定対象となった 15 件のうち（このうち 1 件は情報不足により判定不能）、8 例 9 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された。確定された事象のうち 1 件は、on-treatment 期間（表 2.7.4.2-19）に含まれない無作為割り付けの 2 日前に発現した。9 件のうち、2 件（イベント判定委員会による分類：脳血管系事象及び急性冠動脈症候群）は MACE とされた。

表 2.7.4.2-19　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo		
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Cardiovascular adverse events	4	3.0	5	5.94	1	0.8	1	1.22	2	1.5	2	2.38
Coronary revascularization	2	1.5	2	2.38	1	0.8	1	1.22	1	0.8	1	1.19
Percutaneous revascularization	2	1.5	2	2.38								
Surgical revascularization					1	0.8	1	1.22	1	0.8	1	1.19
Acute coronary syndrome	2	1.5	2	2.38								
Silent MI	1	0.8	1	1.19								
Unstable angina pectoris	1	0.8	1	1.19								
Acute myocardial infarction												
Cerebrovascular events	1	0.8	1	1.19								
Stroke	1	0.8	1	1.19								
Ischaemic stroke	1	0.8	1	1.19								
Transient ischaemic attack												
Heart failure									1	0.8	1	1.19
Cardiovascular death												

Abbreviations: N: number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) Event adjudication committee, MI: myocardial infarction

4092 試験では、計 3 例 4 件の心血管系事象が特定された。判定対象となった 4 件のうち、2 例 2 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された（表 2.7.4.2-20）。確定された事象は、いずれも on-treatment 期間に発現したものであった。これら 2 件の心血管系事象のうち、1 件（イベント判定委員会による分類：急性冠動脈症候群）は MACE とされた。

表 2.7.4.2-20　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（4092 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin		
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Cardiovascular adverse event	2	1.9	2	2.91								
Acute coronary syndrome	1	1.0	1	1.46								
Silent MI	1	1.0	1	1.46								
Acute myocardial infarction												
Unstable angina pectoris												
Coronary revascularization	1	1.0	1	1.46								
Percutaneous revascularization	1	1.0	1	1.46								
Cardiovascular death												
Cerebrovascular events												
Heart failure												

Abbreviations: N: number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) Event adjudication committee, MI: myocardial infarction

4091 試験では、計 4 例 5 件の心血管系事象が特定された。判定対象となった 5 件のうち（このうち 1 件は情報不足により判定不能）、2 例 2 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された（表 2.7.4.2-21）。これら 2 件の心血管系事象はいずれも MACE ではなかった。

表 2.7.4.2-21　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（4091 試験）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Additional OAD N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Cardiovascular adverse events	1	(0.4)	1	0.37	1	(0.4)	1	0.39				
Coronary revascularization					1	(0.4)	1	0.39				
Heart failure	1	(0.4)	1	0.37								
Acute coronary syndrome												
Cardiovascular death												
Cerebrovascular events												

Abbreviations: N: number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) Event adjudication committee

2.7.4.2.5.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

計 1,124 件の心血管系事象が判定対象とされ、そのうち 758 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）参照〕。

CVOT において確定された心血管系事象 758 件のうち、740 件は in-trial 期間に発現したものであった（表 2.7.4.2-22）。なお、表 2.7.4.2-22 の各判定分類には、各被験者で最初に発現した事象及び 2 回目以降の事象のいずれも含まれる。判定分類別での心血管系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、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で同様もしくは低かった。

心血管イベントの複合エンドポイント（MACE 及び広義の MACE の定義）は 2.7.4.2.5.3 を参照のこと。

CVOT における判定分類別での心血管系事象の詳細については、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11 及び Section 13.6 を参照のこと。

表 2.7.4.2-22　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - in-trial 期間 - FAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	826				822				1649			
PYO	1708.4				1699.8				3401.1			
Cardiovascular events	108	(13.1)	192	11.24	89	(10.8)	145	8.53	254	(15.4)	403	11.85
Cardiovascular death	21	(2.5)	21	1.23	23	(2.8)	23	1.35	46	(2.8)	46	1.35
Cardiovascular death	17	(2.1)	17	1.00	14	(1.7)	14	0.82	26	(1.6)	26	0.76
Undetermined cause of death	4	(0.5)	4	0.23	9	(1.1)	9	0.53	20	(1.2)	20	0.59
Acute coronary syndrome	40	(4.8)	50	2.93	33	(4.0)	41	2.41	92	(5.6)	107	3.15
Acute MI	28	(3.4)	35	2.05	23	(2.8)	28	1.65	60	(3.6)	72	2.12
Silent MI	2	(0.2)	2	0.12	2	(0.2)	2	0.12	7	(0.4)	7	0.21
UAP req. hosp	12	(1.5)	13	0.76	10	(1.2)	11	0.65	27	(1.6)	28	0.82
Coronary revascularisation	39	(4.7)	48	2.81	31	(3.8)	32	1.88	103	(6.2)	119	3.50
Hosp. for heart failure	37	(4.5)	51	2.99	22	(2.7)	30	1.76	54	(3.3)	71	2.09
Cerebrovascular events	21	(2.5)	22	1.29	18	(2.2)	19	1.12	58	(3.5)	60	1.76
Stroke	17	(2.1)	17	1.00	13	(1.6)	13	0.76	46	(2.8)	46	1.35
Transient ischaemic attack	5	(0.6)	5	0.29	5	(0.6)	6	0.35	13	(0.8)	14	0.41

Abbreviations: E: number of events; R: events per 100 years of observation; EAC: event adjudication committee; hosp: hospitalisation; N: number of subjects with at least one event; MI: myocardial infarction; PYO: patient-years of observation; UAP: unstable angina pectoris; req.: requiring; %: percentage of subjects with at least one event.

第 3a 相試験併合データ

計 107 件の心血管系事象が判定対象とされ、そのうち 52 件がイベント判定委員会により心血管系事象と確定された。

確定された 52 件の心血管系事象のうち、41 例 50 件は第 3a 相試験の in-trial 期間に発現したものであった（表 2.7.4.2-23 参照）。なお、表 2.7.4.2-23 の各判定分類には、各被験者で最初に発現した事象及び 2 回目以降の事象のいずれも含まれる。概して、確定された心血管系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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照薬群で同様であった。

イベント判定委員会により確定された MACE については 2.7.4.2.5.3.2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-23　イベント判定委員会により確定された心血管系事象（判定分類別） - in-trial 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	Comparator N	(Adj%)	E	Adj.R
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYO	1229				1685				1545			
Cardiovascular events	13	(1.0)	15	1.3	14	(0.8)	19	1.2	14	(0.8)	16	1.0
Cardiovascular death	5	(0.4)	5	0.4	1	(<0.1)	1	<0.1	4	(0.2)	4	0.2
Cardiovascular death	4	(0.3)	4	0.3	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1
Undetermined cause of death	1	(<0.1)	1	<0.1	0	(0.0)			3	(0.2)	3	0.2
Acute coronary syndrome	3	(0.2)	3	0.3	2	(0.1)	3	0.2	2	(0.1)	2	0.1
Acute MI	0	(0.0)			2	(0.1)	3	0.2	1	(<0.1)	1	<0.1
Silent MI	2	(0.2)	2	0.2	0	(0.0)			1	(<0.1)	1	<0.1
UAP req. hosp.	1	(<0.1)	1	<0.1	0	(0.0)			0	(0.0)		
Coronary revascularisation	3	(0.2)	3	0.3	7	(0.4)	8	0.5	4	(0.2)	4	0.2
Hosp. for heart failure	2	(0.1)	2	0.2	3	(0.2)	4	0.2	1	(<0.1)	1	<0.1
Cerebrovascular events	2	(0.2)	2	0.2	3	(0.2)	3	0.2	5	(0.3)	5	0.3
Stroke	1	(<0.1)	1	<0.1	2	(0.1)	2	0.1	3	(0.2)	3	0.2
Transient ischaemic attack	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	2	(0.1)	2	0.1

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel adjusted percentage and event rate. Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).

Abbreviations: Adj: adjusted; E: Number of events; EAC: (external) Event adjudication committee; Exe ER: exenatide extended release; IGlar: insulin glargine; N: Number of subjects with at least one event; NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction; OAD: oral antidiabetic drug; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 years of PYO, Sita: sitagliptin; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; %: percentage of subjects with at least one event.

2.7.4.2.5.3　心血管イベントの複合エンドポイント

2.7.4.2.5.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、イベント判定委員会により確定された MACE の件数は、各投与群（セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び対照薬群）とも非常に少なかった（0～3 件）（表 2.7.4.2-24）。

表 2.7.4.2-24　イベント判定委員会により確定された MACE - in-trial 期間－SAS（第 3a 相の 5 試験）

	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		Comparator	
Number of patients and PYO						
3623 vs Placebo (Mono)	128	85	130	87	129	85
3626 vs Sita (OADs)	409	469	409	469	407	468
3627 vs Placebo (Insulin)	132	88	131	87	133	87
4092 vs Sita (Mono), JP	103	70	102	68	103	70
4091 vs OAD (OAD), JP	239	279	241	276	120	139
All MACE N and E						
3623 vs Placebo (Mono)			1	1		
3626 vs Sita (OADs)	2	2	2	3	3	3*
3627 vs Placebo (Insulin)	2	2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	1				
4091 vs OAD (OAD), JP						

MACE: major adverse cardiovascular event, N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, PYO: Patient-years of observation is calculated from the time of randomisation to the scheduled end-of-trial visit; R: events per 100 PYO, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

*: Please note that 1 event (ischaemic stroke) from 1 subject with comparator (NN9535-3626/168007) was counted twice as it was adjudicated separately as a cerebrovascular event and as cardiovascular death, and CV death was qualified as MACE. This was not counted in this table.

2.7.4.2.5.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

3 つの主要な心血管イベント - 最初に発現するまでの時間（CVOT におけるプライマリーエンドポイント）

試験期間中、各被験者で最初に発現した MACE（以降、最初の MACE）の件数は計 254 件であり、これは当初の計画の 2 倍以上であった。最初の MACE を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群）で低かった〔セマグルチド群で 108 例（6.6%）、プラセボ群で 146 例（8.9%）〕（表 2.7.4.2-25）。最初の MACE の種類の分布は、セマグルチド群及びプラセボ群で同様であった。最初の MACE 全体の発現件数における群間の違いは、主に非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の事象が、プラセボ群と比較してセマグルチド群で少ないことに起因していた（表 2.7.4.2-25）。

表 2.7.4.2-25　イベント判定委員会により確定された最初の MACE - in-trial 期間－FAS（CVOT）

	Semaglutide		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Subjects	1648		1649		3297	
First MACE	108	(6.6)	146	(8.9)	254	(7.7)
Cardiovascular death	37	(2.2)	40	(2.4)	77	(2.3)
MI (non-fatal)	46	(2.8)	64	(3.9)	110	(3.3)
Stroke (non-fatal)	25	(1.5)	42	(2.5)	67	(2.0)

Note: Undetermined causes of deaths are classified as cardiovascular deaths.
Abbreviations: MACE: major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction; N: number of subjects; %: percentage of subjects.

最初の MACE を発現するまでの時間について、群間の違いを、治療（セマグルチド、プラセボ）を固定効果とした層別 Cox 比例ハザードモデルで解析した。非劣性の解析を検証的解析と位置付けた。

ハザード比の推定値は 0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）であった（表 2.7.4.2-26）。ハザード比の両側 95%信頼区間の上限は 1.8 未満であり、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及びその 95%信頼区間より、セマグルチドはプラセボと比較して MACE（プライマリーエンドポイント）の発現リスクが 26%低く、その差は統計的に有意であった。

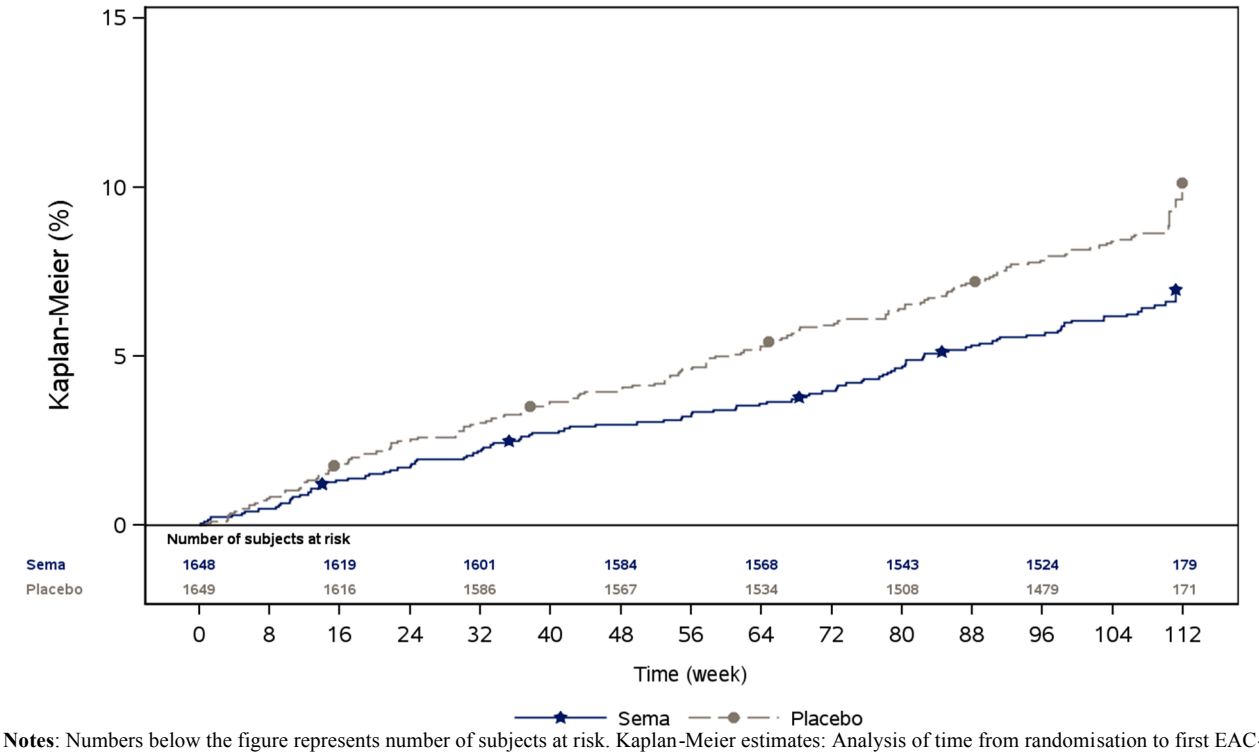
表 2.7.4.2-26　イベント判定委員会により確定された最初の MACE を発現するまでの時間の解析（事前に計画したセマグルチドのプラセボに対する非劣性の検証）－in-trial 期間 - FAS - （CVOT）

	Subjects with events (All subjects)	HR	95% CI	Test	p-value
Sema / Placebo	108 (1648) / 146 (1649)	0.74	[0.58; 0.95]	Non-inferiority[a]:	<0.0001

Notes: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed MACE. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, non-CV death or last direct subject-site contact, whichever comes first. Subjects without an event are censored at time of last contact (phone or visit) including unscheduled contacts.
[a] The test is based on the pre-specified Cox proportional hazard analysis using the two-sided Wald test, with treatment (semaglutide, placebo) as fixed factor and stratified by all possible combinations of the three stratification factors used in the randomisation procedure (in total 9 levels). The pre-specified non-inferiority margin was 1.8.
Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

投与後 104 週における MACE の累積発現リスクの推定値は、セマグルチド群で 6.2%、プラセボ群で 8.4%であった。この差は、プラセボに替えてセマグルチドで治療することによって 104 週間で 1 件の MACE の発現を防ぐために要する例数が 45 例であることを意味する〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT Table 15.2.19〕。

最初の MACE は、無作為割り付け時点から特定の時点に集中することなく、観察期間を通して発現した。このことは、最初の MACE の発現までの Kaplan-Meier プロット（図 2.7.4.2-3）で、セマグルチド群及びプラセボ群の曲線が試験開始後直ちに分離し、さらに試験期間を通して継続した分離がみられたことからも示唆される。



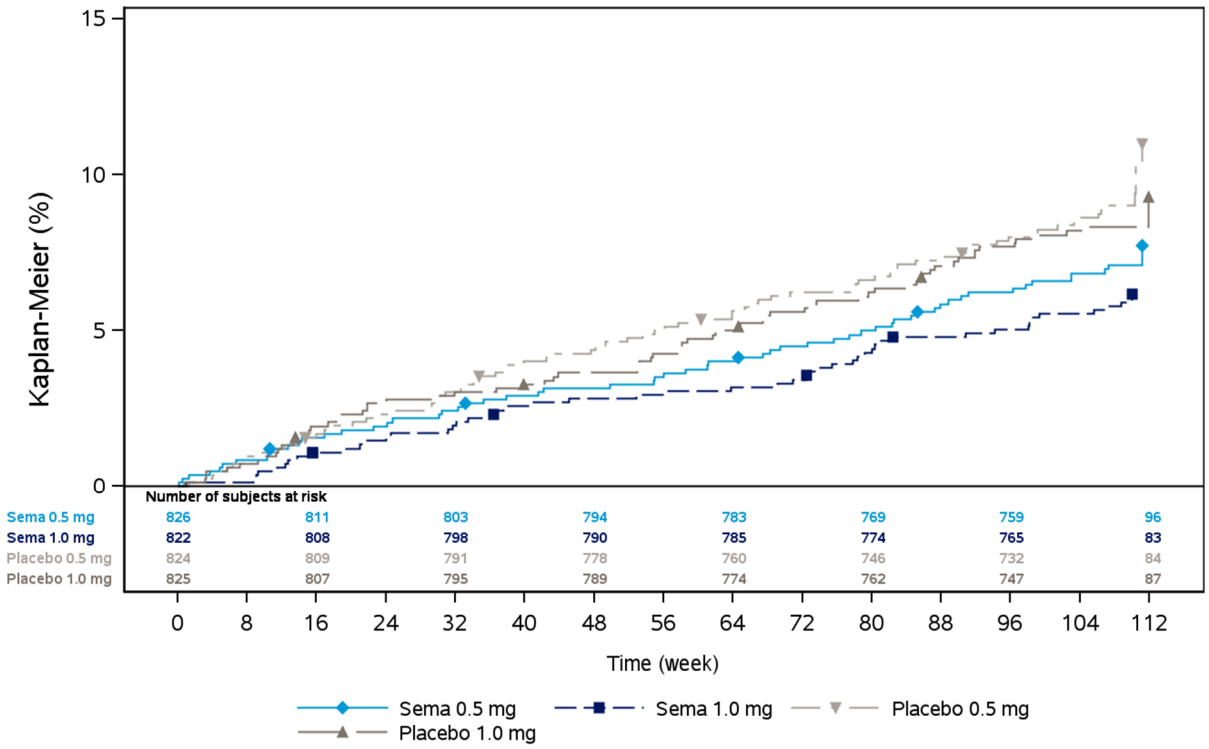
Notes: Numbers below the figure represents number of subjects at risk. Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC-confirmed MACE. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, non-CV deaths or last direct subject-site contact, whichever comes first.
Abbreviations: sema: semaglutide.

図 2.7.4.2-3　　イベント判定委員会により確定された最初の MACE の発現までの時間 - セマグルチド及びプラセボの比較 - in-trial 期間 - FAS（CVOT）

複合エンドポイントを構成する 3 種類の MACE のそれぞれの結果から、非致死性心筋梗塞〔ハザード比 0.74（95%信頼区間：0.51; 1.08）（p=0.1194）〕及び非致死性脳卒中〔ハザード比 0.61（95%信頼区間：0.38; 0.99）（p= 0.0438）〕が、MACE 全体（複合エンドポイント）におけるセマグルチドの好ましい効果に寄与していることが示唆された。心血管死の発現については、セマグルチド群とプラセボ群で同様であった〔ハザード比 0.98（95%信頼区間：0.65; 1.48）（p=0.9181）〕。複合エンドポイントを構成する各疾患の詳細は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.4 を参照のこと。

最初の MACE における用量別のセマグルチドとプラセボの比較

最初の MACE の発現について、用量別に図 2.7.4.2-4 に示す。セマグルチドのいずれの用量でも、プラセボと比較して臨床的に意味のあるリスクの低下がみられた。さらに、セマグルチド 0.5 mg〔ハザード比 0.77（95%信頼区間：0.55; 1.08）〕と比較して、セマグルチド 1.0 mg〔ハザード比 0.71（95%信頼区間：0.49; 1.02）〕で大きなリスクの低下が認められた。



Notes: Numbers below the figure represents number of subjects at risk. Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC-confirmed MACE. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, non-CV deaths or last direct subject-site contact, whichever comes first.
Abbreviations: sema: semaglutide.

図 2.7.4.2-4　イベント判定委員会により確定された最初の MACE の発現までの時間 - 用量別－セマグルチド及びプラセボの比較－in-trial 期間 - FAS（CVOT）

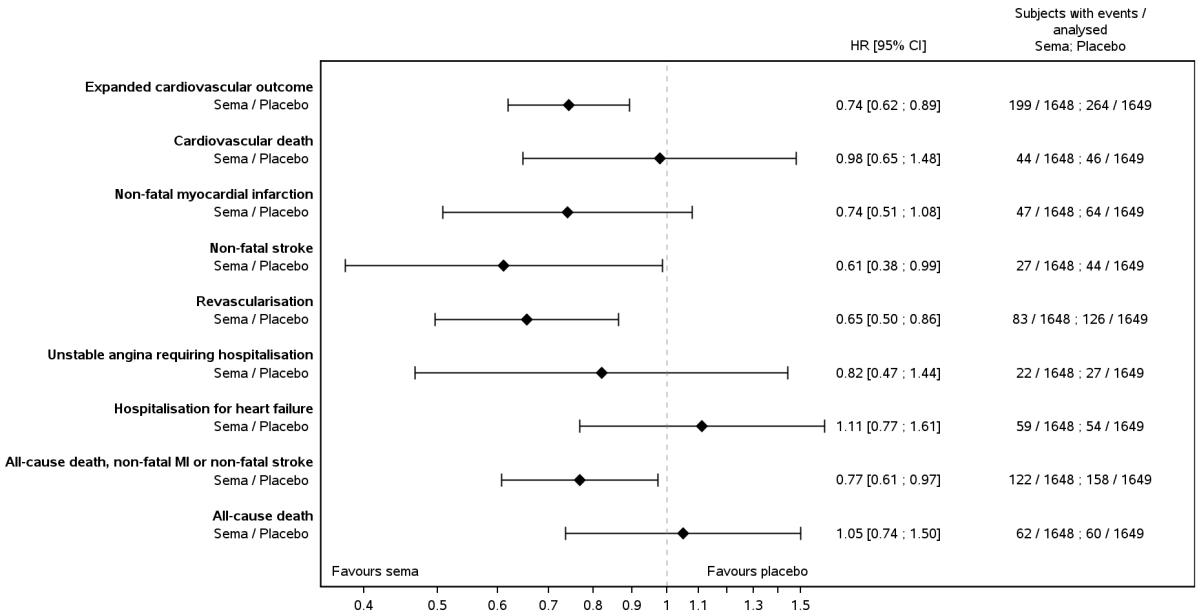
広義の心血管イベントの複合エンドポイント及びそれを構成する各疾患

CVOT のプライマリーエンドポイントとした 3 つの疾患で構成される MACE の解析の感度を評価するため、また、その他の臨床的に関連するアウトカムを含めるため、広義の心血管イベントの複合エンドポイント及びそれらを構成する各疾患についても、事象を発現するまでの時間の解析を行った。広義の心血管イベントの複合エンドポイントは CVOT のセカンダリーエンドポイントであり、すべての死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合エンドポイント、ならびに 6 つの疾患（MACE、冠動脈及び末梢血行再建、入院を要する不安定狭心症及び心不全による入院）で構成される広義の MACE の複合エンドポイントが含まれた。末梢血行再建を除き、いずれもイベント判定委員会により確定された事象に基づいた。

広義の心血管イベントの複合エンドポイント及びそれらを構成する各疾患について、主要解析と同じモデルを用いて解析した。広義の MACE 及び広義の心血管イベントの複合エンドポイント、ならびにそれを構成する各疾患の事象数及びハザード比を図 2.7.4.2-5 に示す。広義の心血管イベントの複合エンドポイントのハザード比から、すべての死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイントにおいて 23%のリスク低下、ならびに 6 つの疾患で構成される広義の MACE の複合エンド

ポイントにおいて 26%のリスク低下が示された。これらの結果は、MACE の主解析の結果を支持するものであった（図 2.7.4.2-5）。

広義の MACE を構成する各疾患については、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、血行再建及び入院を要する不安定狭心症でハザード比が 1 未満であり、セマグルチドの好ましい効果が示された。すべての死亡、心血管死及び心不全による入院については、セマグルチド群及びプラセボ群で同様であった。



Notes: Summary of results from analysis of time to components of expanded cardiovascular outcome and components. Estimated HRs and associated CIs are from a Cox proportional hazards model with treatment (semaglutide; placebo) as a fixed factor and stratified by all possible combinations of the three stratification factors used in the randomisation procedure (in total 9 levels).
Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MI: myocardial infarction; sema: semaglutide.

図 2.7.4.2-5　広義の心血管イベントの複合エンドポイント及びそれを構成する各疾患を発現するまでの時間の解析 - セマグルチドとプラセボの比較－in-trial 期間 - FAS（CVOT）

3 つの疾患で構成される MACE 及び構成する疾患の感度分析、ならびにベースライン値に基づくサブグループ解析については 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11 を参照のこと。なお、すべての感度分析及びサブグループ解析は、主要解析の結果を支持するものであった。

第 3a 相試験併合データ

第 3a 相試験併合データでは、イベント判定委員会により確定された MACE の発現件数は少なく（計 23 件）、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群で同様であった（表 2.7.4.2-27）。またセマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いもみられなかった。イベント判定委員会により確定された心血管系事象に関する詳細データについては Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.8, Appendix 7.9 を参照のこと。

最初の MACE は観察期間を通して発現しており、特定の時点に多く発現していることはなかった。（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

表 2.7.4.2-27　　イベント判定委員会により確定された MACE－in-trial 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (Adj%)	E	Adj.R	N (Adj%)	E	Adj.R	N (Adj%)	E	Adj.R
Number of subjects	1373			1777			1657		
PYO	1229			1685			1545		
All MACE	8 (0.6)	8	0.7	5 (0.3)	6	0.4	8 (0.5)	9	0.6
Cardiovascular death	5 (0.4)	5	0.4	1(<0.1)	1	<0.1	4 (0.2)	4	0.2
Acute MI				2 (0.1)	3	0.2	1(<0.1)	1	<0.1
Silent MI	2 (0.2)	2	0.2				1(<0.1)	1	<0.1
Stroke	1(<0.1)	1	<0.1	2 (0.1)	2	0.1	3 (0.2)	3	0.2

Note: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj: adjusted; E: number of events; MACE, major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction; N: number of subjects with at least one event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

2.7.4.2.5.4　　心血管系事象 - MedDRA 検索

すべての心血管系事象を検討するため、報告されたすべての有害事象に対して事前に規定した MedDRA 検索（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25）を行った。

2.7.4.2.5.4.1　　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

いずれの試験でも、in-trial 期間に心血管系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に、投与群間で明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-28）。基本語別でも、事象の種類及び発現に投与群間で明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.3、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.3、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.3、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.3 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.3）。

詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.2.2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-28　心血管系事象－MedDRA 検索－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYO (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	85			130	87			129	85		
3626 vs Sita (OADs)	409	469			409	469			407	468		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	88			131	87			133	87		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	70			102	68			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	279			241	276			120	139		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	5	(3.9)	8	9.4	5	(3.8)	6	6.9	12	(9.3)	12	14.1
3626 vs Sita (OADs)	44	(10.8)	56	11.9	52	(12.7)	71	15.1	42	(10.3)	57	12.2
3627 vs Placebo (Insulin)	12	(9.1)	15	17.0	7	(5.3)	11	12.6	8	(6.0)	13	15.0
4092 vs Sita (Mono), JP	4	(3.9)	6	8.6	7	(6.9)	7	10.2	6	(5.8)	6	8.6
4091 vs OAD (OAD), JP	20	(8.4)	28	10.0	17	(7.1)	21	7.6	7	(5.8)	8	5.8

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.5.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

MedDRA 検索で特定した心血管系事象の結果（発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数ならびにそれらの事象の種類）は、イベント判定委員会により確定された心血管系事象の所見及び結論と概ね一致していた。詳細については、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.3 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.9 を参照のこと。

2.7.4.2.5.5　脈拍数

2.7.4.2.5.5.1　評価方法

脈拍数（拍／分）は、各治験実施医療機関の標準的な測定方法で、座位で 5 分間安静にした後に測定した。第 3a 相試験では投与期間を通して定期的に脈拍数を記録した。第 3a 相の各試験において、脈拍数の変化量を標準的な繰り返し測定に対する混合モデル（mixed model for repeated measurements：MMRM）を用いて解析した〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照〕。これら第 3a 相試験の脈拍数のデータに加え、QTc 試験（3652 試験）において、脈拍数、QT 間隔及び PR 間隔に対するセマグルチドの影響を評価した。

脈拍数の測定データによる検討に加えて、すべての有害事象について事前に規定した MedDRA 検索を行い、脈拍数の増加に関する有害事象〔基本語の「心拍数増加」、「動悸」、「洞性頻脈」、「頻脈」及び「発作性頻脈」を含む〕を検討した。

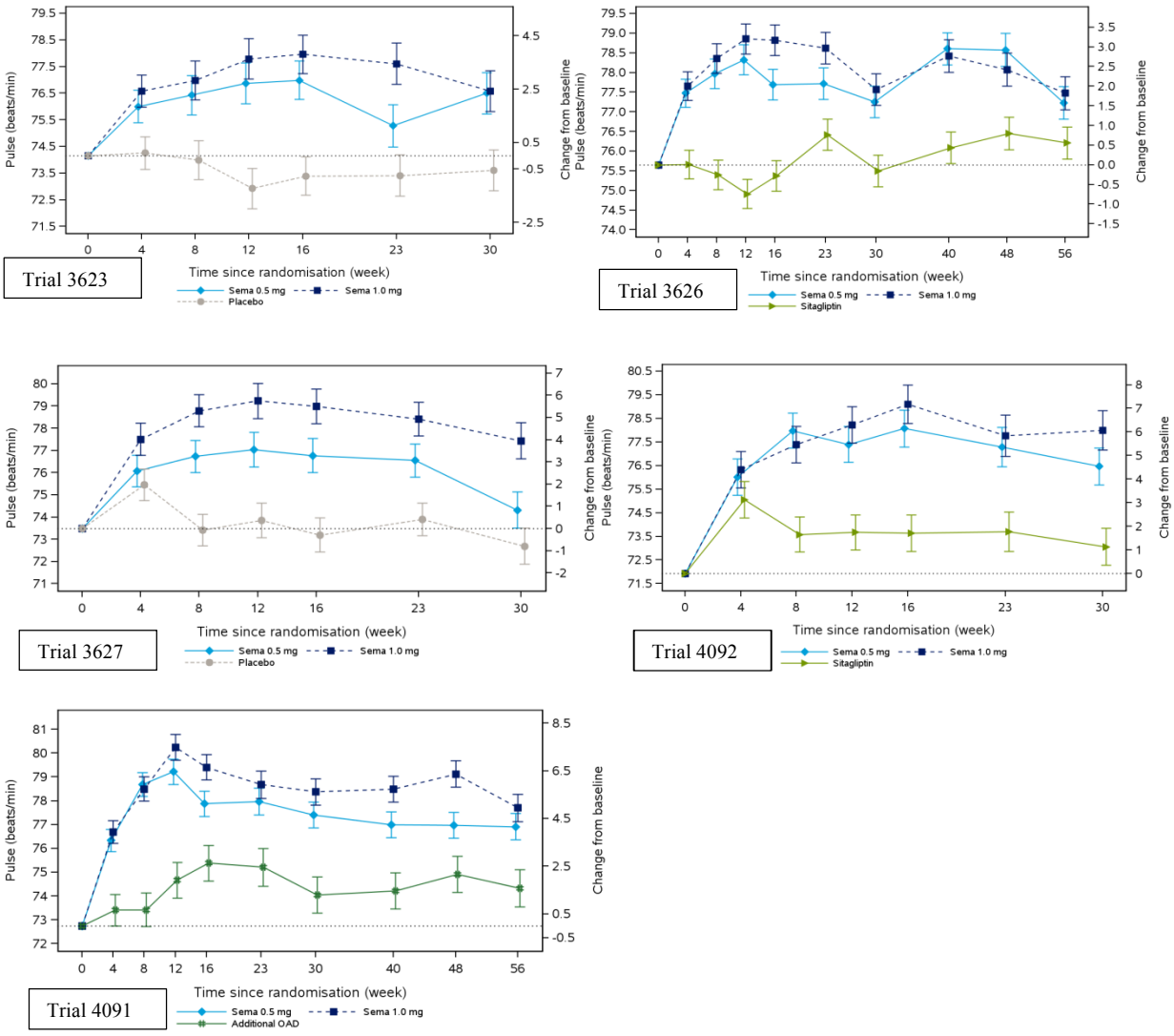
脈拍数については、主に on-treatment 期間のデータに基づき検討した。

2.7.4.2.5.5.2　　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

安静時脈拍数

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で、平均脈拍数（推定値）はベースラインから投与後 12～16 週まで増加した。その後、わずかに減少し、投与終了時まで維持された（図 2.7.4.2-6）。

いすれの試験でも、セマグルチドの投与による脈拍数の増加が認められた。各第 3a 相試験で標準的な MMRM 法を用いて脈拍数の変化量について解析を行った結果、5 つの試験のいずれでも、ベースラインから投与終了時までの脈拍数の増加量は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（3626 試験及び 3627 試験のセマグルチド 0.5 mg 群を除く）で有意に高かった（表 2.7.4.2-29）。



OAD: oral anti-diabetic drug.
Observed 'on-treatment' data. Mean estimates (+/- error bar) are from a mixed model for a repeated measurements with treatment, trial specific stratification and country (global trials) 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 2.7.4.2-6　脈拍数（拍／分）の平均（推定値）の経時推移 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

表 2.7.4.2-29　脈拍数（拍／分）の変化量の解析結果 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

Trial	Semaglutide 0.5 mg Change[a] Estimate (SE)	Semaglutide 0.5 mg Treatment difference[b] ETD (95% CI)	Semaglutide 1.0 mg Change[a] Estimate (SE)	Semaglutide 1.0 mg Treatment difference[b] ETD (95% CI)
3623 vs Placebo (Mono)	2.35 (0.77)	2.89 [0.74; 5.04]	2.43 (0.77)	2.97 [0.83; 5.12]
3626 vs Sita (OADs)	1.58 (0.42)	1.02 (-0.12; 2.17)	1.82 (0.42)	1.27 (0.11; 2.42)
3627 vs Placebo (insulin)	0.83 (0.81)	1.63 (-0.62; 3.88)	3.95 (0.82)	4.74 (2.48; 7.01)
4092 vs Sita (Mono), JP	4.54 (0.79)	3.41 (1.22; 5.59]	6.08 (0.83)	4.94 [2.69; 7.19)
4091 vs OAD (OAD), JP	4.16 (0.56)	2.58 (0.70; 4.46)	4.94 (0.57)	3.36 (1.46; 5.26)

Notes: [a]Change from baseline to end-of-trial; [b] Treatment difference (sema-comparator) in change from baseline to end-of-trial. The post-baseline responses are analysed using a 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. Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; JP: Japan; mono: monotherapy; OAD: oral antidiabetic drug; SE: standard error; sita: sitagliptin.

脈拍に関連する有害事象－MedDRA 検索

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間における脈拍に関連する有害事象の発現件数は少なかった（各投与群で 10 件未満）（表 2.7.4.2-30）。これらの事象は、いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。また、投与の中止に至った事象はなかった。3 件（3626 試験のセマグルチド 0.5 mg 群、4092 試験の対照群及び 4091 試験のセマグルチド 0.5 mg 群の各 1 件）を除き、これらの事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.9 Tables 7.9.207、7.9.211、7.9.215 及び 7.9.219）。脈拍に関連する有害事象（基本語別）には、特定の事象が多く報告される傾向はみられなかった（付録 2.7.4.7.6、表 2.7.4.7.6.11～表 2.7.4.7.6.15）。

表 2.7.4.2-30　脈拍に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)									2	(1.6)	2	2.5
3626 vs Sita (OADs)	7	(1.7)	9	2.1	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2								
4092 vs Sita (Mono), JP									2	(1.9)	2	2.9
4091 vs OAD (OAD), JP	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.5.5.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、脈拍数に関して予測されないような所見は認められなかった。セマグルチドの試験で認められた脈拍数の増加は、GLP-1 受容体作動薬でよくみられる影響と一致していた。3624 試験（エキセナチドとの比較）では、セマグルチド 1.0 mg 群及び持続性エキセナチド（2.0 mg）群のいずれでも脈拍数のベースラインからの増加が認められ、その増加量に群間で有意な差は認められなかった（Module 2.7.6.21 参照）。

詳細については、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.17 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.3.10 を参照のこと。

2.7.4.2.5.5.4　第 1 相 QTc 試験（3652 試験）

第 1 相 QTc 試験（3652 試験）における脈拍数

第 1 相 QTc 試験である 3652 試験では、脈拍数の測定及び評価を実施した。他の GLP-1 受容体作動薬でみられるように、すべての用量のセマグルチド投与により脈拍数の増加が認められた。詳細は 2.7.4.2.5.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.5.6　不整脈及び心電図

2.7.4.2.5.6.1　評価方法

第 3a 相試験ではベースライン時、投与終了時及び事後調査来院時に心電図を記録した。CVOT（3744 試験）では、これに加えて、投与期間中の 3 回の来院でも心電図を記録した。

すべての心電図の記録（予定されなかった来院時の記録を含む）は、治験責任医師が評価し、判定は「正常」、「異常、臨床的に問題なし」及び「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。

CVOT では、不整脈の事象に関する情報を体系的に収集できるよう、不整脈の事象は MESI とした（2.7.4.2.1.7.1 参照）。すべての有害事象に対して事前に規定した MedDRA 検索（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25）を行い、不整脈と関連のある事象を特定し、要約した。なお、不整脈の事象の検索に含まれるすべての用語は、すべての心血管イベントに対する広域の検索にも含まれることに注意が必要である（2.7.4.2.5.4 参照）。不整脈の MedDRA 検索の結果については、主に on-treatment 期間のデータに基づき検討した。

2.7.4.2.5.6.2　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

治験責任医師による心電図の評価

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、ベースライン時及び投与終了時（投与後 30 週又は投与後 56 週）の心電図所見の大部分は「正常」であり、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間に明らかな違いは認められなかった。また、心電図所見〔「正常」、「異常、臨床的に問題なし」及

び「異常、臨床的に問題あり」）のシフトテーブルにおいて、ベースラインから変化した被験者の割合に、セマグルチド群と対照群との間で明らかな違いは認められなかった。

詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.2 を参照のこと。

PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（MedDRA 検索）

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間における PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象の発現件数は少なかった（各投与群で 2 件以下）（表 2.7.4.2-31）。セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された事象は、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、投与の中止に至った事象はなかった。6 件（3626 試験、3627 試験及び 4091 試験のセマグルチド 0.5 mg 群の各 1 件、3626 試験、4092 試験及び 4092 試験のセマグルチド 1.0 mg 群の各 1 件）の有害事象の転帰は「未回復」であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.9, Tables 7.9.151, 7.9.155, 7.9.159 and 7.9.107）。これらの事象の器官別大分類及び基本語別の要約を付録 2.7.4.7.6、表 2.7.4.7.6.6～表 2.7.4.7.6.10 に提示する。

表 2.7.4.2-31　PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2								
4092 vs Sita (Mono), JP					1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.8)	1	0.7

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan
No events were reported in Trial 3623.

不整脈に関連する有害事象

5 つの試験のいずれでも、すべての投与群で on-treatment 期間における不整脈に関連する有害事象の発現件数は比較的少なく、投与群間で数値的な差は認められたものの、その発現状況にセマグルチド群及び対照群の間で明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-32）。これらの事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、投与の中止に至らなかった。また、これらの事象の多くで転帰は「回復」であったが、3626 試験では、転帰が「死亡」であった事象が 1 件認められた（セマグル

チド 1.0 mg 群の「心肺停止」）（2.7.4.2.2.2.3）。不整脈に関連する有害事象（基本語別）には、特定の事象が多く報告される傾向はみられなかった（付録 2.7.4.7.6、表 2.7.4.7.6.16～表 2.7.4.7.6.20）。

表 2.7.4.2-32　不整脈に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	3	3.7					3	(2.3)	3	3.7
3626 vs Sita (OADs)	14	(3.4)	17	3.9	17	(4.2)	18	4.2	9	(2.2)	9	2.0
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6								
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	2	(2.0)	2	3.2	3	(2.9)	3	4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	9	(3.8)	10	3.7	9	(3.7)	10	3.9	2	(1.7)	2	1.5
<Serious>												
Yes												
3626 vs Sita (OADs)	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5								
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	2	0.7					1	(0.8)	1	0.7
No												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	3	3.7					3	(2.3)	3	3.7
3626 vs Sita (OADs)	11	(2.7)	14	3.2	16	(3.9)	17	3.9	8	(2.0)	8	1.8
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6								
4092 vs Sita (Mono), JP					2	(2.0)	2	3.2	3	(2.9)	3	4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	8	(3.3)	8	3.0	9	(3.7)	10	3.9	1	(0.8)	1	0.7
<Severity>												
Severe												
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5								
Moderate												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2					2	(1.6)	2	2.5
3626 vs Sita (OADs)	5	(1.2)	5	1.1	7	(1.7)	7	1.6	2	(0.5)	2	0.4
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2								
Mild												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	2	2.5					1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	8	(2.0)	10	2.3	9	(2.2)	10	2.3	6	(1.5)	6	1.3
3627 vs Placebo (Insulin)	2	(1.5)	2	2.4								
4092 vs Sita (Mono), JP					2	(2.0)	2	3.2	3	(2.9)	3	4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	9	(3.8)	10	3.7	9	(3.7)	10	3.9	2	(1.7)	2	1.5
<Leading to premature discontinuation>												
Yes												
3626 vs Sita (OADs)					1	(0.2)	1	0.2				
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	2	0.7								
No												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	3	3.7					3	(2.3)	3	3.7
3626 vs Sita (OADs)	14	(3.4)	17	3.9	16	(3.9)	17	3.9	9	(2.2)	9	2.0
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6								
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	2	(2.0)	2	3.2	3	(2.9)	3	4.3
4091 vs OAD (OAD), JP	8	(3.3)	8	3.0	9	(3.7)	10	3.9	2	(1.7)	2	1.5

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.5.6.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、心電図所見及び報告された有害事象に基づき、房室ブロックの発現リスクの増加は示唆されなかった。

詳細は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.9 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.3 を参照のこと。

2.7.4.2.5.6.4　第 1 相 QTc 試験（3652 試験）

GLP-1 受容体作動薬に関して、QT 延長の作用を示唆するデータはない。

セマグルチド投与による許容できない心再分極遅延がみられないことを確認するため、プラセボ対照の QT/QTc 試験（3652 試験、健康被験者 166 例）を実施した。

QT/QTc 試験（3652 試験）では QTc 延長は認められなかった。セマグルチド投与後に PR 間隔の延長はみられたものの、房室ブロック（第 2 度又は第 3 度）の発現は認められなかった。また、セマグルチドの投与による安全性上の懸念は認められなかった。

詳細については Module 2.7.2.4 及び 3652 試験の治験総括報告書（Module 5.3.4.1）を参照のこと。

2.7.4.2.5.7　血圧

2.7.4.2.5.7.1　評価方法

拡張期血圧及び収縮期血圧の測定は、各治験実施医療機関の標準的な測定方法で行うが、少なくとも、以下の事項には従うこととした。

- 少なくとも血圧測定の前 30 分以内のカフェイン摂取、喫煙及び運動は避けること
- 測定は、背中と両腕を支えられた状態の座位で行い、足は組まない
- 測定の前少なくとも 5 分間は座位で安静にする。測定データは電子症例報告書に記録すること
- 被験者は測定中に会話をしてはならない

拡張期血圧及び収縮期血圧は、治験実施計画書において有効性に関するエンドポイントとされており、その主な統計解析結果は Module 2.7.3.3.2.3.1 に提示した。

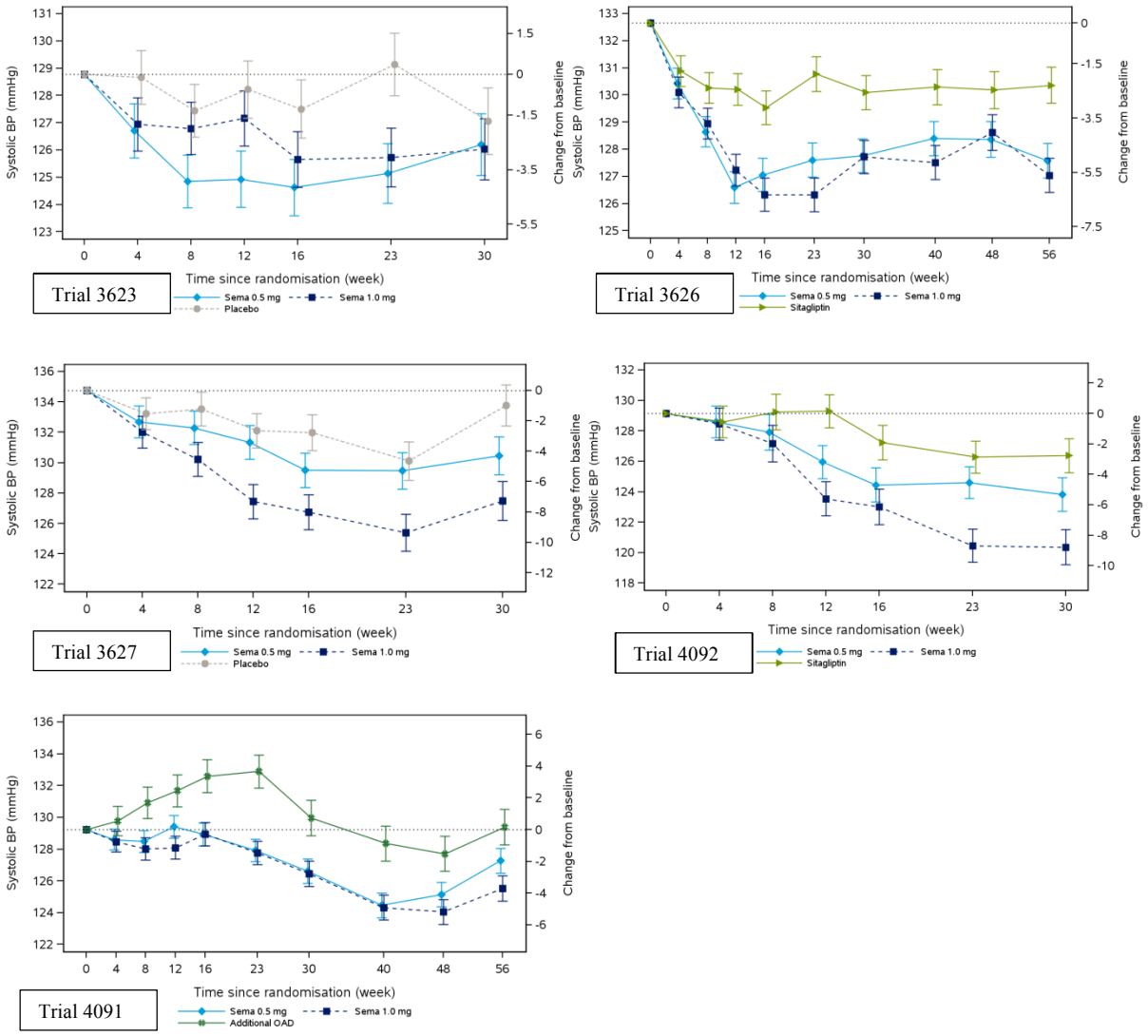
事前に規定した MedDRA 検索を行い、低血圧に関連する有害事象を特定し、検討した。本臨床概要では、血圧に関する有害事象の検討は主に on-treatment 期間のデータに基づき行った。

2.7.4.2.5.7.2　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

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、対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群及びセマグルチド 0.5 mg 群でより低下していた（図 2.7.4.2-7）。全体として、拡張期血圧について

も経時的な低下がみられた（図 2.7.4.2-8）。セマグルチドの投与により投与終了時の拡張期血圧に低下がみられたが、対照薬でも同様であった。

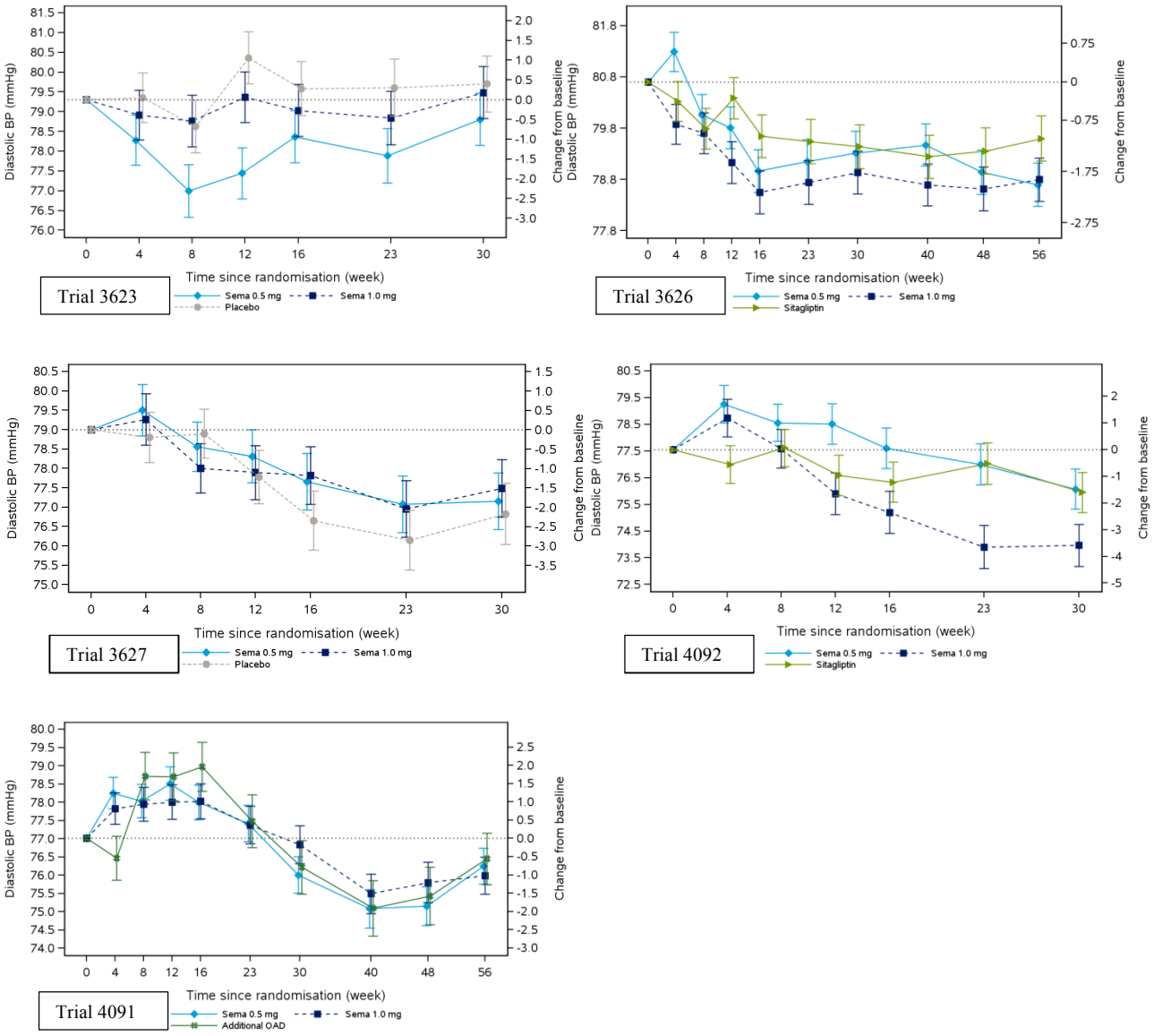
3623 試験を除くすべての試験で、対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で収縮期血圧の有意な低下がみられた。3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群でも収縮期血圧の有意な低下がみられた。拡張期血圧の変化量に関して、いずれの試験においてもセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間で有意差は認められなかった（Module 2.7.3.3.2.3.1 参照）。



OAD: oral anti-diabetic drug.

Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from a 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. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.4.2-7　収縮期血圧（mmHg）の平均（推定値）の経時推移 - FAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）



OAD: oral anti-diabetic drug.
Observed 'on-treatment without rescue medication' data. Mean estimates (+/- error bar) are from 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. Error bars are +/- 1*SEM. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.4.2-8　　拡張期血圧（mmHg）の平均（推定値）の経時推移 - FAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

低血圧に関連する有害事象－MedDRA 検索

4091 試験では、on-treatment 期間において低血圧に関連する有害事象は報告されなかった。3623 試験、3626 試験、3627 試験及び 4092 試験では、低血圧に関連する有害事象の発現件数は少なかった（各投与群で 6 件以下）（表 2.7.4.2-33）。セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された低血圧に関連する有害事象は、いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。また、投与の中止に至っ

た事象はなく、転帰もすべて「回復」であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.9 Tables 7.9.95、7.9.99、7.9.103 及び 7.9.107）。これらの事象（基本語別）のほとんどは、各群に 1 例 1 件の発現であった（付録 2.7.4.7.6、表 2.7.4.7.6.1～表 2.7.4.7.6.5）。

表 2.7.4.2-33　低血圧に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)	6	(1.5)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	1	(1.0)	1	1.6				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan
No events were reported in Trial 4091.

2.7.4.2.5.7.3　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、血圧について、上述の第 3a 相試験の結果と同様に、収縮期血圧では対照薬と比較してセマグルチドでの有意な低下が認められ、拡張期血圧では有意差はみられなかった。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、低血圧に関連する有害事象（MedDRA 検索）については、これらの事象の発現が、対照薬と比較してセマグルチドで多くなることはなかった。

詳細なデータについては、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.17 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.1.6 を参照のこと。

2.7.4.2.5.8　要約及び結論

3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、イベント判定委員会により確定された心血管系事象は少なかった。また、心血管系事象（イベント判定委員会により確定された心血管系事象及び MedDRA 検索で特定した事象）の発現において、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間で明らかな違いは認められなかった。

CVOT（3744 試験）では、3 つの MACE から成るプライマリーエンドポイントにおいて、セマグルチド群のプラセボ群に対する非劣性を検証するために事前に規定した基準（ハザード比の両側 95%信頼区間の上限 1.8）が満たされた。ハザード比の推定値は 0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）であり、セ

マグルチドはプラセボと比較して MACE の発現リスクが 26%低く、その違いは有意であったことが示された。この結果には、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中のリスクの低下が寄与しており、心血管死に関してはプラセボ群との差は認められなかった。また、セマグルチドの 2 つの用量で同様のリスクの低下が認められた。

リラグルチド及び他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、セマグルチドの投与でも脈拍数の増加が認められた。セマグルチドの投与でみられた脈拍数の増加について、心血管及び他の器官と関連する問題となる臨床所見はみられなかった。

予想されたとおり、対照薬と比較してセマグルチドで収縮期血圧がより低下したが、対照薬と比較してセマグルチドで低血圧に関連する有害事象の発現の頻度が高くなることはなかった。

QTc 試験では、セマグルチド投与による QTc 間隔の延長はみられなかった。セマグルチド投与後に PR 間隔の延長はみられたものの、房室ブロック（第 2 度又は第 3 度）の発現は認められなかった。また、3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験を含む第 3a 相試験プログラムでは、心電図所見及び報告された有害事象に基づき、房室ブロックの発現リスクの増加は示唆されなかった。

2.7.4.2.6 細小血管系事象

2 型糖尿病患者では細小血管合併症のリスクが高い。高血糖がこれらの合併症の発症及び進行における主な要因であることが示されている[48]。2 型糖尿病患者は細小血管疾患を発症しやすい集団であることから、細小血管合併症の発症及び進行を抑制するために厳格な血糖コントロールを行う必要がある。

CVOT では、「糖尿病網膜症に関連する合併症」及び「腎症の発症及び悪化」の発現までの時間（複合エンドポイント）をセカンダリーエンドポイントとした。この複合エンドポイントの各コンポーネントについて、以下の項に分けて提示する。細小血管系の複合エンドポイントの結果は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.5.1 を参照のこと。

2.7.4.2.6.1 糖尿病網膜症

2.7.4.2.6.1.1 背景

糖尿病網膜症は最もよく知られる糖尿病の細小血管合併症の 1 つであり、その有病率は糖尿病罹患期間の長さに伴い増加する。糖尿病罹病期間が 10～20 年である 2 型糖尿病患者では、その 50%以上が糖尿病網膜症を有すると考えられている[49]。糖尿病網膜症は視力の低下や失明につながる可能性のある進行性疾患である。厳格な血糖コントロールにより糖尿病網膜症の発症や進行を抑制することができ、また、レーザー光凝固術のような介入により糖尿病網膜症の進行や及び視野喪失を防ぐことができると考えられる[50]。

血糖降下薬を用いた治療の強化を行うことで、一時的に糖尿病網膜症の悪化がみられることがあるが [3,4,51]、長期的には、糖尿病網膜症を有する患者にとって、その治療を続けることによるベネフィットは大きい。また、最近公表された ACCORD 試験のフォローアップ研究（ACCORD Follow-up Eye

Study）の結果では、厳格な血糖コントロールによる眼疾患の進行抑制に対するベネフィットが示されている[52]。

健常動物（マウス、ラット及びカニクイザル）におけるセマグルチドの毒性試験では、検討した動物種においてセマグルチドの投与に関連した眼の変化はみられなかった（Module 2.6.6.3 参照）。複数の探索的研究において、GLP-1 受容体作動薬による治療で糖尿病網膜症に対するベネフィットがみられたことが報告されている[53,54]。

2.7.4.2.6.1.2　評価方法

糖尿病網膜症に関連する事象は、潜伏期間長く、診断に至るまでに時間を要する可能性があるため、主に in-trial 期間のデータを用いて評価した。

CVOT を除く第 3a 相試験

CVOT を除く第 3a 相試験では、糖尿病網膜症の評価は、治験責任医師から報告された有害事象に基づき行った。CVOT を除く第 3a 相試験のすべてで、「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）」を除外基準として設定した。

イベント判定委員会による判定

CVOT を除く第 3a 相試験ではイベント判定は行わなかった。

糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索

糖尿病網膜症に関連する有害事象について、MedDRA 検索を行った。検索には、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 の一覧に含めた基本語を用いた。

眼底検査／眼底写真

眼底検査／眼底写真は、日本人被験者を対象とした 2 試験（4092 試験及び 4091 試験）ではベースライン時及び投与終了時に、その他の第 3a 相試験ではベースライン時のみ実施した。ベースライン時の眼底検査／眼底写真は各国の慣例に従い治験責任医師により行われた（散瞳検査は必須ではない）。眼底検査／眼底写真の結果は、治験責任医師が評価し、「正常」「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。有害事象の基準を満たす眼底検査／眼底写真の所見があった場合は、他の有害事象と同様に、治験責任医師は当該所見を有害事象として報告することとした。

CVOT（3744 試験）

CVOT では、すべての糖尿病網膜症に関連する事象を MESI として定義した（2.7.4.2.1.7.1 参照）。眼障害に関する除外基準は設けなかった。

イベント判定委員会による判定

糖尿病網膜症に関連する事象はイベント判定委員会に送付され、以下 4 つの基準のうち 1 つ以上に合致する場合には、イベント判定委員会により「糖尿病網膜症に関連する合併症（diabetic retinopathy complications）」と確定された。

- 網膜光凝固術を要する事象
- 硝子体出血
- 硝子体内注射を要する事象
- 糖尿病に起因する失明〔視力が良い方の眼を可能な限り矯正した状態で、スネレン視力表 20/200（6/60）以下又は視野 20 度以下と定義〕

最初の「糖尿病網膜症に関連する合併症」（イベント判定委員会により確定された事象）の発現までの時間は、本試験のセカンダリーエンドポイントであった。発現までの時間（複合エンドポイント）は、主要解析と同様のモデルを用いて解析した。解析は、FAS に基づき、in-trial 期間のデータで行った。

糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索

他の第 3a 相試験と同様、糖尿病網膜症に関連する有害事象の MedDRA 検索を行った。検索には、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 の一覧に含めた基本語を用いた。

眼底検査／眼底写真

眼底検査／眼底写真は、ベースライン時〔来院 2 又は来院 2 の前 90 日以内（前回の評価から視覚機能の悪化が認められない場合に限る）〕、投与後 1 年及び投与後 2 年に実施した。投与の中止に至る事象を発現した場合は、投与中止後直ちに眼底検査／眼底写真を実施することとした。眼底検査／眼底写真は各国の慣例に従い、治験責任医師、眼科医又は検眼士により行われた（散瞳検査は必須ではない）。検査実施者名は記録しなかった。眼底検査／眼底写真の結果は、治験責任医師が評価し、「正常」「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。

ベースライン時の評価には視力測定は含まれなかった。また、治験実施計画書には他の眼科検査は設定されなかったが、必要な場合には、被験者は担当の眼科医への来院を行うことが可能であった。

2.7.4.2.6.1.3　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索

眼底検査／眼底写真は、4092 試験及び 4091 試験ではベースライン時及び投与終了時に、3623 試験、3626 試験及び 3627 試験ではベースライン時のみ実施された。

5 つの第 3a 相試験では、in-trial 期間内かつ on-treatment 期間外に複数の糖尿病網膜症に関連する有害事象が報告されたが、それらの事象の大部分は投与開始日又はそれ以前に報告されたものであった（表 2.7.4.2-35）。そのため、5 つの第 3a 相試験については on-treatment 期間のデータを提示する。

3623 試験では on-treatment 期間に糖尿病網膜症に関連する有害事象は報告されなかった。3626 試験、3627 試験及び 4092 試験では、on-treatment 期間における糖尿病網膜症に関連する有害事象の発現件数は少なかった（各群に 0～4 件）。4091 試験では、on-treatment 期間に糖尿病網膜症に関連する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に、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間、ならびにセマグルチドの 2 用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）間で明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-34）。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、すべての糖尿病網膜症に関連する有害事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、これらの事象により投与を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.10 Tables 7.10.57, 7.10.61 及び 7.10.59）。4091 試験及び 4092 試験では、MedDRA 検索で特定された糖尿病網膜症に関連する有害事象のうち、最も高頻度で報告された事象は「糖尿病網膜症」（基本語）であった。いずれの試験でも、本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に、投与群間で違いは認められなかった。3626 試験及び 3627 試験においては、器官別大分類及び基本語別では、投与群間の明らかな違いや特定の事象が多く発現する傾向はみられなかった（付録 2.7.4.7.7、表 2.7.4.7.7.6～表 2.7.4.7.7.10）。3626 試験及び 3627 試験では、糖尿病網膜症に関連する有害事象のうち、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたものはなかった。4091 試験で発現した 45 件中 8 件（セマグルチド 0.5 mg 群：「糖尿病網膜症」3 件、セマグルチド 1.0 mg 群：「糖尿病網膜症」4 件及び「糖尿病性網膜浮腫」1 件）、及び 4092 試験の 12 件中 4 件（セマグルチド 0.5 mg 群：「糖尿病網膜症」2 件、セマグルチド 1.0 mg 群「糖尿病網膜症」及び「網膜出血」）については、治験薬との因果関係は否定されなかった〔4091 試験及び 4092 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 16.2.7）〕。

表 2.7.4.2-34　糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3626 vs Sita (OADs)	3	(0.7)	3	0.7					4	(1.0)	4	0.9
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	4	4.8								
4092 vs Sita (Mono), JP	4	(3.9)	4	5.8	4	(3.9)	4	6.3	4	(3.9)	4	5.8
4091 vs OAD (OAD), JP	16	(6.7)	18	6.6	19	(7.9)	20	7.8	7	(5.8)	7	5.1

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan
No events were reported in Trial 3623.

表 2.7.4.2-35　糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索－in-trial 期間内かつ on-treatment 期間外（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

Trial ID	Subject ID	Treatment	Preferred term	Trial day of onset
NN9535-3623	702002	Placebo	糖尿病網膜症	1
NN9535-3626	382014	Sema 0.5 mg	糖尿病網膜症	394
NN9535-3626	417003	Sitagliptin	糖尿病網膜症	1
NN9535-3626	417006	Sitagliptin	黄斑症	1
NN9535-3626	417007	Sitagliptin	糖尿病網膜症	1
NN9535-3626	420017	Sema 0.5 mg	糖尿病網膜症	1
NN9535-3626	423014	Sema 1.0 mg	網膜症	-6
NN9535-3626	423014	Sema 1.0 mg	増殖性網膜症	-6
NN9535-3626	609005	Sitagliptin	糖尿病網膜症	1
NN9535-3626	613003	Sitagliptin	糖尿病網膜症	-3
NN9535-3626	613005	Sitagliptin	糖尿病網膜症	-5
NN9535-3627	156007	Sema 1.0 mg	糖尿病網膜症	143
NN9535-3627	326001	Sema 0.5 mg	糖尿病網膜症	1
NN9535-4091	122011	Sema 1.0 mg	糖尿病網膜症	393
NN9535-4092	none			

Trial day of onset:
- ‘date of onset’ – ‘date of first dose’ + ‘1 day’ (in case the onset date was on or after the first dose)
- ‘date of onset’ – ‘date of first dose’ (in case the onset date was before the first dose)

眼底検査／眼底写真

4092 試験及び 4091 試験では、ベースライン時及び投与終了時に眼底検査／眼底写真を実施した。その結果を以下に記載する。

眼底検査／眼底写真の所見がベースライン時の「正常」から投与後 30 週又は投与後 56 週に「異常、臨床的に問題あり」となった被験者は少なく、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群で明らかな違いは認められなかった。詳細は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.8.3 及び EOT 14.3.6.13 を参照のこと。

2.7.4.2.6.1.4　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

糖尿病網膜症に関連する合併症－イベント判定委員会により判定

セマグルチドとプラセボの比較

計 205 件の事象がイベント判定委員会に送付され、このうち 98 件がイベント判定委員会により糖尿病網膜症に関連する合併症と確定された。イベント判定委員会により確定された事象の割合は、セマグルチド群と対照群で同様であった。糖尿病網膜症に関連する合併症と確定された 79 例 98 件の事象は、in-trial 期間に発現したものであった。糖尿病網膜症に関連する合併症の発現の頻度は、プラセボ群とセマグルチド群で高かった（表 2.7.4.2-36）。

表 2.7.4.2-36　イベント判定委員会により確定された糖尿病網膜症に関連する合併症－セマグルチド群及びプラセボ群－in-trial 期間－FAS（CVOT）

	Semaglutide				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	1648				1649				3297			
PYO	3408.2				3401.1				6809.3			
All events												
Diabetic retinopathy complications	50	(3.0)	62	1.8	29	(1.8)	36	1.1	79	(2.4)	98	1.4
Need for retinal photocoagulation	38	(2.3)	43	1.3	20	(1.2)	24	0.7	58	(1.8)	67	1.0
Need for treatment with intravitreal agents	16	(1.0)	18	0.5	13	(0.8)	14	0.4	29	(0.9)	32	0.5
Vitreous haemorrhage	16	(1.0)	19	0.6	7	(0.4)	8	0.2	23	(0.7)	27	0.4
Onset of diabetes-related blindness	5	(0.3)	5	0.2	1	(0.1)	1	0.03	6	(0.2)	6	0.1

Abbreviations: E: number of events; EAC: event adjudication committee; N: number of subjects; %: percentage of subjects with an event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO.

セマグルチド用量別の結果

イベント判定委員会により糖尿病網膜症に関連する合併症と確定された事象は、セマグルチド 0.5 mg 群で 28 件及びセマグルチド 1.0 mg 群で 34 件であった。セマグルチドの用量による明らかな違いはみられなかった〔セマグルチド 0.5 mg 群：25 例（3.0%）28 件、1.6 件／100 PYO、セマグルチド 1.0 mg 群：25 例（3.0%）34 件、2 件／100 PYO〕。

イベント判定委員会により確定された最初の糖尿病網膜症に関連する合併症

イベント判定委員会により確定された 98 件の糖尿病網膜症に関連する合併症のうち、79 件は各被験者で最初に発現した事象（以降、最初の糖尿病網膜症に関連する合併症）であった。最初の糖尿病網膜症に関連する合併症を発現した被験者は、プラセボ群（29 例）と比較して、セマグルチド群（計 50 例）で多かったが、セマグルチドの用量による違いは認められなかった（セマグルチド 0.5 mg 群：25 例、セマグルチド 1.0 mg 群：25 例）。

糖尿病網膜症に関連する合併症を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で試験開始直後から高く、試験期間を通して継続して高かった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.5.2.2 参照〕。

セマグルチド群とプラセボ群の群差の解析の結果、ハザード比は 1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78、p=0.0159）であった（プラセボと比較してセマグルチドで発現リスクが 76%増加することに相当）。

糖尿病網膜症に関連する合併症と確定された事象の大部分は、定期的な眼科検査に基づくものであり、症状がみられないものが多かった。

試験期間中に糖尿病網膜症に関連する合併症を発現した被験者におけるベースラインの特性（CVOT）

試験期間中に糖尿病網膜症に関連する合併症を発現した被験者は、試験の全集団と比較して糖尿病罹病期間が長く、ベースラインの HbA1c が高かった。また、この集団では、ベースライン時にインスリンの投与を受けていた（主に混合インスリン）被験者や糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者の割合が高かった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1） Section 11.5.2.3 参照〕。この結果は、既知の糖尿病網膜症のリスク因子（加齢、糖尿病罹病期間が長いこと、血糖コントロール不良、インスリンの使用及び糖尿病網膜症の既往がある等）と一致するものであった [52]。試験期間中に糖尿病網膜症に関連する合併症を発現した被験者のベースラインの特性は、セマグルチド群及びプラセボ群で同様であった。

糖尿病網膜症に関連する合併症の事後的なサブグループ解析（Post-hoc analysis）（CVOT）

最初の糖尿病網膜症に関連する合併症についてサブグループ別の検討を行った結果、主に、ベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者において、セマグルチドの影響がみられることが示唆された〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1） Section 11.5.2.3 参照〕。なお、ベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者は、プラセボ群（459 例）と比較してセマグルチド群（510 例）で多かった。糖尿病網膜症の既往歴のない被験者では、糖尿病網膜症に関連する合併症は、セマグルチド群で 5 件及びプラセボ群で 4 件報告された。

最初の糖尿病網膜症に関連する合併症と HbA1c の変化量との関係（CVOT）

糖尿病網膜症に関連する合併症に対するセマグルチドの影響が、初期の急激な血糖値の低下によるものかを検討するため、事後的な媒介分析（mediator analysis）を実施した。本解析では、初期の急激な血糖値の低下を代表する媒介として、「投与後 16 週における HbA1c の変化量」を選択した。これは、直近 3 カ月の血糖値の平均を反映した最も適切で安定した指標と考えられた。

最初の糖尿病網膜症に関連する合併症を発現するまでの時間について、事前に規定された解析ではセマグルチド群とプラセボ群の差（ハザード比に基づく）は有意であった（ハザード比：1.76）。しかしながら、投与後 16 週における HbA1c の変化量及び交絡の可能性のある因子（ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間及び網膜症既往歴）で調整した事後的な媒介分析では、この差は有意ではなかった（ハザード比：1.22）〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1） Section 11.5.2.5 参照〕。この結果は、糖尿病網膜症の既往歴を有する患者において、血糖値の急激な低下は糖尿病網膜症の発症又は悪化につながるという見解を支持するものであった。

糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索（CVOT）

MedDRA 検索により特定された糖尿病網膜症に関連する有害事象の大部分は非重篤であり、重篤な糖尿病網膜症に関連する有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群で同様であった。糖尿病網膜症に関連する有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。重度の事象を発現した被験者は、セマグルチドの 2 群の合計で 10 例（0.6%）であったのに対し、プラセボ群では 7 例（0.4%）であった。糖尿病網膜症に関連する有害事象の試験終了時の転帰は、セマグルチド又はプラセボの投与を受けた被験者のいずれも、その約 3 分の 2 で「未回復」であった。治験薬の投与の中止又は投与量の変更に至った事象はなかった。セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いはみられなかった。詳細は、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.4 を参照のこと。

第 3a 相試験併合データ

CVOT を除く第 3a 相試験では、MedDRA 検索により特定された糖尿病網膜症に関連する有害事象は少なく、in-trial 期間に糖尿病網膜症に関連する有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれも低かった。糖尿病網膜症に関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群で概ね同様であった（表 2.7.4.2-37）。これらの事象はいずれも非重篤であり、大部分は重症度が軽度であった。また、重度の事象は認められなかった。被験者の大部分において、試験終了時のこれらの事象の転帰は「未回復」であった。糖尿病網膜症に関連する有害事象で投与の中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.10）。セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-37　糖尿病網膜症に関連する有害事象－MedDRA 検索－in-trial 期間－SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N (Adj.%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N (Adj.%)	E	Adj.R	Comparators N (Adj.%)	E	Adj.R
Number of subjects	1373			1777			1657		
PYO	1229			1685			1545		
All events	32 (2.1)	35	2.6	30 (1.5)	36	1.9	31 (2.0)	31	2.1

N: Number of subjects in the safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, Phase 3a pool: trial (comparator): 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin), % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel adjusted percentage and event rate

2.7.4.2.6.1.5　要約と結論

セマグルチド開発プログラムにおける被験者は、糖尿病網膜症の発症又は進行のリスクを有する一般的な 2 型糖尿病患者を代表する患者集団であった。第 3a 相試験に組み入れられた被験者は、糖尿病未治療の被験者（3623 試験）から糖尿病の病態がより進行した被験者（3744 試験）まで、異なる段階の 2 型糖尿病患者集団を反映している。糖尿病網膜症の発症又は進行のリスク要因は、CVOT において糖尿病網膜症に関連する合併症（イベント判定委員会により確定）を発現した被験者でより顕著であり、この集団では、80%以上の被験者が糖尿病網膜症の既往歴を有しており、ベースラインの平均糖尿病罹病期間が 17.53 年であった。なお、CVOT では、他の第 3a 相試験と異なり、糖尿病網膜症に関する除外基準は設定されなかった。

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、MedDRA 検索により特定された糖尿病網膜症に関連する有害事象の全体的な発現状況において、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群の間及びセマグルチドの 2 用量の間で違いはみられなかった。同様に、第 3a 相試験併合データでも、糖尿病網膜症に関連する有害事象の発現状況に、群間で明らかな違いはみられなかった。

CVOT では、糖尿病網膜症に関連する合併症（イベント判定委員会により確定）の発現リスクは、プラセボ群と比較してセマグルチド群で増加した〔ハザード比：1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78）、p＝0.0159〕。この群差は試験初期から認められた。セマグルチドの投与でみられたリスクの増加（プラセボと比較）は、主に、ベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴を有する被験者において認められた。糖尿病網膜症の既往歴のない被験者では、群間差は認められず、2 年間の試験期間全体を通して糖尿病網膜症に関連する合併症の発現リスクは低かった。いくつかの試験で、血糖コントロールの急激な改善が初期の糖尿病網膜症の悪化を引き起こす可能性が示唆されている [49,55]。事後的な解析に基づき、糖尿病網膜症に関連する合併症の発現リスクの増加は、セマグルチド投与でみられた初期の急激な HbA1c の低下と関連していると考えられた。

上述のように、血糖コントロールの急激な改善により一時的に糖尿病網膜症が悪化する可能性があることが知られている。日本糖尿病対策推進会議の指針では、「増殖前・増殖網膜症がある場合は低血糖が発現しないように留意し、長期間にわたって著しい高血糖状態が続いていたと考えられる場合は、緩徐なコントロール（HbA1c の低下が 0.5%／月程度）を心掛ける」[56]とされている。この糖尿病治療における一般的な配慮は、セマグルチド投与にも適用されると考える。

2.7.4.2.6.2　腎症の発症及び悪化

2.7.4.2.6.2.1　背景

毒性試験では投与に関連した腎症は示唆されなかった。一方、ラットを用いたがん原性試験では慢性進行性腎症／好塩基性尿細管の発現率の減少がみられた。

2.7.4.2.6.2.2　評価方法

本項では、主に慢性腎症について検討する。急性腎不全に関する検討については 2.7.4.2.7 を参照のこと。

CVOT を除く第 3a 相試験では、腎症の発症及び悪化について、イベント判定委員会による判定は行わなかったため、治験責任医師から報告された有害事象に基づき評価した。

すべての第 3a 相試験において、すべての有害事象について MedDRA 検索を行い、腎症の発症及び悪化に関連するすべての事象を特定し、要約した（以降、腎症に関連する有害事象）。MedDRA 検索に含まれるすべての用語は、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 を参照のこと。MedDRA 検索による腎症に関連する有害事象については、主に on-treatment 期間のデータに基づき検討した。

CVOT（3744 試験）では、腎症の発症及び悪化は MESI として定義した（2.7.4.2.1.7.1 参照）。統一した評価及び分類を確実にするため、すべての腎症の発症及び悪化に関連する事象（治験責任医師から報告された事象、臨床検査値により判断された事象、及び MedDRA の基本語検索により特定された事象を含む）は、独立したイベント判定委員会で評価された（2.7.4.2.1.7.2）。

以下 4 つの基準のうち 1 つ以上に合致する場合には、イベント判定委員会により腎症の発症及び悪化として確定され、分類された。

- 腎疾患による死亡
- 持続性の顕性アルブミン尿（尿中アルブミン 300 mg/日超、もしくは 1 回の採尿でアルブミン／クレアチニン比 300 mg/g Cr 超）
- 持続的な血清中クレアチニンの 2 倍以上の増加及びクレアチニン クリアランス 45 mL/min/1.73 m^2 以下（MDRD 式）
- 継続的な腎代替療法の実施（急性の改善可能な原因を有する場合を除く）

CVOT では、腎症の発症及び悪化を発現するまでの時間をセカンダリー複合エンドポイントとした。上述の 4 つの事象の発現までの時間（複合エンドポイント）を、主要解析と同様のモデルを用いて解析した。解析は、FAS に基づき、in-trial 期間のデータで行った。

2.7.4.2.6.2.3　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

腎症に関連する有害事象－MedDRA 検索

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間における腎症に関連する有害事象の発現件数は少なく（各群に 0～9 件）、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-38）。また、セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いも認められなかった。

いずれの試験でも、すべての腎症に関連する有害事象で重症度は軽度又は中等度であった。また、3626 試験の 1 件（セマグルチド 0.5 mg 群：「腎不全」）を除き、いずれも非重篤であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.10 Tables 7.10.1, 7.10.5）。腎症に関連する有害事象のうち、3627 試験の 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群：「血中クレアチニン増加」）のみ、当該事象の発現により治験薬の投与を中止した〔3627 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 16.2.7 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.10 Table 7.10.13〕。いずれの試験でも、腎症に関連する有害事象（基本語）は、主に各群 1 例 1 件（基本語）の発現であった（付録 2.7.4.7.7、表 2.7.4.7.7.1～表 2.7.4.7.7.5）。

表 2.7.4.2-38　腎症に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間-SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)					3	(2.3)	3	3.7	4	(3.1)	5	6.1
3626 vs Sita (OADs)	8	(2.0)	9	2.1	2	(0.5)	2	0.5	8	(2.0)	8	1.8
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	3	3.7	2	(1.5)	2	2.4
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5					1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	2	0.7	2	(0.8)	2	0.8	2	(1.7)	2	1.5

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.6.2.4　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

<u>腎症の発症又は悪化－イベント判定委員会により確定</u>

CVOT では、計 441 件の事象がイベント判定委員会に送付され、このうち 174 件が腎症の発症又は悪化と確定された（いずれも in-trial 期間に報告された事象）。

腎症の発症又は悪化（イベント判定委員会で確定）を発現した被験者は、プラセボ群（100 例）と比較してセマグルチド群（62 例）で少なかった（表 2.7.4. 2-39）。このうち、腎疾患による死亡（イベント判定委員会により確定）はなかった。腎症の発症又は悪化と確定された事象は、持続性の顕性アルブミン尿の基準に該当するものが最も多かった（表 2.7.4. 2-39）

表 2.7.4. 2-39　イベント判定委員会により確定された腎症の発症又は悪化－セマグルチド群及びプラセボ群－in-trial 期間－FAS（CVOT）

	Sema total				Placebo total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	1648				1649			
PYO	3408.2				3401.1			
All events								
New or worsening nephropathy	62	(3.8)	68	2.00	100	(6.1)	106	3.12
Persistent macroalbuminuria	44	(2.7)	46	1.35	81	(4.9)	82	2.41
Persistent doubling of serum creatinine level and creatinine clearance	18	(1.1)	19	0.56	14	(0.8)	15	0.44
Continuous renal-replacement therpy	11	(0.7)	11	0.32	12	(0.7)	12	0.35

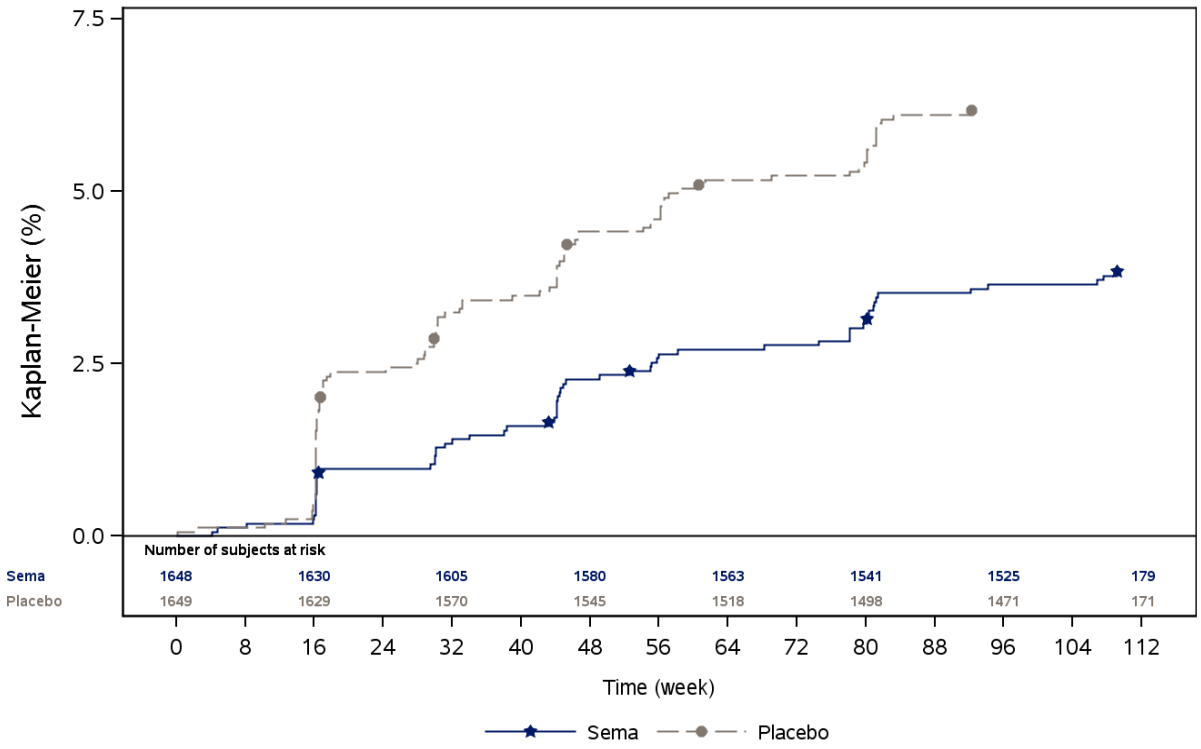
Note: Number of events for each component of the composite microvascular outcome represents the total number of diagnostic criteria met in the adjudication. An event with more diagnostic criteria met thus contributes with more than 1 to the number of events.
Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 patient-years of observation; sema: semaglutide; %: proportion of subjects with event.

イベント判定委員会で確定された腎症の発症又は悪化に関する複合エンドポイントに関し、最初の発現までの時間を Cox 比例ハザードモデルで解析した。ハザード比（推定値）は 0.64（95%信頼区間：0.46; 0.88、p=0.0054）であった。すなわち、セマグルチドはプラセボと比較して腎症の発症又は悪化のリスクが 36%低く、その差は統計的に有意であった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 11.5.3 参照〕。

この発現リスクの低下は、主に顕性アルブミン尿の発症が少なかったことに起因しており（表 2.7.4. 2-39）、この所見は試験初期から認められ、試験期間を通して継続してみられた。

腎症の発症又は悪化は試験期間を通して認められたが、予想されたように、その発現時期は予定されたアルブミン、クレアチニン及びクレアチニン クリアランスの測定時点に集中する傾向がみられた（図 2.7.4.2-9）。

腎症の発症又は悪化は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で少なかった。



Note: Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first occurrence of new or worsening EAC confirmed nephropathy. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers represent number of subjects at risk.
Abbreviations: sema: semaglutide.

図 2.7.4.2-9　　最初の腎症の発症又は悪化（イベント判定委員会により確定）までの時間－セマグルチド群及びプラセボ群－in-trial 期間－FAS（CVOT）

<u>腎症に関連する有害事象－MedDRA 検索</u>

概して、CVOT において MedDRA 検索で特定された腎症に関連する有害事象の結果は、イベント判定委員会により確定された腎症の発症又は悪化に基づく結論と一致した。

第 3a 相試験併合データ

MedDRA 検索で特定された腎症に関連する有害事象は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも発現件数は比較的少なく、その発現状況に群間で違いは認められなかった。

2.7.4.2.6.2.5　　要約及び結論

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、腎症に関連する有害事象（MedDRA 検索で特定）の発現件数は少なく（各群に 0～9 例）、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間及びセマグルチドの 2 用量の間で明らかに異なる傾向は認めら

れなかった。第 3a 相試験併合データでも、腎症に関連する有害事象の発現状況に投与群間で違いは認められなかった。

CVOT では、最初の腎症の発症又は悪化（イベント判定委員会により確定）が発現するまでの時間を、複合エンドポイントとして事前に設定した。ハザード比（推定値）は 0.64（95%信頼区間：0.46; 0.88、p=0.0054）であり、セマグルチドはプラセボと比較して腎症の発症又は悪化のリスクが 36%低く、その違いは有意であることが示された。この発現リスクの低下は、主に顕性アルブミン尿の発症が少なかったことに起因しており、この傾向は試験初期から認められ、試験期間を通して継続してみられた。腎症に関する複合エンドポイントの結果から、腎に関連する安全性の懸念は認められなかった。また、これらの結果に基づき、セマグルチドの投与が腎機能障害の発症及び進行を遅らせる可能性があると考えられた。

2.7.4.2.7 腎障害

2.7.4.2.7.1 背景

セマグルチドは消失又は尿中及び糞中への排泄前に広範に代謝される（Module 2.7.2.3.1.5 参照）。非臨床試験では、ラットにおいて急激な利尿増加及び電解質の排泄がみられた（Module 2.4 参照）。これはよく知られたラットにおける GLP-1 受容体作動薬の薬理作用であるが、GLP-1 の近位尿細管におけるナトリウム再吸収に対する阻害作用により起こると考えられる[57,58]。ラット及びサルを用いた慢性毒性試験において、日本人の最大臨床用量の最大 22 倍の用量で曝露したが、腎臓の肉眼的又は病理組織学的変化は報告されていない。ヒトにおいては、生体内 GLP-1 によるナトリウム利尿の促進及び利尿作用が認められているが、GLP-1 受容体作動薬の持続注入を行った試験では同様の影響は認められていない[59]。

2 型糖尿病患者では、いくつかの GLP-1 受容体作動薬（リラグルチドを含む）の使用で急性腎不全の事象が認められている[60]。これらの事象の大部分は、腎機能障害、高齢、利尿薬の併用などのリスク因子を有する被験者において、脱水につながる胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢等）と関連して報告されていた。

2 型糖尿病患者は、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して急性腎不全の発現率が高く（2 型糖尿病患者：0.198／100 人・年、2 型糖尿病を有さない被験者：0.027／100 人・年）[61]、2 型糖尿病患者における急性腎不全の有病率は男性で 1.4%、女性で 0.8%と報告されている[62]。

これらの点を踏まえ、急性腎不全を注目すべき安全性領域として事前に定義し、セマグルチドの腎機能に対する影響を、第 3a 相試験及び第 1 相単回投与試験（3616 試験）のすべての被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象に評価した。3616 試験では、腎機能障害のセマグルチドの曝露に対する影響を評価した（Module 2.7.6.8 参照）。ベースラインの腎機能障害の程度別のセマグルチドの有害事象プロファイルは 2.7.4.5.3.2.7 を参照のこと。

2.7.4.2.7.2　評価方法

試験対象集団

腎機能障害の程度を MDRD 式による推算糸球体濾過量（eGFR；クレアチニンクリアランス）に基づき分類した（表 2.7.4.2-40）[63]。CVOT には、腎代替療法（慢性血液透析又は慢性腹膜透析）実施中の被験者は含まれなかった。また、他の第 3a 相試験には、重度の腎機能障害又は末期腎疾患の被験者は含まれなかった。

表 2.7.4.2-40　腎機能の分類 - 第 3a 相試験（CVOT を含む）

Category	Estimated glomerular filtration rate
Normal renal function	≥90 mL/min
Mild renal impairment	60 < 90 mL/min
Moderate renal impairment	30 < 60 mL/min
Severe renal impairment	15 < 30 mL/min
End-stage renal disease	< 15 mL/min

MedDRA 検索

急性腎不全及び腎臓に関する重要な臨床検査値の異常に基づく有害事象を MedDRA 検索〔狭域（narrow）及び広域（broad）〕により特定した。以下の項では、主に狭域の MedDRA 検索の結果を記載する。MedDRA 検索に用いた用語は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 を参照のこと。

腎機能に関する検査

セマグルチドの腎機能に関する安全性プロファイルの評価では、eGFR、UACR（2.7.4.2.7.4 参照）及び尿検査所見（2.7.4.3.3 参照）に基づく検討結果も考慮した。

2.7.4.2.7.3　急性腎不全に関連する有害事象 - MedDRA 検索（狭域）

2.7.4.2.7.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

MedDRA 検索（狭域）で特定された急性腎不全に関連する有害事象（on-treatment 期間）については、3626 試験及び 3627 試験では各群 1～2 件と発現件数は少なく（表 2.7.4.2-41 及び表 2.7.4.2-42）、3623 試験、4092 試験及び 4091 試験では報告されなかった。3626 試験で報告された 1 件は重篤（セマグルチド 0.5 mg 群：「腎不全」）な有害事象であったが、他の事象はいずれも非重篤であった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 16.2.7 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.6 Table 7.6.138〕。3627 試験で報告された 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群：「急性腎不全」）を除き、すべての事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、急性腎不全に関連する有害事象の発現により投与を

中止した被験者はいなかった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 16.2.7 ならびに Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.6 Table 7.6.144 and Table 7.6.156〕。

表 2.7.4.2-41　急性腎不全に関連する有害事象（基本語別）－MedDRA 検索（狭域） - on-treatment 期間 - SAS〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			407	453		
All events	1	(0.2)	1	0.2					2	(0.5)	2	0.4
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0.2					2	(0.5)	2	0.4
腎障害（腎症を除く）	1	(0.2)	1	0.2					2	(0.5)	2	0.4
腎不全	1	(0.2)	1	0.2								
腎機能障害									2	(0.5)	2	0.4

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure

表 2.7.4.2-42　急性腎不全に関連する有害事象（基本語別）－MedDRA 検索（狭域） - on-treatment 期間 - SAS〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			133	84		
All events	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
腎および尿路障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
腎障害（腎症を除く）	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
急性腎不全					1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2
腎不全	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.8)	1	1.2

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure

2.7.4.2.7.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

CVOT では、急性腎不全に関連する有害事象（すべての事象及び重篤な有害事象）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 群及びプラセボ群で同様であり、これら 2 つの群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で低かった（表 2.7.4.2-43）。

表 2.7.4.2-43　MedDRA 検索（狭域）で特定された急性腎不全に関連する有害事象（基本語別） - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
N and PYE (year)	823	1488			819	1444			1644	3035		
All events	33	(4.0)	35	2.4	19	(2.3)	21	1.5	58	(3.5)	63	2.1
腎および尿路障害	33	(4.0)	35	2.4	19	(2.3)	21	1.5	58	(3.5)	63	2.1
急性腎不全	16	(1.9)	18	1.2	10	(1.2)	11	0.8	41	(2.5)	43	1.4
腎機能障害	10	(1.2)	10	0.7	6	(0.7)	6	0.4	9	(0.5)	9	0.3
腎不全	5	(0.6)	5	0.3	4	(0.5)	4	0.3	7	(0.4)	8	0.3
急性腎前性腎不全	1	(0.1)	1	<0.1					1	(<0.1)	1	<0.1
高窒素血症	1	(0.1)	1	<0.1					1	(<0.1)	1	<0.1
無尿									1	(<0.1)	1	<0.1

Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; %: percentage of subjects with at least one event.

CVOT で報告された急性腎不全に関連する重篤な有害事象については、ノボ ノルディスク社が詳細なレビューを行った。その結果、これらの事象は、いずれも慢性腎症等の既存の疾患や胃腸障害の有害事象（腎前性腎不全に至る可能性のある脱水を引き起こす）に関連するものであることが確認された。

第 3a 相試験併合データ

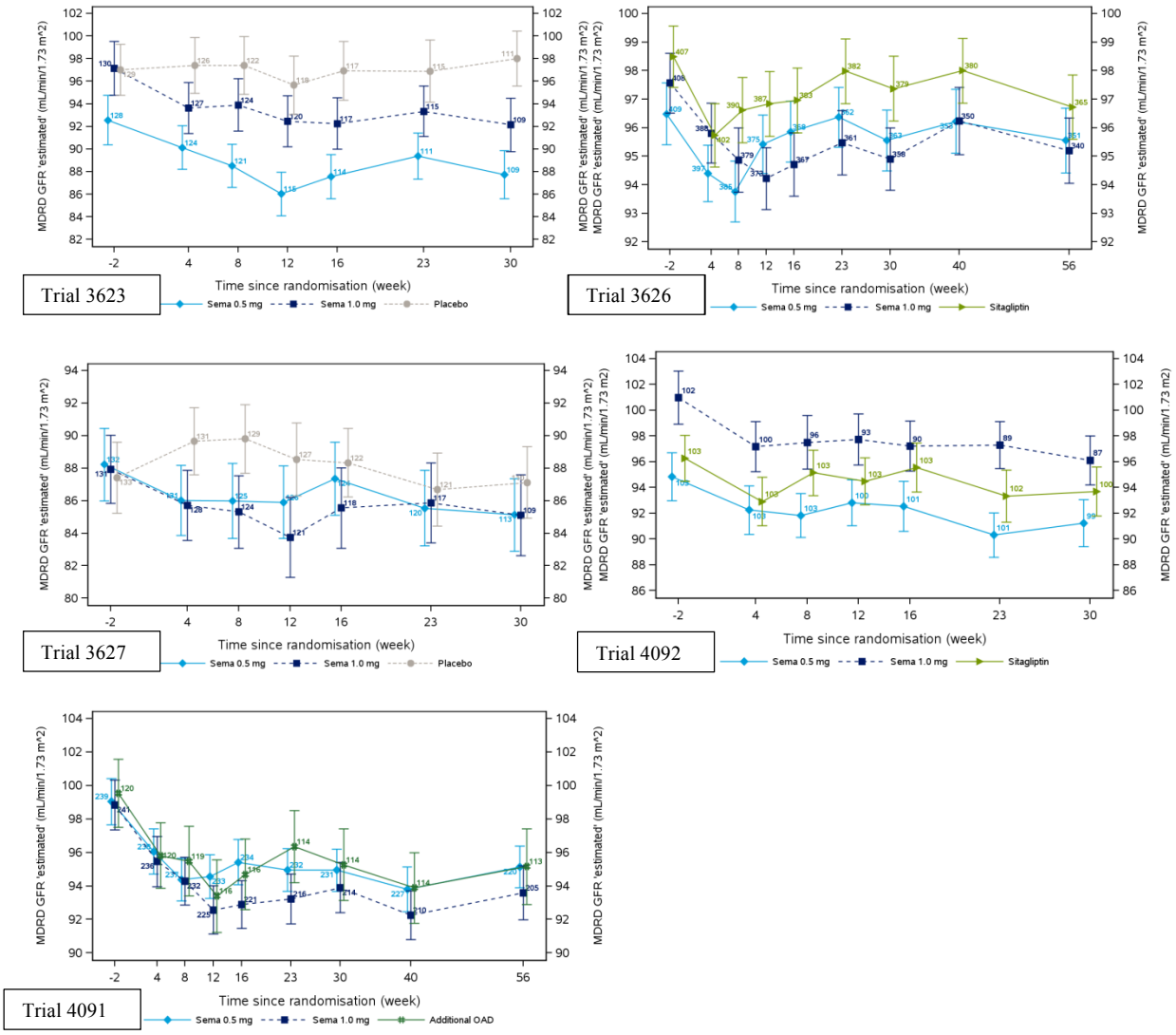
第 3a 相試験併合データでは、MedDRA 検索（狭域）で特定された急性腎不全に関連する有害事象の発現件数は、セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び対照群のいずれでも少なかった（各試験各群 1～5 件）（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.6）。

2.7.4.2.7.4　腎機能検査

2.7.4.2.7.4.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

eGFR

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群では、ベースラインにおける eGFR の平均は同程度であり、投与開始後初期にやや低下し、その後は投与後 30 週又は 56 週までベースラインより低値で安定した（図 2.7.4.2-10）。対照群については、3626 試験、4092 試験及び 4091 試験（実薬）では、セマグルチドと同様の傾向がみられたが、3623 試験及び 3627 試験（プラセボ）では、eGFR の平均は、投与期間中に一時的なわずかな変化はみられたものの、概ね安定していた。



OAD: Oral anti-diabetic drug. Analysis of observed 'on-treatment' data. Group geometric means (+/-error bars). Error bars are SD/sqrt(n) and numbers shown are number of subjects contributing to the summaries. Standard errors are 1*SEM calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Reference range is between 77.00 and 179.00.

図 2.7.4.2-10　MDRD 式による GFR（mL/min/1.73 m^2）の幾何平均の経時推移 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、eGFR がベースラインから 10～25%減少した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で 43～61%、対照群で 33～53%であった（表 2.7.4.2-44～表 2.7.4.2-48）。eGFR がベースラインから 25～50%又は 50%以上減少した被験者の割合は、いずれの投与群でも比較的低かった。詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

表 2.7.4.2-44　腎機能検査 - ベースライン後の最大又は最小値の要約 - SAS（3623 試験）

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	128	130	129
Albumin/creatinine (mg/g) - Summary of maximum post-baseline value			
<30 mg/g	86 (84.31)	76 (79.17)	70 (73.68)
>=30 mg/g and <=300 mg/g	13 (12.75)	18 (18.75)	20 (21.05)
>300 mg/g	3 (2.94)	2 (2.08)	5 (5.26)
MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m^2) - Summary of minimum post-baseline value			
Increase to max 10% decrease	50 (39.37)	47 (36.43)	76 (59.38)
From 10% decrease to 25% decrease	64 (50.39)	66 (51.16)	42 (32.81)
From 25% decrease to 50% decrease	12 (9.45)	15 (11.63)	9 (7.03)
More than 50% decrease	1 (0.79)	1 (0.78)	1 (0.78)

N: Number of subjects in the summary statistic, %: Percentage of subjects. The minimum and maximum values from all scheduled and un-scheduled post-baseline visits are used; these values are then categorised according to laboratory range values.

表 2.7.4.2-45　腎機能検査 - ベースライン後の最大又は最小値の要約 - SAS（3626 試験）

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Sitagliptin N (%)
Number of subjects	409	409	407
Albumin/creatinine (mg/g) - Summary of maximum post-baseline value			
<30 mg/g	206 (73.84)	212 (80.92)	199 (72.10)
>=30 mg/g and <=300 mg/g	64 (22.94)	42 (16.03)	69 (25.00)
>300 mg/g	9 (3.23)	8 (3.05)	8 (2.90)
MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m^2) - Summary of minimum post-baseline value			
Increase to max 10% decrease	187 (46.17)	163 (40.45)	162 (40.00)
From 10% decrease to 25% decrease	173 (42.72)	185 (45.91)	199 (49.14)
From 25% decrease to 50% decrease	44 (10.86)	52 (12.90)	37 (9.14)
More than 50% decrease	1 (0.25)	2 (0.50)	7 (1.73)

N: Number of subjects in the summary statistic, %: Percentage of subjects. The minimum and maximum values from all scheduled and un-scheduled post-baseline visits are used; these values are then categorised according to laboratory range values.

表 2.7.4.2-46　腎機能検査 - ベースライン後の最大又は最小値の要約 - SAS（3627 試験）

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	132	131	133
Albumin/creatinine (mg/g) - Summary of maximum post-baseline value			
<30 mg/g	51 (56.7)	57 (63.3)	47 (52.8)
>=30 mg/g and <=300 mg/g	31 (34.4)	28 (31.1)	34 (38.2)
>300 mg/g	8 (8.9)	5 (5.6)	8 (9.0)
MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m^2) - Summary of minimum post-baseline value			
Increase to max 10% decrease	54 (40.9)	56 (43.1)	68 (51.9)
From 10% decrease to 25% decrease	71 (53.8)	59 (45.4)	55 (42.0)
From 25% decrease to 50% decrease	6 (4.5)	13 (10.0)	8 (6.1)
More than 50% decrease	1 (0.8)	2 (1.5)	

N: Number of subjects in the summary statistic, %: Percentage of subjects. The minimum and maximum values from all scheduled and un-scheduled post-baseline visits are used; these values are then categorised according to laboratory range values.

表 2.7.4.2-47　　腎機能検査 - ベースライン後の最大又は最小値の要約 - SAS（4092 試験）

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Sitagliptin N (%)
Number of subjects	103	102	103
Albumin/creatinine (mg/g) - Summary of maximum post-baseline value			
<30 mg/g	51 (81.0)	46 (82.1)	36 (67.9)
>=30 mg/g and <=300 mg/g	10 (15.9)	9 (16.1)	17 (32.1)
>300 mg/g	2 (3.2)	1 (1.8)	
MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m2) - Summary of minimum post-baseline value			
Increase to max 10% decrease	49 (47.6)	39 (38.2)	50 (48.5)
From 10% decrease to 25% decrease	48 (46.6)	57 (55.9)	49 (47.6)
From 25% decrease to 50% decrease	6 (5.8)	6 (5.9)	3 (2.9)
More than 50% decrease			1 (1.0)

N: Number of subjects in the summary statistic, %: Percentage of subjects. The minimum and maximum values from all scheduled and un-scheduled post-baseline visits are used; these values are then categorised according to laboratory range values.

表 2.7.4.2-48　　腎機能検査 - ベースライン後の最大又は最小値の要約 - SAS（4091 試験）

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Additional OAD N (%)
Number of subjects	239	241	120
Albumin/creatinine (mg/g) - Summary of maximum post-baseline value			
<30 mg/g	88 (70.4)	111 (72.5)	42 (60.9)
>=30 mg/g and <=300 mg/g	33 (26.4)	38 (24.8)	23 (33.3)
>300 mg/g	4 (3.2)	4 (2.6)	4 (5.8)
MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m^2) - Summary of minimum post-baseline value			
Increase to max 10% decrease	79 (33.1)	81 (33.6)	41 (34.2)
From 10% decrease to 25% decrease	146 (61.1)	133 (55.2)	63 (52.5)
From 25% decrease to 50% decrease	14 (5.9)	26 (10.8)	16 (13.3)
More than 50% decrease		1 (0.4)	

N: Number of subjects in the summary statistic, %: Percentage of subjects. The minimum and maximum values from all scheduled and un-scheduled post-baseline visits are used; these values are then categorised according to laboratory range values.

尿アルブミン／尿クレアチニン比

5 つの第 3a 相試験では、いずれの投与群でも、ベースライン及び投与後 30 週又は 56 週において、大部分の被験者（ベースライン：57～80%、投与終了時：53～85%、LOCF）で尿アルブミン／尿クレアチニン比（UACR）は基準範囲（<30 mg/g）であった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.7.3 参照〕。ベースライン後に顕性アルブミン尿（UACR >300 mg/g）を発現した被験者の割合は低かった（各群 0～9 件）。また、微量アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g 及び≤300 mg/g）を発現した被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で低いか、又は同様であった（表 2.7.4.2-44～表 2.7.4.2-48）。

2.7.4.2.7.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、eGFR（腎機能の指標）は、投与終了時にセマグルチドの投与により用量依存的に低下する傾向がみられた。

CVOT では、セマグルチドの投与による eGFR の低下は投与開始後数週間が最も顕著であった。これは、主にベースラインで腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有した被験者でみられた。一方、プラセボ群では、投与期間を通して継続的に低下がみられた。その結果、投与終了時には、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群との間で eGFR に有意差はみられなかった。プラセボ群でみられた継続的な eGFR 低下は、2 型糖尿病及び腎機能障害を有する被験者集団では、経時的に腎機能が悪化することを反映していると考えられた[64]。また、CVOT のセマグルチドの投与で同様の変化がみられなかったことから、セマグルチド投与による腎保護作用が示唆された。これに加え、CVOT の投与終了時に、UACR はセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）では減少しベースラインを下回ったが、プラセボ群では増加した（ただし、UACR には欠測値が比較的多いことを考慮する必要がある）。これらの所見は、CVOT において、持続性の顕性アルブミン尿（イベント判定委員会により確定された事象）がプラセボで多く報告されたため、腎症の発症及び悪化（イベント判定委員会により確定された事象）を発現した被験者の割合が、プラセボと比較してセマグルチドで低かったという結果（2.7.4.2.6.2.4 参照）と一致するものであった。

詳細は、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.16 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.9 を参照のこと。

2.7.4.2.7.5　要約及び結論

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、MedDRA 検索（狭域）で特定された急性腎不全に関連する有害事象の発現件数は非常に少なく（各群 0～2 件）、セマグルチドの投与による急性腎不全の発現リスクの増加は示唆されなかった。eGFR（腎機能の指標）はセマグルチド投与終了時に低下がみられたが、同程度の低下がシタグリプチン及び経口糖尿病薬を含む実薬対照群でも認められており、eGFR の低下とインクレチン関連薬の作用との関連はないと考えられた。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおいて、セマグルチドの投与による腎への副作用は示唆されなかった。

2.7.4.2.8　膵炎

2.7.4.2.8.1　背景

2 型糖尿病患者は、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して急性膵炎の発症リスクが 2～3 倍高いと推定されている[65,66]。

インクレチン関連薬（GLP-1 受容体作動薬又は DPP-4 阻害薬）の使用による急性膵炎の発症リスクは否定できない。FDA 及び欧州医薬品庁は、GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬による膵炎の市販後報告を受け、インクレチン関連薬と膵炎との関連を裏付けるデータは得られていないものの、引き続き膵炎はインクレチン関連薬のリスクとしてみなすと結論した[67]。これ以降の報告の多くも、インクレチン関連薬の使用と膵炎発症との関連性を確定するには至っていない[32,68,69,70]。現在は、すべての GLP-1 受容体作動薬について、添付文書等で膵炎に関する何らかの注意喚起がなされている。

また、海外の規制当局は、臨床試験における膵炎のバイオマーカーとして膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）活性の定期的な測定を製薬会社に義務付けている。2 型糖尿病患者におけるアミラーゼ又はリパーゼの変化について、ならびに消化器系の症状がなく、画像情報もない場合に急性膵炎の診断の基準となるアミラーゼ又はリパーゼの値については、ほとんどわかっていない[71]。GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬の投与後に膵酵素の上昇が認められても、膵炎の発現を示すものである可能性は低い[72,73,74]。

2.7.4.2.8.2　評価方法

セマグルチド開発プログラムでは、慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する患者は除外した。急性膵炎が疑われる場合はセマグルチドの投与を中断し、急性膵炎の可能性が否定された場合は投与を再開することとした。

膵炎に関する有害事象はイベント判定委員会により評価された。膵炎に関する有害事象の評価では、イベント判定委員会により確定された事象を主要な情報とし、MedDRA 検索によって特定した事象は補足的な情報として扱った。さらに、臨床検査での膵酵素の測定値、ならびにリパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関する MedDRA 検索結果を検討に含めた。これらの評価には、主に on-treatment 期間のデータを用いた。

膵炎が疑われる事象のイベント判定

膵炎が疑われるすべての事象（治験責任医師からの報告及び基本語検索で特定された事象を含む）は、診断を確定するために事前に判定した（2.7.4.2.1.7.2 参照）。また、各第 3 相試験の実施中に、報告された膵酵素増加に関する有害事象のうち、消化器系の症状又は徴候を併発（膵酵素が増加した日の前後 30 日以内に発現）した事象について、臨床データベースのデータ（盲検下）に基づきノボ ノルディスク社が検索した。

以下の基準を 2 つ以上満たす場合に急性膵炎の診断が確認されたとした。

- 特徴的な腹痛
- リパーゼ及び／又はアミラーゼが基準範囲上限の 3 倍を超える
- 画像所見〔コンピューター断層撮影法（CT）、磁気共鳴映像法（MRI）又は超音波〕による特徴的所見

膵炎と確認された事象は、急性膵炎又は慢性膵炎に分類した。特徴的な画像所見（超音波、CT、MRI）と併せて、膵臓機能検査での異常又は特徴的な組織学的所見がある場合に、慢性膵炎と定義した。急性膵炎と確認されたすべての事象は、イベント判定委員会が、最新のアトランタ分類に基づき重症度に応じて分類した（表 2.7.4.2-49）[75]。

表 2.7.4.2-49　　急性膵炎の分類

Pancreatitis	Subclassification[a]	Characteristic symptoms
Acute	Mild	No organ failure, local or systemic complications; resolves in the first week
	Moderate	Transient organ failure (<48 h) and/or local or systemic complications without persistent organ failure
	Severe	Persistent organ failure (>48 h, single/multiple organs)

[a]The revised Atlanta classification of acute pancreatitis[75]

MedDRA 検索

治験責任医師により報告されたすべての有害事象について MedDRA 検索を行い、セマグルチド臨床開発プログラムで認められたすべての膵炎の事象の特定し、提示した（検索用語は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 参照）。

リパーゼ及びアミラーゼの測定

第 3a 相試験では、膵炎に関連がある事象の特定及び診断において参照できるよう、膵酵素であるリパーゼ及びアミラーゼの活性を定期的に測定した。血清中リパーゼ及びアミラーゼ濃度は、標準的な方法を用いて中央検査機関で測定した。

セマグルチドのリパーゼ及びアミラーゼに対する影響は、主に臨床検査値に基づいて評価した。リパーゼ及びアミラーゼは、平均値の経時推移、ベースラインからの変化量、個々の被験者の外れ値及び判定の分類の変化に基づき検討した。臨床検査値に加え、すべての第 3a 相試験において有害事象の MedDRA 検索（リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加）を行った。

2.7.4.2.8.3　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

2.7.4.2.8.3.1　イベント判定委員会により確定された膵炎

イベント判定委員会により確定された膵炎は、3626 試験で認められたが、3623 試験、3627 試験及び 4092 試験及び 4091 試験では報告されなかった。

3626 試験では、計 11 件（いずれもセマグルチドの投与）がイベント判定委員会に送付された。これらのうち、5 件がイベント判定委員会により膵炎と確定された。4 例 4 件は on-treatment 期間に（表 2.7.4.2-50 参照）、1 例 1 件（セマグルチド 0.5 mg 群）は in-trial 期間に報告されたものであった。

表 2.7.4.2-50　イベント判定委員会により確定された膵炎（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin		
	N	%	E R	N	%	E R	N	%	E R
Number of subjects	409			409			407		
Pancreatitis	3	0.7	3 0.69	1	0.2	1 0.23			
Acute pancreatitis	3	0.7	3 0.69						
Mild acute	2	0.5	2 0.46						
Moderately severe									
Severe	1	0.2	1 0.23						
Unable to distinguish between moderately severe and severe									
Unable to assess severity									
Chronic pancreatitis				1	0.2	1 0.23			

The 'on-treatment' summary of adverse events comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose and not after the follow-up visit scheduled 5 weeks after end-of-treatment. N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) Event adjudication committee.

2.7.4.2.8.3.2　膵炎 - MedDRA 検索

3623 試験、4092 試験及び 4091 試験では、MedDRA 検索で膵炎に関連のある事象は特定されなかった。

3626 試験では、MedDRA 検索で計 8 例 10 件の膵炎に関連する事象（セマグルチド 0.5 mg 群で 4 例 6 件、セマグルチド 1.0 mg 群及びシタグリプチン群でそれぞれ 2 例 2 件）が特定された。1 件を除くすべての事象が on-treatment 期間に報告された。on-treatment 期間に報告されたすべての事象（表 2.7.4.2-51）のうち、膵炎に関連する事象として特定された 4 例 4 件（セマグルチド 0.5 mg 群：「膵炎」及び「急性膵炎」の計 2 件、セマグルチド 1.0 mg 群：「慢性膵炎」1 件、シタグリプチン群：「慢性膵炎」1 件）は、当該事象の発現により治験薬の投与を中止した。セマグルチド 0.5 mg 群の 2 件の「膵炎」は、治験薬との因果関係が「あり」と判定された。

セマグルチド 0.5 mg 群の 3 例 4 件（「膵炎」2 件、「急性膵炎」及び「壊死性膵炎」）は重篤な有害事象であった。また、in-trial 期間で発現したセマグルチド 0.5 mg 群の 1 例 1 件（「膵炎」）は重篤な

有害事象であった。これらの重篤な有害事象の転帰はいずれも「回復」であった。詳細については、3626 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.3.2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-51　膵炎に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語分類別） - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Events	3	(0.7)	5	1.1	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4
胃腸障害	3	(0.7)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4
膵炎	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
急性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
壊死性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
感染症および寄生虫症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
膵膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			

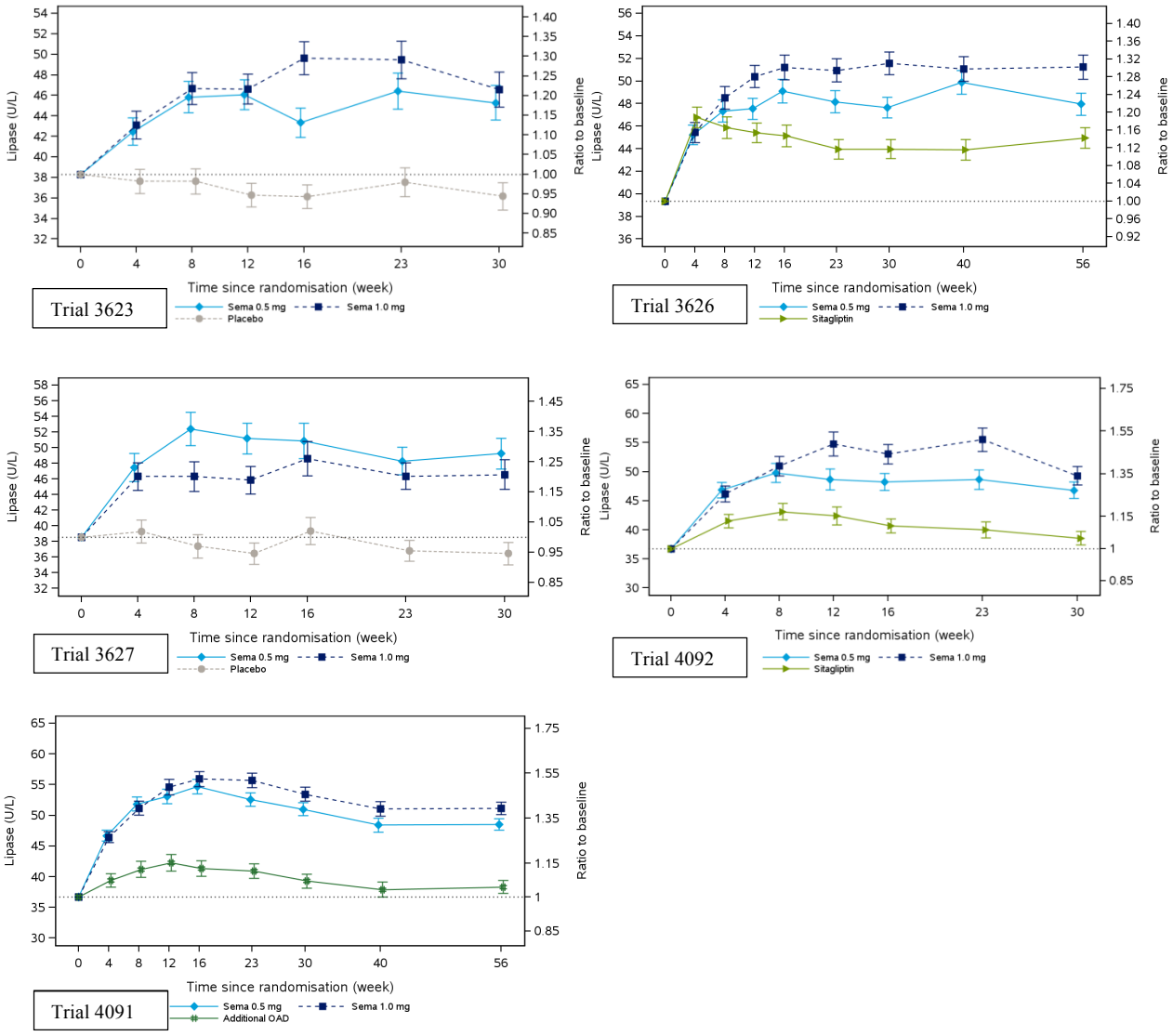
N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure,

3627 試験では、MedDRA 検索で 1 例 1 件の「急性膵炎」（セマグルチド 0.5 mg 群）が特定された。発現した被験者は当該事象により治験薬の投与を中止した。当該事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は「あり」と判定された。当該事象の転帰は「回復」であった。

2.7.4.2.8.3.3　リパーゼ - 臨床検査の評価

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）ではリパーゼが投与後 30 週又は投与後 56 週までに増加したが、セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いはみられなかった。対照群のリパーゼについては、3623 試験及び 3627 試験（プラセボ群）では投与期間を通して比較的安定しており、4092 試験（シタグリプチン群）及び 4091 試験（追加の経口糖尿病薬群）ではわずかに増加し、3626 試験（シタグリプチン群）では投与期間の初期に増加した（図 2.7.4.2-11）。いずれの試験でも、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で、ベースラインから投与終了時までのリパーゼの有意な増加がみられた（表 2.7.4.2-52）。

いずれの試験でも、試験期間を通して、被験者の大部分でリパーゼは基準範囲上限の 2 倍以下であった。基準範囲上限の 5 倍を超える値が報告された被験者の多くは、リパーゼの外れ値がみられたのは 1 回のみであった。詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.3.3 を参照のこと。



OAD: oral anti-diabetic drug.
Observed 'on-treatment ' data. Mean estimates (+/- error bar) are from a mixed model for repeated measurements on log-transformed values, with treatment, trial specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.4.2-11　リパーゼ（U/L）の幾何平均（推定値）の経時推移 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

表 2.7.4.2-52　リパーゼのベースラインに対する比の解析結果 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

Trial	Semaglutide 0.5 mg		Semaglutide 1.0 mg	
	Ratio[a] Estimate (SE)	Treatment ratio[b] ETR[95% CI]	Ratio[a] Estimate (SE)	Treatment ratio[b] ETR [95% CI]
3623 vs Placebo (Mono)	1.18 (0.04)	1.25 [1.13 ; 1.39]	1.22 (0.04)	1.29 [1.16 ; 1.43]
3626 vs Sita (OADs)	1.22 (0.02)	1.07 [1.01 ; 1.13]	1.30 (0.03)	1.14 [1.08 ; 1.21]
3627 vs Placebo (insulin)	1.28 (0.05)	1.35 [1.21 ; 1.51]	1.21 (0.05)	1.28 [1.14 ; 1.43]
4092 vs Sita (Mono), JP	1.27 (0.04)	1.21 [1.12 ; 1.32]	1.34 (0.04)	1.28 [1.17 ; 1.39]
4091 vs OAD (OAD), JP	1.32 (0.03)	1.27 [1.18 ; 1.35]	1.39 (0.03)	1.33 [1.25 ; 1.43]

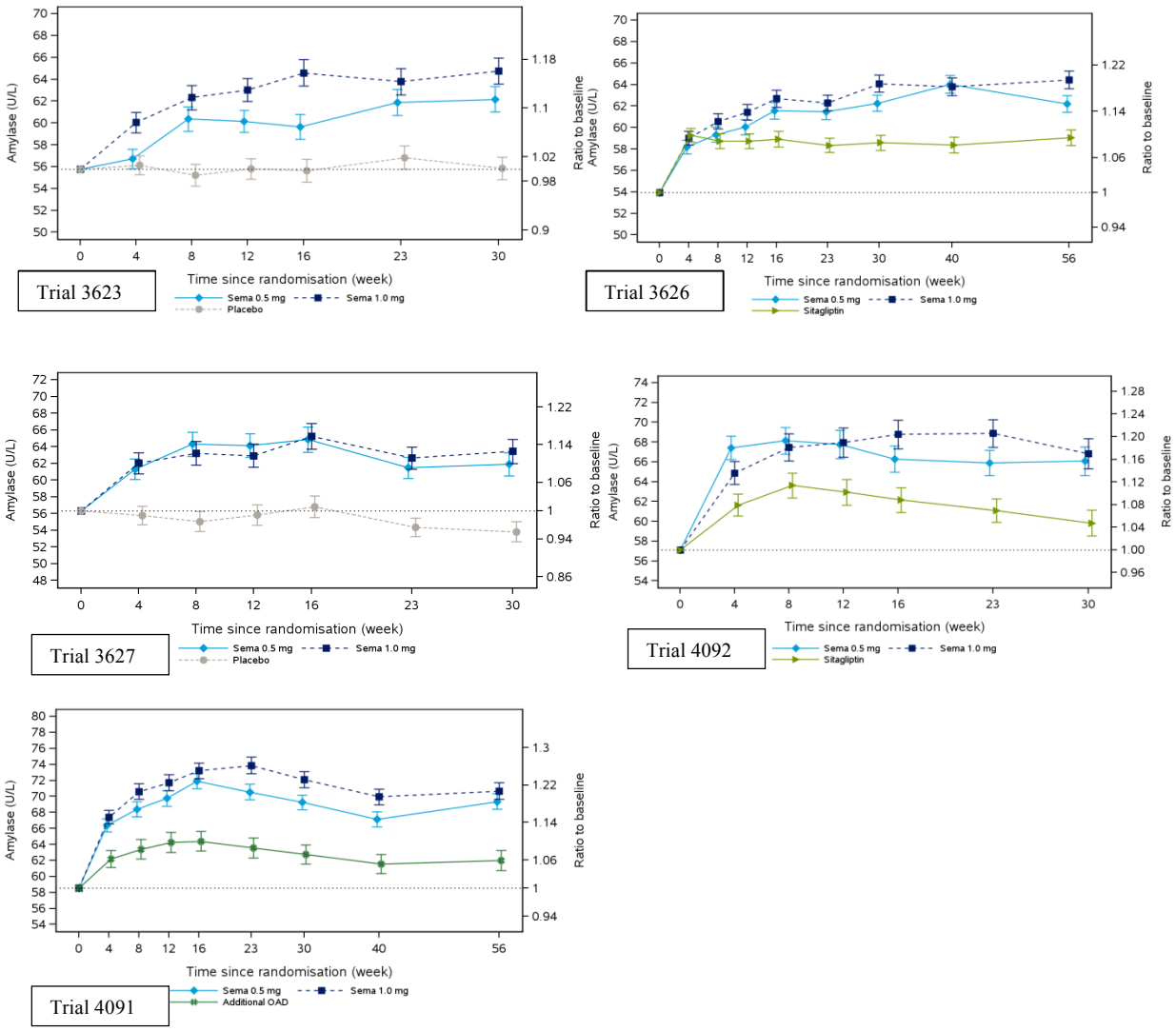
Notes: [a] Ratio to baseline at end-of-treatment; [b] Treatment ratio (semaglutide/comparator) in ratio to baseline at end-of-treatment. 'On-treatment' data. The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment and country as fixed factors and log-transformed baseline value as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETR: estimated treatment ratio; JP: Japan; NA: not applicable; OAD: oral antidiabetic drugs; SE: standard error; Sita: sitagliptin.

2.7.4.2.8.3.4　アミラーゼ - 臨床検査の評価

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）ではアミラーゼが投与後 30 週又は投与後 56 週までに増加したが、セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いはみられなかった。対照群のアミラーゼについては、3623 試験及び 3627 試験（プラセボ群）では投与期間を通して比較的安定しており、3626 試験及び 4092 試験（シタグリプチン群）及び 4091 試験（追加の経口糖尿病薬群）では増加した（図 2.7.4.2-12）。いずれの試験でも、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で、ベースラインから投与終了時までのアミラーゼの有意な増加がみられた（表 2.7.4.2-53）。

いずれの試験でも、試験期間を通して、被験者の大部分でアミラーゼは基準範囲上限の 2 倍以下であり、基準範囲上限の 2 倍を超える値が報告された被験者の多くは、アミラーゼの外れ値がみられたのは 1 回のみであった。詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.3.3 を参照のこと。



OAD: oral anti-diabetic drug.
Observed 'on-treatment ' data. Mean estimates (+/- error bar) are from a mixed model for repeated measurements on log-transformed values, with treatment, trial specific stratification and country (global trials) as fixed factors and baseline value as covariate, all nested within visit. Error bars are +/- 1*SEM calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Dotted line is the total average value at baseline.

図 2.7.4.2-12　アミラーゼ（U/L）の幾何平均（推定値）の経時推移 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

表 2.7.4.2-53　アミラーゼのベースラインに対する比の解析結果 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

Trial	Semaglutide 0.5 mg		Semaglutide 1.0 mg	
	Ratio[a] Estimate (SE)	Treatment ratio[b] ETR [95% CI]	Ratio[a] Estimate (SE)	Treatment ratio[b] ETR [95% CI]
3623 vs Placebo (Mono)	1.11 (0.02)	1.11 [1.06 ; 1.17]	1.16 (0.02)	1.16 [1.10 ; 1.22]
3626 vs Sita (OADs)	1.15 (0.01)	1.05 [1.02 ; 1.09]	1.19 (0.01)	1.09 [1.05 ; 1.13]
3627 vs Placebo (insulin)	1.10 (0.02)	1.15 [1.08 ; 1.22]	1.13 (0.03)	1.18 [1.11 ; 1.26]
4092 vs Sita (Mono), JP	1.16 (0.03)	1.10 [1.04 ; 1.17]	1.17 (0.03)	1.12 [1.05 ; 1.19]
4091 vs OAD (OAD), JP	1.18 (0.02)	1.12 [1.07 ; 1.17]	1.21 (0.02)	1.14 [1.09 ; 1.20]

Notes: [a] Ratio to baseline at end-of-treatment; [b] Treatment ratio (semaglutide/comparator) in ratio to baseline at end-of-treatment. 'On-treatment' data. The post-baseline responses are analysed using a mixed model for repeated measurements with treatment and country as fixed factors and log-transformed baseline value as covariate, all nested within visit. Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETR: estimated treatment ratio; JP: Japan; NA: not applicable; OAD: oral antidiabetic drugs; SE: standard error; Sita: sitagliptin.

2.7.4.2.8.3.5　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象 - MedDRA 検索

3626 試験を除くすべての試験で、on-treatment 期間におけるリパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれか又は両方）で高い傾向がみられた。3626 試験では、これらの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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照（シタグリプチン）群で同様であった。いずれの試験でも、大部分の事象は、基本語の「リパーゼ増加」又は「アミラーゼ増加」であった（表 2.7.4.2-54～表 2.7.4.2-58）。

いずれの試験でも、リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象は、すべて非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。これらの事象のほとんどは、転帰が「回復」又は「軽快」であった。当該事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者は、3623 試験のセマグルチド 0.5 mg 群で 1 例（「アミラーゼ増加」及び「リパーゼ増加」の計 2 件）、3626 試験のセマグルチド 0.5 mg 群で 2 例（「リパーゼ増加」及び「アミラーゼ増加」各 1 件）及びセマグルチド 1.0 mg 群で 1 例（「リパーゼ増加」）、4092 試験のセマグルチド 1.0 mg 群で 1 例（「アミラーゼ増加」及び「リパーゼ増加」の計 2 件）報告された。詳細については各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.3.4 を参照のこと。

表 2.7.4.2-54　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
Events	9	(7.0)	14	17	7	(5.4)	8	10	5	(3.9)	6	7
臨床検査	9	(7.0)	14	17	6	(4.6)	7	9	5	(3.9)	6	7
リパーゼ増加	8	(6.3)	10	12	5	(3.8)	5	6	5	(3.9)	5	6
アミラーゼ増加	4	(3.1)	4	5	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	1	1
代謝および栄養障害	0				1	(0.8)	1	1	0			
高リパーゼ血症	0				1	(0.8)	1	1	0			

MedDRA version 18.0.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure.
%: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-55　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Events	37	(9.0)	54	12.4	33	(8.1)	49	11.4	32	(7.9)	49	10.8
臨床検査	37	(9.0)	54	12.4	33	(8.1)	49	11.4	32	(7.9)	49	10.8
リパーゼ増加	33	(8.1)	41	9.4	32	(7.8)	38	8.8	29	(7.1)	33	7.3
アミラーゼ増加	12	(2.9)	13	3.0	9	(2.2)	11	2.6	12	(2.9)	15	3.3
リパーゼ異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure.
%: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-56　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
Events	14	(10.6)	21	24.9	8	(6.1)	9	11.0	5	(3.8)	7	8.3
臨床検査	14	(10.6)	20	23.8	7	(5.3)	8	9.8	5	(3.8)	7	8.3
リパーゼ増加	12	(9.1)	15	17.8	7	(5.3)	7	8.5	4	(3.0)	4	4.8
アミラーゼ増加	4	(3.0)	4	4.8	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6
リパーゼ異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0			
代謝および栄養障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0			
高アミラーゼ血症	1	(0.8)	1	1.2	0				0			
高リパーゼ血症	0				1	(0.8)	1	1.2	0			

MedDRA version 18.0.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure.
%: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-57　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（4092 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
Events	12	(11.7)	19	27.7	7	(6.9)	10	15.9	5	(4.9)	7	10.1
臨床検査	12	(11.7)	19	27.7	7	(6.9)	10	15.9	5	(4.9)	7	10.1
リパーゼ増加	10	(9.7)	12	17.5	7	(6.9)	8	12.7	4	(3.9)	5	7.2
アミラーゼ増加	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	2	2.9

MedDRA version 18.0.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure.
%: percentage of subjects experiencing at least one event.

表 2.7.4.2-58　リパーゼ及び／又はアミラーゼの増加に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（4091 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
Events	22	(9.2)	33	12.2	34	(14.1)	51	19.9	3	(2.5)	3	2.2
臨床検査	22	(9.2)	33	12.2	34	(14.1)	51	19.9	3	(2.5)	3	2.2
リパーゼ増加	21	(8.8)	25	9.2	33	(13.7)	36	14.0	2	(1.7)	2	1.5
アミラーゼ増加	7	(2.9)	8	3.0	13	(5.4)	15	5.8	1	(0.8)	1	0.7

MedDRA version 18.0.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure.
%: percentage of subjects experiencing at least one event.

2.7.4.2.8.4　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT の 2 年間では、イベント判定委員会により確定された膵炎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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.2-59）。第 3a 相試験併合データでは、イベント判定委員会により確定された膵炎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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも低かった（表 2.7.4.2-60）。イベント判定委員会により確定された膵炎の大部分は、軽度の急性膵炎と分類された。MedDRA 検索の結果は、イベント判定委員会により確定された膵炎の検討結果を支持するものであった。膵炎の発現について、セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いはみられなかった。

第 3a 相試験併合データでは、イベント判定委員会により確定された膵炎は、セマグルチド又は持続性エキセナチドの投与を受けた被験者のみで認められた。しかしながら、セマグルチド投与における膵炎の発現の頻度は、2 型糖尿病患者全般や他のインクレチン関連薬で報告されている発現の頻度と大きく異なるものではなかった。第 3a 相試験併合データにおいて、セマグルチドを投与した被験者で報告された 8 件の膵炎（イベント判定委員会により確定された膵炎）は、特定の時点に多く発現していることはなく、また、発現した被験者の多くは関連する既往症や他の原因を有していた。このことから、膵炎とセマグルチドの投与との関連は示されなかった。

ベースライン後の来院時（予定来院及び予定されていない来院）に測定したリパーゼ及びアミラーゼの最大値が基準範囲上限の 3 倍超であった被験者のうち、膵炎を発現した被験者は非常に少なかった。

詳細については、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.5 を参照のこと。

表 2.7.4.2-59　イベント判定委員会により確定された膵炎 - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	823				819				1644			
Pancreatitis	5	(0.6)	5	0.34	3	(0.4)	3	0.21	10	(0.6)	10	0.33
Acute pancreatitis	5	(0.6)	5	0.34	3	(0.4)	3	0.21	10	(0.6)	10	0.33
Mild acute	5	(0.6)	5	0.34	3	(0.4)	3	0.21	10	(0.6)	10	0.33
Moderately severe	0				0				0			
Severe	0				0				0			
Chronic pancreatitis	0				0				0			

Abbreviations: E: number of events; EAC: (external) event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE.

表 2.7.4.2-60　イベント判定委員会により確定された膵炎 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	(Adj.%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj.%)	E	Adj.R	All comparators N	(Adj.%)	E	Adj.R
Number of subjects	1373				1777				1657			
Pancreatitis	5	(0.4)	5	0.5	3	(0.2)	3	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Acute pancreatitis	5	(0.4)	5	0.5	2	(0.1)	2	0.1	3	(0.2)	3	0.2
Mild acute	4	(0.3)	4	0.4	2	(0.1)	2	0.1	3	(0.2)	3	0.2
Severe	1	(<0.1)	1	<0.1	0				0			
Chronic pancreatitis	0				1	(<0.1)	1	<0.1	0			

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate.

Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).

Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: (External) event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE.

2.7.4.2.8.5　要約及び結論

イベント判定委員会により確定された膵炎は、3626 試験で認められた（5 件、いずれもセマグルチドの投与）が、3623 試験、3627 試験及び 4092 試験及び 4091 試験では報告されなかった。これらの結果からは、セマグルチドによる膵炎の発現リスクの増加は示唆されなかった。

第 3a 相試験併合データでは、イベント判定委員会により確定された膵炎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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群のいずれでも低かった。CVOT の 2 年間では、イベント判定委員会により確定された膵炎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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群で同程度であった。CVOT の結果は、GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬の心血管アウトカム試験での報告と一致している [32,69,76,77,78]。

セマグルチドの投与でみられた血清リパーゼ及びアミラーゼの増加の程度は、他の GLP-1 受容体作動薬による治療でみられた結果[79,80,81]と同程度であった。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、血清リパーゼ及びアミラーゼは、セマグルチドの 2 つの用量で同程度の増加がみられ、その増加量は対照薬より大きかった。しかしながら、被験者の大部分でこれらの値は試験期間を通して基準範囲上限の 2 倍以下であり、試験期間中に増加がみられた被験者の多くは、外れ値が報告されたのは 1 回のみであった。CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、ベースライン後の来院時（予定来院及び予定されていない来院）に測定したリパーゼ及び／又はアミラーゼの最大値が基準範囲上限の 3 倍超であった被験者のうち、膵炎を発現した被験者は非常に少なかった。5 つの第 3a 相試験、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データに基づき、セマグルチド投与でみられたリパーゼ及び／又はアミラーゼの増加が、その後の膵炎の発現を示唆するものではないと考えられた。

結論として、セマグルチドの開発プログラムで得られたデータからは、セマグルチドの投与と膵炎の発現との関連は示されなかった。

2.7.4.2.9 胆嚢に関連する事象

2.7.4.2.9.1 背景

胆嚢機能障害の既往歴がない健康被験者において、エキセナチド 10 µg（又はプラセボ）の急速単回投与後（胆汁分泌を刺激するためのコレシストキニン投与時／非投与時）に空腹時の胆汁排出を測定すると[82]、エキセナチドの投与により、膵管及び胆管の直径の変化なく胆汁排出の有意な低下がみられた。

また、一般的には、インクレチン関連薬と胆嚢の有害事象（胆石症及び胆嚢炎等）との関連性が示唆されている[83,84]。

2.7.4.2.9.2 評価方法

胆嚢に関連する有害事象は主に on-treatment 期間のデータを用いて評価した。

報告されたすべての有害事象に対して事前に規定した MedDRA 検索（胆嚢及び胆管関連の疾患を含む急性の胆石症）を行い、胆嚢に関連するすべての事象を特定し、要約した。MedDRA 検索に含まれるすべての用語は、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 を参照のこと。胆嚢に関連する事象は、イベント判定委員会による判定は行わなかったが、CVOT では MESI として定義した。

2.7.4.2.9.3 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、on-treatment 期間にセマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で報告された胆嚢に関連する有害事象は少なかった（各群 5 件未満）。対照群では胆嚢の有害事象は報告されなかった。3626 試験では、少ない発現件数に基づくものではあるが、胆嚢に関連する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にセマグルチドの 2

群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群（シタグリプチン）との間で明らかな違いはみられなかった（表 2.7.4.2-61）。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、胆嚢に関連する有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、投与の中止に至った事象はなかった（表 2.7.4.2-61）。これらの事象の約半数の転帰は「未回復」であり、大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.4.1 参照〕。

3623 試験、3626 試験及び 4091 試験で報告された「胆石症」を除き、いずれの試験でも、胆嚢に関連する有害事象（基本語別）は、主に各群 1 例 1 件の報告であった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.4、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.4、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.4、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.4 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.4）。3623 試験及び 4091 試験で報告された「胆石症」は少なかったが（各群 5 件以下）、その発現件数は、対照群（報告なし）と比較して、セマグルチド 0.5 mg 群又はセマグルチド 1.0 mg 群（1～4 件）で多い傾向がみられた。3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群で 1 件、セマグルチド 1.0 mg 群で 7 件及び対照群（シタグリプチン）で 6 件報告された。5 試験で報告された「胆石症」のうち、3623 試験の 1 件（セマグルチド 0.5 mg 群）及び 3626 試験の 4 件（セマグルチド 0.5 mg 群：1 件、セマグルチド 1.0 mg 群：2 件、シタグリプチン群：1 件）は重篤な有害事象であった。3623 試験で報告された 1 件の「胆石症」（重篤な有害事象、セマグルチド 0.5 mg 群）は、治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。上述の重篤な有害事象とされた「胆石症」については、いずれも胆嚢切除が行われた〔治験総括報告書（3623 試験及び 3626 試験、Module 5.3.5.1, EOT 14.3.3）〕。なお、4092 試験で胆嚢に関連する有害事象（「胆石症」）を発現した 1 例（セマグルチド 1.0 mg 群）では、「体重減少」が報告された。

表 2.7.4.2-61　胆嚢に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	3	(2.3)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2				
3626 vs Sita (OADs)	4	(1.0)	4	0.9	10	(2.4)	11	2.6	9	(2.2)	9	2.0
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	3	(2.9)	3	4.8				
4091 vs OAD (OAD), JP	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8				
Serious												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
4092 vs Sita (Mono), JP					1	(1.0)	1	1.6				
No												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	2	2.5	1	(0.8)	1	1.2				
3626 vs Sita (OADs)	3	(0.7)	3	0.7	6	(1.5)	6	1.4	8	(2.0)	8	1.8
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6								
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	2	(2.0)	2	3.2				
4091 vs OAD (OAD), JP	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8				
<Severity>												
Severe												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)					2	(0.5)	2	0.5				
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
Moderate												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	2	2.5	1	(0.8)	1	1.2				
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2								
4092 vs Sita (Mono), JP					1	(1.0)	1	1.6				
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1	0.4								
Mild												
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2	0.5	7	(1.7)	7	1.6	7	(1.7)	7	1.5
3627 vs Placebo (Insulin)	2	(1.5)	2	2.4								
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	2	(2.0)	2	3.2				
4091 vs OAD (OAD), JP	3	(1.3)	3	1.1	2	(0.8)	2	0.8				
<Prematurely discontinuation of trial product>												
Yes												
No												
3623 vs Placebo (Mono)	3	(2.3)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2				
3626 vs Sita (OADs)	4	(1.0)	4	0.9	10	(2.4)	11	2.6	9	(2.2)	9	2.0
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5	3	(2.9)	3	4.8				
4091 vs OAD (OAD), JP	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.9.4　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT では、胆嚢に関連する有害事象の発現の頻度は、セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.2-62）。一方、第 3a 相試験併合データでは、対照群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で多く認められた（表 2.7.4.2-63）。この群間の違いは、主に「胆石症」の発現の頻度の違いによるものであった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.3 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.11〕。

ノボ ノルディスク社は、すべての試験で報告された重篤な「胆石症」について叙述を詳細にレビューした。これら重篤な「胆石症」（16 件）は、定期検査で発見された 1 例を除き、いずれも症状に基づき診断された。セマグルチド及び対照薬の投与のいずれかで報告された重篤な「胆石症」は、1 件を除きいずれも胆嚢切除が行われた（各群 1～2 例で緊急の胆嚢切除術が行われていたが、その他は待機的手術であった）。非重篤な「胆石症」については、胃腸障害の有害事象やアミラーゼ／リパーゼの増加（セマグルチドの投与で報告が多い）に関連したフォローアップで行った超音波検査で偶然発見されたものもあると考えられた。このことは、第 3a 相試験併合データで「胆石症」の発現における群間の違いの一因と考えられたが、これをさらに検討するデータは得られていない。「胆石症」の発現にセマグルチドの用量による明らかな違いは認められなかった。また、セマグルチド投与に伴う急激な体重減少と「胆石症」との間に明らかな関連はみられなかった。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、「胆嚢炎」（胆石症と併発する重度の事象）の発現の頻度はセマグルチドと対照薬で同様であった。

表 2.7.4.2-62　胆嚢に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	823				819				1644			
PYE (year)	1488.3				1443.9				3034.8			
All events	29	(3.5)	39	2.6	26	(3.2)	31	2.1	56	(3.4)	72	2.4

Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; %: percentage of subjects with at least one event.

表 2.7.4.2-63　胆嚢に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (Adj.%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N (Adj.%)	E	Adj.R	Comparator N (Adj.%)	E	Adj.R
N and PYE (year)	1373	1165		1777	1548		1657	1467	
All events	18 (1.3)	19	1.6	30 (1.7)	32	2.1	14 (0.8)	15	1.0

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate.
Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin)

Abbreviations: Adj: adjusted; E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; %: percentage of subjects with at least one event.

2.7.4.2.9.5　要約及び結論

3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で報告された胆嚢に関連する有害事象は少なく（各群 5 件未満）、対照群では胆嚢に関連する有害事象は報告されなかった。3626 試験では、胆嚢に関連する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にセマグルチドと対照薬（シタグリプチン）との間で明らかな違いはみられなかった。基本語別では、3623 試験及び 4091 試験において、「胆石症」の発現件数が対照群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群又はセマグルチド 1.0 mg 群で多い傾向がみられた。5 つの第 3a 相試験のいずれでも、重篤な有害事象として報告された「胆石症」は少なかった。また、3623 試験で報告された 1 件の「胆石症」（重篤な有害事象、セマグルチド 0.5 mg 群）は、治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、セマグルチドの投与と「胆石症」の発現リスクの増加は否定されなかったが、「胆嚢炎」の発現リスクの増加は認められなかった。

2.7.4.2.10　肝障害

2.7.4.2.10.1　背景

市販されている GLP-1 受容体作動薬において肝毒性は認められていない[46,47,85]。また、セマグルチドの毒性試験では、投与に関連した肝毒性は示唆されなかった（Module 2.4 及び Module 2.6.6 参照）。

セマグルチドは体内に広く分布する酵素により代謝されることから、単一の臓器がセマグルチドの代謝に関与するものでないと考えられた（Module 2.4.3.3 参照）。また、肝機能障害によるセマグルチドの曝露量に対する影響は認められず、セマグルチドの薬物動態特性は、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で同様であった（Module 2.7.2.3.1.6.6 参照）。

2.7.4.2.10.2　評価方法

セマグルチドの肝臓における安全性は、重症度の比較的低い所見に基づき、FDA のガイドライン「Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation）[86]」に従い評価した。

- Hy's law は重度の薬剤性肝障害（DILI）の最もよく知られる指標である。血漿中アミノトランスフェラーゼ〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又 ALT〕の基準範囲上限の 3 倍を超える増加、胆道閉塞の徴候を伴わない総ビリルビンの基準範囲上限の 2 倍を超える増加、ビリルビンの抱合能が悪化する他の原因が認められない場合 [86] について検討した。
- 肝毒性の可能性について評価する他の指標として、アミノトランスフェラーゼの基準範囲上限の 3 倍を超える上昇がみられた被験者数の増加及びアミノトランスフェラーゼの明らかな増加（基準範囲上限の 5 倍超、10 倍超、又は 20 倍超）が認められた被験者の増加（対照薬との比較）を検討した。

さらに、治験責任医師から報告された肝障害に関連する有害事象（包括的な MedDRA 検索で特定した事象）に基づく評価も補足的に行った。

セマグルチドの第 3a 相試験では、CVOT を除き（末期肝疾患の被験者を除外）、肝機能障害又は肝疾患を有する被験者は除外されなかった。

肝機能検査

セマグルチドの開発プログラムでは、セマグルチドの肝臓における安全性を十分に評価できるよう、第 1 相試験、第 2 相試験及び第 3a 相試験で採血を実施し、ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（TBL）を測定した。

ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超となった被験者

ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンの基準範囲上限の 2 倍超となった被験者を調査し、これらの増加が DILI に起因しているか、又は他の要因と考えられる併発疾患、薬剤及び症状を有していないかを評価した。

有害事象

セマグルチドの肝臓への影響の可能性について、肝障害に関連する有害事象（包括的な MedDRA 検索で特定した事象）に基づき評価した。

2.7.4.2.10.3　肝機能検査

2.7.4.2.10.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群ともに、ベースライン及び試験終了時の 4 つの肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン）の値は、被験者の大部分（ベースライン時及び試験終了時（LOCF）：80%以上）で基準範囲内であった。

いずれの試験でも、試験期間中の ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍を超えた被験者（セマグルチドの各群で 5 例以下、対照群で 10 例未満）、もしくは ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍を超えた被験者（各投与群で 0～3 例）は非常に少なかった。ALT 及び／又は AST が基準範囲上限の 5 倍超の増加が認められた被験者のうち、3623 試験の 2 例、3626 試験の 4 例及び 3627 試験の 1 例では関連する有害事象が報告された。このうち 3626 試験の 1 例（セマグルチド 0.5 mg 群）は重篤な有害事象（「薬物性肝障害」）を併発し、治験薬の投与を中止した。また、3627 試験の 1 例（セマグルチド 0.5 mg 群）は、非重篤な有害事象（「急性肝炎」）を併発し、治験薬の投与を中止した。

ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超となった被験者は、3626 試験の 1 例のみであった（詳細は 2.7.4.2.10.3.2 を参照）。

5 つのいずれの試験でも、Hy's law の定義に合致する被験者は認められなかった（表 2.7.4.2-64）。

詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.10.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、いずれの群でも、肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン）の平均値及び中央値に、基準範囲内でのベースラインからのわずかな減少がみられた。ALT 及び AST は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で、また、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）でより大きく減少した。

セマグルチドの開発プログラム全体で、Hy's law の定義に合致する被験者は認められなかった。

ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超であった被験者については、いずれも各肝機能パラメータの変化を説明できる何らかの要因を有しており、FDA のガイドラインによる「DILI」には該当しなかった（表 2.7.4.2-64：本表にはセマグルチド開発プログラムにおけるすべての該当被験者が含まれる）[86]。

表 2.7.4.2-64　ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超の被験者（セマグルチド開発プログラムの全試験）

Subject ID	Treatment	Onset day of concurrent AST/ALT >3xULN and TBL >2xULN[a]	Brief alternative aetiology[b]
CVOT			
NN9535-3744/403011[c]	Semaglutide 0.5 mg	645	Acute viral hepatitis.
NN9535-3744/561003	Semaglutide 1.0 mg	57	Gallstone disease
NN9535-3744/604018[c]	Semaglutide 1.0 mg	120	Gallstone disease
NN9535-3744/659004[c]	Placebo	31[d]	Acute viral hepatitis
NN9535-3744/608021	Placebo	723	Excessive alcohol consumption
NN9535-3744/684018[c]	Placebo	483	Alcohol consumption the day before samples were taken
Phase 3a pool			
NN9535-3625/451009[c]	Semaglutide 0.5 mg	56	Acute viral hepatitis
NN9535-3625/503002	Semaglutide 1.0 mg	58	Alcohol abuse and history of cholelithiasis
NN9535-3626/603009	Semaglutide 0.5 mg	155 TBL > 2xULN 393 ALT > 3xULN	TBL >2xULN occurred 8 months prior to the ALT >3xULN. History of hepatic steatosis and liver tests above ULN at randomisation.
Phase 2			
NN9535-1821/452002[c]	Semaglutide 0.4 mg	193	Chronic sclerogenic liver disease and gallstone disease, occurred 116 days after last treatment with trial product.
Phase 1			
NN9535-3651/401153[c]	Semaglutide 0.5 mg	-8 days	Alcoholic hepatitis in subject with severe hepatic impairment. Occurred prior to initiation of semaglutide treatment.
NN9535-3687/104043[c]	Semaglutide 0.5 mg	93	Occurred 44 days after 2nd and final single dose of drug. History of fluctuating liver enzymes measured in non-Novo Nordisk trials before and after this trial. Medwatch #453651

Notes: [a] The ALT/AST and TBL outliers were concurrent unless otherwise specified; [b] The brief alternative aetiologies are based on the categories provided in the FDA Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (July 2009); [c] Narratives submitted for these subjects with the 'Response to FDA request' dated 03 September 2015. [d] This subject was prematurely discontinued on Trial Day 1 after one dose of trial product.
Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TBL: total bilirubin; ULN: upper limit of normal.

CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、ALT が基準範囲上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、すべての群で同様であった（表 2.7.4.2-65 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.16）。第 3a 相試験併合データでは、ALT が基準範囲上限の 5 倍を超えた被験者の割合は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。一方、CVOT では、この割合はセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群で同様であった。ALT が基準範囲上限の 5 倍を超えた被験者は非

常に少なく、高値がみられた時期又はその持続時間に関して特定の傾向はみられなかったことから、セマグルチド投与による肝酵素増加の徴候は示唆されなかった。また、セマグルチド投与で ALT 及び AST の平均値の減少が認められたが、その臨床的な影響については不明である。

表 2.7.4.2-65　　ALT - ベースライン後の最大値の要約 - SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	Sema 0.5 mg (%)	Sema 1.0 mg N	Sema 1.0 mg (%)	Comparator N	Comparator (%)
CVOT						
Number of subjects	826		822		1649	
ALT - Summary of maximum post-baseline value						
Normal	643	(78.13)	653	(79.73)	1293	(78.75)
High (>ULN)	180	(21.87)	166	(20.27)	349	(21.25)
>2x ULN	14	(1.70)	23	(2.81)	65	(3.96)
>3x ULN	4	(0.49)	10	(1.22)	22	(1.34)
>5x ULN	1	(0.12)	5	(0.61)	6	(0.37)
>10x ULN	1	(0.12)	1	(0.12)	3	(0.18)
Phase 3a pool						
Number of subjects	1373		1777		1657	
ALT - Summary of maximum post-baseline value						
Normal	1058	(77.5)	1368	(77.6)	1265	(76.8)
High (>ULN)	308	(22.5)	396	(22.4)	383	(23.2)
>2x ULN	55	(4.0)	48	(2.7)	64	(3.9)
>3x ULN	16	(1.2)	9	(0.5)	21	(1.3)
>5x ULN	7	(0.5)	4	(0.2)	2	(0.1)
>10x ULN	2	(0.1)				

Notes: For each subject, **t**he maximum post-baseline values from all scheduled and un-scheduled visits are included in this summary; these values are then categorised. Each category >ULN comprises all values above the specified threshhold. Trials(comparators): CVOT (placebo); phase 3a pool: 3623(placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD), 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: ALT : alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; N: number of subjects; ULN : upper limit of normal; %: percentage of subjects.

2.7.4.2.10.4　肝障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.10.4.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験では、少ない発現件数に基づくものではあるが、on-treatment 期間の肝障害に関連する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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高くなることはなく（表 2.7.4.2-66）、また、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で低かった。

いずれの試験でも、肝障害に関連する有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。いずれの試験においても、セマグルチドの投与で最もよくみられた肝障害に関連する有害事象は、肝酵素の増加に関連するものであった（付録 2.7.4.7.8、表 2.7.4.7.8.6～表 2.7.4.7.8.10）。

表 2.7.4.2-66　　肝障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	4	(3.1)	4	5.0	1	(0.8)	1	1.2	4	(3.1)	6	7.4
3626 vs Sita (OADs)	19	(4.6)	28	6.4	13	(3.2)	14	3.2	20	(4.9)	26	5.7
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	6	7.1	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	6	(5.8)	7	10.2	3	(2.9)	3	4.8	4	(3.9)	6	8.6
4091 vs OAD (OAD), JP	12	(5.0)	14	5.2	8	(3.3)	9	3.5	4	(3.3)	5	3.7
<Serious>												
Yes												
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1	0.2								
4092 vs Sita (Mono), JP									1	(1.0)	1	1.4
No												
3623 vs Placebo (Mono)	4	(3.1)	4	5.0	1	(0.8)	1	1.2	4	(3.1)	6	7.4
3626 vs Sita (OADs)	18	(4.4)	27	6.2	13	(3.2)	14	3.2	20	(4.9)	26	5.7
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	6	7.1	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	6	(5.8)	7	10.2	3	(2.9)	3	4.8	4	(3.9)	5	7.2
4091 vs OAD (OAD), JP	12	(5.0)	14	5.2	8	(3.3)	9	3.5	4	(3.3)	5	3.7
<Severity>												
Severe												
4092 vs Sita (Mono), JP									1	(1.0)	1	1.4
Moderate												
3623 vs Placebo (Mono)					1	(0.8)	1	1.2	2	(1.6)	2	2.5
3626 vs Sita (OADs)	8	(2.0)	11	2.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.9
3627 vs Placebo (Insulin)	2	(1.5)	5	5.9					1	(0.8)	2	2.4
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5					1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	2	(0.8)	2	0.7					1	(0.8)	1	0.7
Mild												
3623 vs Placebo (Mono)	4	(3.1)	4	5.0					3	(2.3)	4	4.9
3626 vs Sita (OADs)	13	(3.2)	17	3.9	12	(2.9)	13	3.0	18	(4.4)	22	4.9
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	6	8.7	3	(2.9)	3	4.8	3	(2.9)	4	5.8
4091 vs OAD (OAD), JP	10	(4.2)	12	4.4	8	(3.3)	9	3.5	3	(2.5)	4	2.9
<Prematurely discontinuation of trial product>												
Yes												
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1	0.2								
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2								
4092 vs Sita (Mono), JP									1	(1.0)	2	2.9
No												
3623 vs Placebo (Mono)	4	(3.1)	4	5.0	1	(0.8)	1	1.2	4	(3.1)	6	7.4
3626 vs Sita (OADs)	18	(4.4)	27	6.2	13	(3.2)	14	3.2	20	(4.9)	26	5.7
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	5	5.9	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	6	(5.8)	7	10.2	3	(2.9)	3	4.8	3	(2.9)	4	5.8
4091 vs OAD (OAD), JP	12	(5.0)	14	5.2	8	(3.3)	9	3.5	4	(3.3)	5	3.7

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.10.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、肝障害に関連する有害事象の発現の頻度は、セマグルチド 0.5 mg 群及び対照群と比較して、セマグルチド 1.0 mg 群で低かった（表 2.7.4.2-67）。

最も多く報告された事象の種類は「肝脂肪」で、次いで器官別大分類の「臨床検査」に分類されるALT、AST及び総ビリルビンの増加に関連する有害事象であった。

表 2.7.4.2-67　肝障害に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間 - SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE, year												
CVOT	823	1488			819	1444			1644	3035		
Ph 3a pool	1373	1165			1777	1548			1657	1467		
All Events												
CVOT	43	(5.2)	69	4.6	35	(4.3)	45	3.1	81	(4.9)	104	3.4
Ph 3a pool	53	(3.8)	71	6.1	45	(2.5)	53	3.4	56	(3.4)	74	5.0
Serious												
CVOT	4	(0.5)	4	0.3	4	(0.5)	4	0.3	6	(0.4)	9	0.3
Ph 3a pool	1	(<0.1)	1	<0.1	2	(0.1)	2	0.1	1	(<0.1)	1	<0.1

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate for the phase 3a pool
Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; %: percentage of subjects with at least one event.

CVOT及び第3a相試験併合データでは、重篤な又は重度の肝障害に関連する有害事象の発現の頻度は、セマグルチドの2群（0.5 mg及び1.0 mg）及び対照群で同様に低かった。重篤な肝障害に関連する有害事象の叙述を詳細にレビューした結果、セマグルチドによる肝毒性の誘発が示唆されるような事象は認められなかった。

肝障害に関連する有害事象（MedDRA検索）のデータ詳細については3744試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.6及びModule 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.11を参照のこと。

2.7.4.2.10.5　要約及び結論

セマグルチド開発プログラムを通して、Hy's lawの定義に合致する被験者は認められなかった。

5つの第3a相試験のいずれでも、試験期間中にセマグルチドの2群（0.5 mg及び1.0 mg）でALT又はASTが基準範囲上限の3倍又は5倍を超えた被験者はわずかであり、セマグルチドの2群（0.5 mg及び1.0 mg）と対照群との間に明らかな違いは認められなかった。

少ない発現件数に基づくものではあるが、5つの第3a相試験では、肝障害に関連する有害事象の発現状況に、セマグルチドの2群と対照群との間、及びセマグルチドの2つの用量（0.5 mg及び1.0 mg）間で明らかな違いは認められなかった。これらの結果からは、セマグルチドによる肝障害の発現リスクの増加は示唆されなかった。

CVOT（3744試験）及び第3a相試験併合データでは、ALTが基準範囲上限の5倍を超えた被験者は非常に少なく、高値がみられた時期又はその持続時間に関して特定の傾向はみられなかったことから、セマグルチド投与による肝酵素増加の徴候（肝毒性の誘発）は示唆されなかった。

結論として、セマグルチドには肝毒性の作用はないと考えられた。

2.7.4.2.11　新生物

2.7.4.2.11.1　背景

疫学的な調査では、2 型糖尿病を有さない場合と比較して、2 型糖尿病の患者で特定の癌を発現するリスクが高いことが示唆されている[87,88]。また、2 型糖尿病患者において癌、特に肝臓癌、膵臓癌及び大腸癌による死亡リスクが増加している[89]。

概して、GLP-1 受容体作動薬によるヒトでの新生物リスクの増加は認められていない。非臨床試験では、C 細胞腫瘍以外にセマグルチドと関連した癌の徴候は認められなかった。C 細胞腫瘍については、ヒトで生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.4.2.11.2　評価方法

セマグルチドの第 3a 相試験では、事象に関する情報が体系的に収集できるよう、新生物を MESI とした。さらに、これらの事象は、独立した外部のイベント判定委員会により判定された（詳細は 2.7.4.2.1.7.1 を参照のこと）。

新生物については、イベント判定委員会により確定された事象に注目して検討したが、完全かつ幅広く検討するため、事前に規定した MedDRA 検索を実施し、その結果も評価に含めた。

イベント判定委員会により確定された新生物については、良悪性（「悪性：malignant」、「前悪性（前癌）／上皮内癌／ボーダーライン：pre-malignant/carcinoma *in situ*/borderline」、「良性：benign」及び「未分類：unclassified」）、ステージ（悪性の場合）及び原発組織／臓器により分類した。さらに、確認されたすべての新生物は、発現日（又はそれに代わる日）を特定した。本臨床概要では、イベント判定委員会により確定された事象は、委員会が確認した発現日と治験責任医師から報告された発現日が異なる場合には、委員会が確認した発現日を用いることとした。一方、MedDRA 検索で特定した事象については、その発現日は治験責任医師から報告された発現日に基づくものとした。

すべての甲状腺に関する新生物を特定するため、甲状腺新生物及び甲状腺切除は別途判定された。甲状腺新生物は、イベント判定委員会により確定されたすべての新生物の評価に含まれている。

甲状腺 C 細胞腫瘍及び膵臓癌は GLP-1 受容体作動薬において特に重要視される領域である。また、乳癌及び良性結腸腺腫〔Saxenda（リラグルチドの体重管理の臨床開発プログラム）でプラセボと比較してリラグルチドで高頻度に認められたもの〕についても、セマグルチドで注目する事象とした。

カルシトニンは、甲状腺 C 細胞の細胞量の増加、活性化、C 細胞癌の予測因子（50 ng/L 以上[90]）のバイオマーカーと考えられている[91,92,93]。C 細胞過形成の事象を特定するため、試験期間中はカルシトニンの測定を行った。

治療と関連のある新生物の発現には時間を要すると考えられたことから、セマグルチドの新生物の発現に対する影響については、主に in-trial 期間の結果に基づき評価した。5 つの第 3a 相試験について

は、表中は on-treatment 期間のデータであるが、それ以外の事象も文中に記載し、各試験で報告されたすべての事象を網羅している。

2.7.4.2.11.3　すべての新生物

2.7.4.2.11.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3623 試験では、計 9 例 11 件の新生物がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、9 例 9 件がイベント判定委員会により新生物と確定された（表 2.7.4.2-68）。確定された事象は、いずれも on-treatment 期間に報告されたものであった。イベント判定委員会により確定された 9 件中 4 件は悪性新生物であり、セマグルチドの各群で 2 件ずつの報告であった。

3623 試験では、甲状腺新生物と確定された事象はなかった。

イベント判定委員会により確定された新生物の発現件数は少なく、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で発現した新生物の種類（原発組織又は臓器）及び良悪性（「良性」、「前悪性」又は「悪性」）について特定の傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-68　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo		
	N	%	E R	N	%	E R	N	%	E R
Number of subjects	128			130			129		
Neoplasm incl. thyroid neoplasm	5	3.9	5 6.22	4	3.1	4 4.88			
Benign	3	2.3	3 3.73	2	1.5	2 2.44			
Female reproductive (vaginal, cervical, ovarian)	2	1.6	2 2.49						
Other				2	1.5	2 2.44			
Colorectal	1	0.8	1 1.24						
Malignant	2	1.6	2 2.49	2	1.5	2 2.44			
Skin	1	0.8	1 1.24	1	0.8	1 1.22			
Breast	1	0.8	1 1.24						
Male reproductive (penile, prostate, testicular)				1	0.8	1 1.22			
Pre-malignant/carcinoma in situ/borderline									
Unclassified									

Abbreviations: N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: event rate per 100 observation years, EAC: (external) event adjudication committee

3626 試験では、計 38 例 49 件の新生物がイベント判定委員会に送付された。これらのうち、26 例 29 件がイベント判定委員会により新生物と確定された。確定された事象は、1 件を除き、いずれも on-treatment 期間に報告されたものであった（表 2.7.4.2-69）。セマグルチド 1.0 mg 群の 1 件〔「遠隔転移を伴う小細胞肺癌」（悪性新生物）〕は試験終了後に報告された。イベント判定委員会により確定された新生物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 1.0 mg 群及びシ

タグリプチン群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で比較的低かった。イベント判定委員会に送付された 3 件の甲状腺新生物は、イベント判定委員会で確定された（表 2.7.4.2-69）。

本試験（試験終了後に報告された事象を含む）では、セマグルチド 1.0 mg 群の 3 件、シタグリプチン群の 2 件の新生物が悪性に分類された。セマグルチド 0.5 mg 群で悪性に分類された新生物の報告はなかった。シタグリプチン群の 1 件は前悪性に分類された。

被験者の大部分で、試験開始時点で新生物を示唆する症状がみられたか、又は以前から別の部位に同様の新生物が認められており、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

イベント判定委員会により確定された新生物は、主に各群で 1 例 1 件の報告であり、各群で発現した新生物の種類（原発組織又は臓器）及び良悪性（「良性」、「前悪性」又は「悪性」）について特定の傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-69　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin		
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	409				409				407			
neoplasms	4	1.0	4	0.92	10	2.4	11	2.55	11	2.7	13	2.87
incl. thyroid neoplasms												
Benign	4	1.0	4	0.92	8	2.0	9	2.09	9	2.2	10	2.21
Colorectal					3	0.7	3	0.70	1	0.2	1	0.22
Female reproductive (vaginal, cervical, ovarian)									3	0.7	3	0.66
Other					1	0.2	1	0.23	2	0.5	2	0.44
Skin	2	0.5	2	0.46					1	0.2	1	0.22
Gastric/intestinal	1	0.2	1	0.23	1	0.2	1	0.23				
Thyroid neoplasm					1	0.2	1	0.23	1	0.2	1	0.22
Other					1	0.2	1	0.23	1	0.2	1	0.22
C-cell hyperplasia												
Esophageal					1	0.2	1	0.23				
Liver					1	0.2	1	0.23				
Other gall bladder					1	0.2	1	0.23				
Other ureter	1	0.2	1	0.23								
Pancreatic									1	0.2	1	0.22
Renal/adrenal									1	0.2	1	0.22
Malignant					2	0.5	2	0.46	2	0.5	2	0.44
Other					1	0.2	1	0.23	2	0.5	2	0.44
Thyroid neoplasm					1	0.2	1	0.23				
Other					1	0.2	1	0.23				
C-cell hyperplasia												
Medullary carcinoma												
Medullary microcarcinoma												
Pre-malignant/carcinoma in situ/borderline									1	0.2	1	0.22
Female reproductive (vaginal, cervical, ovarian)									1	0.2	1	0.22
Unclassified												

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: event rate per 100 observation years., EAC: (external) Event adjudication committee

3627 試験では、計 11 件の新生物がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、7 例 8 件がイベント判定委員会により新生物と確定された。確定された事象のうち 6 件は、on-treatment 期間に報告されたものであった（表 2.7.4.2-70）。On-treatment 期間外のイベント判定委員会により確定された新生物を以下に示す。

- 試験終了後に報告された「遠隔転移を伴う膵癌」（分類：悪性）（セマグルチド 1.0 mg 群）
- 無作為割り付け前に発現した「遠隔転移を伴う甲状腺癌」（分類：悪性）（on-treatment 期間又は in-trial 期間に含まれない事象）

本試験では、1 件の甲状腺新生物が確定された（前述の無作為割り付け前に発現した事象）。

本試験では（無作為割り付け前に発現した事象を含む）、新生物 3 件（各群 1 件）が悪性に分類された。

8 例中 4 例の被験者で、試験開始時に同じ種類の新生物の既往歴がみられた。

イベント判定委員会により確定された新生物の発現件数は少なく、各群で発現した新生物の種類（原発組織又は臓器）及び良悪性（「良性」、「前悪性」又は「悪性」）について特定の傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-70　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo		
	N	%	E R	N	%	E R	N	%	E R
Number of subjects	132			131			133		
Neoplasm incl. thyroid neoplasm	4	3.0	5 5.94				1	0.8	1 1.19
Benign	4	3.0	4 4.75				1	0.8	1 1.19
Colorectal	1	0.8	1 1.19				1	0.8	1 1.19
Skin	2	1.5	2 2.38						
Naso-pharyngeal	1	0.8	1 1.19						
Malignant	1	0.8	1 1.19						
Skin	1	0.8	1 1.19						
Pre-malig./carci. in situ/bord.									
Unclassified									

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: event rate per 100 observation years.,
EAC: (external) Event adjudication committee.

4092 試験では、計 26 件の新生物がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、8 例 10 件がイベント判定委員会により新生物と確定された。確定された事象は、いずれも on-treatment 期間に報告されたものであった（表 2.7.4.2-71）。

本試験では、イベント判定委員会により甲状腺新生物と確定された事象はなかった。

2 件の新生物（セマグルチド 1.0 mg 群及びシタグリプチン群）は悪性に分類された。

イベント判定委員会により確定された新生物の発現件数は少なく、各群で発現した新生物の種類（原発組織又は臓器）及び良悪性（「良性」、「前悪性」又は「悪性」）について特定の傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-71　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（4092 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin		
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Neoplasm incl. thyroid neoplasm	2	1.9	2	2.91	2	2.0	3	4.76	4	3.9	5	7.19
Benign	1	1.0	1	1.46	1	1.0	2	3.17	4	3.9	4	5.75
Colorectal					1	1.0	2	3.17	1	1.0	1	1.44
Other	1	1.0	1	1.46					1	1.0	1	1.44
Female reproductive (vaginal, cervical, ovarian)									1	1.0	1	1.44
Gastric/intestinal									1	1.0	1	1.44
Malignant					1	1.0	1	1.59	1	1.0	1	1.44
Other					1	1.0	1	1.59				
Pancreatic									1	1.0	1	1.44
Unclassified	1	1.0	1	1.46								
Gastric/intestinal	1	1.0	1	1.46								

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: event rate per 100 observation years.,
EAC: (external) Event adjudication committee.

4091 試験では、計 67 例 100 件の新生物がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、45 例 54 件がイベント判定委員会により新生物と確定された。確定された事象のうち 50 件は on-treatment 期間に報告されたものであった（表 2.7.4.2-72）。On-treatment 期間外のイベント判定委員会により確定された新生物を以下に示す。

- 事後調査来院後に報告された「胃癌」（分類：悪性）（セマグルチド 0.5 mg 群）
- 無作為割り付け前に報告された「胃癌」（分類：悪性）（追加の経口糖尿病薬群）
- On-treatment 期間後、事後調査来院前に報告された「シュワン細胞腫」（分類：良性）（セマグルチド 1.0 mg 群）
- 無作為割り付けから投与開始前までに報告された「胆嚢ポリープ」（分類：良性）（セマグルチド 1.0 mg 群）

イベント判定委員会により確定された新生物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 群及び対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で比較的高かった。

本試験では、甲状腺新生物と確定された事象はなかった。

本試験では（無作為割り付け前又は試験終了後に報告された事象を含む）、12 例 12 件の新生物が悪性に分類された。その内訳は、セマグルチド 0.5 mg 群の 5 例 5 件、セマグルチド 1.0 mg 群の 3 例 3 件

及び追加の経口糖尿病薬群の 4 例 4 件であった。セマグルチド 1.0 mg 群の新生物 1 件が前悪性に分類された。

イベント判定委員会により確定された新生物で、最も高頻度で報告された事象は結腸直腸の良性新生物であった。結腸直腸の良性新生物は、すべてセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された。これらの事象の大部分は、被験者の定期検査に関連して報告されたものであった。セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間にみられた違いについて、既往歴や既知の生活習慣因子等の説明できる要因はみられなかった。結腸直腸の良性新生物（セマグルチド 0.5 mg 群：8 件、セマグルチド 1.0 mg 群：10 件、対照群：0 件）を除いて、確定された新生物は主に各群で 1 例 1 件の報告であり、各群で発現した新生物の種類（原発組織又は臓器）及び良悪性（「良性」、「前悪性」又は「悪性」）について特定の傾向は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-72　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - on-treatment 期間 - SAS（4091 試験）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Additional OAD		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	239			241			120		
Neoplasm incl. thyroid neoplasm	15 (6.3)	17	6.27	21 (8.7)	27	10.52	6 (5.0)	6	4.41
Benign	11 (4.6)	13	4.80	19 (7.9)	23	8.96	3 (2.5)	3	2.21
Colorectal	7 (2.9)	8	2.95	8 (3.3)	10	3.89			
Gastric/intestinal	3 (1.3)	3	1.11	4 (1.7)	4	1.56	2 (1.7)	2	1.47
Other	1 (0.4)	1	0.37	6 (2.5)	6	2.34			
Skin	1 (0.4)	1	0.37				1 (0.8)	1	0.74
Female reproductive (vaginal, cervical, ovarian)				1 (0.4)	1	0.39			
Liver				1 (0.4)	1	0.39			
Male reproductive (penile, prostate, testicular)				1 (0.4)	1	0.39			
Malignant	4 (1.7)	4	1.48	3 (1.2)	3	1.17	3 (2.5)	3	2.21
Gastric/intestinal				1 (0.4)	1	0.39	1 (0.8)	1	0.74
Lymphomas (non hodgkin, hodgkin)	1 (0.4)	1	0.37				1 (0.8)	1	0.74
Pancreatic	1 (0.4)	1	0.37				1 (0.8)	1	0.74
Breast	1 (0.4)	1	0.37						
Colorectal				1 (0.4)	1	0.39			
Lung/bronchus	1 (0.4)	1	0.37						
Other				1 (0.4)	1	0.39			
Pre-malignant/carcinoma in situ/borderline				1 (0.4)	1	0.39			
Esophageal				1 (0.4)	1	0.39			
Unclassified									

Abbreviations: N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years of exposure, EAC: (external) Event adjudication committee.
Note; The following events reported outside of on-treatment observation period are not included in this table: 'gastric cancer' (malignant) with semaglutide 0.5 mg, 'Schwannoma' (benign) and 'gallbladder polyp' (benign) with semaglutide 1.0 mg, 'gastric cancer' (malignant) with additional OAD.

事前に規定した MedDRA 検索の結果は、イベント判定委員会により確定された新生物の結果と概ね一致していた〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.5.2 を参照のこと〕。

2.7.4.2.11.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

CVOT では、計 612 件の新生物（甲状腺新生物を除く）がイベント判定委員会に送付された。これらのうち、362 件が新生物と確定された。これに加えて確定された甲状腺新生物が 4 件あり、これを含めると新生物と確定された事象は計 366 件であった。計 366 件中 364 件は in-trial 期間に発現したものであった（表 2.7.4.2-73）。新生物を発現した被験者の割合（甲状腺新生物を含む合計数）及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かったが、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で低かった。

表 2.7.4.2-73　　イベント判定委員会により確定された新生物（判定分類別） - in-trial 期間 - FAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo		
	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R
Number of subjects	826			822			1649		
PYO	1708.4			1699.8			3401.1		
Neoplasm incl.thyroid neoplasm	66	(8.0)	73　4.27	89	(10.8)	128　7.53	139	(8.4)	163　4.79
Malignant	26	(3.1)	28　1.64	40	(4.9)	52　3.06	70	(4.2)	72　2.12
Pre-malignant	4	(0.5)	4　0.23	6	(0.7)	6　0.35	5	(0.3)	5　0.15
Benign	40	(4.8)	41　2.40	54	(6.6)	68　4.00	70	(4.2)	86　2.53
Unclassified				2	(0.2)	2　0.12			
Colorectal				1	(0.1)	1　0.06			
Renal/adrenal				1	(0.1)	1　0.06			

Abbreviations: E: number of events; EAC: (external) event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; R: events per 100 PYO; PYO: patient-years of observation; sema: semaglutide; %: proportion of subjects with at least one event.

イベント判定委員会により確定された新生物のうち、各被験者で最初に報告された新生物（以降、最初の新生物）について、セマグルチド群とプラセボ群を比較する事後的な解析を行った。その結果、すべての新生物、悪性新生物及び前悪性新生物について、セマグルチド群とプラセボ群との間に明らかな違いはみられなかった。一方、良性新生物については、プラセボ群と比較してセマグルチド群で多く発現する傾向がみられた〔ハザード比：1.35（95%信頼区間：0.99; 1.84）（p=0.0558）〕（3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.7〕。この違いは、特定の種類の良性新生物によるものではなく、また、違いがみられた時期も試験初期であった。

事前に規定した MedDRA 検索の結果は、イベント判定委員会により確定された新生物の結果と概ね一致していた。

第 3a 相試験併合データ

第 3a 相試験併合データでは、計 264 件の新生物がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、150 件がイベント判定委員会により新生物と確定された。これに加えて確定された甲状腺新生物が 6 件

あり、これを含めると新生物と確定された事象は計 156 件となった。計 156 件中 150 件は in-trial 期間に発現したものであった（表 2.7.4.2-74）。新生物を発現した被験者の割合（甲状腺新生物を含む合計数）及び単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）でわずかに高かった。

表 2.7.4.2-74　イベント判定委員会により確定された新生物 - in-trial 期間 - SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All comparators			
	N	(Adj%)	E	Adj.R	N	(Adj%)	E	Adj.R	N	(Adj%)	E	Adj.R
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYO	1229				1685				1545			
Neoplasm												
incl.thyroid neoplasm	38	(2.6)	42	3.3	55	(2.9)	68	3.8	35	(2.2)	40	2.7
Benign	28	(1.9)	30	2.3	41	(2.1)	50	2.7	28	(1.7)	30	1.9
Pre-malignant	0	(0.0)	0	0.0	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1
Malignant	11	(0.8)	11	0.9	16	(0.9)	17	1.0	9	(0.6)	9	0.6
Unclassified	1	(0.1)	1	0.1	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Gastric/intestinal	1	(0.1)	1	0.1	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: (external) event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

最初の新生物について、セマグルチド群と対照群を比較する事後的な解析を行った。その結果、セマグルチドでわずかに好ましくない傾向がみられたものの（ハザード比に基づく）、すべての新生物、悪性新生物、前悪性新生物及び良性新生物について、セマグルチド群と対照群との間に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

事前に規定した MedDRA 検索の結果は、イベント判定委員会により確定された新生物の結果と概ね一致していた。（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

2.7.4.2.11.4　種類別の新生物

2.7.4.2.11.3 で示したとおり、第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、各種類の新生物の発現件数は少なかった。以下の項では、特定の種類の新生物（イベント判定委員会により確定された事象）について、CVOT 及び第 3a 相試験併合データに基づく検討を記載する。なお、事前に規定した MedDRA 検索の結果は、イベント判定委員会により確定された新生物の結果と概ね一致していた。

2.7.4.2.11.4.1　甲状腺新生物

甲状腺新生物及び甲状腺切除を要する甲状腺疾患が疑われるすべての事象が判定された。（2.7.4.2.1.7.2 参照）。これらの事象は、甲状腺新生物か否か、良悪性、ならびに甲状腺髄様癌か否かを評価した。

CVOT では、計 67 件の甲状腺に関連する有害事象がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、5 件がイベント判定委員会により確定された。イベント判定委員会により確定された 5 件中 4 件は甲状腺新生物、1 件は甲状腺切除であった。

第 3a 相試験併合データでは、計 29 件の甲状腺に関連する有害事象がイベント判定委員会に送付され、これらのうち、8 件がイベント判定委員会により確定された。8 件中 6 件は甲状腺新生物と確定された。このうち 1 件は無作為割り付け前の発現であり（対照群）、in-trial 期間に発現したものは 5 件であった。残りの 2 件（治験責任医師から報告された事象：1 件、基本語検索で特定された事象：1 件）は甲状腺切除と確定された（いずれもセマグルチド投与被験者で報告）。

セマグルチドの臨床試験では、甲状腺 C 細胞腫瘍はみられなかった。甲状腺新生物の発現件数、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概して低く、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群との間で違いはみられなかった（表 2.7.4.2-75）。

表 2.7.4.2-75　イベント判定委員会により確定された甲状腺新生物（甲状腺切除を除く） - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
CVOT												
Number of subjects	826				822				1649			
PYO	1708.4				1699.8				3401.1			
Malignant	0	(0.0)	0	0.0	1	(0.1)	1	0.06	2	(0.1)	2	0.06
Medullary carcinoma	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Medullary microcarcinoma	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
C-cell hyperplasia	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Other	0	(0.0)	0	0.0	1	(0.1)	1	0.06	2	(0.1)	2	0.06
Pre-malignant	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Benign	0	(0.0)	0	0.0	1	(0.1)	1	0.06	0	(0.0)	0	0.0
Other	0	(0.0)	0	0.0	1	(0.1)	1	0.06	0	(0.0)	0	0.0

	Sema 0.5 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	All comparators N	(Adj%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYO	1229				1685				1545			
Malignant	0	(0.0)	0	0.0	3	(0.2)	3	0.2	0	(0.0)	0	0.0
Medullary carcinoma	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Medullary microcarcinoma	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
C-cell hyperplasia	0	(0.0)	0	0.0	1	(<0.1)	1	<0.1	0	(0.0)	0	0.0
Other	0	(0.0)	0	0.0	2	(0.1)	2	0.1	0	(0.0)	0	0.0
Pre-malignant	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Benign	0	(0.0)	0	0.0	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1
Other	0	(0.0)	0	0.0	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage. Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: (external) event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; R: events per 100 PYO; PYO: patient-years of observation; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

カルシトニン

第 3a 相試験では、カルシトニン値のわずかな変動がみられたが、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群との間で臨床的に問題となる違いはみられなかった。

2.7.4.2.11.4.2　膵新生物

膵新生物の発現件数、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概して低かった。また、膵新生物を発現した被験者数も、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群との間で違いはみられなかった（表 2.7.4.2-76）。最初に膵新生物を発現するまでの時間のプロットにおいて、投与群間で明らかな違いはみられなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

表 2.7.4.2-76　イベント判定委員会により確定された膵新生物 - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
CVOT												
Number of subjects	826				822				1649			
PYO	1708.4				1699.8				3401.1			
Malignant	0	(0.0)	0	0.0	1	(0.1)	1	0.06	4	(0.2)	4	0.12
Pre-malignant	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Benign	1	(0.1)	1	0.06	1	(0.1)	1	0.06	0	(0.0)	0	0.0

	Sema 0.5 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	All comparators N	(Adj%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYO	1229				1685				1545			
Malignant	2	(0.1)	2	0.2	0	(0.0)	0	0.0	2	(0.1)	2	0.2
Pre-malignant	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Benign	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(<0.1)	1	<0.1

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: event adjudication committee; N: Number of subjects with at least one event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

2.7.4.2.11.4.3　女性の乳癌

男性被験者で 1 件の良性の「女性化乳房」が報告されたが、本事象を除き、イベント判定委員会で確定された乳癌はいずれも女性被験者で報告された。したがって、以下の項では、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、女性被験者のみに基づき算出した。

セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）では、乳癌（イベント判定委員会により確定）を発現した女性被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は低かった。乳癌を発現した被験者数も、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群との間で違いはみられなかった（表 2.7.4.2-77）。最初に乳癌を発現するまでの時間のプロットにおいて、投与群間で明らかな違いはみられなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

表 2.7.4.2-77　イベント判定委員会により確定された女性の乳癌 - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
CVOT												
Number of women	331				304				660			
PYO	685				625				1358			
Malignant	1	(0.3)	1	0.15	4	(1.3)	4	0.64	3	(0.5)	3	0.22
Pre-malignant	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Benign	0	(0.0)			2	(0.7)	2	0.32	0	(0.0)		

	Sema 0.5 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	All comparators N	(Adj%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
Number of women	590				765				715			
PYO	529				722				670			
Malignant	2	(0.3)	2	0.3	2	(0.3)	3	0.4	1	(0.1)	1	0.1
Pre-malignant	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Benign	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

2.7.4.2.11.4.4　結腸直腸新生物

CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、悪性又は前悪性の結腸直腸新生物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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群間で同様であった。

CVOT では、良性の結腸直腸新生物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 群及びプラセボ群と比較してセマグルチド 1.0 mg で高かった（表 2.7.4.2-78）。セマグルチド群（併合群）とプラセボ群（併合群）を比較する事後的な解析を行った結果、群間に違いは認められなかった〔ハザード比：1.09（95%信頼区間：0.68; 1.76）、p=0.7191〕（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。第 3a 相試験併合データでは、良性の結腸直腸新生物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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。セマグルチド群と対照群を比較する事後的な解析でも、対照群と比較してセマグルチド群で良性の結腸直腸新生物の発現リスクが高い傾向が認められた〔ハザード比：2.40（95%信頼区間：0.99; 5.81）、p=0.0527〕（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

第 3a 相試験併合データについて、良性の結腸直腸新生物を発現した被験者の割合が対照群と比較してセマグルチド群で高かった原因は、主に 4091 試験における良性の結腸直腸新生物を発現した被験者の割合の群間での違いであった（2.7.4.2.11.3.1 参照）。第 3a 相試験併合データにおける確定された結腸直腸新生物の約半数は、4091 試験で報告されたものであった。

表 2.7.4.2-78　イベント判定委員会により確定された結腸直腸新生物 - in-trial 期間－FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
CVOT												
Number of subjects	826				822				1649			
PYO	1708.4				1699.8				3401.1			
Malignant	1	(0.1)	1	0.06	3	(0.4)	3	0.18	8	(0.5)	8	0.24
Pre-malignant	1	(0.1)	1	0.06	2	(0.2)	2	0.12	2	(0.1)	2	0.06
Benign	13	(1.6)	13	0.76	22	(2.7)	25	1.47	32	(1.9)	40	1.18
Unclassified	0	(0.0)			1	(0.1)	1	0.06	0	(0.0)		

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All comparators			
	N	(Adj%)	E	Adj.R	N	(Adj%)	E	Adj.R	N	(Adj%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYO	1229				1685				1545			
Malignant	0	(0.0)			1	(<0.1)	1	<0.1	0	(0.0)		
Pre-malignant	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Benign	11	(0.7)	12	0.9	16	(0.8)	19	1.0	6	(0.3)	6	0.4

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

良性新生物の叙述を詳細にレビューした結果、イベント判定委員会により確定された結腸直腸新生物の多くは結腸ポリープであることが確認された。

悪性の結腸直腸新生物の発現件数は非常に少なく、最初に悪性の結腸直腸新生物を発現した時間のプロットでも意味のある結論は得られなかった。CVOT における良性の結腸直腸新生物については、最初に発現するまでの時間のプロットにおいて投与群間の違いはみられなかった。第 3a 相試験併合データでは、投与後約 30 週にセマグルチド群と対照群との間で違いがみられた。

2.7.4.2.11.4.5　皮膚新生物

CVOT では、悪性及び良性の皮膚新生物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 群及びプラセボ群と比較してセマグルチド 1.0mg 群で高かった（表 2.7.4.2-79）。セマグルチド 1.0 mg 群でこれらの事象の発現の頻度が高かったことは、セマグルチド群（併合群）とプラセボ群（併合群）を比較する事後的な解析に反映されていた。事後的な解析では、悪性の皮膚新生物〔ハザード比：1.41（95%信頼区間：0.76; 2.63）、p=0.2744〕及び良性の皮膚新生物〔ハザード比：1.55（95%信頼区間：0.72; 3.30）、p=0.2608〕のいずれも、セマグルチド群で多く発現する傾向がみられた。しかしながら、発現件数が少なかったことを反映して、信頼区間は広く、また、いずれの検定でも統計的な有意差は示されなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.7）。

第 3a 相試験併合データでは、悪性又は良性の皮膚新生物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投与群間で同様であった（表 2.7.4.2-79）。

表 2.7.4.2-79　イベント判定委員会により確定された皮膚新生物 - in-trial 期間 - FAS/SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
CVOT												
Number of subjects	826				822				1649			
PYO	1708.4				1699.8				3401.1			
Malignant	9	(1.1)	10	0.59	15	(1.8)	24	1.41	17	(1.0)	18	0.53
Pre-malignant	2	(0.2)	2	0.12	4	(0.5)	4	0.24	3	(0.2)	3	0.09
Benign	4	(0.5)	4	0.23	13	(1.6)	19	1.12	11	(0.7)	14	0.41

	Sema 0.5 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj%)	E	Adj.R	All comparators N	(Adj%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYO	1229				1685				1545			
Malignant	3	(0.2)	3	0.3	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1
Pre-malignant	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Benign	6	(0.4)	6	0.5	1	(<0.1)	3	0.2	7	(0.4)	8	0.5

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Phase 3a pool: Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).
Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; EAC: (external) event adjudication committee; N: number of subjects with at least one event; PYO: patient-years of observation; R: events per 100 PYO; sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

CVOT では、最初に悪性の皮膚新生物を発現するまでの時間のプロットでは、投与開始後 1 ヵ月にはセマグルチド 1.0 mg 群とプラセボ群との間で違いがみられていたが、その後は平行に推移しており、さらに差が開くことはなかった〔3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.7〕。同様の傾向は、良性の皮膚新生物でもみられた。したがって、皮膚新生物の一時的な発現の頻度の差は、事象の発現までの時間が投与群間で異なることを示すものではなく、セマグルチドと当該事象の発現との関連性はないと考えられた。第 3a 相試験併合データでは、事象の発現件数は少なく、投与群間の違いはみられなかった。

2.7.4.2.11.5　要約及び結論

非臨床試験では、C 細胞腫瘍以外にセマグルチドと関連するような癌の徴候は認められなかった。C 細胞腫瘍については、ヒトで生じる可能性は低いと考えられる（Module 2.6.6.5）。

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、イベント判定委員会により確定された新生物の種類（原発組織又は臓器）及び良悪性（良性、前悪性又は悪性）について、投与群間で数値的な差は認められたものの、明らかに異なる傾向は示唆されなかった。4091 試験では、イベント判定委員会により確定された新生物で、最も高頻度で報告された事象は結腸直腸の良性新生物であった（すべてセマグルチドを投与した被験者で発現）。これらの事象の大部分は、被験者の定期検査に関連して報告されたものであった。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データに基づき、イベント判定委員会により確定された新生物の種類は、対象被験者集団でみられる新生物の発現状況を反映しており、予測されないような種類の新生物は特定されなかった。

結論として、セマグルチドの臨床開発プログラムで得られたデータから、セマグルチドと様々な種類の新生物との関連性は示されなかった。

2.7.4.2.12　甲状腺障害

2.7.4.2.12.1　背景

セマグルチドの開発プログラムでは、げっ歯類の C 細胞の所見に基づき、甲状腺障害を注目すべき安全性領域とした（2.7.4.2.11.1 参照）。しかしながら、他の非臨床試験の所見や、GLP-1 受容体作動薬におけるヒトでの甲状腺に関連する副作用は認められていない。

2.7.4.2.12.2　評価方法

甲状腺新生物については 2.7.4.2.11.4 を参照のこと。

第 3a 相試験において、報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25）を行い、甲状腺障害と関連する有害事象を特定、要約した。

甲状腺障害と関連する有害事象（MedDRA 検索）については、主に on-treatment 期間のデータに基づき検討した。

2.7.4.2.12.3　甲状腺障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.12.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間における甲状腺障害に関連する有害事象（MedDRA 検索）の発現件数は少なかった（各群で 10 件未満）（表 2.7.4.2-80）。これらの事象（基本語）は主に被験者 1 例あたり 1 件の発現であり、投与群間で明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.8、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.8、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.8、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.8 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.8）。3626 試験を除くすべての試験で、甲状腺障害に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.12 Tables 7.12.89 and 7.12.91）。3626 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群の 1 件（重度の「甲状腺腫」）、セマグルチド 1.0 mg 群の 2 件（軽度の「甲状腺腺腫」及び軽度の「乳頭様甲状腺癌」）は、重篤な有害事象であった〔3626 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）EOT 16.2.7 参照〕。いずれの試験でも、投与の中止に至った甲状腺障害に関連する有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.12 Table 7.12.95）。

表 2.7.4.2-80　甲状腺障害に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	2	2.5								
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	3	0.7	8	(2.0)	8	1.9	5	(1.2)	5	1.1
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4				
4092 vs Sita (Mono), JP									1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	4	(1.7)	4	1.5	1	(0.4)	1	0.4				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

また、5 つの試験いずれでも、投与期間を通してカルシトニンに関する臨床的に問題となる変化又は群間での違いは認められなかった。詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.6 を参照のこと。

2.7.4.2.12.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、MedDRA 検索で特定された甲状腺障害に関連する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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様であった。また、セマグルチドの用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）による明らかな違いも認められなかった。甲状腺障害に関連する有害事象の種類について、群間に明らかな違いは認められなかった。

詳細については、3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.8 及び Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.12 を参照のこと。

2.7.4.2.12.4　要約及び結論

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間における甲状腺障害に関連する有害事象（MedDRA 検索）の発現件数は少なく（各群で 10 件未満）、その発現の頻度及び種類に群間で明らかな違いは認められなかった。CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データから、甲状腺障害に関連する有害事象の発現リスクの増加は示唆されなかった。

結論として、セマグルチド投与により甲状腺障害の発現が増加することはないと考えられた。

2.7.4.2.13　低血糖

2.7.4.2.13.1　背景

低血糖は、2 型糖尿病患者の最適な血糖コントロール達成における最も大きな障壁の 1 つである[94,95]。

セマグルチドは、グルコース濃度依存的に空腹時及び食後の血糖値を低下させる。グルコース濃度の上昇に伴う作用であるため、セマグルチドによる低血糖リスクは他の多くの血糖降下薬と比べて低いと考えられている。スルホニルウレア薬（SU）やインスリンといった、セマグルチドのグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用への影響が示唆されている血糖降下薬[96]との併用時には、HbA1c の低下に伴い低血糖リスクが増加する [4]。一般的に、SU 又はインスリン非併用時には、GLP-1 受容体作動薬による低血糖リスクの増加はみられない。このことから、セマグルチドの第 3a 相臨床開発プログラムにおいて、低血糖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の比較では、セマグルチドによる治療により対照薬と比較して優れた血糖コントロールが得られている点を考慮する必要がある。

2.7.4.2.13.2　評価方法

第 3a 相試験（CVOT 含む）では、治験実施計画書に従い、低血糖が疑われる場合及び血糖自己測定に関連する低血糖がみられた場合、被験者は血糖値を測定・記録することとした。血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下又は 3.9 mmol/L（70 mg/dL）超でも低血糖症状がみられた場合には被験者日誌に記録することとした。

本項では、第 3a 相試験併合データではなく、非日本人被験者を対象とした第 3a 相試験（CVOT、3624 試験及び 3625 試験）について、試験ごとにデータを提示する。

低血糖は、ノボ ノルディスク社及び ADA の低血糖の分類に従って分類した。

低血糖は、「治験薬投与下の低血糖」である on-treatment 期間のデータに基づき評価した。

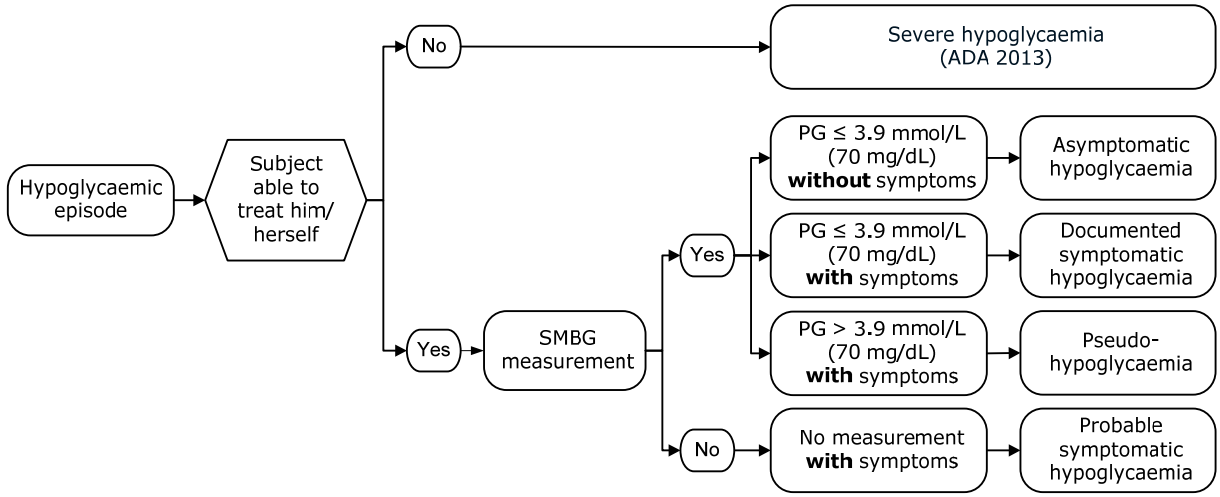
ノボ ノルディスク社の低血糖分類

正常な生理機能において、低血糖症状は血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満のときに発現する[97]。そのため、ノボ ノルディスク社は、ADA の低血糖の分類に加え、血糖値がこの cut-off 値未満の低血糖を血糖値確定低血糖の定義に含めている（下記参照）。

- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖：ADA の低血糖の分類[98]における重大な低血糖（図 2.7.4.2-13）、又は低血糖の症状が認められ、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された血糖値確定低血糖

ADA の低血糖の分類

ADA の低血糖の分類 [98] を図 2.7.4.2-13 に示す。



Note: Glucose measurements are performed with capillary blood calibrated to plasma equivalent glucose values

図 2.7.4.2-13　　ADA による低血糖の分類

定義

午前 00：01 から 05：59 の間に発現した低血糖を「夜間低血糖」と定義した。

2 型糖尿病患者における低血糖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については、前治療の糖尿病治療の影響を考慮した検討も行う必要がある。国内の要件に従い、前治療別の安全性プロファイルについて検討した（2.7.4.1.1.4 参照）。前治療別の低血糖の評価については、2.7.4.5.2 を参照のこと。

2.7.4.2.13.3　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

2.7.4.2.13.3.1　重大な又は血糖値確定症候性低血糖

3623 試験（単独療法）では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（on-treatment 期間）は、セマグルチド群では報告されなかったが、プラセボ群では 2 例 3 件報告された（表 2.7.4.2-81）。

表 2.7.4.2-81　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
Observation time (Year)	80.4				82.0				81.4			
Nocturnal severe or BG confirmed symptomatic	0				0				0			
Severe or BG confirmed symptomatic	0				0				2	(1.6)	3	3.7
ADA classified	6	(4.7)	12	14.9	11	(8.5)	14	17.1	7	(5.4)	20	24.6
Severe	0				0				0			
Documented symptomatic	2	(1.6)	3	3.7	5	(3.8)	5	6.1	2	(1.6)	8	9.8
Asymptomatic	4	(3.1)	4	5.0	5	(3.8)	5	6.1	2	(1.6)	6	7.4
Probable symptomatic	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	3	3.7	2	(1.6)	3	3.7
Pseudo-hypoglycaemia	1	(0.8)	4	5.0	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	3	3.7

Notes: BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). The 'on-treatment' summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.
Abbreviations: N: number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 exposure years, BG: blood glucose.

3626 試験〔メトホルミン±チアゾリジン薬（TZD）との併用〕では、いずれの群でも、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（on-treatment 期間）の報告は少なかった（各群で 2～7 件）（表 2.7.4.2-82）。

表 2.7.4.2-82　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Exposure time (Year)	435.4				430.8				453.2			
Nocturnal severe or BG confirmed symptomatic	0				0				0			
Severe or BG confirmed symptomatic	7	(1.7)	7	1.6	2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.1
ADA classified	34	(8.3)	66	15.2	38	(9.3)	82	19.0	46	(11.3)	59	13.0
Severe	0				0				2	(0.5)	2	0.4
Documented symptomatic	16	(3.9)	27	6.2	22	(5.4)	27	6.3	20	(4.9)	24	5.3
Asymptomatic	19	(4.6)	32	7.3	12	(2.9)	43	10.0	15	(3.7)	18	4.0
Probable symptomatic	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.2	5	(1.2)	5	1.1
Pseudo-hypoglycaemia	4	(1.0)	4	0.9	6	(1.5)	7	1.6	9	(2.2)	10	2.2

BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.
N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events. R: Event rate per 100 observation years, BG: Blood glucose, ADA: American Diabetes Association.

3627 試験（インスリンとの併用）では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（on-treatment 期間）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、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高

い傾向がみられた（表 2.7.4.2-83）。夜間の重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数は少なく、すべての群で同様であった。

表 2.7.4.2-83　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Observation time (Year)	84.2				81.9				84.1			
Nocturnal severe or BG confirmed symptomatic	2	(1.5)	3	3.6	4	(3.1)	6	7.3	4	(3.0)	6	7.1
Severe or BG confirmed symptomatic	11	(8.3)	17	20.2	14	(10.7)	25	30.5	7	(5.3)	13	15.5
ADA classified	48	(36.4)	231	274	63	(48.1)	291	355	39	(29.3)	177	210
Severe	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2
Documented symptomatic	22	(16.7)	56	66.5	39	(29.8)	123	150	21	(15.8)	68	80.9
Asymptomatic	36	(27.3)	163	194	42	(32.1)	135	165	24	(18.0)	99	118
Probable symptomatic	2	(1.5)	6	7.1	6	(4.6)	8	9.8	4	(3.0)	8	9.5
Pseudo-hypoglycaemia	2	(1.5)	2	2.4	7	(5.3)	23	28.1	1	(0.8)	1	1.2
Unclassifiable	1	(0.8)	4	4.8	0				0			

BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL), N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 observation years, BG: Blood glucose, ADA: American Diabetes Association. The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.

4092 試験（単独療法）では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（on-treatment 期間）は、セマグルチド 1.0 mg 群の 1 例 1 件のみ報告された（表 2.7.4.2-84）。

表 2.7.4.2-84　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（4092 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Observation time (Year)	68.7				63.0				69.6			
Nocturnal severe or BG confirmed symptomatic	0				0				0			
Severe or BG confirmed symptomatic	0				1	(1.0)	1	1.6	0			
ADA classified	8	(7.8)	16	23.3	10	(9.8)	11	17.5	0			
Severe	0				0				0			
Documented symptomatic	2	(1.9)	3	4.4	4	(3.9)	4	6.3	0			
Asymptomatic	4	(3.9)	4	5.8	4	(3.9)	4	6.3	0			
Probable symptomatic	2	(1.9)	2	2.9	2	(2.0)	2	3.2	0			
Pseudo-hypoglycaemia	2	(1.9)	7	10.2	1	(1.0)	1	1.6	0			

BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events.
R: Event rate per 100 observation years, BG: Blood glucose.

4091 試験（単独療法又は経口糖尿病薬との併用）では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（on-treatment 期間）の発現件数及び発現した被験者の割合は、いずれの群でも低く、群間で違いはみられなかった。セマグルチド 0.5 mg 群の 1 件を除き、いずれも SU との併用療法の被験者で報告された（表 2.7.4.2-85）。

表 2.7.4.2-85　　低血糖 - on-treatment 期間 - SAS（4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Exposure time (Year)	270.9				256.8				135.9			
Nocturnal severe or BG confirmed symptomatic	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.4)	2	0.8	0			
Severe or BG confirmed symptomatic	3	(1.3)	4	1.5	6	(2.5)	8	3.1	2	(1.7)	2	1.5
ADA classified	40	(16.7)	129	47.6	51	(21.2)	126	49.1	14	(11.7)	34	25.0
Severe	0				0				0			
Documented symptomatic	11	(4.6)	33	12.2	16	(6.6)	31	12.1	4	(3.3)	13	9.6
Asymptomatic	21	(8.8)	43	15.9	20	(8.3)	48	18.7	8	(6.7)	9	6.6
Probable symptomatic	11	(4.6)	25	9.2	20	(8.3)	30	11.7	4	(3.3)	5	3.7
Pseudo-hypoglycaemia	11	(4.6)	28	10.3	13	(5.4)	17	6.6	4	(3.3)	7	5.1

Notes: BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.
Abbreviations: N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events. R: Event rate per 100 observation years, BG: Blood glucose, ADA: American Diabetes Association, OAD: Oral anti-diabetic drug.

2.7.4.2.13.3.2　ADA の分類による低血糖

重大な低血糖

3623 試験（単独療法）、4092 試験（単独療法）及び 4091 試験（単独療法又は経口糖尿病薬との併用）では、on-treatment 期間に重大な低血糖は報告されなかった。

3626 試験（メトホルミン±TZD の併用）では、重大な低血糖（on-treatment 期間）は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）では報告されなかったが、シタグリプチン群で 2 件報告された。

3627 試験（インスリンとの併用）では、重大な低血糖（on-treatment 期間）は、セマグルチド 1.0 mg 群で 2 件及びプラセボ群で 1 件報告された。

ADA の分類による他の低血糖

On-treatment 期間に発現した ADA の分類に基づく低血糖の要約は、表 2.7.4.2-81～表 2.7.4.2-85 を参照のこと。詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.5.4 を参照のこと。

重篤な有害事象として報告された低血糖

5 つの第 3a 相試験では、重篤な有害事象として報告された低血糖（基本語で「hypoglycaem」が含まれる事象とした）は少なかった〔3626 試験：「低血糖性意識消失」1 件（シタグリプチン群）、3627 試験：「低血糖性意識消失」及び「低血糖症」の各 1 件（いずれもセマグルチド 1.0 mg 群）〕。

2.7.4.2.13.4　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

本項では、CVOT、3624 試験及び 3625 試験の結果をそれぞれ提示する。

CVOT（3744 試験）

CVOT では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖は、主にセマグルチドと SU 又はインスリンの併用で認められた（表 2.7.4.2-86）。

表 2.7.4.2-86　重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Add on to SUs and 'standard of care'												
N and PYE (year)	230	420.1			219	399.1			434	808.2		
Subjects with episodes	32	(13.9)	58	13.8	34	(15.5)	93	23.3	49	(11.3)	145	17.9
Add on to insulin and 'standard of care'												
N and PYE (year)	358	653.3			345	599.6			678	1248.1		
Subjects with episodes	104	(29.1)	396	60.6	102	(29.6)	365	60.9	210	(31.0)	826	66.2
Add on to SU + insulin and 'standard of care'												
N and PYE (year)	117	210.7			131	238.2			276	514.0		
Subjects with episodes	38	(32.5)	141	66.9	36	(27.5)	125	52.5	63	(22.8)	233	45.3
Add on to other OADs (not SU or insulin) and 'standard of care'												
N and PYE (year)	118	204.2			124	207.0			256	464.5		
Subjects with episodes	9	(7.6)	18	8.8	2	(1.6)	3	1.4	11	(4.3)	32	6.9

Notes: The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose date, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Besides SU and/or insulin, subjects can also receive other types of antidiabetic background medication.

Abbreviations: ADA: American Diabetes Association; BG: Blood glucose; Blood glucose confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; SU: Sulphonylurea; %: percentage of subjects with at least one event.

併用薬剤にかかわらず、ADA の分類による重大な低血糖を発現した被験者の割合は低く、特に、SU 又はインスリンと併用しない場合はほとんどみられなかった（表 2.7.4.2-87）。

表 2.7.4.2-87　ADA の分類による重大な低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Add on to SUs and 'standard of care'												
N and PYE (year)	230	420.1			219	399.1			434	808.2		
Subjects with episodes	3	(1.3)	3	0.7	3	(1.4)	3	0.8	2	(0.5)	4	0.5
Add on to insulin and 'standard of care'												
N and PYE (year)	358	653.3			345	599.6			678	1248.1		
Subjects with episodes	8	(2.2)	8	1.2	3	(0.9)	7	1.2	14	(2.1)	23	1.8
Add on to SU + insulin and 'standard of care'												
N and PYE (year)	117	210.7			131	238.2			276	514.0		
Subjects with episodes	2	(1.7)	3	1.4	3	(2.3)	3	1.3	9	(3.3)	12	2.3
Add on to other OADs (not SU or insulin) and 'standard of care'												
N and PYE (year)	118	204.2			124	207.0			256	464.5		
Subjects with episodes	1	(0.8)	1	0.5	0	(0.0)			1	(0.4)	1	0.2

Notes: The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first dose and until the subject's end-of-treatment, defined as the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose date, date of last dose plus 42 days or end of the subject's in-trial period, whichever comes first. Besides SU and/or insulin, subjects can also receive other types of antidiabetic background medication.

Abbreviations: ADA: American Diabetes Association; BG: Blood glucose; Blood glucose confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); E: number of events; N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; SU: Sulphonylurea.

重篤な有害事象として報告された低血糖は少なく、投与群間で違いは認められなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.5 参照）。1 件の「低血糖性意識消失」（プラセボ 1.0 mg 群、ベースライン時の前治療：混合型インスリン）は、本事象の発現により治験薬の投与を中止した。詳細は 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.5.4 を参照のこと。

3624 試験及び 3625 試験

3624 試験及び 3625 試験では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖は、主にセマグルチドと SU との併用で認められた（表 2.7.4.2-88 及び表 2.7.4.2-89）。3624 試験では、ADA 分類による重大な低血糖は、セマグルチド 1.0 mg と SU+メトホルミンを併用した被験者 1 例に 1 件報告された。本試験では重篤な有害事象として報告された低血糖は認められなかった。3625 試験では、ADA の分類による重大な低血糖を発現した被験者の割合は低く、特に、SU と併用しない場合はほとんどみられなかった。3625 試験において、重篤な有害事象として報告された低血糖は少なかった〔1 件の「低血糖性意識消失」（対照群）、2 件の「低血糖症」（セマグルチド 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群）〕。

詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.5.4 を参照のこと。

表 2.7.4.2-88　重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（3624 試験）

	Sema 1.0 mg				Exenatide ER			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	404				405			
Observation time (Year)	413.9				408.0			
Severe or BG confirmed symptomatic	29	(7.2)	41	9.9	28	(6.9)	46	11.3
ADA classified								
Severe	1	(0.2)	1	0.2	0			
Number of subjects on SU	182				209			
Observation time(Years)	189.3				215.5			
Severe or BG confirmed symptomatic	23	(12.6)	35	18.5	27	(12.9)	45	20.9
ADA classification								
Severe	1	(0.5)	1	0.5	0			
Number of subjects not on SU	222				196			
Observation time(Years)	224.6				192.5			
Severe or BG confirmed symptomatic	6	(3.3)	6	3.2	1	(0.5)	1	0.5
ADA classification								
Severe	0				0			

Exenatide ER: Exenatide Extended release. N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, BG: Blood glucose, SU: Sulfonylureas,ADA: American Diabetes Association, BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.

表 2.7.4.2-89　重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ベースライン時の前治療別） - on-treatment 期間 - SAS（3625 試験）

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	IGlar N	(%)	E	R
Number of subjects	362				360				360			
Observation time (Year)	225.1				219.1				234.6			
Severe or BG confirmed symptomatic	16	(4.4)	32	14.2	20	(5.6)	39	17.8	38	(10.6)	69	29.4
ADA classified Severe	2	(0.6)	4	1.8	5	(1.4)	11	5.0	5	(1.4)	5	2.1
Number of subjects on SU	186				185				188			
Observation time(Years)	117.5				114.0				122.3			
Severe or BG confirmed symptomatic	15	(8.1)	31	26.4	16	(8.6)	34	29.8	34	(18.1)	62	50.7
ADA classification Severe	2	(1.1)	4	3.4	4	(2.2)	10	8.8	4	(2.1)	4	3.3
Number of subjects not on SU	176				175				172			
Observation time(Years)	107.6				105.1				112.2			
Severe or BG confirmed symptomatic	1	(0.6)	1	0.9	4	(2.3)	5	4.8	4	(2.3)	7	6.2
ADA classification Severe	0				1	(0.6)	1	1.0	1	(0.6)	1	0.9

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: percentage of subjects experiencing at least one event, E: number of events, R: event rate per 100 observation years, BG: Blood glucose, SU: Sulphonylurea, ADA: American Diabetes Association, BG confirmed: BG < 3.1 mmol/L (56 mg/dL). The on-treatment summary of hypoglycaemic episodes comprises treatment-emergent events with onset on or after the day of first randomised dose to date of last dose plus 42 days.

2.7.4.2.13.5　第 1 相及び第 2 相試験

3634 試験及び 3633 試験では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖は報告されなかった。

第 1 相試験全体では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖は合計 4 例 5 件報告された。1821 試験では重大な低血糖は報告されなかった。

第 1 相及び第 2 相試験の結果の詳細については、Module 5 の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.13.6　要約及び結論

3623 試験（単独療法）、4092 試験（単独療法）及び 4091 試験〔単独療法、又は SU、グリニド、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）又は TZD との併用〕では重大な低血糖は報告されなかった。3626 試験（メトホルミン±TZD との併用）では、重大な低血糖は、シタグリプチン群で 2 件が報告されたが、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）では報告されなかった。3627 試験（インスリンとの併用）では、重大な低血糖はセマグルチド 1.0 mg 群で 2 件及びプラセボ群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定症候性低血糖については、3623 試験、3626 試験、4092 試験及び 4091 試験ではいずれの群でも発現件数は少なく（各群で 0～8 件）、3627 試験では、この低血糖を発現した被験者の

割合はプラセボ群と比較してセマグルチド群で高い傾向がみられた。セマグルチドと SU 又はインスリンとの併用では、セマグルチドの他の治療法と比較して、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現が多い傾向がみられた。

この傾向は、CVOT（3744 試験）及び他の第 3a 相試験でも同様にみられた。

セマグルチドによる治療は、対照薬と比較して有意に HbA1c を低下させ、優れた血糖コントロールが得られるが、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現リスクは、SU／インスリンとの併用療法においてもわずかに増加する程度であり、単独療法又は SU／インスリン以外の糖尿病薬との併用療法ではリスクは増加しないことが示された。

2.7.4.2.14　免疫原性及び注射部位反応

2.7.4.2.14.1　背景

セマグルチドはタンパク製剤であり、免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応、免疫複合体病及び注射部位反応）の潜在的リスクがある。このような有害事象には局所性反応及び全身性反応が考えられる。このため、免疫原性に関連する有害事象はセマグルチドの注目すべき安全性領域とし、アレルギー反応、免疫複合体病及び注射部位反応に関連する有害事象及び抗セマグルチド抗体の産生に基づき評価した。

2.7.4.2.14.2　評価方法

第 3a 相試験において、報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25）を行い、抗体、アレルギー反応、免疫複合体病及び注射部位反応に関連する事象を特定し、要約した。免疫原性に関連する有害事象の評価には、主に on-treatment 期間のデータを用いた。

抗体の測定のための採血は、ベースライン時及び最終投与後 35 日以降（血中のセマグルチドが抗体の測定に影響するリスクを最小限にするため）に実施した。第 3a 相試験では、試験期間を通して定期的に抗体を測定した。

2.7.4.2.14.3　抗セマグルチド抗体

2.7.4.2.14.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

臨床検査

3623 試験では、計 11 例が抗セマグルチド抗体陽性となり、このうち 8 例が内因性 GLP-1 に対する交叉抗体を有していた。抗セマグルチド抗体陽性の 11 例中 10 例では、試験期間を通じて抗体価が 5%B/T 未満であった。セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。これらの被験者で抗セマグルチド抗体に起因する HbA1c の上昇は認められなかった。

3626 試験では、セマグルチド群の 6 例が抗セマグルチド抗体陽性となり、このうち 3 例が内因性 GLP-1 に対する交叉反応を有していた。抗セマグルチド抗体陽性の被験者は、1 例を除き、いずれも試験期間を通して抗体価は低値であった。抗体価の最高値は、セマグルチド 1.0 mg 群の 1 例（投与後 61 週）で認められた 12.95%B/T であった。セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。これらの被験者で抗セマグルチド抗体に起因する HbA1c の上昇は認められなかった。

3627 試験では抗セマグルチド抗体陽性となった被験者はいなかった。

4092 試験では、セマグルチド 1.0 mg 群で 1 例が抗セマグルチド抗体陽性（3.47%B/T）となったが、内因性 GLP-1 に対する交叉反応は示されなかった。当該被験者は、事後調査来院時に抗セマグルチド抗体陰性となった。

4091 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群で 2 例、セマグルチド 1.0 mg 群で 1 例が抗セマグルチド抗体陽性となり、後者 1 例が内因性 GLP-1 に対する交叉反応を有していた。事後調査来院時に抗セマグルチド抗体陽性が認められた被験者 1 例は、セマグルチドに対する中和作用はみられなかった。抗セマグルチド抗体陽性であった 3 例の試験期間中の HbA1c の低下量から、抗セマグルチド抗体はセマグルチドの効果に影響を及ぼさないと考えられた。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、抗セマグルチド抗体陽性だった被験者において、免疫複合体病又は注射部位反応に関連する有害事象（MedDRA 検索による）は報告されなかった。

詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.8 を参照のこと。

MedDRA 検索

5 つの試験のいずれでも、MedDRA 検索により抗セマグルチド抗体に関連する有害事象は特定されなかった。

2.7.4.2.14.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び第 3a 相試験併合データ（プラセボ対照試験を含む）では、ベースライン後のいずれかの時点の抗セマグルチド抗体陽性であった被験者の割合は低かった（1～2%）。また、試験終了時に、セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有する抗体は認められなかった。また、抗セマグルチド抗体のセマグルチドの曝露への影響は示されなかった。

有害事象、重篤な有害事象を発現した被験者の割合、及び高頻度で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）の種類は、抗セマグルチド抗体陽性「あり」と「なし」の被験者で同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Summary of immunogenicity 参照）。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、MedDRA 検索により抗セマグルチド抗体に関連する有害事象は特定されなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.14 参照）。

詳細については、Module 5.3.5.3, Integrated Summary of immunogenicity を参照のこと。

2.7.4.2.14.4　アレルギー反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.14.4.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3623 試験、3627 試験及び 4092 試験では、on-treatment 期間のアレルギー反応に関連する有害事象の発現件数は少なかった（各群で 10 件未満）。3626 試験では、アレルギー反応に関連する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に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。4091 試験では、アレルギー反応に関連する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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）でわずかに高かった（表 2.7.4.2-90）。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、アレルギー反応に関連する有害事象（基本語別）は、主に各群で 1 例 1 件の報告であり、その大部分は器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象であった。また、これらの事象の発現に、投与群間で異なる傾向は認められなかった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.2、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.2、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.2、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.2 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.2 参照）。アレルギー反応に関連する有害事象は、3626 試験の 4 件（セマグルチド 0.5 mg 群の「皮膚炎」、「舌腫脹」及び「咽頭浮腫」、セマグルチド 1.0 mg 群の「血管浮腫」）及び 3627 試験の 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群の「薬物過敏症」）を除き、すべて非重篤であった。いずれの試験でも、アレルギー反応に関連する有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり（表 2.7.4.2-90）、試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であった。3623 試験のセマグルチド 0.5 mg 群の 1 件（「蕁麻疹」）、3626 試験のセマグルチド 1.0 mg 群の 1 件（「顔面腫脹」）及び対照群の 3 例 4 件（「皮膚炎」、「蕁麻疹」、「眼瞼浮腫」及び「過敏症」）、ならびに 3627 試験のセマグルチド 0.5 mg 群の 1 件（「発疹」）及びセマグルチド 1.0 mg 群の 1 件（「蕁麻疹」）は、治験薬の投与を中止した。いずれの試験でも、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で報告された事象の大部分は、治験薬との因果関係が「なし」と判定された。

詳細については各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.8.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-90　アレルギー反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	3	(2.3)	3	3.7	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	16	(3.9)	24	5.5	12	(2.9)	12	2.8	20	(4.9)	22	4.9
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	4	4.8	7	(5.3)	8	9.8	1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	3	4.4	3	(2.9)	3	4.8	6	(5.8)	7	10.1
4091 vs OAD (OAD), JP	17	(7.1)	22	8.1	16	(6.6)	19	7.4	5	(4.2)	5	3.7
<Serious>												
Yes												
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2				
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
No												
3623 vs Placebo (Mono)	3	(2.3)	3	3.7	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	15	(3.7)	21	4.8	11	(2.7)	11	2.6	20	(4.9)	22	4.9
3624 vs Exe ER (OADs)					21	(5.2)	23	5.6	18	(4.4)	33	8.1
3625 vs IGlar (OADs)	17	(4.7)	18	8.0	9	(2.5)	9	4.1	6	(1.7)	7	3.0
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	4	4.8	6	(4.6)	7	8.5	1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	3	4.4	3	(2.9)	3	4.8	6	(5.8)	7	10.1
4091 vs OAD (OAD), JP	17	(7.1)	22	8.1	16	(6.6)	19	7.4	5	(4.2)	5	3.7
<Severity>												
Severe												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
Moderate												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)	4	(1.0)	5	1.1	4	(1.0)	4	0.9	5	(1.2)	6	1.3
3627 vs Placebo (Insulin)					2	(1.5)	2	2.4				
4092 vs Sita (Mono), JP					1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP					1	(0.4)	1	0.4				
Mild												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	14	(3.4)	19	4.4	8	(2.0)	8	1.9	15	(3.7)	16	3.5
3627 vs Placebo (Insulin)	3	(2.3)	4	4.8	4	(3.1)	5	6.1	1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	3	4.4	2	(2.0)	2	3.2	5	(4.9)	6	8.6
4091 vs OAD (OAD), JP	17	(7.1)	22	8.1	15	(6.2)	18	7.0	5	(4.2)	5	3.7
<Leading to premature discontinuation>												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)					1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.9
3627 vs Placebo (Insulin)	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2				
No												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	2	2.5	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	16	(3.9)	24	5.5	11	(2.7)	11	2.6	18	(4.4)	18	4.0
3627 vs Placebo (Insulin)	2	(1.5)	3	3.6	6	(4.6)	7	8.5	1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	3	(2.9)	3	4.4	3	(2.9)	3	4.8	6	(5.8)	7	10.1
4091 vs OAD (OAD), JP	17	(7.1)	22	8.1	16	(6.6)	19	7.4	5	(4.2)	5	3.7

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.2.14.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び第 3a 相試験併合データ（プラセボ対照試験を含む）では、アレルギー反応の有害事象を発現した被験者の割合は低く（4～6%）、重篤な有害事象又は重度の有害事象として報告された事象は少なかった。また、投与の中止に至った有害事象も少なかった。CVOT では、1 件の「アナフィラキシー反応」（プラセボ群）及び 2 件の「アナフィラキシーショック」（セマグルチド 0.5 mg 群及びプラセボ群で各 1 件）が報告された。セマグルチド群の 1 件は、1 年以上セマグルチドを投与した後に、他の薬剤による副作用として報告されたものであった。

詳細は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.14 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.10 を参照のこと。

2.7.4.2.14.5　免疫複合体病に関連する有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.14.5.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間における免疫複合体病に関連する有害事象（MedDRA 検索で特定）の発現件数は少なく（各群で 5 件以下）、投与群間で明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-91）。事象の種類や分布について特定の傾向はみられなかった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.5、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.5、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.5、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.5 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.5 参照）。

いずれの試験でも、免疫複合体病に関連する有害事象は、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、3623 試験の 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群の「心膜炎」）を除き、非重篤であった。この「心膜炎」は、治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された〔詳細は治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.4.2 参照〕。4091 試験の 1 例（セマグルチド 1.0 mg 群）は、免疫複合体病に関連する有害事象（「血小板数減少」）の発現により治験薬の投与を中止した。免疫複合体病に関連する有害事象の大部分は、試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であった。免疫複合体病に関連する有害事象のうち、3623 試験の 2 件（セマグルチド 1.0 mg 群の上述の「心膜炎」及びプラセボ群の「尿中蛋白陽性」）、3626 試験の 1 件（シタグリプチン群の「血小板減少症」）、4092 試験の 2 件（セマグルチド 0.5 mg 群の「白血球数減少」及びシタグリプチン群の「尿中蛋白陽性」）、4091 試験の 3 件（セマグルチド 0.5 mg 群の「白血球数減少」2 件及びセマグルチド 1.0 mg 群の「血小板数減少」）は、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

詳細は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.8.3 を参照のこと。

表 2.7.4.2-91　免疫複合体病に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	2	2.5	1	(0.8)	1	1.2	5	(3.9)	5	6.1
3626 vs Sita (OADs)	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	5	1.1
3627 vs Placebo (Insulin)	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5					1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	1	(0.8)	1	0.7

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is defined as the time span between the date of the first trial product dose and the date of the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose

2.7.4.2.14.5.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

免疫複合体病に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低く（1～4%）、重篤な有害事象又は重度の有害事象として報告された事象は少なかった。また、これらの事象の発現に、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間に明らかな違いは認められなかった。

詳細は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.14 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.10 を参照のこと。

2.7.4.2.14.6　注射部位反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.14.6.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間の注射部位反応に関連する有害事象（MedDRA 検索で特定）の発現件数は少なかった（各群で 5 件未満）（表 2.7.4.2-92）。なお、4091 試験及び 4092 試験では、対照群の被験者は経口薬による治療であった。注射部位反応に関連する有害事象は、（基本語別）は、主に各群で 1 例 1 件の報告であった（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.6、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.6、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.6、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.6 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.6 参照）。

いずれの試験でも、注射部位反応に関連する有害事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-92）。また、これらの事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。試験終了時の転帰はすべて「回復」であった。注射部位反応に関連する有害事象のうち、3623 試験の 5 件（セマグルチド 0.5 mg 群の「注射部位不快感」2 件、「注射部位疼痛」及び「注射部位紅斑」、ならびにプラセボ群の「注射部位内出血」）、3626 試験の 2 件（セマグルチド 0.5 mg 群の

「注射部位疼痛」及びセマグルチド 1.0 mg 群の「注射部位そう痒感」）、3627 試験の 1 件（プラセボ群の「注射部位疼痛」）及び 4091 試験の 5 件（セマグルチド 0.5 mg 群の「注射部位熱感」2 件及び「注射部位疼痛」2 件、ならびにセマグルチド 1.0 mg 群の「注射部位硬結」）は治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

詳細は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.8.4 を参照のこと。

表 2.7.4.2-92　注射部位反応に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	4	5.0					1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
3627 vs Placebo (Insulin)									1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5								
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	4	1.5	1	(0.4)	1	0.4				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure is defined as the time span between the date of the first trial product dose and the date of the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose

2.7.4.2.14.6.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び他の第 3a 相試験（プラセボ対照試験を含む）では、3624 試験を除き、注射部位反応に関連する有害事象を発現した被験者の割合は低かった（約 1%）。3624 試験では、対照群（持続性エキセナチド群）で注射部位反応に関連する有害事象を発現した被験者の割合が高かった〔3624 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1） Section 12.6.8.4 参照〕。注射部位反応に関連する有害事象を 2 件以上発現した被験者はごく少数であった。これらの事象のうち、重篤、重度又は投与量の変更に至った事象はなかった。抗セマグルチド抗体に関連する有害事象も報告されなかった。

詳細については Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.14 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.10 を参照のこと。

2.7.4.2.14.7　要約及び結論

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）では、抗セマグルチド抗体陽性となった被験者は少なかった。セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対する中和作用を有す

る抗体は認められなかった。また、アレルギー反応、免疫複合体病又は注射部位反応に関連する有害事象を発現した被験者は少なかった。

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データから、抗セマグルチド抗体産生の可能性が低いことが示された。免疫原性に関連する有害事象を発現した被験者の割合、報告された事象の種類、及び事象の重篤性及び重症度については、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群との間（CVOT）、セマグルチドの 2 群と対照群との間（他の第 3a 相試験、ただし持続性エキセナチドを除く）で同様であった。

概して、ヒトのアミノ酸配列からなる他の GLP-1 アナログと同様、セマグルチドの免疫原性は低かった。

2.7.4.2.15　投薬過誤

2.7.4.2.15.1　背景

投薬過誤は被験者に対して臨床的影響を及ぼす可能性があり、規制上重要となる領域であるため、セマグルチドの臨床開発プログラムにおいても特に注目すべき安全性領域とした。

投薬過誤には、誤った薬剤の投与、誤った医療機器の使用、誤った経路による投与（例えば、皮下投与のところを筋肉内投与）、傷害を意図した（自殺企図等）高用量の投与及び偶発的な過量投与（重大な健康上の問題をきたす可能性がある用量の投与）が含まれる。

2.7.4.2.15.2　評価方法

第 3a 相試験では、報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索を行い、投薬過誤の可能性がある事象を特定し、要約した。過量投与及び薬剤乱用に関する MedDRA 検索では、検索用語に重複しているものがあるが、本項ならびに 2.7.4.5.7 及び 2.7.4.5.8 に示す。

投薬過誤に関連する有害事象の評価には、主に on-treatment 期間のデータを用いた。

2.7.4.2.15.3　治験薬の投薬過誤－MedDRA 検索

2.7.4.2.15.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3623 試験、4092 試験及び 4091 試験の on-treatment 期間に投薬過誤に関連する有害事象は報告されなかった。3626 試験及び 3627 試験では、これらの事象の発現件数は少なかった（各群 5 件以下）（表 2.7.4.2-93）。これらの事象（基本語別）は主に各群 1 例 1 件の発現であった。投薬過誤に関連する有害事象として特定された事象（基本語）には、「偶発的過量投与」、「過量投与」、「不適切な投与計画での薬剤の投与」、「誤用量投与」及び「投薬過誤」が含まれた（付録 2.7.4.7.1 表 2.7.4.7.1.7、付録 2.7.4.7.2 表 2.7.4.7.2.7、付録 2.7.4.7.3 表 2.7.4.7.3.7、付録 2.7.4.7.4 表 2.7.4.7.4.7 及び付録 2.7.4.7.5 表 2.7.4.7.5.7）

3626 試験及び 3627 試験で報告された投薬過誤に関連する有害事象は、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。また、これらの事象の発現により投与を中止した被験者はいなかった。

詳細は、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.6.9 を参照のこと。

表 2.7.4.2-93　投薬過誤に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3626 vs Sita (OADs)	5	(1.2)	5	1.1	5	(1.2)	5	1.2	2	(0.5)	2	0.4
3627 vs Placebo (Insulin)	2	(1.5)	2	2.4								

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE,
PYE: Patient years of exposure is defined as the time span between the date of the first trial product dose and the date of the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose
Note; for two of the trials (trial 4091 and trial 4092), subjects in the comparator group were only treated with oral medication.

2.7.4.2.15.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

概して、セマグルチドの第 3a 相試験において投薬過誤に関連する有害事象の発現件数は少なかった（表 2.7.4.2-94）。CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、投薬過誤に関連する有害事象を報告した被験者の割合、報告された事象の種類ならびに重篤性及び重症度は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及びプラセボ群／対照群で同様であった。投薬過誤に関連する有害事象の大部分は重症度が軽度であり、これらの事象を 2 件以上発現した被験者は少なかった。

表 2.7.4.2-94　投薬過誤に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
CVOT												
N and PYE (year)	823	1488			819	1444			1644	3035		
All Events	7	(0.9)	8	0.5	18	(2.2)	19	1.3	28	(1.7)	35	1.2
	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(Adj.%)	E	Adj.R	N	(Adj.%)	E	Adj.R	N	(Adj.%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
N and PYE (year)	1373	1165			1777	1548			1657	1467		
All Events	7	(0.5)	7	0.6	6	(0.3)	6	0.4	4	(0.2)	4	0.3

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).

Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; Sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

投薬過誤の主な原因は被験者による過失（投与スケジュールに関する誤解など）であり、また投薬過誤に関連する有害事象は用量漸増期間に最も多く報告された。

投薬過誤に関連する有害事象を報告した被験者では、これらの事象と時期的に関連があるその他の有害事象は報告されなかった。セマグルチドの投与を受けた被験者の数例で、投薬過誤に関連する有害事象を発現した 7 日以内に胃腸障害の有害事象が報告された。

Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.15 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.6.11 を参照のこと。

2.7.4.2.15.4　要約及び結論

概して、セマグルチドの投与で報告された投薬過誤に関連する有害事象は少なかった。また、ほとんどの事象は軽度で、臨床的に問題となるような転帰に至るものはなかった。セマグルチドの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験を含む）で得られたデータから、対照薬との比較において、セマグルチドの投与による投薬過誤のリスクの増加は示唆されなかった。

2.7.4.2.16　治験薬による病原体感染の疑い

2.7.4.2.16.1　背景

セマグルチドの製剤の製造に、ヒト又は動物由来の原材料又は添加剤は使用していない。そのため、ウイルス、伝達性海綿状脳症又はマイコプラズマの感染リスクは非常に低い。

製造工程を通じて、微生物因子の混入の確認は継続的に行った。

2.7.4.2.16.2　評価方法

第 3a 相試験において、報告されたすべての有害事象に対して事前に規定した MedDRA 検索を行い、治験薬による病原体感染が疑われる有害事象を特定し、要約した（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 参照）。

2.7.4.2.16.3　病原体感染が疑われる有害事象 - MedDRA 検索

CVOT を含めた第 3a 相試験のいずれの試験でも、MedDRA 検索により特定された治験薬による病原体感染が疑われる有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.15, Tables 7.15.137 to 7.15.140）。

2.7.4.2.17　稀な有害事象

2.7.4.2.17.1　背景

稀な有害事象とは、稀に発現し、かつ薬剤との関連が疑われる事象である。稀な有害事象は Shakir *et al*[99]に基づき特定した。

2.7.4.2.17.2　評価方法

稀な有害事象は、上述の文献に記載されている用語を、治験薬との関連が疑われる稀な有害事象として MedDRA の用語に変換して検索を行った（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 参照）。他の安全性領域での検索に用いられた基本語は稀な有害事象の検索から除外した。個々の治験総括報告書においても稀な有害事象に対する同様の検索が行われたが、肝障害に関連する用語が含まれていたため、本臨床概要と治験総括報告書で稀な有害事象の総件数は異なる。

稀な事象は、主に on-treatment 期間のデータに基づき検討した。

2.7.4.2.17.3　稀な有害事象 - MedDRA 検索

2.7.4.2.17.3.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

4092 試験では稀な有害事象は報告されなかった。残りの 4 試験では、on-treatment 期間における稀な有害事象の発現件数は各群 2 件以下であった（表 2.7.4.2-95 及び付録 2.7.4.7.8、表 2.7.4.7.8.1～表 2.7.4.7.8.5）。3626 試験の 1 件（対照群の「水腎症」）及び 3627 試験の 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群の「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」）は重篤な有害事象として報告された（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.11, Table 7.11.343）。3627 試験の 1 件の重篤な有害事象を除き、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.11, Table 7.11.347）。これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.11, Table 7.11.355）。

表 2.7.4.2-95　稀な有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	2	2.5					1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)					1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
3627 vs Placebo (Insulin)					2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2
4091 vs OAD (OAD), JP					1	(0.4)	1	0.4	1	(0.8)	1	0.7

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE,
PYE: Patient years of exposure is defined as the time span between the date of the first trial product dose and the date of the end-of-treatment follow-up visit scheduled 5 weeks after date of last dose

2.7.4.2.17.3.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT 及び第 3a 相試験併合データ（プラセボ対照試験を含む）では、稀な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群で同様であった（表 2.7.4.2-96）。稀な有害事象の発現にセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で偏りはみられず、様々な事象（基本語）が報告されており、特定の事象が多く報告されることもなかった。稀な事象の大部分は、試験期間中に診断されたものであったが、セマグルチド投与前からの先天的な疾患に関連している可能性が考えられ、他の要因が示唆されるものであった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.11）。

表 2.7.4.2-96　稀な有害事象 - MedDRA 検索 - on-treatment 期間 - SAS（CVOT 及び第 3a 相試験併合データ）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
CVOT												
Number of subjects	823				819				1644			
PYE	1488				1444				3035			
Events	7	(0.9)	7	0.5	7	(0.9)	8	0.6	18	(1.1)	21	0.7

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg N	(Adj.%)	E	Adj.R	Sema 1.0 mg N	(Adj.%)	E	Adj.R	Comparator N	(Adj.%)	E	Adj.R
Phase 3a pool												
Number of subjects	1373				1777				1657			
PYE	1165				1548				1467			
Events	2	(0.2)	2	0.2	8	(0.5)	8	0.5	7	(0.4)	7	0.5

Notes: For the phase 3a pool, % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).

Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; Sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

2.7.4.2.17.4　要約及び結論

5 つの第 3a 相試験、CVOT 及び第 3a 相試験併合データの結果に基づき、稀な有害事象については、その重症度、事象発現後の治験薬に対する処置及び事象の性質を考慮すると、これらの事象とセマグルチドとの関連性はないと考えられた。

2.7.4.2.18　用量と安全性プロファイルとの関係

セマグルチドの全体的な有害事象プロファイルについて記載した各項及び個々の注目すべき安全性領域において、用量と安全性プロファイルとの関係を評価した。概して、セマグルチドの 2 用量間で有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

以下の項目では、有害事象を発現した被験者の割合において、用量に依存した傾向が示唆された。

- 投与の中止に至った有害事象（2.7.4.2.2.2.5 及び 2.7.4.2.2.3.5 参照）
- 投与の中止に至った胃腸障害の有害事象（2.7.4.2.4 参照）

5 つの第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）のデータに基づくと、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で投与の中止に至った有害事象は、投与期間の前半に多く発現する傾向がみられた。これは、投与の中止に至った有害事象の多くが、胃腸障害の有害事象であったことを反映していた。セマグルチド 1.0 mg 群で報告された投与の中止に至った胃腸障害の有害事象の大部分は、用量漸増期間（投与後 8 週間以内）に発現していた点に注意が必要である。セマ

グルチド 1.0 mg 群でこれらの事象により投与を中止した被験者には、セマグルチドの用量が 1.0 mg に到達する前に投与を中止した被験者が含まれる。

結論として、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の忍容性は概して良好であり、セマグルチドの 2 用量間（0.5 mg 及び 1.0 mg）で有害事象プロファイルに明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.2.19　投与期間が 1 年を超える安全性データ

CVOT では、2,687 例（セマグルチド投与被験者：1,321 例、プラセボ投与被験者：1,366 例）が 18 カ月以上の治験薬の投与を受けており、1 年を超える長期曝露のデータが得られている。

本試験のセマグルチドの長期安全性プロファイルの詳細は、CVOT（3744 試験）の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Sections 11 及び 13 を参照のこと。

2.7.4.2.20　個別有害事象の文章による説明

完了した試験における有害事象の叙述は、各試験の治験総括報告書（Module 5）Section 14.3.3 を参照のこと。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 評価方法

すべての第 3a 相試験において、標準的な臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学的検査）及び抗セマグルチド抗体を測定した。セマグルチドの開発プログラムでは、尿検査を行い、尿中アルブミン／クレアチニン比を測定した。臨床検査項目の概要を表 2.7.4.3-1 に示す。第 1 相試験及び第 2 相試験で評価した臨床検査値については Module 5 の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.3-1 臨床検査項目（CVOT を含む第 3a 相試験）

Clinical laboratory parameters
Haematology parameters: Haemoglobin, haematocrit, erythrocytes, leucocytes, thrombocytes, differential cell count (basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, neutrophils) **Biochemistry and other laboratory parameters:** ALT, AST, ALP, sodium, potassium, albumin, total bilirubin, calcium (total and albumin-corrected), creatinine, creatine kinase[a], total protein, urea, tryptase[b], IgE antibodies[b], lipase, amylase, calcitonin, anti-semaglutide antibodies

Notes: [a] Creatine kinase was not measured in the CVOT. [b] No routine samples were taken for tryptase or IgE antibodies. Samples for tryptase and IgE antibodies were taken on suspicion of acute severe hypersensitivity, if applicable.
Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase.

すべての第 3a 相試験において、血液生化学的検査及び血液学的検査のための採血を定期的に実施した（詳細については各試験の治験総括報告書を参照）。検体は中央検査機関に送られ、標準的な手法で解析された。

臨床検査項目については、ベースラインから投与終了時までの変化、ならびに経時的な変化に基づき検討した。臨床検査値は記述統計量を用いて要約し、評価した。また、臨床検査項目は、主に on-treatment 期間のデータを用いて評価した。

以下の検査項目及びそれに関連する有害事象については、安全性領域に関連して提示するため、本項には記載しない。

- リパーゼ及びアミラーゼ：2.7.4.2.8
- 肝機能検査、ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン：2.7.4.2.10.3
- 腎機能検査、eGFR、クレアチニン、UACR 及び尿検査：2.7.4.2.7
- カルシトニン：2.7.4.2.12
- 抗セマグルチド抗体：2.7.4.2.14

2.7.4.3.2　血液学的検査及び特に注目すべき安全性領域に含まれない血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ含む）

2.7.4.3.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

2.7.4.3.2.1.1　血液学的検査

主な傾向

5 つの第 3a 相試験のいずれの投与群でも、平均値、ベースラインからの変化量又はベースラインとの比に基づき、血液学的検査項目〔ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球、白血球及び白血球分画（好酸球、好中球、好塩基球、単球及びリンパ球）〕について、臨床的に問題となるベースラインから投与終了時までの変化は認められなかった。

カテゴリーの変化及び基準範囲外の値を示した被験者

いずれの試験でも、血液学的検査項目で異常値がみられた被験者の割合は低く、投与期間中に顕著な変化は認められなかった。また、投与群間で明らかな違いもみられなかった。血液学的検査値における個々の被験者の変動については、ベースライン後の最大又は最小値に基づく要約表及びシフトテーブルを、各試験の治験総括報告書に含めた。これらに基づき、特筆すべき傾向はみられなかった）。

血液学的検査に関連する有害事象

いずれの試験でも、血液学的検査に関連する有害事象〔器官別大分類「臨床検査」、高位グループ語「血液学的検査（血液型検査を含む）」に含まれる有害事象〕の発現件数は少なく（各群 10 件未満）、その種類、重篤性、重症度、転帰又は分布に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

血液学的検査の詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.7.11 を参照のこと。

2.7.4.3.2.1.2　特に注目すべき安全性領域に含まれない血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ含む）

主な傾向

5 つの第 3a 相試験のいずれの投与群でも、平均値、ベースラインからの変化量又はベースラインとの比に基づき、特に注目すべき安全性領域に含まれない血液生化学的検査項目（総タンパク、アルブミン、ナトリウム、カリウム、全カルシウム及び補正カルシウム）について、臨床的に問題となるベースラインから投与終了時までの変化は認められなかった。

カテゴリーの変化及び基準範囲外の値を示した被験者

いずれの試験でも、上述の血液生化学的検査項目で異常値がみられた被験者の割合は低く、投与期間中に顕著な変化は認められなかった。また、投与群間で明らかな違いもみられなかった。血液生化学的検査値における個々の被験者の変動については、ベースライン後の最大又は最小値に基づく要約

表及びシフトテーブルを、各試験の治験総括報告書に含めた。これらに基づき、特筆すべき傾向はみられなかった）。

クレアチンキナーゼに関連する有害事象

3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、クレアチンキナーゼの増加に関する有害事象（「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」又は「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」）の発現件数は少なかった（各群 5 件以下）（Module 2.7.6、表 2.7.6.18.2-1、表 2.7.6.19.2-1、表 2.7.6.24.2-1 及び表 2.7.6.23.2-1）。

3626 試験では、クレアチンキナーゼの増加に関連する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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）及び対照群（シタグリプチン）で同様であった（Module 2.7.6、表 2.7.6.20.2-1）。これらの有害事象の種類、重篤性、重症度、転帰又は分布に投与群間で明らかな違いはみられなかった。

特に注目すべき安全性領域に含まれない他の血液生化学的検査に関連する有害事象

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、器官別大分類「臨床検査」に分類された他の血液生化学的検査の異常値に関連する有害事象の発現件数は少なかった（各群 3 件以下）。

血液生化学的検査（クレアチンキナーゼ含む）の詳細については、各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.7.2 及び Section 12.7.3 を参照のこと。

2.7.4.3.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、特に注目すべき安全性領域に含まれない血液生化学的検査項目又は血液学的検査項目について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.16 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.7 を参照のこと。

2.7.4.3.3　尿検査

2.7.4.2.7.4 を参照のこと。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインは心血管系事象の項に提示する。血圧は 2.7.4.2.5.7、脈拍数は 2.7.4.2.5.5 を参照のこと。

2.7.4.4.2 心電図

心電図の結果は心血管系事象の項に提示する（2.7.4.2.5.6）。

2.7.4.4.3 身体所見

2.7.4.4.3.1 評価方法

すべての第 3a 相試験において身体所見を評価した。スクリーニング時及び投与終了時に身体所見を評価した（頭部／耳／眼／鼻／咽喉部／頸部、甲状腺、呼吸器系、心血管系、口腔を含む消化器系、筋骨格系、中枢及び末梢神経系、皮膚、並びにリンパ節の触診）。治験責任医師が身体所見を評価し、「正常」、「異常、臨床的に問題なし」、「異常、臨床的に問題あり」、及び「不明」に分類した。

2.7.4.4.3.2 第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの試験のいずれの投与群でも、すべての部位において、被験者の約 80%超がスクリーニング時及び試験終了時の身体所見は「正常」であり、評価が「異常、臨床的に問題あり」であった被験者の割合は低く、投与群の間で明らかな違いは認められなかった。

すべての部位について、スクリーニング時の「正常」から試験終了時に「異常、臨床的に問題あり」にシフトした被験者は少なく（各群 5 例未満）、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 群及び 1.0 mg 群）と対照群との間で問題となる違いは認められなかった。

身体所見に関連する有害事象

高位グループ語の「身体的診察および器官系の状態に関する事項」に含まれる有害事象の発現件数は少なく（各群 8 件以下）、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.4.3.3 CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データに基づくと、身体所見について投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

詳細は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.17 及び 3744 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 13.8 を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討

2.7.4.5.1.1 背景及び評価方法

本項では、各国際共同試験（3623 試験、3626 試験及び 3627 試験）の日本人集団と全集団における、主な安全性の結果（治験薬投与の中止に至った有害事象及び胃腸障害の有害事象を含む有害事象）の一貫性を検討した。主な有効性パラメータの比較については Module 2.7.3.3.2.6 を参照のこと。

上述の検討の前に、各国際共同試験について、日本人集団と全集団におけるベースライン特性／被験者背景（ベースライン時の内因性民族的要因及び外因性民族的要因）の類似性の検討を行った。その結果、日本人集団と全集団との間でいくつか違いがみられたため（Module 2.7.3.3.2.6 参照）2 つの集団の間で違いがみられた要因について、この違いが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響をさらに検討した。その結果、日本人集団と全集団間のベースライン時にみられた内因性民族的要因及び／又は外因性民族的要因の違いは、有効性及び安全性の評価に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。詳細は Module 5.3.5.4, Justification of use of global trials を参照のこと。

2.7.4.5.1.2 日本人集団と全集団における結果の一貫性；被験者の内訳及び曝露

Module 2.7.3.3.2.6 を参照のこと。

2.7.4.5.1.3 日本人集団と全集団における結果の一貫性；有害事象

3623 試験において、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合は、日本人集団ではプラセボ群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かったが、全集団ではプラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で高かった（表 2.7.4.5-1）。一方、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの集団でもプラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で多かった。また、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を考慮すると、いずれの集団でも、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有害事象の発現の頻度が高くなることはなかった。有害事象の重症度、重篤性、治験薬投与との因果関係及び治験薬の投与の中止に至った有害事象について、2 つの集団の間に特筆すべき違いは認められなかった。

日本人集団及び全集団のいずれでも、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及びの単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。また、胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合について、日本人集団ではセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高かったが、全集団ではこの傾向は認められなかった。しかしながら、日本人被験者で報告された胃腸障害の有害事象のうち、投与の中止に至った事象は 1 件（セマグルチド 1.0 mg 群）のみであった。最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象（基本語）は、いずれの集団でも「悪心」であった。

表 2.7.4.5-1 有害事象 - on-treatment 期間 - SAS（3623 試験、日本人集団及び全集団）

	Japanese Population												Entire Trial Population											
	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	19				19				23				128				130				129			
Exposure time (year)	12.3				12.4				15.5				80.4				82.0				81.4			
Events	9	(47.4)	28	227	11	(57.9)	26	210	9	(39.1)	19	123	82	(64.1)	364	452	73	(56.2)	269	328	69	(53.5)	224	275
Serious																								
Yes	1	(5.3)	2	16	0				0				7	(5.5)	10	12	7	(5.4)	8	10	5	(3.9)	6	7
No	9	(47.4)	26	211	11	(57.9)	26	210	9	(39.1)	19	123	80	(62.5)	354	440	71	(54.6)	261	318	69	(53.5)	218	268
Severity																								
Severe	0				0				0				9	(7.0)	13	16	8	(6.2)	12	15	4	(3.1)	5	6
Moderate	1	(5.3)	2	16	6	(31.6)	8	65	0				35	(27.3)	102	127	31	(23.8)	80	98	26	(20.2)	80	98
Mild	9	(47.4)	26	211	8	(42.1)	18	145	9	(39.1)	19	123	71	(55.5)	249	310	60	(46.2)	177	216	58	(45.0)	139	171
Relationship to trial product																								
Probable	2	(10.5)	4	32	9	(47.4)	10	81	1	(4.3)	1	6	21	(16.4)	50	62	31	(23.8)	74	90	8	(6.2)	19	23
Possible	2	(10.5)	11	89	3	(15.8)	3	24	1	(4.3)	2	13	29	(22.7)	116	144	27	(20.8)	57	69	12	(9.3)	21	26
Unlikely	8	(42.1)	13	105	5	(26.3)	13	105	9	(39.1)	16	103	69	(53.9)	198	246	50	(38.5)	133	162	61	(47.3)	182	223
Missing	0				0				0				0				3	(2.3)	5	6	1	(0.8)	2	2
Outcome																								
Recovered	8	(42.1)	24	194	11	(57.9)	25	202	8	(34.8)	16	103	75	(58.6)	310	385	65	(50.0)	226	276	59	(45.7)	165	203
Fatal	0				0				0				0				0				0			
Recovering	1	(5.3)	1	8	1	(5.3)	1	8	1	(4.3)	2	13	5	(3.9)	7	9	3	(2.3)	6	7	6	(4.7)	8	10
Recovered with seq	0				0				0				1	(0.8)	2	2	0				0			
Not recovered	3	(15.8)	3	24	0				1	(4.3)	1	6	29	(22.7)	45	56	25	(19.2)	36	44	28	(21.7)	51	63
Unknown	0				0				0				0				1	(0.8)	1	1	0			
Leading to premature treatment discontinuation																								
Yes	0				1	(5.3)	1	8	0				8	(6.3)	16	20	7	(5.4)	11	13	3	(2.3)	5	6
No	9	(47.4)	28	227	10	(52.6)	25	202	9	(39.1)	19	123	80	(62.5)	348	433	70	(53.8)	258	315	68	(52.7)	219	269
GIAE	3	(15.8)	11	89	10	(52.6)	14	113	1	(4.3)	1	6	49	(38.3)	141	175	50	(38.5)	115	140	19	(14.7)	42	52
GIAE leading to premature treatment discontinuation																								
Yes	0				1	(5.3)	1	8	0				5	(3.9)	7	9	4	(3.1)	5	6	1	(0.8)	1	1
No	3	(15.8)	11	89	9	(47.4)	13	105	1	(4.3)	1	6	47	(36.7)	134	167	48	(36.9)	110	134	18	(14.0)	41	50

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' overview includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of the first trial product dose and before or at the date of the last trial product dose plus 5 weeks plus the 7 days visit window for the end-of-treatment follow-up visit (=42 days). The observation time is the duration of this period.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event, GIAE: Gastrointestinal adverse events.
Missing: No responses to relation to randomised trial product (semaglutide/semaglutide placebo) in relation to adverse event reporting

3626 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とシタグリプチン群で同程度であったが、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、シタグリプチン群と比較してセマグルチドの 2 群で多かった（表 2.7.4.5-2）。また、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を考慮すると、いずれの集団でも、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有害事象の発現の頻度が高くなることはなかった。有害事象の重症度、重篤性、治験薬投与との因果関係及び治験薬の投与の中止に至った有害事象について、2 つの集団の間に特筆すべき違いは認められなかった。

日本人集団及び全集団のいずれでも、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及びの単位時間あたりの発現件数は、シタグリプチン群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。セマグルチドの 2 用量間では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合には両集団ともで明らかな違いは認められなかった。一方、その単位時間あたりの発現件数については、日本人集団ではセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で多かったが、全集団ではこの傾向は認められなかった。しかしながら、日本人被験者で報告された胃腸障害の有害事象のうち、投与の中止に至った事象はセマグルチド 0.5 mg 群で 1 例、セマグルチド 1.0 mg 群で 4 例のみであった。最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象（基本語）は、日本人集団では「嘔吐」、全集団では「悪心」であったが、「悪心」は日本人集団では 2 番目に多かった事象であった。

表 2.7.4.5-2 有害事象 - on-treatment 期間 - SAS（3626 試験、日本人集団及び全集団）

	Japanese Population												Entire Trial Population											
	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	48				43				49				409				409				407			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6				435.4				430.8				453.2			
Events	40	(83.3)	150	274.8	35	(81.4)	160	356.3	39	(79.6)	109	192.7	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
Serious																								
Yes	2	(4.2)	2	3.7	4	(9.3)	4	8.9	2	(4.1)	2	3.5	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
No	40	(83.3)	148	271.1	35	(81.4)	156	347.4	39	(79.6)	107	189.1	301	(73.6)	1398	321.1	287	(70.2)	1321	306.6	288	(70.8)	1025	226.2
Severity																								
Severe	0				1	(2.3)	1	2.2	0				26	(6.4)	42	9.6	21	(5.1)	31	7.2	21	(5.2)	27	6.0
Moderate	5	(10.4)	8	14.7	7	(16.3)	8	17.8	4	(8.2)	5	8.8	122	(29.8)	290	66.6	109	(26.7)	300	69.6	114	(28.0)	219	48.3
Mild	39	(81.3)	142	260.1	35	(81.4)	151	336.3	39	(79.6)	104	183.8	268	(65.5)	1121	257.4	265	(64.8)	1027	238.4	260	(63.9)	818	180.5
Relationship to trial																								
Probable	6	(12.5)	10	18.3	9	(20.9)	51	113.6	2	(4.1)	4	7.1	79	(19.3)	197	45.2	86	(21.0)	354	82.2	35	(8.6)	67	14.8
Possible	18	(37.5)	43	78.8	17	(39.5)	34	75.7	8	(16.3)	11	19.4	109	(26.7)	258	59.3	120	(29.3)	303	70.3	56	(13.8)	90	19.9
Unlikely	35	(72.9)	97	177.7	28	(65.1)	75	167.0	36	(73.5)	92	162.6	252	(61.6)	996	228.7	233	(57.0)	693	160.9	271	(66.6)	900	198.6
Na	0				0				0				0				1	(0.2)	3	0.7	0			
Missing	0				0				1	(2.0)	2	3.5	2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.2	6	(1.5)	7	1.5
Outcome																								
Recovered	38	(79.2)	128	234.5	33	(76.7)	126	280.6	36	(73.5)	82	144.9	288	(70.4)	1192	273.7	269	(65.8)	1107	256.9	265	(65.1)	776	171.2
Fatal	0				0				0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7
Recovering	6	(12.5)	8	14.7	5	(11.6)	7	15.6	4	(8.2)	5	8.8	26	(6.4)	35	8.0	22	(5.4)	29	6.7	18	(4.4)	20	4.4
Recovered with seq.	0				1	(2.3)	1	2.2	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	3	0.7	4	(1.0)	4	0.9
Not recovered	9	(18.8)	14	25.6	9	(20.9)	26	57.9	13	(26.5)	22	38.9	105	(25.7)	221	50.8	111	(27.1)	217	50.4	126	(31.0)	261	57.6
Unknown	0				0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
Leading to premature treatment discontinuation																								
Yes	1	(2.1)	2	3.7	6	(14.0)	8	17.8	0				33	(8.1)	57	13.1	39	(9.5)	70	16.2	12	(2.9)	21	4.6
No	39	(81.3)	148	271.1	35	(81.4)	152	338.5	39	(79.6)	109	192.7	294	(71.9)	1396	320.6	282	(68.9)	1288	299.0	291	(71.5)	1043	230.2
GIAE	20	(41.7)	47	86.1	22	(51.2)	81	180.4	14	(28.6)	25	44.2	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
GIAE leading to premature treatment discontinuation																								
Yes	1	(2.1)	1	1.8	4	(9.3)	5	11.1	0				27	(6.6)	42	9.6	31	(7.6)	51	11.8	3	(0.7)	5	1.1
No	19	(39.6)	46	84.3	21	(48.8)	76	169.3	14	(28.6)	25	44.2	162	(39.6)	420	96.5	148	(36.2)	498	115.6	94	(23.1)	170	37.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' overview includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of the first trial product dose and before or at the date of the last trial product dose plus 5 weeks plus the 7 days visit window for the end-of-treatment follow-up visit (=42 days). The observation time is the duration of this period.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event, GIAE: Gastrointestinal adverse events.
Na: Relation to randomised trial product (semaglutide/semaglutide placebo or sitagliptin/sitagliptin placebo) is provided as ‘Not applicable’ by the Investigator
Missing: No responses to relation to randomised trial product (semaglutide/semaglutide placebo or sitagliptin/sitagliptin placebo) in relation to adverse event reporting

3627 試験において、日本人集団及び全集団のいずれでも、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群との間、及びセマグルチドの 2 用量間で明らかな違いは認められなかった。一方、その単位時間あたりの発現件数については、セマグルチド 1.0 mg 群及びプラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群がわずかに多かった（表 2.7.4.5-3 参照）。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を考慮すると、いずれの集団でも、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有害事象の発現の頻度が高くなることはなかった。有害事象の重症度、重篤性、治験薬投与との因果関係及び治験薬の投与の中止に至った有害事象について、2 つの集団の間に特筆すべき違いは認められなかった。

日本人集団及び全集団のいずれでも、胃腸障害の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、プラセボ群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。また、セマグルチドの 2 用量間に明らかな違いは認められなかった。最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象（基本語）は、いずれの集団でも「悪心」であった。

表 2.7.4.5-3 有害事象 - on-treatment 期間 - SAS（3627 試験、日本人集団及び全集団）

	Japanese Population												Entire Trial Population											
	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	17				22				22				132				131				133			
Exposure time (year)	10.6				12.9				14.1				84.2				81.9				84.1			
Events	11	(64.7)	27	254.8	14	(63.6)	22	170.7	16	(72.7)	27	191.5	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
Serious																								
Yes	0				0				1	(4.5)	1	7.1	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
No	11	(64.7)	27	254.8	14	(63.6)	22	170.7	15	(68.2)	26	184.4	89	(67.4)	302	358.7	81	(61.8)	227	277.3	74	(55.6)	212	252.1
Severity																								
Severe	0				0				0				5	(3.8)	10	11.9	10	(7.6)	13	15.9	6	(4.5)	10	11.9
Moderate	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	2	(9.1)	2	14.2	42	(31.8)	84	99.8	32	(24.4)	57	69.6	28	(21.1)	55	65.4
Mild	11	(64.7)	26	245.3	13	(59.1)	21	162.9	15	(68.2)	25	177.3	81	(61.4)	218	258.9	68	(51.9)	174	212.5	64	(48.1)	158	187.9
Relationship to trial product																								
Probable	0				4	(18.2)	5	38.8	0				19	(14.4)	41	48.7	16	(12.2)	25	30.5	8	(6.0)	12	14.3
Possible	5	(29.4)	7	66.0	5	(22.7)	6	46.5	1	(4.5)	1	7.1	29	(22.0)	53	62.9	35	(26.7)	51	62.3	12	(9.0)	16	19.0
Unlikely	8	(47.1)	20	188.7	7	(31.8)	11	85.3	16	(72.7)	26	184.4	78	(59.1)	218	258.9	63	(48.1)	168	205.2	72	(54.1)	195	231.9
Missing	0				0				0				0				0				0			
Outcome																								
Recovered	11	(64.7)	22	207.6	11	(50.0)	18	139.6	15	(68.2)	24	170.2	83	(62.9)	229	272.0	76	(58.0)	202	246.7	68	(51.1)	172	204.5
Fatal	0				0				0				0				0				0			
Recovering	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				11	(8.3)	16	19.0	3	(2.3)	4	4.9	3	(2.3)	9	10.7
Recovered with seq.	0				0				0				0				1	(0.8)	1	1.2	0			
Not recovered	2	(11.8)	4	37.7	3	(13.6)	3	23.3	3	(13.6)	3	21.3	35	(26.5)	67	79.6	26	(19.8)	37	45.2	30	(22.6)	42	49.9
Unknown	0				0				0				0				0				0			
Leading to premature treatment discontinuation																								
Yes	2	(11.8)	3	28.3	3	(13.6)	3	23.3	0				6	(4.5)	8	9.5	8	(6.1)	12	14.7	1	(0.8)	1	1.2
No	9	(52.9)	24	226.5	11	(50.0)	19	147.4	16	(72.7)	27	191.5	89	(67.4)	304	361.0	81	(61.8)	232	283.4	77	(57.9)	222	264.0
GIAE	7	(41.2)	9	84.9	7	(31.8)	8	62.1	3	(13.6)	5	35.5	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
GIAE leading to premature treatment discontinuation																								
Yes	2	(11.8)	2	18.9	3	(13.6)	3	23.3	0				3	(2.3)	3	3.6	6	(4.6)	10	12.2	0			
No	5	(29.4)	7	66.0	4	(18.2)	5	38.8	3	(13.6)	5	35.5	34	(25.8)	69	81.9	42	(32.1)	70	85.5	21	(15.8)	37	44.0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' overview includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of the first trial product dose and before or at the date of the last trial product dose plus 5 weeks plus the 7 days visit window for the end-of-treatment follow-up visit (=42 days). The exposure time is the duration of this period.
Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event, GIAE: Gastrointestinal adverse events.
Missing: No responses to relation to randomised trial product (semaglutide/semaglutide placebo) in relation to adverse event reporting

2.7.4.5.1.4　　要約及び結論

3623 試験、3626 試験及び 3627 試験において、日本人集団と全集団におけるセマグルチドの安全性に関する一貫性が認められた。

2.7.4.5.2　　日本人被験者における併用療法でのセマグルチドの長期安全性の評価

2.7.4.5.2.1　　背景及び評価方法

本項では、ガイドライン[36]に従い、セマグルチドと経口糖尿病薬を併用したときの長期安全性を検討する。本項には、日本人被験者におけるセマグルチドの単独療法、ならびに経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、α-GI 又は TZD）及びインスリンとの併用療法の安全性のデータを提示する。提示するデータは以下の通り：

- 3623 試験（国際共同治験）：単独療法（日本人のサブグループのデータ）
- 3626 試験（国際共同治験）：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）[1]
- 3627 試験（国際共同治験）：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
- 4092 試験（国内試験）：単独療法

本項では、「被験者」は日本人被験者を指す。

2.7.4.5.2.2　　被験者の内訳、曝露及び被験者背景

Module 2.7.3.3.2.6 を参照のこと。

2.7.4.5.2.3　　日本人被験者における併用療法でのセマグルチドの安全性

2.7.4.5.2.3.1　　有害事象

3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験の on-treatment 期間の有害事象の概要を表 2.7.4.5-4 に示す。

セマグルチドのいずれの治療法（経口糖尿病薬との併用、インスリンとの併用及び単独療法）でも、重篤な有害事象（0～7 件）及び重度の有害事象（0～5 件）の発現件数は少なかった。

---

[1] 3626 試験では、2 例の日本人被験者がセマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）と TZD との併用、1 例の日本人被験者がセマグルチド 0.5 mg とメトホルミン+TZD との併用、1 例の日本人被験者がシタグリプチンとメトホルミン+TZD の投与を受けた。本臨床概要では、これらの被験者のデータは含めていない。これらの被験者の安全性データは 3626 試験のデータ一覧を参照のこと。なお、これらの被験者において、安全性に問題となる所見は認められていない。

セマグルチド 0.5 mg については、すべての有害事象、セマグルチドとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象、胃腸障害の有害事象の発現状況は、その発現件数、単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合を考慮すると、単独療法と各経口糖尿病薬との併用との間で明らかな違いはみられなかった。セマグルチド 0.5 mg の投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド単独療法（0～5.9%）と比較して各経口糖尿病薬との併用（2.2～11.8%）で明らかに増加することはなかった。また、各経口糖尿病薬との併用及び単独療法のいずれにおいても、セマグルチド 0.5 mg 群と対照群との間で有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった。

セマグルチド 1.0 mg についても、すべての有害事象、セマグルチドとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象、胃腸障害の有害事象の発現状況は、その発現件数、単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合を考慮すると、単独療法と各経口糖尿病薬との併用との間で明らかな違いはみられなかった。セマグルチド 1.0 mg の投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド単独療法（5.3～16.2%）と比較して各経口糖尿病薬との併用（5.9%～14.3%）で明らかに増加することはなかった。また、各経口糖尿病薬との併用及び単独療法のいずれにおいても、セマグルチド 1.0 mg 群と対照群との間で有害事象の発現状況について、数値的な違いはみられたものの、明らかな違いはみられなかった。

また、各経口糖尿病薬との併用及び単独療法のいずれにおいても、すべての有害事象の発現の頻度が、セマグルチド 0.5 mg と比較してセマグルチド 1.0 mg で明らかに高くなることはなかった。セマグルチドとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象について、発現した被験者の割合又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高い傾向がみられた。これらの事象の大部分は、GLP-1 受容体作動薬の投与で最もよくみられる副作用として知られている、胃腸障害の有害事象であった。4091 試験及び 4092 試験の単独療法、及び SU 又はメトホルミンとの併用では、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者がセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で多い傾向が認められた。

セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）とインスリン（±メトホルミン）の併用療法の結果は、他のセマグルチドの治療法でみられた結果と大きく異なることはなかった。

表 2.7.4.5-4 有害事象 - on-treatment 期間（3623、3626、3627、4092 試験及び 4091 試験）

Trial ID	Treatment		All adverse events				Adverse events possibly or probably related to the trial products*				Serious adverse events				severe adverse events				Gastrointestinal adverse events				Adverse events leading to premature treatment discontinuation*			
		N	n	(%)	E	R	n	(%)	E	R	n	(%)	E	R	n	(%)	E	R	n	(%)	E	R	n	(%)	E	R
4091	**Sema 0.5 mg + SU**	**68**	**56**	**82.4**	**271**	**346.4**	**28**	**41.2**	**75**	**95.9**	**4**	**5.9**	**5**	**6.4**	**2**	**2.9**	**3**	**3.8**	**33**	**48.5**	**81**	**103.5**	**2**	**2.9**	**2**	**2.6**
	Sema 1.0 mg + SU	**69**	**61**	**88.4**	**296**	**401.7**	**42**	**60.9**	**115**	**156.1**	**4**	**5.8**	**4**	**5.4**	**2**	**2.9**	**2**	**2.7**	**35**	**50.7**	**96**	**130.3**	**7**	**10.1**	**11**	**14.9**
	Comparator	33	21	63.6	55	150.4	-	-	-	-	1	3.0	1	2.7	0	0	0	0	6	18.2	7	19.1	-	-	-	-
	Sema 0.5 mg + Glinide	**34**	**32**	**94.1**	**161**	**424.9**	**18**	**52.9**	**43**	**113.5**	**1**	**2.9**	**4**	**10.6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**21**	**61.8**	**39**	**102.9**	**2**	**5.9**	**2**	**5.3**
	Sema 1.0 mg + Glinide	**36**	**35**	**97.2**	**156**	**394.5**	**20**	**55.6**	**66**	**166.9**	**2**	**5.6**	**2**	**5.1**	**1**	**2.8**	**1**	**2.5**	**20**	**55.6**	**55**	**139.1**	**3**	**8.3**	**5**	**12.6**
	Comparator	17	12	70.6	45	234.8	-	-	-	-	1	5.9	1	5.2	0	0	0	0	6	35.3	7	36.5	-	-	-	-
	Sema 0.5 mg + a-GI	**35**	**27**	**77.1**	**108**	**275.5**	**12**	**34.3**	**26**	**66.3**	**3**	**8.6**	**3**	**7.7**	**2**	**5.7**	**2**	**5.1**	**18**	**51.4**	**31**	**79.1**	**2**	**5.7**	**2**	**5.1**
	Sema 1.0 mg + a-GI	**34**	**26**	**76.5**	**98**	**271.7**	**14**	**41.2**	**29**	**80.4**	**1**	**2.9**	**1**	**2.8**	**0**	**0**	**0**	**0**	**13**	**38.2**	**23**	**63.8**	**3**	**8.8**	**6**	**16.6**
	Comparator	18	14	77.8	58	273.6	-	-	-	-	2	11.1	3	14.2	1	5.6	2	9.4	4	22.2	14	66.0	-	-	-	-
	Sema 0.5 mg + TZD	**34**	**29**	**85.3**	**108**	**279.4**	**13**	**38.2**	**31**	**80.2**	**4**	**11.8**	**6**	**15.5**	**2**	**5.9**	**3**	**7.8**	**19**	**55.9**	**28**	**72.4**	**4**	**11.8**	**5**	**12.9**
	Sema 1.0 mg + TZD	**34**	**31**	**91.2**	**134**	**358.5**	**19**	**55.9**	**55**	**147.1**	**1**	**2.9**	**1**	**2.7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**21**	**61.8**	**34**	**91.0**	**2**	**5.9**	**4**	**10.7**
	Comparator	17	14	82.4	35	174.7	-	-	-	-	0	0	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	3	17.6	4	20.0	-	-	-	-
	Sema 0.5 mg mono	**68**	**62**	**91.2**	**261**	**339.1**	**35**	**51.5**	**86**	**111.7**	**7**	**10.3**	**7**	**9.1**	**4**	**5.9**	**4**	**5.2**	**38**	**55.9**	**83**	**107.8**	**4**	**5.9**	**5**	**6.5**
	Sema 1.0 mg mono	**68**	**59**	**86.8**	**270**	**385.2**	**43**	**63.2**	**108**	**154.1**	**4**	**5.9**	**5**	**7.1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**41**	**60.3**	**92**	**131.2**	**11**	**16.2**	**14**	**20.0**
	Comparator	35	25	71.4	76	194.9	-	-	-	-	4	11.4	5	12.8	1	2.9	1	2.6	5	14.3	8	20.5	-	-	-	-
3626	**Sema 0.5 mg + Met**	**46**	**38**	**82.6**	**128**	**245.0**	**21**	**45.7**	**47**	**90.0**	**2**	**4.3**	**2**	**3.8**	**0**	**0**	**0**	**0**	**18**	**39.1**	**40**	**76.6**	**1**	**2.2**	**2**	**3.8**
	Sema 1.0 mg + Met	**42**	**35**	**83.3**	**160**	**365.7**	**21**	**50.0**	**85**	**194.3**	**4**	**9.5**	**4**	**9.1**	**1**	**2.4**	**1**	**2.3**	**22**	**52.4**	**81**	**185.2**	**6**	**14.3**	**8**	**18.3**
	Comparator	48	38	79.2	105	189.5	8	16.7	14	25.3	2	4.2	2	3.6	**0**	**0**	**0**	**0**	13	27.1	24	43.3	0	0	0	0
3627	**Sema 0.5 mg + Ins ± Met**	**17**	**11**	**64.7**	**27**	**254.8**	**5**	**29.4**	**7**	**66.0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7**	**41.2**	**9**	**84.9**	**2**	**11.8**	**3**	**28.3**
	Sema 1.0 mg + Ins ± Met	**22**	**14**	**63.6**	**22**	**170.7**	**8**	**36.4**	**11**	**85.3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7**	**31.8**	**8**	**62.1**	**3**	**13.6**	**3**	**23.3**
	Comparator	22	16	72.7	27	191.5	1	4.5	1	7.1	1	4.5	1	7.1	**0**	**0**	**0**	**0**	3	13.6	5	35.5	0	0	0	0
3623	**Sema 0.5 mg mono**	**19**	**9**	**47.4**	**28**	**227**	**4**	**21.1**	**15**	**122**	**1**	**5.3**	**2**	**16**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**	**15.8**	**11**	**89**	**0**	**0**	**0**	**0**
	Sema 1.0 mg mono	**19**	**11**	**57.9**	**26**	**210**	**10**	**52.6**	**13**	**105**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**10**	**52.6**	**14**	**113**	**1**	**5.3**	**1**	**8**
	Comparator	23	9	39.1	19	123	2	8.7	3	19	0	0	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	1	4.3	1	6	0	0	0	0
4092	**Sema 0.5 mg mono**	**103**	**77**	**74.8**	**228**	**331.8**	**49**	**47.6**	**93**	**135.3**	**6**	**5.8**	**7**	**10.2**	**2**	**1.9**	**2**	**2.9**	**39**	**37.9**	**63**	**91.7**	**3**	**2.9**	**5**	**7.3**
	Sema 1.0 mg mono	**102**	**73**	**71.6**	**197**	**312.6**	**48**	**47.1**	**93**	**147.6**	**2**	**2.0**	**2**	**3.2**	**1**	**1.0**	**1**	**1.6**	**42**	**41.2**	**82**	**130.1**	**11**	**10.8**	**15**	**23.8**
	Comparator	103	68	66.0	186	267.4	18	17.5	24	34.5	2	1.9	3	4.3	2	1.9	5	7.2	17	16.5	28	40.3	2	1.9	4	5.8

N= Number of subjects, n=number of subjects with events, %= Percentage of subjects, E= Number of events, R= Event rate per 100 patient years of exposure, SU=sulphonylurea, α–GI=α–glucosidase inhibitor, TZD=thiazolidinedione , Met=metformin, Ins=insulin, Mono=monotherapy, sema=semaglutide, Comparator: additional OAD (Trial 4091), placebo (Trials 3623 and 3627), sitagliptin (Trials 3626 and 4092)

Treatment period: 56 week for Trials 3626 and 4091. 30 weeks for Trial 3623, 3627 and 4092. *: The relationship and the action taken to the randomised treatment were not collected for comparator treatment as the additional OAD was not considered as trial product in Trial 4091.

2.7.4.5.2.3.2　胃腸障害の有害事象

セマグルチド 0.5 mg 及びセマグルチド 1.0 mg について、発現件数、単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合を考慮すると、セマグルチド単独療法と比較して各経口糖尿病薬との併用で胃腸障害の有害事象の発現の頻度が明らかに増加することはなかった。（表 2.7.4.5-4）。概して、各経口糖尿病薬との併用（α-GI との併用を除く）及び単独療法のいずれにおいても、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で、胃腸障害の有害事象の発現の頻度は高い傾向が認められた。

胃腸障害の有害事象の種類（基本語別）には、各経口糖尿病薬との併用及び単独療法で明らかな違いはみられなかった。セマグルチド 0.5 mg 又はセマグルチド 1.0 mg の投与被験者に高頻度で報告された胃腸障害の有害事象の上位 3 つは、4091 試験（単独療法又は SU、グリニド、α-GI 及び TZD のいずれかとの併用療法）では「便秘」、「悪心」及び「下痢」であり、3623 試験（単独療法）では「悪心」、「下痢」及び「腹部不快感」、3626 試験（メトホルミンとの併用療法）では「悪心」「嘔吐」及び「下痢」であった。

セマグルチド（0.5 mg 又は 1.0 mg）とインスリン（±メトホルミン）の併用療法における結果は、他のセマグルチドの治療法でみられた結果と概ね同様であった。

2.7.4.5.2.3.3　低血糖

重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数は以下のとおりであった。

- セマグルチド 0.5 mg＋SU（4091 試験）：2 例（2.9%）3 件（3.8 件／100 人・年）
- セマグルチド 1.0 mg＋SU（4091 試験）：6 例（8.7%）8 件（10.9 件／100 人・年）
- 対照薬（追加の経口糖尿病薬）＋SU（4091 試験）：2 例（6.1%）2 件（5.5 件／100 人・年）
- セマグルチド 0.5 mg＋TZD（4091 試験）：1 例（2.9%）1 件（2.6 件／100 人・年）
- セマグルチド 1.0 mg 単独療法（4092 試験）：1 例（1.0%）1 件（1.6 件／100 人・年）
- セマグルチド 0.5 mg＋インスリン±メトホルミン（3627 試験）：1 例（5.9%）1 件（9.4 件／100 人・年）

3623 試験（単独療法）及び 3626 試験（メトホルミンとの併用）の被験者においては重大な又は血糖値確定症候性低血糖は報告されなかった。

セマグルチドのいずれの治療法でも、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数は少なかった。セマグルチドと SU の併用（8 例 11 件）では他のセマグルチドの治療法（他の経口糖尿病薬との併用又は単独療法）と比較して重大な又は血糖値確定症候性低血糖が多く報告された。しかしながら、SU と追加の経口糖尿病薬との併用（対照群）との比較では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現の頻度が、セマグルチドと SU の併用で明らかに増加することはなかった。

上述の重大な又は血糖値確定症候性低血糖には、重大な低血糖（ADA の低血糖の分類）はなかった。

2.7.4.5.2.3.4　　結論

セマグルチドを投与した被験者では、各経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、α-GI及びTZD）との併用と単独療法との間で、全般的な有害事象プロファイルの明らかな違いは認められなかった。また、各経口糖尿病薬との併用及び単独療法のいずれにおいても、すべての有害事象の発現の頻度が、セマグルチド0.5 mgと比較してセマグルチド1.0 mgで明らかに高くなることはなかった。4092試験及び4091試験の単独療法では、投与の中止に至った有害事象を発現した被験者がセマグルチド0.5 mg群と比較してセマグルチド1.0 mg群で多く認められた。

胃腸障害の有害事象はGLP-1受容体作動薬の投与で最もよくみられる副作用として知られている。胃腸障害の有害事象の発現の頻度は、セマグルチド単独療法と比較して各経口糖尿病薬との併用で明らかに増加することはなかった。頻度の高かった胃腸障害の有害事象（基本語別）は、各経口糖尿病薬（SU、グリニド、メトホルミン、α-GI及びTZD）との併用及び単独療法で概ね同様であった。

セマグルチドのいずれの治療法でも、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数は少なかった。セマグルチドとSUの併用では他のセマグルチドの治療法（他の経口糖尿病薬との併用又は単独療法）と比較して重大な又は血糖値確定症候性低血糖が多く報告された。

セマグルチド（0.5 mg又は1.0 mg）とインスリン（±メトホルミン）の併用療法の安全性プロファイルは、他のセマグルチドの治療法でみられた結果と概ね同様であった。

結論として、セマグルチドと経口糖尿病薬又はインスリンとの併用療法において、有害事象に基づく安全性プロファイルに安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.5.3　　内因性民族的要因

2.7.4.5.3.1　　背景及び評価方法

セマグルチド（0.5 mg及び1.0 mg）の安全性プロファイルに対する以下の内因性民族的要因（人口統計学的特性）の影響を検討した。

- 性別（男性及び女性）
- ベースラインの年齢（65歳未満、65歳以上及び75歳以上）
- ベースラインの体重（<70 kg、70-<90 kg、90-<110 kg及び≥110 kg、4092試験及び4091試験のみの追加カテゴリー：< 55 kg及び55 - <70 kg）
- ベースラインのBMI（<25 kg/m^2、25−30 kg/m^2、30−35 kg/m2及び≥35 kg/m^2）
- ベースラインの高血圧〔有（yes）／無（no）〕
- ベースラインの心血管系疾患の既往歴〔有（yes）／無（no）〕
- ベースラインの腎機能〔腎機能正常（>90 mL/min/1.73 m^2）、軽度腎機能障害（60～89 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害（30～59 mL/min/1.73 m^2）、重度腎機能障害（15～29 mL/min/1.73 m^2）及び末期腎疾患（<15 mL/min/1.73 m^2）。MDRD式により推算されたクレアチニン

クリアランスに基づく〕
- ベースラインの肝機能〔正常（ALT が<75 パーセンタイル）及び高値（ALT が≥75 パーセンタイル）〕

セマグルチドの安全性プロファイルに対する内因性民族的要因の影響は、以下の項目について、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をセマグルチドと対照薬で比較することで評価した。
- 5 つの第 3a 相試験：各サブグループのすべての有害事象、胃腸障害の有害事象及び重篤な有害事象
- CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ：各サブグループの器官別大分類、高位グループ語及び／又は基本語別の有害事象

5 つの第 3a 相試験（3263 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）に基づく検討を 2.7.4.5.3.2.1 から 2.7.4.5.3.2.8 に、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データを 2.7.4.5.3.3 に示す。

なお、サブグループ別の検討では、含まれる被験者数又は有害事象の発現件数が少ない場合があるため、結果の解釈には注意が必要である。

また、セマグルチドの薬物動態に対する内因性民族的要因の影響については、3263 試験、3626 試験、3624 試験、4091 試験及び CVOT のデータを含む母集団薬物動態解析で検討されている。なお、CVOT については、この母集団薬物動態解析に含まれたセマグルチドの投与に割り付けられた被験者の割合は低い（約 7%）。当該解析では、様々な共変量（性別、ベースラインの年齢、人種、民族、体重、腎機能及び投与量など）によるセマグルチドの曝露量に対する影響について検討した。詳細は、Module 2.7.2 を参照のこと。

また、肝機能又は腎機能の程度（正常、軽度、中等度、重度）の異なる被験者を対象として実施した 2 つの第 1 相試験〔3616 試験（腎機能）及び 3651 試験（肝機能）〕において、肝機能及び腎機能障害のセマグルチドの曝露量に対する影響を評価した。詳細は、Module 2.7.2 を参照のこと。

2.7.4.5.3.2　内因性民族的要因別の有害事象－第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

2.7.4.5.3.2.1　性別

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、男性及び女性の両サブグループにおいて、on-treatment 期間に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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-5～表 2.7.4.5-9）。3623 試験、3627 試験及び 4092 試験では、男性及び女性の両サブグループにおいて、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験及び

4091 試験では、男性及び女性の両サブグループにおいて、重篤な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について投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、男性及び女性の両サブグループにおいて、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

5 試験のいずれの投与群でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、男性より女性で高い傾向が認められた。

概して、男性及び女性のいずれのサブグループにおいても、セマグルチド 0.5 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-5　　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
Male	60				80				70			
Female	68				50				59			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
Male	37.1				50.7				45.3			
Female	43.4				31.3				36.1			
All events	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
Male	34	(56.7)	136	366.9	46	(57.5)	161	317.3	36	(51.4)	116	255.9
Female	48	(70.6)	228	525.6	27	(54.0)	108	345.2	33	(55.9)	108	299.1
Serious												
Yes	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
Male	3	(5.0)	5	13.5	7	(8.8)	8	15.8	2	(2.9)	3	6.6
Female	4	(5.9)	5	11.5	0				3	(5.1)	3	8.3
GIAEs	49	(38.3)	141	175.3	50	(38.5)	115	140.2	19	(14.7)	42	51.6
Male	23	(38.3)	58	156.5	31	(38.8)	62	122.2	12	(17.1)	23	50.7
Female	26	(38.2)	83	191.4	19	(38.0)	53	169.4	7	(11.9)	19	52.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-6　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Male	207				205				208			
Female	202				204				199			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Male	215.8				217.9				234.4			
Female	219.6				212.9				218.7			
All events	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
Male	153	(73.9)	647	299.8	144	(70.2)	607	278.6	151	(72.6)	520	221.8
Female	153	(75.7)	806	367.0	148	(72.5)	751	352.7	141	(70.9)	544	248.7
Serious												
Yes	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
Male	22	(10.6)	43	19.9	16	(7.8)	19	8.7	11	(5.3)	14	6.0
Female	8	(4.0)	12	5.5	14	(6.9)	18	8.5	18	(9.0)	25	11.4
GIAEs	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
Male	82	(39.6)	222	102.9	82	(40.0)	239	109.7	44	(21.2)	68	29.0
Female	96	(47.5)	240	109.3	81	(39.7)	310	145.6	52	(26.1)	107	48.9

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-7　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Male	74				77				71			
Female	58				54				62			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
Male	47.6				47.8				43.8			
Female	36.6				34.1				40.3			
All events	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
Male	48	(64.9)	162	340.5	47	(61.0)	119	249.1	36	(50.7)	87	198.7
Female	43	(74.1)	150	409.6	37	(68.5)	125	366.7	41	(66.1)	136	337.3
Serious												
Yes	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
Male	3	(4.1)	3	6.3	5	(6.5)	7	14.7	4	(5.6)	5	11.4
Female	5	(8.6)	7	19.1	7	(13.0)	10	29.3	5	(8.1)	6	14.9
GIAEs	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
Male	20	(27.0)	44	92.5	24	(31.2)	40	83.7	7	(9.9)	11	25.1
Female	16	(27.6)	28	76.5	21	(38.9)	40	117.3	14	(22.6)	26	64.5

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-8　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	103			102			103		
Male	79			75			81		
Female	24			27			22		
Exposure time (year)	68.7			63.0			69.6		
Male	52.7			47.1			54.7		
Female	16.0			15.9			14.8		
All events	77 (74.8)	228	331.8	73 (71.6)	197	312.6	68 (66.0)	186	267.4
Male	57 (72.2)	156	295.9	53 (70.7)	154	326.8	52 (64.2)	122	222.9
Female	20 (83.3)	72	449.9	20 (74.1)	43	270.6	16 (72.7)	64	431.9
Serious									
Yes	6 (5.8)	7	10.2	2 (2.0)	2	3.2	2 (1.9)	3	4.3
Male	5 (6.3)	6	11.4	2 (2.7)	2	4.2	1 (1.2)	1	1.8
Female	1 (4.2)	1	6.2	0			1 (4.5)	2	13.5
GIAEs	39 (37.9)	63	91.7	42 (41.2)	82	130.1	17 (16.5)	28	40.3
Male	29 (36.7)	46	87.3	30 (40.0)	65	137.9	9 (11.1)	12	21.9
Female	10 (41.7)	17	106.2	12 (44.4)	17	107.0	8 (36.4)	16	108.0

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-9　男女別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	239			241			120		
Male	166			174			89		
Female	73			67			31		
Exposure time (year)	270.9			256.8			135.9		
Male	187.1			187.2			101.5		
Female	83.8			69.5			34.4		
All events	206 (86.2)	909	335.5	212 (88.0)	954	371.5	86 (71.7)	269	197.9
Male	143 (86.1)	566	302.5	150 (86.2)	614	328.0	60 (67.4)	168	165.5
Female	63 (86.3)	343	409.3	62 (92.5)	340	488.9	26 (83.9)	101	293.5
Serious									
Yes	19 (7.9)	25	9.2	12 (5.0)	13	5.1	8 (6.7)	10	7.4
Male	14 (8.4)	19	10.2	8 (4.6)	9	4.8	6 (6.7)	8	7.9
Female	5 (6.8)	6	7.2	4 (6.0)	4	5.8	2 (6.5)	2	5.8
GIAEs	129 (54.0)	262	96.7	130 (53.9)	300	116.8	24 (20.0)	40	29.4
Male	85 (51.2)	164	87.6	91 (52.3)	177	94.5	18 (20.2)	25	24.6
Female	44 (60.3)	98	116.9	39 (58.2)	123	176.9	6 (19.4)	15	43.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.2　ベースラインの年齢

ベースラインの年齢別サブグループは以下のとおり：

- 65 歳未満
- 65 歳以上
- 75 歳以上

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、75 歳以上のサブグループに含まれる被験者は少なかった（各群 3～10 例）。

いずれの試験でも、65 歳未満及び 65 歳以上の両サブグループにおいて、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-10～表 2.7.4.5-14）。

3623 試験、3627 試験及び 4092 試験では、65 歳未満及び 65 歳以上の両サブグループにおいて、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 8 例未満）。3626 試験及び 4091 試験では、サブグループごとの重篤な有害事象の発現件数は比較的少なく、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれのサブグループでも、重篤な有害事象の全体的な発現の頻度について、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との間及びセマグルチドの両用量群の間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、65 歳未満及び 65 歳以上の両サブグループにおいて、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

3623 試験及び 4091 試験では、有害事象及び胃腸障害の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が対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれも）で高いという結果が、65 歳未満と比べて 65 歳以上のサブグループでより顕著になる傾向がみられたが、この傾向は、その他の試験では認められなかった。

いずれの試験でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象の発現状況について、発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数及び各サブグループに含まれる被験者数の違いを考慮すると、すべてのサブグループで、それらの発現の頻度がセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高くなる傾向は示されなかった。

概して、有害事象及び胃腸障害の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が、高齢者のサブグループで数値的に高くなるという結果が一部の試験でみられたものの、高齢者においてこれらの発現の頻度が一貫して増加するような傾向はみられなかった。ただし、多くの高齢者は生理的機能が低下しているため、高齢者に対してセマグルチドを投与する際には、患者の状態を注意深く観察し、慎重に使用する必要がある [10]。

表 2.7.4.5-10　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%) E	R	N	(%) E	R	N	(%) E	R
Number of subjects	128			130			129		
< 65	102			110			105		
>= 65	26			20			24		
>= 75	6			4			3		
Exposure time (year)	80.4			82.0			81.4		
< 65	65.2			69.9			66.9		
>= 65	15.2			12.1			14.5		
>= 75	3.6			2.7			2.0		
All events	82 (64.1)	364	452.5	73 (56.2)	269	328.0	69 (53.5)	224	275.1
< 65	64 (62.7)	276	423.2	60 (54.5)	216	309.1	56 (53.3)	180	269.0
>= 65	18 (69.2)	88	577.8	13 (65.0)	53	436.4	13 (54.2)	44	303.1
>= 75	5 (83.3)	15	417.9	1 (25.0)	1	37.5	2 (66.7)	2	99.1
Serious									
Yes	7 (5.5)	10	12.4	7 (5.4)	8	9.8	5 (3.9)	6	7.4
< 65	5 (4.9)	8	12.3	6 (5.5)	6	8.6	4 (3.8)	5	7.5
>= 65	2 (7.7)	2	13.1	1 (5.0)	2	16.5	1 (4.2)	1	6.9
>= 75	0			0			0		
GIAEs	49 (38.3)	141	175.3	50 (38.5)	115	140.2	19 (14.7)	42	51.6
< 65	37 (36.3)	107	164.1	40 (36.4)	89	127.4	16 (15.2)	36	53.8
>= 65	12 (46.2)	34	223.2	10 (50.0)	26	214.1	3 (12.5)	6	41.3
>= 75	3 (50.0)	10	278.6	1 (25.0)	1	37.5	0		

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-11　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%) E	R	N	(%) E	R	N	(%) E	R
Number of subjects	409			409			407		
< 65	333			332			328		
>= 65	76			77			79		
>= 75	7			7			8		
Exposure time (year)	435.4			430.8			453.2		
< 65	358.5			351.5			366.9		
>= 65	77.0			79.3			86.2		
>= 75	7.2			5.7			9.4		
All events	306 (74.8)	1453	333.7	292 (71.4)	1358	315.2	292 (71.7)	1064	234.8
< 65	254 (76.3)	1258	350.9	237 (71.4)	1139	324.0	234 (71.3)	832	226.8
>= 65	52 (68.4)	195	253.3	55 (71.4)	219	276.1	58 (73.4)	232	269.0
>= 75	6 (85.7)	17	236.5	7 (100.0)	23	404.5	5 (62.5)	22	234.5
Serious									
Yes	30 (7.3)	55	12.6	30 (7.3)	37	8.6	29 (7.1)	39	8.6
< 65	25 (7.5)	49	13.7	23 (6.9)	27	7.7	20 (6.1)	27	7.4
>= 65	5 (6.6)	6	7.8	7 (9.1)	10	12.6	9 (11.4)	12	13.9
>= 75	2 (28.6)	3	41.7	0			1 (12.5)	1	10.7
GIAEs	178 (43.5)	462	106.1	163 (39.9)	549	127.4	96 (23.6)	175	38.6
< 65	146 (43.8)	390	108.8	132 (39.8)	466	132.6	73 (22.3)	131	35.7
>= 65	32 (42.1)	72	93.5	31 (40.3)	83	104.6	23 (29.1)	44	51.0
>= 75	3 (42.9)	6	83.5	4 (57.1)	9	158.3	0		

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-12　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
< 65	93				102				86			
>= 65	39				29				47			
>= 75	7				3				4			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
< 65	59.3				63.8				54.6			
>= 65	24.9				18.0				29.5			
>= 75	4.3				1.5				1.5			
All events	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
< 65	61	(65.6)	200	337.3	65	(63.7)	192	300.7	49	(57.0)	141	258.2
>= 65	30	(76.9)	112	449.6	19	(65.5)	52	288.4	28	(59.6)	82	278.1
>= 75	6	(85.7)	38	886.3	3	(100.0)	6	394.2	0			
Serious												
Yes	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
< 65	6	(6.5)	8	13.5	7	(6.9)	10	15.7	5	(5.8)	6	11.0
>= 65	2	(5.1)	2	8.0	5	(17.2)	7	38.8	4	(8.5)	5	17.0
>= 75	0				1	(33.3)	2	131.4	0			
GIAEs	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
< 65	23	(24.7)	47	79.3	34	(33.3)	64	100.2	13	(15.1)	20	36.6
>= 65	13	(33.3)	25	100.4	11	(37.9)	16	88.7	8	(17.0)	17	57.7
>= 75	5	(71.4)	9	209.9	0				0			

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-13　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
< 65	66				63				73			
>= 65	37				39				30			
>= 75	4				5				6			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
< 65	44.5				39.9				49.2			
>= 65	24.2				23.1				20.4			
>= 75	2.7				3.1				4.0			
All events	77	(74.8)	228	331.8	73	(71.6)	197	312.6	68	(66.0)	186	267.4
< 65	48	(72.7)	120	269.7	44	(69.8)	129	323.3	47	(64.4)	128	260.1
>= 65	29	(78.4)	108	445.8	29	(74.4)	68	294.1	21	(70.0)	58	285.0
>= 75	3	(75.0)	11	405.4	4	(80.0)	10	326.7	4	(66.7)	14	346.2
Serious												
Yes	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	3	4.3
< 65	2	(3.0)	2	4.5	2	(3.2)	2	5.0	1	(1.4)	2	4.1
>= 65	4	(10.8)	5	20.6	0				1	(3.3)	1	4.9
>= 75	0				0				1	(16.7)	1	24.7
GIAEs	39	(37.9)	63	91.7	42	(41.2)	82	130.1	17	(16.5)	28	40.3
< 65	20	(30.3)	33	74.2	26	(41.3)	55	137.9	10	(13.7)	17	34.5
>= 65	19	(51.4)	30	123.8	16	(41.0)	27	116.8	7	(23.3)	11	54.1
>= 75	2	(50.0)	3	110.6	2	(40.0)	6	196.0	2	(33.3)	5	123.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-14　　ベースラインの年齢別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
< 65	162				168				77			
>= 65	77				73				43			
>= 75	9				10				4			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
< 65	185.6				183.2				87.7			
>= 65	85.3				73.6				48.3			
>= 75	8.5				10.7				4.7			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
< 65	140	(86.4)	580	312.5	144	(85.7)	659	359.7	55	(71.4)	176	200.7
>= 65	66	(85.7)	329	385.6	68	(93.2)	295	401.1	31	(72.1)	93	192.7
>= 75	7	(77.8)	38	449.2	8	(80.0)	57	533.4	3	(75.0)	11	234.8
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
< 65	13	(8.0)	15	8.1	6	(3.6)	7	3.8	4	(5.2)	5	5.7
>= 65	6	(7.8)	10	11.7	6	(8.2)	6	8.2	4	(9.3)	5	10.4
>= 75	2	(22.2)	5	59.1	1	(10.0)	1	9.4	0			
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
< 65	78	(48.1)	147	79.2	84	(50.0)	189	103.2	13	(16.9)	23	26.2
>= 65	51	(66.2)	115	134.8	46	(63.0)	111	150.9	11	(25.6)	17	35.2
>= 75	6	(66.7)	16	189.1	6	(60.0)	29	271.4	1	(25.0)	2	42.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.3　　ベースラインの体重

ベースラインの体重別サブグループは以下のとおり：

- <70 kg
- 70-<90 kg
- 90-<110 kg
- ≥110 kg

また、国内試験 2 試験（4092 試験及び 4091 試験）は他の試験と比較して平均体重が軽かったため、最も軽いカテゴリーをさらに 2 つ（< 55 kg 及び 55 - <70 kg）に分けた。

3623 試験、3626 試験及び 3627 試験では、すべての体重別サブグループ（3627 試験の 70-<90 kg を除く）において、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられた（表 2.7.4.5-15～表 2.7.4.5-19）。3627 試験の 70-<90 kg では、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、対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で低い傾向がみられた。

4092 試験では、≥110 kg 及び 90-<110 kg に含まれる被験者は少なかった（各群 9 例以下）。その他の体重別サブグループにおいて、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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられた。

4091 試験では、≥110 kg に含まれる被験者は少なかった（各群 7 例以下）。その他の体重別サブグループにおいて、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高い傾向がみられた。

3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、すべての体重別サブグループにおいて、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験では、いずれの体重別サブグループにおいても、重篤な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について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、すべての体重別サブグループにおいて、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチド群で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

4091 試験では、有害事象及び胃腸障害の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が対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれも）で高いという結果が、最も体重の軽いサブグループ（< 55 kg）において最も顕著になる傾向がみられた。一方、4092 試験では、セマグルチドの 2 用量で一貫した傾向は認められず、セマグルチド 0.5 mg 群でのみ、最も体重の軽いサブグループ（< 55 kg）で群間差がより顕著であった。3623 試験、3626 試験及び 3627 試験では、特定の体重別サブグループにおいて、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数が対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれも）でより顕著に高くなる傾向はみられなかった。

いずれの試験でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象の発現状況について、発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数及び各サブグループに含まれる被験者数の違いを考慮すると、すべてのサブグループで、それらの発現の頻度がセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高くなる傾向は示されなかった。

表 2.7.4.5-15　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
< 70	23				12				24			
70 - < 90	53				50				46			
90 - < 110	29				37				39			
>= 110	23				31				20			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
< 70	14.4				7.2				14.9			
70 - < 90	33.7				31.2				30.1			
90 - < 110	18.3				24.5				24.5			
>= 110	14.0				19.1				11.9			
All events	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
< 70	11	(47.8)	51	355.3	5	(41.7)	16	220.9	11	(45.8)	20	133.8
70 - < 90	34	(64.2)	142	421.3	27	(54.0)	110	352.6	26	(56.5)	80	265.4
90 - < 110	22	(75.9)	57	310.8	22	(59.5)	81	330.9	17	(43.6)	63	257.4
>= 110	15	(65.2)	114	811.8	19	(61.3)	62	324.6	15	(75.0)	61	513.7
Serious												
Yes	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
< 70	1	(4.3)	2	13.9	0				1	(4.2)	1	6.7
70 - < 90	4	(7.5)	5	14.8	1	(2.0)	1	3.2	2	(4.3)	2	6.6
90 - < 110	1	(3.4)	1	5.5	2	(5.4)	2	8.2	0			
>= 110	1	(4.3)	2	14.2	4	(12.9)	5	26.2	2	(10.0)	3	25.3
GIAEs	49	(38.3)	141	175.3	50	(38.5)	115	140.2	19	(14.7)	42	51.6
< 70	7	(30.4)	15	104.5	5	(41.7)	9	124.3	3	(12.5)	4	26.8
70 - < 90	20	(37.7)	60	178.0	22	(44.0)	48	153.8	5	(10.9)	11	36.5
90 - < 110	12	(41.4)	22	120.0	12	(32.4)	35	143.0	7	(17.9)	15	61.3
>= 110	10	(43.5)	44	313.3	11	(35.5)	23	120.4	4	(20.0)	12	101.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-16　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
< 70	69				68				70			
70 - < 90	147				154				148			
90 - < 110	119				120				129			
>= 110	74				67				60			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
< 70	72.3				64.2				76.9			
70 - < 90	152.3				163.5				160.7			
90 - < 110	126.9				129.3				146.5			
>= 110	83.9				73.7				69.1			
All events	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
< 70	56	(81.2)	271	374.8	54	(79.4)	263	409.6	56	(80.0)	192	249.6
70 - < 90	113	(76.9)	540	354.5	107	(69.5)	507	310.0	107	(72.3)	395	245.8
90 - < 110	83	(69.7)	432	340.4	86	(71.7)	343	265.2	88	(68.2)	359	245.1
>= 110	54	(73.0)	210	250.3	45	(67.2)	245	332.3	41	(68.3)	118	170.8
Serious												
Yes	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
< 70	3	(4.3)	9	12.4	3	(4.4)	3	4.7	5	(7.1)	6	7.8
70 - < 90	10	(6.8)	12	7.9	10	(6.5)	12	7.3	16	(10.8)	23	14.3
90 - < 110	8	(6.7)	16	12.6	12	(10.0)	16	12.4	6	(4.7)	8	5.5
>= 110	9	(12.2)	18	21.5	5	(7.5)	6	8.1	2	(3.3)	2	2.9
GIAEs	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
< 70	40	(58.0)	111	153.5	37	(54.4)	115	179.1	20	(28.6)	35	45.5
70 - < 90	62	(42.2)	193	126.7	58	(37.7)	202	123.5	38	(25.7)	71	44.2
90 - < 110	47	(39.5)	90	70.9	43	(35.8)	137	105.9	32	(24.8)	62	42.3
>= 110	29	(39.2)	68	81.1	25	(37.3)	95	128.9	6	(10.0)	7	10.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-17　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
< 70	12				17				23			
70 - < 90	54				51				47			
90 - < 110	42				38				40			
>= 110	24				25				23			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
< 70	6.8				9.0				14.0			
70 - < 90	35.1				32.6				28.9			
90 - < 110	27.4				24.4				25.7			
>= 110	14.9				15.9				15.5			
All events	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
< 70	7	(58.3)	14	204.9	15	(88.2)	34	379.7	13	(56.5)	31	221.4
70 - < 90	37	(68.5)	148	421.4	25	(49.0)	64	196.2	28	(59.6)	75	259.4
90 - < 110	31	(73.8)	96	351.0	25	(65.8)	85	348.2	24	(60.0)	81	315.5
>= 110	16	(66.7)	54	362.5	19	(76.0)	61	384.1	12	(52.2)	36	232.1
Serious												
Yes	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
< 70	0				0				1	(4.3)	1	7.1
70 - < 90	5	(9.3)	7	19.9	6	(11.8)	8	24.5	4	(8.5)	4	13.8
90 - < 110	1	(2.4)	1	3.7	4	(10.5)	7	28.7	3	(7.5)	5	19.5
>= 110	2	(8.3)	2	13.4	2	(8.0)	2	12.6	1	(4.3)	1	6.4
GIAEs	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
< 70	6	(50.0)	6	87.8	9	(52.9)	13	145.2	3	(13.0)	6	42.8
70 - < 90	17	(31.5)	34	96.8	13	(25.5)	22	67.4	7	(14.9)	12	41.5
90 - < 110	7	(16.7)	23	84.1	15	(39.5)	36	147.5	8	(20.0)	13	50.6
>= 110	6	(25.0)	9	60.4	8	(32.0)	9	56.7	3	(13.0)	6	38.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-18　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	103			102			103		
< 55	12			16			15		
55 - < 70	53			37			38		
70 - < 90	35			37			44		
90 - < 110	3			9			6		
>= 110				3					
Exposure time (year)	68.7			63.0			69.6		
< 55	8.0			8.8			10.2		
55 - < 70	35.4			22.9			25.8		
70 - < 90	23.3			24.1			29.6		
90 - < 110	2.0			5.7			4.0		
>= 110				1.5					
All events	77 (74.8)	228	331.8	73 (71.6)	197	312.6	68 (66.0)	186	267.4
< 55	11 (91.7)	53	664.5	14 (87.5)	31	353.3	10 (66.7)	34	334.1
55 - < 70	36 (67.9)	93	262.5	26 (70.3)	65	283.7	27 (71.1)	77	298.9
70 - < 90	27 (77.1)	76	326.5	27 (73.0)	81	336.5	27 (61.4)	62	209.7
90 - < 110	3 (100.0)	6	294.2	5 (55.6)	19	331.7	4 (66.7)	13	321.3
>= 110	0			1 (33.3)	1	65.3	0		
Serious									
Yes	6 (5.8)	7	10.2	2 (2.0)	2	3.2	2 (1.9)	3	4.3
< 55	1 (8.3)	1	12.5	1 (6.3)	1	11.4	1 (6.7)	1	9.8
55 - < 70	3 (5.7)	4	11.3	0			1 (2.6)	2	7.8
70 - < 90	2 (5.7)	2	8.6	0			0 (0.0)	0	0.0
90 - < 110	0			1 (11.1)	1	17.5	0 (0.0)	0	0.0
>= 110	0			0			0		
GIAEs	39 (37.9)	63	91.7	42 (41.2)	82	130.1	17 (16.5)	28	40.3
< 55	7 (58.3)	17	213.2	8 (50.0)	9	102.6	4 (26.7)	6	59.0
55 - < 70	20 (37.7)	29	81.9	16 (43.2)	24	104.8	7 (18.4)	14	54.3
70 - < 90	11 (31.4)	16	68.7	14 (37.8)	40	166.2	5 (11.4)	7	23.7
90 - < 110	1 (33.3)	1	49.0	3 (33.3)	8	139.7	1 (16.7)	1	24.7
>= 110	0			1 (33.3)	1	65.3	0		

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-19　ベースラインの体重別（kg）の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
< 55	31				27				9			
55 - < 70	96				98				55			
70 - < 90	89				88				37			
90 - < 110	18				21				18			
>= 110	5				7				1			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
< 55	35.3				27.3				9.7			
55 - < 70	106.5				99.6				63.5			
70 - < 90	102.5				99.8				41.4			
90 - < 110	21.1				23.6				20.2			
>= 110	5.5				6.4				1.2			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
< 55	28	(90.3)	143	405.2	26	(96.3)	153	560.9	6	(66.7)	16	164.9
55 - < 70	82	(85.4)	364	341.7	86	(87.8)	321	322.1	36	(65.5)	102	160.7
70 - < 90	76	(85.4)	317	309.2	74	(84.1)	341	341.5	28	(75.7)	93	224.7
90 - < 110	16	(88.9)	70	332.0	19	(90.5)	116	490.9	15	(83.3)	52	257.1
>= 110	4	(80.0)	15	273.1	7	(100.0)	23	361.6	1	(100.0)	6	508.5
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
< 55	1	(3.2)	4	11.3	3	(11.1)	3	11.0	1	(11.1)	1	10.3
55 - < 70	8	(8.3)	9	8.4	4	(4.1)	4	4.0	4	(7.3)	5	7.9
70 - < 90	9	(10.1)	11	10.7	5	(5.7)	6	6.0	3	(8.1)	4	9.7
90 - < 110	1	(5.6)	1	4.7	0				0			
>= 110	0				0				0			
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
< 55	21	(67.7)	50	141.7	18	(66.7)	58	212.6	2	(22.2)	2	20.6
55 - < 70	56	(58.3)	118	110.8	56	(57.1)	114	114.4	7	(12.7)	15	23.6
70 - < 90	41	(46.1)	78	76.1	44	(50.0)	90	90.1	7	(18.9)	10	24.2
90 - < 110	9	(50.0)	14	66.4	10	(47.6)	30	127.0	8	(44.4)	13	64.3
>= 110	2	(40.0)	2	36.4	2	(28.6)	8	125.8	0			

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.4　ベースラインの BMI

ベースラインの BMI 別サブグループは以下のとおり：

- <25 kg/m^2
- 25−30 kg/m^2
- 30−35 kg/m^2
- ≥35 kg/m^2

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、すべての BMI 別サブグループにおいて、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-20～表 2.7.4.5-24）。3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、すべ

ての BMI 別サブグループにおいて、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験では、いずれの BMI 別サブグループにおいても、重篤な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について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、すべての BMI 別サブグループにおいて、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

概して、5 試験のいずれの投与群でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数について、BMI に従って一貫して増加するような傾向は認められなかった。なお、3623 試験では、胃腸障害の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が対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれも）で高いという結果が、最も BMI の低いサブグループ（<25 kg/m^2）で顕著であった。これは、最も BMI の低いサブグループ（<25 kg/m^2）の対照群で胃腸障害の有害事象が報告されなかったためであった。

いずれの試験でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象の発現状況について、発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数及び各サブグループに含まれる被験者数の違いを考慮すると、すべてのサブグループで、それらの発現の頻度がセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高くなる傾向は示されなかった。

表 2.7.4.5-20　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
< 25	18				13				18			
25 - < 30	33				32				30			
30 - < 35	37				38				45			
>= 35	40				47				36			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
< 25	11.9				8.3				11.9			
25 - < 30	19.8				20.6				18.8			
30 - < 35	24.3				23.7				29.2			
>= 35	24.5				29.4				21.6			
All events	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
< 25	9	(50.0)	34	286.3	7	(53.8)	25	300.6	7	(38.9)	13	109.3
25 - < 30	17	(51.5)	70	354.4	17	(53.1)	59	286.5	12	(40.0)	20	106.3
30 - < 35	25	(67.6)	139	572.6	23	(60.5)	79	333.6	29	(64.4)	102	349.8
>= 35	31	(77.5)	121	493.0	26	(55.3)	106	360.2	21	(58.3)	89	412.6
Serious												
Yes	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
< 25	0				0				1	(5.6)	1	8.4
25 - < 30	1	(3.0)	2	10.1	1	(3.1)	1	4.9	0			
30 - < 35	4	(10.8)	5	20.6	2	(5.3)	3	12.7	1	(2.2)	1	3.4
>= 35	2	(5.0)	3	12.2	4	(8.5)	4	13.6	3	(8.3)	4	18.5
GIAEs	49	(38.3)	141	175.3	50	(38.5)	115	140.2	19	(14.7)	42	51.6
< 25	5	(27.8)	13	109.5	7	(53.8)	15	180.3	0			
25 - < 30	13	(39.4)	30	151.9	14	(43.8)	25	121.4	4	(13.3)	5	26.6
30 - < 35	14	(37.8)	50	206.0	13	(34.2)	34	143.6	9	(20.0)	18	61.7
>= 35	17	(42.5)	48	195.6	16	(34.0)	41	139.3	6	(16.7)	19	88.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-21　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	409			409			407		
< 25	45			36			40		
25 - < 30	110			127			101		
30 - < 35	120			126			140		
>= 35	134			120			126		
Exposure time (year)	435.4			430.8			453.2		
< 25	46.4			32.9			43.3		
25 - < 30	111.6			133.2			112.0		
30 - < 35	128.0			132.6			153.7		
>= 35	149.4			132.1			144.2		
All events	306 (74.8)	1453	333.7	292 (71.4)	1358	315.2	292 (71.7)	1064	234.8
< 25	37 (82.2)	186	400.9	27 (75.0)	98	297.7	28 (70.0)	61	140.9
25 - < 30	89 (80.9)	410	367.4	94 (74.0)	480	360.3	79 (78.2)	301	268.8
30 - < 35	85 (70.8)	371	289.8	89 (70.6)	299	225.4	99 (70.7)	388	252.4
>= 35	95 (70.9)	486	325.3	82 (68.3)	481	364.2	86 (68.3)	314	217.8
Serious									
Yes	30 (7.3)	55	12.6	30 (7.3)	37	8.6	29 (7.1)	39	8.6
< 25	3 (6.7)	9	19.4	1 (2.8)	1	3.0	0		
25 - < 30	8 (7.3)	10	9.0	7 (5.5)	10	7.5	13 (12.9)	19	17.0
30 - < 35	8 (6.7)	13	10.2	9 (7.1)	11	8.3	10 (7.1)	13	8.5
>= 35	11 (8.2)	23	15.4	13 (10.8)	15	11.4	6 (4.8)	7	4.9
GIAEs	178 (43.5)	462	106.1	163 (39.9)	549	127.4	96 (23.6)	175	38.6
< 25	26 (57.8)	76	163.8	19 (52.8)	39	118.5	7 (17.5)	13	30.0
25 - < 30	55 (50.0)	161	144.3	57 (44.9)	224	168.2	28 (27.7)	50	44.7
30 - < 35	42 (35.0)	109	85.1	43 (34.1)	88	66.4	37 (26.4)	69	44.9
>= 35	55 (41.0)	116	77.6	44 (36.7)	198	149.9	24 (19.0)	43	29.8

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-22　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	132			131			133		
< 25	10			16			15		
25 - < 30	38			36			40		
30 - < 35	41			43			41		
>= 35	43			36			37		
Exposure time (year)	84.2			81.9			84.1		
< 25	5.5			8.9			8.6		
25 - < 30	24.4			23.0			24.9		
30 - < 35	27.2			26.7			26.6		
>= 35	27.1			23.4			24.0		
All events	91 (68.9)	312	370.5	84 (64.1)	244	298.0	77 (57.9)	223	265.2
< 25	5 (50.0)	9	164.8	13 (81.3)	26	293.6	8 (53.3)	14	162.3
25 - < 30	24 (63.2)	86	352.2	21 (58.3)	58	252.6	26 (65.0)	56	224.6
30 - < 35	32 (78.0)	126	463.6	24 (55.8)	59	220.9	25 (61.0)	88	331.4
>= 35	30 (69.8)	91	335.3	26 (72.2)	101	432.4	18 (48.6)	65	271.0
Serious									
Yes	8 (6.1)	10	11.9	12 (9.2)	17	20.8	9 (6.8)	11	13.1
< 25	0			0			0		
25 - < 30	1 (2.6)	1	4.1	3 (8.3)	4	17.4	3 (7.5)	3	12.0
30 - < 35	4 (9.8)	6	22.1	5 (11.6)	8	30.0	4 (9.8)	5	18.8
>= 35	3 (7.0)	3	11.1	4 (11.1)	5	21.4	2 (5.4)	3	12.5
GIAEs	36 (27.3)	72	85.5	45 (34.4)	80	97.7	21 (15.8)	37	44.0
< 25	5 (50.0)	5	91.5	6 (37.5)	8	90.4	1 (6.7)	2	23.2
25 - < 30	11 (28.9)	19	77.8	15 (41.7)	28	122.0	5 (12.5)	8	32.1
30 - < 35	11 (26.8)	34	125.1	11 (25.6)	15	56.2	10 (24.4)	16	60.2
>= 35	9 (20.9)	14	51.6	13 (36.1)	29	124.2	5 (13.5)	11	45.9

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-23　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
< 25	57				56				59			
25 - < 30	37				25				32			
30 - < 35	7				14				12			
>= 35	2				7							
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
< 25	38.1				33.3				39.7			
25 - < 30	24.6				16.3				21.8			
30 - < 35	4.7				9.5				8.1			
>= 35	1.4				3.9							
All events	77	(74.8)	228	331.8	73	(71.6)	197	312.6	68	(66.0)	186	267.4
< 25	42	(73.7)	135	354.7	42	(75.0)	95	285.3	41	(69.5)	107	269.5
25 - < 30	26	(70.3)	64	260.5	20	(80.0)	66	403.9	19	(59.4)	55	252.8
30 - < 35	7	(100.0)	25	530.3	8	(57.1)	31	327.6	8	(66.7)	24	296.3
>= 35	2	(100.0)	4	292.8	3	(42.9)	5	127.9	0			
Serious												
Yes	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	3	4.3
< 25	3	(5.3)	4	10.5	1	(1.8)	1	3.0	2	(3.4)	3	7.6
25 - < 30	2	(5.4)	2	8.1	0				0			
30 - < 35	1	(14.3)	1	21.2	0				0			
>= 35	0				1	(14.3)	1	25.6	0			
GIAEs	39	(37.9)	63	91.7	42	(41.2)	82	130.1	17	(16.5)	28	40.3
< 25	22	(38.6)	39	102.5	23	(41.1)	31	93.1	10	(16.9)	14	35.3
25 - < 30	13	(35.1)	18	73.3	12	(48.0)	34	208.1	5	(15.6)	12	55.2
30 - < 35	3	(42.9)	5	106.1	5	(35.7)	14	148.0	2	(16.7)	2	24.7
>= 35	1	(50.0)	1	73.2	2	(28.6)	3	76.7	0			

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-24　　ベースラインの BMI 別（kg/m^2）の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
< 25	105				102				49			
25 - < 30	97				97				39			
30 - < 35	27				30				27			
>= 35	10				12				5			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
< 25	118.0				100.4				56.8			
25 - < 30	110.1				110.6				42.5			
30 - < 35	31.6				33.5				30.7			
>= 35	11.3				12.3				5.9			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
< 25	91	(86.7)	413	350.1	92	(90.2)	386	384.4	29	(59.2)	85	149.7
25 - < 30	82	(84.5)	333	302.6	81	(83.5)	381	344.5	30	(76.9)	79	185.8
30 - < 35	25	(92.6)	134	424.3	27	(90.0)	119	355.3	23	(85.2)	82	266.8
>= 35	8	(80.0)	29	255.7	12	(100.0)	68	555.0	4	(80.0)	23	389.5
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
< 25	8	(7.6)	11	9.3	6	(5.9)	6	6.0	3	(6.1)	4	7.0
25 - < 30	8	(8.2)	11	10.0	6	(6.2)	7	6.3	5	(12.8)	6	14.1
30 - < 35	2	(7.4)	2	6.3	0				0			
>= 35	1	(10.0)	1	8.8	0				0			
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
< 25	62	(59.0)	136	115.3	62	(60.8)	138	137.4	4	(8.2)	4	7.0
25 - < 30	49	(50.5)	91	82.7	49	(50.5)	111	100.4	10	(25.6)	15	35.3
30 - < 35	14	(51.9)	30	95.0	14	(46.7)	31	92.6	8	(29.6)	17	55.3
>= 35	4	(40.0)	5	44.1	5	(41.7)	20	163.2	2	(40.0)	4	67.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.5　　ベースラインの心血管系疾患の既往歴

ベースラインの心血管系疾患の既往歴別サブグループは以下のとおり：

- 心血管系疾患の既往歴なし
- 心血管系疾患の既往歴あり

4092 試験では、ベースラインに心血管系疾患の既往歴があった被験者は少なかった（各群 2〜7 例）。

3623 試験、3626 試験、3627 試験及び 4091 試験では、心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の両サブグループで、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-25〜表 2.7.4.5-29）。3623 試験及び 3627 試験では、心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の両サブグループで、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群で 10 例以下）。3626 試験及び 4091 試験では、心血管系疾患の既往歴

（あり／なし）別の両サブグループで、重篤な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について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

3623 試験及び 3627 試験では、ベースラインに心血管系疾患の既往歴ありのサブグループで、胃腸障害の有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験及び 4091 試験では、心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別のいずれのサブグループでも、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高かった。

3623 試験及び 4091 試験では、有害事象及び胃腸障害の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が対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg のいずれも）で高いという結果が、心血管系疾患の既往歴なしと比較して心血管系疾患の既往歴ありのサブグループでより顕著になる傾向がみられたが、この傾向は、3626 試験及び 3627 試験では認められなかった。

概して、心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別のいずれのサブグループでも、セマグルチド 0.5 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-25　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
Yes	11				15				17			
No	117				115				112			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
Yes	6.3				8.1				10.7			
No	74.2				73.9				70.7			
All events	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
Yes	10	(90.9)	52	831.6	12	(80.0)	65	803.7	11	(64.7)	43	401.9
No	72	(61.5)	312	420.5	61	(53.0)	204	275.9	58	(51.8)	181	255.9
Serious												
Yes	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
Yes	3	(27.3)	3	48.0	2	(13.3)	2	24.7	1	(5.9)	1	9.3
No	4	(3.4)	7	9.4	5	(4.3)	6	8.1	4	(3.6)	5	7.1
GIAEs	49	(38.3)	141	175.3	50	(38.5)	115	140.2	19	(14.7)	42	51.6
Yes	4	(36.4)	12	191.9	9	(60.0)	25	309.1	5	(29.4)	8	74.8
No	45	(38.5)	129	173.9	41	(35.7)	90	121.7	14	(12.5)	34	48.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-26　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Yes	65				81				71			
No	344				328				336			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Yes	69.7				85.9				80.2			
No	365.7				345.0				372.9			
All events	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
Yes	48	(73.8)	174	249.6	54	(66.7)	242	281.9	41	(57.7)	185	230.5
No	258	(75.0)	1279	349.7	238	(72.6)	1116	323.5	251	(74.7)	879	235.7
Serious												
Yes	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
Yes	8	(12.3)	16	23.0	7	(8.6)	10	11.6	7	(9.9)	11	13.7
No	22	(6.4)	39	10.7	23	(7.0)	27	7.8	22	(6.5)	28	7.5
GIAEs	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
Yes	22	(33.8)	59	84.6	34	(42.0)	83	96.7	16	(22.5)	27	33.6
No	156	(45.3)	403	110.2	129	(39.3)	466	135.1	80	(23.8)	148	39.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-27　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Yes	32				20				22			
No	100				111				111			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
Yes	19.7				12.8				13.9			
No	64.5				69.1				70.2			
All events	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
Yes	22	(68.8)	76	385.0	15	(75.0)	37	289.9	10	(45.5)	24	172.6
No	69	(69.0)	236	366.1	69	(62.2)	207	299.5	67	(60.4)	199	283.5
Serious												
Yes	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
Yes	3	(9.4)	3	15.2	2	(10.0)	3	23.5	2	(9.1)	2	14.4
No	5	(5.0)	7	10.9	10	(9.0)	14	20.3	7	(6.3)	9	12.8
GIAEs	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
Yes	8	(25.0)	13	65.8	6	(30.0)	10	78.4	1	(4.5)	2	14.4
No	28	(28.0)	59	91.5	39	(35.1)	70	101.3	20	(18.0)	35	49.9

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-28　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	103			102			103		
Yes	7			2			6		
No	96			100			97		
Exposure time (year)	68.7			63.0			69.6		
Yes	4.4			1.4			4.1		
No	64.4			61.6			65.5		
All events	77 (74.8)	228	331.8	73 (71.6)	197	312.6	68 (66.0)	186	267.4
Yes	6 (85.7)	39	894.2	1 (50.0)	3	219.6	4 (66.7)	9	219.4
No	71 (74.0)	189	293.7	72 (72.0)	194	314.7	64 (66.0)	177	270.4
Serious									
Yes	6 (5.8)	7	10.2	2 (2.0)	2	3.2	2 (1.9)	3	4.3
Yes	2 (28.6)	2	45.9	0			0		
No	4 (4.2)	5	7.8	2 (2.0)	2	3.2	2 (2.1)	3	4.6
GIAEs	39 (37.9)	63	91.7	42 (41.2)	82	130.1	17 (16.5)	28	40.3
Yes	6 (85.7)	9	206.4	1 (50.0)	1	73.2	1 (16.7)	4	97.5
No	33 (34.4)	54	83.9	41 (41.0)	81	131.4	16 (16.5)	24	36.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-29　ベースラインの心血管系疾患の既往歴（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	239			241			120		
Yes	19			17			8		
No	220			224			112		
Exposure time (year)	270.9			256.8			135.9		
Yes	19.8			19.9			9.4		
No	251.1			236.9			126.6		
All events	206 (86.2)	909	335.5	212 (88.0)	954	371.5	86 (71.7)	269	197.9
Yes	17 (89.5)	83	418.2	15 (88.2)	89	448.1	3 (37.5)	10	106.9
No	189 (85.9)	826	329.0	197 (87.9)	865	365.1	83 (74.1)	259	204.6
Serious									
Yes	19 (7.9)	25	9.2	12 (5.0)	13	5.1	8 (6.7)	10	7.4
Yes	5 (26.3)	10	50.4	3 (17.6)	4	20.1	1 (12.5)	1	10.7
No	14 (6.4)	15	6.0	9 (4.0)	9	3.8	7 (6.3)	9	7.1
GIAEs	129 (54.0)	262	96.7	130 (53.9)	300	116.8	24 (20.0)	40	29.4
Yes	13 (68.4)	20	100.8	10 (58.8)	24	120.8	0		
No	116 (52.7)	242	96.4	120 (53.6)	276	116.5	24 (21.4)	40	31.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.6　ベースラインの高血圧

ベースラインの高血圧別サブグループは以下のとおり：

- 高血圧なし
- 高血圧あり

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、高血圧（あり／なし）別の両サブグループで、on-treatment 期間に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、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又は対照群と比較してセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-30～表 2.7.4.5-34）。3623 試験、3627 試験及び 4092 試験では、高血圧別の両サブグループで、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例以下）。3626 試験及び 4091 試験では、高血圧（あり／なし）別の両サブグループで、重篤な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について投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、高血圧（あり／なし）別の両サブグループで、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

概して、5 試験のいずれの投与群でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数について、高血圧ありのサブグループで一貫して増加するような傾向は認められなかった。

概して、高血圧（あり／なし）別のいずれのサブグループでも、セマグルチド 0.5 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-30　ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	128			130			129		
Yes	70			73			67		
No	58			57			62		
Exposure time (year)	80.4			82.0			81.4		
Yes	44.6			45.6			41.3		
No	35.9			36.4			40.1		
All events	82 (64.1)	364	452.5	73 (56.2)	269	328.0	69 (53.5)	224	275.1
Yes	54 (77.1)	232	520.3	43 (58.9)	154	337.8	38 (56.7)	114	276.1
No	28 (48.3)	132	368.1	30 (52.6)	115	315.6	31 (50.0)	110	274.0
Serious									
Yes	7 (5.5)	10	12.4	7 (5.4)	8	9.8	5 (3.9)	6	7.4
Yes	7 (10.0)	10	22.4	4 (5.5)	5	11.0	3 (4.5)	3	7.3
No	0			3 (5.3)	3	8.2	2 (3.2)	3	7.5
GIAEs	49 (38.3)	141	175.3	50 (38.5)	115	140.2	19 (14.7)	42	51.6
Yes	34 (48.6)	80	179.4	30 (41.1)	54	118.5	9 (13.4)	18	43.6
No	15 (25.9)	61	170.1	20 (35.1)	61	167.4	10 (16.1)	24	59.8

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-31　ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	409			409			407		
Yes	284			288			283		
No	125			121			124		
Exposure time (year)	435.4			430.8			453.2		
Yes	299.6			307.6			315.9		
No	135.8			123.2			137.3		
All events	306 (74.8)	1453	333.7	292 (71.4)	1358	315.2	292 (71.7)	1064	234.8
Yes	213 (75.0)	874	291.7	200 (69.4)	914	297.2	202 (71.4)	729	230.8
No	93 (74.4)	579	426.4	92 (76.0)	444	360.3	90 (72.6)	335	244.0
Serious									
Yes	30 (7.3)	55	12.6	30 (7.3)	37	8.6	29 (7.1)	39	8.6
Yes	24 (8.5)	43	14.4	22 (7.6)	26	8.5	22 (7.8)	29	9.2
No	6 (4.8)	12	8.8	8 (6.6)	11	8.9	7 (5.6)	10	7.3
GIAEs	178 (43.5)	462	106.1	163 (39.9)	549	127.4	96 (23.6)	175	38.6
Yes	119 (41.9)	258	86.1	103 (35.8)	364	118.3	62 (21.9)	109	34.5
No	59 (47.2)	204	150.2	60 (49.6)	185	150.1	34 (27.4)	66	48.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-32　ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	132			131			133		
Yes	106			98			101		
No	26			33			32		
Exposure time (year)	84.2			81.9			84.1		
Yes	68.0			61.3			64.3		
No	16.2			20.6			19.8		
All events	91 (68.9)	312	370.5	84 (64.1)	244	298.0	77 (57.9)	223	265.2
Yes	71 (67.0)	246	361.8	65 (66.3)	188	306.7	60 (59.4)	185	287.8
No	20 (76.9)	66	407.3	19 (57.6)	56	272.1	17 (53.1)	38	191.7
Serious									
Yes	8 (6.1)	10	11.9	12 (9.2)	17	20.8	9 (6.8)	11	13.1
Yes	6 (5.7)	8	11.8	10 (10.2)	13	21.2	9 (8.9)	11	17.1
No	2 (7.7)	2	12.3	2 (6.1)	4	19.4	0		
GIAEs	36 (27.3)	72	85.5	45 (34.4)	80	97.7	21 (15.8)	37	44.0
Yes	25 (23.6)	55	80.9	34 (34.7)	62	101.2	19 (18.8)	34	52.9
No	11 (42.3)	17	104.9	11 (33.3)	18	87.5	2 (6.3)	3	15.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-33　ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	103			102			103		
Yes	53			47			53		
No	50			55			50		
Exposure time (year)	68.7			63.0			69.6		
Yes	35.8			30.1			35.7		
No	32.9			33.0			33.9		
All events	77 (74.8)	228	331.8	73 (71.6)	197	312.6	68 (66.0)	186	267.4
Yes	38 (71.7)	116	323.6	31 (66.0)	81	269.5	35 (66.0)	94	263.4
No	39 (78.0)	112	340.8	42 (76.4)	116	351.9	33 (66.0)	92	271.6
Serious									
Yes	6 (5.8)	7	10.2	2 (2.0)	2	3.2	2 (1.9)	3	4.3
Yes	4 (7.5)	5	13.9	1 (2.1)	1	3.3	1 (1.9)	1	2.8
No	2 (4.0)	2	6.1	1 (1.8)	1	3.0	1 (2.0)	2	5.9
GIAEs	39 (37.9)	63	91.7	42 (41.2)	82	130.1	17 (16.5)	28	40.3
Yes	19 (35.8)	29	80.9	17 (36.2)	34	113.1	7 (13.2)	12	33.6
No	20 (40.0)	34	103.5	25 (45.5)	48	145.6	10 (20.0)	16	47.2

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-34　　ベースラインの高血圧（あり／なし）別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Yes	140				142				74			
No	99				99				46			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
Yes	159.2				152.8				83.4			
No	111.8				104.0				52.6			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
Yes	120	(85.7)	516	324.2	129	(90.8)	546	357.3	50	(67.6)	152	182.3
No	86	(86.9)	393	351.6	83	(83.8)	408	392.5	36	(78.3)	117	222.5
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
Yes	14	(10.0)	17	10.7	7	(4.9)	7	4.6	4	(5.4)	5	6.0
No	5	(5.1)	8	7.2	5	(5.1)	6	5.8	4	(8.7)	5	9.5
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
Yes	71	(50.7)	136	85.4	78	(54.9)	168	109.9	15	(20.3)	23	27.6
No	58	(58.6)	126	112.7	52	(52.5)	132	127.0	9	(19.6)	17	32.3

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.7　　ベースラインの腎機能

ベースラインの腎機能（MDRD 方式で推算した eGFR に基づく）別サブグループは以下のとおり：

- 腎機能正常（>90 mL/min/1.73 m^2）
- 軽度腎機能障害（60～89 mL/min/1.73 m^2）
- 中等度腎機能障害（30～59 mL/min/1.73 m^2）
- 重度腎機能障害（15～29 mL/min/1.73 m^2）
- 末期腎疾患（<15 mL/min/1.73 m^2）

除外基準に従い、重度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者（5 試験すべて）、及び中等度の腎機能障害を有する被験者（3626 試験及び 4092 試験のみ）は試験に組み入れなかった。各試験で中等度の腎機能障害を有する被験者は少なかった（各群 0～12 例）ため、結果の解釈には注意が必要である。

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、腎機能別のすべてのサブグループで、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-35～表 2.7.4.5-39）。3623 試験、3627 試験及び 4092 試験では、腎機能別のいずれのサブグループでも、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験及び

4091 試験では、腎機能別のいずれのサブグループでも、重篤な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について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、腎機能別のすべてのサブグループで、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

概して、5 試験のいずれの投与群でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数について、腎機能の程度に従って一貫して増加するような傾向は認められなかった。

いずれの試験でも、有害事象及び胃腸障害の有害事象の発現状況について、発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数及び各サブグループに含まれる被験者数の違いを考慮すると、すべてのサブグループで、それらの発現の頻度がセマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で高くなる傾向は示されなかった。

表 2.7.4.5-35　　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%) E	R	N	(%) E	R	N	(%) E	R
Number of subjects	128			130			129		
Normal (>= 90)	69			85			93		
Mild (60 - < 90)	53			39			29		
Moderate (30 - < 60)	6			6			7		
Exposure time (year)	80.4			82.0			81.4		
Normal (>= 90)	43.0			54.2			59.2		
Mild (60 - < 90)	33.4			24.7			18.2		
Moderate (30 - < 60)	4.1			3.1			4.0		
All events	82 (64.1)	364	452.5	73 (56.2)	269	328.0	69 (53.5)	224	275.1
Normal (>= 90)	42 (60.9)	178	414.2	46 (54.1)	162	299.0	49 (52.7)	156	263.5
Mild (60 - < 90)	35 (66.0)	161	482.2	23 (59.0)	77	311.5	15 (51.7)	48	263.4
Moderate (30 - < 60)	5 (83.3)	25	612.4	4 (66.7)	30	962.0	5 (71.4)	20	498.6
Serious									
Yes	7 (5.5)	10	12.4	7 (5.4)	8	9.8	5 (3.9)	6	7.4
Normal (>= 90)	4 (5.8)	6	14.0	5 (5.9)	5	9.2	2 (2.2)	3	5.1
Mild (60 - < 90)	3 (5.7)	4	12.0	2 (5.1)	3	12.1	2 (6.9)	2	11.0
Moderate (30 - < 60)	0			0			1 (14.3)	1	24.9
GIAEs	49 (38.3)	141	175.3	50 (38.5)	115	140.2	19 (14.7)	42	51.6
Normal (>= 90)	25 (36.2)	57	132.6	31 (36.5)	69	127.3	16 (17.2)	36	60.8
Mild (60 - < 90)	21 (39.6)	69	206.7	16 (41.0)	32	129.4	2 (6.9)	2	11.0
Moderate (30 - < 60)	3 (50.0)	15	367.5	3 (50.0)	14	448.9	1 (14.3)	4	99.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-36　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Normal (>= 90)	260				268				275			
Mild (60 - < 90)	149				139				130			
Moderate (30 - < 60)					1				2			
Unclassified					1							
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Normal (>= 90)	284.8				284.1				306.6			
Mild (60 - < 90)	150.7				146.0				146.1			
Moderate (30 - < 60)					0.1				0.4			
Unclassified					0.5							
All events	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
Normal (>= 90)	195	(75.0)	1074	377.2	189	(70.5)	811	285.4	203	(73.8)	671	218.9
Mild (60 - < 90)	111	(74.5)	379	251.5	102	(73.4)	544	372.5	89	(68.5)	393	269.0
Moderate (30 - < 60)	0				1	(100.0)	3	2191.5	0			
Serious												
Yes	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
Normal (>= 90)	18	(6.9)	32	11.2	26	(9.7)	32	11.3	16	(5.8)	21	6.8
Mild (60 - < 90)	12	(8.1)	23	15.3	4	(2.9)	5	3.4	13	(10.0)	18	12.3
Moderate (30 - < 60)	0				0				0			
GIAEs	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
Normal (>= 90)	116	(44.6)	341	119.8	96	(35.8)	286	100.7	60	(21.8)	105	34.2
Mild (60 - < 90)	62	(41.6)	121	80.3	67	(48.2)	263	180.1	36	(27.7)	70	47.9
Moderate (30 - < 60)	0				0				0			

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-37　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Normal (>= 90)	65				70				66			
Mild (60 - < 90)	55				49				56			
Moderate (30 - < 60)	12				12				11			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
Normal (>= 90)	41.2				43.6				41.7			
Mild (60 - < 90)	35.7				30.2				35.2			
Moderate (30 - < 60)	7.3				8.1				7.2			
All events	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
Normal (>= 90)	43	(66.2)	127	308.4	38	(54.3)	106	242.9	32	(48.5)	71	170.2
Mild (60 - < 90)	38	(69.1)	130	364.0	35	(71.4)	113	374.7	40	(71.4)	124	352.0
Moderate (30 - < 60)	10	(83.3)	55	753.0	11	(91.7)	25	309.3	5	(45.5)	28	390.9
Serious												
Yes	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
Normal (>= 90)	3	(4.6)	3	7.3	4	(5.7)	5	11.5	1	(1.5)	1	2.4
Mild (60 - < 90)	4	(7.3)	6	16.8	5	(10.2)	8	26.5	7	(12.5)	8	22.7
Moderate (30 - < 60)	1	(8.3)	1	13.7	3	(25.0)	4	49.5	1	(9.1)	2	27.9
GIAEs	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
Normal (>= 90)	15	(23.1)	34	82.6	25	(35.7)	42	96.3	9	(13.6)	12	28.8
Mild (60 - < 90)	17	(30.9)	28	78.4	14	(28.6)	28	92.8	9	(16.1)	21	59.6
Moderate (30 - < 60)	4	(33.3)	10	136.9	6	(50.0)	10	123.7	3	(27.3)	4	55.8

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-38　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Normal (>= 90)	65				71				66			
Mild (60 - < 90)	38				31				37			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
Normal (>= 90)	43.0				43.3				44.4			
Mild (60 - < 90)	25.7				19.7				25.1			
All events	77	(74.8)	228	331.8	73	(71.6)	197	312.6	68	(66.0)	186	267.4
Normal (>= 90)	48	(73.8)	144	334.9	49	(69.0)	131	302.7	46	(69.7)	127	285.8
Mild (60 - < 90)	29	(76.3)	84	326.6	24	(77.4)	66	334.3	22	(59.5)	59	234.9
Serious												
Yes	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	3	4.3
Normal (>= 90)	4	(6.2)	4	9.3	2	(2.8)	2	4.6	1	(1.5)	2	4.5
Mild (60 - < 90)	2	(5.3)	3	11.7	0				1	(2.7)	1	4.0
GIAEs	39	(37.9)	63	91.7	42	(41.2)	82	130.1	17	(16.5)	28	40.3
Normal (>= 90)	24	(36.9)	41	95.4	28	(39.4)	51	117.9	13	(19.7)	22	49.5
Mild (60 - < 90)	15	(39.5)	22	85.5	14	(45.2)	31	157.0	4	(10.8)	6	23.9

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-39　ベースラインの腎機能別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Normal (>= 90)	160				164				88			
Mild (60 - < 90)	76				70				30			
Moderate (30 - < 60)	3				7				2			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
Normal (>= 90)	185.4				173.5				98.5			
Mild (60 - < 90)	83.0				75.1				35.0			
Moderate (30 - < 60)	2.5				8.2				2.4			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
Normal (>= 90)	136	(85.0)	601	324.1	146	(89.0)	666	383.9	65	(73.9)	201	204.0
Mild (60 - < 90)	67	(88.2)	303	365.2	61	(87.1)	271	360.7	20	(66.7)	64	182.6
Moderate (30 - < 60)	3	(100.0)	5	196.6	5	(71.4)	17	208.2	1	(50.0)	4	169.5
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
Normal (>= 90)	11	(6.9)	12	6.5	8	(4.9)	8	4.6	6	(6.8)	7	7.1
Mild (60 - < 90)	8	(10.5)	13	15.7	3	(4.3)	4	5.3	2	(6.7)	3	8.6
Moderate (30 - < 60)	0				1	(14.3)	1	12.2	0			
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
Normal (>= 90)	84	(52.5)	161	86.8	92	(56.1)	212	122.2	18	(20.5)	28	28.4
Mild (60 - < 90)	44	(57.9)	100	120.5	37	(52.9)	86	114.5	5	(16.7)	10	28.5
Moderate (30 - < 60)	1	(33.3)	1	39.3	1	(14.3)	2	24.5	1	(50.0)	2	84.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.2.8　ベースラインの肝機能

ベースラインの肝機能別サブグループは以下のとおり：

- 正常（ALT <75 パーセンタイル）
- 高値（ALT ≥75 パーセンタイル）

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、肝機能別の両サブグループで、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた（表 2.7.4.5-40～表 2.7.4.5-44）。3623 試験、3627 試験及び 4092 試験では、肝機能別の両サブグループで、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験及び 4091 試験では、肝機能別のいずれのサブグループでも、重篤な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について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、肝機能別の両サブグループで、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

概して、5 試験のいずれの投与群でも、発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数及び各サブグループに含まれる被験者数の違いを考慮すると、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数について、ALT ≥75 パーセンタイルのサブグループで一貫して増加するような傾向は認められなかった。

概して、肝機能別のいずれのサブグループでも、セマグルチド 0.5 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-40　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
< 75%	92				87				87			
>= 75%	35				43				42			
Unclassified	1											
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
< 75%	57.7				53.8				53.9			
>= 75%	22.0				28.2				27.5			
Unclassified	0.7											
All events	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
< 75%	57	(62.0)	226	391.4	47	(54.0)	183	339.9	48	(55.2)	161	298.7
>= 75%	24	(68.6)	131	594.5	26	(60.5)	86	305.1	21	(50.0)	63	228.7
Unclassified	1	(100.0)	7	1039.3	0				0			
Serious												
Yes	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
< 75%	5	(5.4)	8	13.9	5	(5.7)	6	11.1	4	(4.6)	5	9.3
>= 75%	2	(5.7)	2	9.1	2	(4.7)	2	7.1	1	(2.4)	1	3.6
Unclassified	0				0				0			
GIAEs	49	(38.3)	141	175.3	50	(38.5)	115	140.2	19	(14.7)	42	51.6
< 75%	35	(38.0)	90	155.9	33	(37.9)	83	154.2	12	(13.8)	35	64.9
>= 75%	13	(37.1)	49	222.4	17	(39.5)	32	113.5	7	(16.7)	7	25.4
Unclassified	1	(100)	2	297.0	0				0			

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-41　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	409			409			407		
< 75%	283			278			272		
>= 75%	125			129			131		
Unclassified	1			2			4		
Exposure time (year)	435.4			430.8			453.2		
< 75%	298.3			289.1			298.5		
>= 75%	136.0			140.5			150.3		
Unclassified	1.2			1.3			4.3		
All events	306 (74.8)	1453	333.7	292 (71.4)	1358	315.2	292 (71.7)	1064	234.8
< 75%	212 (74.9)	1077	361.1	196 (70.5)	927	320.7	191 (70.2)	709	237.5
>= 75%	93 (74.4)	370	272.1	95 (73.6)	430	306.1	97 (74.0)	343	228.3
Unclassified	1 (100.0)	6	506.1	1 (50.0)	1	77.5	4 (100.0)	12	276.0
Serious									
Yes	30 (7.3)	55	12.6	30 (7.3)	37	8.6	29 (7.1)	39	8.6
< 75%	18 (6.4)	34	11.4	18 (6.5)	24	8.3	24 (8.8)	33	11.1
>= 75%	11 (8.8)	20	14.7	12 (9.3)	13	9.3	5 (3.8)	6	4.0
Unclassified	1 (100.0)	1	84.4	0			0		
GIAEs	178 (43.5)	462	106.1	163 (39.9)	549	127.4	96 (23.6)	175	38.6
< 75%	126 (44.5)	323	108.3	114 (41.0)	365	126.3	63 (23.2)	122	40.9
>= 75%	52 (41.6)	139	102.2	48 (37.2)	183	130.3	30 (22.9)	50	33.3
Unclassified	0			1 (50.0)	1	77.5	3 (75.0)	3	69.0

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-42　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間−〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Comparator		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	132			131			133		
< 75%	104			102			106		
>= 75%	28			29			27		
Exposure time (year)	84.2			81.9			84.1		
< 75%	66.1			63.2			66.7		
>= 75%	18.1			18.7			17.4		
All events	91 (68.9)	312	370.5	84 (64.1)	244	298.0	77 (57.9)	223	265.2
< 75%	73 (70.2)	268	405.3	67 (65.7)	195	308.8	65 (61.3)	183	274.4
>= 75%	18 (64.3)	44	243.4	17 (58.6)	49	261.8	12 (44.4)	40	229.6
Serious									
Yes	8 (6.1)	10	11.9	12 (9.2)	17	20.8	9 (6.8)	11	13.1
< 75%	7 (6.7)	9	13.6	10 (9.8)	14	22.2	7 (6.6)	9	13.5
>= 75%	1 (3.6)	1	5.5	2 (6.9)	3	16.0	2 (7.4)	2	11.5
GIAEs	36 (27.3)	72	85.5	45 (34.4)	80	97.7	21 (15.8)	37	44.0
< 75%	30 (28.8)	65	98.3	35 (34.3)	62	98.2	18 (17.0)	31	46.5
>= 75%	6 (21.4)	7	38.7	10 (34.5)	18	96.2	3 (11.1)	6	34.4

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-43　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間−〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
< 75%	86				79				79			
>= 75%	17				23				24			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
< 75%	57.2				49.0				53.3			
>= 75%	11.5				14.0				16.2			
All events	77	(74.8)	228	331.8	73	(71.6)	197	312.6	68	(66.0)	186	267.4
< 75%	63	(73.3)	184	321.6	58	(73.4)	169	345.1	53	(67.1)	158	296.3
>= 75%	14	(82.4)	44	382.6	15	(65.2)	28	199.5	15	(62.5)	28	172.5
Serious												
Yes	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	3	4.3
< 75%	4	(4.7)	5	8.7	1	(1.3)	1	2.0	2	(2.5)	3	5.6
>= 75%	2	(11.8)	2	17.4	1	(4.3)	1	7.1	0			
GIAEs	39	(37.9)	63	91.7	42	(41.2)	82	130.1	17	(16.5)	28	40.3
< 75%	32	(37.2)	54	94.4	34	(43.0)	69	140.9	15	(19.0)	26	48.8
>= 75%	7	(41.2)	9	78.3	8	(34.8)	13	92.6	2	(8.3)	2	12.3

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-44　ベースラインの肝機能（ALT 正常／高値）別の有害事象−on-treatment 期間−〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
< 75%	178				169				89			
>= 75%	61				72				31			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
< 75%	201.8				176.7				100.5			
>= 75%	69.2				80.1				35.5			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
< 75%	149	(83.7)	643	318.7	146	(86.4)	665	376.4	61	(68.5)	163	162.3
>= 75%	57	(93.4)	266	384.6	66	(91.7)	289	360.8	25	(80.6)	106	298.6
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
< 75%	13	(7.3)	17	8.4	9	(5.3)	10	5.7	5	(5.6)	7	7.0
>= 75%	6	(9.8)	8	11.6	3	(4.2)	3	3.7	3	(9.7)	3	8.5
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
< 75%	100	(56.2)	201	99.6	96	(56.8)	228	129.1	16	(18.0)	27	26.9
>= 75%	29	(47.5)	61	88.2	34	(47.2)	72	89.9	8	(25.8)	13	36.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.3.3　内因性民族的要因別の有害事象−CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおける内因性民族的要因別の有害事象のプロファイルのデータは、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.18 を参照のこと。

性別、心血管系疾患の既往歴又はベースラインの高血圧については、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群との比較において、サブグループ間でわずかな違いはみられたものの、これらの要因による明らかな影響はみられなかった。

概して、投与群差に対する年齢による影響はみられなかった。CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、「食欲減退」の発現におけるセマグルチドと対照薬との違いが、65 歳未満及び 65 歳以上のサブグループと比較して 75 歳以上のサブグループでより顕著であった。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、すべての体重別サブグループで、「体重減少」及び「食欲減退」の発現の頻度が対照薬と比較してセマグルチドで高かった。特に、ベースラインの体重が 70 kg 未満のサブグループではこの違いが顕著であった。また、第 3a 相試験併合データでは、器官別大分類の「胃腸障害」の有害事象（基本語「嘔吐」を含む）の発現におけるセマグルチドと対照薬との違いが、体重 70 kg 未満のサブグループで最も顕著であったが、CVOT では明らかな傾向は認められなかった。上述の点以外に、ベースラインの体重によるセマグルチドの全般的な安全性プロファイルへの影響はみられなかった。

CVOT 及び第 3a 相試験併合データのいずれでも、ベースラインの BMI<25 kg/m^2 のサブグループでは、「体重減少」及び「食欲減退」の発現の頻度が対照薬と比較してセマグルチドで高かった。同様の傾向は第 3a 相試験併合データの胃腸障害の有害事象及び「頭痛」でみられたが、CVOT では明らかな傾向は認められなかった。

概して、有害事象の発現の頻度は、正常な腎機能又は肝機能を有するサブグループと比較して腎機能障害又は肝機能障害を有するサブグループで高い傾向がみられたが、セマグルチド投与により腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者でリスクが増加する傾向は示唆されなかった。

2.7.4.5.3.4　結論

概して、内因性民族的要因のサブグループ別に検討した結果、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照薬との比較において、内因性民族的要因により有害事象のプロファイルが明らかに異なることはなかった。

セマグルチドの開発プログラムでは、内因性民族的要因のサブグループ間でわずかな違いはみられたものの、セマグルチドの投与において、予測されないような臨床的に問題となる内因性民族的要因による影響は示されなかった。

2.7.4.5.4　外因性民族的要因

2.7.4.5.4.1　評価方法

5 つの第 3a 相試験（3263 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）、CVOT 及び第 3a 相試験併合データを用いて、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の安全性プロファイルに対する以下の外因性民族的要因の影響を検討した。

- 喫煙習慣（喫煙者、喫煙経験あり及び喫煙経験なし）

セマグルチドの安全性プロファイルに対する外因性民族的要因の影響は、以下の項目について、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をセマグルチドと対照薬で比較することで評価した。

- 5 つの第 3a 相試験：各サブグループのすべての有害事象、胃腸障害の有害事象及び重篤な有害事象
- CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ：各サブグループの器官別大分類、高位グループ語及び／又は基本語別の有害事象

なお、5 つの第 3a 相試験（3263 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）について、併用薬別の安全性プロファイルは 2.7.4.5.2 を参照のこと。

2.7.4.5.4.2　外因性民族的要因（喫煙習慣）別の有害事象−第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、喫煙習慣別のすべてのサブグループ（3627 試験の喫煙者を除く）において、on-treatment 期間に有害事象を発現した被験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）と対照群で同様、又はセマグルチドの 2 群で高い傾向がみられ、全集団での結果と概ね一致していた。3627 試験の喫煙者のサブグループでは、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 群及び対照群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群でわずかに低かった。3623 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験では、喫煙習慣別のすべてのサブグループで、重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（各群 10 例未満）。3626 試験では、喫煙習慣別のいずれのサブグループにおいても、重篤な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について投与群間で明らかな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、喫煙習慣別のすべてのサブグループで、胃腸障害の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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高く、全集団での結果と概ね一致していた。

概して、5 試験のいずれの投与群でも、発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数及び各サブグループに含まれる被験者数の違いを考慮すると、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被

験者の割合及び／又は単位時間あたりの発現件数について、喫煙習慣に従った一貫した傾向は認められなかった。

概して、喫煙習慣別のいずれのサブグループでも、セマグルチド 0.5 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-45　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129			
Current smoker	28				28				27			
Previous smoker	29				28				25			
Never smoked	71				74				77			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4			
Current smoker	17.9				17.2				16.9			
Previous smoker	17.5				17.7				16.1			
Never smoked	45.0				47.1				48.4			
All events	82	(64.1)	364	452.5	73	(56.2)	269	328.0	69	(53.5)	224	275.1
Current smoker	19	(67.9)	106	591.5	16	(57.1)	55	319.9	12	(44.4)	55	325.5
Previous smoker	18	(62.1)	90	512.8	21	(75.0)	77	433.9	14	(56.0)	36	222.9
Never smoked	45	(63.4)	168	373.5	36	(48.6)	137	291.0	43	(55.8)	133	274.8
Serious												
Yes	7	(5.5)	10	12.4	7	(5.4)	8	9.8	5	(3.9)	6	7.4
Current smoker	2	(7.1)	3	16.7	3	(10.7)	3	17.4	1	(3.7)	1	5.9
Previous smoker	1	(3.4)	2	11.4	2	(7.1)	2	11.3	1	(4.0)	1	6.2
Never smoked	4	(5.6)	5	11.1	2	(2.7)	3	6.4	3	(3.9)	4	8.3
GIAEs	49	(38.3)	141	175.3	50	(38.5)	115	140.2	19	(14.7)	42	51.6
Current smoker	13	(46.4)	42	234.3	12	(42.9)	23	133.8	4	(14.8)	10	59.2
Previous smoker	11	(37.9)	37	210.8	15	(53.6)	32	180.3	4	(16.0)	7	43.3
Never smoked	25	(35.2)	62	137.9	23	(31.1)	60	127.4	11	(14.3)	25	51.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event.
GIAE: SOC ‘gastrointestinal adverse events’.

表 2.7.4.5-46　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Current smoker	86				55				77			
Previous smoker	85				97				92			
Never smoked	238				257				238			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Current smoker	91.3				61.3				85.1			
Previous smoker	90.7				99.4				101.7			
Never smoked	253.5				270.2				266.3			
All events	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
Current smoker	68	(79.1)	384	420.5	39	(70.9)	151	246.4	56	(72.7)	186	218.6
Previous smoker	65	(76.5)	316	348.5	75	(77.3)	407	409.5	69	(75.0)	326	320.4
Never smoked	173	(72.7)	753	297.1	178	(69.3)	800	296.1	167	(70.2)	552	207.3
Serious												
Yes	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6
Current smoker	9	(10.5)	14	15.3	7	(12.7)	7	11.4	3	(3.9)	5	5.9
Previous smoker	10	(11.8)	18	19.9	9	(9.3)	12	12.1	9	(9.8)	13	12.8
Never smoked	11	(4.6)	23	9.1	14	(5.4)	18	6.7	17	(7.1)	21	7.9
GIAEs	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
Current smoker	38	(44.2)	122	133.6	20	(36.4)	49	80.0	20	(26.0)	31	36.4
Previous smoker	39	(45.9)	93	102.6	43	(44.3)	185	186.1	24	(26.1)	49	48.2
Never smoked	101	(42.4)	247	97.5	100	(38.9)	315	116.6	52	(21.8)	95	35.7

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-47　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリン併用）〕

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133			
Current smoker	28				25				23			
Previous smoker	44				41				41			
Never smoked	60				65				69			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1			
Current smoker	17.5				16.4				14.1			
Previous smoker	28.8				25.3				25.7			
Never smoked	37.9				40.2				44.4			
All events	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
Current smoker	19	(67.9)	56	319.8	16	(64.0)	35	213.8	14	(60.9)	52	368.9
Previous smoker	31	(70.5)	131	454.7	29	(70.7)	102	403.3	23	(56.1)	50	194.9
Never smoked	41	(68.3)	125	330.0	39	(60.0)	107	266.1	40	(58.0)	121	272.8
Serious												
Yes	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1
Current smoker	4	(14.3)	6	34.3	3	(12.0)	4	24.4	2	(8.7)	3	21.3
Previous smoker	3	(6.8)	3	10.4	4	(9.8)	4	15.8	1	(2.4)	1	3.9
Never smoked	1	(1.7)	1	2.6	5	(7.7)	9	22.4	6	(8.7)	7	15.8
GIAEs	36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0
Current smoker	5	(17.9)	7	40.0	8	(32.0)	9	55.0	2	(8.7)	2	14.2
Previous smoker	12	(27.3)	34	118.0	12	(29.3)	22	87.0	6	(14.6)	11	42.9
Never smoked	19	(31.7)	31	81.8	25	(38.5)	49	121.9	13	(18.8)	24	54.1

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-48　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103			
Current smoker	28				21				29			
Previous smoker	37				38				37			
Never smoked	38				43				37			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6			
Current smoker	18.9				13.3				19.8			
Previous smoker	24.3				24.2				25.0			
Never smoked	25.6				25.5				24.7			
All events	77	(74.8)	228	331.8	73	(71.6)	197	312.6	68	(66.0)	186	267.4
Current smoker	23	(82.1)	53	281.2	13	(61.9)	29	218.0	19	(65.5)	35	176.4
Previous smoker	25	(67.6)	98	403.6	28	(73.7)	87	359.2	28	(75.7)	81	323.8
Never smoked	29	(76.3)	77	301.0	32	(74.4)	81	317.8	21	(56.8)	70	283.4
Serious												
Yes	6	(5.8)	7	10.2	2	(2.0)	2	3.2	2	(1.9)	3	4.3
Current smoker	1	(3.6)	1	5.3	1	(4.8)	1	7.5	0	(0.0)	0	0.0
Previous smoker	4	(10.8)	5	20.6	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Never smoked	1	(2.6)	1	3.9	1	(2.3)	1	3.9	2	(5.4)	3	12.1
GIAEs	39	(37.9)	63	91.7	42	(41.2)	82	130.1	17	(16.5)	28	40.3
Current smoker	10	(35.7)	14	74.3	5	(23.8)	7	52.6	4	(13.8)	5	25.2
Previous smoker	15	(40.5)	28	115.3	18	(47.4)	41	169.3	7	(18.9)	11	44.0
Never smoked	14	(36.8)	21	82.1	19	(44.2)	34	133.4	6	(16.2)	12	48.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

表 2.7.4.5-49　喫煙習慣別の有害事象−on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（単独療法又は経口糖尿病薬併用）〕

	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120			
Current smoker	67				64				28			
Previous smoker	83				82				51			
Never smoked	89				95				41			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9			
Current smoker	77.0				65.4				31.3			
Previous smoker	92.1				93.2				57.9			
Never smoked	101.8				98.2				46.7			
All events	206	(86.2)	909	335.5	212	(88.0)	954	371.5	86	(71.7)	269	197.9
Current smoker	57	(85.1)	229	297.5	56	(87.5)	283	432.8	20	(71.4)	62	197.8
Previous smoker	75	(90.4)	331	359.2	71	(86.6)	301	323.0	36	(70.6)	103	177.9
Never smoked	74	(83.1)	349	342.8	85	(89.5)	370	376.8	30	(73.2)	104	222.7
Serious												
Yes	19	(7.9)	25	9.2	12	(5.0)	13	5.1	8	(6.7)	10	7.4
Current smoker	8	(11.9)	10	13.0	3	(4.7)	4	6.1	4	(14.3)	5	16.0
Previous smoker	6	(7.2)	10	10.9	3	(3.7)	3	3.2	3	(5.9)	4	6.9
Never smoked	5	(5.6)	5	4.9	6	(6.3)	6	6.1	1	(2.4)	1	2.1
GIAEs	129	(54.0)	262	96.7	130	(53.9)	300	116.8	24	(20.0)	40	29.4
Current smoker	35	(52.2)	64	83.1	39	(60.9)	86	131.5	7	(25.0)	10	31.9
Previous smoker	46	(55.4)	101	109.6	42	(51.2)	90	96.6	12	(23.5)	19	32.8
Never smoked	48	(53.9)	97	95.3	49	(51.6)	124	126.3	5	(12.2)	11	23.6

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure, %: Percentage of subjects experiencing at least one event. GIAE: SOC 'gastrointestinal adverse events'.

2.7.4.5.4.3　外因性民族的要因（喫煙習慣）別の有害事象−CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データにおける外因性民族的要因別の有害事象のプロファイルのデータは、Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.18 を参照のこと。

全体的な安全性プロファイルは、喫煙習慣別のサブグループ間で同様であった。

2.7.4.5.4.4　結論

全体的な安全性プロファイルは、喫煙習慣別のサブグループ（喫煙者、喫煙経験あり及び喫煙経験なし）間でわずかな違いはみられたものの、概ね同様であった。セマグルチドの開発プログラムでは、セマグルチドの投与において、予測されないような臨床的に問題となる外因性民族的要因（喫煙習慣）による影響は示されなかった。

2.7.4.5.5　薬物相互作用

2 型糖尿病患者は、合併症を有し、複数の薬剤を使用していることが多いことから、薬物相互作用の可能性について評価することは重要である。

In vitro 試験の結果に基づき、チトクロム P450 酵素及び薬剤トランスポーターの阻害及び誘導に関連する、セマグルチドの投与による臨床的に問題となる薬物相互作用はないと予想されている。しかしながら、セマグルチドで認められた胃内容排出のわずかな遅延が、併用する経口薬の吸収に影響を及ぼす可能性がある。セマグルチドによる影響の可能性を検討するため、2 型糖尿病患者でよく使用されている、溶解度及び膜透過性の特性が異なる、及び治療指数が低い等の基準により複数の薬剤を選択し、薬物相互作用試験を実施した（Module 2.7.2.3.1.7.1）。

3817 試験ではメトホルミン（500 mg の 1 日 2 回、3.5 日間投与）及びワルファリン（25 mg、単回投与）の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg（定常状態）の影響を、3818 試験ではジゴキシン（0.5 mg、単回投与）及びアトルバスタチン（40 mg、単回投与）の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg（定常状態）の影響を検討した。また、3819 試験では配合経口避妊薬〔エチニルエストラジオール（0.03 mg）及びレボノルゲストレル（0.15 mg）の 1 日 1 回、8 日間投与〕の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg（定常状態）の影響を検討した。

検討したいずれの経口薬についても、臨床的に問題となるセマグルチドとの薬物相互作用は認められなかった。このことから、これらの経口薬の用量を調節する必要はないと考えられた。詳細は Module 2.7.2.3.1.7.1 を参照のこと。

2.7.4.5.6　　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.6.1　　背景

妊婦又は授乳婦を対象としたセマグルチドの試験は行っていないため、セマグルチドの乳汁中への排泄及び授乳中の乳児への影響に関する情報は得られていない。このため、妊娠中及び授乳時のリスクについては不明である。

薬物相互作用の評価（3819 試験）では、エチニルエストラジオール又はレボノルゲストレルの曝露量に対して、セマグルチドによる臨床的に問題となる影響は示されなかった。これにより、セマグルチドにより経口避妊薬の効果が減弱することはないと考えられた（2.7.4.5.5 参照）。

ラットを用いて授受胎能に対するセマグルチドの影響を、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いて胚・胎児発生に対するセマグルチドの影響を検討した。雄の生殖能に対して投与に関連した影響は認められなかった。セマグルチドは、ラット胚の栄養供給に必須である器官形成期に、GLP-1 受容体を介した反転卵黄嚢胎盤の機能不全を誘発することにより、ラットの胚・胎児発生に有害影響を及ぼした。卵黄嚢の解剖学的構造及び機能に種差があること、カニクイザルの卵黄嚢では GLP-1 受容体の発現が認められないことから、このメカニズムは、ヒトに当てはまる可能性は低いものと考えられる。ウサギ及びサルでは早期妊娠損失及び散発的な胎児異常が認められ、その曝露量はウサギで 1 mg／週での日本人の臨床曝露用量以下、サルで 1 mg／週での臨床曝露用量の 3～4 倍であった。これらの影響は偶発的であるか、母動物への顕著な体重減少に関連したものであると考えられる。しかし、現在利用可能なデータからヒトとの関連性を完全には否定できない。詳細については Module 2.4.4.3 を参照のこと。

2.7.4.5.6.2　　評価方法

セマグルチドの開発プログラムでは、妊娠の可能性のある女性被験者は避妊することとしていた。妊婦又は妊娠を希望している女性被験者は除外基準に含まれており、試験中に妊娠した女性被験者は直ちに治験薬の投与を中止することとした。

試験期間中の妊娠は治験責任医師が報告することとし、妊娠の転帰が異常（先天性異常、胎児死亡、自然流産及び胎児／新生児の重篤な有害事象など）の場合、「AE form」及び「safety information form」を作成することとした。

第 3a 相試験で報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索を行い、妊娠及び授乳に関連する有害事象を特定し、要約した。これらの検索に含まれた用語は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.25 に示す。

妊娠及び授乳に関連する有害事象については、主に on-treatment 期間のデータを用いて評価した。

2.7.4.5.6.3　　妊娠

2.7.4.5.6.3.1　　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3626 試験及び 4092 試験では妊娠は報告されなかった。

3623 試験では、プラセボ群で 1 件の妊娠が報告された。治験薬の投与は中止され、当該被験者は先天性異常のない健康児を出産した。

3627 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群で 1 件の妊娠が報告された。治験薬の投与は中止され、胎児への曝露期間（推定）は約 9 週間であった。当該被験者は先天性異常のない健康児を出産した。

4091 試験では、セマグルチド 1.0 mg 群で投与終了後に 1 件の妊娠が報告された。当該被験者では有害事象として「妊娠嘔吐（非重篤、軽度）」が報告され、試験終了時の転帰は「未回復」であった。妊娠期間中に、胎児の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.6.3.2　　すべての完了した試験及び進行中の試験

本臨床概要に含まれるすべての試験では、計 8 件の妊娠が報告された。先天性異常は報告されなかった。

8 件の妊娠の内訳は、セマグルチドを投与した被験者（妊娠の転帰：4 名の健康児）4 例、対照薬を投与した被験者（妊娠の転帰：2 名の健康児、2 件の選択的妊娠中絶）4 例であった。胎児への曝露期間（セマグルチドについては最終投与後の 5 週間も含める）は、9 週間以下であった（ただし、曝露期間不明の妊娠が 1 件）。

セマグルチドの開発プログラム及び NN9924-3790 試験で報告された妊娠の概要を表 2.7.4.5-50 に示す。妊娠に関する叙述は各試験の治験総括報告書（Module 5）を参照のこと。

また、セマグルチドの他の臨床開発プログラムの試験（NN9535-4191 試験及び NN9536-4153 試験：セマグルチドの 1 日 1 回、皮下投与）において 2 件の妊娠が報告されたが、これらの情報は本臨床概要には含めていない。これら 2 例については、投与群は現在も盲検下にある（妊娠の結果：1 件の妊娠第一期における自然流産、1 件は未出産）。

表 2.7.4.5-50　セマグルチドの臨床開発プログラム及び NN9924-3790 試験で報告された妊娠

Treatment	Subject ID	Age/Gender/ Country/BMI	Exposure to foetus (approximate weeks + day)[a]	Pregnancy outcome
Semaglutide				
Semaglutide 0.5 mg	NN9535-3627/327002	28/ F/ US/ 45.1	8+6	Healthy child*
Semaglutide 1.0 mg	NN9535-3625/694001	29/ F/ US/ 43.1	5+0	Healthy child
Semaglutide 1.0 mg	NN9535-4091/139010	34/ F/ JP/ 28.8	6+6	Healthy child*
Oral semaglutide 40 mg S	NN9924-3790/774006	29/ F/ US/ 35.1	7+2	Healthy child
Comparators				
Placebo	NN9535-3623/803009	33/ F/ ZA/ 40.4	9+0	Healthy child
Exenatide ER	NN9535-3624/450005	37/ F/ RS/ 44.7	5+1	Elective abortion
Insulin Glargine	NN9535-3625/705003	35/ F/ US/ 42.2	3+4	Healthy child
Placebo/moxifloxacin	NN9535-3652/104047	37/ F/ DE/ 22.7	No information	Elective abortion

Note: [a]Due to the long half-life of semaglutide, 5 weeks were added to the gestational exposure time for subjects treated with semaglutide.
Abbreviations: BMI: body mass index; F: female.
*: This outcome was not described in clinical trial report EOT 14.3.3).

2.7.4.5.6.4　授受胎能に関連する有害事象－MedDRA 検索

2.7.4.5.6.4.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験において、on-treatment 期間に授受胎能に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.6.4.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）

CVOT では、MedDRA 検索により、授受胎能に関連する有害事象が 5 件（セマグルチド投与被験者で 3 件及びプラセボ投与被験者で 2 件）特定された（Module 5.3.5.3、Global safety summary Appendix 7.19）。授受胎能に関連する有害事象（基本語：「性腺機能低下」、「男性性腺機能低下」及び「血精液症」）は、いずれも成人男性被験者で報告された。これらの事象は、いずれも非重篤で、重症度は軽度であった。授受胎能に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。また、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

第 3a 相試験併合データ

第 3a 相試験併合データでは、MedDRA 検索により、授受胎能に関連する有害事象が 1 件〔対照群（エキセナチド群）男性被験者〕特定された（Module 5.3.5.3、Global safety summary Appendix 7.19）。本事象（「性腺機能低下」）は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与は中止されなかった。また、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔3624 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7 参照〕。

2.7.4.5.6.5　授乳に関連する有害事象－MedDRA 検索

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験を含む）では、MedDRA 検索により特定された授乳に関連する有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.19）。

2.7.4.5.6.6　要約及び結論

上記の限られたデータからは、妊娠初期の胚・胎児発生に対するセマグルチド曝露の影響はみられなかった。しかしながら、妊娠中及び授乳中の潜在的リスクは依然として不明である。セマグルチドは妊娠中及び授乳中に原則として使用すべきではない。

2.7.4.5.7　過量投与

2.7.4.5.7.1　背景及び評価方法

セマグルチドの過量投与に関するデータは少ない。セマグルチドの過量投与により発現する有害事象は、胃腸障害の有害事象及び低血糖（SU 及びインスリンと併用した場合）と予想される。第 2 相試験〔1821 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.3.3.3 参照〕では、セマグルチド 4.0 mg を誤って投与した際に「悪心」、「嘔吐」及び「頭痛」が報告された。この過量投与に関連した低血糖の症状は認められなかった。

第 3a 相試験において、報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索を行い、過量投与の有害事象を特定し、要約した。なお、検索用語は投薬過誤に関連する有害事象の MedDRA 検索（2.7.4.2.15 参照）に用いた用語と重複しているものがある。

過量投与に関連する有害事象の評価には、主に on-treatment 期間のデータを用いた。

2.7.4.5.7.2　過量投与の有害事象－MedDRA 検索

2.7.4.5.7.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

3623 試験、4092 試験及び 4091 試験において、on-treatment 期間に過量投与に関連する有害事象は報告されなかった。

3626 試験では、MedDRA 検索により、9 件の過量投与に関連する有害事象が特定された（表 2.7.4.5-51）。これらの事象は、いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、当該事象の発現により治験薬の投与が中止されることはなかった。これらの事象には、セマグルチドの 1 日 1 回投与（規定は週 1 回投与）、規定の用量漸増法に従わない投与、シタグリプチン錠／シタグリプチン プラセボ錠の余分な服用などが含まれた。これらの事象との関連が考えられる低血糖の報告はなかった。セマグルチドを週 1 回ではなく 1 日 1 回投与した 2 例及び規定の用量漸増法に従わなかった 1 例では、過量投与と同じ時期に胃腸障害の有害事象が報告された。

表 2.7.4.5-51　過量投与に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別）－MedDRA 検索−on-treatment 期間−SAS（3626 試験）

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2			
Events	5	(1.2)	5	1.1	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2
Injury, poisoning and procedural complications	5	(1.2)	5	1.1	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2
Accidental overdose	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	0			
Overdose	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of exposure. %: percentage of subjects experiencing at least one event.

3627 試験では、セマグルチド 0.5 mg 群の 1 例で 1 件の「偶発的過量投与」が報告された。当該被験者は誤った用法・用量で治験薬の投与を開始し（0.25 mg を週 1 回ではなく 1 日 1 回投与した）、25 日間その投与を継続した。当該被験者において、過量投与による低血糖及びその他の有害事象は報告されなかった。本事象は非重篤かつ中等度であり、治験薬の投与は中止されなかった。

2.7.4.5.7.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

全体的に、セマグルチドの第 3a 相試験プログラムにおいて、過量投与に関連する有害事象の発現の頻度は低かった（Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.15）。CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、過量投与に関連する有害事象を発現した被験者の割合に、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群との間で明らかな違いはみられなかった。セマグルチド投与被験者で報告された過量投与に関連する有害事象は、いずれも非重篤であった。過量投与に関連する有害事象が 2 件以上報告された被験者はわずかであった（表 2.7.4.5-52 及び表 2.7.4.5-53）。

表 2.7.4.5-52　過量投与に関連する有害事象－MedDRA 検索−on-treatment 期間−SAS（CVOT）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	823	1488			819	1444			1644	3035		
All Events	3	(0.4)	3	0.2	8	(1.0)	9	0.6	21	(1.3)	26	0.9
Serious												
Yes	0				0				2	(0.1)	2	<0.1
No	3	(0.4)	3	0.2	8	(1.0)	9	0.6	19	(1.2)	24	0.8
Severity												
Severe	0				0				2	(0.1)	2	<0.1
Moderate	1	(0.1)	1	<0.1	1	(0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1
Mild	2	(0.2)	2	0.1	7	(0.9)	8	0.6	18	(1.1)	23	0.8
Leading to premature discontinuation												
Yes	0				0				0			
No	3	(0.4)	3	0.2	8	(1.0)	9	0.6	21	(1.3)	26	0.9

Abbreviations: E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; Sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

表 2.7.4.5-53　過量投与に関連する有害事象－MedDRA 検索−on-treatment 期間−SAS（第 3a 相試験併合データ）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(Adj.%)	E	Adj.R	N	(Adj.%)	E	Adj.R	N	(Adj.%)	E	Adj.R
N and PYE (year)	1373	1165			1777	1548			1657	1467		
All Events	6	(0.5)	6	0.5	4	(0.2)	4	0.3	1	(<0.1)	1	<0.1
Serious												
Yes	0				0				0			
No	6	(0.5)	6	0.5	4	(0.2)	4	0.3	1	(<0.1)	1	<0.1
Severity												
Severe	0				0				0			
Moderate	1	(<0.1)	1	<0.1	1	(<0.1)	1	<0.1	0			
Mild	5	(0.4)	5	0.5	3	(0.2)	3	0.2	1	(<0.1)	1	<0.1
Leading to premature discontinuation												
Yes	0				0				0			
No	6	(0.5)	6	0.5	4	(0.2)	4	0.3	1	(<0.1)	1	<0.1

Notes: % and R are the Cochran-Mantel-Haenszel-adjusted percentage and event rate. Trials (comparator) included: 3623 (placebo), 3624 (exenatide ER), 3625 (insulin glargine), 3626 (sitagliptin), 3627 (placebo), 4091 (OAD) and 4092 (sitagliptin).

Abbreviations: Adj.: adjusted; E: number of events; N: number of subjects with at least one event; PYE: patient-years of exposure; R: events per 100 PYE; Sema: semaglutide; %: percentage of subjects with at least one event.

過量投与の主な原因は、被験者による過失（投与スケジュールに関する誤解など）であった。

セマグルチドの第 3a 相試験プログラムでは、2 mg/日及び 4 mg/週までのセマグルチドの過量投与が報告された。また、第 2 相試験ではセマグルチド 4 mg の過量投与（1 回）が報告された。第 3a 相臨床試験プログラムにおいて、過量投与に関連する有害事象を報告した被験者の大部分では、これらの事象と時期的に関連があるその他の有害事象は報告されなかった。セマグルチドを投与した数例におい

て、過量投与に関連する有害事象の発現から 7 日以内に胃腸障害の有害事象が報告された。また、セマグルチドを投与した 1 例で 1 件の無症候性低血糖が過量投与と同時期に報告された。

2.7.4.5.7.3　結論

過量投与に関連する有害事象は、3623 試験、4092 試験及び 4091 試験では報告されず、3626 試験及び 3627 試験で数件報告された。

全体的に、セマグルチドの第 3a 相試験プログラムにおいて、過量投与に関連する有害事象の発現の頻度は低かった。CVOT 及び第 3a 相試験併合データでは、過量投与に関連する有害事象を発現した被験者の割合に、セマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）とプラセボ群／対照群との間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.5.8　薬物乱用

2.7.4.5.8.1　背景及び評価方法

セマグルチドの化学構造及び基礎薬理学から、乱用性／依存性薬物剤との類似性はみられない。さらに、乱用性／依存性（アヘン及び麻薬等でみられる）に関連した神経伝達物質システム受容体／トランスポーターとセマグルチドとの結合性は示されていない。以上のこと及び心血管系作用、体温及び自発運動に関する非臨床試験に基づき、セマグルチドは乱用性／依存性に関連しないものと考えられる。さらに、乱用性／依存性は市販の GLP-1 受容体作動薬では知られていない（Module 2.6.6.8.3 参照）。

これまでに得られている臨床試験の結果では、セマグルチドの乱用性／依存性との関連は示唆されない。

第 3a 相試験において、報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索を行い、薬物乱用の可能性のある事象を特定し、要約した。

2.7.4.5.8.2　薬物乱用に関連する有害事象－MedDRA 検索

CVOT において、薬物乱用に関連する有害事象の MedDRA 検索により、プラセボ群の 1 例で報告された 1 件の事象（「企図的過量投与」）が特定された。本事象は重篤な有害事象であり、重症度は重度であったが、投与の中止に至った事象ではなく、転帰は「回復」であった。本事象は、タイレノール（アセトアミノフェン）の意図的な過量投与であり、当該被験者は入院した。

他の第 3a 相試験では、MedDRA 検索により特定された薬物乱用に関連する有害事象はなかった（Module 5.3.5.3、Global safety summary Appendix 7.20）。

2.7.4.5.9　　離脱症状及び反跳現象

本項では、第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）のデータに基づいて検討する。

2.7.4.5.9.1　　背景及び評価方法

離脱症状及び反跳現象とは、治療の中止又は投与量の減量による起こりうる症状である。

セマグルチドによる離脱症状及び反跳現象については、試験完了例の on-treatment 期間における治験薬投与下で発現した有害事象のデータに基づき検討した。2 つの期間〔（1）治験薬の投与終了前 28 日間（終了日を含む）、（2）治験薬の投与終了の 8 日後から 35 日後まで（終了日を含めて計 28 日間）〕に発現した有害事象に基づき評価した。以下の項では、治験薬の終了前の期間（上記説明の（1）に該当）を第 1 期、事後調査期間（上記説明の（2）に該当）を第 2 期とした。

2.7.4.5.9.1.1　　投与終了前後の有害事象－第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、セマグルチド 0.5 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及び対照群を通して、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、治験薬の最終投与前までの期間（第 1 期）と比較して、事後調査期間（第 2 期）で低い、又は同様であった（付録 2.7.4.7.9 表 2.7.4.7.9.1～表 2.7.4.7.9.10）。第 1 期及び第 2 期のいずれにおいても、報告された事象は様々な器官別大分類及び基本語に分布しており、治験薬の投与に関連した傾向はみられなかった。

2.7.4.5.9.2　　結論

治験薬の最終投与前 28 日間及び最終投与後 8～35 日間において報告された有害事象の種類及び頻度の評価に基づくと、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg の投与終了による反跳現象は認められなかった。

2.7.4.5.10　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

2.7.4.5.10.1　　背景及び評価方法

セマグルチドの投与により、患者の集中力及び／又は反応力に影響する有害事象を発現する可能性がある（不動性めまいや疲労等）。また、2 型糖尿病患者では、特に SU 又はインスリンで治療中の患者は低血糖を起こすことがある。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するためのセマグルチドの特別な試験は実施していない。

第 3a 相試験において、報告されたすべての有害事象に対して MedDRA 検索を行い、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象を特定し、要約した。

これらの事象については、主に on-treatment 期間のデータに基づき検討した。

2.7.4.5.10.2　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象－MedDRA 検索

2.7.4.5.10.2.1　第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験

5 つの第 3a 相試験のいずれでも、on-treatment 期間に自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する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、対照群と比較してセマグルチドの 2 群（0.5 mg 及び 1.0 mg）で高い、もしくは群間で同様であった（表 2.7.4.5-54）。いずれの試験でも、3 つの投与群で一貫して、これらの有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、投与の中止に至った事象ではなかった。また、これらの有害事象を発現した被験者の大部分で、試験終了時のこれらの事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった。3626 試験の対照群で報告された 1 件の「交通事故」の転帰は「死亡」であった。

投与群間での明らかな違いや、器官別大分類及び基本語別で特定の事象が多く発現する傾向はみられなかった（付録 2.7.4.7.10、表 2.7.4.7.10.1～表 2.7.4.7.10.5）。

表 2.7.4.5-54　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 期間－SAS（第 3a 相試験：3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）

	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)												
3623 vs Placebo (Mono)	128	80			130	82			129	81		
3626 vs Sita (OADs)	409	435			409	431			407	453		
3627 vs Placebo (Insulin)	132	84			131	82			133	84		
4092 vs Sita (Mono), JP	103	69			102	63			103	70		
4091 vs OAD (OAD), JP	239	271			241	257			120	136		
All Events												
3623 vs Placebo (Mono)	8	(6.3)	11	13.7	9	(6.9)	11	13.4	7	(5.4)	7	8.6
3626 vs Sita (OADs)	23	(5.6)	34	7.8	42	(10.3)	60	13.9	23	(5.7)	33	7.3
3627 vs Placebo (Insulin)	10	(7.6)	14	16.6	4	(3.1)	4	4.9	3	(2.3)	4	4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	7	10.2	1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	18	(7.5)	19	7.0	11	(4.6)	15	5.8				
<Serious>												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5								
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1	0.4								
No												
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	10	12.4	9	(6.9)	11	13.4	7	(5.4)	7	8.6
3626 vs Sita (OADs)	22	(5.4)	32	7.3	40	(9.8)	58	13.5	22	(5.4)	32	7.1
3627 vs Placebo (Insulin)	10	(7.6)	14	16.6	3	(2.3)	3	3.7	3	(2.3)	4	4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	6	8.7	1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	18	(7.5)	18	6.6	11	(4.6)	15	5.8				
<Severity>												
Severe												
3623 vs Placebo (Mono)	1	(0.8)	1	1.2								
3626 vs Sita (OADs)	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
3627 vs Placebo (Insulin)					1	(0.8)	1	1.2				
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5								
4091 vs OAD (OAD), JP	1	(0.4)	1	0.4								
Moderate												
3623 vs Placebo (Mono)	4	(3.1)	4	5.0	3	(2.3)	4	4.9	3	(2.3)	3	3.7
3626 vs Sita (OADs)	5	(1.2)	6	1.4	13	(3.2)	18	4.2	4	(1.0)	6	1.3
3627 vs Placebo (Insulin)	4	(3.0)	4	4.8					1	(0.8)	1	1.2
4092 vs Sita (Mono), JP	1	(1.0)	1	1.5								
4091 vs OAD (OAD), JP	2	(0.8)	2	0.7	1	(0.4)	1	0.4				
Mild												
3623 vs Placebo (Mono)	5	(3.9)	6	7.5	7	(5.4)	7	8.5	4	(3.1)	4	4.9
3626 vs Sita (OADs)	20	(4.9)	27	6.2	29	(7.1)	40	9.3	20	(4.9)	26	5.7
3627 vs Placebo (Insulin)	7	(5.3)	10	11.9	3	(2.3)	3	3.7	3	(2.3)	3	3.6
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	5	7.3	1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	16	(6.7)	16	5.9	10	(4.1)	14	5.5				
<Prematurely discontinuation of trial product>												
Yes												
3623 vs Placebo (Mono)	2	(1.6)	3	3.7					1	(0.8)	1	1.2
3626 vs Sita (OADs)	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	5	1.2	2	(0.5)	3	0.7
4091 vs OAD (OAD), JP					1	(0.4)	1	0.4				
No												
3623 vs Placebo (Mono)	7	(5.5)	8	9.9	9	(6.9)	11	13.4	6	(4.7)	6	7.4
3626 vs Sita (OADs)	21	(5.1)	32	7.3	39	(9.5)	55	12.8	22	(5.4)	30	6.6
3627 vs Placebo (Insulin)	10	(7.6)	14	16.6	4	(3.1)	4	4.9	3	(2.3)	4	4.8
4092 vs Sita (Mono), JP	5	(4.9)	7	10.2	1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4
4091 vs OAD (OAD), JP	18	(7.5)	19	7.0	11	(4.6)	14	5.5				

N: Number of subjects from safety analysis set experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYE, PYE: Patient years of exposure, OAD: oral antidiabetic drug, Mono: monotherapy, Sita: sitagliptin, JP: Japan

2.7.4.5.10.2.2　CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データ

CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データでは、全体的に、on-treatment 期間に自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する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 群、1.0 mg 群及び対照群で同様であった。これらの有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。また、これらの有害事象を発現した被験者の大部分で、事象の転帰は「回復」であった。

詳細は Module 5.3.5.3, Global safety summary Appendix 7.22 を参照のこと。

2.7.4.5.10.3　結論

第 3a 相の各試験（3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験）、CVOT（3744 試験）及び第 3a 相試験併合データに基づき、セマグルチドの投与は精神機能の障害を引き起こしたり、自動車運転及び機械操作の能力が低下するリスクを増加させることはないと考えられた。

2.7.4.5.11　苦情

2.7.4.5.11.1　背景及び評価方法

苦情とは、治験薬（薬剤及び医療機器）の不具合を主張する連絡とした。苦情は有害事象を伴うことがあるが、有害事象自体にかかわるものではないとした。

苦情の例：

- 治験薬の物理的及び化学的な外観（変色、粒子、異物混入等）
- 包装資材（漏出、亀裂、カートリッジのゴム栓の問題、表示文章の誤記等）
- 医療機器に関連する問題（投与機構、用量設定、注入ボタン、ペンと針の連結部の不具合等）

治験薬の最初の使用から最後の使用までに生じた、治験薬、PDS290 ペン型注入器ならびにノボ ノルディスク社の針に関するすべての苦情は、ノボ ノルディスク社に報告された。治験責任医師は、苦情が有害事象、重篤な有害事象及び／又は MESI と関連するかを評価した。重篤な有害事象と関連する苦情は 24 時間以内、他の苦情は 5 暦日以内に報告することとした。

2.7.4.5.11.2　苦情に関連する有害事象

すべての完了した試験

本臨床概要に含まれる全臨床試験（図 2.7.4.1-1）では、1 件の苦情に関連する有害事象が報告された（3626 試験）。本事象（「注射部位疼痛」）の重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬（セマグルチド 0.5 mg）との因果関係は「あり」と判定され、MESI として報告された。調査のために注入器を回収したが、異常は認められなかった。

詳細は 3626 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Section 12.3.2.4 を参照のこと。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。

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] International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1) step 4. 11 Aug 1998.

[36] 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）

[37] International Conference on Harmonisation E1 guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions (Notification No.592 of the Evaluation and Registration Division, issued by the Evaluation and Registration Division Chief, the Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare as of 24 May 1995)

[38] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-57.

[39] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-705.

[40] Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. Diabetes Obes Metab. 2012;14(6):531-8.

[41] Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ. 2011;20(10):647-54.

[42] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.

43 Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2013;3(1):e001986-e.
44 Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9951):1349-57.
45 Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;375(9733):2234-43.
46 Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 12 Jul 2016.
47 Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 22 Apr 2016.
48 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.
49 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64.
50 Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007;298(8):902-16.
51 Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6471):811-5.
52 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. Diabetes Care. 2016;39(7):1089-100.
53 Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, García-Ramírez M, Solà-Adell C, Arranz JA, et al. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. Diabetes. 2016;65(1):172-87.
54 Gonçalves A, Lin CM, Muthusamy A, Fontes-Ribeiro C, Ambrósio AF, Abcouwer SF, et al. Protective Effect of a GLP-1 Analog on Ischemia-Reperfusion Induced Blood-Retinal Barrier Breakdown and Inflammation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(6):2584-92.
55 Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2003;26(1):226-9.
56 糖尿病治療のエッセンス 2017 年版. 日本糖尿病対策推進会議.
57 Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. Diabetes. 2001;50(11):2530-9.
58 Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. Eur J Pharmacol. 2002;434(3):163-7.
59 Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):3055-61.
60 Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(3):197-207.
61 Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2012;29(5):614-21.
62 Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schon S, Stalhammar J. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996-2003 - estimates from a Swedish population-based study. Diabetic Medicine. 2008;25(10):1178-86.
63 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

64 Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving HH, Rossing K, Hansen TW, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. Diabetes Care. 2014;37(6):1660-7.

65 Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care. 2009;32(5):834-8.

66 Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism. 2010;12(9):766-71.

67 Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7.

68 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1464-73.

69 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57.

70 Funch D, Gydesen H, Tornoe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2014;16(3):273-5.

71 Bastyr EJ, Barkin J, Botros FT, Shu J. High Incidence of Elevated Lipase and Amylase in Type 2 Diabetes Patients (T2DM). Pancreas. 2009;38(8):984-.

72 Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 27 Mar 2015.

73 Novartis. Galvus® (vildagliptin), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 02 Feb 2016.

74 Eli Lilly. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). 09 Mar 2015.

75 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11.

76 Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Scirica BM, Umez-Eronini A, et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. Diabetes Care. 2014;37(9):2435-41.

77 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42.

78 White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35.

79 Steinberg W, DeVries JH, Wadden TA, Jensen CB, Svendsen CB, Rosenstock J. Longitudinal Monitoring of Lipase and Amylase in Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: Evidence From Two Phase 3 Randomized Clinical Trials With the Once-Daily GLP-1 Analog Liraglutide. Gastroenterology. 2012;142(5):S850-S1.

80 Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013;381(9861):117-24.

81 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(7):687-99.

82 Keller J, Trautmann ME, Haber H, Tham LS, Hunt T, Mace K, et al. Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. Regul Pept. 2012;179(1-3):77-83.

83 Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, Russo GT, Smits M, Cutroneo PM, et al. Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database. J Clin Pharm Ther. 2016;41(2):116-8.

84 Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016.

85 Eli Lilly. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 31 Mar 2016.

86 Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluations. 01 Jul 2009.

87 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010;60(4):207-21.

88 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1103-23.

89 Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364(9):829-41.

90 Kurosawa M, Sato A, Shiraki M, Takahashi Y. Secretion of calcitonin from the thyroid gland increases in aged rats. Arch Gerontol Geriatr. 1988;7(3):229-38.

91 Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004;112(1):52-8.

92 Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1973;289(9):437-41.

93 Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):450-5.

94 Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia. 2002;45(7):937-48.

95 Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes-Metabolism Research and Reviews. 2008;24(2):87-92.

96 de Heer J, Holst JJ. Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. Diabetes. 2007;56(2):438-43.

97 Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. J Clin Invest. 1987;79(3):777-81.

98 Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.

99 Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 4th edition ed: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.