

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

1. 3623 試験の有害事象

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.1.1.	治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	3
2.7.4.7.1.2.	アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	5
2.7.4.7.1.3.	心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS.....	6
2.7.4.7.1.4.	胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	8
2.7.4.7.1.5.	免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	9
2.7.4.7.1.6.	注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	10
2.7.4.7.1.7.	投薬過誤に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - 要約 - SAS	11
2.7.4.7.1.8.	甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	12

2.7.4.7.1.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	8	(6.3)	16	20	7	(5.4)	11	13	3	(2.3)	5	6	18	(4.7)	32	13
Gastrointestinal disorders	5	(3.9)	7	9	4	(3.1)	5	6	1	(0.8)	1	1	10	(2.6)	13	5
Nausea	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	5	2
Diarrhoea	3	(2.3)	3	4	0				0				3	(0.8)	3	1
Vomiting	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
Abdominal discomfort	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Epigastric discomfort	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Nervous system disorders	2	(1.6)	3	4	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	4	(1.0)	5	2
Dizziness	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
Headache	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
Investigations	2	(1.6)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
Amylase increased	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Haemoglobin increased	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Lipase increased	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Weight decreased	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
Decreased appetite	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Hypercholesterolaemia	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
Libido decreased	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:17:42 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nervousness	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
Cold sweat	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Urticaria	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Surgical and medical procedures	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
Gastric bypass	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
Blood and lymphatic system disorders	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Anaemia	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
General disorders and administration site conditions	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Fatigue	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:17:42 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

2.7.4.7.1.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	1	1	6	(1.6)	6	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
Rhinitis allergic	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
Bronchospasm	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	0				3	(0.8)	3	1
Dermatitis	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Rash	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Urticaria	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:16:21 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

2.7.4.7.1.3. 心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Observation time (year)	85.5				86.8				85.1				257.4			
Events	5	(3.9)	8	9	5	(3.8)	6	7	12	(9.3)	12	14	22	(5.7)	26	10
Cardiac disorders	2	(1.6)	5	6	3	(2.3)	3	3	4	(3.1)	4	5	9	(2.3)	12	5
Palpitations	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
Sinus bradycardia [*]	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
Supraventricular extrasystoles	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
Acute myocardial infarction	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Bradycardia	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Cardiac failure	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Cardiac failure chronic	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Myocardial infarction	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Myocardial ischaemia	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Investigations	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	5	(3.9)	5	6	8	(2.1)	8	3
Blood creatine phosphokinase increased	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	4	(3.1)	4	5	7	(1.8)	7	3
Electrocardiogram PR prolongation [*]	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
General disorders and administration site conditions	0				1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	4	(1.0)	4	2
Oedema peripheral	0				0				3	(2.3)	3	4	3	(0.8)	3	1
Chest pain	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:16:32 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Nervous system disorders	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Transient ischaemic attack	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Surgical and medical procedures	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Coronary revascularisation	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3623/freeze 20160121_ctr_er
03FEB2016:17:16:32 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

2.7.4.7.1.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2
Hepatobiliary disorders	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2
Cholelithiasis	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:16:41 - msop_smq.sas/t_sum_gallblad_ot.txt

2.7.4.7.1.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	5	(3.9)	5	6	8	(2.1)	8	3
Investigations	0				0				3	(2.3)	3	4	3	(0.8)	3	1
Protein urine present	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
Platelet count decreased	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
Arthritis	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
Blood and lymphatic system disorders	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Leukopenia	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Cardiac disorders	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Pericarditis	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
Renal and urinary disorders	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Proteinuria	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:16:50 - msop_smq.sas/t_sum_immune_ot.txt

2.7.4.7.1.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	1	(0.8)	4	5	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	5	2
General disorders and administration site conditions	1	(0.8)	4	5	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	5	2
Injection site bruising	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
Injection site discomfort	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
Injection site erythema	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Injection site pain	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:17:00 - msop_smq.sas/t_sum_injreac_ot.txt

2.7.4.7.1.7. 投薬過誤に関連する有害事象 - MedDRA 検索 - 要約 - SAS

No data available

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:17:15 - msop_smq.sas/t_ow_mederr_it.txt

2.7.4.7.1.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
Investigations	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Blood calcitonin increased	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
Hypercalcaemia	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3623/freeze_20160121_ctr_er
03FEB2016:17:17:30 - msop_smq.sas/t_sum_thyroid_ot.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録
2. 3626 試験の有害事象

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
2.7.4.7.2.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	3
2.7.4.7.2.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	7
2.7.4.7.2.3. 心血管系有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS.....	9
2.7.4.7.2.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	13
2.7.4.7.2.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	14
2.7.4.7.2.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	16
2.7.4.7.2.7. 投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	17
2.7.4.7.2.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	18

2.7.4.7.2.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	33	(8.1)	57	13.1	39	(9.5)	70	16.2	12	(2.9)	21	4.6	84	(6.9)	148	11.2
Gastrointestinal disorders	27	(6.6)	42	9.6	31	(7.6)	51	11.8	3	(0.7)	5	1.1	61	(5.0)	98	7.4
Nausea	11	(2.7)	11	2.5	12	(2.9)	15	3.5	2	(0.5)	2	0.4	25	(2.0)	28	2.1
Diarrhoea	10	(2.4)	10	2.3	9	(2.2)	9	2.1	0				19	(1.6)	19	1.4
Vomiting	3	(0.7)	3	0.7	10	(2.4)	10	2.3	0				13	(1.1)	13	1.0
Abdominal pain	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
Dyspepsia	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	0				6	(0.5)	6	0.5
Gastrointestinal disorder	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	3	0.7	0				5	(0.4)	6	0.5
Abdominal discomfort	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	3	0.7	0				4	(0.3)	5	0.4
Abdominal pain upper	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
Constipation	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
Pancreatitis chronic	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Abdominal distension	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Eructation	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Flatulence	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Gastric ulcer	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Gastroesophageal reflux disease	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Pancreatitis	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
General disorders and administration site conditions	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	8	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. One subjects in the Sema 1.0 mg group withdrew from treatment with the dummy drug due to vomiting. This subject was included in the table. 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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
12MAY2016:14:40:00 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Asthenia	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
Fatigue	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.2
Chest pain	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Hunger	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Pain	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Metabolism and nutrition disorders	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	0		6	0.5
Decreased appetite	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	0		6	0.5
Nervous system disorders	0				2	(0.5)	6	1.4	4	(1.0)	4	0.8
Dizziness	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
Headache	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
Ischaemic stroke	0				0				2	(0.5)	2	0.2
Disturbance in attention	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Lethargy	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Paraesthesia	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Syncope	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Investigations	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
Lipase increased	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.2
Amylase increased	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
Blood pressure increased	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Weight decreased	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.3
Blister	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Dermatitis	0				0				1	(0.2)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. One subjects in the Sema 1.0 mg group withdrew from treatment with the dummy drug due to vomiting. This subject was included in the table. 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.

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Swelling face	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Urticaria	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Infections and infestations	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Dengue fever	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Gastroenteritis	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Pharyngitis	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Psychiatric disorders	2	(0.5)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	4	0.3
Depression	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Insomnia	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Libido decreased	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Cardiac disorders	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
Congestive cardiomyopathy	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Eye disorders	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
Eyelid oedema	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Vision blurred	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Colon adenoma	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Metastatic neoplasm	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Blood and lymphatic system disorders	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. One subjects in the Sema 1.0 mg group withdrew from treatment with the dummy drug due to vomiting. This subject was included in the table. 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.

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Anaemia	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Hepatobiliary disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Drug-induced liver injury	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Immune system disorders	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Hypersensitivity	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Myalgia	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. One subjects in the Sema 1.0 mg group withdrew from treatment with the dummy drug due to vomiting. This subject was included in the table. 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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
12MAY2016:14:40:00 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

2.7.4.7.2.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	16	(3.9)	24	5.5	12	(2.9)	12	2.8	20	(4.9)	22	4.9	48	(3.9)	58	4.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	(2.0)	9	2.1	11	(2.7)	11	2.6	13	(3.2)	14	3.1	32	(2.6)	34	2.6
Eczema	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	7	(0.6)	7	0.5
Dermatitis	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
Rash	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
Dermatitis contact	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Rash erythematous	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
Rash maculo-papular	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
Swelling face	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
Urticaria	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	3	0.2
Angioedema	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Dermatitis atopic	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Dermatitis psoriasiform	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Drug eruption	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Eczema nummular	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Rash generalised	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Rash pruritic	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(1.0)	6	1.4	0				6	(1.5)	6	1.3	10	(0.8)	12	0.9
Rhinitis allergic	3	(0.7)	5	1.1	0				3	(0.7)	3	0.7	6	(0.5)	8	0.6
Allergic bronchitis	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:08 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

Allergic reactions adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Allergic pharyngitis	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Pharyngeal oedema	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Eye disorders	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Eyelid oedema	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Conjunctivitis allergic	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Gastrointestinal disorders	1	(0.2)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	4	0.3
Palatal oedema	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Swollen tongue	1	(0.2)	3	0.7	0				0				1	(0.1)	3	0.2
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Infections and infestations	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
Dermatitis infected	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
General disorders and administration site conditions	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Injection site rash	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:08 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

2.7.4.7.2.3. 心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Observation time (year)	469.1				469.1				467.7				1405.9			
Events	44	(10.8)	56	11.9	52	(12.7)	71	15.1	42	(10.3)	57	12.2	138	(11.3)	184	13.1
Cardiac disorders	17	(4.2)	21	4.5	28	(6.8)	37	7.9	17	(4.2)	19	4.1	62	(5.1)	77	5.5
Atrial fibrillation [*]	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	7	0.5
Left ventricular dysfunction [*]	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	7	0.5
Myocardial ischaemia [*]	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	6	(0.5)	7	0.5
Palpitations [*]	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
Tachycardia	3	(0.7)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	6	0.4
Bundle branch block right [*]	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
Cardiac failure [*]	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	0				4	(0.3)	4	0.3
Ventricular extrasystoles	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
Angina pectoris	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Atrioventricular block second degree [*]	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Extrasystoles	0				3	(0.7)	3	0.6	0				3	(0.2)	3	0.2
Atrioventricular block first degree	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.1
Coronary artery disease [*]	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.1
Myocardial infarction	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.1
Sinus bradycardia [*]	0				2	(0.5)	2	0.4	0				2	(0.2)	2	0.1
Bradycardia	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:22 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	
Bundle branch block	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1	
bilateral																	
Bundle branch block left	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
Cardiac arrest	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1	
Cardiac failure chronic	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
Cardiac failure congestive	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
[*]																	
Cardio-respiratory arrest	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
Cardiovascular disorder	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1	
Congestive cardiomyopathy	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1	
Non-obstructive	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1	
cardiomyopathy																	
Silent myocardial	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1	
infarction																	
Sinus tachycardia	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
Supraventricular	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
extrasystoles																	
Supraventricular	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1	
tachycardia [*]																	
Ventricular hypokinesia	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1	
Investigations	17	(4.2)	20	4.3	21	(5.1)	23	4.9	20	(4.9)	24	5.1	58	(4.7)	67	4.8	
Blood creatine	11	(2.7)	14	3.0	20	(4.9)	22	4.7	18	(4.4)	21	4.5	49	(4.0)	57	4.1	
phosphokinase increased																	
[*]																	
Heart rate increased	3	(0.7)	3	0.6	0				0				3	(0.2)	3	0.2	

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '[*]' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3626/freeze 20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:22 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Blood creatine phosphokinase MB increased	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ECG signs of myocardial ischaemia	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Electrocardiogram Q wave abnormal	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Electrocardiogram ST segment depression	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Electrocardiogram T wave inversion	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Electrocardiogram repolarisation abnormality [*]	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Troponin I increased	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
General disorders and administration site conditions	6	(1.5)	6	1.3	3	(0.7)	3	0.6	5	(1.2)	5	1.1	14	(1.1)	14	1.0
Oedema peripheral	4	(1.0)	4	0.9	0				3	(0.7)	3	0.6	7	(0.6)	7	0.5
Chest pain [*]	0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
Peripheral swelling	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
Nervous system disorders	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	5	1.1	10	(0.8)	11	0.8
Syncope [*]	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0				4	(0.3)	4	0.3
Ischaemic stroke	0				0				3	(0.7)	3	0.6	3	(0.2)	3	0.2
Cerebrovascular accident	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Cerebrovascular disorder	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3626/freeze 20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:22 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Loss of consciousness	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Vertebrobasilar insufficiency	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Vascular disorders	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.4
Orthostatic hypotension	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Deep vein thrombosis	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Hypovolaemic shock	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Peripheral arterial occlusive disease	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
Dyspnoea	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
Nocturia	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.1
Renal failure	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Hepatobiliary disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Hepatomegaly	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3626/freeze 20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:22 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

2.7.4.7.2.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	4	(1.0)	4	0.9	10	(2.4)	11	2.6	9	(2.2)	9	2.0	23	(1.9)	24	1.8
Hepatobiliary disorders	3	(0.7)	3	0.7	9	(2.2)	10	2.3	8	(2.0)	8	1.8	20	(1.6)	21	1.6
Cholelithiasis	1	(0.2)	1	0.2	7	(1.7)	7	1.6	6	(1.5)	6	1.3	14	(1.1)	14	1.1
Cholecystitis chronic	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
Cholecystitis acute	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
Cholecystitis	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Jaundice	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Investigations	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Blood bilirubin increased	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:34 - msop_smq.sas/t_sum_gallblad_ot.txt

2.7.4.7.2.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	5	1.1	9	(0.7)	10	0.8
Blood and lymphatic system disorders	0				0				2	(0.5)	3	0.7	2	(0.2)	3	0.2
Thrombocytopenia	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
Leukopenia	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
Arthritis	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
Gastrointestinal disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Mouth ulceration	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Investigations	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
White blood cell count decreased	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Nervous system disorders	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Generalised tonic-clonic seizure	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:46 - msop_smq.sas/t_sum_immune_ot.txt

Immune complex adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - on-treatment
- safety analysis set

System organ class																		
Preferred term	Sema 0.5 mg					Sema 1.0 mg					Sitagliptin					Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R		
Proteinuria	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1		
Pleural effusion	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1		

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:46 - msop_smq.sas/t_sum_immune_ot.txt

2.7.4.7.2.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	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	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
General disorders and administration site conditions	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
Injection site discomfort	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Injection site pain	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
Injection site pruritus	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
Injection site rash	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
Vessel puncture site haematoma	0				0				1	(0.2)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:23:57 - msop_smq.sas/t_sum_injreac_ot.txt

2.7.4.7.2.7. 投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	5	(1.2)	5	1.1	5	(1.2)	5	1.2	2	(0.5)	2	0.4	12	(1.0)	12	0.9
Injury, poisoning and procedural complications	5	(1.2)	5	1.1	5	(1.2)	5	1.2	2	(0.5)	2	0.4	12	(1.0)	12	0.9
Accidental overdose	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	0				6	(0.5)	6	0.5
Overdose	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
Inappropriate schedule of drug administration	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Incorrect dose administered	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Medication error	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:24:19 - msop_smq.sas/t_sum_mederr_ot.txt

2.7.4.7.2.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	2	(0.5)	3	0.7	8	(2.0)	8	1.9	5	(1.2)	5	1.1	15	(1.2)	16	1.2
Investigations	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
Blood calcitonin increased	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
Thyroid adenoma	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
Thyroid neoplasm	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
Papillary thyroid cancer	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
Endocrine disorders	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.7	4	(0.3)	4	0.3
Goitre	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
Hypothyroidism	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
Post procedural hypothyroidism	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3626/freeze_20160511_ctr_er
13MAY2016:15:25:04 - msop_smq.sas/t_sum_thyroid_ot.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

3. 3627 試験の有害事象

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.3.1.	治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	3
2.7.4.7.3.2.	アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	5
2.7.4.7.3.3.	心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS	6
2.7.4.7.3.4.	胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	8
2.7.4.7.3.5.	免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	9
2.7.4.7.3.6.	注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	10
2.7.4.7.3.7.	投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	11
2.7.4.7.3.8.	甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	12

2.7.4.7.3.1. 試験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	6	(4.5)	8	9.5	8	(6.1)	12	14.7	1	(0.8)	1	1.2	15	(3.8)	21	8.4
Gastrointestinal disorders	3	(2.3)	3	3.6	6	(4.6)	10	12.2	0				9	(2.3)	13	5.2
Nausea	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	0				4	(1.0)	4	1.6
Vomiting	0				3	(2.3)	3	3.7	0				3	(0.8)	3	1.2
Abdominal discomfort	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Abdominal distension	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Abdominal pain	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Diarrhoea	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Dyspepsia	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Pancreatitis acute	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Investigations	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
Blood creatinine increased	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Weight decreased	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
Rash	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Urticaria	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
General disorders and administration site conditions	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Malaise	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:09:51 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hepatobiliary disorders	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Hepatitis acute	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Decreased appetite	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Psychiatric disorders	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Insomnia	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:09:51 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

2.7.4.7.3.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	3	(2.3)	4	4.8	7	(5.3)	8	9.8	1	(0.8)	1	1.2	11	(2.8)	13	5.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(2.3)	4	4.8	4	(3.1)	4	4.9	1	(0.8)	1	1.2	8	(2.0)	9	3.6
Rash	3	(2.3)	4	4.8	0				1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	5	2.0
Urticaria	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
Dermatitis contact	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Eczema	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Gastrointestinal disorders	0				1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.3)	2	0.8
Lip swelling	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Swollen tongue	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Immune system disorders	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Drug hypersensitivity	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Rhinitis allergic	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:07:48 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

2.7.4.7.3.3. 心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Observation time (year)	88.3				87.2				86.6				262.1			
Events	12	(9.1)	15	17.0	7	(5.3)	11	12.6	8	(6.0)	13	15.0	27	(6.8)	39	14.9
Cardiac disorders	6	(4.5)	6	6.8	1	(0.8)	3	3.4	2	(1.5)	2	2.3	9	(2.3)	11	4.2
Atrioventricular block first degree [*]	1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	1	1.1	0				2	(0.5)	2	0.8
Coronary artery disease	1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
Acute coronary syndrome	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Atrial fibrillation	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Cardiac failure	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Cardiac failure congestive	0				1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.3)	1	0.4
Sinus bradycardia [*]	0				1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.3)	1	0.4
Tachycardia	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Ventricular extrasystoles [*]	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Investigations	3	(2.3)	3	3.4	0				3	(2.3)	3	3.5	6	(1.5)	6	2.3
Blood creatine phosphokinase increased [*]	3	(2.3)	3	3.4	0				2	(1.5)	2	2.3	5	(1.3)	5	1.9
Blood creatine phosphokinase abnormal	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Surgical and medical procedures	2	(1.5)	2	2.3	3	(2.3)	3	3.4	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	6	2.3
Coronary artery bypass	0				1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
Carotid endarterectomy	0				1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.3)	1	0.4
Coronary arterial stent insertion	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '[*]' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:08:02 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Peripheral artery angioplasty	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Peripheral artery stent insertion	0				1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.3)	1	0.4
General disorders and administration site conditions	0				2	(1.5)	2	2.3	2	(1.5)	2	2.3	4	(1.0)	4	1.5
Oedema peripheral	0				2	(1.5)	2	2.3	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.1
Chest pain	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Nervous system disorders	2	(1.5)	2	2.3	1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.5
Carotid arteriosclerosis	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Carotid artery stenosis	0				1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.3)	1	0.4
Ischaemic stroke	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Transient ischaemic attack	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Renal and urinary disorders	1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	1	1.1	2	(1.5)	2	2.3	4	(1.0)	4	1.5
Acute kidney injury	0				1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
Renal failure	1	(0.8)	1	1.1	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
Vascular disorders	0				1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	2	2.3	2	(0.5)	3	1.1
Peripheral arterial occlusive disease	0				1	(0.8)	1	1.1	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
Femoral artery occlusion	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Eye disorders	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Retinal vein occlusion	1	(0.8)	1	1.1	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

Abbreviations: E: number of events, N: Number of subjects experiencing at least one event, R: event rate per 100 years of observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-3627/freeze 20160421_ctr_er
23MAY2016:18:08:02 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

2.7.4.7.3.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	3	(2.3)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2	0				4	(1.0)	4	1.6
Hepatobiliary disorders	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
Cholecystitis acute	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Cholelithiasis	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Gallbladder disorder	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Investigations	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:08:13 - msop_smq.sas/t_sum_gallblad_ot.txt

2.7.4.7.3.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	0				4	(1.0)	4	1.6
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
Leukopenia	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Thrombocytopenia	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Nervous system disorders	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Seizure	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Renal and urinary disorders	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Proteinuria	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:08:25 - msop_smq.sas/t_sum_immune_ot.txt

2.7.4.7.3.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
General disorders and administration site conditions	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
Injection site pain	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:08:35 - msop_smq.sas/t_sum_injreac_ot.txt

2.7.4.7.3.7. 投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
Injury, poisoning and procedural complications	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
Accidental overdose	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Inappropriate schedule of drug administration	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:08:57 - msop_smq.sas/t_sum_mederr_ot.txt

2.7.4.7.3.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	0				3	(0.8)	3	1.2
Endocrine disorders	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
Goitre	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Hyperthyroidism	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
Investigations	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
Blood calcitonin increased	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-3627/freeze_20160421_ctr_er
23MAY2016:18:09:41 - msop_smq.sas/t_sum_thyroid_ot.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録 4. 4092 試験の有害事象

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.4.1.	治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	3
2.7.4.7.4.2.	アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	5
2.7.4.7.4.3.	心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS.....	6
2.7.4.7.4.4.	胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	8
2.7.4.7.4.5.	免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	9
2.7.4.7.4.6.	注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	10
2.7.4.7.4.7.	投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	11
2.7.4.7.4.8.	甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	12

2.7.4.7.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	3	(2.9)	5	7.3	11	(10.8)	15	23.8	2	(1.9)	4	5.8	16	(5.2)	24	11.9
Gastrointestinal disorders	1	(1.0)	2	2.9	7	(6.9)	9	14.3	0				8	(2.6)	11	5.5
Nausea	0				3	(2.9)	3	4.8	0				3	(1.0)	3	1.5
Abdominal discomfort	0				2	(2.0)	2	3.2	0				2	(0.6)	2	1.0
Diarrhoea	0				2	(2.0)	2	3.2	0				2	(0.6)	2	1.0
Abdominal distension	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Abdominal pain	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Constipation	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Eructation	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Metabolism and nutrition disorders	1	(1.0)	1	1.5	3	(2.9)	3	4.8	0				4	(1.3)	4	2.0
Decreased appetite	1	(1.0)	1	1.5	3	(2.9)	3	4.8	0				4	(1.3)	4	2.0
Investigations	0				2	(2.0)	3	4.8	0				2	(0.6)	3	1.5
Amylase increased	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Lipase increased	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Weight decreased	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Hepatobiliary disorders	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Hepatic function abnormal	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(1.0)	2	2.9	1	(0.3)	2	1.0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:07:09:13 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																			
Preferred term																			
	N	Sema 0.5 mg				N	Sema 1.0 mg				N	Sitagliptin				N	Total		
		(%)	E	R			(%)	E	R			(%)	E	R			(%)	E	R
Haemangioma of liver	0					0					1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5	
Pancreatic carcinoma stage IV	0					0					1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5	
Nervous system disorders	1	(1.0)	1	1.5	0					0					1	(0.3)	1	0.5	
Dementia	1	(1.0)	1	1.5	0					0					1	(0.3)	1	0.5	
Psychiatric disorders	1	(1.0)	1	1.5	0					0					1	(0.3)	1	0.5	
Bipolar disorder	1	(1.0)	1	1.5	0					0					1	(0.3)	1	0.5	
Renal and urinary disorders	0					0					1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5	
Postrenal failure	0					0					1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5	

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:07:09:13 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

2.7.4.7.4.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	3	(2.9)	3	4.4	3	(2.9)	3	4.8	6	(5.8)	7	10.1	12	(3.9)	13	6.5
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(1.9)	2	2.9	3	(2.9)	3	4.8	6	(5.8)	7	10.1	11	(3.6)	12	6.0
Drug eruption	1	(1.0)	1	1.5	0				2	(1.9)	2	2.9	3	(1.0)	3	1.5
Eczema	1	(1.0)	1	1.5	1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	2	2.9	3	(1.0)	4	2.0
Rash	0				1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4	2	(0.6)	2	1.0
Urticaria	0				1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4	2	(0.6)	2	1.0
Dermatitis contact	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Eye disorders	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Conjunctivitis allergic	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:39:27 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

2.7.4.7.4.3. 心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	4	(3.9)	6	8.7	7	(6.9)	7	11.1	6	(5.8)	6	8.6	17	(5.5)	19	9.4
Cardiac disorders	1	(1.0)	1	1.5	2	(2.0)	2	3.2	3	(2.9)	3	4.3	6	(1.9)	6	3.0
Atrioventricular block first degree	0				1	(1.0)	1	1.6	1	(1.0)	1	1.4	2	(0.6)	2	1.0
Palpitations	0				0				2	(1.9)	2	2.9	2	(0.6)	2	1.0
Angina pectoris	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Ventricular extrasystoles	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Investigations	2	(1.9)	2	2.9	3	(2.9)	3	4.8	1	(1.0)	1	1.4	6	(1.9)	6	3.0
Blood creatine phosphokinase increased	2	(1.9)	2	2.9	3	(2.9)	3	4.8	1	(1.0)	1	1.4	6	(1.9)	6	3.0
Nervous system disorders	1	(1.0)	2	2.9	0				1	(1.0)	1	1.4	2	(0.6)	3	1.5
Carotid arteriosclerosis	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Loss of consciousness	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Transient ischaemic attack	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
General disorders and administration site conditions	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Oedema peripheral	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:39:39 - msop_smq.sas/t_sum_cv_ot.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - on-treatment
- safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dyspnoea		0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Surgical and medical procedures		1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Coronary arterial stent insertion		1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Vascular disorders		0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Orthostatic hypotension		0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze 20160620_ctr_er
19JUN2016:06:39:39 - msop_smq.sas/t_sum_cv_ot.txt

2.7.4.7.4.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	1	(1.0)	1	1.5	3	(2.9)	3	4.8	0				4	(1.3)	4	2.0
Hepatobiliary disorders	0				3	(2.9)	3	4.8	0				3	(1.0)	3	1.5
Cholecystitis	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Cholelithiasis	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Hyperbilirubinaemia	0				1	(1.0)	1	1.6	0				1	(0.3)	1	0.5
Investigations	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Blood bilirubin increased	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:39:52 - msop_smq.sas/t_sum_gallblad_ot.txt

2.7.4.7.4.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	1	(1.0)	1	1.5	0				1	(1.0)	1	1.4	2	(0.6)	2	1.0
Investigations	1	(1.0)	1	1.5	0				1	(1.0)	1	1.4	2	(0.6)	2	1.0
Protein urine present	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
White blood cell count decreased	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:40:04 - msop_smq.sas/t_sum_immune_ot.txt

2.7.4.7.4.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
General disorders and administration site conditions	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5
Injection site bruising	1	(1.0)	1	1.5	0				0				1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:40:15 - msop_smq.sas/t_sum_injreac_ot.txt

2.7.4.7.4.7. 投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

No data available

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:40:33 - msop_smq.sas/t_ow_mederr_it.txt

2.7.4.7.4.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	103				102				103				308			
Exposure time (year)	68.7				63.0				69.6				201.3			
Events	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5
Thyroid neoplasm	0				0				1	(1.0)	1	1.4	1	(0.3)	1	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-4092/freeze_20160620_ctr_er
19JUN2016:06:41:05 - msop_smq.sas/t_sum_thyroid_ot.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録 5. 4091 試験の有害事象

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
2.7.4.7.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	3
2.7.4.7.5.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	6
2.7.4.7.5.3. 心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS.....	8
2.7.4.7.5.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS	11
2.7.4.7.5.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	12
2.7.4.7.5.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	13
2.7.4.7.5.7. 投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	14
2.7.4.7.5.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS.....	15

2.7.4.7.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9				663.6			
Events	14	(5.9)	16	5.9	26	(10.8)	40	15.6	0				40	(6.7)	56	8.4
Gastrointestinal disorders	6	(2.5)	7	2.6	15	(6.2)	19	7.4	0				21	(3.5)	26	3.9
Nausea	3	(1.3)	3	1.1	9	(3.7)	9	3.5	0				12	(2.0)	12	1.8
Constipation	2	(0.8)	2	0.7	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(0.5)	3	0.5
Diarrhoea	0				3	(1.2)	3	1.2	0				3	(0.5)	3	0.5
Dyspepsia	0				3	(1.2)	3	1.2	0				3	(0.5)	3	0.5
Abdominal distension	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	2	0.3
Abdominal discomfort	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Abdominal pain	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Vomiting	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.4)	1	0.4	7	(2.9)	7	2.7	0				8	(1.3)	8	1.2
Decreased appetite	1	(0.4)	1	0.4	7	(2.9)	7	2.7	0				8	(1.3)	8	1.2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				6	(1.0)	6	0.9
Bladder transitional cell carcinoma	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Breast cancer metastatic	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Lung adenocarcinoma	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Lymphoma	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. The action taken to the randomised treatment was not collected for comparator treatment as the additional OAD was not considered as trial product in this trial. 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. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:11:52 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Additional OAD (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Pancreatic carcinoma metastatic	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Rectal cancer	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Investigations	0				4	(1.7)	4	1.6	0				4	(0.7)	4	0.6
Weight decreased	0				3	(1.2)	3	1.2	0				3	(0.5)	3	0.5
Platelet count decreased	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Nervous system disorders	0				3	(1.2)	3	1.2	0				3	(0.5)	3	0.5
Dizziness	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Dysgeusia	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Headache	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Cardiac disorders	2	(0.8)	3	1.1	0				0				2	(0.3)	3	0.5
Atrial fibrillation	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Cardiac failure	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Ventricular extrasystoles	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
General disorders and administration site conditions	0				2	(0.8)	2	0.8	0				2	(0.3)	2	0.3
Malaise	0				2	(0.8)	2	0.8	0				2	(0.3)	2	0.3
Vascular disorders	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	2	0.3
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Peripheral coldness	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. The action taken to the randomised treatment was not collected for comparator treatment as the additional OAD was not considered as trial product in this trial. 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. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:11:52 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

Adverse events leading to premature treatment discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment
- safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Additional OAD			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Renal and urinary disorders	0			1	(0.4)	1	0			1	(0.2)	1
Pollakiuria	0			1	(0.4)	1	0			1	(0.2)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0			1	(0.4)	1	0			1	(0.2)	1
Throat tightness	0			1	(0.4)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. The action taken to the randomised treatment was not collected for comparator treatment as the additional OAD was not considered as trial product in this trial. 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. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:11:52 - t_summary_ae.sas/t_sum_discon_ot.txt

2.7.4.7.5.2. アレルギー反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9				663.6			
Events	17	(7.1)	22	8.1	16	(6.6)	19	7.4	5	(4.2)	5	3.7	38	(6.3)	46	6.9
Skin and subcutaneous tissue disorders	11	(4.6)	13	4.8	13	(5.4)	15	5.8	5	(4.2)	5	3.7	29	(4.8)	33	5.0
Eczema	4	(1.7)	4	1.5	6	(2.5)	7	2.7	2	(1.7)	2	1.5	12	(2.0)	13	2.0
Dermatitis	0				2	(0.8)	2	0.8	1	(0.8)	1	0.7	3	(0.5)	3	0.5
Dermatitis allergic	2	(0.8)	3	1.1	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(0.5)	4	0.6
Dermatitis contact	0				2	(0.8)	2	0.8	1	(0.8)	1	0.7	3	(0.5)	3	0.5
Rash	0				2	(0.8)	2	0.8	1	(0.8)	1	0.7	3	(0.5)	3	0.5
Urticaria	2	(0.8)	2	0.7	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(0.5)	3	0.5
Dermatitis atopic	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Drug eruption	1	(0.4)	2	0.7	0				0				1	(0.2)	2	0.3
Eczema nummular	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				6	(1.0)	6	0.9
Rhinitis allergic	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				6	(1.0)	6	0.9
Eye disorders	3	(1.3)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				5	(0.8)	6	0.9
Conjunctivitis allergic	3	(1.3)	4	1.5	1	(0.4)	1	0.4	0				4	(0.7)	5	0.8
Eyelid oedema	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Immune system disorders	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:03:55 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

Allergic reactions adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Drug hypersensitivity	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:03:55 - msop_smq.sas/t_sum_allreac_ot.txt

2.7.4.7.5.3. 心血管系事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - in-trial 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Observation time (year)	278.7				276.5				139.0				694.1			
Events	20	(8.4)	28	10.0	17	(7.1)	21	7.6	7	(5.8)	8	5.8	44	(7.3)	57	8.2
Cardiac disorders	11	(4.6)	12	4.3	10	(4.1)	11	4.0	3	(2.5)	3	2.2	24	(4.0)	26	3.7
Palpitations [*]	5	(2.1)	5	1.8	2	(0.8)	2	0.7	0				7	(1.2)	7	1.0
Bundle branch block right [*]	2	(0.8)	2	0.7	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(0.5)	3	0.4
Supraventricular extrasystoles	1	(0.4)	1	0.4	2	(0.8)	2	0.7	0				3	(0.5)	3	0.4
Atrial fibrillation	1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.8)	1	0.7	2	(0.3)	2	0.3
Cardiac failure	1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.8)	1	0.7	2	(0.3)	2	0.3
Ventricular extrasystoles	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	2	0.3
Arrhythmia	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.1
Atrioventricular block complete	0				0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.2)	1	0.1
Atrioventricular block first degree	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.1
Atrioventricular block second degree	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Bundle branch block	0				1	(0.4)	2	0.7	0				1	(0.2)	2	0.3
Coronary artery stenosis	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.1
Investigations	3	(1.3)	4	1.4	5	(2.1)	5	1.8	1	(0.8)	1	0.7	9	(1.5)	10	1.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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 observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:04:13 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Additional OAD (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Blood creatine phosphokinase increased	3	(1.3)	4	1.4	5	(2.1)	5	1.8	1	(0.8)	1	0.7	9	(1.5)	10	1.4
Nervous system disorders	3	(1.3)	3	1.1	3	(1.2)	4	1.4	0				6	(1.0)	7	1.0
Carotid arteriosclerosis [*]	2	(0.8)	2	0.7	3	(1.2)	3	1.1	0				5	(0.8)	5	0.7
Loss of consciousness	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Syncope [*]	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.1
General disorders and administration site conditions	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(2.5)	3	2.2	4	(0.7)	4	0.6
Oedema peripheral	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(2.5)	3	2.2	4	(0.7)	4	0.6
Renal and urinary disorders	1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.8)	1	0.7	2	(0.3)	2	0.3
Nocturia	1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.8)	1	0.7	2	(0.3)	2	0.3
Surgical and medical procedures	1	(0.4)	3	1.1	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	4	0.6
Percutaneous coronary intervention	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.1
Peripheral artery angioplasty [*]	1	(0.4)	2	0.7	0				0				1	(0.2)	2	0.3
Peripheral revascularisation	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Vascular disorders	2	(0.8)	3	1.1	0				0				2	(0.3)	3	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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 observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-4091/freeze 20160901_ctr_er
01SEP2016:12:04:13 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

Cardiovascular adverse events - pre-defined MedDRA search - by system organ class and preferred term - summary - in-trial
- safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Additional OAD (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Peripheral arterial occlusive disease [*]	2	(0.8)	3	1.1	0				0				2	(0.3)	3	0.4
Eye disorders	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.1
Retinal vein occlusion	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'in-trial' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of randomisation and before or at the date of the last subject-investigator contact. The observation time is the duration of this period. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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 observation. seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event. '['*']' is used to indicate preferred terms where the 'in-trial' observation period differ in number of adverse events from that of the 'on-treatment' observation period.

nn9535/nn9535-4091/freeze 20160901_ctr_er
01SEP2016:12:04:13 - msop_smq.sas/t_sum_cv_it.txt

2.7.4.7.5.4. 胆嚢に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9				663.6			
Events	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				6	(1.0)	6	0.9
Hepatobiliary disorders	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				6	(1.0)	6	0.9
Cholelithiasis	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	0				6	(1.0)	6	0.9

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:04:24 - msop_smq.sas/t_sum_gallblad_ot.txt

2.7.4.7.5.5. 免疫複合体病に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9				663.6			
Events	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	1	(0.8)	1	0.7	7	(1.2)	7	1.1
Investigations	3	(1.3)	3	1.1	2	(0.8)	2	0.8	1	(0.8)	1	0.7	6	(1.0)	6	0.9
White blood cell count decreased	2	(0.8)	2	0.7	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(0.5)	3	0.5
Platelet count decreased	1	(0.4)	1	0.4	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	2	0.3
Protein urine present	0				0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.2)	1	0.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Arthritis	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:04:37 - msop_smq.sas/t_sum_immune_ot.txt

2.7.4.7.5.6. 注射部位反応に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9				663.6			
Events	1	(0.4)	4	1.5	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	5	0.8
General disorders and administration site conditions	1	(0.4)	4	1.5	1	(0.4)	1	0.4	0				2	(0.3)	5	0.8
Injection site induration	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Injection site pain	1	(0.4)	2	0.7	0				0				1	(0.2)	2	0.3
Injection site warmth	1	(0.4)	2	0.7	0				0				1	(0.2)	2	0.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:04:49 - msop_smq.sas/t_sum_injreac_ot.txt

2.7.4.7.5.7. 投薬過誤に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

No data available

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:05:10 - msop_smq.sas/t_ow_mederr.txt

2.7.4.7.5.8. 甲状腺障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 - SAS

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Additional OAD				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	239				241				120				600			
Exposure time (year)	270.9				256.8				135.9				663.6			
Events	4	(1.7)	4	1.5	1	(0.4)	1	0.4	0				5	(0.8)	5	0.8
Endocrine disorders	2	(0.8)	2	0.7	1	(0.4)	1	0.4	0				3	(0.5)	3	0.5
Thyroid cyst	2	(0.8)	2	0.7	0				0				2	(0.3)	2	0.3
Goitre	0				1	(0.4)	1	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
Investigations	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Blood calcitonin increased	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2
Thyroid neoplasm	1	(0.4)	1	0.4	0				0				1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. The summary includes a subset of all preferred terms (PT) within each system organ class (SOC); the listed PTs were selected by a pre-defined MedDRA search and contribute to the total for each SOC. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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, seq.: sequelae, %: percentage of subjects experiencing at least one event.

nn9535/nn9535-4091/freeze_20160901_ctr_er
01SEP2016:12:05:42 - msop_smq.sas/t_sum_thyroid_ot.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

6. 血圧、脈拍、心電図に関連する有害事象
(3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.6.1.	低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	4
2.7.4.7.6.2.	低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリブチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	5
2.7.4.7.6.3.	低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	6
2.7.4.7.6.4.	低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリブチン対照（単独療法）〕	7
2.7.4.7.6.5.	低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	8
2.7.4.7.6.6.	PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	8
2.7.4.7.6.7.	PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリブチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	9
2.7.4.7.6.8.	PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	10
2.7.4.7.6.9.	PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリブチン対照（単独療法）〕	11
2.7.4.7.6.10.	PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	12
2.7.4.7.6.11.	脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	13
2.7.4.7.6.12.	脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリブチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	14
2.7.4.7.6.13.	脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	15
2.7.4.7.6.14.	脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリブチン対照（単独療法）〕	16

2.7.4.7.6.15.	脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	17
2.7.4.7.6.16.	不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	18
2.7.4.7.6.17.	不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	19
2.7.4.7.6.18.	不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	21
2.7.4.7.6.19.	不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	22
2.7.4.7.6.20.	不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	23

2.7.4.7.6.1. 低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3623 試験、プラセボ対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	128	80			130	82			258	162			129	81		
All events	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Vascular disorders	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Hypotension	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:51:51 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hypo_pt_3623_on.txt

2.7.4.7.6.2. 低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	6 (1.5)		6	1.4	3 (0.7)		3	0.7	9 (1.1)		9	1.0	2 (0.5)		2	0.4
Vascular disorders	6 (1.5)		6	1.4	3 (0.7)		3	0.7	9 (1.1)		9	1.0	2 (0.5)		2	0.4
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock	6 (1.5)		6	1.4	3 (0.7)		3	0.7	9 (1.1)		9	1.0	2 (0.5)		2	0.4
Hypotension	5 (1.2)		5	1.1	2 (0.5)		2	0.5	7 (0.9)		7	0.8	1 (0.2)		1	0.2
Orthostatic hypotension	1 (0.2)		1	0.2	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.2)		2	0.2	1 (0.2)		1	0.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.3. 低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Vascular disorders					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Hypotension					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:52:18 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hypo_pt_3627_on.txt

2.7.4.7.6.4. 低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	103	69			102	63			205	132			103	70		
All events	1	(1.0)	1	1.5	1	(1.0)	1	1.6	2	(1.0)	2	1.5				
Vascular disorders					1	(1.0)	1	1.6	1	(0.5)	1	0.8				
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock					1	(1.0)	1	1.6	1	(0.5)	1	0.8				
Orthostatic hypotension					1	(1.0)	1	1.6	1	(0.5)	1	0.8				
Investigations	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				
Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				
Blood pressure decreased	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.5. 低血圧に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

There are no data for this table

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:52:34 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hypo_pt_4091_on.txt

2.7.4.7.6.6. PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

There are no data for this table

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:52:39 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_interval_pt_3623_on.txt

2.7.4.7.6.7. PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.5)		2	0.5	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Cardiac disorders	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.5)		2	0.5	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Cardiac arrhythmias	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.5)		2	0.5	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Atrioventricular block first degree	1 (0.2)		1	0.2	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.2)		2	0.2				
Atrioventricular block second degree					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.8. PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Cardiac disorders	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Cardiac arrhythmias	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Atrioventricular block first degree	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.9. PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	103	69			102	63			205	132			103	70		
All events					1 (1.0)		1 1.6		1 (0.5)		1 0.8		1 (1.0)		1 1.4	
Cardiac disorders					1 (1.0)		1 1.6		1 (0.5)		1 0.8		1 (1.0)		1 1.4	
Cardiac arrhythmias					1 (1.0)		1 1.6		1 (0.5)		1 0.8		1 (1.0)		1 1.4	
Atrioventricular block first degree					1 (1.0)		1 1.6		1 (0.5)		1 0.8		1 (1.0)		1 1.4	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.10. PR 間隔延長及び房室ブロックに関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	239	271			241	257			480	528			120	136		
All events	1 (0.4)		1	0.4	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.4)		2	0.4	1 (0.8)		1	0.7
Cardiac disorders	1 (0.4)		1	0.4	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.4)		2	0.4	1 (0.8)		1	0.7
Cardiac arrhythmias	1 (0.4)		1	0.4	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.4)		2	0.4	1 (0.8)		1	0.7
Atrioventricular block first degree					1 (0.4)		1	0.4	1 (0.2)		1	0.2				
Atrioventricular block second degree	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2				
Atrioventricular block complete													1 (0.8)		1	0.7

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.11. 脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	128	80			130	82			258	162			129	81		
All events													2 (1.6)		2	2.5
Cardiac disorders													2 (1.6)		2	2.5
Cardiac disorder signs and symptoms													2 (1.6)		2	2.5
Palpitations													2 (1.6)		2	2.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.12. 脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	7 (1.7)		9	2.1	3 (0.7)		3	0.7	10 (1.2)		12	1.4	2 (0.5)		2	0.4
Cardiac disorders	5 (1.2)		6	1.4	3 (0.7)		3	0.7	8 (1.0)		9	1.0	2 (0.5)		2	0.4
Cardiac arrhythmias	3 (0.7)		4	0.9	2 (0.5)		2	0.5	5 (0.6)		6	0.7	1 (0.2)		1	0.2
Tachycardia	3 (0.7)		4	0.9	1 (0.2)		1	0.2	4 (0.5)		5	0.6	1 (0.2)		1	0.2
Sinus tachycardia					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Cardiac disorder signs and symptoms	2 (0.5)		2	0.5	1 (0.2)		1	0.2	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Palpitations	2 (0.5)		2	0.5	1 (0.2)		1	0.2	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Investigations	3 (0.7)		3	0.7					3 (0.4)		3	0.3				
Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	3 (0.7)		3	0.7					3 (0.4)		3	0.3				
Heart rate increased	3 (0.7)		3	0.7					3 (0.4)		3	0.3				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.13. 脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Cardiac disorders	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Cardiac arrhythmias	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Tachycardia	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.14. 脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	103	69			102	63			205	132			103	70		
All events													2 (1.9)		2	2.9
Cardiac disorders													2 (1.9)		2	2.9
Cardiac disorder signs and symptoms													2 (1.9)		2	2.9
Palpitations													2 (1.9)		2	2.9

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.15. 脈拍に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	239	271			241	257			480	528			120	136		
All events	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	6	(1.3)	6	1.1				
Cardiac disorders	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	6	(1.3)	6	1.1				
Cardiac disorder signs and symptoms	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	6	(1.3)	6	1.1				
Palpitations	4	(1.7)	4	1.5	2	(0.8)	2	0.8	6	(1.3)	6	1.1				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.16. 不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3623 試験、プラセボ対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	128	80			130	82			258	162			129	81		
All events	2 (	1.6)	3	3.7					2 (	0.8)	3	1.8	3 (	2.3)	3	3.7
Cardiac disorders	2 (	1.6)	3	3.7					2 (	0.8)	3	1.8	3 (	2.3)	3	3.7
Cardiac arrhythmias	2 (	1.6)	3	3.7					2 (	0.8)	3	1.8	1 (	0.8)	1	1.2
Supraventricular extrasystoles	2 (	1.6)	2	2.5					2 (	0.8)	2	1.2				
Bradycardia	1 (	0.8)	1	1.2					1 (	0.4)	1	0.6				
Sinus bradycardia													1 (	0.8)	1	1.2
Cardiac disorder signs and symptoms													2 (	1.6)	2	2.5
Palpitations													2 (	1.6)	2	2.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.17. 不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	14 (3.4)		17	3.9	17 (4.2)		18	4.2	31 (3.8)		35	4.0	9 (2.2)		9	2.0
Cardiac disorders	9 (2.2)		11	2.5	16 (3.9)		17	3.9	25 (3.1)		28	3.2	9 (2.2)		9	2.0
Cardiac arrhythmias	8 (2.0)		9	2.1	15 (3.7)		16	3.7	23 (2.8)		25	2.9	8 (2.0)		8	1.8
Atrial fibrillation	2 (0.5)		2	0.5	3 (0.7)		3	0.7	5 (0.6)		5	0.6	1 (0.2)		1	0.2
Extrasystoles					3 (0.7)		3	0.7	3 (0.4)		3	0.3				
Ventricular extrasystoles	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.5)		2	0.5	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Tachycardia	3 (0.7)		4	0.9	1 (0.2)		1	0.2	4 (0.5)		5	0.6	1 (0.2)		1	0.2
Atrioventricular block first degree	1 (0.2)		1	0.2	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.2)		2	0.2				
Atrioventricular block second degree					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2
Bundle branch block left					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Bundle branch block right					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1	2 (0.5)		2	0.4
Cardio-respiratory arrest					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Sinus tachycardia					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Supraventricular extrasystoles					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Cardiac arrest	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Bradycardia													1 (0.2)		1	0.2
Bundle branch block bilateral													1 (0.2)		1	0.2
Cardiac disorder signs and symptoms	2 (0.5)		2	0.5	1 (0.2)		1	0.2	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Palpitations	2 (0.5)		2	0.5	1 (0.2)		1	0.2	3 (0.4)		3	0.3	1 (0.2)		1	0.2
Nervous system disorders	3 (0.7)		3	0.7	1 (0.2)		1	0.2	4 (0.5)		4	0.5				
Neurological disorders NEC	3 (0.7)		3	0.7	1 (0.2)		1	0.2	4 (0.5)		4	0.5				
Syncope	2 (0.5)		2	0.5	1 (0.2)		1	0.2	3 (0.4)		3	0.3				
Loss of consciousness	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

Arrhythmia adverse events - MedDRA search - by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs)
- on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Investigations	3	(0.7)	3	0.7					3	(0.4)	3	0.3				
Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	3	(0.7)	3	0.7					3	(0.4)	3	0.3				
Heart rate increased	3	(0.7)	3	0.7					3	(0.4)	3	0.3				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.18. 不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events	3	(2.3)	3	3.6					3	(1.1)	3	1.8				
Cardiac disorders	3	(2.3)	3	3.6					3	(1.1)	3	1.8				
Cardiac arrhythmias	3	(2.3)	3	3.6					3	(1.1)	3	1.8				
Atrial fibrillation	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Atrioventricular block first degree	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				
Tachycardia	1	(0.8)	1	1.2					1	(0.4)	1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.19. 不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	103	69			102	63			205	132			103	70		
All events	1	(1.0)	1	1.5	2	(2.0)	2	3.2	3	(1.5)	3	2.3	3	(2.9)	3	4.3
Cardiac disorders					2	(2.0)	2	3.2	2	(1.0)	2	1.5	3	(2.9)	3	4.3
Cardiac arrhythmias					2	(2.0)	2	3.2	2	(1.0)	2	1.5	1	(1.0)	1	1.4
Atrioventricular block first degree					1	(1.0)	1	1.6	1	(0.5)	1	0.8	1	(1.0)	1	1.4
Ventricular extrasystoles					1	(1.0)	1	1.6	1	(0.5)	1	0.8				
Cardiac disorder signs and symptoms													2	(1.9)	2	2.9
Palpitations													2	(1.9)	2	2.9
Nervous system disorders	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				
Neurological disorders NEC	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				
Loss of consciousness	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.6.20. 不整脈に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	239	271			241	257			480	528		
All events	9 (3.8)		10	3.7	9 (3.7)		10	3.9	18 (3.8)		20	3.8
Cardiac disorders	8 (3.3)		9	3.3	9 (3.7)		10	3.9	17 (3.5)		19	3.6
Cardiac arrhythmias	4 (1.7)		5	1.8	7 (2.9)		8	3.1	11 (2.3)		13	2.5
Supraventricular extrasystoles	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.8)		2	0.8	3 (0.6)		3	0.6
Bundle branch block right	1 (0.4)		1	0.4	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.4)		2	0.4
Ventricular extrasystoles	1 (0.4)		1	0.4	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.4)		2	0.4
Arrhythmia					1 (0.4)		1	0.4	1 (0.2)		1	0.2
Atrioventricular block first degree					1 (0.4)		1	0.4	1 (0.2)		1	0.2
Bundle branch block					1 (0.4)		2	0.8	1 (0.2)		2	0.4
Atrial fibrillation	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2
Atrioventricular block second degree	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2
Atrioventricular block complete												
Cardiac disorder signs and symptoms	4 (1.7)		4	1.5	2 (0.8)		2	0.8	6 (1.3)		6	1.1
Palpitations	4 (1.7)		4	1.5	2 (0.8)		2	0.8	6 (1.3)		6	1.1
Nervous system disorders	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2
Neurological disorders NEC	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2
Loss of consciousness	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

7. 腎症及び糖尿病網膜症に関連する有害事象
(3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.7.1.	腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	3
2.7.4.7.7.2.	腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	4
2.7.4.7.7.3.	腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	5
2.7.4.7.7.4.	腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	6
2.7.4.7.7.5.	腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	7
2.7.4.7.7.6.	糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	8
2.7.4.7.7.7.	糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	9
2.7.4.7.7.8.	糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	10
2.7.4.7.7.9.	糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	11
2.7.4.7.7.10.	糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	12

2.7.4.7.7.1. 腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	128	80		130	82		258	162		129	81	
All events				3 (2.3)	3	3.7	3 (1.2)	3	1.8	4 (3.1)	5	6.1
Investigations				2 (1.5)	2	2.4	2 (0.8)	2	1.2	4 (3.1)	4	4.9
Renal and urinary tract investigations and urinalyses				2 (1.5)	2	2.4	2 (0.8)	2	1.2	4 (3.1)	4	4.9
Blood creatinine increased				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Urine albumin/creatinine ratio increased				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Protein urine present										2 (1.6)	2	2.5
Renal and urinary disorders				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Nephropathies				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6			
Diabetic nephropathy				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6			
Urinary tract signs and symptoms										1 (0.8)	1	1.2
Proteinuria										1 (0.8)	1	1.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.2. 腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	8 (2.0)		9	2.1	2 (0.5)		2	0.5	10 (1.2)		11	1.3	8 (2.0)		8	1.8
Renal and urinary disorders	6 (1.5)		6	1.4	2 (0.5)		2	0.5	8 (1.0)		8	0.9	6 (1.5)		6	1.3
Nephropathies	3 (0.7)		3	0.7	2 (0.5)		2	0.5	5 (0.6)		5	0.6	4 (1.0)		4	0.9
Diabetic nephropathy	3 (0.7)		3	0.7	1 (0.2)		1	0.2	4 (0.5)		4	0.5	3 (0.7)		3	0.7
Nephropathy					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2
Urinary tract signs and symptoms	2 (0.5)		2	0.5					2 (0.2)		2	0.2				
Albuminuria	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Proteinuria	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Renal disorders (excl nephropathies)	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1	2 (0.5)		2	0.4
Renal failure	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Renal impairment													2 (0.5)		2	0.4
Investigations	2 (0.5)		3	0.7					2 (0.2)		3	0.3	2 (0.5)		2	0.4
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	2 (0.5)		3	0.7					2 (0.2)		3	0.3	2 (0.5)		2	0.4
Blood creatinine increased	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1	2 (0.5)		2	0.4
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.3. 腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	132	84		131	82		263	166		133	84	
All events	1 (0.8)	1	1.2	3 (2.3)	3	3.7	4 (1.5)	4	2.4	2 (1.5)	2	2.4
Investigations				2 (1.5)	2	2.4	2 (0.8)	2	1.2			
Renal and urinary tract investigations and urinalyses				2 (1.5)	2	2.4	2 (0.8)	2	1.2			
Blood creatinine increased				2 (1.5)	2	2.4	2 (0.8)	2	1.2			
Renal and urinary disorders	1 (0.8)	1	1.2	1 (0.8)	1	1.2	2 (0.8)	2	1.2	2 (1.5)	2	2.4
Urinary tract signs and symptoms				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6			
Proteinuria				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6			
Renal disorders (excl nephropathies)	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6	2 (1.5)	2	2.4
Renal failure	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Chronic kidney disease										1 (0.8)	1	1.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.4. 腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	103	69			102	63			205	132			103	70		
All events	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8	1	(1.0)	1	1.4
Investigations	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8	1	(1.0)	1	1.4
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8	1	(1.0)	1	1.4
Blood creatinine increased	1	(1.0)	1	1.5					1	(0.5)	1	0.8				
Protein urine present													1	(1.0)	1	1.4

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.5. 腎症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	239	271			241	257			480	528			120	136		
All events	1 (0.4)		2	0.7	2 (0.8)		2	0.8	3 (0.6)		4	0.8	2 (1.7)		2	1.5
Investigations	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.8)		2	0.8	3 (0.6)		3	0.6	1 (0.8)		1	0.7
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.8)		2	0.8	3 (0.6)		3	0.6	1 (0.8)		1	0.7
Blood creatinine increased					2 (0.8)		2	0.8	2 (0.4)		2	0.4				
Urine albumin/creatinine ratio abnormal	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2				
Protein urine present													1 (0.8)		1	0.7
Renal and urinary disorders	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.8)		1	0.7
Urinary tract signs and symptoms	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2				
Albuminuria	1 (0.4)		1	0.4					1 (0.2)		1	0.2				
Nephropathies													1 (0.8)		1	0.7
Diabetic nephropathy													1 (0.8)		1	0.7

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.6. 糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

There are no data for this table

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:56:34 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_retino_pt_3623_on.txt

2.7.4.7.7.7. 糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間
〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	3 (0.7)		3	0.7					3 (0.4)		3	0.3	4 (1.0)		4	0.9
Eye disorders	3 (0.7)		3	0.7					3 (0.4)		3	0.3	4 (1.0)		4	0.9
Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	2 (0.5)		2	0.5					2 (0.2)		2	0.2	3 (0.7)		3	0.7
Diabetic retinopathy	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1	3 (0.7)		3	0.7
Retinopathy	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Ocular structural change, deposit and degeneration NEC	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2
Maculopathy	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Vitreous detachment													1 (0.2)		1	0.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.8. 糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間
〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	132	84		131	82		263	166		133	84	
All events	3 (2.3)	4	4.8				3 (1.1)	4	2.4			
Eye disorders	3 (2.3)	4	4.8				3 (1.1)	4	2.4			
Ocular infections, irritations and inflammations	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Macular oedema	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Ocular structural change, deposit and degeneration NEC	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Retinal detachment	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Diabetic retinopathy	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Vision disorders	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Visual acuity reduced	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.9. 糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間
 [4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	103	69			102	63			205	132			103	70		
All events	4 (3.9)		4	5.8	4 (3.9)		4	6.3	8 (3.9)		8	6.1	4 (3.9)		4	5.8
Eye disorders	4 (3.9)		4	5.8	4 (3.9)		4	6.3	8 (3.9)		8	6.1	4 (3.9)		4	5.8
Retina, choroid and vitreous	4 (3.9)		4	5.8	4 (3.9)		4	6.3	8 (3.9)		8	6.1	4 (3.9)		4	5.8
haemorrhages and vascular disorders																
Diabetic retinopathy	4 (3.9)		4	5.8	2 (2.0)		2	3.2	6 (2.9)		6	4.6	4 (3.9)		4	5.8
Retinal haemorrhage					2 (2.0)		2	3.2	2 (1.0)		2	1.5				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.7.10. 糖尿病網膜症に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	239	271			241	257			480	528			120	136		
All events	16 (6.7)		18	6.6	19 (7.9)		20	7.8	35 (7.3)		38	7.2	7 (5.8)		7	5.1
Eye disorders	16 (6.7)		18	6.6	19 (7.9)		20	7.8	35 (7.3)		38	7.2	7 (5.8)		7	5.1
Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	15 (6.3)		17	6.3	17 (7.1)		17	6.6	32 (6.7)		34	6.4	7 (5.8)		7	5.1
Diabetic retinopathy	11 (4.6)		11	4.1	16 (6.6)		16	6.2	27 (5.6)		27	5.1	6 (5.0)		6	4.4
Retinal haemorrhage	3 (1.3)		4	1.5	1 (0.4)		1	0.4	4 (0.8)		5	0.9	1 (0.8)		1	0.7
Retinal exudates	2 (0.8)		2	0.7					2 (0.4)		2	0.4				
Ocular structural change, deposit and degeneration NEC	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.8)		2	0.8	3 (0.6)		3	0.6				
Maculopathy	1 (0.4)		1	0.4	2 (0.8)		2	0.8	3 (0.6)		3	0.6				
Ocular infections, irritations and inflammations					1 (0.4)		1	0.4	1 (0.2)		1	0.2				
Diabetic retinal oedema					1 (0.4)		1	0.4	1 (0.2)		1	0.2				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

8. 稀な有害事象及び肝障害に関連する有害事象
(3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.8.1.	稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	3
2.7.4.7.8.2.	稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	4
2.7.4.7.8.3.	稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	5
2.7.4.7.8.4.	稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	6
2.7.4.7.8.5.	稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	7
2.7.4.7.8.6.	肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	8
2.7.4.7.8.7.	肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	9
2.7.4.7.8.8.	肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	11
2.7.4.7.8.9.	肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	12
2.7.4.7.8.10.	肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	13

2.7.4.7.8.1. 稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	All sema N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
N and PYE (year)	128	80			130	82			258	162			129	81		
All events	2 (	1.6)	2	2.5					2 (	0.8)	2	1.2	1 (	0.8)	1	1.2
Congenital, familial and genetic disorders	2 (	1.6)	2	2.5					2 (	0.8)	2	1.2	1 (	0.8)	1	1.2
Metabolic and nutritional disorders congenital	2 (	1.6)	2	2.5					2 (	0.8)	2	1.2	1 (	0.8)	1	1.2
Type II hyperlipidaemia	1 (	0.8)	1	1.2					1 (	0.4)	1	0.6	1 (	0.8)	1	1.2
Type IV hyperlipidaemia	1 (	0.8)	1	1.2					1 (	0.4)	1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:57:31 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_rare_pt_3623_on.txt

2.7.4.7.8.2. 稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリ プチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events					1 (0.2)		1 0.2		1 (0.1)		1 0.1		1 (0.2)		1 0.2	
Congenital, familial and genetic disorders					1 (0.2)		1 0.2		1 (0.1)		1 0.1					
Metabolic and nutritional disorders congenital					1 (0.2)		1 0.2		1 (0.1)		1 0.1					
Type V hyperlipidaemia					1 (0.2)		1 0.2		1 (0.1)		1 0.1					
Renal and urinary disorders													1 (0.2)		1 0.2	
Renal disorders (excl nephropathies)													1 (0.2)		1 0.2	
Hydronephrosis													1 (0.2)		1 0.2	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:57:44 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_rare_pt_3626_on.txt

2.7.4.7.8.3. 稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ 対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	All sema N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events					2 (1.5)		2	2.4	2 (0.8)		2	1.2	1 (0.8)		1	1.2
Infections and infestations					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Bacterial infectious disorders					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Clostridium difficile colitis					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Renal and urinary disorders					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Renal disorders (excl nephropathies)					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Hydronephrosis					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Blood and lymphatic system disorders													1 (0.8)		1	1.2
White blood cell disorders													1 (0.8)		1	1.2
White blood cell disorder													1 (0.8)		1	1.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:57:56 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_rare_pt_3627_on.txt

2.7.4.7.8.4. 稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリ
プチン対照（単独療法）〕

There are no data for this table

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:58:01 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_rare_pt_4092_on.txt

2.7.4.7.8.5. 稀な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	239	271			241	257			480	528			120	136		
All events					1 (0.4)		1 0.4		1 (0.2)		1 0.2		1 (0.8)		1 0.7	
Renal and urinary disorders					1 (0.4)		1 0.4		1 (0.2)		1 0.2		1 (0.8)		1 0.7	
Renal disorders (excl nephropathies)					1 (0.4)		1 0.4		1 (0.2)		1 0.2		1 (0.8)		1 0.7	
Hydronephrosis					1 (0.4)		1 0.4		1 (0.2)		1 0.2		1 (0.8)		1 0.7	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:58:13 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_rare_pt_4091_on.txt

2.7.4.7.8.6. 肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3623 試験、プラセボ対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	128	80		130	82		258	162		129	81	
All events	4 (3.1)	4	5.0	1 (0.8)	1	1.2	5 (1.9)	5	3.1	4 (3.1)	6	7.4
Investigations	3 (2.3)	3	3.7	1 (0.8)	1	1.2	4 (1.6)	4	2.5	2 (1.6)	3	3.7
Hepatobiliary investigations	3 (2.3)	3	3.7	1 (0.8)	1	1.2	4 (1.6)	4	2.5	2 (1.6)	3	3.7
Hepatic enzyme increased	3 (2.3)	3	3.7	1 (0.8)	1	1.2	4 (1.6)	4	2.5	1 (0.8)	1	1.2
Alanine aminotransferase increased										1 (0.8)	1	1.2
Aspartate aminotransferase increased										1 (0.8)	1	1.2
Hepatobiliary disorders	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6	2 (1.6)	3	3.7
Hepatic and hepatobiliary disorders	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6	2 (1.6)	3	3.7
Hepatic steatosis	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Hepatic cirrhosis										1 (0.8)	1	1.2
Liver disorder										1 (0.8)	1	1.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:58:25 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hepatic_pt_3623_on.txt

2.7.4.7.8.7. 肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	409	435		409	431		818	866		407	453	
All events	19 (4.6)	28	6.4	13 (3.2)	14	3.2	32 (3.9)	42	4.8	20 (4.9)	26	5.7
Hepatobiliary disorders	12 (2.9)	14	3.2	11 (2.7)	11	2.6	23 (2.8)	25	2.9	15 (3.7)	16	3.5
Hepatic and hepatobiliary disorders	12 (2.9)	14	3.2	11 (2.7)	11	2.6	23 (2.8)	25	2.9	15 (3.7)	16	3.5
Hepatic steatosis	8 (2.0)	8	1.8	7 (1.7)	7	1.6	15 (1.8)	15	1.7	13 (3.2)	13	2.9
Hepatic cyst				4 (1.0)	4	0.9	4 (0.5)	4	0.5			
Drug-induced liver injury	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Hepatitis toxic	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Hepatomegaly	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Jaundice	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Liver disorder	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Hepatic cirrhosis										1 (0.2)	1	0.2
Hepatic function abnormal										1 (0.2)	1	0.2
Portal hypertension										1 (0.2)	1	0.2
Investigations	8 (2.0)	14	3.2	2 (0.5)	2	0.5	10 (1.2)	16	1.8	7 (1.7)	10	2.2
Hepatobiliary investigations	8 (2.0)	13	3.0	2 (0.5)	2	0.5	10 (1.2)	15	1.7	6 (1.5)	9	2.0
Alanine aminotransferase increased	6 (1.5)	6	1.4	1 (0.2)	1	0.2	7 (0.9)	7	0.8	3 (0.7)	3	0.7
Blood bilirubin increased				1 (0.2)	1	0.2	1 (0.1)	1	0.1			
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.7)	3	0.7				3 (0.4)	3	0.3	3 (0.7)	3	0.7
Alanine aminotransferase abnormal	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Aspartate aminotransferase abnormal	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			
Liver function test abnormal	1 (0.2)	1	0.2				1 (0.1)	1	0.1			

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:58:36 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hepatic_pt_3626_on.txt

Hepatic disorders adverse events - MedDRA search - by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Hepatic enzyme increased													3 (0.7)		3	0.7
Enzyme investigations NEC	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Hepatic and biliary neoplasms benign					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Haemangioma of liver					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:58:36 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hepatic_pt_3626_on.txt

2.7.4.7.8.8. 肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N	(%)	E	R	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	All sema N	(%)	E	R	Comparator N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events	3 (2.3)		6	7.1	1 (0.8)		1	1.2	4 (1.5)		7	4.2	3 (2.3)		4	4.8
Hepatobiliary disorders	2 (1.5)		2	2.4	1 (0.8)		1	1.2	3 (1.1)		3	1.8	1 (0.8)		1	1.2
Hepatic and hepatobiliary disorders	2 (1.5)		2	2.4	1 (0.8)		1	1.2	3 (1.1)		3	1.8	1 (0.8)		1	1.2
Hepatic steatosis					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6	1 (0.8)		1	1.2
Hepatitis acute	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Investigations	2 (1.5)		4	4.8					2 (0.8)		4	2.4	2 (1.5)		3	3.6
Enzyme investigations NEC	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Hepatobiliary investigations	1 (0.8)		3	3.6					1 (0.4)		3	1.8	2 (1.5)		3	3.6
Alanine aminotransferase increased	1 (0.8)		2	2.4					1 (0.4)		2	1.2	1 (0.8)		1	1.2
Liver function test abnormal	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Aspartate aminotransferase increased													1 (0.8)		1	1.2
Hepatic enzyme increased													1 (0.8)		1	1.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.8.9. 肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	103	69		102	63		205	132		103	70	
All events	6 (5.8)	7	10.2	3 (2.9)	3	4.8	9 (4.4)	10	7.6	4 (3.9)	6	8.6
Hepatobiliary disorders	3 (2.9)	3	4.4	3 (2.9)	3	4.8	6 (2.9)	6	4.6	3 (2.9)	3	4.3
Hepatic and hepatobiliary disorders	3 (2.9)	3	4.4	3 (2.9)	3	4.8	6 (2.9)	6	4.6	3 (2.9)	3	4.3
Hepatic steatosis				2 (2.0)	2	3.2	2 (1.0)	2	1.5	1 (1.0)	1	1.4
Hyperbilirubinaemia				1 (1.0)	1	1.6	1 (0.5)	1	0.8			
Hepatic cyst	2 (1.9)	2	2.9				2 (1.0)	2	1.5			
Drug-induced liver injury	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Hepatic function abnormal										2 (1.9)	2	2.9
Investigations	3 (2.9)	4	5.8				3 (1.5)	4	3.0	1 (1.0)	2	2.9
Hepatobiliary investigations	3 (2.9)	4	5.8				3 (1.5)	4	3.0	1 (1.0)	2	2.9
Alanine aminotransferase increased	2 (1.9)	2	2.9				2 (1.0)	2	1.5	1 (1.0)	2	2.9
Blood bilirubin increased	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)										1 (1.0)	1	1.4
Hepatic and biliary neoplasms benign										1 (1.0)	1	1.4
Haemangioma of liver										1 (1.0)	1	1.4

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:59:01 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hepatic_pt_4092_on.txt

2.7.4.7.8.10. 肝障害に関連する有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）]

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	239	271		241	257		480	528		120	136	
All events	12 (5.0)	14	5.2	8 (3.3)	9	3.5	20 (4.2)	23	4.4	4 (3.3)	5	3.7
Hepatobiliary disorders	6 (2.5)	7	2.6	5 (2.1)	6	2.3	11 (2.3)	13	2.5	3 (2.5)	4	2.9
Hepatic and hepatobiliary disorders	6 (2.5)	7	2.6	5 (2.1)	6	2.3	11 (2.3)	13	2.5	3 (2.5)	4	2.9
Hepatic cyst	2 (0.8)	2	0.7	4 (1.7)	4	1.6	6 (1.3)	6	1.1			
Hepatic steatosis	3 (1.3)	4	1.5	2 (0.8)	2	0.8	5 (1.0)	6	1.1	2 (1.7)	3	2.2
Hepatic function abnormal	1 (0.4)	1	0.4				1 (0.2)	1	0.2	1 (0.8)	1	0.7
Investigations	6 (2.5)	7	2.6	2 (0.8)	2	0.8	8 (1.7)	9	1.7	1 (0.8)	1	0.7
Hepatobiliary investigations	6 (2.5)	7	2.6	2 (0.8)	2	0.8	8 (1.7)	9	1.7	1 (0.8)	1	0.7
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.4)	1	0.4	1 (0.4)	1	0.4	2 (0.4)	2	0.4			
Aspartate aminotransferase increased				1 (0.4)	1	0.4	1 (0.2)	1	0.2			
Alanine aminotransferase increased	5 (2.1)	5	1.8				5 (1.0)	5	0.9			
Liver function test abnormal	1 (0.4)	1	0.4				1 (0.2)	1	0.2			
Hepatic enzyme increased										1 (0.8)	1	0.7
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				1 (0.4)	1	0.4	1 (0.2)	1	0.2			
Hepatic and biliary neoplasms benign				1 (0.4)	1	0.4	1 (0.2)	1	0.2			
Haemangioma of liver				1 (0.4)	1	0.4	1 (0.2)	1	0.2			

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:14:59:13 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_meddra_hepatic_pt_4091_on.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

9. 治験薬の投与終了前 28 日間及び事後調査期間の有害事象
(3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.9.1.	事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	3
2.7.4.7.9.2.	事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	6
2.7.4.7.9.3.	事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	12
2.7.4.7.9.4.	事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	15
2.7.4.7.9.5.	事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	17
2.7.4.7.9.6.	治験薬の投与終了前 28 日間発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕	20
2.7.4.7.9.7.	治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	23
2.7.4.7.9.8.	治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕	30
2.7.4.7.9.9.	治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕	34
2.7.4.7.9.10.	治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕	38

2.7.4.7.9.1. 事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	111	8		114	9		225	17		115	9	
All events	5 (4.5)		5 59.5	5 (4.4)		8 93.1	10 (4.4)		13 76.5	4 (3.5)		4 46.4
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.9)		1 11.9	2 (1.8)		2 23.3	3 (1.3)		3 17.7	0 (0.0)		
Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)	1 (0.9)		1 11.9	1 (0.9)		1 11.6	2 (0.9)		2 11.8	0 (0.0)		
Hyperglycaemia	1 (0.9)		1 11.9	1 (0.9)		1 11.6	2 (0.9)		2 11.8	0 (0.0)		
Lipid metabolism disorders	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Hypercholesterolaemia	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Investigations	0 (0.0)			2 (1.8)		2 23.3	2 (0.9)		2 11.8	0 (0.0)		
Lipid analyses	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Blood triglycerides abnormal	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Metabolic, nutritional and blood gas investigations	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Blood glucose increased	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Gastrointestinal disorders	1 (0.9)		1 11.9	1 (0.9)		1 11.6	2 (0.9)		2 11.8	1 (0.9)		1 11.6
Gastrointestinal signs and symptoms	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	1 (0.9)		1 11.6
Abdominal pain upper	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Faeces soft	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	1 (0.9)		1 11.9	0 (0.0)			1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Diarrhoea	1 (0.9)		1 11.9	0 (0.0)			1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Cardiac disorders	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Heart failures	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		
Cardiac failure	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.6	1 (0.4)		1 5.9	0 (0.0)		

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3623 vs Placebo (Mono) - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6	1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Procedural related injuries and complications NEC	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6	1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Incision site pain	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6	1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6	1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Miscellaneous and site unspecified neoplasms benign	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6	1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Cardiac fibroma	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6	1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Eye disorders	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Anterior eye structural change, deposit and degeneration	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Cataract	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Infections and infestations	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	1	(0.9)	1	11.6
Infections - pathogen unspecified	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	1	(0.9)	1	11.6
Bronchitis	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Pharyngotonsillitis	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Bronchial disorders (excl neoplasms)	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Wheezing	1	(0.9)	1	11.9	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.9	0	(0.0)		
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6
White blood cell disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6
Leukopenia	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.6

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3623 vs Placebo (Mono) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	11.6
Vulvovaginal disorders (excl infections and inflammations)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	11.6
Vulva cyst	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	11.6

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:01:29 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_3623_on.txt

2.7.4.7.9.2. 事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	356	27		348	26		704	53		375	28	
All events	15	(4.2)	21 78.0	23	(6.6)	28 106.5	38	(5.4)	49 92.1	22	(5.9)	25 87.8
Infections and infestations	6	(1.7)	6 22.3	9	(2.6)	9 34.2	15	(2.1)	15 28.2	6	(1.6)	6 21.1
Infections - pathogen unspecified	6	(1.7)	6 22.3	5	(1.4)	5 19.0	11	(1.6)	11 20.7	3	(0.8)	3 10.5
Nasopharyngitis	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.8	2	(0.3)	2 3.8	1	(0.3)	1 3.5
Pharyngitis	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Sinusitis	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Tonsillitis	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Pneumonia	2	(0.6)	2 7.4	0	(0.0)		2	(0.3)	2 3.8	0	(0.0)	
Acute tonsillitis	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Laryngitis	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Otitis externa	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Conjunctivitis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Urinary tract infection	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Fungal infectious disorders	0	(0.0)		2	(0.6)	2 7.6	2	(0.3)	2 3.8	0	(0.0)	
Oral candidiasis	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Tinea pedis	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Viral infectious disorders	0	(0.0)		2	(0.6)	2 7.6	2	(0.3)	2 3.8	3	(0.8)	3 10.5
Gastroenteritis viral	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Influenza	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.8	1	(0.1)	1 1.9	2	(0.5)	2 7.0
Bronchitis viral	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(0.6)	2 7.4	4	(1.1)	4 15.2	6	(0.9)	6 11.3	3	(0.8)	3 10.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:01:42 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_3626_on.txt

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)			3	(0.9)	3	11.4	3	(0.4)	3	5.6	1	(0.3)	1	3.5
NEC																
Back pain	0	(0.0)			2	(0.6)	2	7.6	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Musculoskeletal pain	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Joint disorders	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	1	(0.3)	1	3.5
Arthralgia	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Joint swelling	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Muscle disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Muscle spasms	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Bone disorders (excl congenital and fractures)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Spinal pain	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Gastrointestinal disorders	0	(0.0)			3	(0.9)	3	11.4	3	(0.4)	3	5.6	3	(0.8)	3	10.5
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Umbilical hernia	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Benign neoplasms	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Gastrointestinal																
Large intestine polyp	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Constipation	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Dental and gingival conditions	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Dental caries	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Gastrointestinal signs and symptoms	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Nausea	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:01:42 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_3626_on.txt

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N (%)				N (%)				N (%)				N (%)			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)			3	(0.9)	3	11.4	3	(0.4)	3	5.6	1	(0.3)	1	3.5
General system disorders NEC	0	(0.0)			3	(0.9)	3	11.4	3	(0.4)	3	5.6	1	(0.3)	1	3.5
Hunger	0	(0.0)			2	(0.6)	2	7.6	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Asthenia	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Oedema peripheral	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Immune system disorders	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Allergic conditions	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Seasonal allergy	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Hypersensitivity	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Investigations	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Gastrointestinal investigations	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Lipase increased	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	1	(0.3)	1	3.5
Lipid metabolism disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Dyslipidaemia	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Appetite and general nutritional disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Increased appetite	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Purine and pyrimidine metabolism disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Gout	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Vascular disorders	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	1	(0.3)	1	3.5
Vascular hypertensive disorders	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Hypertension	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.8	2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Orthostatic hypotension	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Cardiac disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	2	7.6	1	(0.1)	2	3.8	0	(0.0)		
Cardiac arrhythmias	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Tachycardia	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Myocardial disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Left ventricular hypertrophy	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Tinnitus	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Vertigo	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Hepatic and hepatobiliary disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Hepatic steatosis	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Renal and urinary disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Urinary tract signs and symptoms	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Microalbuminuria	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.8	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Eye disorders	2	(0.6)	2	7.4	0	(0.0)			2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Anterior eye structural change, deposit and degeneration	2	(0.6)	2	7.4	0	(0.0)			2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Cataract	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Cataract subcapsular	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Nervous system disorders	2	(0.6)	4	14.9	0	(0.0)			2	(0.3)	4	7.5	1	(0.3)	1	3.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N (%)				N (%)				N (%)				N (%)			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Headaches	1	(0.3)	3	11.1	0	(0.0)			1	(0.1)	3	5.6	0	(0.0)		
Headache	1	(0.3)	3	11.1	0	(0.0)			1	(0.1)	3	5.6	0	(0.0)		
Spinal cord and nerve root disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Sciatica	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.6)	2	7.4	0	(0.0)			2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Respiratory disorders NEC	2	(0.6)	2	7.4	0	(0.0)			2	(0.3)	2	3.8	0	(0.0)		
Choking	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Cough	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Reproductive system and breast disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	2	(0.5)	2	7.0
Male reproductive tract infections and inflammations	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Balanoposthitis	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Breast disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Breast discomfort	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Reproductive tract disorders NEC	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Pruritus genital	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Anaemia	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Endocrine disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Adrenal gland disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Adrenal cyst	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(0.5)	2	7.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Bone and joint injuries	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Avulsion fracture	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Injuries NEC	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Ligament sprain	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Psychiatric disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Depressed mood disorders and disturbances	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Depression	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Epidermal and dermal conditions	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5
Skin exfoliation	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	3.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:01:42 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_3626_on.txt

2.7.4.7.9.3. 事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	118	9		115	9		233	18		120	9	
All events	6 (5.1)		7 77.5	4 (3.5)		4 46.0	10 (4.3)		11 62.0	6 (5.0)		7 76.6
Infections and infestations	2 (1.7)		2 22.1	1 (0.9)		1 11.5	3 (1.3)		3 16.9	3 (2.5)		3 32.8
Infections - pathogen unspecified	2 (1.7)		2 22.1	1 (0.9)		1 11.5	3 (1.3)		3 16.9	3 (2.5)		3 32.8
Urinary tract infection	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Nasopharyngitis	1 (0.8)		1 11.1	0 (0.0)			1 (0.4)		1 5.6	1 (0.8)		1 10.9
Pharyngitis	1 (0.8)		1 11.1	0 (0.0)			1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Gingivitis	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.8)		1 10.9
Paronychia	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.8)		1 10.9
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
General system disorders NEC	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Oedema peripheral	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Lumbar spinal stenosis	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Upper respiratory tract disorders (excl infections)	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Sinus congestion	0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5	1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		
Eye disorders	1 (0.8)		1 11.1	0 (0.0)			1 (0.4)		1 5.6	0 (0.0)		

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:01:55 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_3627_on.txt

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3627 vs Placebo (Insulin) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vision disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Visual acuity reduced	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Injuries NEC	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Arthropod sting	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Investigations	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	1	(0.8)	2	21.9
Protein and chemistry analyses NEC	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
C-reactive protein increased	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Haematology investigations (incl blood groups)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	2	21.9
Neutrophil count increased	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
White blood cell count increased	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Vitamin related disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Vitamin B12 deficiency	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Nervous system disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Structural brain disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Cerebral atrophy	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Vertigo	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Psychiatric disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Depressed mood disorders and disturbances	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3627 vs Placebo (Insulin) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Preferred term			R			R			R			R
Depression	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.8)	1 10.9

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:01:55 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_3627_on.txt

2.7.4.7.9.4. 事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	100	8		87	7		187	14		100	8	
All events	3	(3.0)	3 39.1	3	(3.4)	3 45.0	6	(3.2)	6 41.9	6	(6.0)	9 117.4
Gastrointestinal disorders	1	(1.0)	1 13.0	2	(2.3)	2 30.0	3	(1.6)	3 20.9	1	(1.0)	1 13.0
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	1	(1.0)	1 13.0	1	(1.1)	1 15.0	2	(1.1)	2 14.0	0	(0.0)	
Constipation	1	(1.0)	1 13.0	1	(1.1)	1 15.0	2	(1.1)	2 14.0	0	(0.0)	
Benign neoplasms gastrointestinal	0	(0.0)		1	(1.1)	1 15.0	1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Rectal polyp	0	(0.0)		1	(1.1)	1 15.0	1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Oral soft tissue conditions	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Stomatitis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)		1	(1.1)	1 15.0	1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Respiratory disorders NEC	0	(0.0)		1	(1.1)	1 15.0	1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Dyspnoea	0	(0.0)		1	(1.1)	1 15.0	1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Eye disorders	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Ocular structural change, deposit and degeneration NEC	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Retinal tear	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Infections and infestations	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	5	(5.0)	5 65.2
Infections - pathogen unspecified	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	4	(4.0)	4 52.2
Pharyngitis	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Cystitis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Nasopharyngitis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		2	(2.0)	2 26.1
Otitis externa	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Fungal infectious disorders	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Tinea pedis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4092 vs Sita (Mono), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Injuries by physical agents	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Thermal burn	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(2.0)	2	26.1
Epidermal and dermal conditions	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(2.0)	2	26.1
Dermatitis contact	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Rash	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:02:08 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_fu_4092_on.txt

2.7.4.7.9.5. 事後調査期間の有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	224	17		207	16		431	33		113	9	
All events	17	(7.6)	19 110.6	12	(5.8)	14 88.3	29	(6.7)	33 99.9	5	(4.4)	5 58.2
Infections and infestations	6	(2.7)	6 34.9	4	(1.9)	4 25.2	10	(2.3)	10 30.3	4	(3.5)	4 46.6
Infections - pathogen unspecified	6	(2.7)	6 34.9	4	(1.9)	4 25.2	10	(2.3)	10 30.3	4	(3.5)	4 46.6
Nasopharyngitis	5	(2.2)	5 29.1	4	(1.9)	4 25.2	9	(2.1)	9 27.3	3	(2.7)	3 34.9
Pharyngitis	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)		1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.6
Gastrointestinal disorders	2	(0.9)	2 11.6	2	(1.0)	2 12.6	4	(0.9)	4 12.1	1	(0.9)	1 11.6
Diverticular disorders	0	(0.0)		1	(0.5)	1 6.3	1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Diverticulum intestinal	0	(0.0)		1	(0.5)	1 6.3	1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	0	(0.0)		1	(0.5)	1 6.3	1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Diarrhoea	0	(0.0)		1	(0.5)	1 6.3	1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Gastrointestinal inflammatory conditions	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)		1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Chronic gastritis	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)		1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Gastrointestinal signs and symptoms	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)		1	(0.2)	1 3.0	1	(0.9)	1 11.6
Abdominal pain upper	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)		1	(0.2)	1 3.0	1	(0.9)	1 11.6
Injury, poisoning and procedural complications	3	(1.3)	3 17.5	1	(0.5)	1 6.3	4	(0.9)	4 12.1	0	(0.0)	
Injuries NEC	3	(1.3)	3 17.5	1	(0.5)	1 6.3	4	(0.9)	4 12.1	0	(0.0)	
Muscle strain	0	(0.0)		1	(0.5)	1 6.3	1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Contusion	2	(0.9)	2 11.6	0	(0.0)		2	(0.5)	2 6.1	0	(0.0)	
Ligament sprain	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)		1	(0.2)	1 3.0	0	(0.0)	
Eye disorders	1	(0.4)	1 5.8	1	(0.5)	1 6.3	2	(0.5)	2 6.1	0	(0.0)	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4091 vs OAD (OAD), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Retinal haemorrhage	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Retinal vein occlusion	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Nervous system disorders	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Neurological disorders NEC	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Hypoaesthesia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Trigeminal neuralgia	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Renal and urinary disorders	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Renal disorders (excl nephropathies)	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Renal cyst	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Urinary tract signs and symptoms	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Pollakiuria	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Body temperature conditions	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Pyrexia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Gallbladder disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Gallbladder polyp	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Joint disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Arthralgia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during follow-up by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4091 vs OAD (OAD), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Maternal complications of pregnancy	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Vomiting in pregnancy	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.9)	2	11.6	0	(0.0)			2	(0.5)	2	6.1	0	(0.0)		
Respiratory disorders NEC	2	(0.9)	2	11.6	0	(0.0)			2	(0.5)	2	6.1	0	(0.0)		
Cough	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Upper respiratory tract inflammation	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Cardiac disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Cardiac arrhythmias	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Atrioventricular block second degree	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Ear and labyrinth disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Vertigo	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Epidermal and dermal conditions	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Neurodermatitis	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from 8 days after stopping trial product and up till 35 days after stopping trial product (both days inclusive, giving a timeframe of 28 days), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.9.6. 治験薬の投与終了前 28 日間発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	111	9		114	9		225	17		115	9	
All events	12	(10.8)	15 176.3	9	(7.9)	11 125.9	21	(9.3)	26 150.7	9	(7.8)	16 181.5
Infections and infestations	5	(4.5)	5 58.8	4	(3.5)	4 45.8	9	(4.0)	9 52.2	5	(4.3)	5 56.7
Infections - pathogen unspecified	5	(4.5)	5 58.8	3	(2.6)	3 34.3	8	(3.6)	8 46.4	3	(2.6)	3 34.0
Nasopharyngitis	2	(1.8)	2 23.5	1	(0.9)	1 11.4	3	(1.3)	3 17.4	0	(0.0)	
Upper respiratory tract infection	1	(0.9)	1 11.8	1	(0.9)	1 11.4	2	(0.9)	2 11.6	1	(0.9)	1 11.3
Urinary tract infection	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Abscess	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Abscess jaw	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Pharyngotonsillitis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Tooth abscess	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Viral infectious disorders	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Influenza	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Fungal infectious disorders	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		2	(1.7)	2 22.7
Candida infection	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Onychomycosis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Gastrointestinal disorders	4	(3.6)	5 58.8	2	(1.8)	3 34.3	6	(2.7)	8 46.4	3	(2.6)	4 45.4
Gastrointestinal signs and symptoms	2	(1.8)	2 23.5	2	(1.8)	2 22.9	4	(1.8)	4 23.2	3	(2.6)	3 34.0
Nausea	1	(0.9)	1 11.8	1	(0.9)	1 11.4	2	(0.9)	2 11.6	1	(0.9)	1 11.3
Abdominal pain	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Eructation	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Abdominal discomfort	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Abdominal pain upper	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	1	(0.9)	1 11.8	1	(0.9)	1 11.4	2	(0.9)	2 11.6	1	(0.9)	1 11.3
Diarrhoea	1	(0.9)	1 11.8	1	(0.9)	1 11.4	2	(0.9)	2 11.6	0	(0.0)	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3623 vs Placebo (Mono) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Preferred term												
Constipation	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Gastrointestinal inflammatory conditions	1	(0.9)	2 23.5	0	(0.0)		1	(0.4)	2 11.6	0	(0.0)	
Gastritis	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Oesophagitis	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.9)	1 11.8	2	(1.8)	2 22.9	3	(1.3)	3 17.4	0	(0.0)	
Joint disorders	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Arthralgia	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
NEC												
Back pain	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Muscle disorders	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Myalgia	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Injuries NEC	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Contusion	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Sexual function and fertility disorders	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Erectile dysfunction	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.4	1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(1.8)	2 23.5	0	(0.0)		2	(0.9)	2 11.6	1	(0.9)	1 11.3
Respiratory disorders NEC	2	(1.8)	2 23.5	0	(0.0)		2	(0.9)	2 11.6	1	(0.9)	1 11.3
Oropharyngeal pain	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Respiratory disorder	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	0	(0.0)	
Rhinorrhoea	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3
Psychiatric disorders	1	(0.9)	1 11.8	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.8	1	(0.9)	1 11.3

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3623 vs Placebo (Mono) - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Depressed mood disorders and disturbances	1	(0.9)	1	11.8	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)		
Depression	1	(0.9)	1	11.8	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)		
Anxiety disorders and symptoms	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Panic attack	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.9)	1	11.8	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)		
Epidermal and dermal conditions	1	(0.9)	1	11.8	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)		
Pruritus	1	(0.9)	1	11.8	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)		
Cardiac disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Cardiac disorder signs and symptoms	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Palpitations	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Aural disorders NEC	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Ear pain	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Eye disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Vision disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Vision blurred	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Hepatic and hepatobiliary disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Hepatic steatosis	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Appetite and general nutritional disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3
Decreased appetite	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.9.7. 治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	356	27		348	27		704	54		375	29	
All events	39	(11.0)	61 223.5	21	(6.0)	23 86.2	60	(8.5)	84 155.6	26	(6.9)	34 118.3
Gastrointestinal disorders	7	(2.0)	12 44.0	7	(2.0)	8 30.0	14	(2.0)	20 37.1	8	(2.1)	10 34.8
Gastrointestinal signs and symptoms	2	(0.6)	2 7.3	4	(1.1)	4 15.0	6	(0.9)	6 11.1	3	(0.8)	3 10.4
Vomiting	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.6)	2 7.5	3	(0.4)	3 5.6	0	(0.0)	
Dyspepsia	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	1	(0.3)	1 3.5
Eructation	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Nausea	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	1	(0.3)	1 3.5
Abdominal pain upper	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	4	(1.1)	4 14.7	3	(0.9)	3 11.2	7	(1.0)	7 13.0	2	(0.5)	2 7.0
Diarrhoea	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.6)	2 7.5	3	(0.4)	3 5.6	2	(0.5)	2 7.0
Gastroesophageal reflux disease	2	(0.6)	2 7.3	1	(0.3)	1 3.7	3	(0.4)	3 5.6	0	(0.0)	
Constipation	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Exocrine pancreas conditions	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	1	(0.3)	1 3.5
Pancreatic disorder	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Pancreatic cyst	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Gastrointestinal inflammatory conditions	2	(0.6)	2 7.3	0	(0.0)		2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Gastritis	2	(0.6)	2 7.3	0	(0.0)		2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Hiatus hernia	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Benign neoplasms	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	1	(0.3)	1 3.5
gastrointestinal												
Gastric polyps	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Large intestine polyp	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
Preferred term												
Dental and gingival conditions	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	3	(0.8)	3 10.4
Dental caries	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	1	(0.3)	1 3.5
Toothache	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		2	(0.5)	2 7.0
Gastrointestinal haemorrhages NEC	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Mallory-Weiss syndrome	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Infections and infestations	14	(3.9)	14 51.3	5	(1.4)	5 18.7	19	(2.7)	19 35.2	8	(2.1)	8 27.8
Infections - pathogen unspecified	10	(2.8)	10 36.6	3	(0.9)	3 11.2	13	(1.8)	13 24.1	5	(1.3)	5 17.4
Nasopharyngitis	6	(1.7)	6 22.0	1	(0.3)	1 3.7	7	(1.0)	7 13.0	1	(0.3)	1 3.5
Bronchitis	2	(0.6)	2 7.3	1	(0.3)	1 3.7	3	(0.4)	3 5.6	1	(0.3)	1 3.5
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Ear infection	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Tonsillitis	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Cystitis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Gastroenteritis	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Urinary tract infection	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Viral infectious disorders	2	(0.6)	2 7.3	2	(0.6)	2 7.5	4	(0.6)	4 7.4	3	(0.8)	3 10.4
Influenza	2	(0.6)	2 7.3	2	(0.6)	2 7.5	4	(0.6)	4 7.4	3	(0.8)	3 10.4
Bacterial infectious disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Helicobacter infection	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Fungal infectious disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Candida infection	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(1.4)	5 18.3	2	(0.6)	2 7.5	7	(1.0)	7 13.0	2	(0.5)	2 7.0
Joint disorders	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Arthralgia	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:02:45 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_28m_3626_on.txt

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Tendon, ligament and cartilage disorders	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.7	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Tendonitis	0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.7	1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(0.8)	3	11.0	0	(0.0)			3	(0.4)	3	5.6	0	(0.0)		
NEC																
Back pain	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Musculoskeletal pain	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Plantar fasciitis	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Synovial and bursal disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Synovial cyst	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Bone disorders (excl congenital and fractures)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Osteitis	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Muscle disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Muscle spasms	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Vascular disorders	3	(0.8)	4	14.7	2	(0.6)	2	7.5	5	(0.7)	6	11.1	1	(0.3)	1	3.5
Vascular hypertensive disorders	3	(0.8)	3	11.0	2	(0.6)	2	7.5	5	(0.7)	5	9.3	1	(0.3)	1	3.5
Hypertension	2	(0.6)	2	7.3	2	(0.6)	2	7.5	4	(0.6)	4	7.4	0	(0.0)		
Hypertensive emergency	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Hypertensive crisis	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Hypovolaemic shock	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Injury, poisoning and procedural complications	2	(0.6)	3	11.0	2	(0.6)	2	7.5	4	(0.6)	5	9.3	2	(0.5)	2	7.0
Injuries NEC	1	(0.3)	2	7.3	2	(0.6)	2	7.5	3	(0.4)	4	7.4	2	(0.5)	2	7.0
Contusion	1	(0.3)	1	3.7	1	(0.3)	1	3.7	2	(0.3)	2	3.7	1	(0.3)	1	3.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
Preferred term												
Ligament sprain	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Wound	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Animal bite	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Bone and joint injuries	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Joint dislocation	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Cardiac disorders	3	(0.8)	3 11.0	1	(0.3)	1 3.7	4	(0.6)	4 7.4	0	(0.0)	
Cardiac arrhythmias	3	(0.8)	3 11.0	1	(0.3)	1 3.7	4	(0.6)	4 7.4	0	(0.0)	
Extrasystoles	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Atrial fibrillation	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Cardiac arrest	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Tachycardia	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(0.8)	3 11.0	1	(0.3)	1 3.7	4	(0.6)	4 7.4	0	(0.0)	
Respiratory disorders NEC	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Cough	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Upper respiratory tract disorders (excl infections)	2	(0.6)	2 7.3	0	(0.0)		2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Epistaxis	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Rhinitis allergic	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Hepatobiliary disorders	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Gallbladder disorders	1	(0.3)	1 3.7	1	(0.3)	1 3.7	2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Cholecystitis acute	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Cholelithiasis	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Endocrine neoplasms malignant and unspecified	0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.7	1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)		0	(0.0)		4	(0.6)	5 9.3	0	(0.0)	
Nervous system disorders	4	(1.1)	5 18.3	0	(0.0)		3	(0.4)	4 7.4	0	(0.0)	
Headaches	3	(0.8)	4 14.7	0	(0.0)							

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)		N	(%)		N	(%)		N	(%)	
Preferred term												
Headache	3	(0.8)	4 14.7	0	(0.0)		3	(0.4)	4 7.4	0	(0.0)	
Spinal cord and nerve root disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Sciatica	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
General disorders and administration site conditions	2	(0.6)	3 11.0	0	(0.0)		2	(0.3)	3 5.6	1	(0.3)	1 3.5
General system disorders NEC	2	(0.6)	3 11.0	0	(0.0)		2	(0.3)	3 5.6	1	(0.3)	1 3.5
Asthenia	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Non-cardiac chest pain	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Oedema peripheral	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Pain	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.3)	1 3.5
Reproductive system and breast disorders	2	(0.6)	2 7.3	0	(0.0)		2	(0.3)	2 3.7	0	(0.0)	
Menstrual cycle and uterine bleeding disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Oligomenorrhoea	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Sexual function and fertility disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Erectile dysfunction	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Ear and labyrinth disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Vertigo	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Eye disorders	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Glaucoma and ocular hypertension	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Glaucoma	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	
Investigations	1	(0.3)	2 7.3	0	(0.0)		1	(0.1)	2 3.7	2	(0.5)	4 13.9
Gastrointestinal investigations	1	(0.3)	2 7.3	0	(0.0)		1	(0.1)	2 3.7	0	(0.0)	
Amylase increased	1	(0.3)	1 3.7	0	(0.0)		1	(0.1)	1 1.9	0	(0.0)	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Lipase increased	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Haematology investigations (incl blood groups)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	3	10.4
Platelet count increased	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Plateletcrit increased	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Red blood cell sedimentation rate increased	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Metabolic, nutritional and blood gas investigations	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Blood glucose increased	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Purine and pyrimidine metabolism disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Gout	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Appetite and general nutritional disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Decreased appetite	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Epidermal and dermal conditions	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	1	(0.3)	1	3.5
Pruritus	1	(0.3)	1	3.7	0	(0.0)			1	(0.1)	1	1.9	0	(0.0)		
Dry skin	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Immune system disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(0.5)	2	7.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Allergic conditions	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(0.5)	2	7.0
Seasonal allergy	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(0.5)	2	7.0
Renal and urinary disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
Renal disorders (excl	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5
nephropathies)																
Renal cyst	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.3)	1	3.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:02:45 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_28m_3626_on.txt

2.7.4.7.9.8. 治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	118	9		115	9		233	18		120	9	
All events	12	(10.2)	16 176.9	7	(6.1)	10 113.4	19	(8.2)	26 145.6	6	(5.0)	10 108.7
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.8)	1 11.1	2	(1.7)	3 34.0	3	(1.3)	4 22.4	0	(0.0)	
Epidermal and dermal conditions	0	(0.0)		2	(1.7)	2 22.7	2	(0.9)	2 11.2	0	(0.0)	
Pruritus	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3	1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Skin discolouration	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3	1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Angioedema and urticaria	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3	1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Urticaria	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3	1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Skin appendage conditions	1	(0.8)	1 11.1	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Hidradenitis	1	(0.8)	1 11.1	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)		2	(1.7)	2 22.7	2	(0.9)	2 11.2	2	(1.7)	2 21.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC	0	(0.0)		2	(1.7)	2 22.7	2	(0.9)	2 11.2	1	(0.8)	1 10.9
Back pain	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3	1	(0.4)	1 5.6	1	(0.8)	1 10.9
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)		1	(0.9)	1 11.3	1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Joint disorders	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.8)	1 10.9
Arthralgia	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.8)	1 10.9
Gastrointestinal disorders	4	(3.4)	4 44.2	1	(0.9)	1 11.3	5	(2.1)	5 28.0	1	(0.8)	1 10.9
Gastrointestinal signs and symptoms	2	(1.7)	2 22.1	1	(0.9)	1 11.3	3	(1.3)	3 16.8	1	(0.8)	1 10.9
Vomiting	1	(0.8)	1 11.1	1	(0.9)	1 11.3	2	(0.9)	2 11.2	0	(0.0)	
Nausea	1	(0.8)	1 11.1	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	
Abdominal pain	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.8)	1 10.9
Dental and gingival conditions	1	(0.8)	1 11.1	0	(0.0)		1	(0.4)	1 5.6	0	(0.0)	

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3627 vs Placebo (Insulin) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dental caries	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Constipation	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Infections and infestations	2	(1.7)	2	22.1	1	(0.9)	1	11.3	3	(1.3)	3	16.8	0	(0.0)		
Infections - pathogen unspecified	1	(0.8)	1	11.1	1	(0.9)	1	11.3	2	(0.9)	2	11.2	0	(0.0)		
Diverticulitis	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Rhinitis	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Bacterial infectious disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Cellulitis	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
General disorders and administration site conditions	1	(0.8)	1	11.1	1	(0.9)	1	11.3	2	(0.9)	2	11.2	0	(0.0)		
General system disorders NEC	1	(0.8)	1	11.1	1	(0.9)	1	11.3	2	(0.9)	2	11.2	0	(0.0)		
Fatigue	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Pain	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Immune system disorders	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Allergic conditions	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Allergy to arthropod sting	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Vascular disorders	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Venous varices	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Varicose vein	0	(0.0)			1	(0.9)	1	11.3	1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Nervous system disorders	2	(1.7)	2	22.1	0	(0.0)			2	(0.9)	2	11.2	1	(0.8)	1	10.9
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Trigeminal neuralgia	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Neurological disorders NEC	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Restless legs syndrome	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Spinal cord and nerve root disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3627 vs Placebo (Insulin) - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Sciatica	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Psychiatric disorders	2	(1.7)	2	22.1	0	(0.0)			2	(0.9)	2	11.2	2	(1.7)	2	21.7
Schizophrenia and other psychotic disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Schizophrenia	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Sleep disorders and disturbances	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Insomnia	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Anxiety disorders and symptoms	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Anxiety	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Deliria (incl confusion)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Delirium	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Cardiac disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Coronary artery disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Coronary artery disease	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Hepatobiliary disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Gallbladder disorders	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Gallbladder disorder	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Bone and joint injuries	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Foot fracture	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Investigations	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Catheterisation cardiac	1	(0.8)	1	11.1	0	(0.0)			1	(0.4)	1	5.6	0	(0.0)		
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	2	21.7

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3627 vs Placebo (Insulin) - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Electrolyte and fluid balance conditions	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	2	21.7
Hyperkalaemia	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Hypokalaemia	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Renal and urinary disorders	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Renal disorders (excl nephropathies)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Acute kidney injury	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Surgical and medical procedures	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Vascular therapeutic procedures	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9
Coronary artery bypass	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(0.8)	1	10.9

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:02:57 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_28m_3627_on.txt

2.7.4.7.9.9. 治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	100	8		87	7		187	14		100	8	
All events	7 (7.0)		11 143.5	11 (12.6)		17 254.9	18 (9.6)		28 195.3	13 (13.0)		19 247.8
Infections and infestations	3 (3.0)		3 39.1	4 (4.6)		5 75.0	7 (3.7)		8 55.8	4 (4.0)		4 52.2
Infections - pathogen unspecified	3 (3.0)		3 39.1	4 (4.6)		4 60.0	7 (3.7)		7 48.8	4 (4.0)		4 52.2
Nasopharyngitis	1 (1.0)		1 13.0	3 (3.4)		3 45.0	4 (2.1)		4 27.9	3 (3.0)		3 39.1
Nail infection	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	0 (0.0)		
Otitis media acute	1 (1.0)		1 13.0	0 (0.0)			1 (0.5)		1 7.0	0 (0.0)		
Pharyngitis	1 (1.0)		1 13.0	0 (0.0)			1 (0.5)		1 7.0	1 (1.0)		1 13.0
Viral infectious disorders	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	0 (0.0)		
Herpes zoster	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	0 (0.0)		
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)			3 (3.4)		4 60.0	3 (1.6)		4 27.9	2 (2.0)		5 65.2
Gastrointestinal signs and symptoms	0 (0.0)			2 (2.3)		3 45.0	2 (1.1)		3 20.9	1 (1.0)		1 13.0
Abdominal discomfort	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	0 (0.0)		
Dyspepsia	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	0 (0.0)		
Vomiting	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	1 (1.0)		1 13.0
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	1 (1.0)		2 26.1
Diarrhoea	0 (0.0)			1 (1.1)		1 15.0	1 (0.5)		1 7.0	1 (1.0)		2 26.1
Dental and gingival conditions	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (1.0)		1 13.0
Dental caries	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (1.0)		1 13.0
Gastrointestinal inflammatory conditions	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (1.0)		1 13.0
Chronic gastritis	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (1.0)		1 13.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.0)		3 39.1	2 (2.3)		2 30.0	4 (2.1)		5 34.9	1 (1.0)		1 13.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4092 vs Sita (Mono), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Upper respiratory tract disorders (excl infections)	2	(2.0)	3	39.1	1	(1.1)	1	15.0	3	(1.6)	4	27.9	0	(0.0)		
Vocal cord disorder	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Paranasal cyst	1	(1.0)	2	26.1	0	(0.0)			1	(0.5)	2	14.0	0	(0.0)		
Reflux laryngitis	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Respiratory disorders NEC	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Bronchial disorders (excl neoplasms)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Asthma	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)			2	(2.3)	2	30.0	2	(1.1)	2	14.0	0	(0.0)		
Gallbladder disorders	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Cholelithiasis	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Hepatic and hepatobiliary disorders	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Hepatic steatosis	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Eye disorders	1	(1.0)	1	13.0	1	(1.1)	1	15.0	2	(1.1)	2	14.0	2	(2.0)	3	39.1
Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	2	(2.0)	2	26.1
Retinal haemorrhage	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Diabetic retinopathy	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			2	(2.0)	2	26.1
Anterior eye structural change, deposit and degeneration	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Cataract	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		
Ocular structural change, deposit and degeneration NEC	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Optic disc disorder	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)			1	(1.0)	1	13.0
Renal and urinary disorders	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0	0	(0.0)		

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4092 vs Sita (Mono), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Urolithiases	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Nephrolithiasis	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Prostatic disorders (excl infections and inflammations)	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Prostatic calcification	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Epidermal and dermal conditions	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Rash	0	(0.0)			1	(1.1)	1	15.0	1	(0.5)	1	7.0
Injury, poisoning and procedural complications	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Bone and joint injuries	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Meniscus injury	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Injuries NEC	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	2	26.1
Arthropod sting	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	13.0
Tendon rupture	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	13.0
Injuries by physical agents	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	13.0
Thermal burn	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)	1	13.0
Metabolism and nutrition disorders	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Appetite and general nutritional disorders	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Decreased appetite	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Joint disorders	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0
Osteoarthritis	1	(1.0)	1	13.0	0	(0.0)			1	(0.5)	1	7.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:03:10 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_28m_4092_on.txt

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4092 vs Sita (Mono), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Preferred term												
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Nervous system disorders	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	1	(1.0)	1 13.0
Central nervous system vascular disorders	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Transient ischaemic attack	1	(1.0)	1 13.0	0	(0.0)		1	(0.5)	1 7.0	0	(0.0)	
Movement disorders (incl parkinsonism)	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Tremor	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
External ear disorders (excl congenital)	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0
Cerumen impaction	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(1.0)	1 13.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:03:10 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_28m_4092_on.txt

2.7.4.7.9.10. 治験薬の投与終了前 28 日間に発現した有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - 要約 - on-treatment 期間 - 投与完了例〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
N and PYE (year)	224	17		207	16		431	33		113	9	
All events	28 (12.5)		35 203.8	37 (17.9)		45 283.6	65 (15.1)		80 242.1	14 (12.4)		15 173.2
Infections and infestations	8 (3.6)		9 52.4	15 (7.2)		15 94.5	23 (5.3)		24 72.6	8 (7.1)		8 92.4
Infections - pathogen unspecified	7 (3.1)		8 46.6	13 (6.3)		13 81.9	20 (4.6)		21 63.6	6 (5.3)		6 69.3
Nasopharyngitis	5 (2.2)		5 29.1	6 (2.9)		6 37.8	11 (2.6)		11 33.3	4 (3.5)		4 46.2
Conjunctivitis	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Hordeolum	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Impetigo	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Otitis media	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Pharyngitis	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Rhinitis	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Sinusitis	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Cystitis	2 (0.9)		2 11.6	0 (0.0)			2 (0.5)		2 6.1	0 (0.0)		
Upper respiratory tract infection	1 (0.4)		1 5.8	0 (0.0)			1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Bronchitis	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5
Tonsillitis	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5
Viral infectious disorders	1 (0.4)		1 5.8	1 (0.5)		1 6.3	2 (0.5)		2 6.1	0 (0.0)		
Oral herpes	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Ophthalmic herpes simplex	1 (0.4)		1 5.8	0 (0.0)			1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Fungal infectious disorders	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Tinea pedis	0 (0.0)			1 (0.5)		1 6.3	1 (0.2)		1 3.0	0 (0.0)		
Bacterial infectious disorders	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			2 (1.8)		2 23.1
Eye infection bacterial	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5
Helicobacter gastritis	0 (0.0)			0 (0.0)			0 (0.0)			1 (0.9)		1 11.5
Gastrointestinal disorders	5 (2.2)		5 29.1	7 (3.4)		11 69.3	12 (2.8)		16 48.4	1 (0.9)		1 11.5

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4091 vs OAD (OAD), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Gastrointestinal motility and defaecation conditions	2	(0.9)	2	11.6	3	(1.4)	3	18.9	5	(1.2)	5	15.1
Diarrhoea	1	(0.4)	1	5.8	2	(1.0)	2	12.6	3	(0.7)	3	9.1
Constipation	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Gastrointestinal signs and symptoms	0	(0.0)			2	(1.0)	5	31.5	2	(0.5)	5	15.1
Nausea	0	(0.0)			2	(1.0)	4	25.2	2	(0.5)	4	12.1
Vomiting	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Dental and gingival conditions	2	(0.9)	2	11.6	1	(0.5)	1	6.3	3	(0.7)	3	9.1
Toothache	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Alveolar bone resorption	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Gastrointestinal inflammatory conditions	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Colitis	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Chronic gastritis	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Benign neoplasms gastrointestinal	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Large intestine polyp	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Eye disorders	11	(4.9)	14	81.5	6	(2.9)	6	37.8	17	(3.9)	20	60.5
Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders	4	(1.8)	7	40.8	4	(1.9)	4	25.2	8	(1.9)	11	33.3
Diabetic retinopathy	2	(0.9)	2	11.6	4	(1.9)	4	25.2	6	(1.4)	6	18.2
Retinal exudates	2	(0.9)	2	11.6	0	(0.0)			2	(0.5)	2	6.1
Retinal aneurysm	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Retinal haemorrhage	1	(0.4)	2	11.6	0	(0.0)			1	(0.2)	2	6.1
Ocular infections, irritations and inflammations	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1
Conjunctival hyperaemia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4091 vs OAD (OAD), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	All sema (%)	E	R	N	Comparator (%)	E	R
Ocular hyperaemia	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Ocular sensory symptoms NEC	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Asthenopia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Eye disorders NEC	2	(0.9)	2	11.6	0	(0.0)			2	(0.5)	2	6.1	0	(0.0)		
Dry eye	2	(0.9)	2	11.6	0	(0.0)			2	(0.5)	2	6.1	0	(0.0)		
Ocular structural change, deposit and degeneration NEC	2	(0.9)	2	11.6	0	(0.0)			2	(0.5)	2	6.1	0	(0.0)		
Maculopathy	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Retinal degeneration	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Anterior eye structural change, deposit and degeneration	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Cataract	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Glaucoma and ocular hypertension	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Glaucoma	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.4)	1	5.8	6	(2.9)	6	37.8	7	(1.6)	7	21.2	2	(1.8)	2	23.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC	1	(0.4)	1	5.8	3	(1.4)	3	18.9	4	(0.9)	4	12.1	1	(0.9)	1	11.5
Back pain	1	(0.4)	1	5.8	3	(1.4)	3	18.9	4	(0.9)	4	12.1	1	(0.9)	1	11.5
Joint disorders	0	(0.0)			2	(1.0)	2	12.6	2	(0.5)	2	6.1	1	(0.9)	1	11.5
Arthralgia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	1	(0.9)	1	11.5
Periarthritis	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Tendon, ligament and cartilage disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Tendonitis	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0	0	(0.0)		
Injury, poisoning and procedural complications	2	(0.9)	2	11.6	1	(0.5)	1	6.3	3	(0.7)	3	9.1	0	(0.0)		
Injuries NEC	1	(0.4)	1	5.8	1	(0.5)	1	6.3	2	(0.5)	2	6.1	0	(0.0)		

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4091 vs OAD (OAD), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Nail injury	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Animal bite	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Bone and joint injuries	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Spinal fracture	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(0.9)	2	11.6	1	(0.5)	1	6.3	3	(0.7)	3	9.1
Skin appendage conditions	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Splinter haemorrhages	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Cornification and dystrophic skin disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Hyperkeratosis	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Skin vascular abnormalities	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Petechiae	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Epidermal and dermal conditions	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Rash	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Cardiac disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Cardiac arrhythmias	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Immune system disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Allergic conditions	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Seasonal allergy	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Nervous system disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	2	12.6	1	(0.2)	2	6.1
Headaches	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Headache	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Neurological disorders NEC	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Hypoaesthesia	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Respiratory disorders NEC	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

Adverse events during the last 28 days of maintenance treatment by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 4091 vs OAD (OAD), JP - treatment completers - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			All sema			Comparator		
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)			1	(0.5)	1	6.3	1	(0.2)	1	3.0
Upper respiratory tract disorders (excl infections)	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Vocal cord thickening	0	(0.0)			0	(0.0)			0	(0.0)		
Psychiatric disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Sleep disorders and disturbances	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Insomnia	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Reproductive system and breast disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Menstrual cycle and uterine bleeding disorders	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0
Dysmenorrhoea	1	(0.4)	1	5.8	0	(0.0)			1	(0.2)	1	3.0

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), All AEs reported from the last 28 days before stopping trial product (including the day they stop treatment), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, Only data from completed subjects is included in this table, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:03:22 - t_ae_te_soc_hlgt_pt_sub.sas/t_ae_te_soc_pt_28m_4091_on.txt

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.4.7.付録

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に関連する有害事象

(3623 試験、3626 試験、3627 試験、4092 試験及び 4091 試験)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.4.7.10.1.	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 (器官別大分類、高位グループ語及び基本語別) - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3623 試験、プラセボ対照 (単独療法)]	3
2.7.4.7.10.2.	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 (器官別大分類、高位グループ語及び基本語別) - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3626 試験、シタグリプチン対照 (経口糖尿病薬との併用療法)]	4
2.7.4.7.10.3.	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 (器官別大分類、高位グループ語及び基本語別) - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [3627 試験、プラセボ対照 (インスリンとの併用療法)]	6
2.7.4.7.10.4.	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 (器官別大分類、高位グループ語及び基本語別) - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4092 試験、シタグリプチン対照 (単独療法)]	8
2.7.4.7.10.5.	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 (器官別大分類、高位グループ語及び基本語別) - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間 [4091 試験、経口糖尿病薬対照 (経口糖尿病薬との併用療法)]	9

2.7.4.7.10.1. 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（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3623 試験、プラセボ対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	128	80		130	82		258	162		129	81	
All events	8 (6.3)	11	13.7	9 (6.9)	11	13.4	17 (6.6)	22	13.5	7 (5.4)	7	8.6
General disorders and administration site conditions	4 (3.1)	4	5.0	6 (4.6)	6	7.3	10 (3.9)	10	6.2	4 (3.1)	4	4.9
General system disorders NEC	4 (3.1)	4	5.0	6 (4.6)	6	7.3	10 (3.9)	10	6.2	4 (3.1)	4	4.9
Fatigue	4 (3.1)	4	5.0	6 (4.6)	6	7.3	10 (3.9)	10	6.2	4 (3.1)	4	4.9
Nervous system disorders	7 (5.5)	7	8.7	4 (3.1)	4	4.9	11 (4.3)	11	6.8	2 (1.6)	2	2.5
Neurological disorders NEC	6 (4.7)	6	7.5	4 (3.1)	4	4.9	10 (3.9)	10	6.2	2 (1.6)	2	2.5
Dizziness	6 (4.7)	6	7.5	3 (2.3)	3	3.7	9 (3.5)	9	5.5	2 (1.6)	2	2.5
Somnolence				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6			
Central nervous system vascular disorders	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Transient ischaemic attack	1 (0.8)	1	1.2				1 (0.4)	1	0.6			
Eye disorders				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Vision disorders				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2
Vision blurred				1 (0.8)	1	1.2	1 (0.4)	1	0.6	1 (0.8)	1	1.2

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3623 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:00:27 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_ae_te_soc_hlgt_pt_drive_3623_on.txt

2.7.4.7.10.2. 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（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3626 試験、シタグリプチン対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg		E		Sema 1.0 mg		E		All sema		E		Comparator		E	
	N	(%)		R	N	(%)		R	N	(%)		R	N	(%)		R
N and PYE (year)	409	435			409	431			818	866			407	453		
All events	23 (5.6)		34	7.8	42 (10.3)		60	13.9	65 (7.9)		94	10.9	23 (5.7)		33	7.3
General disorders and administration site conditions	13 (3.2)		15	3.4	22 (5.4)		31	7.2	35 (4.3)		46	5.3	6 (1.5)		6	1.3
General system disorders NEC	13 (3.2)		15	3.4	22 (5.4)		31	7.2	35 (4.3)		46	5.3	6 (1.5)		6	1.3
Asthenia	10 (2.4)		12	2.8	13 (3.2)		15	3.5	23 (2.8)		27	3.1	3 (0.7)		3	0.7
Fatigue	3 (0.7)		3	0.7	11 (2.7)		16	3.7	14 (1.7)		19	2.2	3 (0.7)		3	0.7
Nervous system disorders	11 (2.7)		13	3.0	15 (3.7)		16	3.7	26 (3.2)		29	3.3	13 (3.2)		18	4.0
Neurological disorders NEC	11 (2.7)		13	3.0	13 (3.2)		14	3.2	24 (2.9)		27	3.1	13 (3.2)		18	4.0
Dizziness	6 (1.5)		8	1.8	11 (2.7)		11	2.6	17 (2.1)		19	2.2	11 (2.7)		15	3.3
Syncope	2 (0.5)		2	0.5	1 (0.2)		1	0.2	3 (0.4)		3	0.3				
Somnolence	1 (0.2)		1	0.2	1 (0.2)		1	0.2	2 (0.2)		2	0.2	2 (0.5)		2	0.4
Lethargy					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Dizziness postural	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Loss of consciousness	1 (0.2)		1	0.2					1 (0.1)		1	0.1				
Sensory disturbance									1 (0.1)		1	0.1	1 (0.2)		1	0.2
Central nervous system vascular disorders					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Cerebrovascular accident					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Seizures (incl subtypes)					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Generalised tonic-clonic seizure					1 (0.2)		1	0.2	1 (0.1)		1	0.1				
Ear and labyrinth disorders	4 (1.0)		5	1.1	6 (1.5)		6	1.4	10 (1.2)		11	1.3	5 (1.2)		5	1.1
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	4 (1.0)		5	1.1	6 (1.5)		6	1.4	10 (1.2)		11	1.3	5 (1.2)		5	1.1

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

Ability to drive - MedDRA search - by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3626 vs Sita (OADs) - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg		Sema 1.0 mg		All sema		Comparator					
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term												
Vertigo	4	(1.0)	5	1.1	6	(1.5)	6	1.4	10	(1.2)	11	1.3
Injury, poisoning and procedural complications					6	(1.5)	6	1.4	6	(0.7)	6	0.7
Injuries NEC					6	(1.5)	6	1.4	6	(0.7)	6	0.7
Fall					5	(1.2)	5	1.2	5	(0.6)	5	0.6
Road traffic accident					1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Eye disorders					1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Vision disorders					1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Visual impairment					1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
Vision blurred											3	(0.7)
Psychiatric disorders	1	(0.2)	1	0.2					1	(0.1)	1	0.1
Deliria (incl confusion)	1	(0.2)	1	0.2					1	(0.1)	1	0.1
Confusional state	1	(0.2)	1	0.2					1	(0.1)	1	0.1

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3626 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

nn9535/nn9535-country/japan_iss_nn9535_freeze_20170202_er
02FEB2017:15:00:40 - t_ae_te_soc_hlgt_pt.sas/t_ae_te_soc_hlgt_pt_drive_3626_on.txt

2.7.4.7.10.3. 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（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔3627 試験、プラセボ対照（インスリンとの併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
N and PYE (year)	132	84			131	82			263	166			133	84		
All events	10 (7.6)		14	16.6	4 (3.1)		4	4.9	14 (5.3)		18	10.8	3 (2.3)		4	4.8
General disorders and administration site conditions	4 (3.0)		4	4.8	2 (1.5)		2	2.4	6 (2.3)		6	3.6				
General system disorders NEC	4 (3.0)		4	4.8	2 (1.5)		2	2.4	6 (2.3)		6	3.6				
Fatigue	3 (2.3)		3	3.6	2 (1.5)		2	2.4	5 (1.9)		5	3.0				
Asthenia	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Nervous system disorders	3 (2.3)		7	8.3	1 (0.8)		1	1.2	4 (1.5)		8	4.8	1 (0.8)		1	1.2
Neurological disorders NEC	3 (2.3)		5	5.9	1 (0.8)		1	1.2	4 (1.5)		6	3.6	1 (0.8)		1	1.2
Dizziness	3 (2.3)		5	5.9	1 (0.8)		1	1.2	4 (1.5)		6	3.6	1 (0.8)		1	1.2
Central nervous system vascular disorders	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Transient ischaemic attack	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Seizures (incl subtypes)	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Seizure	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Metabolism and nutrition disorders					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Hypoglycaemia					1 (0.8)		1	1.2	1 (0.4)		1	0.6				
Ear and labyrinth disorders	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6	2 (1.5)		3	3.6
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6	2 (1.5)		3	3.6
Vestibular disorder	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

Ability to drive - MedDRA search - by system organ class, high level group term and preferred term - summary - 3627 vs Placebo (Insulin) - on-treatment

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				All sema				Comparator			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
Vertigo													2 (1.5)		3	3.6
Eye disorders	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Vision disorders	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Vision blurred	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Injuries NEC	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				
Fall	1 (0.8)		1	1.2					1 (0.4)		1	0.6				

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 3627 (placebo), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.10.4. 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（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4092 試験、シタグリプチン対照（単独療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	103	69		102	63		205	132		103	70	
All events	5 (4.9)	7	10.2	1 (1.0)	1	1.6	6 (2.9)	8	6.1	1 (1.0)	1	1.4
Ear and labyrinth disorders	1 (1.0)	1	1.5	1 (1.0)	1	1.6	2 (1.0)	2	1.5			
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	1 (1.0)	1	1.5	1 (1.0)	1	1.6	2 (1.0)	2	1.5			
Vertigo	1 (1.0)	1	1.5	1 (1.0)	1	1.6	2 (1.0)	2	1.5			
Nervous system disorders	4 (3.9)	6	8.7				4 (2.0)	6	4.6	1 (1.0)	1	1.4
Neurological disorders NEC	4 (3.9)	5	7.3				4 (2.0)	5	3.8	1 (1.0)	1	1.4
Dizziness	2 (1.9)	2	2.9				2 (1.0)	2	1.5	1 (1.0)	1	1.4
Dizziness postural	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Loss of consciousness	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Somnolence	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Central nervous system vascular disorders	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			
Transient ischaemic attack	1 (1.0)	1	1.5				1 (0.5)	1	0.8			

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4092 (sitagliptin), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

2.7.4.7.10.5. 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（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - MedDRA 検索 - 要約 - on-treatment 期間〔4091 試験、経口糖尿病薬対照（経口糖尿病薬との併用療法）〕

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg N (%)	E	R	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	All sema N (%)	E	R	Comparator N (%)	E	R
N and PYE (year)	239	271		241	257		480	528		120	136	
All events	18 (7.5)	19	7.0	11 (4.6)	15	5.8	29 (6.0)	34	6.4			
Nervous system disorders	10 (4.2)	10	3.7	8 (3.3)	9	3.5	18 (3.8)	19	3.6			
Neurological disorders NEC	10 (4.2)	10	3.7	8 (3.3)	9	3.5	18 (3.8)	19	3.6			
Dizziness	5 (2.1)	5	1.8	6 (2.5)	7	2.7	11 (2.3)	12	2.3			
Dizziness postural	2 (0.8)	2	0.7	2 (0.8)	2	0.8	4 (0.8)	4	0.8			
Somnolence	2 (0.8)	2	0.7				2 (0.4)	2	0.4			
Loss of consciousness	1 (0.4)	1	0.4				1 (0.2)	1	0.2			
General disorders and administration site conditions	2 (0.8)	2	0.7	4 (1.7)	4	1.6	6 (1.3)	6	1.1			
General system disorders NEC	2 (0.8)	2	0.7	4 (1.7)	4	1.6	6 (1.3)	6	1.1			
Fatigue	2 (0.8)	2	0.7	3 (1.2)	3	1.2	5 (1.0)	5	0.9			
Asthenia				1 (0.4)	1	0.4	1 (0.2)	1	0.2			
Ear and labyrinth disorders	6 (2.5)	6	2.2	2 (0.8)	2	0.8	8 (1.7)	8	1.5			
Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	6 (2.5)	6	2.2	2 (0.8)	2	0.8	8 (1.7)	8	1.5			
Vertigo	6 (2.5)	6	2.2	2 (0.8)	2	0.8	8 (1.7)	8	1.5			
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)	1	0.4				1 (0.2)	1	0.2			
Injuries NEC	1 (0.4)	1	0.4				1 (0.2)	1	0.2			
Fall	1 (0.4)	1	0.4				1 (0.2)	1	0.2			

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 is calculated as the duration of the on-treatment period, trial (comparator): 4091 (OAD), Table is sorted by system organ class, high level group term and preferred term based on highest frequency in the Sema 1.0 mg arm, if no events then by the Sema 0.5 mg arm, On-treatment is defined as the observation period from the date of first dose to either the end-of-treatment follow-up visit, the date of last dose plus 42 days, the end-of-trial follow-up visit, or the date of withdrawal from trial, whichever comes first, The events are considered treatment-emergent, MedDRA version 18.0

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.5 参考文献

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.5 参考文献

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
1		日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂; 2016.	1		10	10	10
2	○	Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2004 Dec;66 Suppl 1:S37-43.	2				
3	○	Møller JB, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Overgaard RV, Lynge J et al. Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians. Diabetes Care. 2014;37(3):796-804.	3				
4	○	Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2013;36: 1789–1796.	4				
5	○	Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. Diabetes Care. 1997 Oct;20(10):1562-8.	5				
6		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.	6		2	2	2
7		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.	7		9	9	9
8	○	Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.	8				
9	○	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28(2):103-117.	9				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
10	○	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370(9590):829-840.	10				
11	○	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):405-412.	11				48
12	○	UK Prospective Diabetes Study (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). Lancet 1998; 352(9131):837-853.	12				
13	○	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):854-865.	13		5	5	5
14	○	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	14		8	8	8
15		日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第6版. 診断と治療社 2014	15			46	
16		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	16		6	6	6
17	○	Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, 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;12:164.	17		11	11	11

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
18	○	Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, et al. 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(2):203-9.	18		12	12	12
19	○	Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, Framingham Offspring S. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care. 2002;25(10):1845-50.	19				
20		Food and Drug Administration C. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Trial Type 2 Diabetes. Dec 2008.	20			44	
21	○	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	21		35	32	32
22	○	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.	22		19	19	19
23	○	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.	23		20	20	20
24	○	Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. Diabetes Obes Metab. 2011. 2011;13(2):144-9.	24				
25	○	Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care. 2009;15(6):e22-33.	25				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
26	○	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.	26		36	33	33
27	○	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9.	27				
28	○	Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 11 September 2014	28				
29	○	Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al., 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:2763–2773	29				
30	○	Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011;154:103–112	30				
31	○	坂口一彦. ADA/EASD 2015 ポジションステートメント改訂に伴う GLP-1 受容体作動薬の新たな位置付けとその有用性について考える. Pharma Medica 2015;4:101-4.	31				
32		International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E1. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions, Step 4 Version. 27 Oct 1994.	32				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
33		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）	33			35	36
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）	34			34	34
35		International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs, Step 4 Version. 12 May 2005.	35		48		
36	○	American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S8-S16.	36				
37		WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland. 2006.	37				
38	○	Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. Ann Intern Med. 2014;160(8):517-25.	38				
39	○	Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2015 Nov 23.	39				
40	○	Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M, Jacobsen LV, Kageyama S. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the once-daily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Jun;46(6):273-9.	40				
41	○	Cho YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. J Diabetes Investig. 2015 Sep;6(5):495-507.	41				

No.	添付	表題	第 2 部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
42	○	Yabe D, Kuroe A, Lee S, et al. Little enhancement of mealinduced glucagon-like peptide 1 secretion in Japanese: comparison of type 2 diabetes patients and healthy controls. J Diabetes Invest 2010; 1: 56–59.	42				
43	○	Lee S, Yabe D, Nohtomi K, et al. Intact glucagon-like peptide-1 levels are not decreased in Japanese patients with type 2 diabetes. Endocr J 2010; 57: 119–126.	43				
44		医薬品の臨床試験の実施の基準：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年厚生省令第 28 号（平成 9 年 3 月 27 日）	44				
45		生物学的同等性試験のガイドライン〔後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付、医薬審第 487 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）〕	45	3			
46		Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. July 21, 2016.	46	1			
47		European Medicines Agency. Guideline on the the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.	47	2			
48		U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. 1999.	48				
49		EMA, CHMP. Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. 2/6/2007 2007.	49				
50	○	Hu C, Zhou H. An improved approach for confirmatory phase III population pharmacokinetic analysis. J Clin Pharmacol. 2008;48(7):812-22.	50				
51		U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 1998.	51		42		
52		FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 2003.	52		44		

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
53		Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 2004.	53		43		
54		EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.	54		45		
55		U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis and recommendations for dosing and labelling. Nov 1999.	55		37		
56		U.S., Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. Draft Guidanec. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). September. 2006.	56		38		
57		FDA Guidance for Industry - Drug Interaction Studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance. 2012.	57		39		
58		European Medicines Agency. EMA – Guideline on the Investigation of Drug Interactions. London, 2012. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2012.	58		40		
59		U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Reserach (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 5/12/2005 2005.	59				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
60	○	Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. J Clin Pharmacol. 2009;49(11):1353-62.	60		72		
61	○	Darpo B, Sager P, MacConell L, Cirincione B, Mitchell M, Han J, et al. Exenatide at therapeutic and supratherapeutic concentrations does not prolong the QTc interval in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(4):979-89.	61		73		
62	○	Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3717-23.	62		70		
63	○	Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):4053-9.	63				
64	○	Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. Diabetes. 2010;59(7):1765-70.	64			47	
65	○	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.	65		23	23	23
66	○	Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. Neuroimage. 2007;35(2):511-7.	66				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
67	○	Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. Am J Clin Nutr. 2002;75(3):453-67.	67		54		
68	○	Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, et al. Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. Obes Res. 2005;13(7):1232-7.	68		55		
69	○	Nicholson MJ, Holton J, Bradley AP, Beatty PC, Campbell IT. The performance of a variable-flow indirect calorimeter. Physiol Meas. 1996;17(1):43-55.	69		56		
70		International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 4 Version. 24 Jun 1993.	70			36	
71		International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Step 4 Version. 11 Aug 1998.	71				35
72	○	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. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.	72		4	4	4
73		European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). Adoption by CHMP. 14 May 2012.	73			40	
74	○	Hung HM, Wang SJ. Multiple testing of noninferiority hypotheses in active controlled trials. J Biopharm Stat. 2004;14(2):327-35.	74				
75		European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medical Products (CPMP): Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/EWP/482/99). 2000.	75				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
76	○	National Academy of Sciences (NAS). The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. Washington D.C.: The National Academies Press. 2010.	76			39	
77	○	Koch GG. Comments on 'Current issues in non-inferiority trials' by Thomas R. Fleming, Statistics in Medicine, DOI: 10.1002/sim.2855. Stat Med. 2008;27(3):333-42.	77			42	
78	○	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.	78		13	13	13
79	○	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract. 2016;22(1):84-113.	79			45	
80	○	Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2013;129(25 Supplement 2):S102-40.	80				
81	○	Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S4-5.	81				
82	○	Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (Macaca mulatta) brain. Endocrinology. 2015;156(1):255-67.	82				
83	○	Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. Diabetes Care. 1997;20(11):1744-66.	83				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
84	○	Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Circulation. 2010;122(8):847-9.	84				
85	○	Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):412-9.	85				
86	○	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2016;39:Suppl.1: S13-S22.	86				
87	○	Victoza (liraglutide) US prescribing information, 22 April 2016.	87				47
88	○	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.	88				44
89	○	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.	89				45
90	○	Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110(1):26-37.	90				
91	○	Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007;298(3):299-308.	91				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
92	○	Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89.	92				
93	○	Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7.	93				
94	○	Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2015;17(11):1065-74.	94				
95	○	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.	95		33	30	30
96	○	Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374(9683):39-47.	96				
97	○	Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med. 2009;26(3):268-78.	97				
98	○	Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. Diabetes Care. 2009;32(1):84-90.	98				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
99	○	Eli Lilly. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). 09 Mar 2015.	99				74
100	○	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.	100				52
101	○	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-86.	101				
102	○	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.	102				51
103	○	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.	103				56
104	○	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.	104				65
105	○	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.	105				66
106	○	Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. Diabetes Obesity & Metabolism. 2011;13(6):559-66.	106				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
107	○	Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care. 2010;33(11):2349-54.	107				
108	○	Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. Diabetes Care. 2010;33(12):2580-5.	108				
109	○	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.	109				67
110	○	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.	110				75
111	○	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.	111				69
112	○	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.	112				80
113	○	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.	113				84
114	○	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.	114				83

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
115		Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluations. 01 Jul 2009.	115				86
116	○	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.	116				87
117	○	Hicks BM, Yin H, Yu OH, Pollak MN, Platt RW, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. BMJ. 2016;355:i5340	117				
118	○	Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. International Journal of Cancer. 2007;121(4):856-62.	118				
119	○	El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4(3):369-80.	119				
120	○	Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97(22):1679-87.	120				
121	○	Larsson SC, Orsini N, Brisman K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2006;49(12):2819-23.	121				
122	○	Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2007;50(7):1365-74.	122				
123	○	Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. Br J Cancer. 2005;92(11):2076-83.	123				
124	○	Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2:S245-52. doi: 10.2337/dcS13-2004.	124				
125	○	AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Bydureon® (exenatide), US Prescribing Information (PI). 24 Sep 2015.	125				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
126	○	Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 04 May 2016.	126				
127	○	Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. Diabetes. 2013;62(10):3316-23.	127				
128	○	Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup 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.	128		24	24	24
129	○	Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. Diabetologia. 2012;55(4):948-58.	129				
130	○	Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia. 2002;45(7):937-48.	130				94
131	○	Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes-Metabolism Research and Reviews. 2008;24(2):87-92.	131				95
132	○	Kalra S, Kalra B, Kumar S, Sharma A. Managing insulin resistance: role of liraglutide. Clin Pharmacol. 2010;2:131-4.	132				
133	○	Edwards KL, Minze MG. Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. Core Evid. 2015;10:11-21.	133				
134	○	Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2009;121(5):94-107.	134				
135	○	Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care. 2014;37(8):2168-76.	135				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
136	○	Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. Diabetes Care. 2012;35(2):252-8.	136				
137	○	Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetologia. 2016;59(2):266-74.	137				
138	○	Kaku K, Kiyosue A, Ono Y, Shiraiwa T, Kaneko S, Nishijima K, et al. Liraglutide is effective and well tolerated in combination with an oral antidiabetic drug in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 52-week, open-label, parallel-group trial. J Diabetes Investig. 2016;7(1):76-84.	138				
139	○	Onishi Y, Koshiyama H, Imaoka T, Haber H, Scism-Bacon J, Boardman MK. Safety of exenatide once weekly for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2013;4(2):182-9.	139				
140	○	Okuda I, Wilson TH, Yue L, Nakajima H, Carr MC, Tsuboi M, et al. Albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, improves glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes over 1 year when added to single oral antidiabetic drugs. Curr Med Res Opin. 2016:1-8.	140				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
141	○	Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. Diabetes Obes Metab. 2016;18(3):249-57.	141				
142	○	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79.	142				
143	○	Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. Postgrad Med J. 2006;82(966):280-4.	143				
144	○	Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ. 2011;20(10):647-54.	144				41
145	○	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.	145				42
146	○	Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D, Consortium R. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):2055-64.	146				
147	○	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.	147		15	15	15

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
148	○	UK Prospective Diabetes Study (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). Lancet. 1998;352(9131):837-53, Erratum 1999; 354: 602.	148		3	3	3
149	○	Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15(3):205-18.	149				
150	○	Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuys PA, Bouter LM, et al. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. Diabetes Care. 1996;19(3):204-10.	150				
151	○	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26(11):3080-6.	151				
152	○	Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355(23):2427-43.	152				
153	○	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371(9607):117-25.	153				
154	○	Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):62-9.	154				
155	○	Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(4):761-2.	155				

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
156		日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015.2015.	156				
157	○	Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab. 2016;18(4):317-32.	157				
158	○	UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50(6):1140-7.	158				
159	○	Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 27 Mar 2015.	159				72
160	○	Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Varughese GI. The impact of improved glycaemic control with GLP-1 receptor agonist therapy on diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):e37-9.	160				
161		Novo Nordisk A/S. Tresiba® (insulin degludec), JP Prescribing Information (PI), Chu Package Insert, version 4. Sep 2016.	161				
162	○	Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K, Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with sulfonylurea safely improves blood glucose measures vs sulfonylurea monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of a 52-week, randomized, multicenter trial. J Diabetes Investig. 2011; 2(4): 280-286.	162				
163	○	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. Aaps Journal. 2007;9(1):E30-E42.		4			
164	○	Fast DM, Kelley M, Viswanathan CT, O'Shaughnessy J, King SP, Chaudhary A, et al. Workshop report and follow-up--AAPS Workshop on current topics in GLP bioanalysis: Assay reproducibility for incurred samples--implications of Crystal City recommendations. AAPS J. 2009;11(2):238-41.		5			

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
165	○	Nowatzke W, Woolf E. Best practices during bioanalytical method validation for the characterization of assay reagents and the evaluation of analyte stability in assay standards, quality controls, and study samples. AAPS J. 2007;9(2):E117-22.		6			
166		Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM). May, (2001).		7			
167		European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. 21 July 2011. 21 Jul 2011.		8			
168		Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 4/1/2008 2008.		9			
169	○	DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004;88(4):787-835, ix			1	1	1
170	○	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.			7	7	7
171	○	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.			14	14	14
172	○	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.			16	16	16
173	○	Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev. 1999;20(6):876-913.			17	17	17

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
174	○	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. <i>Diabetologia</i> . 2009;52(2):199-207.			18	18	18
175	○	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. <i>J Clin Invest</i> . 2014;124(6):2456-63.			21	21	21
176	○	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. <i>J Clin Invest</i> . 2014;124(10):4473-88.			22	22	22
177	○	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. <i>Diabetes</i> . 2009;58(4):975-83.			25	25	25
178	○	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. <i>Diabetes & Vascular Disease Research</i> . 2013;10(4):353-60.			26	26	26
179	○	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. <i>Diabetes</i> . 2016.			27	27	27
180	○	Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. <i>Cell Metab</i> . 2016;24(1):15-30.			28	28	28
181	○	Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. <i>N Engl J Med</i> . 2007;356(24):2457-71..			29		

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
182	○	Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2013;30(10):1160-71.			30		
183	○	Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011;32(15):1900-8.			31		
184	○	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.			32	29	29
185	○	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.			34	31	31
186		EMA, (CHMP) Cfmpfhu. Draft Guideline on on the Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1). 2010.			41		
187		FDA Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. October 2005.			46		
188		CHMP/ICH/2/04 Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and pro arrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. November 2005.			47		
189	○	Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.			49		

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
190	○	Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat. 2011;10(1):14-26.			50		
191	○	Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. Diabetologia. 2006;49(3):452-8.			51		
192	○	Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. Dig Dis Sci. 2001;46(10):2256-62.			52		
193	○	Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. Journal of Gastroenterology. 1998;33(6):785-91.			53		
194	○	Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(1):38-48.			57		
195	○	Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. Eur J Clin Nutr. 2015;10.			58		
196	○	Finlayson G, King N, Blundell J. The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. Appetite. 2008;50(1):120-7.			59		
197	○	Griffioen-Roose S, Mars M, Finlayson G, Blundell JE, de Graaf C. The effect of within-meal protein content and taste on subsequent food choice and satiety. Br J Nutr. 2011;106(5):779-88.			60		

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
198	○	Verschoor E, Finlayson G, Blundell J, Markus CR, King NA. Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. Br J Nutr. 2010;104(4):595-602.			61		
199	○	Finlayson G, Arlotti A, Dalton M, King N, Blundell JE. Implicit wanting and explicit liking are markers for trait binge eating. A susceptible phenotype for overeating. Appetite. 2011;57(3):722-8.			62		
200	○	Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. Diabetes. 1992;41(3):368-77.			63		
201	○	Hovorka R, Soons PA, Young MA. ISEC: a program to calculate insulin secretion. Comput Methods Programs Biomed. 1996;50(3):253-64.			64		
202	○	McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. Diabet Med. 2001;18(9):690-705.			65		
203	○	Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. Diabetologia. 1993;36(8):771-7.			66		
204	○	Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. Nat Protoc. 2006;1(5):2277-81.			67		
205		Wechsler D. Manual of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. New York: The Psychological Corporation Ltd. 1981 1981.			68		
206	○	Wilkinson RT, Houghton D. Portable 4-Choice Reaction-Time Test with Magnetic-Tape Memory. Behavior Research Methods & Instrumentation. 1975;7(5):441-6.			69		

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
207	○	Ahluwalia RV, Jiten. Safety and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. British Journal of Diabetes & Vascular Disease Br J Diabetes Vasc Dis. 2012;12:6-16.			71		
208	○	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96.				37	
209		International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E9. Statistical Principles for Clinical trials. 5 Feb 1998.				38	
210		FDA Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft Guidance. 2008.				41	
211	○	Rubin DB. Inference and missing data. Biometrika. 1976;63(3):581-92.				43	
212	○	Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(6):464-73.				48	
213	○	Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014;37(8):2149-58.				49	

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
214		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)					37
215	○	Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-57.					38
216	○	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.					39
217	○	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.					40
218	○	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.					43
219	○	Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 12 Jul 2016.					46
220	○	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.					49
221	○	Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007;298(8):902-16.					50
222	○	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.					53

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
223	○	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.					54
224	○	Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2003;26(1):226-9.					55
225	○	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.					57
226	○	Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. Eur J Pharmacol. 2002;434(3):163-7.					58
227	○	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.					59
228	○	Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(3):197-207.					60
229	○	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.					61
230	○	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.					62
231	○	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.					63

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
232	○	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.					64
233	○	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.					68
234	○	Funch D, Gydesen H, Tornøe 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.					70
235	○	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-.					71
236	○	Novartis. Galvus [®] (vildagliptin), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 02 Feb 2016.					73
237	○	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.					76
238	○	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.					77
239	○	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.					78

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
240	○	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. <i>Gastroenterology</i> . 2012;142(5):S850-S1.					79
241	○	Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skj��th TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2015;314(7):687-99.					81
242	○	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. <i>Regul Pept</i> . 2012;179(1-3):77-83.					82
243	○	Eli Lilly. Trulicity [®] (dulaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 31 Mar 2016.					85
244	○	Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2009;16(4):1103-23.					88
245	○	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. <i>N Engl J Med</i> . 2011;364(9):829-41.					89
246	○	Kurosawa M, Sato A, Shiraki M, Takahashi Y. Secretion of calcitonin from the thyroid gland increases in aged rats. <i>Arch Gerontol Geriatr</i> . 1988;7(3):229-38.					90
247	○	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. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> . 2004;112(1):52-8.					91

No.	添付	表題	第2部における文献（引用）番号				
			Module 2.5	Module 2.7.1	Module 2.7.2	Module 2.7.3	Module 2.7.4
248	○	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.					92
249	○	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.					93
250	○	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.					96
251	○	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.					97
252	○	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.					98
253	○	Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 4th edition ed: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.					99

オゼンピック皮下注 2mg

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	Page
目次.....	2
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	3
2.7.6.1 NN9535-3679.....	11
2.7.6.2 NN9535-4010.....	15
2.7.6.3 NN9535-3687.....	21
2.7.6.4 NN9535-1820.....	27
2.7.6.5 NN9535-3789.....	32
2.7.6.6 NN9535-3633.....	36
2.7.6.7 NN9535-3634.....	61
2.7.6.8 NN9535-3616.....	71
2.7.6.9 NN9535-3651.....	78
2.7.6.10 NN9535-3819.....	83
2.7.6.11 NN9535-3817.....	90
2.7.6.12 NN9535-3818.....	96
2.7.6.13 NN9535-3652.....	102
2.7.6.14 NN9535-3685.....	117
2.7.6.15 NN9535-3635.....	123
2.7.6.16 NN9535-3684.....	129
2.7.6.17 NN9535-1821.....	139
2.7.6.18 NN9535-3623.....	153
2.7.6.19 NN9535-3627.....	212
2.7.6.20 NN9535-3626.....	279
2.7.6.21 NN9535-3624.....	399
2.7.6.22 NN9535-3625.....	408
2.7.6.23 NN9535-4091.....	419
2.7.6.24 NN9535-4092.....	484
2.7.6.25 NN9535-3744.....	525
2.7.6.26 NN9924-3790.....	1056

2.7.6. 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は 2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
第 1 相試験							
NN9535- 3679 DE	PK/PD	セマグルチド（皮下投与）の 同等性を検討する、無作為割 り付け、1 施設、二重盲検、 不完全ブロック試験	セマグルチド：0.8 mg （製剤濃度 1 mg/mL、3 mg/mL 又は 10 mg/mL の いずれか）、単回皮下投 与	44 例（M：44 例、F：0 例）	健康被験者	単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.1.2
NN9535- 4010 DE	PK/PD	2 つの製造工程により製造さ れたセマグルチド（皮下投 与）の生物学的同等性を検討 する、無作為割り付け、1 施 設、二重盲検、2 期間のクロ スオーバー試験	セマグルチド：0.5 mg （ XXXX 製剤 1.34 mg/mL 及 び組換え製剤 1.34 mg/mL）、単回皮下 投与	28 例（M：12 例、F：16 例）	健康被験者	2 期間の 単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.1.2
NN9535- 3687 DE	PK/PD	セマグルチド（皮下投与）の 薬物動態及び絶対バイオアベ イラビリティを検討する、無 作為割り付け、1 施設、2 期間 の不完全クロスオーバー試験	セマグルチド：0.5 mg （単回皮下投与）及び 0.25 mg（単回静脈内投 与）（製剤濃度 1 mg/mL、3 mg/mL 又は 10 mg/mL のいずれか）	42 例（M：25 例、F：17 例）	健康被験者	2 期間の 単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.1.2
NN9535- 1820 DE	PK/PD	安全性、忍容性、薬物動態及 び薬力学的作用を検討する、 無作為割り付け、二重盲検、 用量漸増法によるプラセボ対 照試験	セマグルチド：0.625、 1.25、2.5、5、10、20、40 及び 80 µg/kg、単回皮下 投与	56 例（M：56 例、F：0 例）	健康被験者	単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.1

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
NN9535- 3789 NL	PK/PD	セマグルチド投与後の吸収、 代謝及び排泄を検討する、1 施設、非盲検試験	セマグルチド：0.5 mg、 単回皮下投与	7 例（M：7 例、F：0 例 ）	健康被験者	単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.1
NN9535- 3633 GB	PK/PD	セマグルチド投与後の安全 性、忍容性、薬物動態プロフ ァイルを検討する、無作為割 り付け、プラセボ対照、並行 群、反復投与、用量漸増法に よる二重盲検試験	セマグルチド：0.1、0.2、 0.4、0.8（第1週に0.4 mg 週1回、残りの期間に 0.8 mg 週1回）及び1.2 mg（第1週に0.4 mg 週1 回、第2週に0.8 mg 週1 回、残りの期間に1.2 mg 週1回）、反復皮下投 与）	84 例（M：84 例、F：0 例）	健康被験者 日本人／コーカ シアン	週1回 反復投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.3
NN9535- 3634 JP	PK/PD	セマグルチド投与後の安全性 及び忍容性を検討する、1 施 設、無作為割り付け、プラセ ボ対照、並行群、反復投与、 二重盲検試験	セマグルチド：0.5 mg 及 び1.0 mg（製剤濃度1.34 mg/mL）、反復皮下投与	44 例（M：44 例、F：0 例）	健康被験者 日本人／コーカ シアン	反復投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.3
NN9535- 3616 US	PK/PD	セマグルチド投与後の薬物動 態及び忍容性を検討する、非 盲検試験	セマグルチド：0.5 mg 及 び10 µg/kg、単回皮下投 与	0.5 mg 群：56 例（M：34 例、F：22 例） 10 µg/kg：6 例（M：5 例 、F：1 例）	健康被験者（正 常な腎機能）、 軽度、中等度及 び重度の腎機能 障害ならびに末 期腎疾患を有す る被験者	単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.3

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
NN9535- 3651 PL、SK	PK/PD	セマグルチド投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する、多施設、非盲検、並行群試験	セマグルチド：0.5 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、単回皮下投与	44 例（M：21 例、F：23 例）	健康被験者（正 常な肝機能）、 軽度、中等度及 び重度の肝機能 障害を有する被 験者	単回投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.3
NN9535- 3819 DE	PK/PD	セマグルチドが併用薬である 経口避妊薬に及ぼす影響を検 討する、非盲検、1つの投与 順序によるクロスオーバー、1 施設試験	セマグルチド：1.0 mg、 反復皮下投与 エチニルエストラジオー ル：0.03 mg、反復経口投 与 レボノルゲストレル：0.15 mg、反復経口投与	43 例（M：0 例、F：43 例）	2 型糖尿病被験者	週 1 回 反復投 与 13 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.4
NN9535- 3817 DE	PK/PD	セマグルチド投与がワルファ リンの薬物動態及び薬力学的 作用ならびにメトホルミンの 薬物動態に与える影響を検討 する、非盲検、1つの投与順 序によるクロスオーバー試 験、1 施設試験	セマグルチド：1.0 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、反復皮下投与 ワルファリン 5mg：25 mg、単回経口投与 メトホルミン：500 mg、1 日 2 回、反復経口投与	23 例（M：13 例、F：10 例）	健康被験者	反復投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.4
NN9535- 3818 DE	PK/PD	セマグルチドがアトルバスタ チン及びジゴキシン単回投与 時の薬物動態に及ぼす影響を 検討する、非盲検、1つの投 与順序によるクロスオーバ ー、1 施設試験	セマグルチド：1.0 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、反復皮下投与 アトルバスタチン 40 mg：単回経口投与 ジゴキシン 0.25mg：0.5 mg、単回経口投与	31 例（M：15 例、F：16 例）	健康被験者	反復投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.3.4

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
NN9535- 3652 DE	PK/PD	セマグルチドが心室の再分極に及ぼす影響を評価する、モキシフロキサシン投与を陽性対照とするネステッド・クロスオーバーデザインによる無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、3群並行群間比較試験	セマグルチド：1.5 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、反復皮下投与 モキシフロキサシン 400 mg：単回経口投与	166 例（M：99 例、F： 67 例）	健康被験者	反復投 与	完了 完全な報告書 Module 5.3.4.1
NN9535- 3685 GB	PK/PD	セマグルチドがエネルギー摂取、食欲、食後のグルコースならびにトリグリセリド代謝及び胃内容排出に及ぼす影響をプラセボと比較検討する、1施設、無作為割り付け、二重盲検、2 期間のクロスオーバー試験	セマグルチド：1.0 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、反復皮下投与	30 例（M：20 例、F：10 例）	肥満被験者	12 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.4.1
NN9535- 3635 DE	PK/PD	セマグルチドが β 細胞機能に与える影響を検討する、1 施設、無作為割り付け、二重盲検、反復投与、プラセボ対照、並行群試験	セマグルチド：1.0 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、反復皮下投与	87 例（M：59 例、F：28 例）	2 型糖尿病被験者 （対照群：健康 被験者）	12 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.4.2
NN9535- 3684 AT	PK/PD	セマグルチドが低血糖の拮抗反応に及ぼす影響をプラセボと比較検討する、1 施設、無作為割り付け、二重盲検、クロスオーバー試験	セマグルチド：1.0 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、反復皮下投与	37 例（M：25 例、F：12 例）	2 型糖尿病被験者	26 週間 （各投 与期間 ：13 週 間）	完了 完全な報告書 Module 5.3.4.2

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
第2相試験							
NN9535- 1821 AT、BG、 FI、FR、 DE、HU、 IN、IT、 RS、ZA、 ES、CH、 TR、GB	用量設 定	セマグルチドの安全性及び有効性を検討する、無作為割り付け、二重盲検、並行群（9群）、多施設、多国籍、用量設定、プラセボ対照試験	セマグルチド：0.1、0.2、0.4、0.8及び1.6 mg（製剤濃度 1.0 mg/mL 及び 10 mg/mL）、週1回皮下投与 プラセボ：週1回皮下投与 リラグルチド（非盲検）：1.2又は1.8 mg（製剤濃度 6.0 mg/dL）、1日1回皮下投与	411 例（M：267 例、F：144 例）	2 型糖尿病被験者（メトホルミン、食事・運動療法）	12 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1
第3相試験							
NN9535- 3623 CA、GB、 IT、JP、 MX、RU、 ZA、US	有効性及び安 全性	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、多国籍、4 群試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週1回皮下投与 プラセボ：0.5 及び 1.0 mg、週1回皮下投与	387 例（M：210 例、F：177 例）	薬物治療歴のない2 型糖尿病被験者	30 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1
NN9535- 3627 DE、JP、 RS、SK、 US	有効性及び安 全性	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、多国籍、4 群試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週1回皮下投与 プラセボ：0.5 及び 1.0 mg、週1回皮下投与	396 例（M：222 例、F：174 例）	2 型糖尿病被験者（Basal インスリン単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンとの併用療法）	30 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は 2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
NN9535- 3626 AR、BG、 CZ、HK、 HU、IN、 JP、MX、 NO、PT、 RO、RU、 ZA、ES、 SE、TH、 TR、UA	有効性 及び安 全性	無作為割り付け、二重盲検、 ダブルダミー、実薬対照、並 行群、多施設、多国籍、4 群 試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投 与 シタグリプチン：100 mg、1 日 1 回経口投与	1225 例（M：620 例、F ：605 例）	2 型糖尿病被験者 （メトホルミン 又は TZD の単独 療法、もしくは その併用療法）	56 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1
NN9535- 3624 AR、HR、 FI、FR、 DE、GR、 IT、NL、 RS、CH、 GB、US	有効性 及び安 全性	無作為割り付け、非盲検、実 薬対照、並行群、多施設、多 国籍、2 群試験	セマグルチド：1.0 mg （製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投 与 持続性エキセナチド： 2.0 mg、週 1 回皮下投与	809 例（M：447 例、F： 362 例）	2 型糖尿病被験者 （1～2 剤の経口 糖尿病薬による 治療）	56 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1
NN9535- 3625 AR、HR、 FR、DE、 IN、MK、 MX、NL、 RO、SK、 SI、ZA、 GB、US	有効性 及び安 全性	無作為割り付け、非盲検、実 薬対照、並行群、多施設、多 国籍、3 群試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投 与 インスリングルルギン： 開始用量 10 単位。その後 、目標達成に向けた治療。 （Treat to Target）として 1 日 1 回皮下投与	1082 例（M：574 例、F ：508 例）	2 型糖尿病被験者 （メトホルミン の単独療法又は メトホルミンと SU の併用療法、 インスリン治療 歴なし）	30 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set (FAS)〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
NN9535- 4091 JP	安全性 及び有 効性	無作為割り付け、非盲検、実 薬対照、並行群、多施設、1 ヵ国試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投 与 経口糖尿病薬単剤（SU、 グリニド、 α -GI、TZD の いずれか）：承認用法用 量範囲内	600 例（M：429 例、F： 171 例）	2 型糖尿病被験者 〔食事・運動療 法又は経口糖尿 病薬（SU、グリ ニド、 α -GI、TZD のいずれか）の 単独療法〕	56 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1
NN9535- 4092 JP	安全性 及び有 効性	無作為割り付け、非盲検、実 薬対照、並行群、多施設、1 ヵ国試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投 与 シタグリプチン：100 mg、1 日 1 回経口投与	308 例（M：235 例、F： 73 例）	2 型糖尿病被験者	30 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1
NN9535- 3744 DZ、AR、 AU、BR、 BG、CA、 DK、DE、 IL、IT、 MY、MX 、PL、RU 、ES、TW 、TH、TR 、GB、US	安全性	セマグルチド投与の心血管リ スク及びその他の長期リスク を評価する、無作為割り付 け、二重盲検、プラセボ対 照、多施設、多国籍、4 群並 行群試験	セマグルチド：0.5 及び 1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投 与 プラセボ：0.5 及び 1.0 mg、週 1 回皮下投与	3297 例（M：2002 例、F ：1295 例）	2 型糖尿病被験者 〔1～2 剤の経口 糖尿病薬による 治療、インスリ ン（Basal、持続 型、混合型のい ずれか）による 単独療法又はイ ンスリンと 1～2 剤の経口糖尿病 薬の併用療法も しくは 2 型糖尿 病薬の治療歴な し〕	104 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.1

試験 ID 実施国	試験の 種類	試験デザイン及び対照の種類	治験薬及び投与経路	最大の解析対象集団〔 full analysis set（FAS）〕 の被験者数（男性：M、 女性：F）	健康被験者又は 2 型糖尿病被験者	投与期 間	試験実施状況 報告の種類 試験報告書添 付場所
その他の試験							
NN9924- 3790 AT、BG、 CA、DK、 DE、IL、 IT、MY、 RS、ZA、 ES、SE、 GB、US	有効性	無作為割り付け、一部盲検、用量設定、用量漸増、多施設、並行群試験（セマグルチドの経口投与群：7群、プラセボの経口投与群：1群、セマグルチドの皮下投与群：1群）	セマグルチド：1.0 mg（製剤濃度 1.34 mg/mL）、週 1 回皮下投与 セマグルチド：2.5、5、10、20 及び 40 mg、1 日 1 回経口投与 プラセボ：1 日 1 回経口投与	630 例（M：395 例、F：235 例）	2 型糖尿病患者	26 週間	完了 完全な報告書 Module 5.3.5.4
AR : Argentina（アルゼンチン）、AT : Austria（オーストリア）、AU : Australia（オーストラリア）、BG : Bulgaria（ブルガリア）、BR : Brazil（ブラジル）、CA : Canada（カナダ）、CH : Switzerland（スイス）、CZ : Czech Republic（チェコ）、DE : Germany（ドイツ）、DK : Denmark（デンマーク）、DZ : Algeria（アルジェリア）、ES : Spain（スペイン）、FI : Finland（フィンランド）、FR : France（フランス）、GB : United Kingdom（英国）、GR : Greece（ギリシャ）、HK : Hong Kong（香港）、HR : Croatia（クロアチア）、HU : Hungary（ハンガリー）、IL : Israel（イスラエル）、IN : India（インド）、IT : Italy（イタリア）、JP : Japan（日本）、MK : Macedonia（マケドニア）、MX : Mexico（メキシコ）、MY : Malaysia（マレーシア）、NL : Netherlands（オランダ）、NO : Norway（ノルウェー）、PL : Poland（ポーランド）、PT : Portugal（ポルトガル）、RO : Romania（ルーマニア）、RS : Serbia（セルビア）、RU : Russian Federation（ロシア）、SE : Sweden（スウェーデン）、SI : Slovenia（スロベニア）、SK : Slovakia（スロバキア）、TH : Thailand（タイ）、TR : Turkey（トルコ）、TW : Taiwan（台湾）、UA : Ukraine（ウクライナ）、US : United States（アメリカ）、ZA : South Africa（南アフリカ）							

2.7.6.1 NN9535-3679

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT00813020	EudraCT number : 2008-004990-17
治験の標題： 健康男性被験者を対象とした、GLP-1 アナログ製剤であるセマグルチド（NNC 0113-0217）の3製剤（濃度：1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の皮下投与後における同等性の検討 ―無作為割り付け、1施設、不完備ブロック、二重盲検試験―	
治験責任医師名： 	
治験実施施設： (Germany)	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2009年1月6日～2009年4月27日	開発のフェーズ： 第1相
目的： 主要目的： - 健康男性被験者を対象とし、AUC_{0-inf}を指標として、モル用量が同じで濃度の異なる3つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の同等性を検討する。 副次的目的： C_{max}、$AUC_{(0-29days)}$、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F 及び λ_z を指標として、モル用量が同じで濃度の異なる3つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の薬物動態を比較する。 - 濃度の異なる3つのセマグルチド製剤のF_{rel}を推定する。 - 濃度の異なる3つのセマグルチド製剤の安全性を検討する。	
治験方法： 本試験は、健康男性被験者を対象として、セマグルチドを単回皮下投与する（計2回：各投与日の間には7週間の wash-out 期間を設定）、無作為割り付け、1施設、二重盲検、不完備ブロック試験であった。濃度の異なる3つのセマグルチド製剤〔1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL、各 0.8 mg（3 mg/mL は 0.81 mg）〕を大腿部前部の皮膚をつまみ上げ単回皮下投与した（単回投与を計2回）。42例の男性被験者が本試験に組み入れられた。各被験者は濃度の異なる3製剤のうち2製剤の投与を受けた。各被験者の来院は計12回であった。初回来院（スクリーニング）で被験者の適格性を評価した。被験者は初回投与来院（来院2）で入院し、来院2のDay1に無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。被験者はDay6まで施設に滞在した。退院後、Day 8、15、22 及び 29（来院3～6）において、被験者は薬物動態のための採血及び安全性調査のために来院した。その後、21～28日の wash-out 期間後、被験者は2回目の投与来院を行った（クロスオーバーデザイン）。2回目投与とそれに続く来院（来院7～11）は初回投与時と同様に行った。来院11の0～14日後に事後調査来院を実施した。各被験者の試験期間は17週以下であった。中間解析は計画されなかった。	
計画及び解析された被験者数： スクリーニングを受けた計91例（計画：90例）中、44例（計画：42例）が無作為割り付けされ、少なくとも1回の治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者は計5例であった（有害事象：2例、不遵守：2例、中止基準5に抵触：1例）。試験を完了した被験者は39例（計画：30例以上）であった。無作為割り付けされた全例（44例）を薬物動態及び安全性の解析対象とした。	
診断及び主要な組入れ基準：	

選択基準

年齢 18 歳以上 55 歳以下、体重 80～110 kg、BMI (kg/m²) 18～27 及び空腹時血糖値 108 mg/dL (6.0 mmol/L) 以下、ならびにスクリーニング時の既往歴、身体所見及び臨床検査に基づき、健康と判断される男性被験者

除外基準

臨床的に問題となる疾患、その他の重要な障害又は所見（肝又は腎機能障害などを含む）が認められる被験者（治験責任医師の判断による）、膵炎の既往歴のある被験者、治験薬に対してアレルギーを有する又はその疑いがある被験者、収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧が 90 mmHg 超、臨床的に問題となる心電図異常あるいは投与前 2 ヶ月間に重大な失血（500 mL 超）があった被験者

投与日中止基準

投与前 48 時間以内に激しい運動を行った場合、アルコール又はメチルキサンチン誘導体を含む飲料を摂取した場合、空腹状態で来院しなかった場合、又は試験結果の評価に影響を及ぼすと判断される場合

試験期間中、被験者は自由意思で治験への参加を中止できることとした。また、治験実施計画書違反、併発疾患、有害事象、コントロール不能な低血糖又は臨床的に問題となる他の安全性パラメータの変化が認められた場合は、試験の打ち切りができることとした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬が使用された。

- 0.8 mg セマグルチド (NNC 0113-0217)、1 mg/mL 注射液 (1.5 mL カートリッジ、ロット番号：VLDP022)
- 0.81 mg セマグルチド (NNC 0113-0217)、3 mg/mL 注射液 (1.5 mL カートリッジ、ロット番号：VLDP023)
- 0.8 mg セマグルチド (NNC 0113-0217)、10 mg/mL 注射液 (1.5 mL カートリッジ、ロット番号：VLDP024)

治験薬は、Nordipen[®] 15 system 及び 30G NovoFine[®] を用い、大腿部前部の皮膚をつまみ上げ単回皮下投与した（単回投与を計 2 回）。

投与期間：

各被験者は濃度の異なる 3 つのセマグルチド製剤のうち 2 製剤の単回投与を受けた。各投与日の間は 7～8 週間の間隔をあけた。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：有効性

672 時間にわたる 22 点測定血漿中セマグルチド濃度プロファイルに基づき、薬物動態を評価した。

評価基準：安全性

有害事象、低血糖、バイタルサイン、身体所見、心電図、体温、体重及び臨床検査項目パラメータ（血糖値、血液学的検査、尿検査、血液生化学的検査及びカルシトニン）に基づき、安全性を評価した。

統計手法：**薬物動態に関するプライマリーエンドポイントの解析**

本試験の主要目的は、AUC_{0-inf}に基づき、濃度の異なる 3 つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の同等性を検討することであった。治験薬の投与を受けた被験者の利用可能なデータを薬物動態の解析に含めた。薬物動態に関するプライマリーエンドポイントである AUC_{0-inf}は、血漿中総セマグルチド濃度に基づき算出された。AUC_{0-inf}に関する 2 製剤（A 濃度及び B 濃度）の同等性は、2 製剤の比 $\left[\theta = \text{AUC}_{0-\text{inf},A} / \text{AUC}_{0-\text{inf},B}\right]$ の信頼区間が (0.8; 1.25) の範囲内にある場合に示されることとした。異なる濃度のセマグルチドの比較は、AUC_{0-inf}の対数変換値に対する正規線形モデル（分散分析）を用いて行った。モデルには、被験者、時期及び濃度を効果として含めた。さらに実際の製剤含量で調整し解析を行った。

た。それぞれの製剤間比較において同等性を示すために、Bonferroni 法を用いて 3 つの対比較における検定の多重性を調整した。すなわち、同等性の検討で通常用いられる 90%信頼区間を調整し、96.67%信頼区間を用いた。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの解析

セカンダリーエンドポイントである $C_{\max}$ は、上述のプライマリーエンドポイントの解析と同様に行った。 $AUC_{0-\infty}$ に基づき、相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) の比を算出した。その他のセカンダリーエンドポイント [t (定量可能な最終測定時点)、 AUC_{last} 、 $AUC_{\% \text{extra}}$ 、 $AUC_{0-29 \text{days}}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{\max}$ 、 CL/F 、 V_z/F] は、記述統計量を用いて評価した。

安全性の解析

すべての安全性エンドポイントは記述統計量を用いて評価した。すべての有害事象は MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いて被験者ごとの一覧表を作成した。すべての治験薬投与下で発現した有害事象 (Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする) は、製剤ごとに、MedDRA の器官別大分類及び基本語、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象を発現した被験者数及びその割合、ならびに発現件数を記述統計量で示した。臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、空腹時血糖値及びカルシウム)、低血糖、バイタルサイン、身体所見、心電図、体温及び体重については、製剤ごと及び測定時期ごとに記述統計量を示した。基準範囲を外れた臨床検査値は、被験者ごと及び測定時期ごとに一覧表に示した。

被験者背景：

治験薬の投与を受けた 44 例は、43 例が白人及び 1 例が混血であった。平均年齢 40 (範囲：23～54) 歳、平均身長 1.84 (範囲：1.74～1.99) m、平均体重 85.7 (範囲：80.2～103.2) kg 及び平均 BMI (kg/m^2) 25.3 (範囲 22.3～27.0) であった。

有効性の結果：

- 本試験の主要目的及び副次的目的は薬物動態の評価であった。結果を以下に示す。
- プライマリーエンドポイントである $AUC_{0-\infty}$ において、3 濃度 (1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL) のセマグルチドの同等性が示された。比の推定値及び信頼区間を以下に示す。
 - 1 mg/mL と 3 mg/mL の比較：1.00 (信頼区間：0.86; 1.16)
 - 1 mg/mL と 10 mg/mL の比較：1.00 (信頼区間：0.86; 1.17)
 - 3 mg/mL と 10 mg/mL の比較：1.00 (信頼区間：0.86; 1.16)
- セカンダリーエンドポイントである $C_{\max}$ については、1 mg/mL と 3 mg/mL、3 mg/mL と 10 mg/mL では同等性が示されたが、1 mg/mL と 10 mg/mL では示されなかった。比の推定値及び信頼区間を以下に示す。
 - 1 mg/mL と 3 mg/mL の比較：0.93 (信頼区間：0.80; 1.10)
 - 1 mg/mL と 10 mg/mL の比較：0.88 (信頼区間：0.75; 1.03)
 - 3 mg/mL と 10 mg/mL の比較：0.94 (信頼区間：0.80; 1.11)
- セマグルチドの濃度が高くなるにつれて $t_{\max}$ が短くなった (1 mg/mL：63 時間、3 mg/mL：48 時間、10 mg/mL：30 時間)。
- $t(h)$ 、 AUC_{last} 、 $AUC_{\% \text{extra}}$ 、 $AUC_{0-29 \text{days}}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F は、3 濃度 (1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL) のセマグルチド製剤で同様であった。
- 相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) は 3 濃度のセマグルチド製剤で同様であった。
 - 1 mg/mL と 3 mg/mL の比較：比の平均 1.10 (SD; 0.30)
 - 1 mg/mL と 10 mg/mL の比較：比の平均 1.06 (SD; 0.39)
 - 3 mg/mL と 10 mg/mL の比較：比の平均 1.01 (SD; 0.26)
- $AUC_{0-\infty}$ の感度分析 (追加される AUC が総 AUC の 20% 超であるデータも含む解析) は、主要解析の結果を支持するものであった。
 - 1 mg/mL と 3 mg/mL の比較：1.01 (信頼区間：0.85; 1.20)
 - 1 mg/mL と 10 mg/mL の比較：0.99 (信頼区間：0.83; 1.18)
 - 3 mg/mL と 10 mg/mL の比較：0.98 (信頼区間：0.82; 1.17)

安全性の結果：

- 計281件の有害事象が44例の被験者において報告された。このうち、277件が治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）で、4件が治験薬非投与下で発現した有害事象であった。
- セマグルチド 1 mg/L、3 mg/L及び10 mg/Lにおいて有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ85.7 %、96.4%及び85.2%であった。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：腹部膨満（46.4～53.6%）、消化不良（39.3～51.9%）、悪心（17.9～28.6%）、嘔吐（7.1～18.5%）及び下痢（3.6～14.3%）であった。また、食欲減退（42.9～66.7%）及び頭痛（17.9～25.9%）も高頻度で報告された。
- 277件の有害事象のうち、223（約80%）件は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。
- 1件の有害事象は重度の事象であった（11回の嘔吐、因果関係「可能性あり」）が、それ以外は軽度又は中等度の事象であり、3つの製剤で同様に発現していた。
- 特に注目すべき医学的事象（MESI）、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。
- 試験期間中、有害事象の発現により2例が試験を中止した（肝酵素上昇及び嘔吐）。
- 試験期間中、低血糖及び注射部位反応は認められなかった。
- 試験期間中、臨床的に問題となる臨床検査値の変化（肝酵素上昇）が2例で2件認められた。このうち1件は治験薬投与下で発現した有害事象で、もう1件は治験薬非投与下で発現した有害事象であった。これら2件の変化は一時的なものであったが、被験者は試験を中止した。試験期間中、心電図及びバイタルサインには、臨床的に問題となるような所見は認められなかった。
- 治験薬投与後にクレアチンキナーゼの低下が認められたが、試験終了時には増加がみられ、事後調査時には正常化した。
- カルシトニンのわずかな増加が認められたが、すべて基準範囲内であった。
- 濃度の異なる3つの製剤において、来院7から来院12（投与終了）にかけての平均体重減少量は1.0～2.1 kgであった。体重減少はセマグルチド 10 mg/mLで最も大きかった。
- 1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mLのセマグルチドの忍容性は同様に高く、安全性に問題となる所見は認められなかった。

全体の結論：

- 健康被験者を対象とした本試験において以下の結果が得られた。
- プライマリーエンドポイントであるAUC_{0-inf}において、1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mLのセマグルチドの同等性が示された。
- C_{max}については、1 mg/mLと3 mg/mL、3 mg/mLと10 mg/mLでは同等性が示されたが、1 mg/mLと10 mg/mLでは示されなかった。
- セマグルチドの濃度が高くなるにつれてt_{max}が短くなったが、その他の薬物動態パラメータ（t、AUC_{last}、AUC_{%extra}、AUC_{0-29days}、λ_z、t_{1/2}、CL/F及びV_z/F）では、1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mLのセマグルチドで差はみられなかった。
- F_{rel}の比は3つの比較（1 mg/mLと3 mg/mL、3 mg/mLと10 mg/mL、1 mg/mLと10 mg/mL）のいずれでも1に近い値であった。
- 1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mLのセマグルチド単回投与後に、安全性に問題となる所見は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（1996）及びICH-GCP（May 1996）を遵守して実施された。

ここに提示する結果は、2009年9月21日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.2 NN9535-4010

2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT01766245	UTN : U1111-1130-3931 EudraCT number : 2012-002212-20
治験の標題 : 健康被験者を対象とした、2つの製造工程で生産されたセマグルチド皮下注射製剤間の生物学的同等性の検討 ―無作為割り付け、1施設、二重盲検、2期クロスオーバー試験―	
治験責任医師名 : 	
治験実施施設 : Germany	
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点での利用可能な公表文献はなし	
治験期間 : 治験開始日 : 2012 年 12 月 20 日 治験終了日 : 2013 年 5 月 16 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : ここに提示する結果は、2013 年 9 月 17 日の時点での臨床データベースに基づいている。	
目的 : <u>主要目的 :</u> - セマグルチド（製剤）及びセマグルチド（組換え製剤）の単回皮下投与後の両治験薬間の生物学的同等性を評価する。 <u>副次的目的 :</u> - セマグルチド（製剤）及びセマグルチド（組換え製剤）の単回皮下投与後の両治験薬の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法 : 本試験は、健康被験者を対象とした、セマグルチド製剤（セマグルチド A）0.5 mg 及びセマグルチド組換え製剤（セマグルチド B）0.5 mg を単回皮下投与した後のセマグルチド濃度プロファイルを検討する、無作為割り付け、1施設、二重盲検、2期クロスオーバー試験であった。すべての被験者が、セマグルチド A の単回投与とセマグルチド B の単回投与の 2 回の投与を受けた。ただし、被験者 0047 は 1 回のみ投与を受けた（セマグルチド B 投与後に試験を中止したため）。 本試験に組み入れられたすべての健康被験者（期間 1 完了後に中止となった被験者 0047 を除く）は、計 26 回来院した〔スクリーニング来院、2 回の投与来院（期間は各 4 日間）、22 回の薬物動態のための採血来院及び事後調査来院〕。投与後の採血期間は 4 週間とし、2 回の投与日（来院 2 及び来院 14）の間隔は、初回投与による持ち越し効果の可能性を排除するのに十分な期間を空けるため、少なくとも 7 週間（かつ最長 11 週間）とした。事後調査来院（来院 26）は 2 回目の投与の 5～7 週間後に実施した。したがって、試験期間は計 13～21 週間であった。被験者は、2 回のそれぞれの投与来院時に 2 種類の製剤（セマグルチド製剤とセマグルチド組換え製剤）を無作為割り付け順に単回投与した。	
計画及び解析された被験者数 : 検出力を算出したところ、セマグルチドの製剤と組換え製剤との生物学的同等性を明らかにするためには、計 24 例の被験者が試験を完了する必要がある。計 54 例がスクリーニングを受け、うち 28 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。スクリーニ	

ング不適格例で最も多い理由は、臨床的に問題のある臨床検査値異常であった。このうち 27 例が本試験を完了した。1 例は誤って無作為割り付けされ、初回投与後に治験実施計画書不遵守のために試験を中止した。投与を受けた全 28 例が、最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕に含められた。

	Total N (%)
Screened	54
Screening failures	26
Randomised	28 (100.0)
Exposed	28 (100.0)
Withdrawn at/after randomisation	1 (3.6)
Non-compliance with protocol	1 (3.6)
Completed	27 (96.4)
Full analysis set	28 (100.0)
Safety analysis set	28 (100.0)

N: Number of subjects

#: Proportion of randomised subjects

Exposed: exposed to any of the treatments in the sequence

診断及び主要な組入れ基準：

既往歴、12 誘導心電図（心電図）、バイタルサイン、ならびに血液及び尿の臨床検査項目を含む身体所見に基づき、治験責任医師が健康と評価する健康被験者を組み入れた。被験者は年齢 18～55 歳、HbA1c 6.5%未満、BMI (kg/m²) 18.5 以上 30 以下であった。

主な除外基準は、癌、糖尿病、膵炎、あるいは臨床的に重要なあらゆる心血管疾患又はその他の重大な疾患の既往歴又は現病歴を有すること、セマグルチド初回投与前 3 週間以内もしくは半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）の処方薬又は市販薬の使用（常用しているビタミン類、アセチルサリチル酸及びパラセタモールを除く）、喫煙、薬物又はアルコール乱用、妊娠可能な女性のうち妊娠、授乳婦、又は妊娠を希望しているか、本試験期間中及びセマグルチド最終投与後 3 ヶ月間に適切な避妊法を受け入れられない女性であった。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

皮下注射用セマグルチド 1.34 mg/mL 溶液：7～11 週間の間隔をあけた 2 回の投与来院時（来院 2 及び来院 14）に、シリンジ及び注射針を使用して単回投与した。

被験薬	投与量	ロット番号
セマグルチド A（セマグルチド製剤）	0.5 mg	BLDP015
セマグルチド B（セマグルチド組換え製剤）	0.5 mg	BW54755

投与期間：

各被験者は、7～11 週間の間隔をあけて 2 回の投与来院時（来院 2 及び来院 14）に、セマグルチド A 及びセマグルチド B の計 2 回の単回投与を受けた。

評価基準：有効性

血液検体を分析して薬物動態パラメータを求め、生物学的同等性を評価した。体重を測定して本試験期間中の体重変化を評価した。

評価基準：安全性

- 有害事象
- 安全性に関する臨床検査項目

- バイタルサイン及び心電図
- 身体所見
- 空腹時血糖値
- 低血糖

統計手法：

検出力の算出

本試験の主要目的は、セマグルチドの████製剤と組換え製剤の生物学的同等性を評価することであった。AUC_{0-last} 及び C_{max} の両方に関して同等性を評価することとし、両方を同時に示すための検出力を算出した。各エンドポイントに関して生物学的同等性を検証するための検出力は、真の比に関して異なる仮定の下で、有意水準 5% の 2 つの片側 t-検定及び生物学的同等性の許容範囲である $[\log(0.80); \log(1.25)]$ を用いて算出した。NN9535-3679 試験において、AUC_{0-t} 及び C_{max} の被験者内変動 (CV) はそれぞれ 0.16 及び 0.14 であった。本試験の被験者数の設定において、いずれのエンドポイントについても被験者内変動を 0.2 と仮定した。この値は NN9535-3679 試験に基づく値であり、不確実性に起因するリスクを避けるように設定した。真の比を 0.95 と仮定し、80%以上の検出力を得るため、試験を完了する被験者が少なくとも 24 例となるように計画した。脱落率を 14%と仮定し、本試験には 28 例の被験者を組み入れることとした。

解析対象集団の定義

- FAS：無作為割り付けされ治験薬の単回投与を受けたすべての被験者。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがある。その場合、除外する正当な理由を文書化する。FASの被験者者は「治療されたとおりの (as treated) の評価に寄与する。
- SAS：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの (as treated) 」の評価に寄与する。

有効性及び安全性の結果において提示されるエンドポイント

薬物動態に関するプライマリーエンドポイント

本試験の主要目的は、治験薬間の生物学的同等性を評価することであった。血漿中濃度を 4 週間測定し、その値を用いて以下のエンドポイントを求めた。

- AUC_{0-last}：セマグルチド単回皮下投与後0時間～濃度が測定された最後の時点の血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積
- C_{max}：セマグルチド単回皮下投与後の最高血漿中セマグルチド濃度

AUC_{0-last} は標準的なノンコンパートメント法により算出し、濃度の実測値に対して台形法を適用して推定した。AUC_{0-last} を対数変換して、製造法 (████又は組換え)、時期、投与順序及び投与順序内の被験者を固定効果とする正規線形モデルを用いて解析した。AUC_{0-last} について、セマグルチド組換え製剤とセマグルチド████製剤の比に対する 90%信頼区間が 80.00～125.00%の許容範囲内に含まれる場合に、2 種類の製造法が生物学的に同等であるとした。C_{max} は、すべての測定された濃度の最高値とした。同様に、C_{max} を対数変換して正規線形モデルにより解析し、組換えセマグルチドと████セマグルチドとの比に対する 90%信頼区間が 80.00～125.00%の許容範囲内に含まれる場合に、2 種類の製造法が生物学的に同等であるとした。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

評価に用いたその他の薬物動態エンドポイントは以下の通り

- AUC_{0-inf}：セマグルチド単回皮下投与後0時間～無限大時間の血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積
- t_{max}：セマグルチドのC_{max}到達時間
- t_{1/2}：セマグルチドの終末相消失半減期
- CL/F：セマグルチドの見かけの総クリアランス

- V_z/F : セマグルチドの見かけの分布容積

AUC_{0-inf} は 2 つの面積、すなわち投与時から濃度が測定された最後の時点までの面積である AUC_{last} と濃度が測定された最後の時点から無限大時間までの面積の合計値として算出した。 C_{max} はすべての測定されたセマグルチド濃度の最高値とし、 t_{max} はこの C_{max} の実際の測定時点とした。 λ_z はセマグルチドの濃度 - 時間曲線の終末相について対数変換値を用いた線形回帰により推定し、終末相消失半減期は $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$ として算出した。見かけの総クリアランス (CL/F) は $CL/F = \text{用量} / AUC_{0-inf}$ として算出し、セマグルチド皮下投与後の見かけの分布容積 V_z/F は $V_z/F = (CL/F) / \lambda_z$ として推定した。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイント

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントは以下の通り

- 体重の変化量

体重は、ベースラインから投与後 72 時間及び投与後 28 日までの変化量を含め、製造法及び日ごとに要約した。

安全性に関するセカンダリーエンドポイント

安全性及び忍容性の副次的目的；以下のエンドポイントを使用して副次的目的を検討した。

- 有害事象及び低血糖を発現した被験者の割合（初回投与から事後調査時まで）
- 身体所見項目におけるベースラインから投与後 28 日までの変化
- 心電図項目におけるベースラインから投与後 72 時間及び 28 日までの変化
- バイタルサイン項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）におけるベースラインから投与後 72 時間及び 28 日までの変化
- 尿検査、血液生化学検査（アミラーゼ、リパーゼを含む）及びカルシトニンのベースラインから投与後 72 時間及び 28 日までの変化
- 空腹時血糖値のベースラインから投与後 24、48 及び 72 時間までの変化量

治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）、重症度別有害事象、因果関係別の有害事象及び特に注目すべき有害事象〔試験中止に至った有害事象及び特に注目すべき医学的事象（MESI）を含む〕を要約することとした。治験薬投与下で発現した低血糖（Treatment Emergent hypoglycaemic episode、以下、低血糖とする）の要約については、すべての低血糖及び米国糖尿病学会（ADA）の定義ならびに追加の定義（重大な低血糖及び重大でない低血糖）別の低血糖を含む概要として提示した。身体所見、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、心電図、安全性に関する臨床検査項目及び空腹時血糖値を、製造法、時間及び日ごとに要約した。

本試験において感度分析は当初は計画していなかった。被験者 0034 が誤って無作為割り付けされたため、被験者 0034 を主要な薬物動態解析から除外した感度分析を実施した。

被験者背景：

SAS には、年齢 29～53 歳、平均体重 75.0 kg、平均 BMI (kg/m^2) 25.7 の 28 例（女性 16 例及び男性 12 例）が含まれた。本試験の被験者の人種はいずれも白人であり、民族は非ヒスパニック／非ラテン系であった。SAS 全体のベースラインの特性及び被験者背景の要約を以下に示す。

	Total
Number of Subjects	28
Age (years)	
N	28
Mean (SD)	48 (5)
Median	49
Min ; Max	29 ; 53

Ethnicity, N (%)		
N	28	(100.0)
Not Hispanic or Latino	28	(100.0)
Race, N (%)		
N	28	(100.0)
White	28	(100.0)
Sex, N (%)		
N	28	(100.0)
Female	16	(57.1)
Male	12	(42.9)
Height (m)		
N	28	
Mean (SD)	1.71	(0.07)
Median	1.70	
Min ; Max	1.61	; 1.86
Weight (kg)		
N	28	
Mean (SD)	75.0	(10.8)
Median	75.3	
Min ; Max	54.5	; 101.0
BMI (kg/m^2)		
N	28	
Mean (SD)	25.7	(2.6)
Median	25.0	
Min ; Max	21.1	; 29.8
BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, N: Number of subjects Baseline information is recorded at screening and/or visit 2 day 1, pre-dose. If an assessment is recorded on both visits, the value at visit 2 day 1, pre-dose was used as baseline value.		
有効性の結果： 0.5 mg のセマグルチド ■■■ 製剤（セマグルチド A）及びセマグルチド 組換え製剤（セマグルチド B）の投与後において： - 本試験において、薬物動態に関するプライマリーエンドポイントであるAUC_{0-last}及びC_{max}いずれについても、比の90%信頼区間が80.00～125.00%の許容範囲内に十分に含まれていたことから、異なる製造法で製造された両製剤間の生物学的同等性が示された。 - その他の薬物動態又は薬力学作用に関するセカンダリーエンドポイントについて、■■■製剤と組換え製剤との間に違いは認められなかった。		
安全性の結果： セマグルチド ■■■ 製剤（セマグルチド A）及びセマグルチド 組換え製剤（セマグルチド B）の 0.5 mg 単回投与後に、予期しない忍容性の問題は認められなかった。		
有害事象 - 本試験期間中に計119件の有害事象が23例（82.1%）において報告された； - セマグルチドB投与を受けた19例（67.9%）において68件の有害事象 - セマグルチドA投与を受けた18例（66.7%）において51件の有害事象 - 最も高頻度で報告された有害事象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；15例（53.6%）において53件 - セマグルチドB投与を受けた13例（46.4%）において31件の有害事象		

- セマグルチドA投与を受けた10例（37.0%）において22件の有害事象
- 報告された有害事象の重症度は軽度（軽度の事象を発現した被験者の割合：79%）又は中等度（中等度の事象を発現した被験者の割合：36%）であった。本試験において重度の有害事象は報告されなかった。
- 器官別大分類の胃腸障害に分類された有害事象は、多くの場合治験薬との因果関係が「あり」と判定された；15例（53.6%）で認められた50件が、治験薬との因果関係が「あり」と判定された。
- 本試験において、試験の中止に至った有害事象、MESI又は重篤な有害事象は報告されなかった。

安全性に関する臨床検査項目

以下に述べる2例を除き、被験者の臨床検査項目には臨床的に問題となる変化は認められなかった：

- 被験者0005において、セマグルチドA投与後にリパーゼが一時的な増加がみられた（投与後37日の時点で基準範囲の上限の3倍よりわずかに高値を示した）。
- 被験者0012において、セマグルチドB投与後に白血球減少症及び好中球減少症が認められた。

両被験者におけるこれらの臨床検査値異常は一過性であり、事後調査時の検査値は正常であった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- 本試験期間中に、予期しない、または臨床的に問題となる所見又は変化は認められなかった。
- 投与後の平均脈拍数は、セマグルチドAでは4.5泊／分、セマグルチドBでは2.4泊／分増加した。この脈拍数増加はDay 29に正常化した。

低血糖

- 確定低血糖又は重大な低血糖は認められなかった。9件の無症候性低血糖の発現は、セマグルチドA及びセマグルチドB投与後で同程度認められた。

全体の結論：

健康被験者を対象とした、XXXXXXXXXX製剤及び組換え製剤の単回皮下投与を行った本試験で得られた結果から、以下が明らかとなった：

- XXXXXXXXXX製剤と組換え製剤で生物学的同等性が示された。
- XXXXXXXXXX製剤又は組換え製剤に対して、明らかな、又は予期しない安全性及び忍容性の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（59th WMA General Assembly, Seoul, 2008）、ICH-GCP（1996年6月）及び21 CFR 312.120（2008）を遵守して実施された。

ここに提示する結果は、2013年9月17日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.3.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02231684	UTN：U1111-1149-3980 EudraCT number：2013-004566-34
治験の標題： 健康被験者を対象とした、セマグルチド 1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL 皮下投与時の薬物動態及びセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティの検討 －無作為割り付け、1 施設、2 期、不完備型クロスオーバー試験－ 簡易な標題：Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide	
治験責任医師名： 以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 [Redacted]	
治験実施施設： [Redacted] Germany	
公表文献： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 2014 年 9 月 5 日～2015 年 1 月 20 日	開発のフェーズ： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2015 年 8 月 12 日の時点での臨床データベースに基づいている。 安全性データベース ARGUS の Cut-off date： 2015 年 9 月 14 日	
報告書作成日： 2015 年 9 月 25 日	
目的： 主要目的： ● モル用量が同じで濃度の異なる3つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mL）の単回皮下投与後の総曝露量が生物学的同等性の基準を満たすかどうかを検討する。 副次的目的： ● モル用量が同じで濃度の異なる3つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mL）のその他の薬物動態特性を比較検討する。 ● セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 ● セマグルチドの安全性及び忍容性を検討する。	
治験方法： 本試験は、健康被験者を対象とした、セマグルチド 1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL の単回皮下投与後の総曝露量が生物学的同等性の基準を満たすかどうかを検討し、セマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ	

ティを検討する無作為割り付け、1施設、単回投与、2期、不完備型クロスオーバー試験であった。グループ A の被験者には、総曝露量が生物学的同等性の基準を満たすかどうかを検討するために濃度の異なる 3 つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）のうち 2 つのセマグルチド製剤 0.5 mg を皮下投与した。グループ B の被験者には絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、セマグルチド（1 mg/mL）0.5 mg 皮下投与及びセマグルチド（1 mg/mL）0.25 mg 静脈内投与を実施した。グループ A の投与は盲検化し、グループ B の投与は非盲検とした。2 回の投与来院の間隔は、セマグルチドの持ち越し効果の可能性を排除するため、7～9 週間とした。1 回目の投与来院時に被験者を無作為割り付けした（来院 2、入院）。その後、第 1 期の薬物動態評価のための採血来院及び事後調査来院（来院 10）を実施した。Wash-out 期間後、2 回目の投与来院（来院 11、入院）に続いて、第 2 期の薬物動態評価のための採血来院及び事後調査来院（来院 19）を実施した。各投与来院時に被験者は頻回な採血のため入院した。本試験では、4 種類の投与（皮下投与 3 種類、静脈内投与 1 種類）及び、8 通りの投与順序があり、被験者はそのいずれかに無作為に割り付けられた。

計画及び解析された被験者数：

75 例がスクリーニングを受け、うち 42 例（グループ A：32 例、グループ B：10 例）が無作為割り付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 42 例のうち、4 例が試験を中止した。いずれもグループ A の被験者で、中止の理由は有害事象 1 例、治験実施計画書違反 1 例及び個人的理由 2 例であった。安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕及び最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕にはそれぞれ 42 例が含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 健康（治験責任医師によるスクリーニング時の病歴、身体所見及び臨床検査値の評価に基づく）な男性又は女性
- 年齢：18 歳以上 55 歳以下（同意取得時点）
- BMI (kg/m²)：20 以上 30 以下

主な除外基準：

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性。妊娠可能な女性は、試験期間中及びセマグルチドの最終投与後 5 週間、効果的な避妊法を行わなければならない。有効性の高い避妊法（インプラント、注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正確に使用した場合の年間失敗率が 1% 未満の避妊法）、もしくは性的禁欲又はパートナーの精管切除術のみが許容される。
- 臨床的に問題となる疾患の既往歴（治験責任医師の判断による）、もしくは全身又は臓器の疾患（心臓、肺、胃腸、肝臓、神経、腎臓、泌尿生殖器、内分泌、皮膚又は血液に関する疾患を含む）を有する被験者
- セマグルチドの初回投与前 3 週間以内もしくは半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に全身又は局所作用の処方薬又は市販薬（常用しているビタミン類、アセチルサリチル酸、パラセタモール及び避妊薬を除く）を使用した被験者
- スクリーニング前 1 年以内の薬物／化学物質の乱用の既往歴を有する被験者又は尿中薬物検査陽性の被験者
- スクリーニング前 1 年以内のアルコール乱用の既往歴を有する被験者又は尿中アルコール検査陽性の被験者、又は 1 週間のアルコール摂取量が 21 単位（男性）／14 単位（女性）を超える被験者〔アルコール 1 単位はビール約 250 mL、ワイングラス 1 杯（120 mL）又は蒸留酒 20 mL に相当〕
- スクリーニング前 3 ヶ月間に喫煙又はニコチン代用品（ニコチンパッチ、ガム等を含む）を使用している被験者又はニコチン検査陽性の被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド 1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL 注射液（3 mL Penfill®）を NovoPen® 4 を用いて皮下投与した。

セマグルチド 1 mg/mL 注射液（3 mL Penfill®）を NovoPen® 4 及び venflon を用いて静脈内投与した。

静脈内投与時には0.9%生理食塩水（10 mLバイアル）を用いてセマグルチドを希釈した。
 グループ A の被験者には、濃度の異なる3つのセマグルチド製剤のうちいずれか2つのセマグルチド製剤0.5 mgを、2回の投与来院時に様々な投与順序で単回皮下投与した。グループ B の被験者には、セマグルチド0.5 mgの単回皮下投与及びセマグルチド0.25 mgの単回静脈内投与を2つの投与順序で実施した。静脈内投与時には、0.25 mgを投与するためセマグルチド1 mg/mLを生理食塩水で希釈した。すべての被験者は一晩の絶食（水のみ許可）後、午前中に投与を受けた。濃度3 mg/mLに関しては、シリンジへの充填量が10 µL単位であったため、実際の投与量は0.5 mgではなく0.51 mgであった。

治験薬	濃度	投与量	ロット番号	有効期限
セマグルチド	1 mg/mL	0.25/0.5 mg	DLDG004	2015年5月6日
セマグルチド	3 mg/mL	0.5 mg	DLDG005	2015年5月9日
セマグルチド	10 mg/mL	0.5 mg	DLDG006	2015年5月13日
0.9%生理食塩水	0.9% w/v, 10 mL		XB0346	2017年1月31日

投与期間：

本試験は単回投与試験であり、すべての被験者に治験薬を異なる順序で2回単回投与した。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：

- $AUC_{0-inf,sema,SD}$ ：濃度の異なる3つのセマグルチド製剤（1 mg/mL、3 mg/mL及び10 mg/mL）の単回皮下投与後（グループA）ならびにセマグルチド単回皮下投与及び単回静脈内投与後（グループB）0時間～無限大時間までの血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積

セカンダリーエンドポイント：

- $C_{max,sema,SD}$ ：最高血漿中セマグルチド濃度（グループA及びグループB）
- セマグルチド皮下投与（グループA）及びセマグルチド静脈内投与（グループB）の終末相消失半減期（ $t_{1/2}$ ）
- $MRT_{sema,SD}$ ：セマグルチドの平均滞留時間（グループB）

評価基準：安全性

- ベースライン（来院2、Day 1）から事後調査（来院2の後12～14週）までの評価：
 - － 治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）の発現件数
 - － 低血糖の発現件数

統計手法：

被験者数の設定：

異なる濃度での $AUC_{0-inf,sema,SD}$ の3つの対比較の検出力に基づいて被験者数を算出した。各比較において、2つの濃度の $AUC_{0-inf,sema,SD}$ の比の90%信頼区間が生物学的同等性の許容範囲（0.80; 1.25）に完全に入る場合に総曝露量が生物学的同等性の基準を満たすものとした。多重性の調整は行わなかった。 $AUC_{0-inf,sema,SD}$ をプライマリーエンドポイントとし、被験者数の算出に用いた。

NN9535-3679 試験では、 $\log(AUC_{0-inf,sema,SD})$ の被験者内標準偏差が0.21、 $\log(AUC_{0-inf,sema,SD})$ の被験者間及び被験者内標準偏差の合計が0.28であった。

LC-MS/MS 法により薬物動態測定用検体を測定した NN9535-4010 試験では、 $\log(AUC_{0-inf,sema,SD})$ の被験者内標準偏差が0.05、被験者間及び被験者内標準偏差の合計が0.25であった。本試験では、 $\log(AUC_{0-inf,sema,SD})$ の被験者内標準偏差として様々な値をとり、シミュレーションによって検出力を求めた。 $\log(AUC_{0-inf,sema,SD})$ の被験者内標準偏差としてとられた値は0.11、0.14及び0.17であった。

被験者間及び被験者内標準偏差の合計は、いずれの計算でも0.25とした。

完了例が24例（各投与順序につき4例、結果として各直接比較につき8例）であれば、本試験の目的を満たす十分な検出力が得られるものと判断された。

被験者数の算出（グループ B）：

皮下投与の被験者内標準偏差を 0.14 とし、静脈内投与の被験者内標準偏差をこれよりも低い 0.10 と仮定して、静脈内投与と皮下投与の差の被験者内標準偏差を 0.17 とした。完了例が 8 例であれば、例えば 80% の絶対的バイオアベイラビリティの 95% 信頼区間は約 70～92% になると予測された。これは本試験のバイオアベイラビリティに関する目的を達成するのに十分な精度であると判断された。被験者 8 例が本試験のこのパートを完了するため、各投与順序につき中止・脱落例 1 例を考慮して 10 例を組み入れることとした。

解析対象集団の定義：

治験実施計画書において以下の解析対象集団を定義した。

- FAS：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。薬物動態の解析は FAS に基づいて行った。
- SAS：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。安全性の解析は、SAS に基づいて行った。
- プロファイルが不完全であった 2 例が薬物動態解析から除外された。いずれもグループ A の被験者であった。

統計手法：プライマリーエンドポイント

- プライマリーエンドポイント（同等性、グループ A）：同等性の解析は、2 回の皮下投与を含む投与順序に割り付けられた被験者についてのみ実施した（グループ A）。プライマリーエンドポイントは、対数変換後の値に基づいて正規線形モデルにより解析した。このモデルには濃度（1 mg/mL、3 mg/mL 又は 10 mg/mL）及び時期（第 1 期又は第 2 期）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。この統計モデルに基づいて、濃度間の比（1 mg/mL vs. 3 mg/mL、1 mg/mL vs. 10 mg/mL、3 mg/mL vs. 10 mg/mL）とその 90% 信頼区間を求めた。多重性の調整は行わなかった。比の 90% 信頼区間が許容範囲（0.80; 1.25）に入る場合に、その製剤の比較が総曝露量における生物学的同等性の基準を満たすものとした。
- プライマリーエンドポイント（バイオアベイラビリティ、グループ B）：バイオアベイラビリティの解析は、静脈内投与を含む投与順序に割り付けられた被験者についてのみ実施した（グループ B）。解析では、静脈内投与のエンドポイントについて、実際の用量である 0.25 mg から 0.5 mg（皮下投与と同用量）に調整した。用量で調整したエンドポイントを対数変換後の値に基づいて正規線形モデルにより解析した。このモデルには、投与（皮下又は静脈内）、被験者及び時期（第 1 期又は第 2 期）を固定効果として含めた。この統計モデルに基づいて、絶対的バイオアベイラビリティを投与間（皮下 vs. 静脈内）の比（及び 95% 信頼区間）として求めた。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

- グループ A の $C_{\max, \text{sema}, \text{SD}}$ はプライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。 $C_{\max, \text{sema}, \text{SD}}$ の解析は 2 回の皮下投与を含む投与順序に割り付けられた被験者のみについて実施した（グループ A）。グループ B の $C_{\max, \text{sema}, \text{SD}}$ は、記述統計量を用いて要約した。
- 終末相の $t_{1/2}$ は、濃度及び投与ごとに記述統計量を用いて要約した。
- 平均吸収時間は、 $\text{MRT}_{\text{sema}, \text{SD}}$ の解析により、静脈内投与を含む投与順序に割り付けられた被験者についてのみ評価した（グループ B）。 $\text{MRT}_{\text{sema}, \text{SD}}$ は、変数変換をしない値を用い、投与（皮下又は静脈内）、被験者及び時期（第 1 期又は第 2 期）を固定効果とする正規線形モデルにより解析した。この統計モデルに基づいて、平均吸収時間の投与間（皮下 vs. 静脈内）の差及びその 95% 信頼区間を推定した。

安全性に関するセカンダリーエンドポイント

- 有害事象及び低血糖は記述統計量を用いて評価した。

被験者背景：

グループ A の FAS の健康被験者 32 例のうち、12 例が女性、20 例が男性であった。30 例が白人で、残る 2 例が「その他」の人種であった。1 例がラテン系／ヒスパニック系であった以外は、いずれも非ヒスパニック／非ラテン系であった。平均年齢は 39 歳で、平均体重は 77.8 kg、平均 BMI (kg/m^2) は 25.2 であった。

グループ B の FAS の健康被験者 10 例のうち、5 例が男性、5 例が女性であった。平均年齢は 38 歳で、平均体重は 75.2 kg、平均 BMI (kg/m^2) は 25.1 であった。

有効性の結果：

薬物動態エンドポイント：

同等性（グループ A）

- 3 濃度のセマグルチド製剤の皮下投与の対比較では、セマグルチド 0.5 mg 単回投与後の総曝露量における同等性が示された。AUC_{0-inf,sema,SD} の比の推定値を以下に示す。
 - 1 mg/mL と 3 mg/mL の比較：1.02（90%信頼区間：0.99; 1.05）
 - 1 mg/mL と 10 mg/mL の比較：0.97（90%信頼区間：0.94; 1.01）
 - 3 mg/mL と 10 mg/mL の比較：0.96（90%信頼区間：0.92; 0.99）

バイオアベイラビリティ（グループ B）

- セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 89% であり、皮下投与と静脈内投与の比の推定値は 0.89（95%信頼区間：0.83; 0.94）であった。

薬物動態（グループ A）

- 3 濃度のセマグルチド製剤の単回皮下投与後、C_{max,sema,SD} 実測値の幾何平均は、濃度の上昇に伴って増加した（濃度 1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL でそれぞれ 11.3 nmol/L、13.1 nmol/L 及び 16.2 nmol/L）。
- 概して、C_{max} については同等性が示されなかった。セマグルチド（皮下投与）1 mg/mL と 3 mg/mL の比較は同等性の基準を満たし、比の推定値は 0.91（90%信頼区間：0.84; 1.00）であった。セマグルチド 1 mg/mL と 10 mg/mL [比の推定値は 0.71（90%信頼区間：0.65; 0.78）] 及び 3 mg/mL と 10 mg/mL（0.78 [90%信頼区間：0.72; 0.85]）の比較では同等性は示されなかった。
- セマグルチド皮下投与後の終末相の t_{1/2} は 3 濃度で一定であり、幾何平均は 147～152 時間であった。

薬物動態（グループ B）

- セマグルチド（1 mg/mL）の終末相の t_{1/2} の幾何平均は皮下投与後及び静脈内投与後で同程度であり、それぞれ 143 時間及び 137 時間であった。
- セマグルチド皮下投与後の平均吸収時間の推定値は 37.6 時間（95%信頼区間：28.5; 46.7）であった。

安全性の結果：

- セマグルチド（1 mg/mL、3 mg/mL 及び 10 mg/mL）の皮下投与及びセマグルチド（1 mg/mL）の静脈内投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。
- 有害事象は 38 例で計 208 件（皮下投与後：185 件及び静脈内投与後：23 件）報告された。皮下投与後では、有害事象を発現した被験者の割合は、1 mg/mL 投与後で 74.2%、3 mg/mL 投与後で 83.3% 及び 10 mg/mL 投与後で 76.2% であった。静脈内投与後では全例（100%）が有害事象を発現した。
- セマグルチド皮下投与後では、有害事象の発現頻度、重症度又は因果関係に関して何らかの傾向は認められなかった。
- 有害事象の大部分は軽度であった。本試験では重度の有害事象が 6 件報告された。いずれもセマグルチド皮下投与後で認められ、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。
- 概して、最も高頻度で認められた有害事象は器官別大分類の胃腸障害に分類される有害事象で、次いで多いのは器官別大分類の神経系障害に分類される有害事象であった。高頻度で報告された有害事象は悪心、嘔吐及び頭痛であった。すべての胃腸障害の有害事象及び頭痛の大部分は、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。
- 重篤な有害事象は 2 件報告された。うち 1 件はセマグルチド 1 mg/mL の皮下投与を受けた被験者に認められた腸の軸捻転であり、試験中に報告され試験中止に至った。残る 1 件はセマグルチド 10 mg/mL の皮下投与を受けた被験者に認められた肝機能検査異常で、第 2 期の事後調査後（治験薬の最終投与後 43 日）に治験薬非投与下に発現した重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常であった。この臨床検査値異常はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（基準範囲上限の 3 倍超）及び総ビリルビン増加（基準範囲上限の 2 倍超）に関連するものであった（血液生化学的検査の Hy's law の定義を満たした）。この被験者は本試験への参加前及び試験終了後に ALT 及び総ビリルビン変動（増加）の既往歴を有していた。この他に試験中止に至る有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）又は死亡の

報告はなかった。 ● 重大な低血糖は認められなかった。本試験中、無症候性低血糖が5件、推定症候性低血糖が2件認められた。
全体の結論： ● モル用量が同じで濃度の異なる3つのセマグルチド製剤を対比較したところ（1 mg/mLと3 mg/mLの比較、1 mg/mLと10 mg/mLの比較及び3 mg/mLと10 mg/mLの比較）、セマグルチド皮下投与後の総曝露量において3濃度の同等性が示された。 ● 概して、C_{max}における同等性は示されなかった。C_{max}は製剤の濃度の増加に伴って増加し、1 mg/mLと3 mg/mLの比較のみ同等性の基準を満たした。 ● 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は、セマグルチド皮下投与後（143～152時間）と静脈内投与後（137時間）で同程度であった。 ● セマグルチドに関して新たな安全性又は忍容性の問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、ICH-GCP（1996）及び 21 CFR 312.120（2013）を遵守して実施された。

2.7.6.4 NN9535-1820

2.7.6.4.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : 該当なし	EudraCT number : 2007-000303-15
治験の標題 : 健康男性被験者を対象とした、NNC 0113-0217 単回皮下投与後における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討 —無作為割り付け、プラセボ対照、用量漸増法、二重盲検試験—	
治験責任医師名 : (signatory investigator)	
治験実施施設 : Germany	
公表文献（引用文献） : なし	
治験期間 : 2007 年 6 月 12 日～2007 年 10 月 9 日	開発のフェーズ : 第 1 相
目的 : <u>主要目的 :</u> - 健康男性被験者を対象として、用量漸増法による単回皮下投与後のNNC 0113-0217の安全性及び忍容性（最大耐用量）を検討する。 <u>副次的目的 :</u> - 健康男性被験者を対象として、用量漸増法による単回皮下投与後のNNC 0113-0217の薬物動態を検討する。 - 健康男性被験者を対象として、用量漸増法による単回皮下投与後のグルコース調節に対するNNC 0113-0217の薬力学的作用効果を検討する。 - 健康男性被験者を対象として、用量漸増法による単回皮下投与後の食欲及びエネルギー摂取量に対するNNC 0113-0217の影響を探索的に検討する。 - 健康男性被験者を対象として、用量漸増法による単回皮下投与後の利尿作用へのNNC 0113-0217の影響を探索的に検討する。	
治験方法 : - 本試験は、健康男性被験者を対象として、NNC 0113-0217の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用をプラセボと比較検討する、無作為割り付け、プラセボ対照、単回投与、用量漸増法による二重盲検試験であった。 - 用量漸増法により、0.625、1.25、2.5、5、10、15及び20 µg/kg の7用量（並行群による）の単回投与を行った（計画時には、最大耐用量の検討のために40及び80 µg/kgの用量も設定していた）。各用量の終了後に安全性評価（投与後48時間の薬物動態データを含む）を盲検下で行い、安全性評価で非耐用量（non-tolerated dose）に到達したと判断された場合〔事前に規定した条件（次の用量へ移行する前にTrial Safety Group が評価する）：50%以上の被験者が治験薬との因果関係が否定できない中等度又は重度の臨床的に問題となる有害事象を発現した場合、又は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が1例でも認められた場合〕、次の用量への移行は認めないこととした。 - スクリーニング（来院1）で適格性を確認した後、8日間の入院期間（来院2）〔ベースラインの評価（Day 0）、治験薬投与（Day 1）、血糖コントロールの継続的な観察及び評価のための6日間の滞在（Day 2～8）を含む〕を実施した。臨床的に問題となる所見が認められなければ、被験者は退院し、その後2回の外来（来院3及び来院4）及び事後調査（来院5）を実施した。	

計画及び解析された被験者数：

72 例の健康男性被験者（各用量 8 例：6 例実薬、2 例プラセボ）の組み入れが計画された。実際には 56 例の健康男性が本試験に組み入れられ、42 例が NNC 0113-0217、14 例がプラセボの投与を受けた。被験者の内訳を以下に示す。

	プラセボ	NNC 0113-0217	合計
スクリーニング例			76
無作為割り付け例	14	44	58
未投与中止例	0	2	2
投与例	14	42	56
完了例	14	42	56
安全性解析対象集団	14	42	56
PK/PD 解析対象集団	14	41	55

診断及び主要な組入れ基準：主な選択基準

年齢 18 歳以上 65 歳以下、BMI (kg/m²) 35.0 未満（体重：50～150 kg）、既往歴、心電図及び臨床検査を含む身体所見に基づき全般的に健康と判断される男性被験者

主な除外基準

12 ヶ月以内に心筋梗塞を発現した被験者、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、β 遮断薬、チアジド系利尿薬、甲状腺ホルモン又は脂質低下薬を 6 週間超、安定していない用量で投与した被験者、体重を低下させる薬剤を使用した被験者、臨床的に問題となる消化管症状を有する被験者、血糖コントロールに影響を与えることが知られている薬剤を投与している被験者、スクリーニング時に仰臥位での収縮期血圧が 160 mmHg 超もしくは拡張期血圧が 90 mmHg 超又は脈拍数が 50～90 拍／分の範囲外である被験者

主な投与日中止基準

同意を取り下げた場合、投与日前 3 日間に喫煙した場合、投与日前 4 日間に激しい運動を行った場合、投与日前 48 時間にアルコールを摂取した場合、薬物検査陽性であった場合、投与前日の 22:00 以降空腹状態（水を除く）でなかった場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

NNC 0113-0217（1 mg/mL 及び 10 mg/mL 皮下投与注射液）

NordiPen[®]に 1.5 mL カートリッジを装填し、使い捨て注射針（NovoFine[®]）を用い、投与日の 8:00 頃に大腿部前部の皮膚をつまみ上げ単回皮下投与した。投与量：0.625、1.25、2.5、5、10、15 及び 20 µg/kg

ロット番号：TLDP 004（1 mg/mL 溶液）及び TLDP 005（10 mg/mL 溶液）

投与期間：

単回投与。すべての被験者は、スクリーニング来院、8 日間の入院期間及び 3 週間の通院期間を完了することとした。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボ（皮下投与注射剤）

実薬と同様に投与した。ロット番号：TLDP 003（プラセボ溶液）

評価基準：有効性薬物動態

投与後 416 時間における血漿中 NNC 0113-0217 濃度

薬力学的作用

- 来院1、2（全日）、3及び4における朝食前（空腹時）血漿中グルコース、インスリン及びグルカゴン
- 来院2（Day 1）における投与後14時間までの血漿中グルコース、インスリン及びグルカゴンプロファ

イル • 体重及びBMI • 食欲〔来院2（Day 0、2及び8）における標準食摂取後、視覚的アナログスケール（VAS）法による空腹感、満腹感、飽満感、予想食事摂取量、口渇、健康状態（well-being）及び悪心のスコアにより評価〕 • 来院2（Day 0、2及び8）における規定の標準食でのエネルギー摂取量
評価基準：安全性 • 有害事象 • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、カルシトニン、脂質プロファイル、凝固パラメータ及び尿検査） • 身体所見 • バイタルサイン • 心電図 <u>その他</u> • 利尿作用〔来院2のDay 0（ベースライン）、Day 1及びDay 7（投与後）における24時間の合計の尿量により評価〕 • 来院2（Day 0、1、2、4及び7）の規定された時点での血糖値（空腹時でない） • 来院2（Day 0）及び来院5（事後調査）におけるNNC 0113-0217抗体
統計手法： 2つの解析対象集団を設定した：安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕には、無作為割り付けされ、かつ治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた（56例）。PK/PD解析対象集団には、無作為割り付けされ、かつ治験薬の投与を受けた被験者のうち、選択基準違反／除外基準抵触がなく、薬物動態又は薬力学的作用エンドポイントに関する有効なデータがある被験者を含めた（55例）。検定における有意水準は両側5%とした。 本試験の主要目的は、健康男性被験者におけるNNC 0113-0217の安全性及び忍容性を検討することであった。安全性プライマリーエンドポイントは、有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査であった。すべての安全性パラメータは記述統計量を用いて要約し、正式な統計解析は行わなかった。有効性に関するセカンダリーエンドポイントは薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントであった。 以下の薬物動態エンドポイントは投与後416時間までの血漿中NNC 0113-0217濃度プロファイルより算出された：AUC_{0-48h}、AUC_{0-168h}、AUC_{0-inf}、AUC_{last}、AUC_{%extra}、C_{max}、t_{max}、λ_Z、t_{1/2}、クリアランス（CL）、見かけの分布容積（V_Z/F）及び平均滞留時間（MRT）。AUC_{0-48h}、AUC_{0-168h}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の用量比例性を、対数変換後の値（エンドポイント及び用量）に対する線形回帰モデルを用いて評価した。用量比例性の仮説（回帰直線の傾きが1であること）を検定した。 薬力学的作用エンドポイントは、来院2のベースライン（Day 0）からDay 2及びDay 8までの朝食前（空腹時）血漿中グルコース、インスリン、グルカゴンの変化量、AUC_{glucose0-14h}、AUC_{insulin0-14h}、AUC_{glucagon0-14h}、ベースラインから事後調査までの体重及びBMIの変化量、食欲〔来院2（Day 0、2及び8）における標準食摂取後、VAS法にて空腹感、満腹感、飽満感、予想食事摂取量、口渇、健康状態（well-being）及び悪心のスコアにより評価〕ならびに来院2のDay 0、2及び8における自由裁量の夕食時のエネルギー摂取量であった。Day 2及び8における空腹時血漿中グルコース、インスリン及びグルカゴンは、用量、時点、用量と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時点の交互作用を共変量として含めた繰り返し測定モデルを用いて解析した。Day 2及び8における用量の効果を包括的に検定した。グルコース、インスリン及びグルカゴンのAUC_{0-14h}を対数変換し、用量を固定効果、ベースライン値（投与前値）を共変量として含む正規線形モデル（分散分析）の下で解析した。用量の効果を包括的に検定した。体重、BMI、食欲及びエネルギー摂取量は、記述統計量を用いて要約した。 NNC 0113-0217の高用量（10、15及び20 µg/kgならびに5、10、15及び20 µg/kg）におけるAUC_{0-48h}、AUC_{0-168h}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の用量比例性を解析した（計画されていなかった探索的解析）。

被験者背景：

被験者はすべて男性であった。

	プラセボ (n=14)	0.625 µg/kg (n=6)	1.25 µg/kg (n=6)	2.5 µg/kg (n=6)
年齢 (歳) (平均±SD)	42.2 ± 8.9	44.0 ± 9.8	44.3 ± 9.8	40.3 ± 12.5
人種 (%)				
白人	14 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	6 (100%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0
その他 (アラビアン)	0	0	1 (16.7%)	0
BMI (kg/m ²) (平均±SD)	25.6 ± 2.7	26.9 ± 1.4	25.7 ± 1.4	25.5 ± 2.1
体重 (kg) (平均±SD)	80.9 ± 10.7	90.4 ± 6.7	81.9 ± 7.4	79.5 ± 8.8

	5 µg/kg (n=6)	10 µg/kg (n=6)	15 µg/kg (n=6)	20 µg/kg (n=6)
年齢 (歳) (平均±SD)	30.7 ± 4.5	36.2 ± 9.2	39.8 ± 9.9	38.8 ± 7.3
人種 (%)				
白人	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (16.7%)	0	0	0
その他 (アラビアン)	0	0	0	0
BMI (kg/m ²) (平均±SD)	27.4 ± 2.1	26.2 ± 1.4	26.2 ± 1.5	25.4 ± 3.2
体重 (kg) (平均±SD)	91.7 ± 10.6	82.1 ± 8.0	82.7 ± 7.5	84.1 ± 14.1

有効性の結果：

- 消失半減期 ($t_{1/2}$) (調和平均) は、5 µg/kgで約5日、10、15及び20 µg/kgで6日半～7日であった。
- t_{max} (中央値) は、5 µg/kgで30時間、10、15及び20 µg/kgで16～20時間であった。
- 全用量範囲 (0.625～20 µg/kg) で、 AUC_{0-48h} 、 AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-inf} 及び C_{max} における用量比例性は示されなかった。しかしながら、探索的解析において、10、15及び20 µg/kgでこれらのエンドポイントに用量比例性が示された。
- 投与後1日の空腹時血漿中グルコースは、5及び15 µg/kgにおいて、プラセボと比較してそれぞれ0.40 mmol/L (95%信頼区間：-0.71; -0.08) 及び0.33 mmol/L (95%信頼区間：-0.65; -0.01) の有意な低下が認められた。投与後7日では効果はみられなかった。
- 投与後1日の空腹時血漿中インスリンは、10及び15 µg/kgにおいて、プラセボと比較してそれぞれ7.32 mmol/L (95%信頼区間：1.86; 12.77) 及び19.43 mmol/L (95%信頼区間：14.00; 24.85) の有意な増加が認められた。投与後7日では効果はみられなかった。
- 空腹時血漿中グルカゴンにおいて、投与後1日及び7日のいずれでも、プラセボと比較して明らかな用量反応効果はみられなかった。
- $AUC_{glucose0-14h}$ は、10、15及び20 µg/kgにおいて、プラセボと比較して有意に小さかった [それぞれ7% (95%信頼区間：0.88; 0.97)、14% (95%信頼区間：0.82; 0.91) 及び10% (95%信頼区間：0.86; 0.95) 小さかった]。
- $AUC_{insulin0-14h}$ は、10、15及び20 µg/kgにおいて、プラセボと比較して有意に小さかった [それぞれ40% (95%信頼区間：0.44; 0.83)、59% (95%信頼区間：0.30; 0.56) 及び38% (95%信頼区間：0.45; 0.85) 小さかった]。
- $AUC_{glucagon0-14h}$ において、明らかな用量反応効果はみられなかった。
- 投与後1日の食事負荷試験中のVAS法による、空腹感及び予想食事摂取量の平均スコアは、10、15及び20 µg/kgでプラセボと比較して低い傾向がみられた。また、これらの用量における満腹感及び飽満感の平均スコアはプラセボと比較して概ね高く、健康状態 (well-being) では低く、悪心では高かった。投与後7日におけるVAS法の平均スコアに明らかな効果はみられなかった。

- ベースラインからDay 2にかけてのエネルギー摂取量の平均低下量は、10、15及び20 µg/kgにおいて、それぞれ2034、918及び2136 kJ（24～35%）であった。一方、プラセボにおけるエネルギー摂取量の平均増加量は209 kJ（4%）であった。
- ベースラインからDay 8にかけてのエネルギー摂取量の平均低下量は、10、15及び20 µg/kgにおいて、それぞれ2543、643及び2878 kJ（17～48%）であった。なお、プラセボにおけるエネルギー摂取量の平均低下量は545 kJ（11%）であった。
- ベースラインから事後調査にかけての平均体重減少量の範囲は、0（1.25 µg/kg）～2.8 kg（10 µg/kg）であった。なお、プラセボにおける平均体重減少量は0.9 kgであった。

安全性の結果：

- NNC 0113-0217の最大耐用量は15 µg/kgであった。
- 試験期間中、重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 56例中27例（48%）の被験者において57件の治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）が報告された。すべて軽度又は中等度の事象であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は、10、15及び20 µg/kgで認められた悪心、消化不良及び嘔吐（17例29件：いずれの事象も因果関係が「可能性あり」）、投与量の明らかな影響はないと思われる頭痛〔9例10件（このうち8件は因果関係が「可能性あり」）〕及び15及び20 µg/kgのみで認められた食欲減退〔6例6件（このうち5件は因果関係が「可能性あり」）〕であった。
- すべての有害事象のうち約75%（21例43件）が治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。因果関係が「あり」と判定された有害事象はなかった。
- 試験期間中、カルシトニンの用量依存的な増加はみられなかった。
- 試験期間中、低血糖は報告されなかった。
- 試験期間中、24時間の利尿作用に用量依存的な促進は認められなかった。
- 臨床検査値に、投与による臨床的に問題となる影響はみられなかった。
- バイタルサイン、身体所見、心電図及び随時血糖値に、投与による明らかな影響はみられなかった。
- 概して、本試験において安全性に関する重大な問題は認められなかった。

全体の結論：

- 本試験において、臨床的に問題となる安全性の所見は認められず、最大耐用量である15 µg/kgまでのNNC 0113-0217の忍容性は許容できるものであった。重篤な有害事象は報告されなかった。
- 約半数の被験者において57件の有害事象が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、悪心、消化不良、嘔吐、頭痛及び食欲減退であった。
- NNC 0113-0217は、週1回投与に適した薬物動態特性を示した。健康被験者において、NNC 0113-0217の平均 $t_{1/2}$ （調和平均）は、5 µg/kgで約5日、ならびに10、15及び20 µg/kgで6日半～7日であった。
- 全用量範囲（0.625～20 µg/kg）では、AUC_{0-48h}、AUC_{0-168h}、AUC_{0-inf}及びC_{max}における用量比例性は示されなかったが、探索的解析において、10、15及び20 µg/kgでこれらのエンドポイントについて用量比例性が示された。
- 投与後1日において、空腹時血漿中グルコース及びインスリンへの効果が認められた。
- 投与後1日及び7日における夕食時の平均エネルギー摂取量は、10、15及び20 µg/kgでベースラインと比較して顕著に減少した。なお、投与後1日のエネルギー摂取量は、悪心との関連が考えられた。
- 投与後1日の空腹感及び予想食事摂取量は、10、15及び20 µg/kgでプラセボと比べ概ね低く、満腹感及び飽満感は概ね高かった。投与後7日において、これらの食欲に関するスコアに明らかな影響はみられなかった。
- 試験期間中、利尿作用に用量依存的な促進は認められなかった。

本治験は、ヘルシンキ宣言の精神（2000）及びICH-GCP（1996）を遵守して実施された。

2.7.6.5 NN9535-3789

2.7.6.5.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT02060266	UTN : U1111-1142-0810 EudraCT number : 2013-001769-18
治験の標題 : 健康男性被験者を対象とした、 $[^3\text{H}]$ -セマグルチド単回皮下投与後の吸収、代謝及び排泄の検討 – 1 施設、非盲検試験 –	
治験責任医師名 : 	
治験実施施設 :  The Netherlands	
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間 : 2014 年 2 月 4 日～2014 年 4 月 28 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : プライマリーエンドポイントとして示す結果は、2014 年 10 月 14 日の時点でのノボ ノルディスク記録管理センター（RMC）のデータに基づいている。 セカンダリーエンドポイントとして示す結果は、2014 年 7 月 30 日の時点での臨床データベースに基づいている。	
目的 : <u>主要目的 :</u> - ヒトにおける$[^3\text{H}]$-セマグルチド単回皮下投与後の吸収、代謝及び排泄を検討する。 <u>副次的目的 :</u> $[^3\text{H}]$-セマグルチド単回皮下投与後のセマグルチドの薬物動態を評価する。 $[^3\text{H}]$-セマグルチド単回皮下投与後のセマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法 : 本試験は、健康男性被験者を対象とした、 $[^3\text{H}]$ -セマグルチドを単回投与した後の吸収、代謝及び排泄を検討する、1 施設、非盲検試験であった。適格例は、 $[^3\text{H}]$ -セマグルチドの単回皮下投与を受けた。放射能排泄量が規定終了基準に達するか、又は最長で投与後 9 週間（63 日間）まで、血液、血漿、尿、糞及び呼気を採取して放射能を評価した。終了基準は、排泄物からの $[^3\text{H}]$ -セマグルチド回収率が 95%超に達することか、又は 24 時間回収検体において 2 回連続して $[^3\text{H}]$ の総排泄量（尿及び糞中排泄量の合計）が投与量の 0.5%以下となることとした。血漿、尿及び糞の各検体を用いて、セマグルチドの代謝物を分析した。セマグルチドの薬物動態解析のための連続採血期間は、セマグルチドの消失半減期のおよそ 5 倍に相当する投与後 35 日間であった。 すべての被験者が放射能標識されたセマグルチドの単回投与を受けた後、15 日間にわたり施設に入院し	

た。その後、被験者は24時間滞在の来院を毎週1回計7回、最長で投与後63日まで実施した。試験期間を通じて、入院による来院の間に血液、血漿、尿及び糞を採取した。尿及び糞中の放射能の迅速分析を実施し、放射能排泄量がDay 35からDay 56の間に規定の終了基準に達した場合には、被験者からの検体採取を終了し、事後調査来院を実施した。

計画及び解析された被験者数：

被験者数は7例と設定された。17例がスクリーニングを受けたが、このうち8例がスクリーニング不適格となり、2例が治験薬投与前に試験を中止したため（1例は投与日中止基準に合致、1例は待機被験者で結果として投与を受けていない）、7例が治験薬投与を受けて試験を完了した。治験薬投与を受けた7例すべての被験者が、最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕に含まれた。血漿、尿及び糞の採取は毎週実施し、2回連続して ^3H -セマグルチド排泄量が投与量の0.5%未満となるまで採取を続けた。この採取期間は、3例において治験薬投与後1,008時間（42日間）、3例において1176時間（49日間）及び1例において1344時間（56日間）であった。

診断及び主要な組入れ基準：

年齢45歳以上64歳以下、BMI (kg/m^2) 20以上30以下、アルコール又は薬物／化学物質の乱用歴（スクリーニング前1年以内）あるいは喫煙歴（スクリーニング前3ヵ月以内）がない健康男性を適格例とした。投与前3週間以内の全身又は局所作用の処方薬又は市販薬（常用しているビタミン類、アセチルサリチル酸及びパラセタモールを除く）の使用は認められなかった。被験者は、スクリーニング前1ヵ月以内の献血（血液又は血漿）歴あるいはスクリーニング前3ヵ月以内の100 mLを超える献血歴がないこと、またスクリーニング前3ヵ月間に手術又は外傷により100 mLを超える失血をしていないこととした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬	濃度	ロット番号	有効期限	投与経路
^3H -セマグルチド	1.0 mg/mL	ZNV295EC	2014年2月26日	皮下投与

投与期間：

^3H -セマグルチド 0.5 mg／最大 500 μCi をすべての被験者に単回投与した。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

今回の単一群試験において対照薬は使用されなかった。

評価基準：薬物動態、代謝及び排泄

- 血漿中、尿中及び糞中の ^3H -セマグルチドの主代謝物の濃度
- 尿中、糞中、及び呼気中の ^3H -セマグルチド関連物質の量〔投与量に対する割合（%）〕
- 血漿中及び全血中の ^3H -セマグルチド関連物質濃度
- 血漿中セマグルチド濃度

評価基準：安全性

- 有害事象
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図
- 低血糖
- 臨床検査
- 空腹時血糖値
- 体重

統計手法：

被験者数の設定：

被験者数は7例と設定した。この被験者数は正式な検出力の計算に基づいて算出されたものではないが、吸収／代謝／排泄試験の被験者数として標準的なものであり、本試験の化合物（セマグルチド）の動態を良好に予測できると考えられた。

解析対象集団の定義：

FAS 及び SAS には、1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を含めた。 $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質及び薬物動態エンドポイントの解析は、FAS に基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は、SAS に基づいて行った。いずれの被験者又はデータポイントも解析から除外されなかった。

プライマリーエンドポイント：

プライマリーエンドポイントは、ラジオクロマトグラフィーで得られた濃度該当量（血漿）及び投与量に対する割合（%）（尿及び糞中）として検討した。

セカンダリーエンドポイント： $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質濃度：

尿中、糞中、血漿中、全血中及び呼気中の $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質濃度、及び全血中濃度と血漿中濃度の比を、検体採取時間及び被験者ごとに要約し、平均の曲線をプロットした。

セカンダリーエンドポイント：薬物動態エンドポイント：

すべての薬物動態エンドポイント $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質（ $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ ）及びセマグルチド（ $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F ）を記述統計量を用いて要約し、さらに被験者ごとに完全な一覧表として示した。個別及び平均の薬物動態プロファイルの曲線をプロットした。

セカンダリーエンドポイント：安全性エンドポイント：

安全性エンドポイントを一覧に示し、記述統計量及び経時的プロットを用いて要約した。

被験者背景：

被験者 7 例はすべて男性で、うち 6 例は白人、1 例が黒人であった。ヒスパニック系／ラテン系の被験者はいなかった。平均年齢は 56.9 歳、平均 BMI (kg/m^2) は 25.8、平均空腹時血糖値は 5.2 mmol/L、平均 HbA1c は 5.4%であった。

代謝、排泄及び薬物動態の結果：**プライマリーエンドポイント：**

- 血漿中に 7 種類の物質（P1～P7）が同定された。すべての時点において血漿中の主要物質（P4）は $[\text{H}]$ -セマグルチドであり、 AUC_{last} に基づく総放射能の 83% を占めた。また、血漿中で 6 種類の代謝物（P1～P3 及び P5～P7）が検出され、 AUC_{last} に基づくそれぞれ総放射能の 0.4～7.7% を占めた。最も多く認められた代謝物は P3 で、全 $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の 7.7% を占めた。
- 尿中に 22 種類の物質（U1～U22）が検出された。最も多く認められた 2 種類の代謝物（U6 及び U7）は、それぞれ投与量のおよそ 14% を占めた。投与量の 3.1% を占めた物質（U22）はセマグルチドと同じ滞留時間を持ち、セマグルチドである可能性が高かった。
- 糞中に 7 種類の代謝物が検出され、それぞれ投与量の 0.1～1.5% を占めた。糞中にセマグルチドは検出されなかった。
- 薬物動態エンドポイント：プロファイルに基づき、 $[\text{H}]$ -セマグルチドの AUC 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2,940 nmol*h/L 及び 166 時間と算出された。

主要目的に関するセカンダリーエンドポイント：

- 未処理の尿、糞及び呼気中の $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の総排泄量（投与量に対する割合）の幾何平均（CV）は、75.07%（5.19）であった。
- $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の尿中排泄量〔投与量に対する割合（%）〕：未処理尿及び乾燥尿検体中における $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の累積排泄量（投与量に対する割合）の幾何平均（CV）は、それぞれ投与量の 52.96%（8.20）及び 39.56%（4.76）であった。
- $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の糞中排泄量〔投与量に対する割合（%）〕：未処理糞及び乾燥糞検体中における $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の累積排泄量（投与量に対する割合）の幾何平均（CV）は、それぞれ 18.56%（19.85）及び 16.75%（18.80）であった。
- $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の呼気中排泄量〔投与量に対する割合（%）〕（探索的解析）：呼気検体中における $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の累積排泄量（投与量に対する割合）の幾何平均（CV）は、3.16%（8.95）であった。
- 血漿中及び全血中の $[\text{H}]$ -セマグルチド関連物質：血漿中総放射能の全血中総放射能に対する比の平均

値は、未処理検体において0.53～0.66の範囲、また乾燥検体において0.51～0.57の範囲であったことから、セマグルチドは主に血漿中に分布することが示唆された。

- $[^3\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の薬物動態エンドポイント（液体シンチレーションカウント法に基づく）：薬物動態パラメータの幾何平均は、未処理検体と乾燥検体とで同様であった。 $\text{AUC}_{0-\text{last},3\text{H\_pl,SD}}$ の幾何平均（CV）は、未処理検体で4047.3（13.3）nmol equiv*h/L、乾燥検体で3928.6（13.9）nmol equiv*h/Lであった。 $\text{C}_{\text{max},3\text{H\_pl,SD}}$ の幾何平均は、未処理検体で11.5（18.9）nmol equiv/L、乾燥検体で11.6（19.4）nmol equiv/Lであった。血漿中 $[^3\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の $t_{1/2,3\text{H\_pl,SD}}$ の幾何平均は、未処理検体で201.2（5.8）時間、乾燥検体で180.5（6.4）時間であった。

薬物動態エンドポイント：

- セマグルチドの薬物動態エンドポイント（LC-MS/MS法に基づく）：本試験において認められたセマグルチドの薬物動態特性は、ヒトを対象としたセマグルチドに関する他の試験で認められた特性と同様であった： $\text{AUC}_{0-\text{inf,sema,SD}}$ の幾何平均（CV）は3123.4（12.0）nmol*h/L、 $\text{C}_{\text{max,sema,SD}}$ の幾何平均（CV）は10.9（18.2）nmol/Lであった。セマグルチドの $t_{1/2,\text{sema,SD}}$ の幾何平均（CV）は168.3（6.3）時間であった。 $t_{\text{max,sema,SD}}$ の中央値は56時間であった。

安全性の結果：

- 本試験において、治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）が7例で計22件報告され、すべてが軽度（20件）又は中等度（2件）であった。すべての被験者が有害事象から回復した。
- 死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）又は試験中止に至る有害事象は報告されなかった。
- 最も高頻度で報告された有害事象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（4例において10件）。
- 治験薬投与下で重大ではない無症候性低血糖1件が報告された。
- 本試験で実施された安全性評価には臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンなど）、身体所見、心電図及びバイタルサインが含まれるが、そのいずれにおいても新たな安全性の問題は認められなかった。投与後に脈拍数の平均値が2.7拍/分増加したが、その後ベースライン値まで減少した。

全体の結論：

- $[^3\text{H}]$ -セマグルチド関連物質の総回収率（総排泄量として測定）は、投与量の75.1%であった：尿中、糞中及び呼気中における割合はそれぞれ53.0%、18.6%及び3.2%であった。
- 血漿中では、いずれの時点においてもセマグルチドが主要物質であった。血漿中には6種類の代謝物が検出され、AUCに基づくとそれぞれがセマグルチド関連物質の0.4～7.7%を占めた。
- セマグルチドは排泄される前に広範に代謝された。尿中には22種類の物質が検出され、そのうち1種類はセマグルチドである可能性が高いと考えられた（投与量の3.1%）。糞中には少量の代謝物が7種類検出された。
- $[^3\text{H}]$ -セマグルチド関連物質は、主に血漿画分に分布した。
- セマグルチドの薬物動態特性は、予測された通りであった。
- 本試験において、新たな安全性の問題は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言の精神（2008）、ICH-GCP（1996）及び米国FDAの21 Code of Federal Regulation (CFR) 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.6 NN9535-3633

2.7.6.6.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT00851773	EudraCT number : 2008-006325-13
治験の標題： 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、セマグルチド（NNC 0113- 0217）の週 1 回皮下投与後における安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルの検討 ー無作為割り付け、プラセボ対照、並行群、反復投与、用量漸増法による二重盲検試験ー	
治験責任医師名： 	
治験実施施設： United Kingdom	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2009 年 2 月 5 日～2009 年 10 月 26 日	開発のフェーズ： 第 1 相
目的： 主要目的： - 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の安全性及び忍容性を、有害事象を指標として比較検討する。 副次的目的： - 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の安全性及び忍容性を、有害事象以外のパラメータを指標として比較検討する。 - 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを比較検討する。 - 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の空腹時血糖値、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン及び体重など薬力学的作用に関するエンドポイントを比較検討する。	
治験方法： 本試験は、日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、セマグルチドの逐次用量漸増法による反復皮下投与を行う、1 施設、各用量内無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。 合計 42 例のコーカシアン被験者及び 42 例の日本人被験者が組み入れられ、各人種 8 例ずつの被験者が 5 用量群に含められた。5 用量とはセマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg 及び 1.2 mg であった。それぞれの用量群のうち、各人種 6 例の被験者がセマグルチドの投与を、2 例の被験者がプラセボの投与を、週 1 回 8 週間にわたって受けた（ただし、0.4 mg の用量群では 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 の用量群では 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の投与を受けた）。胃腸関連の副作用に対する忍容性を向上させるため、0.8 mg 及び 1.2 mg の用量群の被験者に対しては用量漸増法を用いた。つまり、この 2 用量群での用量はそれぞれ、0.4 mg（1 週）／0.8 mg（7 週）、0.4 mg（1 週）／0.8 mg（1 週）／1.2 mg（6 週）であった。 被験者は 14 回の来院を実施した。初回来院（来院 1、スクリーニング）で試験への適格性を評価し、来院 2 で、被験者は初回投与のために治験実施施設へ入院した。来院 2 の Day 1 で無作為割り付け及び初回	

投与を受け、Day 5 まで実施施設に滞在した。その後、6 回の投与来院のために被験者は実施施設へ来院（来院 3～8）し、来院 9 の最終投与来院で再び 6 日間入院した。さらに 4 回の来院（来院 10～13）の後、最後に事後調査来院（来院 14）を実施した。来院 2～14 で安全性が評価され、採血（薬物動態のための採血を含む）を行った。セマグルチド抗体のための検体は Day1 の初回投与前と事後調査来院時に採取された。各被験者の試験参加期間は、最大 16 週間であった。
計画及び解析された被験者数： スクリーニングを受けた 268 例の被験者のうち、84 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（予定数：80 例）。84 例の内訳は、42 例がコーカシアン、42 例が日本人であった。38 例のコーカシアン被験者及び 36 例の日本人被験者が試験を完了した（予定数：70 例以上）。84 例すべての被験者を、安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕、及び薬物動態／薬力学的作用解析対象集団の両方に含めた。
診断及び主要な組入れ基準： <u>主な選択基準：</u> 年齢 20 歳以上 45 歳以下、体重：54～90 kg〔BMI（kg/m²）18.5 以上 24.9 以下〕、HbA1c 6.0%以下、スクリーニング時の既往歴、身体所見及び臨床検査に基づき治験責任医師が全般的に健康と判断する日本人及びコーカシアン男性被験者。なお、日本人に関しては、海外居住歴が 5 年以内、両親ともに日本生まれで、日本のパスポートを有する被験者 <u>主な除外基準：</u> 心電図に何らかの異常所見が認められた被験者、又は臨床検査で何らかの基準範囲を外れる値を示した被験者（ただし、治験責任医師が臨床的に問題とならないと判断した場合を除く）。以下の疾患を有する又は既往のある被験者：糖尿病、癌、ならびに臨床的に問題となる心臓、呼吸器、代謝、腎臓、肝臓、胃腸、内分泌、皮膚、性病、血液、神経、精神に関する疾患又は障害（ただし、治験責任医師が臨床的に問題とならないと判断した場合を除く）。収縮期血圧が 90～140 mmHg の範囲外、拡張期血圧が 40～90 mmHg の範囲外、又は脈拍数が常時 100 拍／分を超える被験者
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： セマグルチド（3 mg/mL）：1.5 mL カートリッジを装填した NordiPen[®] 15 system 及び注射針（30G NovoFine[®]、8 mm）を用い、腹壁の皮膚をつまみ上げて週 1 回皮下投与した。ロット番号：VLDP023
投与期間： 投与期間は 8 週間であった（2 つの高用量群では、1 週又は 2 週の固定漸増期間を含む）。詳細は治験方法の項を参照のこと。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ（皮下注射液）：実薬と同様の方法で、同じ用量及びクリック数で投与した。ロット番号：VLDP027
評価基準：安全性 有害事象、低血糖、身体所見、バイタルサイン〔血圧及び脈拍数（臥位及び立位）〕、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、カルシトニン、抗セマグルチド抗体の産生）に基づき、安全性を評価した。
評価基準：有効性／薬物動態及び薬力学的作用 血漿中セマグルチド濃度は試験期間を通して測定した。薬物動態の結果は、血漿中セマグルチド濃度プロファイルに基づいて得られた。すべての薬物動態パラメータは、人種及び用量群ごとに一覧表を作成し、図を作成し、要約した。 薬力学的作用は、空腹時血清グルコース、空腹時血清インスリン、空腹時血清 C-ペプチド、空腹時血清グルカゴン及び体重に基づいて評価した。
統計手法： <u>安全性エンドポイント：</u>

本試験における主要目的は、日本人及びコーカシアン健康男性被験者間で、安全性及び忍容性について比較（正式な統計的比較ではない）することであった。したがって、被験者数に関する正式な統計的考察は行っていない。

すべての安全性パラメータは記述統計量を用いて評価した。これらのパラメータに関する仮説検定は実施しなかった。

さらに心電図関連パラメータの PR 間隔に関し、各時点の本パラメータの推定値及びその信頼区間を算出するため、統計モデルを用いて解析した。

すべての解析は用量群及び人種ごとに別々に行った。なお、一部の用量群のみで測定した心電図の結果（来院 3 から来院 8 における追加入院）は、解析に含めなかった。

ベースラインの PR 間隔を固定効果（連続変数）、時点を固定効果（分類変数）、被験者を変量効果としたモデルを用いて PR 間隔を推定した。このモデルにより、各時点の平均及び 95% 信頼区間を推定した。

薬物動態エンドポイント：

以下のエンドポイントについて統計解析を行った： $AUC_{last,FD}$ 、 $AUC_{\tau,FD}$ 、 $C_{max,FD}$ 、 $AUC_{last,ss}$ 、 $AUC_{\tau,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 R_a 及び $R_{a,DC}$ 。 AUC_{τ} の用量比例性が棄却された場合、用量漸増を行わない用量群においてのみ、 R_a を解析した。棄却されなかった場合、全用量群で $R_{a,DC}$ を解析した。

すべてのエンドポイントについて人種間の比及び 95% の信頼区間を、以下の対数線形モデルを用いて推定した： $\log(\text{endpoint}) = \beta_0 * [\text{race}] + \beta_1 * [\log(\text{dose})] + \beta_2 * [\text{race} * \log(\text{dose})]$

なお、有意でなければ $\text{race} * \log(\text{dose})$ の項を除き、 β_1 を 1 に固定した。

モデル $[\log(\text{endpoint}) = \beta_0 * [\text{race}] + \beta_1 * [\log(\text{dose})]]$ では、用量比例性を評価するため、傾き (β_1) を 95% 信頼区間とともに推定した。

薬物動態の予定された探索的解析： $C_{max,FD}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{\tau,FD}$ 、 $AUC_{\tau,ss}$ に対する体重依存性を探索的に解析した。

薬力学的作用エンドポイント：

各薬力学的作用エンドポイント（空腹時血清グルコース、空腹時血清インスリン、空腹時血清 C-ペプチド、空腹時血清グルカゴン）については、最終投与の 7 日後（Day 57）の値のみを、ベースラインの値を共変量として解析した。

各エンドポイントについて人種間の比及び 95% 信頼区間を、以下の対数線形モデルを用いて推定した： $[\text{endpoint value at day 57}] = \beta_0 * [\text{endpoint baseline value}] + \beta_1 * [\text{race}] + \beta_2 * [\text{dose-arm}] + \beta_3 * [\text{race} * \text{dose-arm}]$

なお、有意でない場合、 $\text{race} * \text{dose arm}$ をこのモデルから除いた。

同じ解析で、プラセボ群に対する用量群の比を、95% 信頼区間とともに推定した。

薬力学的作用の予定された探索的解析：

空腹時血清グルコース、空腹時血清インスリン、空腹時血清 C-ペプチド、空腹時血清グルカゴンに対する体重依存性を探索的に解析した。

被験者背景：

84 例の被験者（42 例のコーカシアン及び 42 例の日本人）が治験薬の投与を受けた。平均年齢はコーカシアン及び日本人でそれぞれ 26.5 歳及び 27.5 歳で、BMI (kg/m^2) の平均はそれぞれ 22.3 及び 21.3 であった。平均身長及び平均体重は、コーカシアン被験者でそれぞれ 1.80 m 及び 72.5 kg、日本人被験者では 1.73 m 及び 63.8 kg であった。

有効性の結果：

薬物動態

- 初回投与後及び定常状態のいずれにおいても、コーカシアン及び日本人被験者の間で平均セマグルチド濃度プロファイルは同様であった。
- 初回投与時及び定常状態のすべての薬物動態パラメータは、コーカシアン及び日本人被験者の間で同様と考えられた。期待されたとおり AUC_{τ} 及び C_{max} は用量依存的に増加し、コーカシアン及び日本人被験者において用量反応関係は同様であった。しかしながら、 AUC_{τ} 及び C_{max} において用量比例性は確認されなかった。

- AUC_t 及び C_{max} に、体重のほんのわずかな影響があった（体重が重いほど薬物動態の値が減少した）。
薬力学的作用
- 空腹時血清グルコースは、ベースラインからDay 57にかけて、すべての用量群（プラセボ含む）でわずかに低下した。これは主に0.4 mg以上の用量群で最も顕著であった〔ベースライン（平均値：約5 mmol/L）から0.3～0.6 mmol/Lの低下〕。この効果は兩人種で同様に示された。
- 血清インスリン及び血清C-ペプチドでは、いずれの人種でも、投与による一貫した効果はみられなかった。
- コーカシアン被験者（プラセボ含む）のみ、空腹時血清グルカゴンのベースラインからDay 57の低下について、わずかに用量非依存的な傾向がみられた。
- 体重は、コーカシアン及び日本人被験者のいずれにおいても、ベースラインからDay 57にかけて用量依存的な減少を示した（コーカシアン：最大-7.0 kg、日本人：最大-5.1 kg）。投与中止後、被験者の体重は再び増加する傾向がみられた。

安全性の結果：

- 日本人及びコーカシアン被験者で、安全性及び忍容性のプロファイルは同様であり、安全性に問題となる所見は認められなかった。
- 試験期間中、死亡、重度な有害事象、及び特に注目すべき医学的事象は報告されなかった。
- 試験期間中、77例に299件の有害事象が報告された。治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）は292件で、コーカシアン被験者の88.1%、日本人被験者の81.0%で報告されたが、この大部分（コーカシアン被験者では86%の事象、日本人被験者では71.7%の事象）が軽度であった。
- 292件の有害事象のうち208件（67.9%）が、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。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で最も高頻度で報告されたものは、胃腸障害の有害事象（コーカシアン被験者の52.4%、日本人被験者の40.5%で報告：主に悪心、下痢、嘔吐及び消化不良）及び食欲減退（コーカシアン被験者の45.2%、日本人被験者の42.9%で報告）であった。また、頭痛（コーカシアン被験者の26.2%、日本人被験者の21.4%で報告）及び疲労（コーカシアン被験者の14.3%、日本人被験者の11.9%で報告）も高頻度で報告された有害事象であった。
- 5例（いずれもセマグルチドの投与を受けた）が、有害事象により試験を中止した。うち3例が心血管系事象（PR間隔の延長又は心室性期外収縮の頻発：コーカシアン被験者1例及び日本人被験者2例）、1例が不安（日本人被験者）、1例が蕁麻疹（コーカシアン被験者）であった。後の2件のみ、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。
- ベースラインと比較して脈拍数の増加がみられた。いずれの人種（プラセボ含む全用量群）においても、脈拍数の増加はベースラインからの収縮期血圧の低下を伴った。人種間での差異は認められなかった。
- 全般的に、いずれの人種においても、他の心電図間隔に変化なく、ベースラインと比較してわずかな無症候性のPR間隔延長が認められた。この結果の臨床的関連性は不明である。さらに、セマグルチドの投与を受けた6例で、より顕著な無症候性PR間隔延長（コーカシアン被験者1例、日本人被験者2例）又は心室の期外収縮（コーカシアン被験者2例、日本人被験者1例）が認められた。1例を除き、臨床的に問題となるものではなく、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 低血糖の発現はなかった。
- 抗セマグルチド抗体を産生した被験者はいなかった。
- 3例のコーカシアン被験者及び1例の日本人被験者が、注射部位反応を発現した。

全体の結論：

- 本試験において安全上の問題は認められず、安全性及び忍容性プロファイルは、コーカシアン及び日本人被験者で同様と考えられた。
- 死亡、特に注目すべき医学的事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。
- 薬物動態特性は、コーカシアン及び日本人被験者間で差異はみられなかった。
- 血糖コントロールの決定因子（グルコース、インスリン、グルカゴン）及び体重における治療の効果は、コーカシアン及び日本人被験者間で同様であった。
- 本試験の結果から、今後の臨床試験において日本人及びコーカシアン被験者間で用量を変える必要性は示されていない。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神及びICH-GCPを遵守して実施された（適用となる版を参照のこと）。

ここに提示する結果は、2010年3月26日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.6.2 有害事象

表 2.7.6.6.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Combined									
被験者数	42			42			84		
TEAEs	37	(88.1)	172	34	(81.0)	120	71	(84.5)	292
胃腸障害	22	(52.4)	71	20	(47.6)	46	42	(50.0)	117
下痢	12	(28.6)	13	12	(28.6)	12	24	(28.6)	25
悪心	14	(33.3)	17	8	(19.0)	8	22	(26.2)	25
嘔吐	6	(14.3)	7	8	(19.0)	9	14	(16.7)	16
消化不良	9	(21.4)	12	2	(4.8)	2	11	(13.1)	14
腹痛	5	(11.9)	9	1	(2.4)	1	6	(7.1)	10
腹部膨満	1	(2.4)	1	5	(11.9)	5	6	(7.1)	6
おくび	3	(7.1)	3	1	(2.4)	1	4	(4.8)	4
腹部不快感	1	(2.4)	1	2	(4.8)	2	3	(3.6)	3
便秘	2	(4.8)	2	1	(2.4)	1	3	(3.6)	3
放屁	2	(4.8)	2	0	(0.0)	0	2	(2.4)	2
痔核	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
歯痛	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
下腹部痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
上腹部痛	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
小腸炎	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
口腔内潰瘍形成	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
流涎過多	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
神経系障害	15	(35.7)	25	12	(28.6)	16	27	(32.1)	41
頭痛	12	(28.6)	15	9	(21.4)	10	21	(25.0)	25
体位性めまい	3	(7.1)	3	2	(4.8)	2	5	(6.0)	5
浮動性めまい	2	(4.8)	2	2	(4.8)	2	4	(4.8)	4
錯感覚	2	(4.8)	2	0	(0.0)	0	2	(2.4)	2
知覚過敏	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
嗜眠	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
傾眠	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
失神	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
緊張性頭痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
代謝および栄養障害	20	(47.6)	21	18	(42.9)	18	38	(45.2)	39
食欲減退	20	(47.6)	21	18	(42.9)	18	38	(45.2)	39

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
感染症および寄生虫症	15	(35.7)	24	14	(33.3)	14	29	(34.5)	38
鼻咽頭炎	9	(21.4)	12	3	(7.1)	3	12	(14.3)	15
上気道感染	3	(7.1)	4	7	(16.7)	7	10	(11.9)	11
ウイルス感染	3	(7.1)	3	3	(7.1)	3	6	(7.1)	6
胃腸炎	1	(2.4)	2	0	(0.0)	0	1	(1.2)	2
インフルエンザ	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
咽頭炎	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
鼻炎	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(23.8)	10	7	(16.7)	10	17	(20.2)	20
疲労	6	(14.3)	6	6	(14.3)	6	12	(14.3)	12
注射部位血腫	2	(4.8)	2	1	(2.4)	1	3	(3.6)	3
注射部位疼痛	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
適用部位刺激感	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
注射部位そう痒感	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
発熱	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
皮膚および皮下組織障害	7	(16.7)	7	3	(7.1)	3	10	(11.9)	10
湿疹	0	(0.0)	0	2	(4.8)	2	2	(2.4)	2
ざ瘡	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
水疱	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
多汗症	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
発疹	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
丘疹性皮膚疹	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
皮膚反応	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
蕁麻疹	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(4.8)	3	4	(9.5)	4	6	(7.1)	7
節足動物咬傷	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
挫傷	0	(0.0)	0	2	(4.8)	2	2	(2.4)	2
サンバーン	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
創傷	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	(9.5)	5	0	(0.0)	0	4	(4.8)	5
背部痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
筋骨格系胸痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
筋肉痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
四肢痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
滑液嚢腫	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
臨床検査	1	(2.4)	1	2	(4.8)	2	3	(3.6)	3
心電図P R延長	1	(2.4)	1	2	(4.8)	2	3	(3.6)	3
心臓障害	2	(4.8)	2	1	(2.4)	1	3	(3.6)	3
心室性期外収縮	2	(4.8)	2	1	(2.4)	1	3	(3.6)	3
精神障害	0	(0.0)	0	2	(4.8)	2	2	(2.4)	2
不安	0	(0.0)	0	2	(4.8)	2	2	(2.4)	2
免疫系障害	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
季節性アレルギー	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
耳および迷路障害	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
耳垢栓塞	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
耳閉	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
鼻出血	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
眼障害	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
眼そう痒症	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
血管障害	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
起立性低血圧	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Placebo						
被験者数	10			10		20
TEAEs	8	(80.0)	19	7	(70.0)	14
胃腸障害	1	(10.0)	1	2	(20.0)	4
下痢	1	(10.0)	1	2	(20.0)	2
腹部膨満	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
流涎過多	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
神経系障害	2	(20.0)	4	1	(10.0)	1
頭痛	2	(20.0)	4	1	(10.0)	1
代謝および栄養障害	3	(30.0)	3	1	(10.0)	1
食欲減退	3	(30.0)	3	1	(10.0)	1
感染症および寄生虫症	3	(30.0)	5	3	(30.0)	3
鼻咽頭炎	3	(30.0)	4	0	(0.0)	0
上気道感染	0	(0.0)	0	2	(20.0)	2
ウイルス感染	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1
疲労	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1
注射部位血腫	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2	(20.0)	2	0	(0.0)	0
多汗症	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0
発疹	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	2	(20.0)	2
挫傷	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
サンバーン	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0
四肢痛	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0
精神障害	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
不安	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
鼻出血	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1
眼障害	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0
眼そう痒症	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

%: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.1 mg						
被験者数	6			6		12
TEAEs	5	(83.3)	12	2	(33.3)	7
胃腸障害	2	(33.3)	2	2	(33.3)	3
腹部不快感	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
下痢	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
消化不良	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
小腸炎	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
痔核	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
神経系障害	3	(50.0)	3	0	(0.0)	0
頭痛	3	(50.0)	3	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
食欲減退	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	3	(50.0)	3	2	(33.3)	2
鼻咽頭炎	1	(16.7)	1	2	(33.3)	2
インフルエンザ	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
鼻炎	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
注射部位血腫	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1	(16.7)	1	1	(16.7)	1
湿疹	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
蕁麻疹	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
挫傷	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系胸痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

#: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.2 mg						
被験者数	6			6		12
TEAEs	5	(83.3)	36	5	(83.3)	10
胃腸障害	3	(50.0)	22	1	(16.7)	3
悪心	3	(50.0)	5	1	(16.7)	1
腹痛	2	(33.3)	5	0	(0.0)	0
消化不良	2	(33.3)	5	0	(0.0)	0
嘔吐	2	(33.3)	3	1	(16.7)	1
下痢	2	(33.3)	2	1	(16.7)	1
便秘	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
痔核	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
頭痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
緊張性頭痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	1	(16.7)	2	2	(33.3)	2
食欲減退	1	(16.7)	2	2	(33.3)	2
感染症および寄生虫症	2	(33.3)	5	1	(16.7)	1
鼻咽頭炎	2	(33.3)	3	0	(0.0)	0
胃腸炎	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0
ウイルス感染	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2
疲労	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
注射部位疼痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
発熱	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(33.3)	2	1	(16.7)	1
水疱	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
皮膚反応	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0
筋肉痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
滑液嚢腫	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
免疫系障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

#: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.4 mg						
被験者数	6			8		14
TEAEs	6	(100.0)	33	8	(100.0)	23
胃腸障害	4	(66.7)	10	4	(50.0)	9
悪心	3	(50.0)	4	1	(12.5)	1
下痢	2	(33.3)	2	2	(25.0)	2
嘔吐	2	(33.3)	2	2	(25.0)	2
腹部不快感	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2
消化不良	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
腹部膨満	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1
上腹部痛	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1
神経系障害	4	(66.7)	8	2	(25.0)	3
頭痛	3	(50.0)	4	2	(25.0)	3
浮動性めまい	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
体位性めまい	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
嗜眠	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	5	(83.3)	5	4	(50.0)	4
食欲減退	5	(83.3)	5	4	(50.0)	4
感染症および寄生虫症	2	(33.3)	5	2	(25.0)	2
鼻咽頭炎	2	(33.3)	3	1	(12.5)	1
ウイルス感染	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
インフルエンザ	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2
適用部位刺激感	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1
疲労	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
丘疹性皮膚疹	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0
節足動物咬傷	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
サンバーン	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
背部痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2
心電図P R 延長	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
心臟障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1
心室性期外収縮	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1
血管障害	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(7.1)	1
起立性低血圧	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(7.1)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.8 mg T						
被験者数	6			6		12
TEAEs	6	(100.0)	38	6	(100.0)	25
胃腸障害	6	(100.0)	18	5	(83.3)	8
悪心	3	(50.0)	3	4	(66.7)	4
下痢	3	(50.0)	4	1	(16.7)	1
おくび	3	(50.0)	3	1	(16.7)	1
嘔吐	1	(16.7)	1	2	(33.3)	2
腹痛	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0
消化不良	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
放屁	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
口腔内潰瘍形成	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	3	(50.0)	6	5	(83.3)	6
頭痛	2	(33.3)	2	4	(66.7)	4
体位性めまい	2	(33.3)	2	2	(33.3)	2
錯感覚	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
失神	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	5	(83.3)	5	5	(83.3)	5
食欲減退	5	(83.3)	5	5	(83.3)	5
感染症および寄生虫症	3	(50.0)	3	3	(50.0)	3
上気道感染	1	(16.7)	1	2	(33.3)	2
鼻咽頭炎	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
咽頭炎	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
ウイルス感染	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(50.0)	3	0	(0.0)	0
疲労	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
注射部位そう痒感	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
湿疹	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(16.7)	1	1	(16.7)	1
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
創傷	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
免疫系障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1
季節性アレルギー	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1
耳および迷路障害	1	(16.7)	1	1	(16.7)	1	2	(16.7)	2
耳垢栓塞	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(8.3)	1
耳閉	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(8.3)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 1.2 mg T						
被験者数	8			6		14
TEAEs	7	(87.5)	34	6	(100.0)	41
胃腸障害	6	(75.0)	18	6	(100.0)	19
下痢	4	(50.0)	4	5	(83.3)	5
悪心	5	(62.5)	5	2	(33.3)	2
嘔吐	1	(12.5)	1	3	(50.0)	4
腹部膨満	1	(12.5)	1	3	(50.0)	3
消化不良	2	(25.0)	2	2	(33.3)	2
腹痛	2	(25.0)	2	1	(16.7)	1
便秘	1	(12.5)	1	1	(16.7)	1
歯痛	1	(12.5)	1	1	(16.7)	1
下腹部痛	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	1	(12.5)	2	4	(66.7)	6
頭痛	1	(12.5)	1	2	(33.3)	2
浮動性めまい	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2
知覚過敏	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
錯感覚	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
傾眠	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
代謝および栄養障害	5	(62.5)	5	6	(100.0)	6
食欲減退	5	(62.5)	5	6	(100.0)	6
感染症および寄生虫症	2	(25.0)	3	3	(50.0)	3
上気道感染	2	(25.0)	3	3	(50.0)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(37.5)	3	3	(50.0)	5
疲労	3	(37.5)	3	3	(50.0)	3
注射部位血腫	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
ざ瘡	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
心電図P R延長	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
心臓障害	1	(12.5)	1	1	(16.7)	1
心室性期外収縮	1	(12.5)	1	1	(16.7)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
不安	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

表 2.7.6.6.2-2 重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団
該当なし

表 2.7.6.6.2-3 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（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%) E	N	(%) E	N	(%) E
Dose-arm: Combined						
被験者数	42		42		84	
TEAEs related to Trial product	31 (73.8)	123	26 (61.9)	85	57 (67.9)	208
胃腸障害	22 (52.4)	68	17 (40.5)	39	39 (46.4)	107
悪心	14 (33.3)	17	8 (19.0)	8	22 (26.2)	25
下痢	11 (26.2)	12	11 (26.2)	11	22 (26.2)	23
嘔吐	6 (14.3)	7	8 (19.0)	8	14 (16.7)	15
消化不良	9 (21.4)	12	2 (4.8)	2	11 (13.1)	14
腹痛	5 (11.9)	9	1 (2.4)	1	6 (7.1)	10
腹部膨満	1 (2.4)	1	5 (11.9)	5	6 (7.1)	6
おくび	3 (7.1)	3	1 (2.4)	1	4 (4.8)	4
腹部不快感	1 (2.4)	1	2 (4.8)	2	3 (3.6)	3
便秘	2 (4.8)	2	1 (2.4)	1	3 (3.6)	3
放屁	2 (4.8)	2	0 (0.0)	0	2 (2.4)	2
下腹部痛	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
口腔内潰瘍形成	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
代謝および栄養障害	19 (45.2)	20	18 (42.9)	18	37 (44.0)	38
食欲減退	19 (45.2)	20	18 (42.9)	18	37 (44.0)	38
神経系障害	13 (31.0)	20	12 (28.6)	16	25 (29.8)	36
頭痛	11 (26.2)	14	9 (21.4)	10	20 (23.8)	24
体位性めまい	2 (4.8)	2	2 (4.8)	2	4 (4.8)	4
浮動性めまい	1 (2.4)	1	2 (4.8)	2	3 (3.6)	3
知覚過敏	0 (0.0)	0	1 (2.4)	1	1 (1.2)	1
嗜眠	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
錯感覚	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
傾眠	0 (0.0)	0	1 (2.4)	1	1 (1.2)	1
失神	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (21.4)	9	5 (11.9)	6	14 (16.7)	15
疲労	6 (14.3)	6	5 (11.9)	5	11 (13.1)	11
注射部位血腫	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
注射部位疼痛	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
注射部位そう痒感	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1
発熱	0 (0.0)	0	1 (2.4)	1	1 (1.2)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

%: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮膚および皮下組織障害	4	(9.5)	4	1	(2.4)	1	5	(6.0)	5
ざ瘡	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
湿疹	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
多汗症	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
丘疹性皮疹	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
蕁麻疹	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
精神障害	0	(0.0)	0	2	(4.8)	2	2	(2.4)	2
不安	0	(0.0)	0	2	(4.8)	2	2	(2.4)	2
感染症および寄生虫症	1	(2.4)	1	1	(2.4)	1	2	(2.4)	2
鼻炎	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
上気道感染	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
筋肉痛	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
挫傷	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
心臓障害	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(1.2)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Placebo									
被験者数	10			10			20		
TEAEs related to Trial product	6	(60.0)	10	4	(40.0)	8	10	(50.0)	18
胃腸障害	1	(10.0)	1	2	(20.0)	3	3	(15.0)	4
下痢	1	(10.0)	1	2	(20.0)	2	3	(15.0)	3
腹部膨満	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	1	(5.0)	1
代謝および栄養障害	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1	3	(15.0)	3
食欲減退	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1	3	(15.0)	3
神経系障害	2	(20.0)	4	1	(10.0)	1	3	(15.0)	5
頭痛	2	(20.0)	4	1	(10.0)	1	3	(15.0)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1	3	(15.0)	3
疲労	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	2	(10.0)	2
注射部位血腫	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(5.0)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(5.0)	1
多汗症	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(5.0)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	1	(5.0)	1
不安	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	1	(5.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	1	(5.0)	1
挫傷	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	1	(5.0)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

%: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.1 mg						
被験者数	6			6		12
TEAEs related to Trial product	3	(50.0)	8	1	(16.7)	1
胃腸障害	2	(33.3)	2	1	(16.7)	1
腹部不快感	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
下痢	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
消化不良	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
食欲減退	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
神経系障害	3	(50.0)	3	0	(0.0)	0
頭痛	3	(50.0)	3	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
蕁麻疹	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
鼻炎	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.2 mg						
被験者数	6			6		12
TEAEs related to Trial product	4	(66.7)	26	4	(66.7)	33
胃腸障害	3	(50.0)	21	1	(16.7)	24
悪心	3	(50.0)	5	1	(16.7)	6
腹痛	2	(33.3)	5	0	(0.0)	5
消化不良	2	(33.3)	5	0	(0.0)	5
嘔吐	2	(33.3)	3	1	(16.7)	4
下痢	2	(33.3)	2	1	(16.7)	3
便秘	1	(16.7)	1	0	(0.0)	1
代謝および栄養障害	1	(16.7)	2	2	(33.3)	4
食欲減退	1	(16.7)	2	2	(33.3)	4
神経系障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	1
頭痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)	1	1	(16.7)	3
疲労	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
注射部位疼痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	1
発熱	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	1
筋肉痛	1	(16.7)	1	0	(0.0)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian			Japanese			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.4 mg									
被験者数	6			8			14		
TEAEs related to Trial product	6	(100.0)	21	6	(75.0)	15	12	(85.7)	36
胃腸障害	4	(66.7)	10	3	(37.5)	7	7	(50.0)	17
悪心	3	(50.0)	4	1	(12.5)	1	4	(28.6)	5
嘔吐	2	(33.3)	2	2	(25.0)	2	4	(28.6)	4
下痢	2	(33.3)	2	1	(12.5)	1	3	(21.4)	3
腹部不快感	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2	2	(14.3)	2
消化不良	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0	2	(14.3)	2
腹部膨満	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(7.1)	1
代謝および栄養障害	5	(83.3)	5	4	(50.0)	4	9	(64.3)	9
食欲減退	5	(83.3)	5	4	(50.0)	4	9	(64.3)	9
神経系障害	3	(50.0)	5	2	(25.0)	3	5	(35.7)	8
頭痛	2	(33.3)	3	2	(25.0)	3	4	(28.6)	6
浮動性めまい	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1
嗜眠	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(7.1)	1
疲労	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(7.1)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1
丘疹性皮疹	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 0.8 mg T						
被験者数	6			6		12
TEAEs related to Trial product	6	(100.0)	32	5	(83.3)	21
胃腸障害	6	(100.0)	18	5	(83.3)	8
悪心	3	(50.0)	3	4	(66.7)	4
下痢	3	(50.0)	4	1	(16.7)	1
おくび	3	(50.0)	3	1	(16.7)	1
嘔吐	1	(16.7)	1	2	(33.3)	2
腹痛	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0
消化不良	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
放屁	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
口腔内潰瘍形成	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	5	(83.3)	5	5	(83.3)	5
食欲減退	5	(83.3)	5	5	(83.3)	5
神経系障害	3	(50.0)	6	5	(83.3)	6
頭痛	2	(33.3)	2	4	(66.7)	4
体位性めまい	2	(33.3)	2	2	(33.3)	2
錯感覚	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
失神	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(50.0)	3	0	(0.0)	0
疲労	2	(33.3)	2	0	(0.0)	0
注射部位そう痒感	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
湿疹	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
上気道感染	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

#: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

	Caucasian		Japanese		Total	
	N	(%)	E	N	(%)	E
Dose-arm: Sema 1.2 mg T						
被験者数	8			6		14
TEAEs related to Trial product	6	(75.0)	26	6	(100.0)	33
胃腸障害	6	(75.0)	16	5	(83.3)	17
下痢	3	(37.5)	3	5	(83.3)	5
悪心	5	(62.5)	5	2	(33.3)	2
腹部膨満	1	(12.5)	1	3	(50.0)	3
消化不良	2	(25.0)	2	2	(33.3)	2
嘔吐	1	(12.5)	1	3	(50.0)	3
腹痛	2	(25.0)	2	1	(16.7)	1
便秘	1	(12.5)	1	1	(16.7)	1
下腹部痛	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	5	(62.5)	5	6	(100.0)	6
食欲減退	5	(62.5)	5	6	(100.0)	6
神経系障害	1	(12.5)	1	4	(66.7)	6
頭痛	1	(12.5)	1	2	(33.3)	2
浮動性めまい	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2
知覚過敏	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
傾眠	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(37.5)	3	2	(33.3)	2
疲労	3	(37.5)	3	2	(33.3)	2
皮膚および皮下組織障害	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
ざ瘡	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
精神障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
不安	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
心臓障害	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1

One Caucasian subject has been wrongly reported in SOC 'General disorders and administration site conditions' - bruising of right elbow is not an inj. site reaction.

N: Number of subject experiencing adverse events.

?: Percentage of subject having at least one adverse event.

E: Number of adverse events.

2.7.6.7 NN9535-3634

2.7.6.7.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT02146079	UTN : U1111-1147-6660 Japanese registration number : JapicCTI-142550
治験の標題 : 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、セマグルチドの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討 —1 施設、並行群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験— www.clinicaltrials.gov の標題 : A trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the safety and tolerability of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects	
治験責任医師名 : [REDACTED]	
治験実施施設 : [REDACTED] Japan	
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間 : 2014 年 5 月 21 日～2014 年 10 月 20 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : ここに提示する結果は、2015 年 1 月 9 日の時点での臨床データベースに基づいている。	
目的 : <u>主要目的 :</u> - 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の曝露量を比較検討する。 <u>副次的目的 :</u> 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、以下の項目を比較検討する。 - セマグルチド単回及び反復皮下投与後の薬物動態 - セマグルチド反復皮下投与後の薬力学的作用 - セマグルチド反復皮下投与後の安全性及び忍容性	
治験方法 : 本試験は、日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、2 用量のセマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の週 1 回投与による定常状態について検討する、1 施設、並行群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。 各被験者の試験期間は、個々のスケジュールに応じて 18～21 週間であった。本試験は、スクリーニング期間（来院 1）、投与期間（来院 2～19）及び事後調査期間（来院 20～23）で構成された。投与終了は来院 19（Day 92）とした。 各人種内で被験者をセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg もしくはセマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg に相当する液量のセマグルチドのプラセボ（以下、プラセボとする）を投与する群のいずれかに無作為割り付けした。 試験期間を通して血漿中セマグルチド濃度測定のための検体を採取した。被験者は初回（単回）投与時と最終投与時（定常状態）の 2 回治験実施施設に 5 日間入院し、薬物動態評価のための連続採血が実施された。	

計画及び解析された被験者数：

日本人被験者 22 例及びコーカシアン被験者 22 例を以下の 4 つの投与群のいずれかへ無作為割り付けすることが計画された。

- セマグルチド 0.5 mg（16例：日本人8例、コーカシアン8例）
- プラセボ0.5 mg（6例：日本人3例、コーカシアン3例）
- セマグルチド 1.0 mg（16例：日本人8例、コーカシアン8例）
- プラセボ1.0 mg（6例：日本人3例、コーカシアン3例）

解析では、エンドポイントとプラセボの液量には関連がないと仮定して 2 つのプラセボ群を併合した。

本試験では、日本人 22 例及びコーカシアン 22 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。3 例が試験を中止した（0.5 mg 群のコーカシアン 1 例及び 1.0 mg 群のコーカシアン 2 例）。すべての被験者（日本人 22 例及びコーカシアン 22 例）が最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：主な選択基準：

- 日本人及びコーカシアン健康男性被験者
- 年齢：20歳以上55歳以下（同意取得時点）
- 体重：54.0 kg以上
- BMI（kg/m²）：20.0以上25.0以下
- HbA1c：6.0%以下
- 日本人のみ：両親ともに日本人であること
- コーカシアンのみ：両親ともにコーカシアンであること

主な除外基準：

- 臨床的に問題となる既往歴、もしくは心臓、呼吸器、消化器、肝、神経、腎、生殖器、内分泌、皮膚又は血液疾患の全身性又は臓器疾患の既往／併発がある被験者
- 本人又は家族が、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群2型（MEN2）の既往歴を有する被験者
- 慢性又は特発性急性膵炎の既往のある被験者
- カルシトニン50 ng/L以上
- スクリーニング前1年以内にアルコール乱用歴がある被験者、又はスクリーニング時にアルコール呼吸検査の結果が陽性の被験者、もしくは1週間あたり21単位を超えるアルコールを摂取する被験者〔アルコール1単位は、約250 mLのビール又はラガー、約120 mL（グラス1杯）のワイン又は日本酒、もしくは約20 mLの蒸留酒に相当〕。
- 1日あたりの喫煙量がタバコ5本又はその相当量を超える被験者（ニコチン代替用品を含む）、もしくは治験手順で求められる際に禁煙を受け入れられない被験者
- 来院2の前3週間以内又は処方薬の半減期の5倍の期間内（どちらか長い方）に、処方薬を使用した被験者、もしくは来院2の前1週間以内に市販薬を使用した被験者。ただし、ビタミン剤、ミネラル剤、栄養補助剤の使用、並びにパラセタモール（アセトアミノフェン）又はアセチルサリチル酸の随時使用は可とする。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40201）

セマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg を治験実施施設にて医師又は他の有資格者が週 1 回皮下投与した。

投与期間：

ベースライン（来院 2、Day 1）から投与終了（来院 19、Day 92）までの予定投与期間は 13 週間であった。開始用量はすべての被験者において 0.25 mg とし、続いて固定用量による用量漸増法を実施した。セ

マグルチド 0.5 mg／プラセボ群では、0.25 mg を 4 回（4 週間）投与した後に維持用量（0.5 mg）に到達させた。セマグルチド 1.0 mg／プラセボ群では、0.25 mg を 4 回（4 週間）投与し、続いて 0.50 mg を 4 回（4 週間）投与した後に維持用量（1.0 mg）に到達させた。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ注射液、プレフィルドペン型注入器 PDS290（1.5 mL、ロット番号：CV40231） セマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg に相当する液量のプラセボを治験実施施設にて医師又は他の有資格者が週 1 回皮下投与した。プラセボもセマグルチドと同じ漸増法に従った。
評価基準：薬物動態及び薬力学的作用 <u>プライマリーエンドポイント：</u> • $AUC_{0-168h,sema,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～168時間）における血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積 <u>薬物動態に関する主なセカンダリーエンドポイント：</u> • $C_{max,sema,SS}$：セマグルチド（0.5 mg及び1.0 mg）最終投与後0～168時間における定常状態での最高血漿中セマグルチド濃度 <u>薬力学的作用に関する主なセカンダリーエンドポイント：</u> • ベースライン（来院2、Day 1）から投与終了（来院19、Day 92）までの体重の変化量
評価基準：安全性 <u>主な安全性エンドポイント：</u> ベースライン（来院 2、Day 1）から事後調査（来院 23）までの治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）の発現件数
統計手法： <u>被験者数の設定：</u> 本試験における被験者数は正式な統計的検出力に基づいて算出されたものではない。 <u>解析対象集団の定義：</u> 以下の解析対象集団を定義した。 • FAS － 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。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。 • SAS － 治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。 <u>統計解析の内容：</u> • プライマリーエンドポイント： － $AUC_{0-168h,sema,SS}$は、定常状態での1投与間隔（0～168時間）における実際の時間及び濃度の実測値に基づく濃度 - 時間曲線下面積から、線形台形法を用いて算出した。$AUC_{0-168h,sema,SS}$の解析には対数変換した値に基づく正規線形モデルを用いた。このモデルでは、人種、用量群、人種と用量群の交互作用を固定効果とした。 • 薬物動態に関する主なセカンダリーエンドポイント： － $C_{max,sema,SS}$は、定常状態での投与後168時間までのすべての有効なセマグルチド濃度の最高値として求めた。$C_{max,sema,SS}$の解析にはプライマリーエンドポイントと同じモデルを用いた。 • 薬力学的作用に関する主なセカンダリーエンドポイント： － 薬力学的作用エンドポイントは、予定されたすべての来院時に得たベースライン後の測定値を目的変数とし、来院、用量群（セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg 又はプラセボ）、人種、人種と用量群との交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とする繰り返し測定に対する混合モデルにより別々に解析した。さらに、来院と用量群、来院と人種、来院と人種と用量群、来院とベースライン値の交互作用項を含めることとした。同一被験者の測定値に対し、無構造共分

散行列を用いた。

- 主な安全性エンドポイント：
 - － 安全性エンドポイントは記述統計量を用いて評価した。

被験者背景：

各人種内において、投与群間（0.5 mg、1.0 mg 及びプラセボ）で被験者背景及びベースライン特性の偏りはなかった。日本人被験者及びコーカシアン被験者の年齢は同様に、投与群間でも明らかな差は認められなかった〔平均年齢：37.9 歳（日本人）、34.8 歳（コーカシアン）〕。コーカシアン被験者は日本人被験者と比較して身長が高く（平均身長：1.80 m 及び 1.71 m）、体重が重かったが（平均体重：73.0 kg 及び 63.7 kg）、投与群間では明らかな差は認められなかった。BMI は人種間で同程度であった〔平均 BMI (kg/m^2)：21.8（日本人）、22.5（コーカシアン）〕。

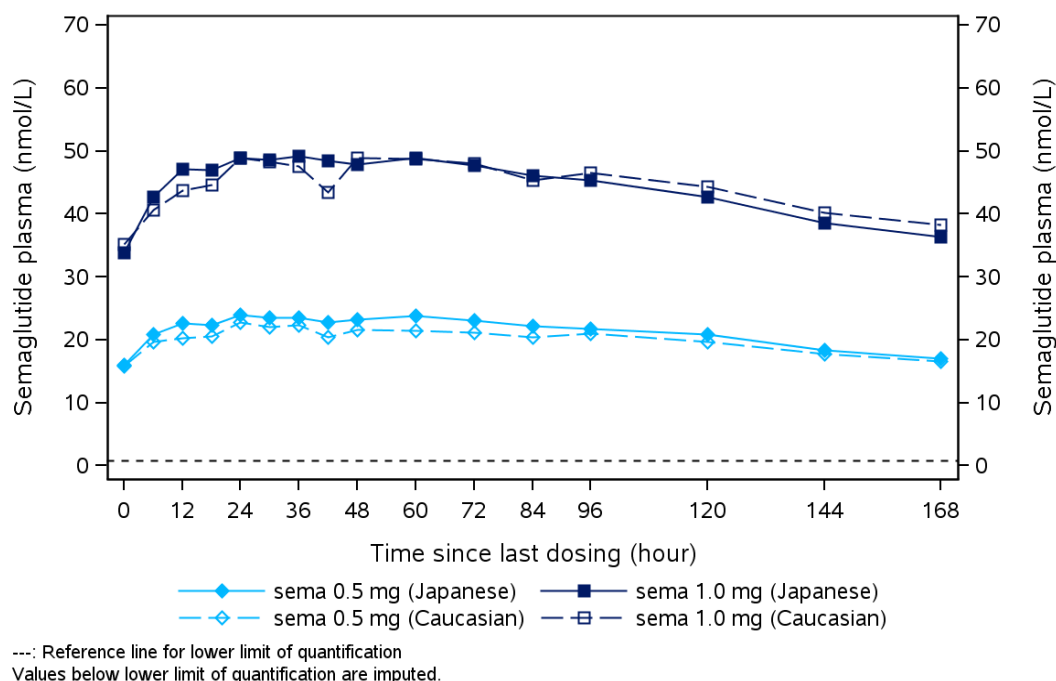
健康被験者の選択基準と一致して、血糖関連パラメータのベースライン値はいずれの人種でも基準範囲内であった〔平均 HbA1c：5.2%（日本人）、5.2%（コーカシアン）、平均空腹時血糖値：4.8 mmol/L（85.9 mg/dL）（日本人）、4.7 mmol/L（84.7 mg/dL）（コーカシアン）〕。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

プライマリーエンドポイント：

$\text{AUC}_{0-168\text{h, sema, SS}}$

人種及び用量別の定常状態での平均セマグルチド濃度 - 時間曲線は以下のとおりである。



- 定常状態でのセマグルチドの曝露量（ $\text{AUC}_{0-168\text{h, sema, SS}}$ ）は、いずれの用量でも日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。人種間の比（日本人／コーカシアン）の推定値は以下のとおりである。
 - － セマグルチド0.5 mg：1.06（95%信頼区間：0.92; 1.23）
 - － セマグルチド1.0 mg：0.99（95%信頼区間：0.85; 1.16）
- 予測されたとおり、いずれの人種においても $\text{AUC}_{0-168\text{h, sema, SS}}$ は用量依存的に増加した。用量間の比の推定値（1.0 mg/0.5 mg）は以下のとおりである。
 - － 日本人：2.08（95%信頼区間：1.80; 2.40）

- コーカシアン：2.22（95%信頼区間：1.89; 2.60）

薬物動態に関する主なセカンダリーエンドポイント：

$C_{\max, \text{sema, SS}}$

- 定常状態での最高セマグルチド濃度（ $C_{\max, \text{sema, SS}}$ ）は、いずれの用量でも日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。人種間の比（日本人／コーカシアン）の推定値は以下のとおりである。
 - セマグルチド 0.5 mg：1.06（95%信頼区間：0.91; 1.23）
 - セマグルチド 1.0 mg：1.02（95%信頼区間：0.87; 1.19）
- 予測されたとおり、いずれの人種においても $C_{\max, \text{sema, SS}}$ は用量依存的に増加した。用量間の比の推定値（1.0 mg/0.5 mg）は以下のとおりである。
 - 日本人：2.06（95%信頼区間：1.78; 2.38）
 - コーカシアン：2.13（95%信頼区間：1.82; 2.50）

薬力学的作用に関する主なセカンダリーエンドポイント：

体重（ベースラインから投与終了までの変化量）

- どちらの人種においても用量依存的な体重減少が認められた。プラセボと比較した体重の変化量の差（推定値）は以下のとおりである。
 - 日本人セマグルチド 0.5 mg：-2.4 kg（95%信頼区間：-4.5; -0.4）
 - 日本人セマグルチド 1.0 mg：-6.1 kg（95%信頼区間：-8.1; -4.0）
 - コーカシアンセマグルチド 0.5 mg：-4.3 kg（95%信頼区間：-6.5; -2.0）
 - コーカシアンセマグルチド 1.0 mg：-8.3 kg（95%信頼区間：-10.6; -6.0）
- ベースラインから投与終了までの相対的な体重減少（%）は人種間で同程度であった。
 - セマグルチド 0.5 mg：-2.8%（日本人）、-3.9%（コーカシアン）
 - セマグルチド 1.0 mg：-8.3%（日本人）、-9.4%（コーカシアン）
 - プラセボ：1.0%（日本人）、1.2%（コーカシアン）

安全性の結果：

- セマグルチド（0.5 mg及び1.0 mg）の皮下投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。
- 全体的な安全性プロファイルは、日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。
- 有害事象：
 - 死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
 - 23例において有害事象が42件報告されたが、日本人被験者とコーカシアン被験者の間に明らかな差は認められなかった（日本人：12例22件、コーカシアン：11例20件）
 - 有害事象はいずれも軽度（35件）又は中等度（7件）であった。
 - セマグルチド群（20例39件）ではプラセボ群（3例3件）と比較して有害事象の発現件数が多く、0.5 mg群と比較して1.0 mg群で多かったが、人種間に明らかな差は認められなかった。有害事象の発現件数は以下のとおりである。
 - セマグルチド 0.5 mg（日本人：6例8件、コーカシアン：4例6件）
 - セマグルチド 1.0 mg（日本人：5例13件、コーカシアン：5例12件）
 - プラセボ（日本人：1例1件、コーカシアン：2例2件）
 - 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（42件中25件）。胃腸障害の有害事象の発現件数は以下のとおりである。
 - セマグルチド 0.5 mg（日本人：5例6件、コーカシアン：2例4件）
 - セマグルチド 1.0 mg（日本人：3例9件、コーカシアン：2例5件）
 - プラセボ（日本人：1例1件、コーカシアン：0件）

全体の結論：

- 定常状態におけるセマグルチドの曝露量及び最高濃度は日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であり、予測されたとおり用量依存的に増加した。
- セマグルチドの定常状態において、日本人被験者及びコーカシアン被験者のいずれにおいても用量依存的な体重減少を示した。
- セマグルチドに関して新たな安全性又は忍容性の問題は認められなかった。全体的な安全性プロファイルは、日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120（2013）を遵守して実施された。

2.7.6.7.2 有害事象

表 2.7.6.7.2- 1 有害事象（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	sema 0.5 mg (Japanese)		sema 1.0 mg (Japanese)		placebo (Japanese)		sema 0.5 mg (Caucasian)		sema 1.0 mg (Caucasian)		placebo (Caucasian)	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
被験者数	8		8		6		8		8		6	
有害事象	6 (75.0)	8	5 (62.5)	13	1 (16.7)	1	4 (50.0)	6	5 (62.5)	12	2 (33.3)	2
胃腸障害	5 (62.5)	6	3 (37.5)	9	1 (16.7)	1	2 (25.0)	4	2 (25.0)	5	0 (0.0)	0
下痢	3 (37.5)	3	3 (37.5)	8	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (25.0)	5	0 (0.0)	0
便秘	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
悪心	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
腹部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
嘔吐	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	3 (37.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (37.5)	3	0 (0.0)	0
食欲減退	0 (0.0)	0	3 (37.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (37.5)	3	0 (0.0)	0
臨床検査	1 (12.5)	2	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
C－反応性蛋白増加	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0
浮動性めまい	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
傾眠	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

	sema 0.5 mg (Japanese)			sema 1.0 mg (Japanese)			placebo (Japanese)			sema 0.5 mg (Caucasian)			sema 1.0 mg (Caucasian)			placebo (Caucasian)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
脱毛症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
日光皮膚炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
倦怠感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表 2.7.6.7.2- 2 重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

該当なし	

表 2.7.6.7.2- 3 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（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	sema 0.5 mg (Japanese)			sema 1.0 mg (Japanese)			placebo (Japanese)			sema 0.5 mg (Caucasian)			sema 1.0 mg (Caucasian)			placebo (Caucasian)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
被験者数	8			8			6			8			8			6		
有害事象	4	(50.0)	5	5	(62.5)	12	1	(16.7)	1	3	(37.5)	5	5	(62.5)	10	0	(0.0)	0
胃腸障害	4	(50.0)	5	3	(37.5)	9	1	(16.7)	1	2	(25.0)	4	1	(12.5)	4	0	(0.0)	0
下痢	2	(25.0)	2	3	(37.5)	8	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	4	0	(0.0)	0
便秘	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
嘔吐	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	3	(37.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(37.5)	3	0	(0.0)	0
食欲減退	0	(0.0)	0	3	(37.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(37.5)	3	0	(0.0)	0
神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(12.5)	2	0	(0.0)	0
浮動性めまい	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
傾眠	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0
倦怠感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	0	(0.0)	0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial products is based on investigator(s)'s assessment.

2.7.6.8 NN9535-3616

2.7.6.8.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT00833716	UTN : 該当なし IND number : 79,754 EudraCT number : 該当なし
治験の標題 : 正常な腎機能を有する被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者を対象とした、NNC0113-0217 の薬物動態及び忍容性の検討 —非盲検試験—	
治験責任医師名 : 3つの治験実施施設において、施設ごとに1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が本治験の治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師 (signatory investigator)」に指名された。 	
治験実施施設 : 本試験は米国の3つの施設で実施された。	
公表文献 (引用文献) : 本試験の結果を検討した2つのポスター発表が行われた。 - Marbury TC, Flint A, Segel S, Lindegaard M, Lasseter K. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, in subjects with and without renal impairment. Presented at the 74th Scientific Session of the American Diabetes Association, 13-17 June 2014, San Francisco, CA, USA - Marbury TC, Flint A, Segel S, Lindegaard M, Lasseter K. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analogue, in subjects with and without renal impairment. Presented at the 50th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 15-19 September 2014, Vienna, Austria.	
治験期間 : 2009年2月2日～2010年7月26日	開発のフェーズ : 第1相
報告書作成日 : Version 1.0 : 2011年2月4日 Version 2.0 : 2013年5月30日 Version 3.0 : 2015年10月28日 Version 4.0 : 2016年6月20日	
目的 : 主要目的 : 〔ステージ1〕 重度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度の投与後0～無限大時間における推移曲線下面積AUC_{0-inf}を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 〔ステージ2〕 軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度のAUC_{0-inf}を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する〔ステージ2は、ステージ1で重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者においてNNC0113-0217 (セマグルチド) の同等性 (「影響がないとされる基準」) が示されなかった場合にのみ実施する〕。 副次的目的 : 〔ステージ1〕 血液透析を必要とする末期腎疾患 (ESRD) を有する被験者のセマグルチド AUC₀₋₄₈を正	

常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 〔ステージ1〕 血液透析がセマグルチドの薬物動態に対して意味のある影響を及ぼすかどうかを検討する。 〔ステージ1及び2〕 異なる程度の腎機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態パラメータを、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 〔ステージ1及び2〕 正常な腎機能を有する健康被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者における、セマグルチド単回投与後の安全性を評価する。
治験方法： - 本試験は、健康被験者及び腎機能障害を有する被験者〔Cockcroft & Gaultの計算式を用いて推算したクレアチニンクリアランス（糸球体濾過量：GFR）により分類〕を対象とした、多施設、非盲検、並行群、単回投与試験であった。 - 本試験の構成は以下のとおりである：スクリーニング来院（来院1）、スクリーニング直後24時間の採尿期間、及び採取した尿を提出する来院2（来院1から2日以内に実施）、来院3～9（Day 1～Day 21）の投与期間。治験薬はDay 1より投与された。投与期間では、被験者は治験実施施設に3泊入院した（来院3のみ）。来院3～9の期間を通して、薬物動態のための採血が実施された。 - 最終来院（来院9）は事後調査来院であり、治験薬投与後のDay 21に実施された。各被験者の試験期間は、最大5週間であった。 注意：本試験は当初 6 例（重度の腎機能障害を有する被験者 3 例及び末期腎疾患を有する被験者 3 例）の被験者を対象とし、セマグルチド 10 µg/kg（高用量）の単回投与で開始したが、safety group の中間評価に基づき、0.5 mg へ減量することを決定した。試験はセマグルチド 0.5 mg で再開され、本治験総括報告書の結果はこの投与量に基づくものである。
計画及び解析された被験者数： - 試験を中断する前に、6例の被験者にセマグルチドの高用量（10 µg/kg）が投与された。その後、固定用量（0.5 mg）で試験が再開された。 - 試験再開後は、95例がスクリーニングされ、うち56例にセマグルチド0.5 mgが投与された。 - セマグルチド0.5 mg投与被験者のうち、来院3（3泊の入院中）Day 2に「悪心」により試験を中止した1例（軽度の腎機能障害を有する被験者）を薬物動態解析集団から除外した。さらに、測定したすべての血漿中セマグルチド濃度が定量下限値未満であった1例の被験者を薬物動態解析対象集団から除外した。これにより、計54例が薬物動態解析対象となった。 - セマグルチドの投与（高用量投与6例及び0.5 mg投与56例を含む）を受けたすべての被験者が、安全性の解析対象に含まれた。高用量投与と固定用量投与のデータは別々に記載する。
診断及び主要な組入れ基準： <u>主な選択基準</u> - いずれの腎機能群においても、事前に規定された糸球体濾過量の基準（Cockcroft & Gaultの計算式を用いて推算）を満たす男性被験者及び（妊娠の可能性がない）女性被験者 - 年齢：18歳以上75歳以下 - BMI (kg/m²)：40以下 <u>主な除外基準</u> - 治験薬や関連薬剤に対するアレルギーを有する又はその疑いがある被験者 - 腎移植を受けている被験者 - 特定の心臓障害（NYHA分類クラスIII～IV、不安定狭心症、過去3ヵ月以内の心筋梗塞）を有する被験者 - 膵炎の既往歴又は現病歴を有する被験者、アミラーゼ又はリパーゼが正常範囲上限の2倍を超える被験者、トリグリセリドが500 mg/dLを超える被験者（トリグリセリドのみ院内検査室で測定）、カルシウムが正常範囲上限を超える被験者、胆石の既往歴を有する被験者（胆嚢摘出術は受けていない）又はアルコール乱用の既往歴を有する被験者 - 過去12ヵ月間に肝機能障害又は重度の肝疾患を有する被験者

- 過去3ヵ月間に重大な胆汁うっ滞又は胆道疾患の既往歴を有する被験者
- 原発性副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、甲状腺悪性腫瘍又は多発性内分泌腺腫の家族歴又は既往歴を有する被験者
- 初回投与前8週間以内又は試験期間中に献血を行った被験者

投与日中止基準

- 治験薬の投与前48時間及び投与後72時間にアルコールを摂取した場合
- 治験薬の投与前48時間及び投与後72時間にコーヒー、紅茶又はメチルキサンチン（テオフィリン、カフェイン又はテオブロミン）含有飲料を過剰摂取した場合
- 治験薬の投与前4日間及び投与後72時間に激しい運動を行った場合（治験責任医師の判断による）
- 治験薬の投与前48時間及び投与後72時間の喫煙本数が5本／日を超える場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド（NNC0113-0217）10 mg/mL 溶液がノボ ノルディスク社より、使い捨てプレフィルドペン型注入器 NordiPen[®]（1.5 mL）で提供された。治験薬は、同様にノボ ノルディスク社が提供した NovoFine[®] 注射針（30G）を用いて投与された。治験薬（試験開始時は 10 µg/kg で、後に 0.5 mg へ変更）は、被験者の大腿部に皮下投与した。ロット番号：VLDP024（すべての被験者に対して同一ロット番号）

投与期間：

セマグルチドは来院3（治験実施施設での3泊の入院）より単回投与し、薬物動態のための採血期間は来院9（Day 1～Day 21）で完了した。各被験者の試験期間は、最大5週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬は用いられなかった。

評価基準：薬物動態エンドポイント

薬物濃度の測定により以下の薬物動態エンドポイントを求めた。

- プライマリーエンドポイントは、各腎機能群のAUC_{0-inf}及び腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-inf}の比とした。
- 主なセカンダリーエンドポイントは、AUC_{0-t}、見かけの総クリアランス（CL/F）、最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、消失速度定数（λ_z）、消失半減期（t_{1/2}）、最高血漿中薬物濃度到達時間（t_{max}）及び見かけの分布容積（V_z/F）とした。
- 血漿中セマグルチド濃度は試験期間を通して測定した。薬物動態の結果は、血漿中セマグルチド濃度プロファイルに基づいて得られた。

評価基準：安全性

有害事象、低血糖、臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、12誘導心電図、身体所見及びバイタルサイン

統計手法：

被験者数の設定

- プライマリーエンドポイントであるAUC_{0-inf}について、正常な腎機能を有する被験者と重度の腎機能障害を有する被験者の比較における検出力に基づいて被験者数を算出した。
- 対数変換した値に基づいて、有意水準0.025でSchurmanの2つの片側t検定により、「影響なし」（セマグルチドのAUCについて、腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比の95%信頼区間が事前に規定した許容範囲（0.70; 1.43）に含まれる）に対する検定を実施した。CVを25%、平均値の差に対する「影響なし」の基準を [log(0.70) ; log(1.43)]、予想される差を0とすると、正常な腎機能を有する被験者14例及び腎機能障害を有する被験者10例での検出力は82%である。

解析対象集団の定義

治験実施計画書及び統計解析計画書では以下の解析対象集団が定義された。

- 薬物動態解析対象集団：セマグルチドの薬物動態エンドポイントの評価が可能となる被験者の基準は以下のとおりである。
 - － 治験登録時に選択基準を満たしており、除外基準に抵触していないこと

- 0.5 mg投与時の薬物動態エンドポイントを少なくとも1つ得るために有効な薬物動態データを有すること
- セマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすと判断される重大な治験実施計画書違反がないこと
- 安全性解析対象集団〔Safety analysis set (SAS)〕：高用量（10 µg/kg）又は0.5 mgの治験薬の投与が行われたすべての被験者について安全性を評価した。

薬物動態エンドポイント

- 本試験は、腎機能障害を有する被験者を対象とした治験の実施に関するガイドライン（EMA及びFDA）を遵守して実施された。正常な腎機能を有する被験者と重度の腎機能障害を有する被験者間で「影響なし」を示すため、 AUC_{0-inf} の比の95%信頼区間を求め、事前に規定した同等性の許容範囲（0.70; 1.43）と比較した。セカンダリーエンドポイントに関しては、薬物動態エンドポイントの比の90%信頼区間を用いて「影響なし」を判定した。
- 対数変換したエンドポイント（ AUC 及び C_{max} ）について、腎機能群を固定効果とする分散分析に基づいて信頼区間を求めた。
- セカンダリーエンドポイントは、セマグルチドの非結合画分についても推定された。
- AUC_{0-inf} と CL_{CR} の関連性は線形回帰モデルを用いて評価された。
- 薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントの解析は、すべて薬物動態解析対象集団に基づき行い、解析にはセマグルチド固定用量（0.5 mg）投与の被験者のみが含まれた。薬物動態解析対象集団の定義に従い、高用量を投与した被験者は解析から除外された。

安全性

- 安全性パラメータは、記述統計量、箱ひげ図又はシフトテーブルに基づいて評価した。
- セマグルチド高用量投与被験者のデータは、固定用量投与被験者データと別に記述した。

統計解析計画書に従った統計解析の変更

1. 統計解析計画書に従い、ステージ2における階層的な検定の第一段階は、軽度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比較を行うこととした。「影響なし」の基準を満たした場合には第2段階へ進むこととした。
2. 第2段階では、中等度の腎機能障害を有する被験者と、正常な腎機能を有する被験者の比較を行うこととした。

統計解析計画書承認後の統計解析の変更

- 薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントについて、対数変換した値を用い、腎機能群を固定効果、臨床的な理由により適切な場合は、年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とした、共分散分析に基づき信頼区間を求めた。
 - ベースラインにおける腎機能群の間の差を調整するため、薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントについて、年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とした感度分析が行われた。
- 腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者において、追加の薬物動態パラメータ（ λ_z 、 CL/F 、 V_z/F 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ ）を比較する追加解析が行われた。
- 尿又は透析液検体を用いたセマグルチドの薬物動態の評価については、尿中及び透析液中のセマグルチドの適切な測定法がないため実施しなかった。
 - 第5群（末期腎疾患）では、 $CL_{haemodialysis}$ を求めなかった。
 - CL_R は求めなかった。

被験者背景：

56 例がセマグルチド 0.5 mg の投与を受けた。

表 1：被験者背景

	Normal	Mild	Moderate	Severe	ESRD	Total
Number of subjects	14	11	11	10	10	56
Age (yrs)						
N	14	11	11	10	10	56
Mean (SD)	54.6 (9.07)	62.9 (7.99)	66.5 (6.64)	62.8 (9.09)	48.2 (7.19)	58.9 (10.19)
Sex (n (%))						
Male	9 (64.3)	6 (54.5)	6 (54.5)	6 (60.0)	7 (70.0)	34 (60.7)
Female	5 (35.7)	5 (45.5)	5 (45.5)	4 (40.0)	3 (30.0)	22 (39.3)
Race (n (%))						
White	11 (78.6)	10 (90.9)	9 (81.8)	9 (90.0)	3 (30.0)	42 (75.0)
Black or African American	3 (21.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (10.0)	6 (60.0)	13 (23.2)
Other	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)
Ethnicity (n (%))						
Hispanic or Latino	7 (50.0)	4 (36.4)	6 (54.5)	5 (50.0)	1 (10.0)	23 (41.1)
Not Hispanic or Latino	7 (50.0)	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (50.0)	9 (90.0)	33 (58.9)
Weight (kg)						
N	14	11	11	10	10	56
Mean (SD)	84.9 (19.09)	80.1 (13.85)	78.7 (16.52)	78.1 (22.68)	97.2 (15.66)	83.7 (18.49)
BMI (kg/m ²)						
N	14	11	11	10	10	56
Mean (SD)	29.23 (4.15)	28.53 (4.35)	27.92 (5.17)	27.79 (5.18)	31.68 (5.12)	29.01 (4.79)

薬物動態の結果：プライマリーエンドポイント

- 〔ステージ1〕 重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間は事前に規定した許容範囲（0.70; 1.43）に入らなかったため、ステージ2（軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者とステージ1の正常な腎機能を有する被験者との比較検討）を実施した。
 - 〔ステージ1〕 重度の腎機能障害を有する被験者の平均AUC_{0-inf}は正常な腎機能を有する被験者と比較して22%高かった。比の推定値：1.223（95%信頼区間：1.018; 1.468）
- 〔ステージ2〕 軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間は事前に規定した許容範囲（0.70; 1.43）に入った。
- 年齢、性別及び体重の差を調整するため、年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とするプライマリーエンドポイントの感度分析を行った。各腎機能障害群と正常な腎機能群のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間は「影響がないとされる基準」に入ることが示された。
 - AUC_{0-inf}の比の推定値（重度／正常）：1.135（95%信頼区間：0.974; 1.322）

セカンダリーエンドポイント

- 重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-t}の比の90%信頼区間は事前に規定した「影響がないとされる基準」（0.70; 1.43）に入らなかった。ステージ2では、正常な腎機能を有する被験者との比較において、軽度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者との間では、AUC_{0-t}の比の90%信頼区間は「影響がないとされる基準」に入ったが、中等度の腎機能を有する被験者との間では、90%信頼区間は「影響がないとされる基準」に入らなかった。
 - 年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とした感度分析では、各腎機能障害群と正常な腎機能群のAUC_{0-t}の比の90%信頼区間が「影響がないとされる基準」に入ることが示された。
- C_{max}の比の90%信頼区間については、末期腎疾患を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比較以外のすべての比較において「影響がないとされる基準」を満たした。
 - 説明変数（年齢、性別及び対数変換した体重）を含めた感度分析では、各腎機能障害群のC_{max}は正常な腎機能群と比較して10～20%低かった。軽度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のC_{max}の比の90%信頼区間のみ、事前に規定した「影響がないとされる基準」に入った。

- クレアチニンクリアランスと、 AUC_{0-inf} 又は C_{max} の間に線形関係は認められなかった。
 - － 説明変数（年齢、性別及び対数変換した体重）を含めた感度分析では、クレアチニンクリアランスが低値（重度の腎機能障害）であると ACU_{0-inf} が大きくなるという弱い相関がみられた（ $p=0.0414$ ）。
- 事後解析により以下の事項が示された。
 - － 正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎疾患を有する被験者は t_{max} が長く、中央値の差の推定値は26.0時間（95%信頼区間：14.0; 40.0）であった。
 - － 正常な腎機能を有する被験者と比較して重度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者は $t_{1/2}$ が長く平均 λ_z が小さかった。 $t_{1/2}$ における、正常な腎機能を有する被験者との中央値の差の推定値は、重度の腎機能障害を有する被験者では44.2時間（95%信頼区間：3.7; 77.8）、末期腎疾患を有する被験者では62.6時間（95%信頼区間：25.4; 103.5）であった。
 - － 正常な腎機能を有する被験者と比較して重度の腎機能障害を有する被験者は見かけのクリアランス（CL/F）が低かった〔差の推定値：-0.009 L/h（90%信頼区間：-0.017; -0.002）〕。
 - － 正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎疾患を有する被験者は平均 V_z/F が高かった〔差の推定値：3.963 L（90%信頼区間：1.27; 6.66）〕。
- 年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数として含めた感度分析では、CL/Fと V_z/F には腎機能群の間に有意差は認められなかった。
- 血液透析はセマグルチドの薬物動態に影響しなかった。
 - － AUC_{0-48} の比の推定値（末期腎疾患／正常な腎機能）：0.722（90%信頼区間：0.57; 0.91）
 - － AUC_{48-96} の比の推定値（末期腎疾患／正常な腎機能）：0.815（90%信頼区間：0.67; 0.99）
 - － 年齢、性別及び体重を調整した感度分析における、 AUC_{0-48} の比の推定値：0.814（95%信頼区間：0.66; 1.01）、 AUC_{48-96} の比の推定値は0.930（95%信頼区間：0.78; 1.10）であった。
- 非結合画分におけるセマグルチド濃度は腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者において低かった。

安全性の結果：

- セマグルチド（0.5 mg）の単回投与はすべての腎機能群で良好な忍容性を示した。
- セマグルチド（0.5 mg）の投与を受けた被験者で重篤な有害事象は報告されなかったが、高用量（10 $\mu\text{g/kg}$ ）の投与を受けた被験者6例中2例で3件の重篤な有害事象（血管浮腫、高血圧の悪化、坐骨神経痛の悪化）が報告された。
- セマグルチド（0.5 mg）の投与を受けた被験者38例（67.9%）で、治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）が89件報告された。
- 治験薬（0.5 mg）の投与を受けた被験者で最も高頻度で報告された有害事象は、悪心（23例26件、41.1%）及び嘔吐（14例18件、25.0%）などの胃腸障害の有害事象（35例61件、62.5%）であった。胃腸障害の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。
- 軽度の腎機能障害を有する1例（0.5 mg投与）が悪心により試験を中止した。
- 重度の腎機能障害を有する1例（0.5 mg投与）で重大な低血糖が2件報告された。0.5 mg及び10 $\mu\text{g/kg}$ の投与を受けた残りの被験者のうち、腎機能障害を有する6例で重大でない低血糖及び低血糖症状が報告された。
- 臨床検査項目（血液生化学的検査及び血液学的検査）、心電図及びバイタルサインについて、セマグルチドの投与による臨床的に意味のある変化は認められなかった。

全体の結論：

セマグルチド 0.5 mg の単回投与時：

- 重度の腎機能障害を除くすべての腎機能障害を有する被験者で、正常な腎機能を有する被験者と比較して「影響がないとされる基準」が満たされた。重度の腎機能障害を有する被験者のAUC_{0-inf}は、正常な腎機能を有する被験者と比較して約22%高かった。
- 年齢、性別及び体重の差を調整した感度分析により、各腎機能障害を有する被験者群（重度の腎機能障害を含む）と正常な腎機能を有する被験者群のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間が「影響がないとされる基準」を満たすことが示された。
- クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）と曝露量（AUC_{0-inf}）又は最高濃度（C_{max}）との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。
- セマグルチドはすべての腎機能群で良好な忍容性を示し、安全性に問題となる所見は認められなかった。
- 以上の結果に基づき、腎機能障害を有する被験者に対して、セマグルチドの投与量を調整する必要性は示されていない。

本試験は、ヘルシンキ宣言（52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Last amended Washington 2002）、ICH-GCP（1996年5月1日）及び21 CFR 312.120（50及び56）を遵守して実施された。

ここに提示する結果は、2010年9月9日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.9 NN9535-3651

2.7.6.9.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02210871	UTN： U1111-1149-3924 EudraCT number： 2009-011673-33
治験の標題： 正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者を対象とした、セマグルチド単回皮下投与後の薬物動態、安全性及び忍容性の比較検討 ー多施設、非盲検、並行群試験ー	
治験責任医師名： 治験実施施設ごとに1名、計4名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された： 	
治験実施施設： 本試験は以下の2ヵ国4施設において実施された：ポーランド（2施設）、スロバキア（2施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014年8月7日 終了日：2015年6月3日	開発のフェーズ： 第1相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2015年9月3日の時点での臨床データベースに基づいている。	
報告書作成日： 2016年1月28日	
目的： 主要目的： - 肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後の曝露量を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。 副次的目的： - 肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後のその他の薬物動態特性を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。 - 正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者における、セマグルチド単回皮下投与後の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、以下の4群〔正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者〕におけるセマグルチドの薬物動態、安全性及び忍容性を比較検討する非盲検、多施設、単回投与、並行群試験であった。肝機能障害を有する被験者における肝機能障害の分類は、EMA及びFDAの推奨に基づき Child-Pugh 分類に従った。被験者の適格性を評価するスクリーニング来院（来院1）は、投与	

日（来院 2・Day 1）の 2～28 日前に実施された。投与来院（来院 2）では、被験者は Day -1（投与前）から Day 1（投与）及び投与後最短 5 日間（投与後 120 時間）にわたり治験実施施設へ入院することとした。その後、被験者は Day 7、8、15、22 及び 29 に来院した。事後調査来院は、Day 36 に実施した。セマグルチドの生物分析のための採血は、投与前から事後調査までのすべての来院で実施された。予定された試験期間は、各被験者のスケジュールに応じて 39～65 日間であった。

計画及び解析された被験者数：

計 65 例がスクリーニングされ、うち 44 例がセマグルチドの皮下投与を受けた。投与を受けた被験者のうち、1 例が治験責任医師の判断により、1 例が被験者自身による同意の撤回により試験を中止した。そのため、試験を完了したのは 42 例であった。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 性別不問、年齢 18 歳以上（同意取得時点）。
- BMI (kg/m²)：18.5 以上 40.0 以下

肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者の選択基準：

- 肝実質性疾患による肝硬変（治験責任医師の評価により Child-Pugh 分類のグレード A、B 及び C に分類）を有し、かつそれが病歴、身体所見及び以下のいずれかの 1 つ以上により確認・記録されている被験者：肝臓の超音波検査、コンピューター断層撮影（CT）スキャン、磁気共鳴画像法（MRI）及び／又は肝生検

正常な肝機能を有する被験者の選択基準：

- スクリーニング来院時の身体所見、病歴、心電図、バイタルサインならびに血液生化学的検査、血液凝固検査、血液学的検査及び尿検査の結果に基づいて、全体的に良好な健康状態を有する被験者（治験責任医師の判断による）。

主な除外基準：

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で事後調査期間を含む本試験期間中に適切な避妊法を受け入れられない女性被験者（各国の規制又は習慣に基づく適切な避妊法）。
- コントロール不良の高血圧症（収縮期血圧が 180 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上と定義）を有する被験者。スクリーニング来院時に白衣高血圧が疑われた場合には、血圧の反復測定を可とした。
- 精神状態、治験参加への積極性又は言語上の問題により、試験手順の十分な理解及び遵守に支障がある被験者。
- スクリーニング前 1 ヶ月以内に全血又は血漿成分献血あるいはスクリーニング前 3 ヶ月以内に 400 mL を超える献血を行った被験者。または、スクリーニング前 3 ヶ月以内に 400 mL を超える失血を伴う外科処置又は外傷があった被験者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬（皮下注射製剤）がノボ ノルディスク社（デンマーク）により提供された。

- セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕

本剤は治験薬としてみなされた。セマグルチドはノボ ノルディスク社（デンマーク）により、製造及び提供された。

表 1：治験薬

治験薬	投与量	ロット番号	有効期限
セマグルチド 1.34mg/ml	0.5mg	CV40201	2015 年 8 月 19 日

投与期間：

すべての被験者にセマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で対照薬は用いられなかった。
評価基準：有効性 薬物動態評価：主要な薬物動態評価は、セマグルチド 0.5 mg の単回皮下投与後の血漿濃度プロファイルに基づいた。主要な評価は、正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者の曲線下面積（AUC）の比とした。
評価基準：安全性 有害事象、低血糖、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査項目。
統計手法： <u>被験者数の設定</u> プライマリーエンドポイントである $AUC_{0-inf,sema,SD}$ に対する、3つの肝機能障害（軽度、中等度及び重度）群及び正常な肝機能群の比較における検出力に基づいて被験者数を算出した。算出はそれぞれ有意水準を5%とした2つの片側検定（両側90%信頼区間による比較に相当）を用い、階層的な検定を達成するための検出力を約80%として行った。肝機能障害を有する被験者の数を抑えるため、正常な肝機能を有する被験者群及び肝機能障害を有する被験者各群に対して2:1:1:1の比率が選択された。 <u>解析対象集団の定義</u> 安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕には、治験薬の投与を1回受けたすべての被験者が含まれた。最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕には、治験薬の投与を1回受けたすべての被験者で構成された。例外的に被験者がFASから除外された場合、除外する正当な理由を文書化することとした。薬物動態エンドポイントの解析はFASに基づいて行った。安全性エンドポイントの解析はSASに基づいて行った。 <u>プライマリーエンドポイント</u> • $AUC_{0-inf,sema,SD}$：単回投与後0時間～無限大時間の血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積 <u>セカンダリーエンドポイント</u> 薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント • $C_{max,sema,SD}$：単回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度 • $t_{max,sema,SD}$：単回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間 • $t_{1/2,sema,SD}$：単回投与後のセマグルチドの終末相の消失半減期 • fu_{sema}：セマグルチドの非結合画分（来院2の投与前血漿検体に基づいて評価） 安全性及び忍容性に関する補足的エンドポイント ベースライン（来院2、Day 1）から事後調査（セマグルチドの単回投与後から最大5週間）までの評価： • 治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）の発現件数 • 低血糖の発現件数 <u>プライマリーエンドポイントの解析</u> プライマリーエンドポイントは、時間0～最後に定量可能であった時点までのAUCと最後に定量可能であった時点～無限大時間までのAUCの和とした。最初のAUCは、実際の時点を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を用いた標準的なノンコンパートメント法により算出した。最後のAUCは、推定された$t_{1/2}$と定量可能であった最後の時点における予測濃度を用いて推定した。 プライマリーエンドポイントは、3つの肝機能障害（軽度、中等度及び重度）群及び正常な肝機能群で比較された。比較には、対数変換した$AUC_{0-inf,sema,SD}$を目的変数、対数変換した体重及び年齢を連続値の共変量、性別及び肝機能群（4段階）を分類値の因子とする正規線形モデルを用いた。このモデルには、3つの肝機能障害群及び正常な肝機能群すべてのデータを含め、4つの各群に異なるばらつきを仮定した。正常な肝機能群及び3つの肝機能障害群間の対数変換した値の差の推定値は元スケールに逆変換し、比及び対応する両側90%信頼区間を提示した。 階層的な検定は、群間において「影響がない」ことを、多重性を考慮した上で示すために用いられた。2群間における$AUC_{0-inf,sema,SD}$の比の90%信頼区間が事前に規定した許容範囲（0.70; 1.43）に完全に含まれた

場合に、「影響がない」ことが示されたと判定した。軽度の肝機能障害群において「影響がない」ことが示されなかった場合、残る2つの肝機能障害群においても「影響がない」ことが示されなかったと判定することとした。その一方で、軽度の肝機能障害群において「影響がない」ことが示された場合、次の中等度の肝機能障害群において「影響がない」ことを示す検定を行うこととした。最後に（可能であれば）、重度の肝機能障害群において「影響がない」ことを検討することとした。

さらに、探索的解析である $AUC_{0-inf,sema,SD}$ 及びアルブミン（血清）の関連性についても、アルブミン（血清）を連続共変量として含む回帰分析を行った。この事前規定の解析では、対数変換した $AUC_{0-inf,sema,SD}$ を目的変数、対数変換したアルブミン（血清）を説明変数とした線形回帰モデルを用いた。このモデルには、性別を分類値の説明変数、対数変換した体重及び年齢を連続値の説明変数として含めた。モデルにおけるすべてのパラメータの係数の推定値は、両側 95%信頼区間とともに提示した。モデルの適合度を検討した結果、非線形アプローチは必要なかった。モデルを補足するために、アルブミン（血清）に対する測定値の散布図を作成した。総ビリルビン（血清）及びプロトロンビン時間延長（血漿）の解析にも同様の方法が用いられた。

プロトロンビン時間延長（血漿）のパラメータはわずかに負の数であったため、対数変換する前に1を加えることが事後的に決定された。さらに、3つのパラメータすべてが含まれたモデルを同様に解析した。

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイントの統計解析

C_{max} については、プライマリーエンドポイントと同様のモデルが用いられた。 C_{max} に対して「影響がない」とされる基準を用いた正式な検定は行わなかった。

さらに、探索的解析である $C_{max,sema,SD}$ とアルブミン（血清）、総ビリルビン（血清）及びプロトロンビン時間延長（血漿）の関連性についても、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析された。

その他の探索的解析は、必要と判断された場合に実施されることとなっていた。

安全性に関するセカンダリーエンドポイントの統計的提示

安全性に関するセカンダリーエンドポイントについては、統計解析は実施せず記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

	Normal N (%)	Mild N (%)	Moderate N (%)	Severe N (%)
Number of subjects	19	8	10	7
Sex				
Female	10 (52.6)	3 (37.5)	8 (80.0)	2 (28.6)
Male	9 (47.4)	5 (62.5)	2 (20.0)	5 (71.4)
Country				
Poland	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (14.3)
Slovakia	17 (89.5)	8 (100.0)	9 (90.0)	6 (85.7)
Cause of hepatic disease				
Alcoholic liver disease		3 (37.5)	8 (80.0)	7 (100.0)
Viral hepatitis		2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug induced liver disease		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autoimmune liver disease		1 (12.5)	2 (20.0)	0 (0.0)
Other		2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with type 2 diabetes		0 (0.0)	1 (10.0)	1 (14.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects

有効性の結果：

正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者におけるセマグルチド 0.5 mg の単回皮下投与後の薬物動態について、以下の結論が得られた。

- 正常な肝機能を有する被験者に対する各肝機能障害を有する被験者の $AUC_{0-inf, sema, SD}$ （プライマリーエンドポイント）は、3つすべてで「影響がないとされる基準」を満たした。各肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の平均 $AUC_{0-inf, sema, SD}$ の比の推定値は以下のとおりであった。軽度／正常：0.95（90%信頼区間：0.77; 1.16）、中等度／正常：1.02（90%信頼区間：0.93; 1.12）及び重度／正常：0.97（90%信頼区間：0.84; 1.12）。
- 各肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の平均 $C_{max, sema, SD}$ の比の推定値と肝機能障害の程度について関連性はみられなかった〔軽度／正常：0.99（90%信頼区間：0.80; 1.23）、中等度／正常：1.02（90%信頼区間：0.88; 1.18）及び重度／正常：1.15（90%信頼区間：0.89; 1.48）〕。感度分析で、重度の肝機能障害を有する被験者群における極値を除外すると、 $C_{max, sema, SD}$ の比について1に近い値が得られた〔重度／正常：1.05（90%信頼区間：0.88; 1.25）〕。
- セマグルチドの $t_{max, sema, SD}$ の中央値（範囲：53.6～77.8時間）及び $t_{1/2, sema, SD}$ の幾何平均（範囲：150～163時間）は、正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者で同様と考えられた。
- *in vitro* で評価されたセマグルチドの非結合画分は：
 - － すべての被験者において0.5%未満であった。
 - － 肝機能障害の程度とともに増加する傾向がみられた。
 - － 測定法に *in vivo* の条件が反映されていないため、慎重に解釈すべきである。
- セマグルチドは、いずれの尿検体からも測定不能（すべての測定値が定量下限値未満）であり、そのため腎クリアランスは推定されなかった。

安全性の結果：

- 本試験中、セマグルチド 0.5 mg の単回皮下投与に関して、新たな安全性の問題は認められなかった。
- 死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）又は試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 計10例（22.7%）で12件の有害事象が報告され、いずれも軽度又は中等度であった。
- 3例3件の無症候性低血糖が報告された。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。
- バイタルサインの評価に基づく、新たな安全性の所見は認められなかった。
- 臨床検査項目に基づく、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

全体の結論：

正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者を対象として、セマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した本試験から以下の結論が得られた：

- セマグルチドの曝露量は、肝機能障害の影響を受けなかった。
- 薬物動態特性は、正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者で同様であった。
- *in vitro* で評価された非結合画分は、すべての被験者において0.5%未満であった。
- セマグルチドの新たな安全性及び忍容性の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul. 01-Oct-2008）、ICH-GCP（International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Clinical Practice. 01 May 1996）、及び米国 FDA の 21 CFR 312.120（Food and Drug Administration. FDA Code of Federal Regulations, 21 CFR 312.120. Foreign clinical studies not conducted under an IND 04-01-2008）を遵守して実施された。

2.7.6.10 NN9535-3819

2.7.6.10.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT01324505	UTN : U1111-1119-2214 EudraCT number : 2010-022435-11
治験の標題 : 2型糖尿病患者を対象とした、配合経口避妊薬成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に対する反復投与後のセマグルチドの影響の検討 –非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験–	
治験責任医師名 : 	
治験実施施設 : Germany	
公表文献（引用文献） : なし（治験総括報告書作成時点）	
治験期間 : 2011年3月25日～2012年1月19日	開発のフェーズ : 第1相
目的 : 主要目的 : ● 定常状態のセマグルチド（1.0 mg、週1回投与）が、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの定常状態での曝露量に与える影響の有無を検討する。 副次的目的 : ● 定常状態のセマグルチド（1.0 mg、週1回投与）が、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのその他の薬物動態パラメータに与える影響の有無を検討する。 ● 用量漸増期間（0.25 mg、0.5 mg及び1.0 mg、週1回）及び定常状態（1.0 mg、週1回）でセマグルチドの薬物動態を評価する。 ● 安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法 : 本試験は、非盲検、1つの投与順序によるクロスオーバー、1施設、薬物動態試験であった。配合経口避妊薬の2つの成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態プロファイルが、セマグルチド投与前、及びその後のセマグルチド投与期間（セマグルチド1.0 mg、週1回による定常状態）で検討された。経口避妊薬は2度の期間、各8日投与された。 セマグルチドについては用量漸増法が採用された（最初の4週間：週1回0.25 mg、次の4週間：週1回0.5 mg、その後5週間：週1回1.0 mg）。 被験者の自己注射に対する意欲及び能力を確認するため、セマグルチドのプラセボを1回投与した（スクリーニング来院時、セマグルチドの初回投与前）。 本試験は以下の期間から構成された： ● スクリーニング期間：1～4週間 ● セマグルチド非投与期間：約2週間、経口避妊薬の2成分の定常状態における薬物動態を評価した（定常状態まで8日間投与、薬物動態測定のため10日間採血）。この期間は、経口避妊薬の薬物動態の表における「経口避妊薬の薬物動態1」（無作為割り付け後Day 7～Day 16）及び安全性の表における「期間1」（無作為割り付け後Day 0～Day 15）を含む。 ● セマグルチドの定常状態までの漸増投与期間：週1回0.25 mgを4週、週1回0.5 mgを4週、週1回1.0 mgを5週、計13週 ● セマグルチド影響下における経口避妊薬中2成分の定常状態での薬物動態の評価期間（約2週間）：セ	

マグルチド1.0 mg投与の第4週と並行して経口避妊薬を8日間投与した。その後5度目のセマグルチド1.0 mg投与の影響下で、10日間の経口避妊薬の薬物動態測定及びセマグルチドの薬物動態測定のための採血が行われた。その後、セマグルチド1.0 mgの定常状態における薬物動態を評価した。この期間は、経口避妊薬の薬物動態の表の「経口避妊薬の薬物動態2」（無作為割り付け後Day 101～Day 110）を含む。 セマグルチドの薬物動態測定のための採血を含む事後調査期間（4週間）：安全性の表における「期間2」（無作為割り付け後Day 16～Day 135）には、セマグルチドの定常状態までの漸増投与期間、セマグルチド定常状態期間における経口避妊薬の投与期間及び事後調査期間を含む。
計画及び解析された被験者数： スクリーニングを受けた計 86 例（予定数：90 例）中、43 例（予定数：43 例）が投与を開始し、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。30 例の完了例を得るために、中止した被験者に対する補充を行うこととした。4 例が試験を中止した（1 例：有害事象、3 例：中止基準）。合計 39 例が試験を完了した。43 例すべてが、薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象となった。
診断及び主要な組入れ基準： <u>主な選択基準：</u> 2 型糖尿病を有する閉経後の女性で、年齢 18 歳以上、BMI (kg/m²) 18.5 以上 35.0 以下、食事・運動療法単独又はそれに加えてメトホルミン（単剤）による治療を受けており、HbA1c 6.5%以上 10%以下である被験者。 <u>主な除外基準：</u> 過去 3 ヶ月以内にメトホルミン以外の糖尿病治療薬（GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬、他の経口糖尿病薬又はインスリン）の投与を受けた被験者、ならびに初回投与前 2 週間以内に他の処方薬及び市販薬を使用した被験者。 <u>主な中止基準：</u> 同意書を取り下げた被験者、試験中他の処方薬及び市販薬を服用した被験者、及び容認できない高血糖を発現した被験者〔来院 2 から来院 5（来院 5 を含む）まで：空腹時血糖値 15 mmol/L（270 mg/dL）超、来院 5 から来院 14 まで：空腹時血糖値 13.3 mmol/L（240 mg/dL）超が繰り返し測定された場合〕
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： - セマグルチドプラセボ（0 mg/mL、ロット番号：VLDP027）：スクリーニング来院では、被験者の自己注射へ対する意欲及び能力を確認するため、セマグルチドプラセボをNordipen[®]を用いて1回投与した。セマグルチドプラセボは1.5 mLカートリッジで提供された。 - セマグルチド（3 mg/mL、ロット番号：VLDP020）：Nordipen[®]〔投与できる最大溶液量400 µL、10 µL刻み、30G NovoFine[®]注射針（8 mm）を用いて投与〕を用いて、腹部皮下に自己注射した。投与は食事時間に関係なく1日の中でいつでも可能であった。経口避妊薬の薬物動態評価前の最終投与は、セマグルチドのC_{max}前後で経口避妊薬との相互作用を検討するため、朝に行われた。名目上の用量を投与するために、溶液量は最も近い投与可能な量とした。結果として実際の投与量及び溶液量は、0.24 mg及び80 µL、0.51 mg及び170 µL、ならびに0.99 mg及び330 µLであった。なお、本書では名目上の用量（0.25 mg、0.5 mg及び1.0 mg）で表記している。 - 経口避妊薬Microgyn[®]（1錠中にレボノルゲストレル0.15 mg及びエチニルエストラジオール0.03 mgを含有、ロット番号：93056B）：1日1錠朝投与した。
投与期間： 各被験者の試験参加期間は、1～4 週のスクリーニング期間、約 2 週のセマグルチド非投与期間（セマグルチド投与前、「経口避妊薬の薬物動態 1」及び期間 1 に相当）、その後のセマグルチド 1.0 mg までの用量漸増期間（13 週）を含む合計約 20～23 週であった。セマグルチド 1.0 mg 投与の第 4 週に経口避妊薬の投与を開始し、セマグルチド 1.0 mg の 5 回目の投与後約 2 週間の間に経口避妊薬中の 2 成分の定常状態における薬物動態を評価した。同様に、セマグルチドの 5 回目（かつ最後）の投与後 4 週間の間にセマグルチドの定常状態における薬物動態を評価した。すなわち、経口避妊薬は 2 度の期間（各 8 日間）に投与さ

れ、「経口避妊薬の薬物動態 1」は来院 2 に開始し来院 3 の初日（最初のセマグルチド投与前）に終了、また「経口避妊薬の薬物動態 2」は来院 9 に開始して来院 10 の初日に終了した（セマグルチドと併用）。セマグルチドの薬物動態測定のための採血を含む事後調査期間は 4 週であった。詳細は「治験方法」の項を参照のこと。

評価基準：有効性

薬物動態：

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血清中濃度を測定するため、投与前 15 分から投与後 216 時間の間で、セマグルチド非投与時（来院 3）及びセマグルチド 1.0 mg の定常状態（来院 10）の 2 つの状態で連続採血が実施された。セマグルチドの測定のための採血は、用量漸増期間及びセマグルチド 1.0 mg の定常状態で行われた。各用量で、初回投与後の $t_{\max}$ の前後、つまり投与後 1～3 日に採血をした。同様に各用量で、4 度目のセマグルチド投与後にトラフ値のための採血が行われた。セマグルチド 1.0 mg の定常状態では、投与前から投与後 5 週まで頻繁に採血を行った。

薬力学的作用に関する探索的エンドポイント：

体重、HbA1c 及び空腹時血糖値

評価基準：安全性

安全性の評価は、有害事象、低血糖、心電図、バイタルサイン、身体所見、自己測定血糖値、血液学的検査、血液生化学的検査（カルシトニン、リパーゼ及びアミラーゼを含む）、尿検査及び抗セマグルチド抗体に基づいて行った。

統計手法：

解析対象集団：

- 解析対象集団として、最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕を定義した。FASには、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者を含めた。FASの被験者は「治療されたとおりの (as treated)」の評価に寄与する。薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析は、FASに基づいて行った。例外として、被験者が経口薬の吸収に影響する可能性のある胃腸障害の症状を発現した場合、被験者又はプロファイルのエチニルエストラジオール、レボノルゲストレル又はセマグルチドの薬物動態の評価から除外することとした。このような場合は、除外を正当化及び文書化することとした。プライマリーエンドポイントに関する検出力〔エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_t をそれぞれ、ベースライン（セマグルチド投与前）及びセマグルチド投与終了時で生物学的同等性の基準を用いて比較〕を、真の差 $\log(1)$ の仮定の下で、有意水準を 5% とした 2 つの生物学的同等性の片側 t -検定及び生物学的同等性の基準の下限 $\log(0.80)$ 及び上限 $\log(1.25)$ を用いて算出した。

薬物動態に関する主要解析：

- 本試験の主要目的は、定常状態においてセマグルチドがエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの曝露量に影響を与えるかどうかを検討することであった。この目的は以下のエンドポイントに基づいて評価された： $AUC_{\tau,EE}$ 及び $AUC_{\tau,LN}$ （Day 7 及び Day 101 に実施したエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの定常状態における 24 時間の濃度 - 時間曲線から求めた。Day 101～102 ではセマグルチド 1.0 mg の 5 回目の投与後に実施された）。すなわち、 $AUC_{\tau,EE}$ 及び $AUC_{\tau,LN}$ は、セマグルチド非投与下（セマグルチド非投与期間）及び投与下（セマグルチド定常状態期間）で算出された。 AUC_t はモデルによらない標準的な方法、いわゆるノンコンパートメント法を用いて算出した。 $AUC_{\tau,EE}$ 及び $AUC_{\tau,LN}$ について、対数変換後の値を正規線形モデルで解析した。このモデルには、セマグルチドの投与（投与時又は非投与時）及び被験者を固定効果として含めた。セマグルチドの投与時及び非投与時の間の差を元のスケールに変換し、比を 90% 信頼区間とともに示した。生物学的同等性は、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのいずれでも、 AUC_t の比の 90% 信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内のときに示されることとした。

薬物動態及び薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの解析：

- すべてのエンドポイントの算出には、投与後の実際の時間を用いた。有効なすべての濃度の最大値を $C_{\max,sema}$ とし、対応する時点を $t_{\max,sema}$ とした。消失半減期 ($t_{1/2,EE}$ 、 $t_{1/2,LN}$ 及び $t_{1/2,sema}$) は $t_{1/2} = \log 2 / \lambda_z$ で求めた。なお、消失速度定数 (λ_z) は、それぞれエチニルエストラジオール、レボノルゲストレル及び

セマグルチドの濃度 - 時間曲線の終末相について対数線形回帰を用いて推定した。

- CL/F_{EE} 、 CL/F_{LN} 及び CL/F_{sema} は、それぞれ $dose/AUC_t$ として算出された。 Vz/F_{EE} 及び Vz/F_{LN} 及び Vz/F_{sema} は3つのそれぞれの濃度の $(CL/F)/\lambda_z$ として算出された。
- すべての薬物動態及び薬力学的作用のエンドポイントを、記述統計量を用いて要約した。エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル及びセマグルチドの個々及び平均の薬物動態プロファイルを、線形及び対数線形スケールで図示した。解析結果の提示にあたっては、絶対値に対する最小二乗平均値を示した。統計的に解析した薬物動態エンドポイントについては、差（又は比）の平均の推定値を両側信頼区間とともに示した。対数変換を行うエンドポイントについては、差の推定値及びその信頼区間を元のスケールに変換し、セマグルチドの投与時及び非投与時の間の比及びその信頼区間として提示した。 $C_{max,EE}$ 及び $C_{max,LN}$ について、対数変換後の値を正規線形モデルで解析した。このモデルには、セマグルチドの投与及び被験者を固定効果として含めた。差の推定値を元のスケールに変換し、比を90%信頼区間とともに示した。

安全性の解析：

- すべての安全性エンドポイントについて、記述統計量を用いて評価した。正式な統計的仮説検定は行わなかった。また欠測値の補完は行わなかった。すべての有害事象について、MedDRAの器官別大分類及び基本語を用いて被験者ごとの一覧表を作成した。すべての治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）を、頻度、MedDRAの器官別大分類及び基本語、重症度及び治験薬との因果関係を用いて記述的に要約した。記述統計量には、有害事象を発現した被験者数及びその割合、ならびに発現件数を含めた。治験薬投与下で発現した低血糖（Treatment Emergent hypoglycaemic episode、以下、低血糖とする）を、1件以上発現した被験者数（N）及びその割合（%）、発現件数（E）で要約した。心電図、バイタルサイン、身体所見、血液学的検査、血液生化学的検査（カルシトニン、リパーゼ、アミラーゼを含む）、尿検査及び抗セマグルチド抗体について、記述統計量を用いて濃度ごと及び採血時点ごとに要約した。基準範囲を外れたすべての臨床検査値について、被験者ごと及び採血時点ごとに一覧表を作成した。

事後解析：

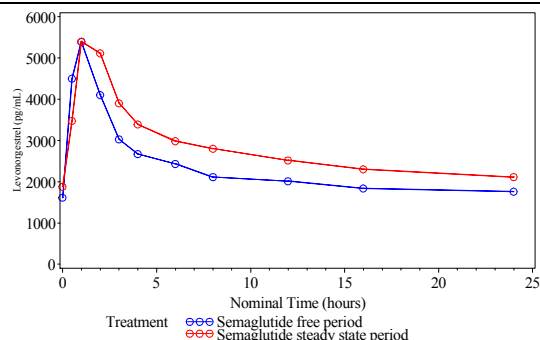
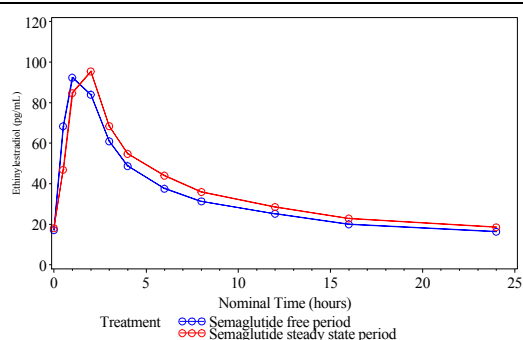
- 補足的な事後解析として、プライマリーエンドポイントに対する試験中の体重変化の効果を検討した。

被験者背景：

治験薬の投与を受けた43例の女性は、すべて白人で、平均年齢62.6（範囲：47～73）歳であった。平均身長1.62（範囲：1.55～1.76）m、平均体重77.5（範囲：58～96.8）kg及び平均BMI（kg/m²）29.4（範囲22～34.7）であった。糖尿病の平均罹患期間は9.1年で、平均HbA1cは7.3%、平均空腹時血糖値は7.8 mmol/Lであった。

薬力学的作用及び薬物動態の結果：

「経口避妊薬の薬物動態1」（セマグルチド非投与時）及び「経口避妊薬の薬物動態2」（セマグルチド定常状態）でのレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの平均血中濃度 - 時間曲線を以下に示す：



平均エチニルエストラジオール濃度 - 時間プロファイル、
0-24 時、線形目盛—FAS

平均レボノルゲストレル濃度 - 時間プロファイル、
0-24 時、線形目盛—FAS

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態：

- プライマリーエンドポイントである AUC_t に関して、エチニルエストラジオールでは生物学的同等性が示されたが、レボノルゲストレルでは示されなかった。比の推定値（セマグルチド定常状態期間／セマグルチド非投与期間）及び対応する信頼区間は以下のとおりである：
 - エチニルエストラジオール：1.11（90%信頼区間：1.06; 1.15）
 - レボノルゲストレル：1.20（90%信頼区間：1.15; 1.26）
- 経口避妊薬の2成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_t は、セマグルチド投与期間中でわずかに上昇した。
- C_{max} については、比の推定値（セマグルチド定常状態期間／セマグルチド非投与期間）及び対応する信頼区間は以下のとおりである：
 - エチニルエストラジオール：1.04（90%信頼区間：0.98; 1.10）
 - レボノルゲストレル：1.05（90%信頼区間：0.99; 1.12）
- その他の経口避妊薬の薬物動態パラメータについて、2つの投与期間の間で明らかな違いはみられなかった。

「経口避妊薬の薬物動態 1」（セマグルチド非投与時）及び「経口避妊薬の薬物動態 2」（セマグルチド定常状態）でのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントを以下に要約する。

	エチニルエストラジオール		レボノルゲストレル	
	OC PK 1	OC PK 2	OC PK 1	OC PK 2
Number of Subjects	37	37	40	40
t_{max} , SS (h)				
N	37	37	40	40
Median	1.00	2.00	1.00	1.00
C_{trough} , SS (pg/mL)				
N	37	37	40	40
Geometric mean (CV)	16.0 (37.7)	16.6 (41.6)	1524.4 (33.9)	1744.9 (37.0)
t_{half} , SS (h)				
N	33	36	40	40
Geometric mean (CV)	23.8 (41.8)	27.4 (83.9)	35.1 (20.1)	33.5 (35.7)
CL/F, SS (L/h)				
N	37	37	40	40
Geometric mean (CV)	40.1 (36.6)	36.2 (37.9)	2.8 (35.2)	2.4 (38.9)
V_z/F , SS (L)				
N	33	36	40	40
Geometric mean (CV)	1300.1 (53.7)	1415.8 (114.9)	144.0 (35.1)	114.0 (58.1)

N = Number of subjects used in the analysis of pk-endpoints

SS = Steady State, SD = Standard deviation, CV = Coefficient of variation in %

OC PK 1 = semaglutide free period; OC PK 2 = semaglutide steady state period

セマグルチドの薬物動態：

- セマグルチド1.0 mgの定常状態における薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント：セマグルチド1.0 mgの定常状態でのAUC_τ、C_{max}、t_{1/2}、CL/F及びVz/F（いずれも幾何平均）は、それぞれ4602.0 nmol*h/L、33.8 nmol/L、164.83時間、0.05 L/h及び12.4 Lであった。t_{max}（中央値）は35.95時間であった。
- 用量漸増期間中のセマグルチドのトラフ値：セマグルチドのトラフ値は、投与量の増加に伴って上昇した。トラフ値の幾何平均（CV）は、セマグルチド0.25 mg、0.5 mg及び1.0 mgで、それぞれ4.4（31.5）nmol/L、11.7（20.2）nmol/L及び21.2（19.7）nmol/Lであった。

薬力学的作用に関する探索的エンドポイント：

- スクリーニングから事後調査来院（セマグルチドの最終投与の5週後）までの体重及びHbA1cの平均変化量は以下のとおりであった。
 - 体重：-5.0（3.4）kg
 - HbA1c：-1.04（0.64）%
- 来院3/Day 7（セマグルチド投与前の経口避妊薬投与期間最終日）での平均空腹時血糖値（SD）は8.4（1.8）mmol/Lで、来院10/Day 100（セマグルチドの最終投与日）では6.5（1.2）mmol/Lであった。Day 16（セマグルチド投与開始前）及びDay 106（セマグルチド1 mgの最終投与の6日後）に記録した平均血糖自己測定値（SD）は、それぞれ8.03（1.55）mmol/L及び6.35（1.04）mmol/Lであった。

安全性の結果：

- 死亡及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象はみられなかった。
- 治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象（バセドウ病）がセマグルチドの最終投与の5ヵ月後に診断され、7ヵ月後に報告された。
- 試験中、有害事象が43例中38例（88.4%）に199件報告されたが、すべてが軽度又は中等度の事象であった。
- 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〔27例（62.8%）73件〕で、この大部分（75%以上）が軽度の事象であった（中等度は少数、重度はなし）。また、これら胃腸障害の有害事象は主に悪心（53.5%で報告）であった。治験責任医師によると、悪心のほとんどは場合一時的なもので、多くが朝及びセマグルチド投与後数日間に報告され、すべての被験者が回復した。嘔吐が9.3%の被験者で報告された。2番目に高頻度で報告された有害事象は、代謝および栄養障害に分類される有害事象（26例27件〔60.5%〕）であり、主なものは食欲減退（58.1%で報告）であった。
- 1例が、胃腸障害の有害事象（悪心、下痢及び嘔吐）のために試験を中止した。この3件の事象は、治験薬の投与中止に至ったことから特に注目すべき医学的事象（MESI）とみなされた。事象は一時的なもので、被験者は回復している。
- 低血糖の発現件数は少なかった。試験中、確定低血糖（ノボ ノルディスク社の分類による）又は重大な低血糖は報告されなかった。1例で確定症候性低血糖（documented symptomatic hypoglycaemia）（血糖値3.8 mmol/L）が報告され、また1例で有害事象として低血糖が報告された。
- 試験中、注射部位反応の報告はなかった。
- 試験中、安全性の臨床検査項目において臨床的に意味のある変化はみられなかった。数例でSGOT及びALATの上昇が確認されたが、Day 135にそのほとんどが回復した。
- リパーゼの平均値がわずかに上昇した。2例で発現した2件のリパーゼ上昇が、MESIとして報告された。
- 収縮期血圧の平均変化量は、スクリーニングからDay 7（セマグルチド投与前の経口避妊薬投与期間最終日）、Day 100（セマグルチドの最終投与日）及びDay 135（セマグルチドの最終投与の5週後の事後調査来院）で、それぞれ-8.1 mmHg、-10.9 mmHg及び-4.7 mmHgであった。拡張期血圧の平均変化量は、スクリーニングからDay 7、Day 100及びDay 135でそれぞれ-6.1 mmHg、-5.8 mmHg及び-0.5 mmHgであった。脈拍数の平均変化量は、スクリーニングからDay 7、Day 100及びDay 135で、それぞれ2.3拍/分、4.0拍/分及び0.1拍/分であった。
- 心電図、身体所見、血液学的検査、カルシトニン及び尿検査で、臨床的に意味のある変化は確認され

なかった。
● 抗セマグルチド抗体の産生は、いずれの被験者でも認められなかった。
全体の結論：
● セマグルチド投与時及び非投与時のAUC _t に関して、エチニルエストラジオールでは生物学的同等性が示されたが、レボノルゲストレルでは示されなかった。経口避妊薬の成分の曝露量は、セマグルチド投与期間中でわずかに上昇した。
● エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの総曝露量に臨床的に問題となる変化はみられなかった。このことから、セマグルチドによって、経口避妊薬の効果が減弱するとは考えられない。
● この他の経口避妊薬の薬物動態パラメータについて、2つの投与期間の間に明らかな違いはみられなかった。C _{max} の比の推定値は、エチニルエストラジオールで1.04（90%信頼区間：0.98; 1.10）、レボノルゲストレルで1.05（90%信頼区間：0.99; 1.12）であった。
● セマグルチド1.0 mgの定常状態において、t _{1/2} の幾何平均は164.83時間、CL/Fの幾何平均は0.05 L/h及びt _{max} の中央値は35.95時間であった。セマグルチドのトラフ値は、投与量の増加に伴って上昇した。
● 本試験はセマグルチドの効果を、薬力学的作用エンドポイントを用いて評価するようにデザインされていないが（対照群が設定されていない）、セマグルチド1.0 mgの有効性のプロファイルは、以前に実施した第2相試験の結果と一致していると考えられた。
● 本試験において、安全性に問題となる所見は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects - Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul 2008.）及びICH-GCP（International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Clinical Practice. 01 May 1996）を遵守して実施された。

ここに提示する結果は、2012年6月21日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.11 NN9535-3817

2.7.6.11.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT02022254		UTN : U1111-1136-6442 EudraCT number : 2012-005072-33	
治験の標題 : 健康被験者を対象とした、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用ならびにメトホルミンの薬物動態に対するセマグルチドの影響の検討－非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験－			
治験責任医師名 : 			
治験実施施設 : Germany			
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし			
治験期間 : 開始日 : 2013 年 12 月 17 日 終了日 : 2014 年 8 月 28 日		開発のフェーズ : 第 1 相	
目的 : <u>主要目的 :</u> - 定常状態のセマグルチド (1.0 mg) により、定常状態のメトホルミン及び単回投与時のワルファリンの曝露量に変化するかどうかを検討する。 <u>副次的目的 :</u> - 定常状態のセマグルチド (1.0 mg) により、メトホルミン及びワルファリンのその他の薬物動態パラメータに変化するかどうかを検討する。 - セマグルチドにより、ワルファリンに対する国際標準比 (INR) が変化するかどうかを検討する。 - メトホルミン及びワルファリンの併用時及び非併用時におけるセマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。			
治験方法 : 本試験は、健康被験者を対象とした、メトホルミンの薬物動態ならびにワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に対する定常状態のセマグルチドの影響を検討する、非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験であった。セマグルチド投与前及びセマグルチド (1.0 mg) の定常状態における薬物相互作用を評価した。 メトホルミンは、それぞれ 3.5 日間ずつからなる 2 期間（セマグルチド非投与期間及びセマグルチド定常状態期間）において、1錠（Glucophage [®] 、500 mg）を 1 日 2 回投与した。 ワルファリンは、単回投与（Coumadin [®] 、5 mg 錠 5 錠として計 25 mg ; S-ワルファリン及び R-ワルファリンの想定される含量比はそれぞれ 50%及び 50%）を 2 回（セマグルチド非投与期間及びセマグルチド定常状態期間）実施した。 セマグルチドは、週 1 回皮下投与し、投与期間は計 14 週間（用量漸増期間を含む）であった。 本試験は以下の期間から構成された： - スクリーニング期間：被験者の試験組入れの適格性を評価した（初回投与前7～28日）。 - セマグルチド非投与期間：3.5日間のメトホルミン投与後、30時間にわたりメトホルミンの薬物動態評価のための検体を採取した。ワルファリン単回投与後、168時間にわたりワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用評価のための検体を採取した。			

- セマグルチド用量漸増及び用量維持期間：0.25 mg及び0.50 mgのセマグルチドをそれぞれ4週間ずつ投与する計8週間の用量漸増期間、ならびに維持用量1.0 mgのセマグルチドを投与する6週間の用量維持期間。セマグルチド（1.0 mg）定常状態期間：この期間では、セマグルチド非投与期間に実施された評価を繰り返した。セマグルチド 1.0 mgを投与し、最高セマグルチド濃度に到達する付近である48時間後にメトホルミンの薬物動態プロファイルならびにワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの評価するための検体を採取した。
- 事後調査期間：セマグルチドの完全なプロファイルの評価するための検体採取を、ワルファリン最終投与前48時間から事後調査期間まで840時間にわたり継続。

計画及び解析された被験者数：

男女それぞれ 8 例以上が試験完了する条件で、24 例の健康被験者の組入れが計画された。

計 49 例がスクリーニングを受け、うち 25 例はスクリーニング不適格となり、24 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。最も多く認められたスクリーニング不適格理由は、安全性に関する臨床検査項目の正常範囲を広げて設定した範囲からの逸脱（32%）及び喫煙（16%）であった。23 例が本試験を完了し、1 例が試験を中止した（被験者による同意撤回のため）。安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕には投与を受けたすべての被験者が含まれ、最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕からは不適格となった 1 例が除外された。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢：18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性
- BMI（kg/m²）：23以上30以下

主な除外基準：

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で本試験期間中及びセマグルチド最終投与後5週間に適切な避妊法を受け入れられない女性。適切な避妊法とは、インプラント、注射、経口避妊薬、宮内避妊具、性的禁欲、又はパートナーの精管切除である。
- 臨床的に問題となる疾患の既往歴（治験責任医師の判断による）、もしくは全身又は臓器の疾患（肺、胃腸、肝臓、神経、腎臓、泌尿生殖器、内分泌、皮膚又は血液に関する疾患を含む）を有する被験者。
- ベースライン（メトホルミン初回投与時）前3週間以内もしくは使用医薬品の半減期の5倍以内（いずれか長い方）に全身又は局所作用の処方薬又は市販薬（常用又は非常用のビタミン類又はハーブ製品を含むが、パラセタモール及び避妊薬は除く）を使用した被験者。
- 喫煙、薬物乱用又はアルコール乱用。

主な中止基準：

- 治験実施計画書違反が発生し、治験責任医師の臨床判断又は治験依頼者との協議により、本試験の結果の妥当性を損なう可能性があるとして判断された場合、治験責任医師は当該被験者の試験を中止させる。
- 治験責任医師が治験薬の薬物動態に干渉する可能性ありと判断するあらゆる併発疾患が発現した場合。
- 被験者が症状を報告し、当該被験者又は治験責任医師がその症状を許容できないと考える場合。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

- セマグルチドプラセボ皮下注射液（1.5 mLプレフィルドペン型注入器）（ロット番号：CV40204）。スクリーニング時に1回投与した。
- セマグルチド皮下注射液（1.34 mg/mL）（1.5 mLプレフィルドペン型注入器）（ロット番号：CV40201）。セマグルチドの投与は、食事時間に関係なく1日のうちのいずれかの時点において被験者が自己注射し、本試験期間中を通じて毎週同じ曜日に行った。ただし、最高セマグルチド濃度（C_{max}）付近におけるメトホルミン及びワルファリンとの相互作用の検討時には、セマグルチドの最終投与は、薬物動態用の検体採取ならびにメトホルミン及びワルファリン投与の48時間前に実施した。

- メトホルミン (Glucophage®) 500 mg、錠剤 (Merck Serono GmbH) (ロット番号: 280464) は、1回1錠、1日2回〔朝食後 (08:00 ± 1:00時間) 及び夕食後 (20:00 ± 1:00時間) 〕、3.5日間にわたり投与した。この用法による投与は、セマグルチド非投与期間及びセマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間において2回実施された。 - ワルファリン (Coumadin®) 5 mg、錠剤 (Bristol-Myers Squibb Co) (ロット番号: 133459) は、5錠 (計25 mg) を単回投与した。この用法による投与はセマグルチド非投与期間及びセマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間において2回実施された。 メトホルミン及びワルファリンの薬物動態評価は、絶食条件下で投与後 4 時間まで実施された。
投与期間： - 投与期間はベースライン (メトホルミン投与開始時) から投与終了 (ワルファリン最終投与後1週間) までと定義され、最大で18.5週間 (日程変更による2週間の延長の可能性を含む) であった。 - セマグルチドの投与期間は最大で16週間 (日程変更による2週間の延長の可能性を含む) であった。 - メトホルミンの投与期間は計7日間 (それぞれ3.5日間の2期間、各期間の間隔は14.5週間) であった。 - ワルファリンは14.5週間の間隔をあけて2回の単回投与を実施した。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 今回の単一群試験において対照薬は使用されなかった。
評価基準：薬物動態及び薬力学的作用 メトホルミンの薬物動態評価のため、セマグルチド非投与期間及びセマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間における定常状態のメトホルミンについて以下の評価を実施した： - メトホルミンの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ($AUC_{t,met}$) - メトホルミンの最高濃度 ($C_{max,met}$) ワルファリンの薬物動態評価のため、セマグルチド非投与期間及びセマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間における単回投与後のワルファリンについて以下の評価を実施した： 0～168時間におけるS-ワルファリン及びR-ワルファリンの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ($AUC_{0-168hours,S-war}$ 及び $AUC_{0-168hours,R-war}$) - S-ワルファリン及びR-ワルファリンの最高濃度 ($C_{max,S-war}$ 及び $C_{max,R-war}$) ワルファリンの薬力学的作用評価のため、以下の評価を実施した： 0～168時間における増分INR - 時間曲線下面積 ($iAUC_{INR,0-168hours}$) INR は血液凝固能マーカーとして、有効性マーカーであるプロトロンビン時間延長とともに用いられた。
評価基準：安全性 <u>ベースライン (メトホルミン初回投与) から事後調査までの評価</u> - 有害事象の発現件数 - 低血糖の発現件数 - 事後調査時における抗セマグルチド抗体の産生 <u>ベースライン (メトホルミン初回投与) から投与終了までの変化量</u> - 血液学的検査 - 血液生化学的検査 (アミラーゼ及びリパーゼの変化量を含む) - カルシトニン (ベースライン：スクリーニング時) - 尿検査 (ベースライン：スクリーニング時) - バイタルサイン - 身体所見 (ベースライン：スクリーニング時) - 心電図 - 空腹時血糖値 - 体重
統計手法： <u>被験者数の設定</u>

メトホルミン及びワルファリンの曝露量に対してセマグルチドの「影響がない」ことを示す検出力は 89% であると算出された（20 例が本試験を完了し、メトホルミン及びワルファリンの AUC のセマグルチド投与時と非投与時との比が 0.97 であるという仮定に基づく）。この検出力は、有意水準を 5% とした 2 つの片側 t-検定及び「影響がない」とされる範囲である $[\log(0.80); \log(1.25)]$ を用いて算出した。この解析には、対数変換値を用いた線形モデルを用いた。

解析対象集団の定義

ICH E9 ガイドラインに基づき、治験実施計画書において以下の解析対象集団が定義された：

FAS：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべて被験者。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがある。その場合、除外する正当な理由を、文書化する。FAS に含まれる被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。1 例は、在宅でのセマグルチド投与に不遵守が認められ、セマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間においてワルファリン投与直後に嘔吐を自己誘導したことにより、FAS から除外された。

SAS：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。SAS に含まれる被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。SAS から除外された被験者はなかった。

薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントの解析は、FAS に基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は、SAS に基づいて行った。

プライマリーエンドポイント

プライマリーエンドポイントであるメトホルミン ($AUC_{t,met}$)、S-ワルファリン ($AUC_{0-168hours,S-war}$) 及び R-ワルファリン ($AUC_{0-168hours,R-war}$) は、セマグルチド投与前及びセマグルチド 1.0 mg 投与時のそれぞれの濃度 - 時間曲線から求め、実際の測定時点における濃度の実測値に対して線形台形法を適用し、モデルによらない標準的な方法、いわゆるノンコンパートメント法を用いて算出した。AUC については、対数変換後の値を正規線形モデルで解析した。モデルには、セマグルチドの投与（投与時又は非投与時）及び被験者を固定効果として含めた。セマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間とセマグルチド非投与期間の差の推定値を元のスケールに変換し、比を 90%信頼区間とともに示した。治験実施計画書において、AUC の比の 90%信頼区間が (0.80; 1.25) の範囲に含まれるときに、セマグルチド併用投与時のメトホルミン又はワルファリンの AUC に臨床的に問題となる影響はなかったとすると事前規定した。

セカンダリーエンドポイント：薬物動態エンドポイント

メトホルミン、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの主な補足的エンドポイント ($C_{max,met}$ 、 $C_{max,S-war}$ 及び $C_{max,R-war}$) を、記述統計量を用いて要約した。さらに、メトホルミン、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの C_{max} の比の推定値 [セマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間／セマグルチド非投与期間] の 90%信頼区間を、プライマリーエンドポイントの場合と同様に、「影響がない」とされる基準の範囲に対して評価した。

セカンダリーエンドポイント：薬力学的作用エンドポイント

INR の主な補足的エンドポイント ($iAUC_{INR,0-168\text{ hours}}$) を、記述統計量を用いて要約した。さらに $iAUC_{INR,0-168\text{ hours}}$ について、対数変換後の値を正規線形モデルで解析した。モデルには、セマグルチドの投与（投与時又は非投与時）及び被験者を固定効果として含めた。セマグルチド投与時のワルファリンの反応と非投与時のワルファリンの反応の差の平均を推定した。差（セマグルチド定常状態期間／セマグルチド非投与期間）の推定値を元のスケールに変換し、比を 90%信頼区間とともに示した。

セカンダリーエンドポイント：安全性エンドポイント

安全性に関するすべてのエンドポイントは、記述統計量を用いて評価した。すべての有害事象について、MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いて、被験者ごとの一覧表を作成した。すべての治験薬投与下で発現した有害事象 (Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする) を、頻度、MedDRA の器官別大分類及び基本語、重症度及び治験薬との因果関係ごとに記述的に要約した。記述統計量には、有害事象を発現した被験者数及びその割合、ならびに発現件数を含めた。治験薬投与下で発現した低血糖 (Treatment Emergent hypoglycemic episode、以下、低血糖とする) を、1 件以上発現した被験者数及びその割合、発現件数により示した。心電図、バイタルサイン、身体所見、血液学的検査、血液生化学的検査

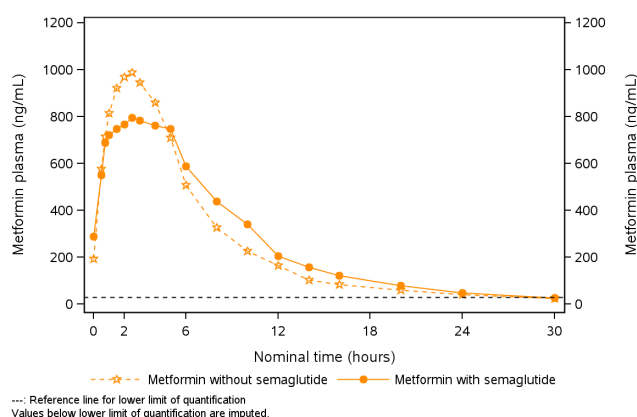
(カルシトニン、リパーゼ、アミラーゼを含む)、尿検査、空腹時血糖値、及び抗セマグルチド抗体について、記述統計量を用いて濃度ごと及び採取時間ごとに要約した。

被験者背景：

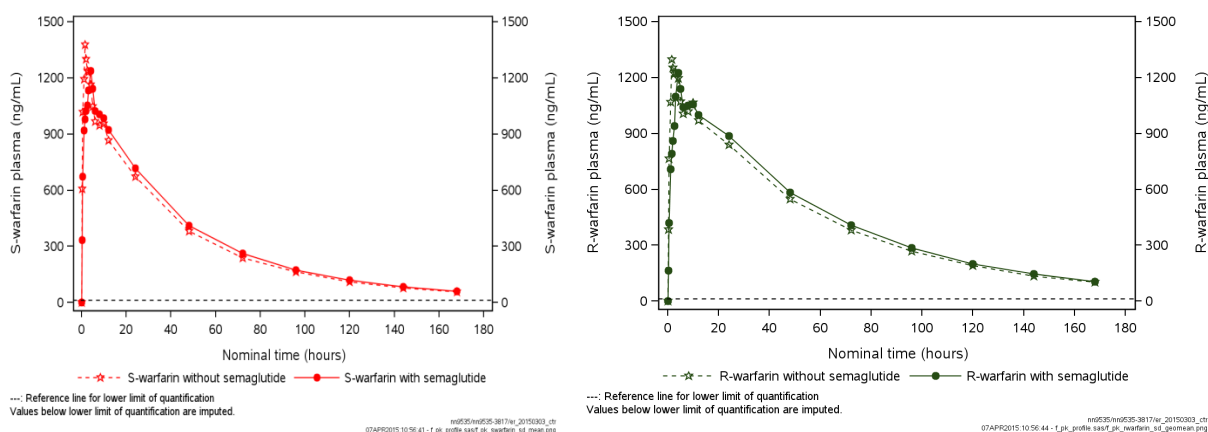
試験を完了した 23 例のうち、10 例 (43.5%) が女性、13 例 (56.5%) が男性であった。被験者はすべて白人であり、ヒスパニック系／ラテン系の被験者はいなかった。平均年齢は 44.1 歳、平均 BMI (kg/m^2) は 26.2、平均 HbA1c は 5.3% であった。

薬力学的作用及び薬物動態の結果：

セマグルチド非投与期間及びセマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間における定常状態のメトホルミンの平均濃度 - 時間曲線を以下に示す：



セマグルチド非投与期間及びセマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間における単回投与後の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの平均濃度 - 時間曲線を以下に示す：



- メトホルミンについては、セマグルチド (1.0 mg) の定常状態において併用投与を行った場合、定常状態のメトホルミンの曝露量 (AUC_t) 及び最高濃度 ($C_{\max}$) は「影響がないとされる基準」を満たした。
比の推定値〔セマグルチド (1.0 mg) 定常状態期間／セマグルチド非投与期間〕及び対応する信頼区間は以下のとおりである：
 - AUC_t の比：1.03 (90%信頼区間：0.96; 1.11)
 - $C_{\max}$ の比：0.90 (90%信頼区間：0.83; 0.98)
- ワルファリンについては、セマグルチド (1.0 mg) の定常状態において併用投与を行った場合、ワルファリン単回投与後の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの曝露量 ($\text{AUC}_{0-168\text{hours}, \text{S-war}}$ 及び $\text{AUC}_{0-168\text{hours}, \text{R-war}}$) 及び最高濃度 ($C_{\max, \text{S-war}}$ 及び $C_{\max, \text{R-war}}$) は「影響がないとされる基準」を満たした。

比の推定値〔セマグルチド（1.0 mg）定常状態期間／セマグルチド非投与期間〕及び対応する信頼区間は以下のとおりである： – $AUC_{0-168\text{hours},S-war}$ の比：1.05（90%信頼区間：0.99; 1.11） – $C_{max,S-war}$ の比：0.91（90%信頼区間：0.85; 0.98） – $AUC_{0-168\text{hours},R-war}$ の比：1.04（90%信頼区間：0.98; 1.10） – $C_{max,R-war}$ の比：0.93（90%信頼区間：0.87; 1.00） ● INRについては、比の推定値〔セマグルチド（1.0 mg）の定常状態期間／セマグルチド非投与期間〕及び対応する信頼区間は以下のとおりである： – $iAUC_{0-168\text{hours}}$ の比：1.05（90%信頼区間：0.87; 1.28）	安全性の結果： ● セマグルチド1.0 mgに関して新たな安全性の問題は認められなかった。 ● 有害事象： – 本試験において計121件の有害事象が被験者24例中23例から報告され、そのすべてが軽度（21例106件）又は中等度（6例15件）であった。 – 死亡、重篤な有害事象又は特に注目すべき医学的事象（MESI）は報告されなかった。 – 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〔17例（71%）70件〕であった。 – メトホルミンについては、セマグルチドの定常状態において併用時に胃腸障害の有害事象（主に悪心）がより多く報告された。 – ワルファリンについては、散発的に少数の事象が報告されたが、特定の傾向はみられず、出血に関連する有害事象は報告されなかった。 ● セマグルチドをメトホルミン又はワルファリンと併用投与した場合、単独投与と比較して新たな安全性の問題は認められなかった。 ● 重大な低血糖は報告されなかった。セマグルチド単独投与期間中に、推定症候性低血糖〔米国糖尿病学会（ADA）の低血糖分類による〕が1件報告された。 ● 臨床的に有意と判定されたバイタルサインは報告されなかった。ベースラインから試験終了時まで平均6拍／分の脈拍数増加が認められた。 ● 心電図、身体所見、尿検査又は血液学的検査において、臨床的に有意な治療に関連した異常は報告されなかった。 ● アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンを含む臨床検査項目において、新たな安全性に関する所見は認められなかった。 ● 平均体重はベースラインから試験終了時まで5.3 kg低下した。 ● いずれの被験者においても抗セマグルチド抗体産生は認められなかった。
全体の結論： ● 定常状態のセマグルチドにより、メトホルミンの総曝露量（AUC_T）又は最高濃度（C_{max}）は変化しなかった。 ● 定常状態のセマグルチドにより、ワルファリンの総曝露量（$AUC_{0-168\text{hours}}$）又は最高濃度（C_{max}）は変化しなかった。 ● セマグルチドとの併用投与により、ワルファリンに対するINRに意味のある変化は認められなかった。 ● セマグルチドに関して、新たな安全性又は忍容性の問題は認められなかった。セマグルチドをメトホルミン又はワルファリンと併用投与した場合、単独投与と比較して新たな安全性の問題は認められなかった。 ● メトホルミン及びワルファリンは、セマグルチドと併用投与する場合に投与量を調整する必要はない。	本試験はヘルシンキ宣言（2013）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.12 NN9535-3818

2.7.6.12.1 臨床試験概要

治験依頼者名 : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 : セマグルチド	
Trial Registration ID-number : NCT02243098	UTN : U1111-1140-8551 EudraCT number : 2013-001288-22
治験の標題 : 健康被験者を対象とした、アトルバスタチン及びジゴキシンの単回投与時の薬物動態に対するセマグルチドの影響の検討－非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー試験－ <u>www.clinicaltrials.gov の標題 :</u> Investigating the influence of セマグルチド on the pharmacokinetics of single doses of atorvastatin and digoxin in healthy subjects	
治験責任医師名 : [REDACTED]	
治験実施施設 : [REDACTED] Germany	
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点において公表文献はなし	
治験期間 : 開始日 : 2014 年 9 月 16 日 終了日 : 2015 年 4 月 7 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : ここに提示する結果は、2015 年 8 月 17 日の時点での臨床データベースに基づいている。	
報告書作成日 : 2015 年 12 月 21 日	
目的 : <u>主要目的 :</u> - 定常状態のセマグルチド（1.0 mg）により、単回投与時のアトルバスタチン及びジゴキシンの曝露量が増加するかどうかを検討する。 <u>副次的目的 :</u> - 定常状態のセマグルチド（1.0 mg）により、アトルバスタチン及びジゴキシンのその他の薬物動態パラメータが増加するかどうかを検討する。 - 定常状態のセマグルチド（1.0 mg）の薬物動態を評価する。 - アトルバスタチン及びジゴキシンの併用時及び非併用時におけるセマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法 : 本試験は、健康被験者を対象とした、アトルバスタチン及びジゴキシンの（経口投与）の薬物動態に対する定常状態のセマグルチド（皮下投与）の影響を検討する、非盲検、1施設、1つの投与順序によるクロスオーバー反復投与試験であった。セマグルチド投与前及びセマグルチド（1.0 mg）定常状態におけるアトルバスタチン及びジゴキシンの薬物動態を評価した。 アトルバスタチンは、40 mg単回投与（Atorvastatin Hennig [®] 、40 mg錠を1錠）を2回〔アトルバスタチン単	

独投与時及びセマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与時〕実施した。
 ジゴキシンは、0.5 mg単回投与（Digacin[®]、0.25 mg錠を2錠）を2回〔ジゴキシ単独投与時及びセマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与時〕実施した。
 セマグルチドは週1回皮下投与し、投与期間は計14週間（用量漸増期間を含む）であった。
 本試験は以下の期間から構成された：

- スクリーニング期間：被験者の試験組入れの適格性を評価した（初回投与前8～29日）。
- アトルバスタチン及びジゴキシンの単独投与期間：アトルバスタチン単回投与後、72時間にわたりアトルバスタチンの薬物動態評価のための検体を採取した。アトルバスタチン評価のために採取された検体については、パラヒドロキシアトルバスタチン及びオルトヒドロキシアトルバスタチンの分析も実施した。ジゴキシ単回投与後、120時間にわたりジゴキシンの薬物動態評価のための検体を採取した。
- セマグルチド用量漸増投与期間：0.25 mg及び0.50 mgのセマグルチドをそれぞれ4週間ずつ投与する計8週間の用量漸増法期間、ならびに維持用量1.0 mgのセマグルチドを投与する4週間の用量維持期間。その後、薬物動態評価のためにセマグルチド1.0 mgの5回目及び6回目の投与を実施。
- セマグルチド（1.0 mg）定常状態期間：この期間では、アトルバスタチン及びジゴキシ単独投与期間に実施された評価を繰り返した。定常状態における薬物間相互作用を評価するために、さらに2回のセマグルチド1.0 mgを投与した。アトルバスタチン及びジゴキシンの薬物動態評価のための検体採取は、最高セマグルチド濃度に到達する付近においてアトルバスタチン及びジゴキシとの相互作用を測定するため5回目及び6回目のセマグルチド投与後48時間に実施した。
- 事後調査期間：セマグルチドの完全なプロファイルのための検体採取をセマグルチド最終投与後から840時間にわたり実施した。

計画及び解析された被験者数：

試験完了例が24例となるように計28例の被験者の組入れが計画された。
 計56例がスクリーニングを受け、うち19例がスクリーニング不適格となり、6例が治験薬初回投与前に除外された。計31例が少なくとも1回の治験薬の投与を受けた。このうち26例が本試験を完了し、5例が試験中止となった。治験薬の投与を受けたすべての被験者が最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

1. 年齢：18歳以上55歳以下（同意取得時点）の男性及び女性
2. BMI (kg/m²)：20.0以上29.9以下

主な除外基準

1. 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性。妊娠可能な女性は、試験期間中及び5週間の事後調査期間中、効果的な避妊法を行わなければならない。有効性の高い避妊法（インプラント、注射、経口避妊薬、子宮内避妊具といった、一貫して正確に使用した場合の年間失敗率が1%未満の避妊法）、もしくは性的禁欲又はパートナーの精管切除のみが許容される。
2. 臨床的に問題となる疾患の既往歴（治験責任医師の判断による）、もしくは全身又は臓器の疾患（心臓、肺、胃腸、肝臓、神経、腎臓、泌尿生殖器、内分泌、皮膚又は血液に関する疾患を含む）を有する被験者。
3. 来院2（初回投与時）の前3週間もしくは当該医薬品の半減期の5倍以内（いずれか長い方）における全身又は局所作用の処方薬又は市販薬（常用又は非常用のビタミン類又はハーブサプリメントを含むが、パラセタモール及び避妊薬は除く）を使用した被験者。
4. スクリーニング前1年以内の薬物／化学物質の乱用歴を有する被験者、あるいは尿中薬物検査陽性の被験者。
5. スクリーニング前1年以内のアルコール乱用の既往歴を有する被験者、又は尿中アルコール検査陽性の被験者、あるいは1週間のアルコール摂取量が21単位（男性）／14単位（女性）を超える被験者

〔アルコール1単位はビール250 mL以上、ワイン1杯（120 mL）以上、又は蒸留酒20 mL以上に相当〕。 6. スクリーニング前3ヵ月以内に喫煙又はニコチン検査陽性の被験者。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： - セマグルチドプラセボ皮下注射液（1.5 mLプレフィルドペン型注入器）（ロット番号：CV40231）。スクリーニング時に1回投与した。 - セマグルチド皮下注射液（1.34 mg/mL）（1.5 mLプレフィルドペン型注入器）（ロット番号：DV40009）。大腿前部又は腹部の皮膚をつまみ上げて週1回投与した。試験期間中を通じて注射部位は同一とした。セマグルチドは、食事時間に関係なく1日のいずれかの時点において、本試験期間中を通じて毎週同じ曜日に投与した。被験者は、セマグルチドの0.25 mg週1回投与から開始し、最初の4週間継続した。その後0.5 mg週1回投与を4週間実施し、次に1.0 mgの投与を4週間実施した。その後、薬物動態評価のために、セマグルチド1.0 mgの5回目及び6回目の投与を実施した。 - アトルバスタチン（Atorvastatin Hennig[®]）、1錠、40 mg（Hennig Arzneimittel GmbH & Co）（ロット番号：130801）を、来院2（単独投与時）及び来院7〔セマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与時〕の8時間以上の一晩絶食後の朝に単回投与し、その後薬物動態評価を実施した。 - ジゴキシン（Digacin[®]）、2錠、1錠当たり0.25 mg（Mibe GmbH Arzneimittel）（ロット番号：I001）を、来院3（単独投与時）及び来院8〔セマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与時〕の8時間以上の一晩絶食後の朝に投与し、その後薬物動態評価を実施した。 アトルバスタチン及びジゴキシンの薬物動態評価は、投与後4時間まで絶飲食条件下で実施された。
投与期間： 各被験者が3つの薬剤を投与する予定投与期間は、来院2（ベースライン）から投与終了時（来院8、Day 8）までの16週間であった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 今回の単一群試験において対照薬は使用されなかった。
評価基準：有効性 薬物動態エンドポイントの評価を行うため、アトルバスタチン（0～72時間）及びジゴキシン（0～120時間）の生物分析のための連続採血を実施した。 アトルバスタチンの薬物動態評価のため、アトルバスタチン単独の単回投与後及びセマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与後に、以下の評価を実施した： 0～72時間におけるアトルバスタチンの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-72h, atorv, SD}$） - アトルバスタチンの最高血漿中濃度（$C_{max, atorv, SD}$）の実測値 ジゴキシンの薬物動態評価のため、ジゴキシン単独の単回投与後及びセマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与後に、以下の評価を実施した： 0～120時間におけるジゴキシンの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-120h, digox, SD}$） - ジゴキシンの最高血漿中濃度（$C_{max, digox, SD}$）の実測値 セマグルチドの薬物動態評価のため、14週間投与後に以下の評価を実施した： $AUC_{\tau, sema, SS}$、定常状態における次回投与までの期間（0～168時間）の血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積 $C_{max, sema, SS}$、定常状態における最高血漿中セマグルチド濃度の実測値
評価基準：安全性 ベースライン（来院2、Day 1）から事後調査（来院12、ベースラインの20週間後）までの評価： - 治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）の発現件数 - 低血糖の発現件数 - 事後調査時における抗セマグルチド抗体の産生（有無） ベースライン（来院1）から投与終了〔来院8、Day 8〔セマグルチド1.0 mg最終（6回目）投与後9

目]] までの変化量：

- 血液学的検査
- 血液生化学的検査（アミラーゼ及びリパーゼの変化量を含む）
- カルシトニン
- 尿検査
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図
- 空腹時血糖値（ベースライン：来院2）
- 体重

統計手法：被験者数の設定

アトルバスタチン及びジゴキシンの曝露量に対してセマグルチドの「影響がない」ことを示す検出力は90%であると算出された〔24例が本試験を完了し、アトルバスタチン及びジゴキシンの曲線下面積（AUC）のセマグルチド併用時と非併用時との比は0.95であるという仮定に基づく〕。AUCの比の90%信頼区間が生物学的同等性の基準となる（0.80; 1.25）の範囲に完全に含まれる場合に、影響がないと判定した。この検出力は、有意水準を5%とした2つの片側t検定及び生物学的同等性の許容範囲である $[\log(0.80); \log(1.25)]$ を用いて算出した。解析は、対数変換値に対して線形モデルを適用して実施した。

解析対象集団の定義

治験実施計画書に以下の解析対象集団を規定した：

- SAS：治験薬の投与が少なくとも1回行われたすべての被験者。SASに含まれる被験者は「治療されたとおりの（as treated）」の評価に寄与する。
- FAS：治験薬の投与が少なくとも1回行われたすべての被験者。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがある。その場合、除外する正当な理由を、文書化する。FASに含まれる被験者は「治療されたとおりの（as treated）」の評価に寄与する。

薬物動態エンドポイントの解析は、FASに基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は、SASに基づいて行った。いずれの被験者も、FAS又はSASから除外されなかった。

プライマリーエンドポイント

AUCは、セマグルチド投与前及びセマグルチド1.0 mgの5回目及び6回目投与時の濃度 - 時間曲線から求め、実際の測定時点における濃度の実測値に対して線形台形法を適用し、モデルによらない標準的な方法、いわゆるノンコンパートメント法を用いて算出した。

AUCについては、対数変換後の値を正規線形モデルで解析した。モデルには、セマグルチドの投与（併用時又は非併用時）及び被験者を固定効果として含めた。セマグルチド定常状態期間とセマグルチド非投与期間の差の推定値を元のスケールに変換し、比を90%信頼区間とともに示した。（0.80; 1.25）の範囲を「影響がない」とする範囲とし、すなわち、AUCの比の90%信頼区間が完全にこの範囲に含まれる場合に、セマグルチド併用投与時のアトルバスタチン又はジゴキシンのAUCに臨床的に問題となる影響はなかったと結論付けることとした。

セカンダリーエンドポイント：薬物動態エンドポイント

アトルバスタチンの薬物動態の主な補足的セカンダリーエンドポイント（ $C_{\max, \text{atorv}, \text{SD}}$ ）は、セマグルチド非併用時及びセマグルチド（1.0 mg）の併用時（定常状態）におけるアトルバスタチン単回投与後のアトルバスタチンの血漿中濃度 - 時間曲線（0～72時間）から求めた。

ジゴキシンの薬物動態の主な補足的セカンダリーエンドポイント（ $C_{\max, \text{digox}, \text{SD}}$ ）は、セマグルチド非投与時及びセマグルチド（1.0 mg）の併用時（定常状態）におけるジゴキシンの単回投与後のジゴキシンの血漿中濃度 - 時間曲線（0～120時間）から求めた。

セマグルチド14週間投与後の薬物動態の主な補足的セカンダリーエンドポイント（ $AUC_{\tau, \text{sema}, \text{SS}}$ 及び

$C_{\max, \text{sema, SS}}$) は、セマグルチド 1.0 mg 最終投与後 0～168 時間の血漿中濃度 - 時間曲線から求めた。上述のすべての薬物動態エンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。

セカンダリーエンドポイント：安全性エンドポイント

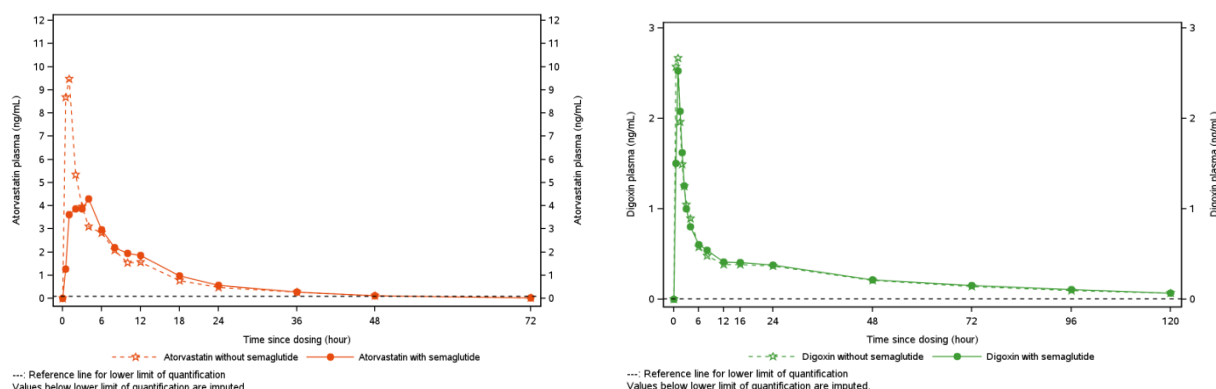
安全性に関するすべてのエンドポイントは、記述統計量を用いて評価した。すべての有害事象について、MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いて、被験者ごとの一覧表を作成した。すべての治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）を、頻度、MedDRA の器官別大分類及び基本語、重症度ならびに治験薬との因果関係ごとに記述的に要約した。記述統計量には、有害事象を発現した被験者数及びその割合、ならびに発現件数を含めた。治験薬投与下で発現した低血糖（Treatment Emergent hypoglycemic episode、以下、低血糖とする）を、1 件以上発現した被験者数及びその割合、発現件数により示した。血液学的検査、血液生化学的検査（アミラーゼ及びリパーゼを含む）、カルシトニン、尿検査、脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧、体温、空腹時血糖値、体重ならびに心電図については、記述統計量を用いて要約した。身体所見を要約し、異常所見の一覧表を作成した。さらにベースラインからの変化量を同様に要約した。各項目について、スクリーニングから事後調査来院まで経時的にプロットした。抗セマグルチド抗体を陽性／陰性に分類し、一覧に示した。

被験者背景：

試験を完了した 31 例のうち、16 例が女性（51.6%）、15 例が男性（48.4%）であった。被験者はすべて白人であり、ヒスパニック系／ラテン系の被験者はいなかった。平均年齢は 45 歳、平均 BMI (kg/m^2) は 25.2、平均 HbA1c は 5.1%であった。

薬物動態の結果：

セマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与時及び単独投与時における単回投与後のアトルバスタチン及びジゴキシンの平均濃度 - 時間曲線を以下に示す：



- 単回投与後のアトルバスタチンについては、セマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与した場合、曝露量（AUC）に関して「影響がないとされる基準」を満たした。比の推定値（セマグルチドとの併用投与時／アトルバスタチン単独投与時）及び対応する信頼区間は以下のとおりである：
 - － AUCの比：1.0（90%信頼区間：0.93; 1.12）
- アトルバスタチンの最高濃度（ $C_{\max}$ ）は、セマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与した場合、単独投与時よりも38%低かった。比の推定値（セマグルチドとの併用投与時／アトルバスタチン単独投与時）及び対応する信頼区間は以下のとおりである：
 - － $C_{\max}$ の比：0.62（90%信頼区間：0.47; 0.82）
- 単回投与後のジゴキシンのについては、セマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与した場合、曝露量（AUC）に関して「影響がないとされる基準」を満たした。比の推定値（セマグルチドとの併用投与時／ジゴキシンの単独投与時）及び対応する信頼区間は以下のとおりである：
 - － AUCの比：1.02（90%信頼区間：0.97; 1.08）
- ジゴキシンのセマグルチド（1.0 mg）の定常状態において併用投与した場合の最高濃度（ $C_{\max}$ ）は、単独投与時と同様であった。比の推定値（セマグルチドとの併用投与時／ジゴキシンの単独投与時）及

び対応する信頼区間は以下のとおりである： – $C_{\max}$の比：0.93（90%信頼区間：0.84; 1.03） ● セマグルチドについては、曲線下面積（幾何平均）は7020 nmol*h/Lで、最高濃度（幾何平均）は48.6 nmol/Lであった。この結果はこれまでの臨床試験から得られた結果と一致していた。
安全性の結果： 本試験で得られた安全性データに基づき、以下の安全性の結論を得た： ● セマグルチド1.0 mg皮下投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。 ● 死亡、重篤な有害事象又は特に注目すべき医学的事象（MESI）は報告されなかった。 ● 計4例が有害事象により試験を中止した：アトルバスタチン単独投与期間で2例及びセマグルチド単独投与期間で2例であった。4件中3件の有害事象は「回復」した。回復が認められなかった有害事象は足関節骨折で、アトルバスタチン単独投与期間に報告された事象であった。 ● 本試験において計271件の有害事象が31例中28例（90%）から報告された。うち223件はセマグルチド単独投与期間（86日間）に報告され、16件及び9件はアトルバスタチン及びジゴキシシンとセマグルチドとの併用投与期間（それぞれ7日間）に報告された。 ● 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（22例147件、被験者の71%）であり、最も高頻度で報告された事象は基本語「悪心」「嘔吐」及び「下痢」に分類される事象であった。「悪心」73件のうち、64件はセマグルチド単独投与期間に18例から報告され、また、アトルバスタチンとセマグルチドとの併用投与期間及びジゴキシシンとセマグルチドとの併用投与期間でそれぞれ3件が2例から報告された。 ● セマグルチド単独投与期間に報告された事象のほとんどは軽度（171件）であったが、一部は中等度（51件）であり、1件は重度（悪心）であった。アトルバスタチンとセマグルチドとの併用投与期間に報告された事象は、15件が軽度、1件は中等度であり、重度の事象は認められなかった。ジゴキシシンとセマグルチドとの併用投与期間に報告された事象は、7件が軽度、1件は中等度及び1件は重度（下痢）であった。 ● 重大な又は血糖値確定症候性低血糖は認められなかった。セマグルチド投与期間に報告された3件のうち、1件は無症候性低血糖（血糖値3.9 mmol/L）であったが、それ以外は血糖値により確定されなかった推定症候性低血糖であった。 ● 平均体重はベースラインから投与終了時まで6.1 kg減少した。 ● ベースラインから投与終了時まで平均1.0拍／分の脈拍数増加が認められた。アトルバスタチン単独投与では脈拍数に特記すべき変化は認められなかったが、セマグルチドとの併用投与時に脈拍数増加が認められた。ジゴキシシン単独投与時及びジゴキシシンとセマグルチドとの併用投与時のいずれにおいても、ジゴキシシン投与後に脈拍数の減少が認められた。 ● 臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンを含む）、身体所見、尿検査又は血液学的検査において、臨床的に意味のある安全性の所見は認められなかった。 ● いずれの被験者においても抗セマグルチド抗体産生は認められなかった
全体の結論： ● 定常状態のセマグルチドにより、アトルバスタチン又はジゴキシシンの総曝露量は変化しなかった。 ● 定常状態のセマグルチドにより、ジゴキシシンの最高濃度は変化しなかった。アトルバスタチンの最高濃度は、定常状態のセマグルチドとの併用投与により38%低下したが、総曝露量は変化しなかったため、これは臨床的に問題となる低下ではないと判断された。 ● セマグルチドに関して、単独投与時ならびにアトルバスタチン又はジゴキシシンとの併用投与時に、安全性又は忍容性の新たな問題は認められなかった。 ● アトルバスタチン及びジゴキシシンは、セマグルチドと併用投与する場合に、投与量を調整する必要はない。
本試験はヘルシンキ宣言（2013）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.13 NN9535-3652

2.7.6.13.1 臨床試験概要

治験依頼者名 : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 : セマグルチド NNC0113-0217	
Trial Registration ID-number : NCT02064348	UTN : U1111-1136-6455 EudraCT number : 2012-005073-31
治験の標題 : 健康被験者を対象とした、セマグルチドの心再分極に及ぼす影響の QTc による評価 ーモキシフロキサシン投与を陽性対照とするネステッド・クロスオーバーデザインを含む無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、3 並行群試験ー www.clinicaltrials.gov の標題 : A thorough QTc evaluation of the effect of semaglutide on cardiac repolarisation in healthy subjects.	
治験責任医師名 : 	
治験実施施設 :  Germany	
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間 : 2014 年 2 月 26 日～2015 年 4 月 23 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : ここに提示する結果は、2015 年 6 月 30 日の時点での臨床データベース及び 2015 年 6 月 19 日の時点での安全性データベースに基づいている。	
報告書作成日 : 2015 年 12 月 22 日	
目的 : 主要目的 : セマグルチドの投与によりプラセボと比較して許容できない再分極遅延がみられないことを確認する。そのために、時間を一致させた QTc 間隔（ベースラインで調整し、被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔）のセマグルチド 1.5 mg とプラセボの差の平均の最大値について、片側 95% 信頼区間の上限が 10 msec を下回ることを示す。	

副次的目的：

- モキシフロキサシン（陽性対照）の単回投与の影響をプラセボと比較検討し、本試験のQT間隔測定法の分析感度を確立する。そのために、時間を一致させたベースラインで調整したQTc間隔のモキシフロキサシンとプラセボの差の平均の最大値について、片側95%信頼区間の下限が5 msecを上回ることを示す。
- その他の心電図パラメータ（心拍数、PR間隔など）についてセマグルチド（0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mg）とプラセボで比較する。
- セマグルチド濃度とQTc間隔の変化における曝露 - 反応関係を評価する。
- セマグルチドの用量比例性を評価する。
- 曝露期間中のセマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、モキシフロキサシン 400 mg 単回投与を陽性対照とし、セマグルチドを 1.5 mg まで漸増して反復投与する、1 施設、並行群、3 群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

QT 間隔測定法の分析感度を評価するため、ネステッド・クロスオーバーデザインによりセマグルチドプラセボ群内を 2 群（2A 群及び 2B 群）に分けた。以下の投与群のいずれかに被験者を 2:1:1 の割合で無作為割り付けした。

- 1群：セマグルチド+モキシフロキサシンのプラセボ投与。セマグルチド投与開始前及び投与終了時にモキシフロキサシンのプラセボを投与した。
- 2A群：セマグルチドプラセボ+モキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボを投与。セマグルチドプラセボの投与開始前にモキシフロキサシンを投与し、セマグルチドプラセボ投与終了時にモキシフロキサシンのプラセボを投与した。
- 2B群：セマグルチドプラセボ+モキシフロキサシンのプラセボ/モキシフロキサシンを投与。セマグルチドプラセボの投与開始前にモキシフロキサシンのプラセボを投与し、セマグルチドプラセボの投与終了時にモキシフロキサシンを投与した。

試験期間は 13 回の来院で構成された。スクリーニング来院（来院 1）後、来院 2 で被験者を無作為割り付けし、その後 72 時間の心電図記録を実施した（Day 1～2 のベースラインにおける 48 時間の心電図記録+ Day 3～4 のモキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボ投与後 24 時間の心電図記録）。

ベースラインの評価及び測定法の分析感度の評価後、セマグルチド/セマグルチドプラセボ 0.25 mg の週 1 回投与を開始した。各用量で 4 週間の投与を行った後、次の来院時に 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg 週 1 回への用量漸増を実施した（それぞれ来院 4、来院 6 及び来院 8）。続いて 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg での 4 回目の投与後（定常状態）（それぞれ来院 5、来院 7 及び来院 11）、48 時間の心電図記録を実施した。セマグルチド 1.5 mg 投与後に最後の 48 時間の記録を実施し、その後モキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボの投与を行い、2 回目の測定法の分析感度の評価（すなわち 24 時間の心電図記録）を実施した（来院 11、Day 3）。

セマグルチドの最終投与後 5～7 週に事後調査来院を実施した（来院 13）。各被験者のスクリーニングから事後調査までの試験期間は計 22～27 週間であった。

48 時間の観察期間（及びモキシフロキサシン投与後の 24 時間の観察期間）の心電図記録に基づいて QT 間隔を評価した。観察期間中、心電図記録とセマグルチド及びモキシフロキサシンの薬物動態評価のための採血は同時に実施し、薬物濃度と QTc 間隔との相関関係を分析できるようにした。来院 3 のセマグルチド/セマグルチドプラセボ 0.25 mg の 4 回目の投与時にも、同様のスケジュールでセマグルチドの薬物動態プロファイルのための採血を実施し、すべての用量において用量比例性を評価できるようにした。

計画及び解析された被験者数：

168 例の組入れが計画された。実際には 168 例が無作為割り付けされ、うち 166 例が治験薬の投与を受けた。内訳は、83 例がセマグルチド投与、83 例がプラセボ投与であった。16 例が無作為割り付け後に試験を中止し、試験を完了した被験者は 152 例であった。最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕には、治験薬の投与を受けたすべての被験者が含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：**主な選択基準：**

- 年齢18歳以上55歳以下（同意取得時点）の健康な男性又は女性
- BMI (kg/m²)：20以上30以下
- 体重：60 kg以上110 kg以下
- 心電図正常

主な除外基準：

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性。妊娠可能な女性は、試験期間中及びセマグルチドの最終投与後5週間、効果的な避妊法を行わなければならない。有効性の高い避妊法（インプラント、注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正確に使用した場合の年間失敗率が1%未満の避妊法）、もしくは性的禁欲又はパートナーの精管切除術のみが許容される。
- 臨床的に問題となる疾患の既往歴（治験責任医師の判断による）、もしくは全身又は臓器の疾患（心臓、肺、胃腸、肝臓、神経、腎臓、泌尿生殖器、内分泌、皮膚又は血液に関する疾患を含む）を有する被験者
- 発作、てんかん、失神、心停止、不整脈又はトルサード・ド・ポワント、房室ブロック又は器質的心疾患の既往歴を有する被験者
- QT延長症候群の家族歴（一親等に50歳以前で客観的に診断された、又は心臓突然死により示唆される症例）を有する被験者
- 一親等に50歳以前での心臓突然死の家族歴を有する被験者
- セマグルチドの初回投与前3週間以内もしくは半減期の5倍以内（いずれか長い方）に、全身又は局所作用の処方薬又は市販薬（常用しているビタミン類、アセチルサリチル酸、パラセタモール及び避妊薬を除く）を使用した被験者。
- 喫煙、薬物乱用又はアルコール乱用

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40205 及び CV40201）：セマグルチドは週 1 回皮下投与した。セマグルチドの投与は 0.25 mg から開始し、各用量（0.25 mg、0.50 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg）を週 1 回 4 週間投与し、1.5 mg まで漸増した。各用量の初回投与、最終投与及び最高用量（1.5 mg）のすべての投与は治験実施施設で行った。これ以外の投与は自宅での自己注射とした。

投与期間：

予定投与期間はベースライン（来院 2）から来院 12 の Day 1（セマグルチド 1.5 mg の最終投与後 168 時間）までとし、投与期間は計 16 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

皮下注射用セマグルチドプラセボ溶液、〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40231 及び DV40008）：セマグルチドプラセボはセマグルチドに相当する液量を週 1 回皮下投与し、セマグルチドと同じ用量漸増法に従った。

モキシフロキサシン（Avelox[®]）400 mg 経口錠（ロット番号：BXA4VUD 及び BXP9F1）、モキシフロキサシンプラセボ経口錠（ロット番号：C1110027）：QT 間隔測定法の分析感度を評価するため、来院 2 及び来院 11 にモキシフロキサシン／モキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与した。

評価基準：薬力学的作用及び薬物動態

薬物濃度の測定により以下の薬物動態エンドポイントを求めた。

- セマグルチド／セマグルチドプラセボ 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の 4 回目の投与後 0～48 時間における心電図記録
- モキシフロキサシン／モキシフロキサシンのプラセボの単回投与後 0～24 時間における心電図記録
- セマグルチド 0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の 4 回目の投与後、48 時間の心電図記録と並行して測

定した血漿中セマグルチド濃度
評価基準：安全性 安全性エンドポイント： ベースラインから事後調査（治験薬の最終投与後5～7週間）までの有害事象の発現状況
統計手法： 被験者数の設定： セマグルチド／セマグルチドプラセボ投与開始後 48 時間の観測値について、セマグルチド 1.5 mg とセマグルチドプラセボの 11 時点の比較において片側 95%信頼区間の上限が 10 msec を下回することを示すための全体の検出力が 80%になるよう被験者数を算出した。各信頼区間が独立していると仮定して検出力 80%を確保することとした（すなわち、被験者数は各信頼区間の上限が$(0.80)^{1/11}=0.98$の検出力で 10 msec を下回るように算出された）。 全体の検出力を 80%、SD を 11 msec、セマグルチドとセマグルチドプラセボとの真の差を 3 msec として算出した被験者数により、主要目的を十分に評価することができると考えられた。セマグルチドとセマグルチドプラセボの差は 3 msec 未満であると予測されるため、この被験者数は十分であると判断した。さらに、完了例が各群 69 例ずつ、真の差が 2 msec である場合の本試験の検出力は 90%以上となる。 以上の計算に基づき、さらにネステッド・クロスオーバー群の被験者数が均等となるようにするために、合計 168 例を無作為割り付けすることとした（完了例を 140 例、脱落例を約 16%と仮定）。 解析対象集団の定義： - FAS：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。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。 - SAS：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。 統計解析の内容： プライマリーエンドポイント： - セマグルチド／セマグルチドプラセボ1.5 mgの4回目の投与後0～48時間の11時点で測定した心電図記録に基づくQTc間隔 プライマリーエンドポイントは、11の測定時点における時間を一致させたQTc間隔を目的変数とする繰り返し測定に対する混合モデルを用いて解析した。このモデルには治療（セマグルチド1.5 mg又はプラセボ）を固定効果、ベースラインのQTc間隔を共変量として含め、無構造共分散行列を用いた。さらに、固定効果（治療）及び共変量を測定時点内で入れ子にした。このモデルから、セマグルチド1.5 mgとプラセボのQTc間隔における差の平均が10 msecを上回るという帰無仮説に対して、有意水準5%で11回の片側検定を実施し、治療間差の平均（推定値）を片側95%信頼区間とともに示した（ただし、完全を期するため、両側90%信頼区間を示す）。 11個のp値がすべて統計的に有意であることを示した（すなわち<5%）場合、すなわち、11時点の片側95%信頼区間の上限（又は両側90%信頼区間の上限）がすべて10 msecを下回った場合に、主要目的が満たされたと判断した。 主なセカンダリーエンドポイント： - モキシフロキサシン／モキシフロキサシンのプラセボの単回投与後0～24時間において8時点で測定した心電図記録のうち2時点に基づくQTc間隔 このエンドポイントは、QT間隔測定法の分析感度を確立するために解析された。来院2及び来院11のモキシフロキサシン／モキシフロキサシンのプラセボ投与後24時間の8時点で測定した時間を一致させたQTc間隔で構成される。投与後3時間及び6時間の2つの確認時点を検証的とした。この評価には2つのセマグルチドプラセボ群（2A群及び2B群）の測定値のみを用いた。各時点のモキシフロキサシンとモキシフロキサシンのプラセボのQTc間隔の差の平均値を、治療（モキシフロキサシン又はモキシフロキサシンのプラセボ）、時期（来院2又は来院11）及び被験者を固定効果、投与前のQTc間隔を共変量とする分散分析を用いて推定した。モキシフロキサシンとプラセボのQTc間隔における差の平均（推定値）の95%信頼区間の下限が、2つの検証的時点のうち少なくとも1時点で5 msecを超えた場合にQT間隔測

定法の分析感度が確立されたとした。これは多重比較にBonferroni補正を用いることに相当する。

その他のセカンダリーエンドポイント：

- セマグルチド／セマグルチドプラセボ0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの4回目の投与後0～48時間において11時点で測定した心電図記録に基づく心拍数及びPR間隔
心拍数及びPR間隔はプライマリーエンドポイントと同じモデルを用いて別々に解析した。結果は、最小2乗平均値とその両側90%信頼区間、ならびに各時点の心拍数及びPR間隔における治療間差の平均（推定値）とその両側90%信頼区間で示した。
- 曝露 - 反応関係**
セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの定常状態において、ベースラインで調整したQTc間隔、及び対応する血漿中セマグルチド濃度について、探索的解析を実施した。プラセボによる補正は、セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの定常状態での投与後48時間の11時点で測定したQTc間隔の値から、セマグルチドプラセボの時間を一致させたQTc間隔の平均（推定値）を減じることにより実施した。プラセボでの補正したQTc間隔を従属変数、対数変換した血漿中セマグルチド濃度及びベースラインのQTc間隔を共変量、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて、濃度 - 反応関係を解析した。この解析にはセマグルチド群（1群）の測定値のみを用いた。グラフを用いた分析により、血漿中セマグルチド濃度を解析前に対数変換するべきかどうか、又は線形以外の関数形の方が濃度とQTc間隔の関係を良く表現できるかどうかを検討した。
- 用量比例性**
セマグルチドの用量比例性を評価するため、 $AUC_{0-168h, sema, SS}$ 、 $AUC_{0-48h, sema, SS}$ 及び $C_{max, sema, SS}$ （セマグルチド0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの4回目の投与後に測定）を対数変換し、対数用量を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いてエンドポイントごとに解析した。 2^{β} の推定値（ β は上記の解析における対数用量の傾き）とその95%信頼区間を示した。 2^{β} は、用量を2倍にした場合に、どれだけエンドポイント（ $AUC_{0-168h, sema, SS}$ 、 $AUC_{0-48h, sema, SS}$ 又は $C_{max, sema, SS}$ ）が変化するかを表し、 $2^{\beta}=2$ の場合にはエンドポイントが用量比例性を意味する。

安全性エンドポイント：

- 有害事象の発現状況を、記述統計量を用いて評価した。

被験者背景：

解析対象集団には、平均年齢 38.2 歳、平均体重 77.3 kg、平均 BMI (kg/m^2) 25.1 の健康被験者 166 例（女性 67 例及び男性 99 例）が含まれた。被験者の大部分は白人（96.4%）で非ヒスパニック／非ラテン系（98.8%）であった。喫煙者はいなかった。

薬力学的作用及び薬物動態の結果：

プライマリーエンドポイント：

- セマグルチド1.5 mgの定常状態において許容できないQTc間隔の延長は認められなかった。
 - 11時点で測定した治療間差の平均（推定値）の両側90%信頼区間の上限はすべて10 msecを下回った。
 - QTc間隔の短縮が示唆された。
 - ベースラインで調整したQTc間隔について、セマグルチド1.5 mgとプラセボの差の平均（推定値）は、-6.56 msec（90%信頼区間：-10.14; -2.98）～-3.16 msec（90%信頼区間：-6.62; 0.29）の範囲内であった。

主なセカンダリーエンドポイント：

- モキシフロキサシン400 mgの単回投与後にQT間隔測定法の分析感度を検討した。
 - 治療間差の平均（推定値）について、95%信頼区間の下限は2つの確認時点ともに5 msecを上回った。
 - 投与後3時間及び6時間におけるモキシフロキサシンとモキシフロキサシンプラセボの差の平均（推定値）は、それぞれ12.29 msec（95%信頼区間：10.97; 13.61）及び8.87 msec（95%信頼区間：7.12; 10.61）であった。

その他のセカンダリーエンドポイント：

- セマグルチドのすべての用量で心拍数が増加した。
 - － ベースラインで調整した心拍数におけるセマグルチドとプラセボの差の平均（推定値）の範囲は以下のとおりである。
 セマグルチド0.5 mg：5.25拍／分（90%信頼区間：3.32; 7.18）～8.48 拍／分（90%信頼区間：6.87; 10.09）
 セマグルチド1.0 mg：6.74 拍／分（90%信頼区間：4.87; 8.62）～9.66拍／分（90%信頼区間：8.04; 11.29）
 セマグルチド1.5 mg：7.66 拍／分（90%信頼区間：5.52; 9.80）～11.10 拍／分（90%信頼区間：9.58; 12.62）
- セマグルチドのすべての用量でPR間隔が延長した。
 - － ベースラインで調整したPR間隔におけるセマグルチドとプラセボの差の平均（推定値）の範囲は以下のとおりである。
 セマグルチド0.5 mg：6.11 msec（90%信頼区間：1.98; 10.23）～10.72 msec（90%信頼区間：6.25; 15.20）
 セマグルチド1.0 mg：3.53 msec（90%信頼区間：-1.08; 8.15）～9.22 msec（90%信頼区間：4.96; 13.47）
 セマグルチド1.5 mg：4.56 msec（90%信頼区間：0.65; 8.46）～10.02 msec（90%信頼区間：6.15; 13.89）
- ベースライン及びプラセボで調整したQTc間隔とセマグルチド濃度との間に用量依存性は認められなかった。
 - － 傾きの推定値：0.43（95%信頼区間：-0.03; 0.89）
- 用量の増加に伴うAUC_{0-48h,sema,SS}及びC_{max,sema,SS}の増加について用量比例性が示された。
 - － AUC_{0-168h,sema,SS}に関しては、統計的に有意な用量比例性からの逸脱が認められた。しかし、用量を2倍にした時の係数（推定値）は2.02（95%信頼区間：2.00; 2.04）であり、この逸脱は臨床的に問題とならないと判断された。

安全性の結果：

- 本試験の健康被験者において、セマグルチド（最高用量1.5 mg）の皮下投与に関して新たな安全性の所見は認められなかった。
- 有害事象：
 - － 本試験において死亡の報告はなかった。
 - － セマグルチドを投与した1例で1件の重篤な有害事象（基本語の鎖骨骨折）が報告された。
 - － セマグルチドを投与した2例及びプラセボを投与した4例が有害事象により試験を中止した。
 - － 有害事象は、セマグルチド投与後で559件及びプラセボ投与後で213件報告された。
 - － 有害事象を発現した被験者の割合は治療間で同程度であり、セマグルチド投与後で83.1%及びプラセボ投与後で78.3%であった。
 - － 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（セマグルチド投与後で56.6%及びプラセボ投与後で33.7%）
 悪心：セマグルチド投与後で45.8%及びプラセボ投与後で18.1%
 嘔吐：セマグルチド投与後で14.5%及びプラセボ投与後で2.4%
 下痢：セマグルチド投与後で14.5%及びプラセボ投与後で12.0%
 - － 有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

全体の結論：

- 本QT/QTc評価試験の結果は陰性であった。すなわち、セマグルチドの投与により、プラセボと比較して許容できない再分極遅延はみられなかった。
- QT間隔測定法の分析感度が確立された。モキシフロキサシンの投与後、プラセボと比較して再分極が遅延した。
- 心拍数は、プラセボと比較して、セマグルチドのすべての用量で増加した。
- PR間隔は、プラセボと比較して、セマグルチドのすべての用量で延長した。
- QTc間隔の変化はセマグルチド濃度に依存しないと考えられた。
- 用量の増加に伴うセマグルチドの曝露量（AUC及びC_{max}）の増加について用量比例性が示された。
- セマグルチドに関して新たな安全性及び忍容性の所見は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（1996）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.13.2 有害事象

表 2.7.6.13.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	sema			placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
被験者数	83			83			166		
胃腸障害	47	(56.6)	300	28	(33.7)	69	75	(45.2)	369
悪心	38	(45.8)	117	15	(18.1)	22	53	(31.9)	139
下痢	12	(14.5)	34	10	(12.0)	31	22	(13.3)	65
腹痛	11	(13.3)	18	5	(6.0)	7	16	(9.6)	25
嘔吐	12	(14.5)	30	2	(2.4)	2	14	(8.4)	32
おくび	9	(10.8)	25	0	(0.0)	0	9	(5.4)	25
放屁	7	(8.4)	11	2	(2.4)	3	9	(5.4)	14
消化不良	8	(9.6)	36	0	(0.0)	0	8	(4.8)	36
上腹部痛	5	(6.0)	8	1	(1.2)	1	6	(3.6)	9
腹部膨満	4	(4.8)	6	1	(1.2)	1	5	(3.0)	7
便秘	3	(3.6)	4	1	(1.2)	1	4	(2.4)	5
腹部不快感	4	(4.8)	4	0	(0.0)	0	4	(2.4)	4
口内乾燥	2	(2.4)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
消化管運動低下	1	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
下腹部痛	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	1	(0.6)	1
心窩部不快感	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
血便排泄	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
歯痛	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
神経系障害	38	(45.8)	96	28	(33.7)	45	66	(39.8)	141
頭痛	27	(32.5)	51	26	(31.3)	38	53	(31.9)	89
浮動性めまい	17	(20.5)	30	4	(4.8)	5	21	(12.7)	35
失神寸前の状態	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	3	(1.8)	3
味覚異常	2	(2.4)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
頭部不快感	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	2	(1.2)	2
起立不耐性	2	(2.4)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
錯感覚	2	(2.4)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
振戦	1	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
体位性めまい	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
感覚鈍麻	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
記憶障害	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
傾眠	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	43	(51.8)	64	10	(12.0)	12	53	(31.9)	76
食欲減退	43	(51.8)	64	9	(10.8)	11	52	(31.3)	75
食欲亢進	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	1	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	24	(28.9)	27	24	(28.9)	29	48	(28.9)	56
鼻咽頭炎	19	(22.9)	21	18	(21.7)	22	37	(22.3)	43
鼻炎	0	(0.0)	0	4	(4.8)	4	4	(2.4)	4
口腔ヘルペス	2	(2.4)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
扁桃炎	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	2 (1.2)	2
麦粒腫	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
インフルエンザ	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
咽頭炎	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
歯膿瘍	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
尿路感染	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (16.9)	21	11 (13.3)	18	25 (15.1)	39
疲労	5 (6.0)	8	0 (0.0)	0	5 (3.0)	8
無力症	4 (4.8)	5	1 (1.2)	1	5 (3.0)	6
倦怠感	1 (1.2)	1	3 (3.6)	4	4 (2.4)	5
注射部位血腫	0 (0.0)	0	3 (3.6)	4	3 (1.8)	4
カテーテル留置部位関連反応	0 (0.0)	0	3 (3.6)	3	3 (1.8)	3
胸痛	2 (2.4)	3	0 (0.0)	0	2 (1.2)	3
注射部位疼痛	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
適用部位紅斑	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
冷感	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
空腹	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
注射部位腫脹	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
温度変化不耐症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.0)	10	13 (15.7)	13	18 (10.8)	23
口腔咽頭痛	1 (1.2)	1	9 (10.8)	9	10 (6.0)	10
咳嗽	2 (2.4)	2	2 (2.4)	2	4 (2.4)	4
呼吸困難	1 (1.2)	6	0 (0.0)	0	1 (0.6)	6
咽喉乾燥	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
鼻閉	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
鼻乾燥	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.4)	9	7 (8.4)	7	14 (8.4)	16
背部痛	3 (3.6)	4	3 (3.6)	3	6 (3.6)	7
四肢痛	1 (1.2)	1	3 (3.6)	3	4 (2.4)	4
頸部痛	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
側腹部痛	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
腱鞘炎	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (8.4)	8	5 (6.0)	7	12 (7.2)	15
皮膚乾燥	3 (3.6)	3	0 (0.0)	0	3 (1.8)	3
発疹	0 (0.0)	0	2 (2.4)	2	2 (1.2)	2
そう痒症	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
蕁麻疹	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
脱毛症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
湿疹	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
多汗症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
爪甲離床症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
点状出血	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.8)	5	3 (3.6)	3	7 (4.2)	8
転倒	1 (1.2)	2	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
鎖骨骨折	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
挫傷	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
靱帯損傷	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
靱帯捻挫	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
過量投与	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
皮膚損傷	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
精神障害	5 (6.0)	5	1 (1.2)	2	6 (3.6)	7
落ち着きのなさ	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	2 (1.2)	2
抑うつ気分	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
錯覚	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
易刺激性	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
神経過敏	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
睡眠障害	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	3	3 (3.6)	3	4 (2.4)	6
無月経	0 (0.0)	0	2 (2.4)	2	2 (1.2)	2
月経困難症	1 (1.2)	3	0 (0.0)	0	1 (0.6)	3
乳房腫瘍	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
血管障害	3 (3.6)	3	1 (1.2)	1	4 (2.4)	4
血腫	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	2 (1.2)	2
末梢冷感	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
臨床検査	3 (3.6)	3	0 (0.0)	0	3 (1.8)	3
体温上昇	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
クラミジア検査陽性	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
リパーゼ増加	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
心臓障害	1 (1.2)	1	1 (1.2)	2	2 (1.2)	3
頻脈	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
動悸	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
耳および迷路障害	1 (1.2)	1	1 (1.2)	2	2 (1.2)	3
耳痛	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
外耳痛	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
眼障害	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
眼乾燥	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
眼瞼皮膚乾燥	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
腎および尿路障害	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
尿臭異常	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

表 2.7.6.13.2-2 重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
被験者数	83		83		166	
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
鎖骨骨折	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表 2.7.6.13.2-3 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（器官別大分類及び基本語別）-安全性解析対象集団

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
被験者数	83		83		166	
胃腸障害	46 (55.4)	290	27 (32.5)	64	73 (44.0)	354
悪心	38 (45.8)	115	15 (18.1)	21	53 (31.9)	136
下痢	12 (14.5)	32	10 (12.0)	28	22 (13.3)	60
腹痛	10 (12.0)	17	5 (6.0)	7	15 (9.0)	24
嘔吐	12 (14.5)	30	2 (2.4)	2	14 (8.4)	32
おくび	9 (10.8)	25	0 (0.0)	0	9 (5.4)	25
放屁	7 (8.4)	11	2 (2.4)	3	9 (5.4)	14
消化不良	8 (9.6)	35	0 (0.0)	0	8 (4.8)	35
上腹部痛	5 (6.0)	8	1 (1.2)	1	6 (3.6)	9
腹部膨満	4 (4.8)	6	1 (1.2)	1	5 (3.0)	7
腹部不快感	4 (4.8)	4	0 (0.0)	0	4 (2.4)	4
便秘	2 (2.4)	3	1 (1.2)	1	3 (1.8)	4
消化管運動低下	1 (1.2)	2	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
口内乾燥	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
心窩部不快感	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
神経系障害	38 (45.8)	84	26 (31.3)	35	64 (38.6)	119
頭痛	26 (31.3)	41	24 (28.9)	31	50 (30.1)	72
浮動性めまい	16 (19.3)	29	3 (3.6)	4	19 (11.4)	33
味覚異常	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
起立不耐性	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
失神寸前の状態	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
振戦	1 (1.2)	2	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
体位性めまい	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
頭部不快感	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
感覚鈍麻	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
記憶障害	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
錯感覚	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
傾眠	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
代謝および栄養障害	43 (51.8)	64	10 (12.0)	12	53 (31.9)	76
食欲減退	43 (51.8)	64	9 (10.8)	11	52 (31.3)	75
食欲亢進	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (14.5)	18	5 (6.0)	9	17 (10.2)	27
疲労	5 (6.0)	8	0 (0.0)	0	5 (3.0)	8
倦怠感	1 (1.2)	1	3 (3.6)	4	4 (2.4)	5
無力症	4 (4.8)	4	0 (0.0)	0	4 (2.4)	4
胸痛	1 (1.2)	2	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
注射部位疼痛	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(S)'s assessment.

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
適用部位紅斑	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
冷感	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
空腹	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
温度変化不耐症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (8.4)	7	3 (3.6)	4	10 (6.0)	11
皮膚乾燥	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
そう痒症	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
脱毛症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
湿疹	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
多汗症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
爪甲離床症	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
点状出血	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
発疹	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.6)	3	3 (3.6)	3	6 (3.6)	6
背部痛	2 (2.4)	2	3 (3.6)	3	5 (3.0)	5
四肢痛	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
精神障害	3 (3.6)	3	1 (1.2)	2	4 (2.4)	5
落ち着きのなさ	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	2 (1.2)	2
抑うつ気分	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
易刺激性	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
神経過敏	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
心臓障害	1 (1.2)	1	1 (1.2)	2	2 (1.2)	3
頻脈	0 (0.0)	0	1 (1.2)	2	1 (0.6)	2
動悸	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
眼障害	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
眼乾燥	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
眼瞼皮膚乾燥	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	2 (1.2)	2
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
歯膿瘍	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0	2 (2.4)	2	2 (1.2)	2
無月経	0 (0.0)	0	2 (2.4)	2	2 (1.2)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	2 (1.2)	2
咽喉乾燥	0 (0.0)	0	1 (1.2)	1	1 (0.6)	1
呼吸困難	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
血管障害	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
末梢冷感	2 (2.4)	2	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(S)'s assessment.

	sema N (%)	E	placebo N (%)	E	Total N (%)	E
耳および迷路障害	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
外耳痛	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
臨床検査	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
リパーゼ増加	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
腎および尿路障害	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
尿臭異常	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(S)'s assessment.

2.7.6.14 NN9535-3685

2.7.6.14.1 臨床試験概要

治験依頼者名 : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 : セマグルチド	
Trial Registration ID-number : NCT02079870	UTN : U1111-1138-2039 EudraCT number : 2013-000012-24
治験の標題 : 肥満被験者を対象とした、エネルギー摂取量、食欲、食後のグルコース及びトリグリセリド代謝ならびに胃内容排出に対するセマグルチドの影響のプラセボとの比較検討 －1 施設、無作為割り付け、二重盲検、2 期間、クロスオーバー試験－ 簡易な標題 : Trial investigating the effect of semaglutide on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying in obese subjects compared with placebo	
治験責任医師名 : 本試験では [REDACTED] 及び [REDACTED] [医薬品開発業務受託機関 (CRO)] から各 1 名の治験責任医師 (計 2 名) が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師 (signatory investigator)」に指名された。 [REDACTED] [REDACTED]	
治験実施施設 : [REDACTED] United Kingdom	
公表文献 : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間 : 2014 年 3 月 6 日～2015 年 1 月 7 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : ここに提示する結果は、2015 年 5 月 6 日の時点での臨床データベースに基づいている。 安全性データベース ARGUS の Cut-off date : 2015 年 6 月 2 日	
報告書作成日 :	

2016年3月10日
目的： <u>主要目的：</u> - セマグルチドが自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に及ぼす影響をプラセボと比較する。 <u>副次的目的：</u> - セマグルチドがホメオスタシスの及び快楽的食欲、エネルギー摂取量ならびに食物の嗜好に及ぼす影響をプラセボと比較する。 - セマグルチドが食後のグルコース代謝に及ぼす影響をプラセボと比較する。 - セマグルチドが胃内容排出に及ぼす影響をプラセボと比較する。 - セマグルチドが食後のトリグリセリド代謝に及ぼす影響をプラセボと比較する。 - セマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法： 本試験は、肥満被験者を対象とした定常状態におけるセマグルチド 1.0 mg の薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為割り付け、1 施設、反復投与、二重盲検、2 期間、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。 本試験は 10 回の来院で構成された。スクリーニング（来院 1）後、来院 2 で被験者を無作為割り付けし、それぞれ 12 週間の 2 つの投与期間（8 週間の用量漸増期間を含む）に組み入れた。2 つの投与期間の間に 5～7 週間の wash-out 期間を設定した。事後調査来院（来院 10）は最終投与後 5～7 週に実施した。各被験者のスクリーニングから事後調査までの試験期間は計 35～42 週間であった。 各 12 週間の投与期間終了後（それぞれ来院 5 及び来院 9）、被験者は 4 日間入院し、治験薬の最終投与（各投与期間における 13 回目の投与）を実施し、食事負荷試験、自由裁量の食事のエネルギー摂取量、エネルギー消費量（安静時代謝速度及び呼吸商）、XXXXXXXXXX Food Preference Task（XXXXXX FPT）及び Control of Eating Questionnaire（COEQ）を含む薬力学的作用の評価を実施した。
計画及び解析された被験者数： 肥満被験者 30 例の無作為割り付けが計画された。実際に 30 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。2 例が試験を中止し、28 例が試験を完了した。すべての被験者が最大の解析対象集団〔Full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含まれた。
診断及び主要な組入れ基準： <u>主な選択基準：</u> 18歳以上（同意取得時点）の男性又は女性 - HbA1c：6.5%未満 - BMI（kg/m²）：30以上45以下 <u>主な除外基準：</u> - 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性（各国の規制又は習慣に基づく適切な避妊法。英国：経口、注射又はインプラント避妊薬の確実な使用、避妊手術、子宮内避妊器具、殺精子剤を併用したバリア法の一貫した使用及び性的禁欲） - 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があるると判断された疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による） 1型又は2型糖尿病と診断された被験者 - 試験中にライフスタイル（食行動、運動又は睡眠パターンなど）を変更する予定の被験者 - 試験の薬物動態又は薬力学的作用の結果に影響を及ぼす可能性のある処方薬又は市販薬を使用した被験者〔治験責任医師による判断、もしくは、1）スクリーニング前12ヵ月以内に体重を低下させる薬剤、又はコルチコステロイド全身投与（7～10日間の短期間の使用を除く）、三環系抗うつ薬、非定型抗精神病薬及び気分安定剤など、体重を増加させる可能性のある薬剤を使用した被験者、2）スクリーニング前3ヵ月以内にスタチン、フィブラート系薬剤又はニコチン酸とその誘導体などの脂質異常症治療薬を使用した被験者、3）スクリーニングの1ヵ月前からオメガ3脂肪酸を補充している被験

者、4) 降圧薬の併用投与は、スクリーニング前1ヵ月以上にわたり治療が安定しており、試験期間を通して変更しない場合には可とする。] - スクリーニング前1年以内のアルコール乱用又は薬物乱用の重要な既往歴を有する被験者、又は尿中薬物検査又は呼気アルコール検査陽性の被験者、又は1週間のアルコール摂取量が21単位（女性）／28単位（男性）を超える被験者〔アルコール1単位はビール1パイント（285 mL）、ワイングラス1杯（125 mL）又は蒸留酒1ジル（25 mL）に相当〕 - スクリーニング前3ヵ月間に喫煙している被験者又はニコチン代用品（ニコチンパッチ、ガム等を含む）を使用した被験者、又はニコチン検査陽性の被験者
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕 ロット番号：CV40201) セマグルチドを週1回皮下投与した。維持用量はセマグルチド1.0 mg とし、4週間ごとに0.25 mg 及び0.50 mg と増量する用量漸増法を用いた。各用量の初回投与及びセマグルチド1.0 mg の5回目の投与は治験実施施設にて行い、これ以外の投与は自宅での自己注射とした。
投与期間： 予定投与期間はベースライン（来院2）から来院5のDay 8まで（第1期投与期間、13週間）及び来院6から来院9のDay 8まで（第2期投与期間、13週間）とし、投与期間は計26週間であった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ注射液〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40231) プラセボはセマグルチドに相当する液量を週1回皮下投与し、セマグルチドと同じ用量漸増法に従った。
評価基準：薬力学的作用 - 自由裁量による昼食、夕食及び間食のエネルギー摂取量 5時間の標準食事負荷試験の実施前及び実施中の視覚的アナログスケール法（VAS法）による空腹感、満腹感（satiety）、飽満感（fullness）、予想食事摂取量の評価。複合エンドポイントである総合的な食欲スコア（OAS）は以下の食欲パラメータの平均値として求めた。 $OAS = (\text{満腹感} + \text{飽満感} + [100 - \text{空腹感}] + [100 - \text{予想食事摂取量}]) / 4$ 5時間の標準食事負荷試験の実施前及び実施中の血清中グルコース濃度 5時間の標準食事負荷試験（パラセタモール1500 mg投与を含む）の実施前及び実施中の血漿中パラセタモール濃度 8時間の高脂肪食負荷試験の実施前及び実施後の血清中トリグリセリド（TG）濃度 - VAS法による16項目のCOEQの評価 - 高脂肪で甘い食物、高脂肪で甘くない食物、低脂肪で甘い食物、低脂肪で甘くない食物の4つの食物カテゴリーに関する■FPTにおける「顕在嗜好（explicit liking）」スコア及び「潜在欲求（implicit wanting）」スコア
評価基準：安全性 <u>主な安全性エンドポイント</u> ベースラインから事後調査（治験薬の最終投与後5～7週）までの有害事象の発現状況
統計手法： <u>被験者数の設定：</u> 本試験の被験者数は、検出力を80%、有意水準を5%として算出した。セマグルチドとプラセボとの真の差を500 kJ、治療間差の被験者内標準偏差を850 kJと仮定すると、25例が試験を完了する必要があった。約15%の脱落率を考慮し、本試験では30例を無作為割り付けすることとした。 <u>解析対象集団の定義：</u> 以下の対象集団を定義した。 FAS：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。FASの被験者は

「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与した。

- SAS：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与した。

統計解析の内容：

プライマリーエンドポイント：

- 自由裁量の昼食のエネルギー摂取量は、元の尺度の値に基づく線形混合モデルを用いて分析した。このモデルでは、治療（セマグルチド／プラセボ）及び時期（第1期／第2期）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。このモデルから、セマグルチド投与後とプラセボ投与後におけるエネルギー摂取量の差と95%信頼区間を推定した。

主なセカンダリーエンドポイント：

- $iAUC_{30-300min}/270\text{ min}$, OAS：実際の時間を用いてスコアの実測値に対して線形台形法を適用して算出した。このエンドポイントはプライマリーエンドポイントと同じ方法で解析し、統計モデルに空腹時のスコアを共変量として含めた。
- $iAUC_{0-300min, glucose}$ ：実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用して算出した。このエンドポイントはプライマリーエンドポイントと同じ方法で、元の尺度の値に基づいて解析し、統計モデルに空腹時の濃度を共変量として含めた。
- $AUC_{0-300min, paracetamol}$ ：実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用し、標準的なノンコンパートメント法により算出した。このエンドポイントに対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。このモデルから、セマグルチド投与後とプラセボ投与後の比の推定値とその95%信頼区間を求めた。
- $iAUC_{0-480min, TG}$ ：実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用して算出した。このエンドポイントは元の尺度の値に基づいて、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析し、統計モデルに空腹時の濃度を共変量として含めた。

その他のセカンダリーエンドポイント：

- 午前0時までの1日の自由裁量による食事の総エネルギー摂取量：プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した。
- 空腹時のOASのスコア：プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した。
- 空腹時グルコース濃度：対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルで解析した。
- $AUC_{0-60min, paracetamol}$ ：実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用し、標準的なノンコンパートメント法により算出した。このエンドポイントに対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。このモデルから、セマグルチド投与後とプラセボ投与後の比の推定値とその95%信頼区間を求めた。
- 空腹時TG濃度：対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。
- COEQ（16項目）：プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した（ただし、質問15は解析しなかった）
- 顕在嗜好（explicit liking）及び潜在欲求（implicit wanting）からエンドポイントであるfat appeal bias及びsweet appeal biasを求め、4つのエンドポイントそれぞれについて、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。
 - － Fat appeal bias、顕在嗜好：（高脂肪の平均スコア－低脂肪の平均スコア）
 - － Sweet appeal bias、顕在嗜好：（甘い食物の平均スコア－甘くない食物の平均スコア）
 - － Fat appeal bias、潜在欲求：（高脂肪の平均スコア－低脂肪の平均スコア）
 - － Sweet appeal bias、潜在欲求：（甘い食物の平均スコア－甘くない食物の平均スコア）

主な安全性エンドポイント：

- 有害事象の発現状況を、記述統計量を用いて評価した。

被験者背景：

無作為割り付けされた30例のうち、3分の2が男性、3分の1が女性であった。ヒスパニック系／ラテン系の被験者はいなかった。被験者の大部分（90%）は白人であり、大部分（83%）が生涯非喫煙者であつ

た。平均年齢は42歳、平均体重は101 kgであった。

有効性の結果：

プライマリーエンドポイント：

- 自由裁量の昼食の平均エネルギー摂取量はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - － 治療間差の推定値：-1255.5 kJ (95%信頼区間：-1707.1; -803.9)

主なセカンダリーエンドポイント：

- OASのスコアの平均食後増加量においてセマグルチド投与後とプラセボ投与後で有意差は認められなかった。
 - － 治療間差の推定値：4.8 mm (95%信頼区間：-1.0; 10.6)
- グルコースの平均食後増加量 ($iAUC_{0-300min, glucose}$) はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - － 治療間差の推定値：-1.34 mmol*h/L (95%信頼区間：-2.42; -0.27)
- 食後の胃内容排出においてセマグルチド投与後とプラセボ投与後で全般的な差は認められなかった。
 - － $AUC_{0-300min, paracetamol}$ の治療間の比の推定値：0.94 ug*h/mL (95%信頼区間：0.88; 1.01)
- TGの平均食後増加量 ($iAUC_{0-480min, TG}$) はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - － 治療間差の推定値：-4.51 mmol*h/L (95%信頼区間：-6.15; -2.87)

その他のセカンダリーエンドポイント：

- 自由裁量の食事の1日あたりの平均総エネルギー摂取量は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - － 治療間差の推定値：-3036.3 kJ (95%信頼区間：-4208.5; -1864.0)
- 空腹時（食事前）のOASスコアの平均値はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高く、セマグルチドの投与下では食欲が抑制されることが示唆された。
 - － 治療間差の推定値：13.4 mm (95%信頼区間：5.3; 21.6)
- 平均空腹時グルコース濃度はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - － 治療間の比の推定値：0.95 (95%信頼区間：0.91; 0.98)
- 食後1時間の胃内容排出はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で遅延がみられた。
 - － $AUC_{0-60min, paracetamol}$ の治療間の比の推定値：0.73 (95%信頼区間：0.61; 0.87)
- 平均空腹時TG濃度はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。：
 - － 治療間の比の推定値：0.88 (95%信頼区間：0.80; 0.98)
- COEQにより、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で空腹感及び食事に対する渴望が少なく、食行動のコントロールが良好で、食事に対する楽しみ（pleasantness of food）が低いことが明らかになった。以下に例を挙げる。
 - － 質問7「どのくらい空腹を感じたか」における治療間差の推定値：-27.8 mm (95%信頼区間：-37.9; -17.8)
 - － 質問1「どのくらいの頻度で食事に対する渴望があったか」における治療間差の推定値：-11.7 mm (95%信頼区間：-18.1; -5.3)
 - － 質問3「自身の食行動をコントロールするのはどのくらい難しかったか」における治療間差の推定値：-21.6 mm (95%信頼区間：-31.9; -11.3)
 - － 質問10「食事をどのくらい楽しんだか」における治療間差の推定値：-9.8 mm (95%信頼区間：-17.0; -2.5)
- 甘くない食物よりも甘い食物への嗜好傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった。低脂肪食品よりも高脂肪食品への欲求傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低く、甘くない食物よりも甘い食物への欲求傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった。
 - － Sweet appeal bias、顕在嗜好における治療間差の推定値：7.2 mm (95%信頼区間：2.2; 12.2)
 - － Fat appeal bias、潜在欲求における治療間差の推定値（単位なし）：-15.3 (95%信頼区間：

-27.3; -3.2) - Sweet appeal bias、潜在欲求における治療間差の推定値（単位なし）：14.8（95%信頼区間：8.1; 21.5）
安全性の結果： ● 本試験の糖尿病を有していない健康な肥満被験者に対するセマグルチド1.0 mgの皮下投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。 ● 死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。 ● セマグルチド投与後において2例が胃腸障害の有害事象により試験を中止した。 ● 有害事象を発現した被験者の割合は、両治療で同程度であり、セマグルチド投与後で90.0%、プラセボ投与後で82.1%であった。 ● 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。 - 悪心：セマグルチド投与後43.3%、プラセボ投与後10.7% - 下痢：セマグルチド投与後40.0%、プラセボ投与後0.0% - 嘔吐：セマグルチド投与後36.7%、プラセボ投与後3.6% - これらの胃腸障害の有害事象に関して、発現時期及び発現期間に何ら傾向は認められなかった。 ● 有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。
全体の結論： 本試験において糖尿病を有していない健康な肥満被験者にセマグルチド 1.0 mg を 12 週間投与した結果、以下の結論が得られた。 ● 自由裁量の食事のエネルギー摂取量は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で少なかった。 ● 空腹時及び食後の食欲はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。複合エンドポイントであるOASの食後の増加量は治療間で有意差は認められなかった。 ● 食行動及び食事に対する渴望のコントロールは、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で全体的に改善された。 ● 高脂肪食品への嗜好傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低く、甘い食物への嗜好傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった。 ● 胃内容排出は概してセマグルチド投与後とプラセボ投与後で同程度であったが、食後1時間の胃内容排出はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で遅延がみられた。 ● 空腹時及び食後のグルコース及び脂質の代謝は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で改善された。 ● セマグルチドに関して新たな安全性又は忍容性の問題は認められなかった。 本試験は、ヘルシンキ宣言（2008）、ICH-GCP（1996）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.15 NN9535-3635

2.7.6.15.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02212067	UTN： U1111-1143-1206 EudraCT number： 2013-002173-22
治験の標題： 2型糖尿病患者を対象とした、β細胞機能に対するセマグルチドの影響の検討 —1施設、無作為割り付け、二重盲検、反復投与、プラセボ対照、並行群試験—	
治験責任医師名： 治験実施施設（1施設）において1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 	
治験実施施設： 本試験はドイツの1つの施設で実施された。 Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014年8月11日 終了日：2015年5月11日	開発のフェーズ： 第1相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2016年2月12日の時点での臨床データベースに基づいている。安全性データについては2015年8月18日の時点での安全性データベース（ARGUS）に基づいている。	
報告書作成日： Version 1.0：2016年4月4日 Version 2.0：2016年8月15日	
目的： <u>主要目的：</u> 2型糖尿病患者を対象として、第1相及び第2相インスリン分泌に対する定常状態のセマグルチドの影響を評価する〔静脈内ブドウ糖負荷試験（IVGTT）〕。 <u>副次的目的：</u> 2型糖尿病患者を対象として、空腹時及び食後グルコース、インスリン、C-ペプチドならびにグルカゴン濃度に対する定常状態のセマグルチドの影響を評価する。 2型糖尿病患者を対象として、最大インスリン分泌能に対する定常状態のセマグルチドの影響を評価	

する（アルギニン負荷試験）。 2型糖尿病患者を対象として、段階的なグルコース注入に対するβ細胞の反応性に対して定常状態のセマグルチドが与える影響を評価し、さらにβ細胞の反応性を健康被験者と比較する。 2型糖尿病患者を対象として、セマグルチド反復投与の薬物動態を評価する。 - セマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法： 本試験は、2型糖尿病患者を対象として定常状態のセマグルチドの薬力学的作用及び薬物動態を検討する、1施設、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照、反復投与試験であった。対照群として健康被験者が設定された。2型糖尿病患者はセマグルチド又はプラセボの投与に無作為割り付けされたが、健康被験者はいかなる治験薬の投与も受けなかった。 2型糖尿病患者は、治験実施施設へ計12回来院した。同意取得及びスクリーニングを行った（来院1）後、被験者は無作為割り付けされ（来院2）、その後12週間投与した。投与期間中、被験者は4週間ごとに用量漸増のために治験実施施設へ来院した（来院3及び4）。投与開始（来院2）及び投与終了（来院5）時に、被験者はIVGTT、24時間の食事負荷試験、アルギニン負荷試験及び段階的なグルコース注入試験を含む薬力学的作用パラメータの評価を行うため治験実施施設に3泊した。用量漸増を実施する前に、薬物動態評価のための採血を実施した。事後調査期間中は、薬物動態評価のための来院（来院6～12）を、2～7日の間隔で最終投与後最大で計35日（840時間）まで実施した。このため、試験期間（スクリーニングから事後調査まで）は、来院1の実施時期に応じて18～21週であった。 健康被験者の治験実施施設への来院は計2回であった。来院1でスクリーニングを行った後、来院2で段階的なグルコース注入試験を実施した。
計画及び解析された被験者数： 計74例の2型糖尿病患者の組み入れ及び無作為割り付けが計画された。そのうち少なくとも64例（すなわち、各投与群に32例ずつ）が試験を完了すると予測された。計12例の健康被験者の対照群への組み入れが計画された。そのうち少なくとも10例が試験を完了すると予測された。 計75例の2型糖尿病患者が無作為割り付けされた。無作為割り付け後、3例が試験を中止し（プラセボ群：不遵守が1例、セマグルチド群：その他の理由が1例及び死亡が1例）、72例が試験を完了した。すべての無作為割り付けされた2型糖尿病患者が、最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含まれた。計12例の健康被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した。
診断及び主要な組入れ基準： <u>主な選択基準（2型糖尿病患者）：</u> - 年齢：18歳以上64歳以下（同意取得時点） 2型糖尿病と診断された男性及び女性 - 食事・運動療法及び／又はメトホルミンによる単独療法を受けている被験者。メトホルミンについては、スクリーニング前30日以内の用量変更がないこととした。 - BMI（kg/m²）：20.0以上35.0以下 - HbA1c：6.5%以上9.0%以下 <u>主な選択基準（健康被験者）：</u> - 年齢：18歳以上64歳以下（同意取得時点） - 健康な男性及び女性 - BMI（kg/m²）：24.0以上32.0以下 - HbA1c：6.5%未満 <u>主な除外基準（すべての被験者）：</u> - 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能な女性被験者で適切な避妊法を受け入れられない被験者。妊娠可能な女性被験者は、試験期間中（2型糖尿病患者については、セマグルチドの最終投与後5週間を含む）は、効果的な避妊法を行わなければならない。有効性の高い避妊法（インプ

ラント、注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正確に使用した場合の年間失敗率が1%未満の避妊法）、もしくは性的禁欲又はパートナーの精管切除術のみが許容される。 - 臨床的に問題となる疾患の既往歴〔治験責任医師による判断、もしくは全身又は臓器の疾患（心臓、肺、胃腸、肝臓、神経、腎臓、泌尿生殖器、内分泌、皮膚又は血液に関する疾患を含む）〕を有する被験者。 - 試験の薬物動態及び薬力学的作用の結果に影響する可能性のある処方薬又は市販薬を使用した被験者（治験責任医師の判断による）。具体的には、1) コルチコステロイド、非選択性のβ遮断薬の全身投与（経口又は静脈内）を現在行っている場合、2) 甲状腺ホルモンについては、スクリーニング前2カ月にわたり治療が安定していない場合。 - スクリーニング前1年以内の薬物／化学物質の乱用歴を有する被験者、あるいは尿中薬物検査陽性の被験者。 - スクリーニング前1年以内のアルコール乱用の既往歴を有する又は呼気アルコール検査陽性の被験者。 - 喫煙者〔1日あたり5本（又はそれに相当する量）を超える喫煙をしている被験者と定義した〕。 - 入院期間中に喫煙あるいはニコチンガム又は経皮的ニコチンパッチの使用を控えることができない又はそれを受け入れられない被験者。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤、ロット番号：CV40201〕。セマグルチドは週1回皮下投与した。維持用量はセマグルチド1.0 mgとし、4週間ごとに0.25 mg及び0.50 mgと増量する用量漸増法を用いた。各用量の初回投与及びセマグルチド1.0 mgの5回目の投与は治験実施施設にて行い、これ以外の投与は自宅での自己注射とした。
投与期間： 2型糖尿病患者における予定投与期間は、ベースライン（来院2）から投与終了（来院5）までと定義された。結果として、セマグルチド又はプラセボの13回目の投与後に行われた薬物動態評価の前までセマグルチド又はプラセボを12週間投与した。 健康被験者は、治験薬の投与を受けなかった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： セマグルチドプラセボは、PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）に充填された状態で提供された（ロット番号：CV40231）。プラセボはセマグルチドに相当する液量で週1回皮下投与され、セマグルチドと同じ用量漸増法に従った。
評価基準：有効性 <u>薬力学的作用の評価</u> 2型糖尿病患者における、2分間のグルコース25 g急速静注（IVGTT）前後のインスリン及びC-ペプチド濃度 2型糖尿病患者における、24時間の食事負荷試験（3食の標準食を摂取）前、及び最中のグルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度 2型糖尿病患者における、30秒のアルギニン5 g静注（アルギニン負荷試験）前後のC-ペプチド濃度 2型糖尿病患者及び健康被験者における、グルコース注入（段階的なグルコース注入試験）の前、最中及び後のC-ペプチド濃度 <u>薬物動態の評価</u> - 血漿中セマグルチド濃度
評価基準：安全性 - ベースラインから事後調査（治験薬の最終投与後5週間）までの有害事象の発現状況 - ベースラインから事後調査（治験薬の最終投与後5週間）までの低血糖の発現状況
統計手法： <u>被験者数の設定（2型糖尿病患者）：</u>

過去のノボ ノルディスク社の臨床試験（第1相及び第2相インスリン分泌に対する治療の影響を検討した NN2211-1332 試験）で得られた治療間差に基づくと、両方の co-primary エンドポイントにおける同時検出力 80.6%を得るために必要な完了例は、各投与群につき 32 例と算出された。脱落率を 13~15%と仮定し、74 例（各投与群に 37 例ずつ）を組み入れることとした。

被験者数の設定（健康被験者）：

過去のノボ ノルディスク社の臨床試験（健康被験者を対照群とした、段階的なグルコース注入に対する β 細胞反応性を検討した NN2211-1332 試験）で得られた CV に基づくと、 β 細胞反応性に関するエンドポイントを検討するのに、10 例の完了例は十分と考えられた。脱落率を 13~15%と仮定し、12 例の健康被験者を組み入れることとした。

解析対象集団の定義：

以下の解析対象集団が定義された：

- FAS : FASには、無作為割り付けされ治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者を含めた。
- SAS : SASには、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者を含めた。

健康被験者は、FAS 及び SAS には含まれなかった。

統計解析の詳細

プライマリーエンドポイント：

ベースラインから投与終了までの第1相及び第2相インスリン分泌（それぞれ $AUC_{0-10min}$ 及び $AUC_{10-120min}$ ）の変化量。 AUC は、インスリン濃度 - 時間曲線から、モデルによらない方法で、実測値及び実際の時間に対して線形台形法を用いて算出した。2つのプライマリーエンドポイントは、対数変換した値に基づく正規線形モデルにより個別に解析した。モデルには、治療（セマグルチド/プラセボ）を固定効果、各エンドポイントに対応するベースライン値を共変量として含めた。様々な血糖関連パラメータにおける群差の推定値は、元のスケールに逆変換して比として 95%信頼区間とともに提示した。

主なセカンダリーエンドポイント：

- ベースラインから投与終了までの第1相及び第2相インスリン分泌におけるインスリン分泌速度（ISR）の $AUC_{0-10min, ISR}$ 及び $AUC_{10-120min, ISR}$ の変化量（IVGTTにより検討）。 AUC はプライマリーエンドポイントと同様の方法により求め、解析及び提示した。ISRは、C-ペプチド濃度プロファイルから求めた。
- ベースラインから投与終了までの血糖関連パラメータの AUC_{0-24h} の変化量（食事負荷試験により検討）。 AUC はそれぞれのパラメータ濃度 - 時間曲線から、モデルによらないノンコンパートメント法で、実測値及び実際の時間に対して線形台形法を用いて算出した。エンドポイントはプライマリーエンドポイントと同様の方法により解析及び提示した。
- ベースラインから投与終了までのISRの $AUC_{0-10min}$ の変化量（アルギニン負荷試験により検討）。 AUC はプライマリーエンドポイントと同様の方法により求め、解析及び提示した。
- ベースラインから投与終了までの $AUC_{5-12mmol, ISR}$ の変化量（段階的なグルコース注入試験により検討）。 AUC は、グルコース濃度 5~12 mmol/L (90~216 mg/dL) におけるISR - グルコース濃度曲線から、モデルによらないノンコンパートメント法で、実測値に対して線形台形法を用いて算出した。エンドポイントはプライマリーエンドポイントと同様の方法により解析及び提示した。
- ベースラインから投与終了までのグルコース濃度曲線に対するISRの傾きの変化量（段階的なグルコース注入試験により検討）。傾きは、各被験者のプロファイルについて対数変換したデータに基づく単回帰モデルにより算出した。エンドポイントはプライマリーエンドポイントと同様の方法により解析及び提示した。

その他のセカンダリーエンドポイント

- 2型糖尿病患者及び健康被験者における $AUC_{5-12mmol, ISR}$ 及びグルコース濃度曲線に対するISRの傾き（段階的なグルコース注入試験により検討）の比較は、記述統計量を用いて評価した。 AUC は、グルコース濃度 5~12 mmol/L (90~216 mg/dL) におけるISR - グルコース濃度曲線から、モデルによらないノンコンパートメント法で、実測値に対して線形台形法を用いて算出した。

- 治験薬投与下で発現した有害事象は、記述的に要約した。
- 治験薬投与下で発現した低血糖（Treatment Emergent hypoglycaemic episode、以下、低血糖とする）は、記述的に要約した。

被験者背景：

無作為割付けされた 75 例の 2 型糖尿病患者はすべてが白人で、うち 51 例が男性であった。平均年齢は 56 歳、平均体重は 91.6 kg、平均 BMI (kg/m^2) は 29.6、平均 HbA1c は 7.3% であった。12 例の健康被験者はすべてが白人で、うち 8 例が男性であった。平均年齢は 43 歳、平均体重は 81.9 kg、平均 BMI (kg/m^2) は 26.8 であった。

薬力学的作用の結果：

薬力学的作用エンドポイントに関する統計解析の大部分は、群差の比の推定値として提示する。比の推定値は、AUC 等におけるベースラインから投与終了までのセマグルチド投与によってみられた平均変化量及びプラセボ投与によってみられた平均変化量の比である。

プライマリーエンドポイント：

2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌は、第 1 相及び第 2 相インスリン分泌のいずれにおいても、プラセボ群と比較してセマグルチド群で増加した（IVGTT により測定）：

- $\text{AUC}_{0-10\text{min};\text{insulin}}$ の比の推定値：3.02（95%信頼区間：2.53; 3.60）
- $\text{AUC}_{10-120\text{min};\text{insulin}}$ の比の推定値：2.10（95%信頼区間：1.86; 2.37）

主なセカンダリーエンドポイント：

2 型糖尿病患者における ISR は、第 1 相及び第 2 相インスリン分泌のいずれにおいてもプラセボ群と比較してセマグルチド群で増加した（IVGTT により測定）：

- $\text{AUC}_{0-10\text{min}, \text{ISR}}$ の比の推定値：2.93（95%信頼区間：2.50; 3.43）
- $\text{AUC}_{10-120\text{min}, \text{ISR}}$ の比の推定値：1.75（95%信頼区間：1.60; 1.91）

2 型糖尿病患者において、プラセボ群と比較してセマグルチド群で、グルコース及びグルカゴンは減少し、C-ペプチドは増加した（24 時間の食事負荷試験により測定）。インスリンについて有意な変化は認められなかった：

- $\text{AUC}_{0-24\text{h}, \text{glucose}}$ の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.74; 0.82）
- $\text{AUC}_{0-24\text{h}, \text{insulin}}$ の比の推定値：1.01（95%信頼区間：0.93; 1.10）
- $\text{AUC}_{0-24\text{h}, \text{C-peptide}}$ の比の推定値：1.05（95%信頼区間：1.00; 1.10）
- $\text{AUC}_{0-24\text{h}, \text{glucagon}}$ の比の推定値：0.88（95%信頼区間：0.83; 0.93）

2 型糖尿病患者における ISR は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で増加した（アルギニン負荷試験により測定）：

- $\text{AUC}_{0-10\text{min}, \text{ISR}}$ の比の推定値：1.69（95%信頼区間：1.49; 1.92）

2 型糖尿病患者における ISR 及びグルコース濃度に対する ISR の傾きは、いずれもプラセボ群と比較してセマグルチド群で増加した（段階的なグルコース注入試験により測定）：

- $\text{AUC}_{5-12\text{mmol/L}, \text{ISR}}$ の比の推定値：2.45（95%信頼区間：2.16; 2.77）
- グルコース濃度に対する ISR の傾きの比の推定値：2.78（95%信頼区間：2.44; 3.16）

その他のセカンダリーエンドポイント：

平均 ISR、ISR - グルコース濃度曲線の傾き、グルカゴン及びインスリンクリアランスは、プラセボ群の 2 型糖尿病患者と比較すると、セマグルチド群の 2 型糖尿病患者で健康被験者群と近い値であった（段階的なグルコース注入試験により測定）。

- $\text{AUC}_{5-12\text{mmol/L}, \text{ISR}}$ (pmol/kg) の幾何平均：
 - － 健康被験者：45.72 (31.0)
 - － セマグルチド：43.89 (44.6)
 - － プラセボ：19.48 (3.3)
- グルコース濃度に対する ISR の傾き (pmol $\times$ L/(min $\times$ mmol $\times$ kg)) の幾何平均：

- 健康被験者：1.42 (35.8) - セマグルチド：1.33 (53.7) - プラセボ：0.56 (41.2) ● トラフ値に基づく、セマグルチド濃度は本試験デザインにおける用量漸増に従って用量依存的に増加した。すべての薬物動態パラメータは予測されたとおりであった。
安全性の結果： ● セマグルチドの投与に関して、新たな安全性の問題は認められなかった。 ● セマグルチド群で2例3件の重篤な有害事象が報告された。このうち1件は歩行者の交通事故で転帰が「死亡」であった。すべての重篤な有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。 ● 計2例が有害事象により試験を中止した；1例は2件の治験薬非投与下（無作為割り付け前）で発現した有害事象により試験を中止した。もう1例は上述の転帰「死亡」の重篤な有害事象により試験を中止した。 ● 計119件の有害事象が49例（65%）で報告された。セマグルチド群では79件が28例（76%）、プラセボ群では40件が21例（55%）から報告された。 ● プラセボ群と比較してセマグルチド群でより多くの有害事象が報告された。この差は主に、セマグルチド群で投与期間中の被験者あたりの胃腸障害の有害事象の報告数がより多かったことに起因していた。最も高頻度で報告された事象は： - 悪心：セマグルチド群で18.9%、プラセボ群で5.3% - 嘔吐：セマグルチド群で16.2%、プラセボ群で5.3% - 下痢：セマグルチド群で10.8%、プラセボ群で7.9% ● 1件（転帰「死亡」の重篤な有害事象）を除き、すべての有害事象は軽度又は中等度であった。 ● 治験薬との因果関係について、119件のうち57件が「なし」、55件が「可能性あり」及び7件が「あり」と治験責任医師により判定された。 ● セマグルチド群では8例において8件の低血糖が認められた一方、プラセボ群では4例において7件の低血糖が認められた。すべての低血糖のうち、各投与群の1件ずつが重大な又は血糖値確定症候性低血糖に分類された。
全体の結論： 2型糖尿病患者を対象としてセマグルチド 1.0 mg を投与した本試験において、以下の結論が得られた： ● 第1相及び第2相インスリン分泌のいずれにおいても、インスリン分泌（IVGTTにより測定）は、プラセボと比較してセマグルチドで増加した。 ● プラセボと比較して、セマグルチドにより最大インスリン分泌（アルギニン負荷試験により測定）は増加した。 ● プラセボと比較して、セマグルチドにより食後グルコース及びグルカゴン減少し、C-ペプチドは増加した（24時間プロファイルに基づく）。 ● β細胞の反応性はプラセボと比較してセマグルチドで増加し、投与終了時では健康被験者の値と近かった（段階的なグルコース注入試験により測定された）。 ● セマグルチドの薬物動態プロファイルは予測されたとおりであった。 ● セマグルチドの新たな安全性及び忍容性の問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.16 NN9535-3684

2.7.6.16.1 臨床試験概要

治験依頼者名 : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 : セマグルチド	
Trial Registration ID-number : NCT02147431	UTN : U1111-1144-7019 EudraCT number : 2013-002751-15
治験の標題 : 2型糖尿病患者を対象とした、低血糖に対する拮抗反応に与えるセマグルチド及びプラセボの影響についての比較検討－無作為割り付け、1施設、二重盲検、クロスオーバー試験－ 簡易な標題 : A trial investigating the effect of semaglutide on hypoglycaemic counterregulation compared to placebo in subjects with T2D	
治験責任医師名 : 	
治験実施施設 : Austria	
公表文献（引用文献） : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間 : 開始日 : 2014 年 5 月 21 日 終了日 : 2015 年 5 月 20 日	開発のフェーズ : 第 1 相
Cut-off date : ここに提示する結果は 2015 年 10 月 5 日の時点での臨床データベースに基づいている。安全性データについては 2015 年 9 月 29 日の時点での安全性データベースに基づいている。	
報告書作成日 : 2016 年 2 月 23 日	
目的 : <u>主要目的</u> : 2型糖尿病患者における低血糖発生中のグルカゴン反応に対するセマグルチドの影響を、プラセボと比較検討する。 <u>副次的目的</u> : 2型糖尿病患者を対象とし、以下の項目に対するセマグルチドの影響をプラセボと比較検討する。 - 低血糖発生中のその他のインスリン拮抗ホルモン反応及びバイタルサイン - 低血糖発生中の認知機能、低血糖症状スコア及び低血糖に対する自覚 - 低血糖発生中のインスリン感受性 - 低血糖からの回復 2型糖尿病患者におけるセマグルチドの定常状態での薬物動態プロファイルを評価する。 2型糖尿病患者におけるセマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法 : 本試験は 2 型糖尿病患者（男性及び女性）を対象として、セマグルチドが低血糖に対する拮抗反応（カウンターレギュレーション）に与える影響をプラセボと比較検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、クロスオーバー試験であった。試験期間は、以下の計 25 回の治験実施施設への来院で構成された：ス	

クリーニング来院（来院 1）後、被験者は無作為割り付けされ（来院 2；来院 1 の後 7～28 日後に実施）、2 つの投与期間へ組み入れられた〔来院 2～13（第 1 期投与期間）及び来院 14～25（第 2 期投与期間）；各期間は 17 週間からなる〕。2 つの投与期間の間（来院 13 と来院 14 の間）及び事後調査来院（来院 25 かつ第 2 期投与期間の最終来院）前に 1～3 週間の wash-out 期間を設定した。各被験者の試験期間（スクリーニングから事後調査まで）は、36～41 週間であった。試験期間中、被験者はメトホルミン（背景治療薬）による安定した治療を継続した。

2 つの投与期間では、セマグルチド又はプラセボの週 1 回投与を 12 週間にわたって行った。各投与期間の最後に被験者は 4 日間入院し（来院 5 及び 17）、低血糖クランプを実施した。入院時、被験者は各投与期間におけるセマグルチド又はプラセボの最終投与（13 回目の投与）を受けた。C_{max}（最高セマグルチド濃度）付近である最終投与の約 48 時間後、低血糖クランプを実施した。低血糖に対する反応の評価は、目標とする血漿中グルコース濃度を 5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（100 mg/dL、63 mg/dL 及び 45 mg/dL）とした低血糖クランプの各 30 分間及び低血糖からの回復〔血漿中グルコース濃度が 4.0 mmol/L（72 mg/dL）以上〕後に測定された。

2 つの投与期間中、それぞれの用量漸増のための来院（来院 2～4 及び来院 14～16；治療方法の遵守を評価するため。用量漸増法は以下を参照）及びセマグルチド又はプラセボの最終投与から 5 週間（来院 5～13 及び来院 17～25；セマグルチドの薬物動態プロファイル評価のため）に、セマグルチドのトラフ値測定のための検体採取を行った。

計画及び解析された被験者数：

計 38 例の組み入れが計画され、38 例が無作為割り付けされ、治療薬の投与を受けた。試験を中止した被験者は 3 例であった（有害事象：2 例、不遵守：1 例）。試験を完了した被験者は 35 例であった。安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕には治療薬の投与を受けたすべての被験者が含まれたが、最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕からは 1 例が除外された（詳細は統計手法の項を参照）。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準は以下のとおりであった：

- 2 型糖尿病と診断され、スクリーニングの時点でメトホルミンの単独療法により 90 日以上安定した（用量変更をしていないことと定義）治療を受けている被験者。
- 性別不問、年齢が 18 歳以上 64 歳以下（同意取得時点）
- BMI（kg/m²）：20.0 以上 35.0 以下
- HbA1c：6.5% 以上 10.0% 以下

主な除外基準は以下のとおりであった：

- スクリーニング前 90 日以内にメトホルミン以外の血糖降下薬による治療を受けた被験者、ただし併発疾患のための短期間（計 7 日間以内）のインスリン投与は除く。
- 重大な低血糖を繰り返し発現する被験者（過去 12 ヶ月以内に重大な低血糖が 1 回超）、無自覚性低血糖を有する被験者（治療責任医師の判断による）、過去 6 ヶ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスのために入院した被験者。
- スクリーニング前 1 ヶ月以内に全血又は血漿成分献血あるいはセマグルチドの初回投与前 3 ヶ月以内に計 500 mL 超の献血を行った被験者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤、ロット番号：CV40201〕。セマグルチドは週 1 回皮下投与した。維持用量はセマグルチド 1.0 mg とし、4 週間ごとに 0.25 mg 及び 0.50 mg と増量する用量漸増法を用いた。

投与期間：

予定投与期間はベースライン（来院 2）から来院 9（13 週間の第 1 期投与期間）まで及び来院 14 から来院 21（13 週間の第 2 期投与期間）であり、計 26 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチドプラセボ注射液は、PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）に充填された状態で提供された（ロット

番号：CV40231)。プラセボはセマグルチドに相当する液量で週 1 回皮下投与され、セマグルチドと同じ用量漸増法に従った。

評価基準：有効性

- 血漿中のインスリン拮抗ホルモン濃度（グルカゴン、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモン）
- 血清中のC-ペプチド濃度
- グルコース注入速度（GIR）
- 低血糖症状スコア〔被験者は、11症状について1（not at all）～7（a great deal）の尺度で質問された〕。低血糖症状のスコアは以下のカテゴリーに基づいた：
 - － 自律神経症状（Autonomic symptoms）：発汗（sweating）、動悸（palpitation）、振え（shaking）及び空腹（hunger）
 - － 中枢神経症状（Neuroglycopenic symptom）：錯乱（confusion）、眠気（drowsiness）、奇行（odd behaviour）、言語障害（speech difficulty）及び協調運動失調（incoordination）
 - － 全身けん怠感（General malaise）：頭痛（headache）及び悪心（nausea）
- 低血糖に対する自覚〔被験者に対して低血糖に対する自覚の有無（はい／いいえ）について質問した〕
- 認知機能テスト（3つの認知機能テストが実施された）
 - － トレイルメイキングテストパートB〔Trail Making B（TMB）、テスト完了までに必要とした時間が記録された〕
 - － 精神運動検査〔Digit Symbol Substitution Test（DSST）、正答数が記録された〕
 - － 4-選択反応時間〔Four-Choice Reaction Time（4CRT）、正答数及び平均反応時間が記録された〕
- 底値（nadir）レベルでインスリン注入が中断した時点から血漿中グルコース濃度が4.0 mmol/Lに到達するまでの時間
- 血漿中セマグルチド濃度

評価基準：安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）
- 低血糖の発現件数（低血糖クランプ中に強制的に発現させた低血糖以外）

統計手法：

被験者数の設定

被験者数は正式な統計的検出力に基づいて算出されたものではない。予測される治療間の差に対する信頼区間を、異なる被験者数に対して算出した。異なる試験完了被験者数に対して、95%信頼区間が 80%以上の確率で含まれる区間を算出した。試験完了被験者数が 30 例であれば、試験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

解析対象集団の定義

以下の解析対象集団を定義した：

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕
 - － 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。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。1例が除外基準に抵触していたにもかかわらず試験に組み入れられたため、FASから除外された。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕
 - － 治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。SASから除外された被験者はいなかった。

薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントの解析は FAS に基づいた。安全性エンドポイントの解析は SAS に基づいた。多重性の調整は行わなかった。

統計解析の詳細

プライマリーエンドポイント

以下のエンドポイントを、各時期の投与後 12 週+2 日 (Day 87 及び Day 213) に行われるクランプの目標とする血漿中グルコース濃度 [5.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L (底値レベル)] における 3 測定値 (10、20 及び 30 分後) の平均から算出した。

- 低血糖発生中の平均グルカゴン濃度の変化量 [目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 2.5 mmol/L (底値レベル) までの変化量]。
プライマリーエンドポイントは、治療 (セマグルチド及びプラセボ)、時期及び被験者を固定効果とした正規線形モデルにより解析した。セマグルチド及びプラセボの差の推定値を、95%信頼区間とともに提示した。プライマリーエンドポイントに対する追加の解析では、目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から底値レベルまでの相対的な変化量 (比) を算出し、対数変換した値に基づいて解析した。統計モデルは上述したものと同様であった。このモデルからは、治療間の差と対応する 95%信頼区間を推定し、元スケールに逆変換し比として示した。

主なセカンダリーエンドポイント

以下のエンドポイントを、各時期の投与後 12 週+2 日 (Day 87 及び Day 213) に行われるクランプの目標とする血漿中グルコース濃度 [5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L (底値レベル)] における 3 測定値 (10、20 及び 30 分後) 及び通常グルコース濃度 (クランプ前日の測定値) の平均から算出した：

- 平均グルカゴン濃度の変化量 (目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L ならびに通常グルコース濃度から目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び底値レベル)
- 平均アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモン濃度の変化量 (目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L 及び底値レベル)

上記のエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析、提示した。

以下のエンドポイントを、各時期の投与後 12 週+2 日 (Day 87 及び Day 213) に行われるクランプの目標とする血漿中グルコース濃度 [5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L (底値レベル)] から算出した：

- 目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び底値レベルにおける低血糖症状スコア
上記のエンドポイントは対数変換され、治療、時期及び被験者を固定効果とした正規線形モデルにより個別に解析した。セマグルチドとプラセボの比の推定値は、95%信頼区間とともに提示した。

以下は、各時期の投与後 12 週+2 日 (Day 87 及び Day 213) における、低血糖からの回復 (底値レベルから血漿中グルコース濃度 4.0 mmol/L に到達するまで) 期間と関連するエンドポイントである：

- t_{PG nadir-4.0 mmol/L} : 底値レベルでインスリン注入を中断してから血漿中グルコース濃度 4.0 mmol/L に到達するまでの時間
上記のエンドポイントは対数変換され、低血糖症状スコアと同様の方法で解析した；解析は、40 分以内に血漿中グルコース濃度が 4.0 mmol/L に到達した被験者数が十分であった場合に行われることとした。この統計モデルでは目的変数の打ち切りを許容した。エンドポイントの打ち切り (有無) は、治療及び時期を固定効果、被験者を変量効果としたロジスティック回帰モデルにより解析した。

その他の薬力学的作用及び薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

以下のエンドポイントを、各時期の投与後 12 週+2 日 (Day 87 及び Day 213) に行われるクランプの目標とする血漿中グルコース濃度 [5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L (底値レベル)] における 3 測定値 (10、20 及び 30 分後) の平均から算出した：

- 目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L 及び底値レベルにおける平均 C-ペプチド濃度の変化量。

上記のエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した。

以下のエンドポイントを、各時期の投与後 12 週+2 日 (Day 87 及び Day 213) に行われるクランプの目標とする血漿中グルコース濃度 [5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L (底値レベル)] から算出した：

- AUC_{GIR} : 目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び底値レベル (0~20 分) における GIR 推移曲線下面積。

上記のエンドポイントは、線形台形法を用いて算出した。エンドポイントは元のスケールに基づき解析した。

- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/L、3.5 mmol/L及び底値レベルにおける低血糖の自覚。
上記のエンドポイントは、記述的に要約した。
- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/L、3.5 mmol/L及び底値レベルにおける以下の認知機能テスト
 - TMB
 - DSST
 - 4CRT
 上記のエンドポイントは、セカンダリーエンドポイントの低血糖症状スコアと同様の方法で解析及び提示した。

以下のエンドポイントは、投与後 4、8 及び 12 週から求めた。

- $C_{\text{trough,SS}}$ ：セマグルチド0.25 mg、0.5 mg及び1.0 mgの4回目の投与後7日におけるセマグルチド濃度のトラフ値

以下のエンドポイントは、投与後 12 週における、セマグルチド 1.0 mg 最終投与後 0～840 時間の濃度 - 時間曲線から求めた：

- $AUC_{\tau,\text{sema,SS}}$ ：定常状態における投与間隔（0～168時間）での血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積
上記のエンドポイントは、実際の時間を用い、濃度の実測値に対して線形台形法を用いた、標準的なノンコンパートメント法により算出した。
- $C_{\text{max,sema,SS}}$ ：定常状態での最高血漿中セマグルチド濃度
上記のエンドポイントは、0～168時間における有効なすべての実測値の最高値として算出した。
- $t_{\text{max,sema,SS}}$ ：定常状態での最高血漿中セマグルチド濃度の到達時間
上記のエンドポイントは、 $C_{\text{max,sema,SS}}$ に対応する時点として算出した。該当する時点が1つではない場合は、最も早い値が選ばれた。
- $t_{1/2,\text{sema,SS}}$ ：定常状態でのセマグルチドの半減期
上記のエンドポイントは、セマグルチド濃度 - 時間曲線の消失相について対数線形回帰により推定した λ_z を用い、 $\log 2/\lambda_z$ として算出した。

安全性エンドポイント

以下のエンドポイントについて、ベースライン（来院2と定義）から事後調査まで評価した：

- 治験薬投与下で発現した有害事象
- 低血糖の発現件数（低血糖クランプ中に強制的に発現させた低血糖以外）

すべての安全性エンドポイントは、記述的に要約した。正式な統計的仮説検定は行わなかった。

治験薬投与下で発現した有害事象とは、発現日時が治験薬の初回投与より後かつ事後調査来院より前である事象、又は発現日時が治験薬の初回投与より前であるが、重症度が投与期間中及び事後調査来院より前に悪化した事象と定義された。

低血糖（低血糖クランプ中に強制的に発現させた低血糖以外）とは、治験薬投与下すなわち発現日時が治験薬の初回投与より後かつ事後調査来院より前であった低血糖と定義された。

計画された統計解析の変更

データベース固定前

統計解析計画書に記載された治験実施計画書からの統計解析の変更：

- 治験実施計画書では、一部の計画された解析において、被験者効果を誤ってモデルの変量効果として規定していた。解析間で合わせるため、固定効果に変更した。

データベース固定後

クランプの目標とする血漿中グルコース濃度〔5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（底値レベル）〕での AUC_{GIR} に対する統計解析の変更：

- エンドポイントの AUC_{GIR} は、グルカゴンと同様の方法で対数変換して解析することとなっていた。しかし、いくつかの AUC_{GIR} が0であったため、このエンドポイントは元のスケールで解析された。

被験者背景：

FASに含まれる 37 例のうち、25 例（68%）が男性、12 例（32%）が女性であった。人種はすべての被験

者において白人で、ヒスパニック／ラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 54.2 歳で、平均 BMI は 29.4 kg/m²であった。薬物又はアルコールの乱用歴を有する被験者はいなかった。2 型糖尿病平均罹病期間は 4.5 年、平均 HbA1c は 7.7%、平均空腹時血糖値（血清）は 9.5 mmol/L、平均空腹時 C-ペプチドは 1.2 mmol/L であった。

薬力学的作用及び薬物動態の結果：

以下に示す薬力学的作用の結果は、すべてセマグルチド／プラセボ 1.0 mg の定常状態において評価された。

プライマリーエンドポイント：

2 つの投与期間での低血糖発生中の平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）〔目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 2.5 mmol/L（底値レベル）までの変化量〕は以下のとおりであった：

- 平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（絶対値）は、2 つの治療間で同程度であった：
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：5.2 pg/mL（95%信頼区間：-7.7; 18.1）
- 平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で 28% 大きかった：
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：1.28（95%信頼区間：1.04; 1.56）
 - － 増加量の推定値（相対値）における治療間の差は主に、目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L におけるグルカゴン濃度が、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低いことに起因していた。

主なセカンダリーエンドポイント：

グルカゴン

2 つの投与期間における、目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L までならびに通常グルコース濃度から目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L、3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（底値レベル）までの平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、以下のとおりであった：

- 目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L：平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、2 つの治療間で同程度であった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-8.1 pg/mL（95%信頼区間：-20.4; 4.2）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.93（95%信頼区間：0.73; 1.18）
- 通常グルコース濃度から目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L：平均グルカゴン濃度の減少量の推定値（絶対値及び相対値）は、2 つの治療間で同程度であった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：4.4 pg/mL（95%信頼区間：-3.5; 12.3）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.96（95%信頼区間：0.77; 1.20）
- 通常グルコース濃度から目標とする血漿中グルコース濃度 3.5 mmol/L：平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、2 つの治療間で同程度であった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-2.8 pg/mL（95%信頼区間：-15.6; 10.0）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.91（95%信頼区間：0.73; 1.14）
- 通常グルコース濃度から底値レベル：平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（絶対値）は、2 つの治療間で同程度であった。通常グルコース濃度から底値レベルにおける平均グルカゴン濃度の増加量の推定値（相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で 23% 大きかった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：9.6 pg/mL（95%信頼区間：-4.7; 23.9）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：1.23（95%信頼区間：1.01; 1.49）
 - － 増加量の推定値（相対値）の治療間の差は主に、通常グルコース濃度におけるグルカゴン濃度が、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低いことに起因していた。

アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール及び成長ホルモン

アドレナリン：2 つの投与期間における目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（底値レベル）までの平均アドレナリン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は以下のとおりであった：

- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから底値レベル：平均アドレナリン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で小さい傾向が認められた。しかし、治療間で統計的な有意差は認められなかった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-128.2 pg/mL（95%信頼区間：-279.0; 22.6）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.87（95%信頼区間：0.70; 1.08）
- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L：平均アドレナリン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で小さかった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-87.9 pg/mL（95%信頼区間：-167.8; -7.9）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.73（95%信頼区間：0.55; 0.98）

ノルアドレナリン：2つの投与期間において、目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から

3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（底値レベル）までの平均ノルアドレナリン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は以下のとおりであった：

- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから底値レベル：平均ノルアドレナリン濃度の増加量の推定値（絶対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で小さかった。平均ノルアドレナリン濃度の増加量の推定値（相対値）は、2つの治療間で同程度であった。
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-70.4 pg/mL（95%信頼区間：-136.8; -4.1）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.95（95%信頼区間：0.84; 1.07）
 - － ノルアドレナリンは、すべての目標とする血漿中グルコース濃度を通じて、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かったことに注意が必要である。
- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L：平均ノルアドレナリン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、2つの治療間で同程度であった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-22.8 pg/mL（95%信頼区間：-62.4; 16.8）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.99（95%信頼区間：0.91; 1.07）

コルチゾール：2つの投与期間において、目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（底値レベル）までの平均コルチゾール濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は以下のとおりであった：

- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから底値レベル：平均コルチゾール濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で小さかった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-47.2 ng/mL（95%信頼区間：-80.7; -13.7）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.83（95%信頼区間：0.72; 0.95）
- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L：平均コルチゾール濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。相対的にみた治療間の差のみ統計的に有意であった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-20.9 ng/mL（95%信頼区間：-47.9; 6.0）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.87（95%信頼区間：0.76; 1.00）

成長ホルモン：2つの投与期間において、目標とする血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L から 3.5 mmol/L 及び 2.5 mmol/L（底値レベル）までの平均成長ホルモン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は以下のとおりであった：

- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから底値レベル：平均成長ホルモン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で大きい傾向が認められた。しかし、治療間で統計的な有意差は認められなかった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：1.28 ng/mL（95%信頼区間：-0.14; 2.70）
 - － 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：1.53（95%信頼区間：0.90; 2.59）
- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L：平均成長ホルモン濃度の増加量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で小さい傾向が認められた。しかし、治療間で統計的な有意差は認められなかった；
 - － 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-0.49 ng/mL（95%信頼区間：-2.05; 1.06）

- 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.75（95%信頼区間：0.42; 1.36）

低血糖症状スコア

- 平均低血糖症状スコアの推定値は、目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lではプラセボ投与後とセマグルチド投与後で同程度であったが、3.5 mmol/L及び2.5 mmol/L（底値レベル）ではプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で11～12%低かった。比の推定値（セマグルチド／プラセボ）は以下のとおりであった；
 - 5.5 mmol/L：0.99（95%信頼区間：0.94; 1.03）
 - 3.5 mmol/L：0.89（95%信頼区間：0.83; 0.95）
 - 底値レベル：0.88（95%信頼区間：0.79; 0.98）
- 被験者の大部分では、治療（セマグルチド又はプラセボ）に関わらず、目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L及び2.5 mmol/L（底値レベル）において低血糖症状スコアの大きな増加を認めなかったが、一部の被験者では大きな増加を認めた。特に底値レベルで著しく増加した。

底値レベルでインスリン注入が中断した時点から血漿中グルコース濃度が4.0 mmol/Lに到達するまでの時間

- 2.5 mmol/L（底値レベル）から血漿中グルコース濃度が4.0 mmol/Lに到達するまでの平均時間の推定値は、セマグルチド投与後とプラセボ投与後で同程度であった。比の推定値（セマグルチド／プラセボ）は以下のとおりであった；
 - 0.95（95%信頼区間：0.89; 1.02）
- セマグルチド投与後及びプラセボ投与後のいずれにおいても被験者の約50%は、インスリン注入の中断後40分において低血糖からの自然回復に至らなかった。オッズ比の推定値（セマグルチド／プラセボ）は以下のとおりであった；
 - 0.86（95%信頼区間：0.29; 2.61）

その他のセカンダリーエンドポイント：

C-ペプチド

2つの投与期間での、目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L及び2.5 mmol/L（底値レベル）までの平均C-ペプチド濃度の減少量の推定値（絶対値及び相対値）は以下のとおりであった：

- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから底値レベル：平均C-ペプチド濃度の減少量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で大きかった；
 - 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-0.40 nmol/L（95%信頼区間：-0.49; -0.31）
 - 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.80（95%信頼区間：0.73; 0.87）
- 目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/Lから3.5 mmol/L：平均C-ペプチド濃度の減少量の推定値（絶対値及び相対値）は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で大きかった；
 - 治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）：-0.29 nmol/L（95%信頼区間：-0.37; -0.22）
 - 比の推定値（セマグルチド／プラセボ）：0.84（95%信頼区間：0.79; 0.90）

GIRの曲線下面積

- 平均AUC_{GIR}の推定値は、目標とする血漿中グルコース濃度5.5 mmol/L、3.5 mmol/L及び底値レベルにおいてセマグルチド投与後とプラセボ投与後で同程度であった。治療間差の推定値（セマグルチド - プラセボ）は以下のとおりであった；
 - 5.5 mmol/L：-12.8 mg/kg（95%信頼区間：-31.9; 6.2）
 - 3.5 mmol/L：6.2 mg/kg（95%信頼区間：-14.9; 27.3）
 - 底値レベル：-1.5 mg/kg（95%信頼区間：-10.5; 7.5）

低血糖に対する自覚

- 低血糖に対する自覚の有無について「はい」と答えた被験者の割合は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。セマグルチド投与後とプラセボ投与後でそれぞれ、目標とする血漿中グルコース濃度3.5 mmol/Lでは2.9%及び15.6%、底値レベルでは32.4%及び51.4%であった。

認知機能テスト

認知機能テストの結果は、すべての目標とする血漿中グルコース濃度を通じて、セマグルチド投与後とプ

ラセボ投与後で同程度であった。比の推定値（セマグルチド／プラセボ）は以下のとおりであった：

- TMB（必要とした時間）
 - － 5.5 mmol/L：1.03（95%信頼区間：0.95; 1.13）
 - － 3.5 mmol/L：0.99（95%信頼区間：0.89; 1.09）
 - － 底値レベル：1.01（95%信頼区間：0.90; 1.15）
- DSST（正答数）
 - － 5.5 mmol/L：1.01（95%信頼区間：0.97; 1.06）
 - － 3.5 mmol/L：1.00（95%信頼区間：0.94; 1.05）
 - － 底値レベル：0.98（95%信頼区間：0.92; 1.05）
- 4CRT（反応時間）
 - － 5.5 mmol/L：0.99（95%信頼区間：0.94; 1.03）
 - － 3.5 mmol/L：0.96（95%信頼区間：0.92; 1.01）
 - － 底値レベル：0.97（95%信頼区間：0.89; 1.06）
- 4CRT（正答数）
 - － 5.5 mmol/L：1.00（95%信頼区間：0.99; 1.00）
 - － 3.5 mmol/L：1.00（95%信頼区間：0.99; 1.00）
 - － 底値レベル：1.01（95%信頼区間：1.00; 1.03）

セマグルチドの薬物動態

- セマグルチドの薬物動態は予測されたとおりであり、本試験中の全体的なセマグルチドによる治療方法の遵守を支持するものであった；セマグルチド1.0 mgの定常状態における曝露量（幾何平均）は4811 nmol·h/L、 C_{max} （幾何平均）は33.3 nmol/L、 t_{max} の中央値は60時間、 $t_{1/2}$ （幾何平均）は150時間であった。
- セマグルチド0.25 mg、0.50 mg及び1.0 mgのトラフ値は用量依存的に上昇し、その幾何平均はそれぞれセマグルチド0.25 mgで5.7 nmol/L、0.50 mgで12.1 nmol/L、1.0 mgで22.8 nmol/Lであった。

安全性の結果：

- 本試験の2型糖尿病集団において、セマグルチドの皮下投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。
- 有害事象：
 - － 本試験期間中、死亡は報告されなかった。
 - － 5例7件の重篤な有害事象が報告された。1例1件はセマグルチド投与後、4例6件はプラセボ投与後に報告された。
 - － 第2期投与期間において、プラセボ投与後の2例が有害事象により試験を中止した；1例が重篤な有害事象である食道癌、もう1例は重篤な有害事象である第二度房室ブロックにより試験を中止した。
 - － 259件の有害事象が35例（92.1%）で報告され、プラセボ投与後（115件）と比較してセマグルチド投与後（144件）でより多くの有害事象が報告された。
 - － 有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド投与後（84.2%）及びプラセボ投与後（81.1%）で同程度であった。
 - － 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〔セマグルチド投与後：20例61件（52.6%）及びプラセボ投与後：12例26件（32.4%）〕：
 - － 悪心：セマグルチド投与後で36.8%、プラセボ投与後で13.5%
 - － 下痢：セマグルチド投与後で23.7%、プラセボ投与後で18.9%
 - － 嘔吐：セマグルチド投与後で13.2%、プラセボ投与後で0.0%
 - － すべての有害事象は、軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は、プラセボ投与後（21件）と比較してセマグルチド投与後（36件）でより高頻度で報告された。
- 低血糖（低血糖クランプ中に強制的に発現させた低血糖以外）：
 - － セマグルチド投与中に低血糖は報告されなかった。

– プラセボ投与中に6回の低血糖が報告された（2件の確定症候性低血糖及び4件の疑似低血糖）。
全体の結論： ● 2型糖尿病患者において、低血糖発生中、セマグルチドはプラセボと比較して以下のとおりであった： – グルカゴンの増加を抑制しなかった。 – アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾールの増加を抑制する傾向がみられた。しかし、成長ホルモンの増加は変化しなかった。 – C-ペプチドの血漿中グルコース濃度依存的な減少を抑制しなかった。 – AUC_{GIR}は2つの治療間で同様であり、全体的に同程度の拮抗反応が示された。 – 全体的に低血糖症状スコア及び低血糖に対する自覚を減少させた。 – 認知機能テストは、2つの治療間で同様に減少した。 ● プラセボと比較して、低血糖からの回復能に対するセマグルチドの影響はみられなかった。 ● セマグルチドの薬物動態は予測されたとおりであった。 ● セマグルチドの新たな安全性及び忍容性の問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.17 NN9535-1821

2.7.6.17.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number : NCT00696657	EudraCT number : 2007-003956-12
治験の標題： 食事・運動療法又はメトホルミンによる治療を実施中の2型糖尿病患者を対象とした、セマグルチド（NNC 0113-0217）の5用量、プラセボ及びリラグルチド（非盲検）投与後の有効性及び安全性の検討－12週間、多施設、多国籍、二重盲検、プラセボ対照、無作為割り付け、9群の並行群間比較による用量設定試験－	
治験責任医師名： 計14カ国80名。 治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）：	
治験実施施設： 計14カ国80施設の参加が計画された；オーストリア（8施設）、ブルガリア（6施設）、フィンランド（6施設）、フランス（5施設）、ドイツ（7施設）、ハンガリー（5施設）、インド（4施設）、イタリア（6施設）、セルビア（3施設）、南アフリカ（3施設）、スペイン（6施設）、スイス（4施設）、トルコ（5施設）及び英国（12施設） 80施設のうち、74施設で独立倫理委員会の承認を受けた。実際に被験者のスクリーニングを実施したのは67施設、被験者の組み入れを行ったのは63施設であった。	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2008年6月3日～2009年2月5日	開発のフェーズ： 第2相
目的： 主要目的： 2型糖尿病患者を対象として、HbA1cの変化量（投与終了時－ベースライン）を指標とした血糖コントロールにおける5用量のセマグルチド（6群）及びプラセボの用量反応を比較検討する。 副次的目的： - HbA1cの変化量（投与終了時－ベースライン）に対する5用量のセマグルチド（6群）及び2用量のリラグルチド（非盲検）の効果を比較検討する。 - その他の血糖コントロールに関するパラメータ〔homeostasis model assessment（HOMA）、空腹時血糖値、インスリン、C-ペプチド、インスリン／プロインスリン比及びグルカゴン〕に対する効果を比較検討する。 - 体重の変化量（投与終了時－ベースライン）に対する効果を比較検討する。 - ウエスト及びヒップ周囲径の変化量（投与終了時－ベースライン）に対する効果を比較検討する。 - 脂質プロファイル〔総コレステロール（TC）、LDL-コレステロール（LDL-C）、VLDL-コレステロール（VLDL-C）、HDL-コレステロール（HDL-C）及びトリグリセリド（TG）〕を比較検討する。 - 標準食摂取後の食欲（主観的感覚）を比較検討する。 - 食後血糖値、食後インスリン及び食後C-ペプチドを比較検討する。 - 胃内容排出速度（パラセタモールの動態により評価）を比較検討する。 安全性に関する目的： 2型糖尿病患者を対象として、セマグルチド反復投与における安全性及び忍容性を検討する。 - 悪心及び胸やけの発現を軽減するために1週間ごとの用量漸増法を用いた場合の、高用量（0.8 mg及び	

- 1.6 mg) の忍容性を検討する。
- セマグルチド0.8 mgを用いた群において、漸増法の効果を、漸増法を用いなかった場合と比較して効果を検討する。
 - 抗セマグルチド抗体産生について検討する。
 - 低血糖の発現について比較検討する。

治験方法：

本試験は、12 週間、多施設、多国籍、二重盲検（セマグルチド）、プラセボ対照、非盲検（リラグルチド）、無作為割り付け、層別、並行群間比較による用量反応試験であった。

以下の投与群のいずれかに 2 型糖尿病患者を 1:1:1:1:1:1:1 の割合で無作為割り付けした。

- セマグルチド0.1 mg (sema 0.1 mg) 週1回投与
- セマグルチド0.2 mg (sema 0.2 mg) 週1回投与
- セマグルチド0.4 mg (sema 0.4 mg) 週1回投与
- セマグルチド0.8 mg (sema 0.8 mg) 週1回投与
- 漸増法を用いたセマグルチド0.8 mg (sema 0.8 mg T) 週1回投与
- 漸増法を用いたセマグルチド1.6 mg (sema 1.6 mg T) 週1回投与
- セマグルチドプラセボ (placebo) 週1回投与
- リラグルチド (非盲検) 1.2 mg (lira 1.2 mg) 1日1回投与
- リラグルチド (非盲検) 1.8 mg (lira 1.8 mg) 1日1回投与

すべての投与群において、治験薬は、前治療である安定した投与量のメトホルミン（1日 1.5 g 以上）との併用又は単独（食事・運動療法のみで糖尿病治療が行われていた場合）で投与する。メトホルミンの増量又は減量は行わないこととした。割り付けられたセマグルチドの投与が容認できない被験者に対しては、治験を中止することとした。

0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 及び 0.8 mg のセマグルチド／プラセボに割り付けられた被験者は、治験薬を週 1 回 12 週間投与した。漸増法を用いたセマグルチド 0.8 mg に割り付けられた被験者は、第 1 週はセマグルチド 0.4 mg を投与し（1 回）、以降 11 週間は 0.8 mg を週 1 回投与した。同様に、漸増法を用いたセマグルチド 1.6 mg に割り付けられた被験者は、第 1 週はセマグルチド 0.4 mg（1 回）、第 2 週は 0.8 mg を投与し（1 回）、以降 10 週間は 1.6 mg を週 1 回投与した。1.2 mg 及び 1.8 mg の非盲検のリラグルチドに割り付けられた被験者は、1 週間ごとに 0.6 mg ずつ増量し（すなわち、0.6 mg→1.2 mg→1.8 mg）、維持用量（それぞれ 1.2 mg 又は 1.8 mg）に到達させた。

12 週間の投与期間終了後、5 週間の事後調査期間と事後調査来院（来院 9）を設定した。来院許容範囲を含む試験期間（スクリーニングから事後調査までの期間）は最長で 19 週間であった。

食事負荷試験：

食後血糖値変動及びインスリン分泌を評価するために食事負荷試験を実施した。また、セマグルチド及びリラグルチドの胃内容排出に対する効果を、パラセタモール吸収及び視覚的アナログスケール（VAS）法による食欲、悪心、口渇及び健康状態（well-being）に基づき評価した。食事負荷試験（標準朝食による）は来院 2 及び 8 で実施した。

計画及び解析された被験者数：

本試験では、362 例の無作為割り付け例及び 290 例の完了例を得るために、計 517 例のスクリーニングが計画された。スクリーニング不適格例の割合を 30%、中止・脱落例の割合を 20%と予測した。実際のスクリーニング不適格例の割合は 42%（711 例中 296 例）、中止・脱落例の割合は 22.7%であった。計 415 例が無作為割り付けされた。無作為割り付けされた被験者のうち 4 例では、治験薬の投与は行われなかった。この 4 例の被験者はいずれの解析対象集団にも含めなかった。セマグルチド 0.8 mg に割り付けられた被験者のうち 2 例では、誤って漸増法を用いた投与を行ったため、実際の治療はセマグルチド 0.8 mg T であった。また、セマグルチド 0.8 mg T に割り付けられた被験者のうち 2 例は、誤って 1.6 mg まで増量した（実際の治療は sema 1.6 mg T）。解析対象集団を含む被験者の内訳を以下に示す（安全性解析対象集団〔Safety analysis set (SAS)〕のみ実際の治療を示す）：

	Placebo N (%)	Sema 0.1 mg N (%)	Sema 0.2 mg N (%)	Sema 0.4 mg N (%)	Sema 0.8 mg N (%)
スクリーニング例					
スクリーニング不適格例					
選択/除外基準抵触					
その他					
無作為割り付け例	46 (100.0)	47 (100.0)	44 (100.0)	49 (100.0)	44 (100.0)
治験薬投与例	46 (100.0)	47 (100.0)	43 (97.7)	48 (98.0)	44 (100.0)
中止例	1 (2.2)	5 (10.6)	8 (18.2)	11 (22.4)	10 (22.7)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	7 (14.3)	6 (13.6)
治験実施計画書不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療効果なし	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止基準	1 (2.2)	3 (6.4)	2 (4.5)	2 (4.1)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.8)	2 (4.1)	4 (9.1)
完了例	45 (97.8)	42 (89.4)	36 (81.8)	38 (77.6)	34 (77.3)
Safety Analysis Set	46 (100.0)	47 (100.0)	43 (97.7)	48 (98.0)	42 (95.5)
Full Analysis Set	46 (100.0)	47 (100.0)	43 (97.7)	48 (98.0)	44 (100.0)
PP Analysis Set	42 (91.3)	37 (78.7)	32 (72.7)	33 (67.3)	31 (70.5)
Meal Test PP Analysis set	31 (67.4)	35 (74.5)	28 (63.6)	33 (67.3)	29 (65.9)
	Sema 0.8 mg T N (%)	Sema 1.6 mg T N (%)	Lira 1.2 mg N (%)	Lira 1.8 mg N (%)	Total N (%)
スクリーニング例					711
スクリーニング不適格例					296
選択/除外基準抵触					276
その他					20
無作為割り付け例	45 (100.0)	45 (100.0)	45 (100.0)	50 (100.0)	415 (100.0)
治験薬投与例	43 (95.6)	45 (100.0)	45 (100.0)	50 (100.0)	411 (99.0)
中止例	12 (26.7)	15 (33.3)	3 (6.7)	9 (18.0)	74 (17.8)
有害事象	9 (20.0)	14 (31.1)	2 (4.4)	5 (10.0)	46 (11.1)
治験実施計画書不遵守	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.5)
治療効果なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
中止基準	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.0)	12 (2.9)
その他	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	13 (3.1)
完了例	33 (73.3)	30 (66.7)	42 (93.3)	41 (82.0)	341 (82.2)
Safety Analysis Set	43 (95.6)	47 (104.4)	45 (100.0)	50 (100.0)	411 (99.0)
Full Analysis Set	43 (95.6)	45 (100.0)	45 (100.0)	50 (100.0)	411 (99.0)
PP Analysis Set	30 (66.7)	27 (60.0)	39 (86.7)	39 (78.0)	310 (74.7)
Meal Test PP Analysis set	27 (60.0)	23 (51.1)	33 (73.3)	37 (74.0)	276 (66.5)

診断及び主要な組入れ基準：

2型糖尿病の罹病期間3ヵ月以上、食事・運動療法のみ又はそれに加えて安定した投与量のメトホルミン（1日1.5g以上）での治療を3ヵ月以上実施中、年齢18歳以上、HbA1c 7.0%以上10.0%以下、体重60.0kg超110.0kg未満の、男性及び妊娠する可能性のない女性（永久的な避妊術を受けた女性又は閉経後の女性）

主な除外基準：

- 試験開始前3ヵ月以内に、インスリン、GLP-1受容体作動薬（リラグルチドを含む）、dipeptidyl peptidase-4 inhibitors（ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬）、sulphonylurea（スルホニルウレア薬）、thiazolidinediones（チアゾリジン薬）及びAlpha-GIs（ α -グルコシターゼ阻害薬）による治療を受けた被験者
- 肝機能障害（ALATが基準範囲上限の2.5倍以上）又は腎機能障害〔血清クレアチニン：男性135 μ mol/L（1.53 mg/dL）以上、女性120 μ mol/L（1.23 mg/dL）以上〕が認められる被験者
- 緊急の処置を有する増殖網膜症又は黄斑症のある被験者
- 臨床的に問題となる心血管系疾患（試験開始前6ヵ月以内に心筋梗塞を発現、NYHA分類クラスIII～IV）及びコントロール不能又は未治療の高血圧（収縮期血圧：160 mmHg以上、拡張期血圧：100 mmHg以上）を有する被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 治験薬はすべてノボ ノルディスク社（デンマーク）が提供した。 - セマグルチド1.0 mg/mL及び10 mg/mL注射液（1.5 mL Penfill[®]カートリッジ、ロット番号：VLDP002及びVLDP003）をNordiPen[®]（ペン型注入器、ロット番号：TSCY406）を用い、上腕部、腹部又は大腿部に週1回皮下投与した。1週間あたりの投与量：0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg（セマグルチド1.0 mg/mL注射液）、0.8 mg及び1.6 mg（セマグルチド10 mg/mL注射液） - セマグルチドプラセボ注射液（1.5 mL Penfill[®]カートリッジ、ロット番号：VLDP001）をNordiPen[®]（ペン型注入器、ロット番号：TSCY406）を用い、上腕部、腹部又は大腿部に週1回皮下投与した。1週間あたりの投与量：0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg及び1.6 mg
投与期間： 12週間。高用量のセマグルチド（sema 0.8 mg T 及び sema 1.6 mg T）投与群及び対応するプラセボ投与群、2用量（1.2 mg 及び 1.8 mg）のリラグルチド投与群では1～2週間の規定された用量漸増期間を含む。詳細は治験方法を参照のこと。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： リラグルチド（6.0 mg/mL pH 8.15）〔3 mL Flexpen[®]（ペン型注入器、ロット番号：TP51313）〕を上腕部、腹部又は大腿部に1日1回皮下投与した。1日あたりの投与量：1.2 mg及び1.8 mg
評価基準：有効性 - HbA1c - 空腹時血糖値 - その他の空腹時の血糖コントロールパラメータ： - インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、HOMA-B、HOMA-IR及びインスリン／プロインスリン比 - 食後のβ細胞機能：標準朝食後の血糖値、インスリン、C-ペプチドにおけるC_{max}、t_{max}、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-240min}）及びグルコース濃度曲線下面積の増加量〔iAUC_{0-240min, glucose}〕 - 体重 - ウエスト及びヒップ周囲径 - 空腹時脂質プロファイル（TC、LDL-C、VLDL-C、HDL-C及びTG） - 標準朝食摂取後の食欲〔空腹感、飽満感（fullness）、満腹感（satiety）及び予想食事摂取量〕、口渇、健康状態（well-being）及び悪心のVAS法による評価 - 標準朝食摂取後のパラセタモール濃度（AUC_{0-60min}、AUC_{0-240min}、C_{max}及びt_{max}）に基づく胃内容排出
評価基準：安全性 - 有害事象 - 身体所見 - バイタルサイン：収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数 - 心電図 - 眼底検査 - 投与開始から投与後2週までの胃腸障害の有害事象 - 低血糖 - 安全性に関する臨床検査項目：血液学的検査、血液生化学的検査、カルシトニン、尿検査及び抗セマグルチド抗体
統計手法： すべての有効性エンドポイントの解析は最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕に基づいて行った。FASには、無作為割り付けされて少なくとも1回の治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた。実際に受けた治療にかかわらず割り付けられた治療に基づいた。 プライマリーエンドポイントの解析は治験実施計画書に適合した対象集団〔per protocol（PP）analysis set〕についても行った。PP analysis setには、無作為割り付けされて治験薬投与を受けた被験者のうち、治験に関連する何らかの手順を開始する前に治験への参加について文書による同意が得られており、主要な

有効性評価に影響する可能性がある治験実施計画書不遵守及び中止基準への抵触がなく、来院 8（12 週間の割り付けられた治療の終了時）に HbA1c の評価可能データを有する被験者を含めた。

胃内容排出に関するエンドポイントの解析は Meal test PP analysis set に基づいて行った。Meal test PP analysis set には、無作為割り付けされ、治験薬投与を受けた被験者のうち、治験に関連する何らかの手順を開始する前に治験への参加について文書による同意が得られており、中止基準への抵触がなく、来院 2 及び 8 のいずれでも食事を半量以上摂取し、最終治験薬投与後 14 日以内（セマグルチド／プラセボ投与被験者）又は 1 日以内（リラグルチド投与被験者）に来院 8 の食事負荷試験を実施し（データベースリリース後に確認し、議事録に文書化した）、パラセタモールを規定どおりの投与量で投与した被験者を含めた。

SAS には無作為割り付けされて少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を含めた。割り付けられた治療にかかわらず実際に受けた治療に基づいた。

プライマリーエンドポイントについては FAS に基づいた解析を主要解析、PP analysis set に基づいた解析を補足的な解析とした。胃内容排出に関するエンドポイントの同等性及び非劣性の検討では、FAS 及び Meal test PP analysis set に基づく解析を等しく重要な解析とみなした。

プライマリーエンドポイント：

プライマリーエンドポイントはベースラインから投与後 12 週までの HbA1c の変化量であった。HbA1c の変化量は、投与群、国及び糖尿病の前治療（食事・運動療法又はメトホルミン）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた正規線形モデル（分散分析）を用いて解析した。本解析では、来院 8 の HbA1c が欠測であった場合には、last observation carried forward（LOCF）を用いてベースライン後の最終測定時点の HbA1c 値（例：来院 7 の値）で補完した。解析は FAS に基づいて行った。補足的な評価として、PP analysis set に基づいて同様の解析（ただし、LOCF は適用しない）を実施した。

セマグルチドの 6 群（0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg、0.8 mg T 及び 1.6 mg T）のプラセボ群に対する優越性の検定を行った。分散分析モデルに基づき、セマグルチドの各群とプラセボ群との群差の推定値を両側 95%信頼区間とともに算出した。第一種の過誤を制御するため、Dunnett 法を用いて同時に対比較を行った。

HbA1c の変化量について、プライマリーエンドポイントと同じモデルを用い、セマグルチドの各群とリラグルチドの 1.2 mg 群及び 1.8 mg 群をそれぞれ比較した。これらの比較において検出力をもつ試験デザインではないため、正式な仮説検定は行わなかった。したがって、セマグルチド各群とリラグルチド群の対比較では多重性の調整は行わなかった。同様に、リラグルチド群とプラセボ群の対比較についても仮説検定は行わず、多重性の調整は行わなかった。

探索的解析として、HbA1c の目標値〔米国糖尿病学会（ADA）目標値 7%未満、米国臨床内分泌学会

（AACE）目標値 6.5%以下〕に到達した被験者の割合を、投与群、国及び糖尿病の前治療（食事・運動療法又はメトホルミン）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めたロジスティック回帰モデルを用い群間比較した。

セマグルチド各群とプラセボ群の比較では、Dunnett 法を用いて多重性の調整を行った。セマグルチド各群とリラグルチド群、リラグルチド群とプラセボ群の比較では、多重性の調整は行わなかった。

有効性に関するセカンダリーエンドポイント：

空腹時血糖値、その他の血糖コントロールパラメータ、体重のベースラインからの変化量、VAS 法による食欲、口渇、健康状態（well-being）及び悪心の評価、食後血糖値、食後インスリン、食後 C-ペプチドについては、解析の目的は、セマグルチド各群のプラセボ群に対する優越性を示すこと、セマグルチド各群とリラグルチド群間ならびにリラグルチド群とプラセボ群間の群差を推定することであった。解析は FAS に基づいて行った。セカンダリーエンドポイントについては、優越性の検定はプライマリーエンドポイントと同様の方法で行い、セマグルチド各群とリラグルチド群ならびにリラグルチド群とプラセボ群の比較では、正式な仮説検定は行わず、多重性の調整は行わなかった。

- 空腹時血糖値は、ベースラインの空腹時血糖値を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ベースライン後の最終測定時点の空腹時血糖値を用いて LOCF 法を適用し

- た。
- 空腹時インスリン、空腹時C-ペプチド、空腹時グルカゴン、HOMA-B、HOMA-IR及び空腹時インスリン／プロインスリン比については、それぞれ来院2の値を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ベースライン後の最終測定時点の値（例：来院7の値）を用いてLOCF法を適用した。
 - 体重のベースラインからの変化量は、ベースラインの体重を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ベースライン後の最終測定時点の体重を用いてLOCF法を適用した。
 - ウエスト及びヒップ周囲径のベースラインからの変化量は、記述統計量で要約した。
 - 空腹時脂質プロファイルは記述統計量で要約した。
 - 食欲（空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量）、口渇、健康状態（well-being）及び悪心のVAS法による評価：来院8の食前のスコア及び食後平均スコアは、来院2の値を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。
 - 食後血糖値、食後インスリン及び食後C-ペプチド：
 - 血糖値、インスリン及びC-ペプチドの $AUC_{0-240min}$ 及び C_{max} を対数変換し、来院2の値を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。結果を元スケールに逆変換し、群差ではなく比で示した。
 - 血糖値の $iAUC_{0-240min}$ は、来院2の値を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。
 - 胃内容排出（パラセタモールを用いて評価）に関する解析の目的は、セマグルチド各群とプラセボ群で胃内容排出が同等であるか、及びリラグチド1.2 mg及び1.8 mgと比較してセマグルチド各群で胃内容排出の遅延が同程度であるか（遅延が顕著でなければ非劣性）を検討することであった。解析はFAS及びMeal test PP analysis setに基づいて行い、これらの解析を等しく重要な解析とみなし、多重性の調整は行わなかった。来院8における食事の摂取量に対する調整は行わなかった。来院8における $AUC_{0-60min, paracetamol}$ 、 $AUC_{0-240min, paracetamol}$ 及び $C_{max, paracetamol}$ は対数変換し、投与群、国及び糖尿病の前治療（食事・運動療法又はメトホルミン）を固定効果、来院2の値を共変量として含めた分散分析を用いて解析した。結果を元スケールに逆変換した。セマグルチド各群とプラセボ群の比の推定値を90%信頼区間とともに示した〔同等性の評価：信頼区間が（0.80; 1.25）に完全に含まれる場合に同等性が示されるとした〕。セマグルチド各群とリラグチド群の比の推定値を95%信頼区間とともに示した〔非劣性の評価：信頼区間の下限が0.8超である場合に非劣性が示されるとした〕。

安全性エンドポイント：

安全性エンドポイントは記述統計量を用いて群間比較した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数（探索的）を除き、正式な統計的仮説検定は行わなかった。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数については、セマグルチド各群のプラセボ群に対する優越性を示すこと、ならびにセマグルチド各群とリラグチド群との群差を推定することを目的として解析を行った。解析は安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に基づき、ベースライン後の最終測定時点の値によるLOCF法を用いた。ベースラインの値を共変量として、プライマリーエンドポイントと同様の分散分析を用いて解析した。

カルシトニン値は、相当数の測定値が定量下限値（LLOQ）を下回っていたため、打ち切りを含む応答として評価することとした。探索的解析として、カルシトニン値の対数を応答（打ち切りデータを含む）とし、正規分布を仮定した繰り返し測定モデルで解析した。モデルには、投与群、性別及び投与群と時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

被験者背景：

	プラセボ	セマグルチド					リラグチド			合計
		0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.8 mg T	1.6 mg T	1.2 mg	1.8 mg	
投与被験者、N (Safety Analysis Set)	46	47	43	48	44	43	45	45	50	411

食事・運動療法 :	22:78	23:76	14:86	23:77	19:81	16:84	19:81	18:82	24:76	20:80
メトホルミン										
女性 : 男性、%	39:61	34:66	30:70	23:77	48:52	37:63	45:55	31:69	30:70	35:65
民族、%										
ヒスパニック／ラテン	13.0	4.3	9.3	12.5	9.5	7	4.3	8.9	2	7.8
該当なし	6.5	6.4	14.0	6.3	2.4	7	8.5	11.1	8	7.8
非ヒスパニック／非ラテン	78.3	83.0	74.4	75.0	81.0	81.4	72.3	75.6	84	78.3
不明*	2.2	6.4	2.3	6.3	7.1	4.7	14.9	4.4	6	6.1
人種										
アジア人（インド人）	13.0	12.8	16.3	22.9	14.3	14	17	13.3	22	16.3
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	2.1	4.7	2.1	0	0	2.1	4.4	2	1.9
白人	84.8	78.7	76.7	68.8	78.6	81.4	66	77.8	70	75.7
不明*	2.2	6.4	2.3	6.3	7.1	4.7	14.9	4.4	6	6.1
糖尿病罹病期間（年）	2.4 (3.3)	3.6 (5.0)	2.3 (2.7)	2.0 (2.3)	3.0 (3.0)	2.6 (2.1)	1.8 (2.0)	3.3 (3.4)	2.5 (2.6)	2.6 (3.1)
年齢（歳）	55.3 (10.6)	55.2 (10.1)	54.7 (10.0)	53.8 (10.2)	55.0 (9.7)	55.9 (7.9)	56.4 (10.5)	54.8 (9.2)	54.3 (10.1)	55.0 (9.8)
HbA1c（%）	8.1 (0.8)	8.2 (0.9)	8.2 (0.9)	8.1 (0.9)	8.2 (0.9)	8.0 (0.8)	8.0 (0.7)	8.0 (0.8)	8.1 (0.7)	8.1 (0.8)
空腹時血糖値（mmol/L）	8.9 (1.5)	9.8 (2.7)	9.4 (2.5)	9.3 (2.1)	9.5 (2.4)	9.6 (2.1)	9.1 (1.9)	9.0 (2.3)	9.4 (2.0)	9.3 (2.2)
体重（kg）	90.5 (13.0)	89.5 (14.2)	86.3 (15.1)	87.0 (14.0)	85.9 (15.1)	85.7 (12.6)	84.5 (14.0)	90.5 (13.5)	87.2 (13.1)	87.5 (13.8)
BMI（kg/m ² ）	31.7 (3.8)	31.5 (4.6)	30.4 (3.9)	29.7 (4.5)	30.7 (4.5)	31.2 (4.2)	30.9 (4.7)	31.0 (4.6)	30.9 (4.6)	30.9 (4.4)

平均（SD）*：フランス人被験者の民族及び人種については報告なし。

有効性の結果：

プライマリーエンドポイント：HbA1c

HbA1c – セマグルチド vs プラセボ

- セマグルチドの5用量（6群）において、HbA1cのベースラインからの平均変化量（推定値）（FAS、LOCF）について用量依存的な低下が認められた。

Estimated Adjusted Means (%)	N	Estimate
Sema 1.6 mg T	41	-1.69
Sema 0.8 mg T	42	-1.44
Sema 0.8 mg	40	-1.46
Sema 0.4 mg	45	-1.10
Sema 0.2 mg	40	-0.90
Sema 0.1 mg	47	-0.58
Placebo	46	-0.50
Lira 1.8 mg	47	-1.34
Lira 1.2 mg	44	-1.18

- 投与終了時（投与後12週、FAS、LOCF）のHbA1cの低下量は、プラセボ群と比較して、最低用量（セマグルチド0.1 mg群）を除くすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。

Estimated Treatment Differences (%)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	-1.19	[-1.58 ; -0.80]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	-0.95	[-1.33 ; -0.57]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	-0.97	[-1.35 ; -0.59]	<.0001	Yes
Sema 0.4 mg - Placebo	-0.61	[-0.98 ; -0.23]	0.0002	Yes
Sema 0.2 mg - Placebo	-0.41	[-0.79 ; -0.02]	0.0324	Yes
Sema 0.1 mg - Placebo	-0.09	[-0.46 ; 0.28]	0.9772	No

HbA1c – セマグルチド vs リラグルチド

- セマグルチド1.6 mg T群は、リラグルチド1.2 mg群及び1.8 mg群と比較して優れていた。差の推定値はそれぞれ-0.51（95%信頼区間：-0.80; -0.22）及び-0.35（95%信頼区間：-0.64; -0.06）であった。（FAS、差の推定値及び信頼区間は多重性を調整していない）。

Estimated Treatment Differences (%)	Estimate	95% CI
Sema 1.6 mg T - Lira 1.8 mg	-0.35	[-0.64 ; -0.06]
Sema 0.8 mg T - Lira 1.8 mg	-0.11	[-0.39 ; 0.18]
Sema 0.8 mg - Lira 1.8 mg	-0.13	[-0.42 ; 0.16]
Sema 0.4 mg - Lira 1.8 mg	0.24	[-0.05 ; 0.52]
Sema 0.2 mg - Lira 1.8 mg	0.44	[0.15 ; 0.73]
Sema 0.1 mg - Lira 1.8 mg	0.75	[0.48 ; 1.03]
Lira 1.8 mg - Placebo	-0.84	[-1.12 ; -0.56]
Sema 1.6 mg T - Lira 1.2 mg	-0.51	[-0.80 ; -0.22]
Sema 0.8 mg T - Lira 1.2 mg	-0.27	[-0.56 ; 0.02]
Sema 0.8 mg - Lira 1.2 mg	-0.29	[-0.58 ; 0.01]
Sema 0.4 mg - Lira 1.2 mg	0.08	[-0.22 ; 0.37]
Sema 0.2 mg - Lira 1.2 mg	0.28	[-0.02 ; 0.57]
Sema 0.1 mg - Lira 1.2 mg	0.59	[0.31 ; 0.88]
Lira 1.2 mg - Placebo	-0.68	[-0.97 ; -0.40]

HbA1c 目標値に到達した被験者の割合

- HbA1cがADAの目標値（7%未満）及びAACEの目標値（6.5%以下）に到達した被験者の割合は、セマグルチドの投与量の増加に伴い高くなった（投与後12週、FAS、LOCF）。

	プラセボ	セマグルチド						リラグルチド	
		0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.8 mg T	1.6 mg T	1.2 mg	1.8 mg
ベースラインの平均 HbA1c (%)	8.1	8.2	8.2	8.1	8.2	8.1	8.0	8.0	8.1
HbA1c < 7% LOCF	7 (15.2)	13 (27.7)	18 (45.0)	25 (55.6)	29 (72.5)	29 (69.0)	33 (80.5)	26 (59.1)	27 (57.4)
HbA1c ≤ 6.5% LOCF	2 (4.3)	6 (12.8)	11 (27.5)	9 (20.0)	20 (50.0)	19 (45.2)	26 (63.4)	15 (34.1)	17 (36.2)

N (%)

- HbA1cのADAの目標値（7%未満）達成に関する被験者のオッズ（FAS、LOCF）は、プラセボ群と比較して、セマグルチド0.2～1.6 mg T群で有意に高いことが示されたが（オッズ比の範囲：6.21～43.02）、セマグルチド0.1 mg群では示されなかった（オッズ比：2.4）。
- HbA1cのAACEの目標値（6.5%以下）達成に関する被験者のオッズ（FAS、LOCF）は、プラセボ群と比較してセマグルチド0.8 mg群、0.8 mg T群及び1.6 mg T群で有意に高いことが示されたが（オッズ比：35.62、25.86及び73.26）、セマグルチド0.1 mg群、0.2 mg群及び0.4 mg群では示されなかった（オッズ比：3.34、10.44及び6.11）。

用量反応性

- セマグルチドの血糖降下作用〔HbA1cのベースラインからの低下量により評価（FAS、LOCF）〕は、投与量の増加に伴い大きくなった。最大効果（E_{max}）はベースラインから1.25%の低下（セマグルチド0.8～1.6 mgの用量）であり、E_{max}の半分の作用を与える投与量（ED50）は0.41 mgと推定された。

セカンダリーエンドポイント – その他の血糖コントロールパラメータ**空腹時血糖値**

- セマグルチドの5用量（計6群）で、投与後12週における平均空腹時血糖値（調整後の値、FAS、LOCF）に用量依存的な低下がみられた。

Estimated Least Square Means (mmol/L)	N	Estimate
Sema 1.6 mg T	43	-2.56

Sema 0.8 mg T	42	-2.43
Sema 0.8 mg	38	-2.40
Sema 0.4 mg	48	-1.63
Sema 0.2 mg	42	-1.08
Sema 0.1 mg	47	-0.51
Placebo	46	-0.44
Lira 1.8 mg	49	-2.23
Lira 1.2 mg	45	-1.65

- 投与終了時における空腹時血糖値の低下量（投与後12週、FAS、LOCF）は、プラセボ群と比較して、0.4 mg～1.6 mg Tの用量のセマグルチド（計4群）で有意に大きいことが示された。

Estimated Treatment Diff. (mmol/L)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	-2.12	[-3.03 ; -1.21]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	-1.99	[-2.89 ; -1.09]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	-1.96	[-2.88 ; -1.04]	<.0001	Yes
Sema 0.4 mg - Placebo	-1.18	[-2.05 ; -0.31]	0.0025	Yes
Sema 0.2 mg - Placebo	-0.64	[-1.53 ; 0.26]	0.2639	No
Sema 0.1 mg - Placebo	-0.07	[-0.95 ; 0.81]	0.9998	No

- 空腹時血糖値がADA目標値（5.0～7.2 mmol/L）に到達した被験者の割合は、セマグルチドの投与量の増加に伴い高くなった（投与後12週、FAS、LOCF）

	プラセボ	セマグルチド						リラグルチド	
		0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.8 mg T	1.6 mg T	1.2 mg	1.8 mg
ベースラインの空腹時血糖値: N (%)	6 (13.0)	9 (19.1)	8 (18.6)	7 (14.6)	4 (9.1)	4 (9.3)	5 (11.4)	7 (15.6)	7 (14.3)
投与後 12 週の空腹時血糖値: N (%) LOCF	8 (17.4)	12 (25.5)	11 (26.2)	21 (43.8)	25 (65.8)	30 (71.4)	32 (72.7)	26 (57.8)	27 (54.0)

空腹時インスリン

- 投与後12週（LOCF）における空腹時インスリンは、プラセボ群と比較して、セマグルチド0.2 mg群、0.4 mg群、0.8 mg T群及び1.6 mg T群で有意に高かった。

Estimated Treatment Diff. (pmol/L)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	32.68	[4.78 ; 60.58]	0.0154	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	33.10	[5.79 ; 60.40]	0.0110	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	10.46	[-16.54 ; 37.46]	0.8260	No
Sema 0.4 mg - Placebo	31.76	[5.88 ; 57.65]	0.0090	Yes
Sema 0.2 mg - Placebo	32.36	[5.73 ; 58.98]	0.0108	Yes
Sema 0.1 mg - Placebo	19.31	[-6.46 ; 45.07]	0.2232	No

空腹時 C-ペプチド

- 投与後12週（LOCF）における空腹時C-ペプチドは、プラセボ群と比較してセマグルチド0.8 mg T群で有意に高かった。

Estimated Treatment Differences (nmol/L)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	0.10	[-0.10 ; 0.30]	0.6462	No
Sema 0.8 mg T - Placebo	0.23	[0.03 ; 0.42]	0.0152	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	0.07	[-0.12 ; 0.26]	0.8588	No
Sema 0.4 mg - Placebo	0.14	[-0.05 ; 0.33]	0.2269	No
Sema 0.2 mg - Placebo	0.14	[-0.05 ; 0.33]	0.2182	No
Sema 0.1 mg - Placebo	0.01	[-0.18 ; 0.19]	1.0000	No

空腹時グルカゴン

- 投与後12週における空腹時グルカゴン（FAS、LOCF）は、プラセボ群と比較してセマグルチド1.6 mg T群で有意に低かった。

Estimated Treatment Differences (ng/L)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	-16.39	[-32.73 ; -0.05]	0.0488	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	-14.14	[-30.12 ; 1.84]	0.1023	No
Sema 0.8 mg - Placebo	-13.41	[-29.63 ; 2.81]	0.1441	No
Sema 0.4 mg - Placebo	-8.01	[-23.85 ; 7.83]	0.6153	No
Sema 0.2 mg - Placebo	-3.63	[-19.85 ; 12.60]	0.9856	No
Sema 0.1 mg - Placebo	-3.28	[-18.80 ; 12.24]	0.9892	No

Homeostasis Model Assessment - HOMA-B 及び HOMA-IR

- 投与後12週（LOCF）におけるHOMA-B（β細胞機能指数）は、プラセボ群と比較してセマグルチド0.4 mg群～1.6 mg T群で有意に高かった。

Estimated Treatment Differences (%)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	64.28	[28.47 ; 100.08]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	54.36	[18.07 ; 90.65]	0.0009	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	53.01	[18.85 ; 87.17]	0.0006	Yes
Sema 0.4 mg - Placebo	42.50	[9.38 ; 75.62]	0.0052	Yes
Sema 0.2 mg - Placebo	27.68	[-5.98 ; 61.34]	0.1497	No
Sema 0.1 mg - Placebo	13.67	[-19.45 ; 46.79]	0.7888	No

- 投与後12週（LOCF）におけるHOMA-IR（インスリン抵抗性指数）について、セマグルチド各群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。

Estimated Treatment Differences (%)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	0.02	[-1.61 ; 1.65]	1.0000	No
Sema 0.8 mg T - Placebo	0.52	[-1.14 ; 2.17]	0.9219	No
Sema 0.8 mg - Placebo	-0.57	[-2.13 ; 0.99]	0.8557	No
Sema 0.4 mg - Placebo	0.53	[-0.97 ; 2.04]	0.8705	No
Sema 0.2 mg - Placebo	1.13	[-0.40 ; 2.67]	0.2309	No
Sema 0.1 mg - Placebo	0.68	[-0.83 ; 2.20]	0.7111	No

インスリン／プロインスリン比

- 投与後12週における空腹時インスリン／プロインスリン比（FAS、LOCF）は、プラセボ群と比較してセマグルチド1.6 mg T群で有意に高かった。

Estimated Treatment Differences (%)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	8.50	[4.57 ; 12.43]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	3.77	[-0.11 ; 7.64]	0.0594	No
Sema 0.8 mg - Placebo	2.74	[-0.92 ; 6.40]	0.2326	No
Sema 0.4 mg - Placebo	2.03	[-1.47 ; 5.52]	0.4919	No
Sema 0.2 mg - Placebo	1.96	[-1.61 ; 5.52]	0.5510	No
Sema 0.1 mg - Placebo	2.09	[-1.50 ; 5.68]	0.4876	No

セカンダリーエンドポイント－体重、ウエスト及びヒップ周囲径

- セマグルチドの5用量において、体重のベースラインから投与終了までの平均変化量（推定値）について用量依存的な低下が示された（投与後12週、FAS、LOCF）。

Estimated Least Square Means (kg)	N	Estimate
Sema 1.6 mg T	45	-4.82
Sema 0.8 mg T	43	-3.59
Sema 0.8 mg	41	-3.37
Sema 0.4 mg	48	-2.02

Sema 0.2 mg	43	-1.04
Sema 0.1 mg	47	-0.79
Placebo	46	-1.18
Lira 1.8 mg	50	-2.59
Lira 1.2 mg	45	-1.85

- 投与終了時（投与後12週、FAS、LOCF）の平均体重減少量（推定値）は、プラセボ群と比較して、セマグルチド0.8 mg及び1.6 mg Tの用量群（計3群）で有意に大きかった。

Estimated Treatment Differences (kg)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	-3.64	[-4.97 ; -2.31]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	-2.41	[-3.74 ; -1.08]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	-2.19	[-3.53 ; -0.85]	0.0002	Yes
Sema 0.4 mg - Placebo	-0.84	[-2.13 ; 0.45]	0.3443	No
Sema 0.2 mg - Placebo	0.14	[-1.18 ; 1.46]	0.9998	No
Sema 0.1 mg - Placebo	0.38	[-0.91 ; 1.68]	0.9380	No

- すべての投与群（9群）で、ベースラインから投与後12週までのヒップ周囲径は1～4 cm減少した。
- ベースラインから投与終了時（投与後12週）までのウエスト周囲径は、2 cm（sema 0.1 mg群～0.4 mg群）、3（0.8 mg群）、4（0.8 mg T群及び1.6 mg T群）減少した。リラグルチド1.2 mg群及び1.8 mg群ではそれぞれ3 cm及び2 cm、プラセボ群では1 cmの減少がみられた。

セカンダリーエンドポイント－空腹時脂質

- ベースラインの空腹時脂質パラメータ（平均）は、ADAの目標値（2009年）における推奨レベルに近かった（TC：4.93～5.27 mmol/L、HDL-C：1.03～1.23 mmol/L、LDL-C：2.61～3.04 mmol/L、TG：1.88～2.89 mmol/L、VLDL-C：0.82～1.17 mmol/L）。ベースラインにおいて約30%の被験者が脂質低下薬の投与を受けていた。
- セマグルチド0.2 mg群～1.6 mg T群では、ベースラインから投与終了時（投与後12週）までのTC及びLDL-Cにおいて、用量依存的な低下がみられた（TC：-0.17 mmol/L～-0.60 mmol/L、LDL-C：-0.18～-0.49 mmol/L、FAS、欠測値補完なし）。
- いずれの群（9群）でも、ベースラインから投与終了までのHDL-C、VLDL-C及びTGにおいて、臨床的に意味のある変化は認められなかった（FAS、欠測値補完なし）。

セカンダリーエンドポイント－食後血糖値、食後インスリン、食後 C-ペプチド、食後の胃内容排出、ならびに食欲、口渇、健康状態（Well-being）及び悪心

- ベースライン及び投与終了時に同一の食事（約520 g又は2000 kJ、主に炭水化物）が提供されたが、セマグルチド各群及びリラグルチド群ではベースラインと比較して試験終了時に食事摂取量の低下がみられた〔FAS：39.8 g（203.5 kJに相当）以下の低下〕。この結果は、食後の反応〔血糖値、インスリン、C-ペプチド、胃内容排出、食欲、口渇、健康状態（well-being）及び悪心〕への治療効果を解釈する際に注意すべきである。

食後血糖値

- 最も低用量の0.1 mg群を除くすべてのセマグルチド群において、食後血糖値のAUC_{0-240min}は用量依存的にプラセボ群と比較して有意に低下した（FAS）。

Estimated Treatment Ratio	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T / Placebo	0.65	[0.56 ; 0.74]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T / Placebo	0.71	[0.63 ; 0.81]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg / Placebo	0.73	[0.65 ; 0.83]	<.0001	Yes
Sema 0.4 mg / Placebo	0.78	[0.69 ; 0.88]	<.0001	Yes
Sema 0.2 mg / Placebo	0.87	[0.77 ; 0.99]	0.0251	Yes
Sema 0.1 mg / Placebo	0.93	[0.83 ; 1.05]	0.4775	No

- 低用量の2群を除くすべてのセマグルチド群において、食後血糖値の $C_{\max}$ はプラセボ群と比較して有意に低下した（FAS）。

Estimated Treatment Ratio	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T / Placebo	0.70	[0.62 ; 0.80]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T / Placebo	0.76	[0.67 ; 0.86]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg / Placebo	0.78	[0.69 ; 0.88]	<.0001	Yes
Sema 0.4 mg / Placebo	0.84	[0.75 ; 0.94]	0.0010	Yes
Sema 0.2 mg / Placebo	0.91	[0.80 ; 1.02]	0.1510	No
Sema 0.1 mg / Placebo	0.96	[0.85 ; 1.07]	0.8167	No

- 低用量の2群を除くすべてのセマグルチド群において、食後血糖値の $iAUC_{0-240\min}$ はプラセボ群と比較して有意に低下した（FAS）。

Estimated Treatment Differences (mmol/L*h)	Estimate	95% CI	P-value	Superiority
Sema 1.6 mg T - Placebo	-8.38	[-11.98 ; -4.77]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg T - Placebo	-5.92	[-9.27 ; -2.57]	<.0001	Yes
Sema 0.8 mg - Placebo	-5.55	[-8.84 ; -2.26]	0.0002	Yes
Sema 0.4 mg - Placebo	-4.66	[-7.86 ; -1.46]	0.0017	Yes
Sema 0.2 mg - Placebo	-3.10	[-6.39 ; 0.20]	0.0743	No
Sema 0.1 mg - Placebo	-2.65	[-5.70 ; 0.40]	0.1179	No

食後インスリン

- 概して、食後インスリンの $AUC_{0-240\min}$ 及び $C_{\max}$ に、セマグルチド各群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかったが、セマグルチド0.8 mg T群の食後インスリンの $AUC_{0-240\min}$ 及び $C_{\max}$ は、プラセボ群と比較して有意に大きかった。

食後 C-ペプチド

- 概して、食後C-ペプチドの $AUC_{0-240\min}$ 及び $C_{\max}$ においてセマグルチド各群とプラセボ群の間に有意差はみられなかったが、セマグルチド0.8 mg T群の食後C-ペプチドの $AUC_{0-240\min}$ ならびにセマグルチド0.8 mg群及び0.8 mg T群の食後C-ペプチドの $C_{\max}$ は、プラセボ群と比較して有意に大きかった。

食後のパラセタモール濃度に基づく胃内容排出

- プラセボ群と比較して、セマグルチドのすべての群で食後早期（1時間以内； $AUC_{0-60\min, \text{paracetamol}}$, $C_{\max, \text{paracetamol}}$ ）に胃内容排出の遅延がみられた。しかしながら、胃内容排出に対する全般的な効果（食後4時間以内： $AUC_{0-240\min, \text{paracetamol}}$ ）は認められなかった。
- リラグルチド群と比較して、セマグルチドの胃内容排出に対する全般的な効果（ $AUC_{0-240\min, \text{paracetamol}}$, $C_{\max, \text{paracetamol}}$ ）はより顕著ではなかった。

食欲、口渇、健康状態（well-being）及び悪心

- 概して、標準食摂取前及び後の食欲（空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量）、口渇、健康状態（well-being）及び悪心に、群間で有意差はみられなかった。

安全性の結果：

- 有害事象
 - 無作為割り付けされた415例中74例（17.8%）が試験を中止した。このうち45例（61%）が治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）による中止であった。有害事象により中止した被験者の割合は、プラセボ群で0.0%、リラグルチド1.2 mg及び1.8 mg群でそれぞれ4.4%及び10.0%であった。この割合は、セマグルチドを投与した群では用量依存的に上昇した（最大で29.8%）。いずれの群でも、中止に至った有害事象の大部分は下痢、悪心、嘔吐等の胃腸障害（45件中39件：86.7%）であった。これらの胃腸障害の有害事象の

- 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、セマグルチドの投与量増加に伴い高くなった（範囲：0.0～27.7%）。また、この割合はリラグルチド1.2 mg及び1.8 mg群でそれぞれ2.2%及び10.0%であった。
- 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。このうち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。報告された治験薬投与下の重篤な有害事象（以下、重篤な有害事象）は様々な器官別大分類に分類されていた。最も高頻度で報告された事象は、器官別大分類の心臓障害（3例4件）及び血管障害（2例2件）に分類される有害事象であった。明らかな用量依存性又は時期依存性はみられなかった。セマグルチド投与下で発現したすべての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。セマグルチドを投与した被験者において肺炎及び甲状腺に関連した有害事象の報告はなかった。
 - 有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド及びリラグルチドで投与量増加に伴い高くなった〔範囲：55.8～93.6%（セマグルチド群）、55.6～62.0%（リラグルチド群）〕。プラセボ群で有害事象を発現した被験者の割合は43.5%であった。
 - セマグルチド群及びリラグルチド群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（悪心、嘔吐、下痢、消化不良及び便秘）であった。胃腸障害の有害事象の発現頻度は、セマグルチドの投与量増加に伴い高くなった（範囲：20.9～78.6%）。なお、この頻度はリラグルチド1.2 mg群及び1.8 mg群で30.0～33.3%、プラセボ群で10.9%であった。胃腸障害の有害事象の大部分は投与後最初の2週間に認められた。セマグルチド及びリラグルチドの両群で、悪心及び嘔吐は一時的な事象であった。
 - 有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。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発現した被験者の割合は、セマグルチド0.2 mg群～1.6 mg T群で用量依存的に高くなった（20.9～85.1%、なおセマグルチド0.1 mg群では29.8%）。また、この割合はリラグルチド群で38%、プラセボ群で15.2%であった。これらの事象の多くは胃腸障害の有害事象であった。
 - 重度の有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では用量依存的に高くなった（範囲：2.1～17%）。また、この割合は、リラグルチド1.2 mg群及び1.8 mg群で2.2%及び4.0%、プラセボ群で0.0%であった。最も高頻度で認められた重度の有害事象は胃腸障害の有害事象であり、セマグルチド群では0.0～12.8%（用量依存的な増加）、リラグルチド群では2.0～2.2%であった。
 - 投与部位反応及びアレルギー反応の発現は少なく、投与群間で明らかな差はみられなかった。
 - 5例の被験者に5件の特に注目すべき医学的事象（MESI）が報告された。1件の中等度のMESI（偶発的過量投与）が治験薬との因果関係が「あり」と判定された。
- 用量漸増
 - セマグルチドを0.4 mg（1週間）で投与を開始して0.8 mgに漸増した群では、用量漸増を行わなかった群と比較して、悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合が明らかに低かった（悪心：59.5% vs 39.5%、嘔吐：40.5% vs 30.2%）。
 - この群では1週間ごとの用量漸増法を用いることにより胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は低下したものの、用量漸増を行わなかったセマグルチド0.8 mgと比較して、すべて又は有害事象により試験を中止した被験者の割合について、明らかな効果はみられなかった（有害事象の発現により試験を中止した被験者の割合：セマグルチド0.8 mg T群（20.9%、9例）、用量漸増なしのセマグルチド0.8 mg（14.3%、6例）。
 - 臨床検査
 - ベースラインから投与後12週までの標準的な安全性に関する臨床検査項目において、臨床的に問題となる変化及びすべての群（9群）の間で臨床的に問題となる群差はみられなかった。
 - 特に、カルシトニンすべての投与群（プラセボ群を含む）で差がみられなかった。投与群にかかわらず、大部分の被験者（75.0～88.6%）がベースラインのカルシトニンのカテゴリーから変化しなかった（カテゴリー1：LLOQ未満、カテゴリー2：LLOQ以上、基準範囲上限以下、カテゴリー

ー3：基準範囲上限超、基準範囲上限の2倍以下、カテゴリー4：基準範囲上限の2倍超）。また、上のカテゴリーにシフトした被験者の割合は、プラセボ群も含めて投与群間で差はみられなかった。基準範囲上限未満から基準範囲上限の2倍超にシフトした被験者はみられなかった。 - 本試験におけるカルシトニンのLLOQは0.7 ng/Lであった。ベースラインのすべての投与群におけるカルシトニンの中央値は0.55 ng/L、投与後12週における平均値（推定）は0.58～0.82 ng/Lであった。繰り返し測定 of 解析により、カルシトニンに対してセマグルチドが影響する可能性を評価したところ、プラセボ群及びリラグルチド群と比較して、投与に関連する影響はみられなかった。 - バイタルサイン及び身体所見 - セマグルチド0.1 mgを除くすべての投与群（プラセボを含む）で、ベースラインから投与後12週までの収縮期血圧にわずかな低下〔平均値（推定）最大で-6.22 mmHg〕がみられたが、投与群間に有意差はみられなかった。拡張期血圧には一定の変化はみられなかった。プラセボを含むすべての投与群で脈拍数のわずかな増加〔平均値（推定）最大で4.83拍／分〕がみられた。この増加に、セマグルチド群、リラグルチド群及びプラセボ群間で有意差は認められなかった。 - 低血糖 - 重大な低血糖は報告されなかった。重大でない低血糖（血糖値3.1 mmol/L未満）を発現した被験者はきわめて少なかった。重大でない低血糖の発現頻度はいずれの投与群でも同程度であり、用量依存的な傾向はみられなかった（9群における低血糖を発現した被験者の割合は0.0～4.4%で、発現件数は0～0.205件／人・年であった）。 - 抗体 - セマグルチド1.6 mg T群の1例において、低力価の抗セマグルチド抗体がみられたが、生体内のGLP-1との交叉反応は認められず、<i>in vitro</i>での中和作用も認められなかった。 - 妊娠 - 報告はなかった。	全体の結論： - セマグルチドの薬理学的作用は、他のGLP-1受容体作動薬と一致していると考えられる。 - 安定した投与量のメトホルミンによる単独療法又は食事・運動療法に加えて、セマグルチド（0.2 mg～1.6 mg）を週1回12週間投与したところ、血糖コントロール（HbA1cの低下）及び体重において臨床的に意味のある改善が認められた。 - リラグルチドとの比較において正式な検出力をもつ試験デザインではなかったものの、セマグルチド0.4 mg群の臨床的な有効性（血糖コントロール及び体重減少を指標）は、リラグルチド1.2 mg群と同程度であると考えられた。また、セマグルチド0.8 mg以上の用量の群ではリラグルチド1.8 mg群と比較して、HbA1c目標値を達成した被験者数が多く、体重の低下も大きかった。 - 本試験において、セマグルチドの投与によって安全性に問題となる所見は認められなかった。しかしながら、悪心及び嘔吐の発現件数ならびに胃腸障害の有害事象による試験の中止例数については、用量依存的な増加がみられた。また、これらは、効果が同程度の投与群間ではリラグルチド群よりセマグルチド群でより多くみられた。 - セマグルチドを0.4 mg（1週間）で投与を開始して0.8 mgに漸増した群では、用量漸増を行わなかった群と比較して、胃腸障害の有害事象を発現した被験者数が少なかった。このことから、よりゆっくりとした用量漸増法により、胃腸障害に対するセマグルチドの忍容性をさらに改善することが期待できる。 本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland October 2000. Last amended with Note of Clarification on Paragraph 29 by the WMA General Assembly, Washington 2002 and Note of Clarification on Paragraph 30 by the WMA General assembly, Tokyo 2004）及び GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年 5 月 1 日）を遵守して実施された。

ここに提示する結果は、2009 年 12 月 1 日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.18 NN9535-3623

2.7.6.18.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02054897	UTN： U1111-1139-3090 IND number： 79,754 EudraCT number： 2013-000632-94 Japanese registration number： JapicCTI-142442
治験の標題： SUSTAIN 1：糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とした、プラセボに対するセマグルチドの週 1 回投与の有効性及び安全性の検討	
治験責任医師名： 治験実施施設（全 72 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 	
治験実施施設： 本試験は以下の 8 カ国 72 施設*において被験者の無作為割り付けが実施された：カナダ（7 施設）、イタリア（6 施設）*、日本（5 施設）、メキシコ（2 施設）、ロシア（8 施設）、南アフリカ（8 施設）、英国（4 施設）及び米国（32 施設）*	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014 年 2 月 3 日 終了日：2015 年 5 月 8 日	開発のフェーズ： 第 3a 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2015 年 6 月 22 日の時点での臨床データベースに基づいている。	
報告書作成日： CTR version 1.0：2016 年 2 月 22 日 CTR version 2.0：2016 年 6 月 28 日 CTR version 3.0：2016 年 7 月 5 日	
目的： <u>主要目的：</u> 糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とし、投与後 30 週の血糖コントロールについて、セマグルチド（2 用量、週 1 回投与）のプラセボに対する優越性を検証する。 <u>副次的目的：</u> 投与後 30 週の以下の項目に対するセマグルチド（2 用量、週 1 回投与）の効果を、プラセボと比較検討する。 － 体重減少の誘導及び維持 － 有効性、安全性及び忍容性に関するその他のパラメータ	

治験方法：

本試験は、成人2型糖尿病患者を対象とした、セマグルチド週1回単独療法の有効性及び安全性を評価する、無作為割り付け、二重盲検、並行群、プラセボ対照、多国籍、多施設、4群試験であった。被験者は、スクリーニングの時点で30日以上食事・運動療法を受けている2型糖尿病患者（性別不問）であった。

本試験は2週間のスクリーニング期間、30週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び5週間の事後調査期間で構成された。スクリーニング来院後、適格例は無作為割り付けを受けるために来院し、セマグルチド0.5 mg、セマグルチド1.0 mg、セマグルチド0.5 mg プラセボ又はセマグルチド1.0 mg プラセボ（以下プラセボとする）を週1回30週間投与のいずれかに2:2:1:1の割合で無作為割り付けされた。無作為割り付け後、被験者は規定された用量漸増法に従って用量を増加した。セマグルチド0.5 mg 群では、0.25 mg 投与を4回（4週間）投与した後に0.5 mg の維持用量へ増量した。セマグルチド1.0 mg 群では、0.25 mg を4回（4週間）、続いて0.5 mg を4回（4週間）投与した後、1.0 mg の維持用量へ増量した。維持用量に到達した後、残りの試験期間中において用量変更は行わないこととした。治験薬に起因すると疑われる安全性の理由により必要に応じて治療を中止できることとし、その場合には急性膵炎の疑いが否定された場合を除き、投与を再開しないこととした。治験薬の投与は投与後30週である来院10まで継続した。各被験者の最終予定来院は、実際の最終投与来院日から5週間後の事後調査来院であった。

ノボ ノルディスク社は、盲検化された安全性データの継続的な安全性審査を行う、社内のセマグルチド安全性委員会を設置した。このセマグルチド安全性委員会は、本試験の全体的な安全性審査の責任を負った。進行中のセマグルチドの心血管系アウトカム試験（NN9535-3744）から得られる非盲検化された安全性データを独立して確認し、評価するために設立された外部データモニタリング委員会（DMC）が、本試験で認められたすべての主要な心血管イベント（MACE）を評価した。また、特定の事象の継続的な判定、標準化及び評価を行うため、独立した外部のイベント判定委員会が設立された。当該判定は、独立した外部の医学専門家が統一基準に基づいて一貫性を持って事象を確認することを目的とした。

計画及び解析された被験者数：

無作為割り付けする予定症例数を390例として、計650例のスクリーニングが計画された。実際には計652例がスクリーニングを受け、388例が無作為割り付けされた：

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened				652
Screening failures				264 (40)
Randomised	129 (100)	130 (100)	129 (100)	388 (100)
Exposed/FAS/SAS	128 (99)	130 (100)	129 (100)	387 (100)
Treatment completers[1]	111 (86)	114 (88)	115 (89)	340 (88)
Trial completers[2]	119 (92)	123 (95)	117 (91)	359 (93)
Premature treatment discontinuers	17 (13)	16 (12)	14 (11)	47 (12)
Other	5 (4)	7 (5)	9 (7)	21 (5)
Pregnancy			1 (1)	1 (0)
Protocol violation	4 (4)	2 (2)	1 (1)	7 (2)
Due to adverse event	8 (6)	7 (5)	3 (2)	18 (5)

Notes: [1] Subjects who completed treatment according to end-of-trial eCRF form. [2] Subjects with a follow-up visit.

Abbreviations: Sema: semaglutide, N: Number of subjects, %: Percentages of randomised subjects, FAS: Full Analysis Set, SAS: Safety Analysis Set.

診断及び主要な組入れ基準：**主な選択基準：**

スクリーニングの時点で30日以上食事・運動療法を受けている、HbA1c 7.0%以上10.0%以下（53～86 mmol/mol）の2型糖尿病患者。日本のみ：性別不問、年齢が同意取得時点で20歳以上の被験者。

主な除外基準：

妊婦、授乳婦、妊娠を希望している、又は妊娠する可能性のある女性被験者で5週間の事後調査期間を含

めた試験期間中に適切な避妊法を受け入れられない被験者、被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性がある治験責任医師により判断された慢性疾患又は重度の疾患を有する被験者、スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬の投与を受けた被験者（ただし、併発疾患のための短期間のインスリン投与は除く）、慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する被験者、スクリーニング時のカルシトニン濃度 50 ng/L (pg/mL) 以上の被験者、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴を有する被験者、腎機能障害〔推算糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/min/1.73 m²未満と定義〕を有する被験者、無作為割り付け前 90 日以内に急性冠動脈疾患又は脳血管疾患を発現した被験者、心不全 (NYHA 分類クラス IV) を有する被験者。

英国：適切な避妊法とは、ホルモン経口避妊薬、注射又はインプラントのホルモン避妊法、子宮内避妊器具又は子宮内避妊システム及び隔離避妊法（コンドーム又は子宮頸部キャップを、殺精子フォーム／ジェル／フィルム／クリーム／座薬と併用）の確実な使用、男性の去勢手術（被験者のパートナーが 1 人の場合）ならびに確実な性的禁欲（最適な又は通常のライフスタイルの場合）と定義する。

投与中止基準：

治験薬との関連が疑われる安全性の懸念がある場合、又は治験薬投与に受け入れがたい非忍容性が認められる場合。

中止・脱落基準：

被験者は、同意を撤回することにより、いつでも自由意思により試験を中止することができた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕を、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において 0.5 mg 又は 1.0 mg を大腿部、腹部又は上腕部のいずれかに週 1 回皮下投与した。セマグルチドのロット番号（有効期限）：CV40206（2015 年 8 月 19 日）及び DV40009（2016 年 4 月 10 日）。

投与期間：

30 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチドプラセボ注射液は、PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）に充填された状態で提供され、セマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg の場合と同様に皮下投与した。プラセボの組成は、有効成分が含まれていないことを除き、セマグルチド治験薬の組成と同じであった。プラセボのロット番号（有効期限）：CV40231（2015 年 7 月 29 日）及び DV40008（2016 年 2 月 13 日）。

評価基準：有効性

HbA1c、体重、空腹時血糖値ならびに収縮期及び拡張期血圧。

評価基準：安全性

治験薬投与下で発現した有害事象〔（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）：これには、独立した外部のイベント判定委員会により判定される事前に規定した特に注目すべき医学的事象（MESI）が含まれる〕、低血糖、脈拍数及び安全性に関する臨床検査項目。

統計手法：

検出力の算出

被験者数は、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに基づいて算出した。投与後 30 週のパラメータの変化量とプラセボの液量には関連がないと仮定し、プラセボ群は併合すると事前に規定した。信頼係数を 97.5%とした片側信頼区間を用い、投与後 30 週の HbA1c の変化量における真の群間差を 0.5%、SD を 1.1%と仮定すると、各投与群の被験者数が 103 例であれば、2 群間の比較においてプライマリーエンドポイントに関する優越性を結論付けるための検出力は 90%となる。同じ被験者数において、投与後 30 週の体重の変化量の SD を 4 kg と仮定した場合、真の群間差 2.5 kg を検出するための検出力は 99%超となる。治験薬の投与を中止する被験者の割合及びレスキュー治療薬を開始する被験者の割合を考慮し、少なくとも各投与群に被験者 129 例を無作為割り付けすることとした。このため、計 390 例の被験者を 2:2:1:1 の割合で無作為割り付けすることとして、計 650 例の被験者をスクリーニングす

る計画とした。

日本人被験者数の検討

「国際共同治験に関する基本的な考え方について」に基づき、日本人と全集団、及びすべての地域で一貫した結果が得られる確率を評価した。各地域からの組み入れ予定被験者の割合は、15.6%（日本）、26.9%（欧州）、41.5%（北米）及び16.0%（他地域）であった。確率の算出に用いた仮定は、試験の総例数の決定に用いた仮定と同じとした（すなわち、1群103例の完了予定例数、HbA1cの真の差及びSDを-0.5%及び1.1%、体重の真の差及びSDを-2.5 kg及び4.0 kg）。また、治療と地域間に交互作用はないと仮定した。確率の算出に用いた一貫性の基準を以下に示す：

基準 1

$D_{\text{Japan}} < 0.5 D_{\text{all}}$ ：ここで、 D_{Japan} 及び D_{all} を、それぞれ日本人集団及び全集団における群間差（セマグルチドープラセボ）の推定値とする。

基準 2

すべての地域で群間差（セマグルチドープラセボ）の推定値が 0 未満。

それぞれの群間比較について、全集団で統計的に有意な結果が得られたという条件の下で、これらの基準を満たす条件付き確率を算出した。確率は、HbA1c の比較については 76.5%（基準 1）及び 81.1%（基準 2）、体重の比較については 82.7%（基準 1）及び 91.7%（基準 2）であった。

解析対象集団の定義

最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕の両集団には、無作為割り付けされてセマグルチド又はプラセボ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、また SAS の被験者は「治療されたとおりの (as treated)」の評価に寄与した。

観察期間

In-trial 期間：被験者が試験参加者とみなされ、データが系統的に収集される、無作為割り付け後の観察期間。この期間は有効性及び安全性の補足的解析に用いられた。

On-treatment 期間：被験者が投与を受け、治療薬に曝露されていると考えられる観察期間。この期間は、判定されたイベント、心電図及び低血糖を含む有害事象等、安全性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間：糖尿病治療薬によるレスキュー後に収集された情報をこの観察期間から除外した。具体的には、治療薬の初回投与日以降に記録され、on-treatment 期間の終了日とレスキュー治療の開始日のうち早い日付までに記録された観測値を含めた。この期間は有効性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

統計解析

HbA1c 及び体重の変化量について、差の推定値の両側 95%信頼区間の上限がそれぞれ 0%及び 0 kg 未満である場合に優越性が検証されることとした。全体の第一種の過誤を制御するため、プラセボに対する各セマグルチド両用量の優越性の結論については、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの順でそれぞれ高用量のセマグルチドの検定から階層的に評価した。

プライマリーエンドポイント

ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量：解析は FAS に基づいて行った。プライマリーエンドポイントは、標準的な繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を用いて解析した。無作為割り付けされた治療の中止、又はレスキュー治療の開始前までの予定された来院時に得られたすべてのベースライン後の HbA1c 測定値を目的変数として含めた。治療及び国を固定効果、ベースライン時の HbA1c を共変量として含め、すべてについて来院内で入れ子にした。同一被験者内において、HbA1c 測定値に対する無構造共分散行列を仮定した。欠測データは missing at random (MAR) に従うと仮定した。

主要解析の結論の安定性、すなわち欠測データにより起こりうる影響を評価するため、FAS を用いて、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに対して、事前規定した 4 つの感度分析を実施した：完了例に対して MMRM。糖尿病患者を対象とした過去の臨床試験と比較評価するために

行う last observation carried forward (LOCF) 法に基づく解析。Pattern mixture モデル (PMM) に基づく解析では、セマグルチド両用量群の欠測データの推移がプラセボ群の推移に従うと仮定して欠測データを補完することにより、セマグルチドの効果が徐々に取り除かれた。この解析では、セマグルチドに好ましくない方向への MAR の仮定からの乖離を検討した。最後に、被験者が治療を受けていたか否か、又はレスキュー治療を受けていたか否かに関わらず、無作為割り付け後に収集されたすべてのデータを含む、in-trial 期間を用いた MMRM による解析を行った。この解析は、本試験で定義された主要 estimand (de-jure の効果) について推定された結果を有用性 (de facto) の結果と比較するために含められた。

検証的セカンダリーエンドポイント

ベースラインから投与後 30 週までの体重の変化量：このエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、共変量としてベースラインの体重を含めた。

有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイント

以下の項目のベースラインから投与後 30 週までの変化量：

- 空腹時血糖値
- 収縮期及び拡張期血圧

上記エンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、共変量として対応するベースライン値を含めた。

投与後 30 週に被験者が以下の項目を達成したかどうか (はい/いいえ)：

- 米国糖尿病学会 (ADA) の目標値：HbA1c 7.0% (53 mmol/mol) 未満
- 米国臨床内分泌学会 (AACE) の目標値：HbA1c 6.5% (48 mmol/mol) 以下

上記エンドポイントのそれぞれについて、同様のロジスティック回帰モデルで解析し、オッズ比及び 95% 信頼区間を用いて提示した。モデルには、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた。投与後 30 週の欠測データは、HbA1c の主要解析に用いた MMRM に基づいて補完した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント

すべての安全性エンドポイントを、SAS を用いて要約及び解析した。

治験薬投与下で発現した有害事象を記述的に要約した。事前に規定した特に注目すべき有害事象については、MedDRA 検索 (MedDRA Ver.18.0) に基づき評価した。これはノボ ノルディスク社 Global Safety により定義され、事前に規定した基本語で構成された。

低血糖は、ノボ ノルディスク社及び ADA の低血糖の分類に基づいて分類した。治験薬投与下で発現した低血糖 (Treatment Emergent hypoglycaemic episode、以下、低血糖とする) は記述的に要約し、100 人・年あたりの発現件数として示した。

脈拍は、プライマリーエンドポイントと同様の方法を用いて解析した。ただし、ベースラインの脈拍を共変量として含めた。

すべての臨床検査項目を、SAS を用いて記述統計量により要約して評価した。

重要なこととして、すべてのエンドポイントに関するデータの提示にあたり、「有意」という表現は統計解析により裏付けられる場合にのみ用いる。

被験者背景：

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	128	130	129	387
Sex				
Female	68 (53.1)	50 (38.5)	59 (45.7)	177 (45.7)
Male	60 (46.9)	80 (61.5)	70 (54.3)	210 (54.3)
Age (years)				
Mean (SD)	54.6 (11.1)	52.7 (11.9)	53.9 (11.0)	53.7 (11.3)
Body weight (kg)				
Mean (SD)	89.81 (22.96)	96.87 (25.59)	89.05 (22.16)	91.93 (23.83)
Body mass index (kg/m ²)				
Mean (SD)	32.46 (7.62)	33.92 (8.43)	32.40 (6.86)	32.93 (7.68)
Race				

White	83 (64.8)	88 (67.7)	78 (60.5)	249 (64.3)
Black or African American	11 (8.6)	11 (8.5)	9 (7.0)	31 (8.0)
Asian	26 (20.3)	25 (19.2)	32 (24.8)	83 (21.4)
American Indian or Alaska Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Other	8 (6.3)	6 (4.6)	9 (7.0)	23 (5.9)
Smoker status				
Current smoker	28 (21.9)	28 (21.5)	27 (20.9)	83 (21.4)
Never smoked	71 (55.5)	74 (56.9)	77 (59.7)	222 (57.4)
Previous smoker	29 (22.7)	28 (21.5)	25 (19.4)	82 (21.2)
Renal function				
Normal	69 (53.9)	85 (65.4)	93 (72.1)	247 (63.8)
Mild Renal Impairment	53 (41.4)	39 (30.0)	29 (22.5)	121 (31.3)
Moderate Renal Impairment	6 (4.7)	6 (4.6)	7 (5.4)	19 (4.9)
Severe Renal Impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
End stage Renal Impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HbA1c (%)				
N	128	130	129	387
Mean (SD)	8.09 (0.89)	8.12 (0.81)	7.95 (0.85)	8.05 (0.85)
Fasting plasma glucose (mmol/L)				
N	125	129	127	381
Mean (SD)	9.66 (2.77)	9.90 (2.50)	9.68 (2.77)	9.75 (2.67)
Duration of Diabetes (years)				
N	127	129	129	385
Mean (SD)	4.85 (6.11)	3.65 (4.89)	4.06 (5.48)	4.18 (5.52)
MDRD eGFR (mL/min/1.73 m2)				
N	128	130	129	387
Mean (SD)	95.91 (26.23)	100.9 (27.74)	100.2 (24.97)	99.02 (26.37)

Abbreviations: N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, SD: standard deviation

有効性の結果：

本試験は主要目的を達成した。

プライマリーエンドポイント：HbA1cの変化量

- ベースラインから投与後30週までのHbA1cの低下量について、セマグルチド両用量のプラセボに対する優越性が検証された。プラセボ群との群差の推定値はセマグルチド0.5 mg群及びセマグルチド1.0 mg群でそれぞれ-1.43% (95%信頼区間：-1.71; -1.15) 及び-1.53% (95%信頼区間：-1.81; -1.25) であった。ベースラインから投与後30週までのHbA1cの低下量は、プラセボ群 (-0.02%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (-1.45%) 及びセマグルチド1.0 mg群 (-1.55%) で大きかった。
- 4つの異なる感度分析すべてにおいて、セマグルチドの血糖降下作用がプラセボと比較して有意に大きいことが確認されたことから、MMRM法を用いた主要解析の安定性が裏付けられた。4つの感度分析によるプラセボ群との群差の推定値は同様に、範囲はセマグルチド0.5 mgでは-1.16% (95%信頼区間：-1.43; -0.88) ～-1.36% (95%信頼区間：-1.63; -1.09)、セマグルチド1.0 mgでは-1.34% (95%信頼区間：-1.61; -1.07) ～-1.47% (95%信頼区間：-1.74; -1.20) であり、血糖降下作用の優越性が裏付けられた。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重の変化量

- ベースラインから投与後30週までの体重減少量について、セマグルチド両用量のプラセボに対する優越性が検証され、プラセボ群との群差の推定値はセマグルチド0.5 mg群で-2.75 kg (95%信頼区間：-3.92; -1.58)、1.0 mg群で-3.56 kg (95%信頼区間：-4.74; -2.38) であった。上記数値を体重減少率 (%) とした場合、セマグルチド0.5 mg群で-3.12% (95%信頼区間：-4.37; -1.87)、1.0 mg群で-3.94% (95%信頼区間：-5.20; -2.68) であった。ベースラインから投与後30週までの体重減少量は、プラセボ群 (1.0 kg、0.9%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (3.7 kg、4.0%) 及び1.0 mg群 (4.5 kg、4.8%) で大きかった。
- 4つの異なる感度分析において、セマグルチドによる体重減少量がプラセボと比較して有意に大きいことが示されたことから、MMRM法を用いた検証的解析の安定性が裏付けられた。4つの感度分析に

よるプラセボ群との群差の推定値は同様であり、セマグルチド0.5 mg群では-2.48 kg (95%信頼区間：-3.58; -1.38) ～-2.69 kg (95%信頼区間：-3.77; -1.61)、セマグルチド1.0 mg群では-2.94 kg (95%信頼区間：-4.20; -1.68) ～-3.53 kg (95%信頼区間：-4.61; -2.44) の範囲であり、体重減少におけるセマグルチドの優越性が裏付けられた。

主な補足的セカンダリーエンドポイント

- HbA1cの目標値を達成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0.5 mg群及びセマグルチド1.0 mg群で高く、3つの治療目標達成に関するオッズはプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高かった。
 - － HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合は、プラセボ群 (13%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (59%) 及び1.0 mg群 (60%) で高く、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で16.0 (95%信頼区間：7.82; 32.68)、セマグルチド1.0 mg群で18.3 (95%信頼区間：8.96; 37.54) であった。
 - － HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群 (25%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (74%) 及び1.0 mg群 (72%) で高く、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で16.9 (95%信頼区間：8.44; 33.89)、セマグルチド1.0 mg群で15.7 (95%信頼区間：8.00; 30.83) であった。
 - － HbA1c 7.0%未満を達成し、重大な又は血糖値確定症候性低血糖及び体重増加を認めなかった被験者の割合は、プラセボ群 (19%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (66%) 及びセマグルチド1.0 mg群 (65%) で高く、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で12.7 (95%信頼区間：6.57; 24.52)、セマグルチド1.0 mg群で12.45 (95%信頼区間：6.46; 23.99) であった。
- 体重減少の目標を達成した被験者数は、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群で多く、治療目標達成に関するオッズはプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高かった。
 - － 5%以上の体重減少がみられた被験者の割合は、プラセボ群 (7%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (37%) 及びセマグルチド1.0 mg群 (45%) で高く、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で7.9 (95%信頼区間：3.65; 17.04) 及びセマグルチド1.0 mg群で12.0 (95%信頼区間：5.53; 26.07) であった。
 - － 10%以上の体重減少がみられた被験者の割合は、プラセボ群 (2%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (8%) 及びセマグルチド1.0 mg群 (13%) で高く、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で3.6 (95%信頼区間：1.09; 11.95) 及びセマグルチド1.0 mg群で6.2 (95%信頼区間：1.98; 19.61) であった。
- 空腹時血糖値はプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意な低下を示した。プラセボ群との群差の推定値は、セマグルチド0.5 mg群で-1.96 mmol/L (95%信頼区間：-2.49; -1.43) 及びセマグルチド1.0 mg群で-1.79 mmol/L (95%信頼区間：-2.31; -1.26) であった。空腹時血糖値 (mg/dL) の群差の推定値は、セマグルチド0.5 mg群で-35.28 mg/dL (95%信頼区間：-44.87; -25.70)、セマグルチド1.0 mg群で-32.17 mg/dL (95%信頼区間：-41.71; -22.64) であった。
- 投与後30週の収縮期血圧及び拡張期血圧について、プラセボと比較してセマグルチド両用量群で有意な違いは認められなかった。

安全性の結果：

30 週間の投与期間において、セマグルチドは全般的に安全で忍容性も良好であり、安全性及び忍容性は概して他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

有害事象

- 死亡は報告されなかった。
- On-treatment期間において何らかの有害事象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0.5 mg群で高く、有害事象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両用量群で多かった (プラセボ群：53.5%、275件/100人・年、セマグルチド0.5 mg群：64.1%、452件/100人・年及びセマグルチド1.0 mg群：56.2%、328件/100人・年)。この差は主に、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。
 - － すべての投与群において有害事象の90%超は軽度又は中等度であり、有害事象を発現した被験者

- の72%が、試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であった。
- セマグルチド両用量群の被験者で最も高頻度で報告された有害事象は、器官別大分類「胃腸障害」に分類される有害事象で、プラセボ群の被験者で最も高頻度で報告された有害事象は、器官別大分類感染症および寄生虫症に分類される有害事象であった。
 - 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群においても低かった（セマグルチド0.5 mg群：7例10件、セマグルチド1.0 mg群：7例8件及びプラセボ群：5例6件）。報告された重篤な有害事象について、投与群及び基本語を通じて一定の傾向は認められなかった。
 - 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低く、セマグルチド両用量群間では同様であったがプラセボ群と比較すると高かった（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それぞれ6%、5%及び2%）。この差は主に、投与開始後10～12週間に発現した胃腸障害の有害事象に起因しており、その後の投与期間において有害事象により投与を中止した被験者の割合は低く、明らかな投与群間の差は認められなかった。
 - セマグルチド1.0 mg群ではセマグルチド0.5 mg群と比較して維持用量が高かったが、高い維持用量の投与を受けた被験者において、全体的な安全性プロファイルに悪化は認められなかった。

低血糖

- 重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定症候性低血糖はセマグルチド両用量群では報告されなかったが、プラセボ群では2例3件が報告された。

注目すべき安全性領域

- 胃腸障害の有害事象
 - 胃腸障害の有害事象は、本試験において最も高頻度で報告された有害事象であった。いずれかの投与群において被験者の5%以上で報告された有害事象は、多い順に悪心、下痢、嘔吐、消化不良及び便秘であり、これらすべての事象において単位時間あたりの発現件数及び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両用量群で多かった。上位3つの基本語を発現した被験者の割合は以下のとおり：悪心では、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それぞれ20.3%、23.8%及び7.8%、下痢についてはセマグルチド0.5 mg群、セマグルチド1.0 mg群及びプラセボ群でそれぞれ12.5%、10.8%及び2.3%、嘔吐ではセマグルチド0.5 mg群、セマグルチド1.0 mg群及びプラセボ群でそれぞれ3.9%、6.9%及び1.6%であった。
 - 大部分の有害事象が軽度又は中等度であり、重篤な胃腸障害の有害事象を報告したのは2例のみであった。
 - 大部分の事象は投与開始後12～14週間以内に発現した。胃腸障害の有害事象である悪心、下痢及び嘔吐の発現期間の中央値はいずれの投与群でも1～5日であった。
 - 急性腎不全に対するMedDRA検索に基づく、セマグルチド0.5 mg群及び1.0 mg群で胃腸障害の有害事象を発現した被験者から腎機能障害につながる脱水は報告されなかった。
- 心血管系事象
 - イベント判定委員会により、3件の心血管系事象が確認された。1例が一過性脳虚血発作を発現し（セマグルチド0.5 mg）、別の1例は急性心筋梗塞を発現後に冠動脈血行再建を受けた（セマグルチド1.0 mg群）。3件すべてが重篤であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。いずれも転帰は「回復」であり、投与の中止には至らなかった。
 - ベースラインから投与終了時にかけて脈拍数は、セマグルチド0.5 mg群及びセマグルチド1.0 mg群の被験者で、それぞれ2.9拍/分及び3.0拍/分増加した。この違いはプラセボ群と比較して統計的に有意であった。
 - ベースライン及び投与後30週において、各投与群の心電図測定結果の大部分（85～88%）は「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」であった。セマグルチド1.0 mg群の1例では、心電図判定が「正常」から投与終了時には「異常、臨床的に問題あり」へ変化した。
- 膵炎
 - イベント判定委員会により膵炎は確認されず、事前に規定したMedDRA検索（以降、MedDRA検索）によって特定された事象もなかった。

- セマグルチドの投与により、リパーゼ及びアミラーゼの平均値は増加し、その増加量はプラセボ群と比較して有意に大きかった。被験者の大部分において、アミラーゼ及びリパーゼは試験期間中を通じて基準範囲上限の2倍未満であり、リパーゼ又はアミラーゼが基準範囲上限のそれぞれ5倍以上又は2倍以上を示した被験者のほとんどで、外れ値を示したのは1回のみであった（リパーゼの外れ値を示した被験者の100%及びアミラーゼの外れ値を示した被験者の63%）。アミラーゼが基準範囲上限の2倍超の被験者8例のうち1例で、胃腸障害の有害事象及び肝胆道系に関連した有害事象が報告された。リパーゼが基準範囲上限の5倍超の被験者（6例）ではこれらの事象は報告されなかった。この所見の臨床的な意味は現時点では不明である。
- 肝胆道系障害
 - MedDRA検索により、4例4件（セマグルチド0.5 mg群：3例、セマグルチド1.0 mg群：1例及びプラセボ群ではなし）の胆嚢に関連する有害事象が特定された。これら4件の事象はすべて胆石症として報告された。1件は重篤であったが、胆嚢摘出術実施後の転帰は「回復」であった。いずれの事象も投与の中止には至らず、これら4件の発現時期は投与後12週前後で、事象発現時に急激な体重減少は認められなかった。概して肝機能検査値には変動する傾向が認められた；3例でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限の5倍超となったが、総ビリルビン又はアルカリフォスファターゼ（ALP）については外れ値が認められなかった。これら4つのパラメータについて、ベースラインからの平均変化量はセマグルチド群とプラセボ群で同程度であった。
- 新生物
 - イベント判定委員会により、9例9件の新生物が確認された。イベント判定委員会により確認された新生物（悪性を含むすべての新生物）を発現した被験者の割合及び発現件数は概して低く、セマグルチド両用量群間で同程度であった。プラセボ群では、イベント判定委員会により確認された新生物はなかった。イベント判定委員会により確認された新生物は、1例1件の発現であり、種類（原発組織又は臓器）及びクラス（良性5件及び悪性4件）の分布はセマグルチド両用量群間で同様であった。この9例中5例では、ベースライン時に関連する既存の疾患が認められていた。
- 甲状腺障害
 - イベント判定委員会により確認された甲状腺障害に関連する事象で、甲状腺切除を必要とする事象は認められず、甲状腺新生物に関連する所見は認められなかった。
 - カルシトニンについて、投与期間を通じて投与群内又は投与群間で臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 腎障害
 - 試験期間中、MedDRA検索により急性腎不全として特定された有害事象は、ほとんど報告されなかった（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それぞれ0件、1件及び4件）。すべての事象が非重篤であり、投与の中止には至らなかった。
 - セマグルチド両用量群（主にベースライン時の腎機能が正常であった被験者）で、eGFRに4%の減少が認められた。この変化の臨床的な意味は、現時点では不明である。
 - その他の腎機能に関連する臨床検査項目には、投与群内及び投与群間で臨床的に問題となる経時的変化は認められなかった。
- 免疫原性に関連する有害事象及び注射部位反応
 - MedDRA検索により、6例6件（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それぞれ3件、2件及び1件）の皮膚及び上気道疾患に関連するアレルギー反応が特定された。いずれの事象も非重篤であったが、1件の蕁麻疹において投与が中止された。
 - 計11例が抗セマグルチド抗体陽性となり、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となった被験者11例中10例では、本試験期間中を通じて抗体価が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の存在に起因するHbA1cの上昇は認められなかった。

- MedDRA検索により、8例8件（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それぞれ2件、1件及び5件）の免疫複合体疾患が特定された。報告された事象の種類又は発現頻度に明らかな傾向は認められなかった。うち1件の事象は重篤であったが、投与の中止には至らなかった。
- MedDRA検索により、2例5件（セマグルチド0.5 mg群：4件及びプラセボ群：1件）の注射部位反応が特定された。いずれの事象も非重篤で、投与の中止には至らなかった。
- 投与過誤、過量投与及び治験薬による病原体感染の疑いに該当する事象は報告されなかった。稀な事象において、臨床的に問題となる所見は報告されなかった。

その他の臨床検査項目、身体所見及び妊娠

- 注目すべき安全性領域に記載されていない血液生化学的検査又は血液学的検査に関するパラメータについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 身体所見について、投与群間に臨床的に問題となる違いは認められなかった。
- プラセボ群で妊娠が1件報告された。投与は中止となり、被験者は先天性異常のない健康な乳児を出産した。

全体の結論：

- 2型糖尿病患者におけるセマグルチド0.5 mg及びセマグルチド1.0 mgの週1回単独療法の有効性を30週間の投与後にプラセボと比較評価した：
 - ベースラインから投与後30週までのHbA1cの低下量（プライマリーエンドポイント）及び体重の減少量（検証的セカンダリーエンドポイント）について、セマグルチド0.5 mg及びセマグルチド1.0 mgのプラセボに対する優越性が検証された。
 - HbA1c目標値である6.5%以下又は7%未満、ならびに体重減少5%以上及び10%以上の達成に関するオッズは、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高かった。
- セマグルチド投与によるHbA1c及び体重の改善に伴い、血糖、血中脂質及び体重減少に関連するパラメータ（空腹時血糖値、総コレステロール、LDLコレステロール、遊離脂肪酸、BMI及びウエスト周囲径）に有意かつ有益な変化が認められた。
- 体重減少量はセマグルチド0.5 mg群と比較してセマグルチド1.0 mg群で大きかったが、HbA1cの改善にはこの2群間で明らかな差が認められなかった。
- 2型糖尿病患者へのセマグルチド0.5 mg及びセマグルチド1.0 mgの週1回単独療法の忍容性は良好であり、予期されていない安全性の懸念は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神及びICH-GCPを遵守して実施された。

2.7.6.18.2. 有害事象（全集団）

表 2.7.6.18.2- 1 有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo			Total		
	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	82	(64.1)	364	452	73	(56.2)	269	328	69	(53.5)	224	275
胃腸障害	49	(38.3)	141	175	50	(38.5)	115	140	19	(14.7)	42	52
消化管微候および症状	39	(30.5)	93	116	38	(29.2)	81	99	16	(12.4)	29	36
悪心	26	(20.3)	44	55	31	(23.8)	46	56	10	(7.8)	12	15
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
腹部不快感	4	(3.1)	5	6	4	(3.1)	4	5	2	(1.6)	2	2
上腹部痛	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4
腹痛	5	(3.9)	8	10	3	(2.3)	4	5	1	(0.8)	2	2
おくび	5	(3.9)	5	6	2	(1.5)	2	2	0		7	7
放屁	1	(0.8)	1	1	0		0	2	2	(1.6)	2	2
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1
下腹部痛	0				0		0	1	1	(0.8)	1	1
空気嚥下	1	(0.8)	2	2	0		0	0	0		1	1
心窩部不快感	0				1	(0.8)	1	1	0		1	1
軟便	0				0		0	1	1	(0.8)	1	1
腹部圧痛	1	(0.8)	1	1	0		0	0	0		1	1
消化管運動および排泄障害	25	(19.5)	40	50	20	(15.4)	26	32	4	(3.1)	5	6
下痢	16	(12.5)	27	34	14	(10.8)	19	23	3	(2.3)	3	4
便秘	8	(6.3)	9	11	5	(3.8)	5	6	1	(0.8)	2	2
胃食道逆流性疾患	3	(2.3)	4	5	1	(0.8)	1	1	0		4	4
過敏性腸症候群	0				1	(0.8)	1	1	0		1	1
消化管炎症性疾患	1	(0.8)	2	2	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	2	2
胃炎	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
十二指腸炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
食道炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
大腸炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
唾液腺疾患	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	0				4	(1.0)	4	2
口内乾燥	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	0				4	(1.0)	4	2
歯牙および歯肉の状態	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
歯痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
齦炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
口腔内軟部組織疾患	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
嚥下痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
消化管の状態NEC	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
胃腸障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
消化管血行障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
痔出血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
消化管出血NEC	0				0				1	(0.8)	3	4	1	(0.3)	3	1
メレナ	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
胃出血	0				0				1	(0.8)	2	2	1	(0.3)	2	1
腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
裂孔ヘルニア	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
良性消化管新生物	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
大腸ポリープ	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
肛門および直腸の状態NEC	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
肛門直腸不快感	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
腭外分泌障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
膵臓障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
感染症および寄生虫症	31	(24.2)	41	51	21	(16.2)	26	32	31	(24.0)	44	54	83	(21.4)	111	46
詳細不明な感染体による感染症	27	(21.1)	33	41	15	(11.5)	19	23	26	(20.2)	38	47	68	(17.6)	90	37

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
鼻咽頭炎	6	(4.7)	7	9	6	(4.6)	9	11	7	(5.4)	9	11	19	(4.9)	25	10
上氣道感染	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	2	(1.6)	2	2	8	(2.1)	8	3
胃腸炎	5	(3.9)	5	6	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	7	(1.8)	7	3
尿路感染	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	3	(2.3)	4	5	6	(1.6)	7	3
結膜炎	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	5	(1.3)	5	2
副鼻腔炎	0				2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
氣管支炎	3	(2.3)	3	4	0				0				3	(0.8)	3	1
咽喉炎	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
菌感染	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
菌膿瘍	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
精巢炎	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
皮下組織膿瘍	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
膀胱炎	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
咽喉扁桃炎	0				0				1	(0.8)	2	2	1	(0.3)	2	1
下氣道感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
外耳炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
顎膿瘍	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
感染性皮膚囊腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
氣管炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
急性副鼻腔炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
耳感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
創傷感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
大葉性肺炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
乳房膿瘍	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腦炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
膿瘍	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
麦粒腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
鼻炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
慢性腎盂腎炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 (%)	mg E	R	N	Sema 1.0 (%)	mg E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
膣感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
肩胛部膿瘍	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
ウイルス感染症	6	(4.7)	6	7	6	(4.6)	6	7	1	(0.8)	1	1	13	(3.4)	13	5
ウイルス性気道感染	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	0				6	(1.6)	6	2
インフルエンザ	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	0				5	(1.3)	5	2
ウイルス感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
ウイルス性腸炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
細菌感染症	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
せつ	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
ヘリコバクター感染	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
細菌性気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
細菌性膣症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
真菌感染症	1	(0.8)	1	1	0				3	(2.3)	3	4	4	(1.0)	4	2
カンジダ感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
外陰部膣カンジダ症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
爪真菌症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
皮膚糸状菌症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
臨床検査	20	(15.6)	26	32	17	(13.1)	21	26	18	(14.0)	25	31	55	(14.2)	72	30
消化管検査	9	(7.0)	14	17	6	(4.6)	7	9	5	(3.9)	6	7	20	(5.2)	27	11
リパーゼ増加	8	(6.3)	10	12	5	(3.8)	5	6	5	(3.9)	5	6	18	(4.7)	20	8
アミラーゼ増加	4	(3.1)	4	5	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	1	1	7	(1.8)	7	3
酵素検査NEC	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	4	(3.1)	4	5	7	(1.8)	7	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	4	(3.1)	4	5	7	(1.8)	7	3
肝胆道系検査	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	3	4	6	(1.6)	7	3
肝酵素上昇	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	5	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腎尿路系検査および尿検査	0				2	(1.5)	3	4	4	(3.1)	5	6	6	(1.6)	8	3
血中クレアチニン増加	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
尿中蛋白陽性	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
尿中アルブミン	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
尿中アルブミン陽性	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
脂質検査	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	4	5	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	6	2
血中コレステロール増加	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
血中トリグリセリド増加	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
血中トリグリセリド異常	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
低比重リポ蛋白増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	3	(2.3)	4	5	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	5	2
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	3	1
血中カルシトニン増加	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血中テストステロン減少	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血液学的検査（血液型検査を含む）	0				0				3	(2.3)	4	5	3	(0.8)	4	2
ヘモグロビン増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
血小板数減少	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
好中球数増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
白血球数増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
心血管系検査（酵素検査を除く）	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
血圧異常	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血圧上昇	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
身体的診察および器官系の状態に関する事項	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
体重減少	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
代謝、栄養学および血液ガス検査	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	2	2	(0.5)	3	1
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
グリコヘモグロビン増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
水分、電解質および無機質検査	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血中カルシウム増加	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
神経系障害	21	(16.4)	56	70	14	(10.8)	26	32	10	(7.8)	18	22	45	(11.6)	100	41
頭痛	16	(12.5)	44	55	11	(8.5)	20	24	8	(6.2)	13	16	35	(9.0)	77	32
頭痛	15	(11.7)	43	53	9	(6.9)	18	22	8	(6.2)	13	16	32	(8.3)	74	30
片頭痛	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
神経学的障害 NEC	8	(6.3)	9	11	6	(4.6)	6	7	3	(2.3)	5	6	17	(4.4)	20	8
浮動性めまい	6	(4.7)	6	7	3	(2.3)	3	4	2	(1.6)	2	2	11	(2.8)	11	5
灼熱感	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
味覚異常	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
感覚鈍麻	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
蟻走感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
傾眠	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
錯感覚	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
小脳性運動失調	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
脊髄および神経根障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
坐骨神経痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
中枢神経系血管障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
末梢性ニューロパチー	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
末梢性ニューロパチー	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
代謝および栄養障害	7	(5.5)	9	11	12	(9.2)	15	18	14	(10.9)	18	22	33	(8.5)	42	17
脂質代謝障害	3	(2.3)	3	4	7	(5.4)	9	11	9	(7.0)	10	12	19	(4.9)	22	9

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脂質異常症	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	5	(3.9)	5	6	9	(2.3)	9	4
高コレステロール血症	0				4	(3.1)	4	5	3	(2.3)	3	4	7	(1.8)	7	3
高脂血症	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	5	2
高トリグリセリド血症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
食欲および総合的栄養摂取障害	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	2	(1.6)	3	4	8	(2.1)	9	4
食欲減退	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	2	2	6	(1.6)	7	3
食欲亢進	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
糖代謝障害（糖尿病を含む）	1	(0.8)	2	2	2	(1.5)	2	2	4	(3.1)	4	5	7	(1.8)	8	3
高血糖	1	(0.8)	2	2	2	(1.5)	2	2	4	(3.1)	4	5	7	(1.8)	8	3
骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
高カルシトニン血症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
代謝障害N E C	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
高リパーゼ血症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
電解質および水分バランス異常	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
多飲症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(5.5)	12	15	10	(7.7)	13	16	11	(8.5)	12	15	28	(7.2)	37	15
全身障害N E C	6	(4.7)	7	9	10	(7.7)	11	13	9	(7.0)	9	11	25	(6.5)	27	11
疲労	4	(3.1)	4	5	6	(4.6)	6	7	4	(3.1)	4	5	14	(3.6)	14	6
末梢性浮腫	0				0				3	(2.3)	3	4	3	(0.8)	3	1
疼痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
早期満腹	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
インフルエンザ様疾患	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
炎症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
胸痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
胸部不快感	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
倦怠感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
体温異常	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
発熱	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
投与部位反応	1	(0.8)	4	5	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	5	2
注射部位紅斑	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
注射部位内出血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
注射部位不快感	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
注射部位疼痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
治療の効果および非治療の効果（毒性を除く）	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
薬物不耐性	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
組織障害 NEC	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
小結節	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	8	(6.3)	11	14	8	(6.2)	12	15	12	(9.3)	16	20	28	(7.2)	39	16
筋骨格系および結合組織障害 NEC	3	(2.3)	5	6	6	(4.6)	7	9	6	(4.7)	8	10	15	(3.9)	20	8
四肢痛	2	(1.6)	3	4	1	(0.8)	1	1	4	(3.1)	5	6	7	(1.8)	9	4
背部痛	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	0				4	(1.0)	4	2
筋骨格系胸痛	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
筋骨格硬直	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
筋骨格痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
頸部痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
側腹部痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
足底筋膜炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
関節障害	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	2	2	4	(3.1)	4	5	9	(2.3)	10	4
関節痛	0				1	(0.8)	2	2	2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	4	2
変形性関節症	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
関節炎	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
肩回旋筋腱板症候群	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋障害	2	(1.6)	2	2	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	4	5	8	(2.1)	9	4
筋肉痛	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	2	2	4	(1.0)	5	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋痙攣	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(7.8)	15	19	5	(3.8)	6	7	10	(7.8)	10	12	25	(6.5)	31	13
呼吸器系障害 N E C	7	(5.5)	11	14	4	(3.1)	5	6	7	(5.4)	7	9	18	(4.7)	23	9
口腔咽頭痛	4	(3.1)	5	6	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	8	(2.1)	9	4
咳嗽	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	3	4	2	(1.6)	2	2	6	(1.6)	7	3
いびき	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
しゃっくり	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
呼吸障害	1	(0.8)	3	4	0				0				1	(0.3)	3	1
上気道の炎症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
鼻漏	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
上気道障害（感染を除く）	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
鼻出血	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
気管支障害（新生物を除く）	2	(1.6)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
気管支痙攣	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
慢性閉塞性肺疾患	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
喘息	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
喘鳴	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神障害	8	(6.3)	9	11	4	(3.1)	5	6	4	(3.1)	5	6	16	(4.1)	19	8
睡眠障害	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	2	2	6	(1.6)	6	2
不眠症	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	5	(1.3)	5	2
睡眠障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
抑うつ性気分障害	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	5	2
うつ病	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2
大うつ病	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
不安障害および不安症状	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	4	(1.0)	5	2
ストレス	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
パニック発作	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
神経過敏	0				1	(0.8)	2	2	0				1	(0.3)	2	1
気分障害NEC	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
欲求不満	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
性障害および性同一性障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
リビドー減退	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神医学的障害NEC	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
皮膚および皮下組織障害	7	(5.5)	9	11	3	(2.3)	4	5	3	(2.3)	5	6	13	(3.4)	18	7
皮膚付属器状態	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	3	4	2	(1.6)	4	5	6	(1.6)	9	4
多汗症	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	2	2	(1.6)	4	5	4	(1.0)	7	3
冷汗	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
嵌入爪	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
表皮および皮膚異常	4	(3.1)	5	6	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	6	(1.6)	7	3
そう痒症	3	(2.3)	3	4	0				0				3	(0.8)	3	1
乾癬	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
発疹	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
皮膚炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
皮膚乾燥	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
角化および皮膚栄養性障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
日光角化症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血管浮腫および蕁麻疹	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
蕁麻疹	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	4	(3.1)	5	6	4	(3.1)	4	5	2	(1.6)	2	2	10	(2.6)	11	5
損傷NEC	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	2	2	7	(1.8)	7	3
挫傷	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
歯牙破折	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
節足動物咬傷	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
創傷	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
肉離れ	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
裂傷	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
処置による損傷および合併症NEC	1	(0.8)	2	2	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	4	2
処置による疼痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
処置後血腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
切開部位痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
腎および尿路障害	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	4	(3.1)	5	6	9	(2.3)	10	4
尿路系徴候および症状	3	(2.3)	3	4	0				4	(3.1)	5	6	7	(1.8)	8	3
ミクロアルブミン尿	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
腎仙痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
多尿	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
蛋白尿	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
尿失禁	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
白血球尿	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腹圧性尿失禁	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腎症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
糖尿病性腎症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿石症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿管結石	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血管障害	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	4	(3.1)	4	5	8	(2.1)	8	3
高血圧性血管障害	0				0				4	(3.1)	4	5	4	(1.0)	4	2
高血圧	0				0				4	(3.1)	4	5	4	(1.0)	4	2
血管障害NEC	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	0				3	(0.8)	3	1
ほてり	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
大血管障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血圧低下、非特異的血圧障害および ショック 低血圧	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心臓障害	2	(1.6)	6	7	3	(2.3)	4	5	3	(2.3)	3	4	8	(2.1)	13	5
冠動脈障害	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
急性心筋梗塞	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心筋虚血	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心筋梗塞	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
不整脈	2	(1.6)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
上室性期外収縮	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
徐脈	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
洞性徐脈	0				0				0	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
心障害徴候および症状	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
動悸	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
心不全	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
心不全	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
慢性心不全	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心筋障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
左室肥大	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心膜障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心膜炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
肝胆道系障害	3	(2.3)	4	5	2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	3	4	7	(1.8)	9	4
胆嚢障害	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	0				5	(1.3)	5	2
胆石症	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2
胆嚢ポリープ	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
肝および肝胆道系障害	1	(0.8)	1	1	0				2	(1.6)	3	4	3	(0.8)	4	2
脂肪肝	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema (%)	0.5 mg E	R	N	Sema (%)	1.0 mg E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
肝硬変	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
肝障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
眼障害	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	7	(1.8)	7	3
視覚障害	0				1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	3	1
霧視	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
光輪視	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
眼部障害 N E C	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
眼乾燥	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
流涙増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
眼前方部構造変化、沈着および変性	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
白内障	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
眼部感染、刺激症状および炎症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
眼刺激	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
生殖系および乳房障害	2	(1.6)	3	4	3	(2.3)	3	4	2	(1.6)	2	2	7	(1.8)	8	3
月経周期および子宮出血障害	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
月経過多	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
月経困難症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
不正子宮出血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
性功能および生殖能障害	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
勃起不全	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
外陰腫障害（感染および炎症を除く）	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
外陰嚢胞	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
閉経関連症状	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
閉経後出血	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
卵巣および卵管障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
卵巣嚢胞	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	6	(1.6)	6	2
耳部障害 N E C	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	4	(1.0)	4	2
耳痛	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	4	(1.0)	4	2
内耳および第8脳神経障害	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
耳鳴	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
頭位性回転性めまい	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	0				6	(1.6)	6	2
悪性および詳細不明の皮膚新生物	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
基底細胞癌	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
皮膚有棘細胞癌	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
その他および部位不明の良性新生物	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心線維腫	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
悪性および詳細不明の男性生殖器系 新生物	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
前立腺癌	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
悪性および詳細不明の乳房新生物（ 乳頭を含む）	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
乳癌	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
良性女性生殖器系新生物	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
子宮平滑筋腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血液およびリンパ系障害	2	(1.6)	2	2	0				3	(2.3)	3	4	5	(1.3)	5	2
非溶血性貧血と骨髓抑制	2	(1.6)	2	2	0				2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
貧血	1	(0.8)	1	1	0				2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	3	1
低色素性貧血	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
白血球障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
白血球減少症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
外科および内科処置	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	0				4	(1.0)	4	2
消化管治療手技	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
胃バイパス	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
血管治療手技	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
冠動脈血行再建	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
皮膚および皮下組織治療手技	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
爪手術	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
先天性代謝および栄養障害	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
2型高脂血症	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
4型高脂血症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:20 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_ot_3623.txt

表 2.7.6.18.2- 2 重篤な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	7	(5.5)	10	12	7	(5.4)	8	10	5	(3.9)	6	7	19	(4.9)	24	10
外科および内科処置	0				3	(2.3)	3	4	0				3	(0.8)	3	1
消化管治療手技	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
胃バイパス	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
血管治療手技	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
冠動脈血行再建	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
感染症および寄生虫症	2	(1.6)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
詳細不明な感染体による感染症	2	(1.6)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
大葉性肺炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
脳炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
皮下組織膿瘍	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
膀胱炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胃腸障害	1	(0.8)	2	2	0				1	(0.8)	2	2	2	(0.5)	4	2
消化管炎症性疾患	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
胃炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
食道炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
消化管出血NEC	0				0				1	(0.8)	2	2	1	(0.3)	2	1
胃出血	0				0				1	(0.8)	2	2	1	(0.3)	2	1
心臓障害	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
冠動脈障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
急性心筋梗塞	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:49 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_sae_ot_3623.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
心膜障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心膜炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
悪性および詳細不明の男性生殖器系 新生物	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
前立腺癌	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
悪性および詳細不明の乳房新生物（ 乳頭を含む）	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
乳癌	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
全身障害 N E C	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
炎症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
肝胆道系障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胆嚢障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胆石症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害 N E C	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格系胸痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
血液およびリンパ系障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
非溶血性貧血と骨髓抑制	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
貧血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:49 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_sae_ot_3623.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
損傷 NEC	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
創傷	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
神経系障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
中枢神経系血管障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
腎および尿路障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿石症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿管結石	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
生殖系および乳房障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
閉経関連症状	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
閉経後出血	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神医学的障害 NEC	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:28:49 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_gen_sae_ot_3623.txt

表 2.7.6.18.2- 3 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（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	43	(33.6)	166	206	46	(35.4)	131	160	19	(14.7)	40	49	108	(27.9)	337	138
胃腸障害	36	(28.1)	112	139	37	(28.5)	88	107	9	(7.0)	15	18	82	(21.2)	215	88
悪心	23	(18.0)	39	48	27	(20.8)	42	51	7	(5.4)	8	10	57	(14.7)	89	36
下痢	12	(9.4)	23	29	10	(7.7)	13	16	1	(0.8)	1	1	23	(5.9)	37	15
嘔吐	5	(3.9)	11	14	8	(6.2)	14	17	1	(0.8)	1	1	14	(3.6)	26	11
消化不良	5	(3.9)	10	12	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	1	1	10	(2.6)	15	6
便秘	7	(5.5)	7	9	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	9	(2.3)	9	4
腹部不快感	4	(3.1)	5	6	4	(3.1)	4	5	0				8	(2.1)	9	4
おくび	5	(3.9)	5	6	2	(1.5)	2	2	0				7	(1.8)	7	3
腹痛	2	(1.6)	4	5	2	(1.5)	2	2	0				4	(1.0)	6	2
口内乾燥	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
放屁	1	(0.8)	1	1	0				2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	3	1
上腹部痛	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
過敏性腸症候群	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心窩部不快感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
大腸ポリープ	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
腹部圧痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
肛門直腸不快感	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
臨床検査	8	(6.3)	11	14	6	(4.6)	7	9	6	(4.7)	9	11	20	(5.2)	27	11
リパーゼ増加	7	(5.5)	9	11	4	(3.1)	4	5	2	(1.6)	2	2	13	(3.4)	15	6
アミラーゼ増加	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0	
肝酵素上昇	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0	
血中トリグリセリド異常	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0	
好中球数増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0	
体重減少	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0	
尿中蛋白陽性	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0	
白血球数増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0	
神経系障害	8	(6.3)	24	30	7	(5.4)	12	15	4	(3.1)	5	6	19	(4.9)	41	17	
頭痛	4	(3.1)	19	24	4	(3.1)	8	10	3	(2.3)	4	5	11	(2.8)	31	13	
浮動性めまい	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	1	1	6	(1.6)	6	2	
蟻走感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0	
灼熱感	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0	
片頭痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0	
味覚異常	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0	
代謝および栄養障害	4	(3.1)	4	5	5	(3.8)	5	6	2	(1.6)	3	4	11	(2.8)	12	5	
食欲減退	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	2	2	6	(1.6)	7	3	
高血糖	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1	
高リパーゼ血症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0	
脂質異常症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.6)	6	7	6	(4.6)	6	7	2	(1.6)	2	2	10	(2.6)	14	6	
疲労	2	(1.6)	2	2	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	1	1	7	(1.8)	7	3	
早期満腹	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1	

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:03 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_relate_ot_3623.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
注射部位紅斑		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
注射部位内出血		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
注射部位不快感		1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
注射部位疼痛		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
皮膚および皮下組織障害		2	(1.6)	3	4	2	(1.5)	3	4	1	(0.8)	3	4	5	(1.3)	9	4
多汗症		0				1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	3	4	2	(0.5)	5	2
そう痒症		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
発疹		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
冷汗		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
蕁麻疹		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害		0				2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	2	2	3	(0.8)	4	2
筋肉痛		0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	2	2	(0.5)	3	1
背部痛		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
精神障害		2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	0				3	(0.8)	3	1
リビドー減退		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
神経過敏		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
不眠症		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血管障害		1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
ほてり		1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
心臓障害		0				1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	3	1
心不全		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心膜炎		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
洞性徐脈		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:03 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_relate_ot_3623.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）		0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
基底細胞癌		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心線維腫		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
感染症および寄生虫症		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胃腸炎		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
肝胆道系障害		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胆石症		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
眼障害		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
霧視		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
しゃっくり		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
生殖系および乳房障害		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
勃起不全		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:03 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_relate_ot_3623.txt

表 2.7.6.18.2- 4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	9	(7.0)	13	16	8	(6.2)	12	15	4	(3.1)	5	6	21	(5.4)	30	12
感染症および寄生虫症	4	(3.1)	5	6	1	(0.8)	1	1	0				5	(1.3)	6	2
顎膿瘍	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
気管支炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
大葉性肺炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
脳炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
副鼻腔炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
膀胱炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胃腸障害	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
悪心	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
上腹部痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
腹痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
外科および内科処置	0				3	(2.3)	3	4	0				3	(0.8)	3	1
胃バイパス	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
冠動脈血行再建	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
精神障害	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
ストレス	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
パニック発作	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
精神障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心臓障害	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
急性心筋梗塞	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:28 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_sev_ot_3623.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心筋梗塞	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
神経系障害	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
坐骨神経痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
浮動性めまい	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
臨床検査	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
ヘモグロビン増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
血中トリグリセリド異常	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
炎症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
肝胆道系障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胆石症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
四肢痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血液およびリンパ系障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
貧血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
気管支痙攣	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
切開部位痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
腎および尿路障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿管結石	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:28 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_sev_ot_3623.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
高コレステロール血症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
前立腺癌	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:28 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_sev_ot_3623.txt

表 2.7.6.18.2- 5 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	35	(27.3)	102	127	31	(23.8)	80	98	26	(20.2)	80	98	92	(23.8)	262	107
胃腸障害	19	(14.8)	33	41	17	(13.1)	35	43	5	(3.9)	11	14	41	(10.6)	79	32
悪心	8	(6.3)	8	10	10	(7.7)	13	16	2	(1.6)	2	2	20	(5.2)	23	9
下痢	5	(3.9)	6	7	5	(3.8)	5	6	2	(1.6)	2	2	12	(3.1)	13	5
嘔吐	2	(1.6)	2	2	6	(4.6)	11	13	1	(0.8)	1	1	9	(2.3)	14	6
便秘	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2
胃炎	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
消化不良	1	(0.8)	3	4	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	5	2
腹部不快感	3	(2.3)	4	5	0				0				3	(0.8)	4	2
上腹部痛	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
おくび	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
メレナ	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
胃出血	0				0				1	(0.8)	2	2	1	(0.3)	2	1
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
歯痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
十二指腸炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
食道炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心窩部不快感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
腹痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
嚥下痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
感染症および寄生虫症	8	(6.3)	9	11	6	(4.6)	8	10	14	(10.9)	21	26	28	(7.2)	38	16
鼻咽頭炎	2	(1.6)	2	2	3	(2.3)	4	5	1	(0.8)	1	1	6	(1.6)	7	3
結膜炎	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
歯感染	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:52 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mod_ot_3623.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿路感染		0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
皮下組織膿瘍		0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
せつ		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
ウイルス性気道感染		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
ウイルス性腸炎		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
カンジダ感染		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
ヘリコバクター感染		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
下気道感染		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
外陰部腔カンジダ症		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
感染性皮膚膿瘍		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
気管炎		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
細菌性腔症		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
菌膿瘍		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
耳感染		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
上気道感染		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
精巣炎		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
創傷感染		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
爪真菌症		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
乳房膿瘍		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
皮膚糸状菌症		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
鼻炎		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
慢性腎盂腎炎		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腔感染		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
鼠径部膿瘍		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
神経系障害		9	(7.0)	18	22	5	(3.8)	5	6	2	(1.6)	2	2	16	(4.1)	25	10
頭痛		7	(5.5)	15	19	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	10	(2.6)	18	7
浮動性めまい		1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0				3	(0.8)	3	1
片頭痛		0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
一過性脳虚血発作		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:52 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mod_ot_3623.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
味覚異常	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
臨床検査	6	(4.7)	8	10	3	(2.3)	3	4	5	(3.9)	7	9	14	(3.6)	18	7
アミラーゼ増加	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
リパーゼ増加	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
グリコヘモグロビン増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
肝酵素上昇	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血中クレアチニン増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
血中コレステロール増加	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血中テストステロン減少	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血中トリグリセリド増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
体重減少	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
尿中蛋白陽性	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	6	7	7	(5.4)	8	10	13	(3.4)	17	7
関節炎	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
関節痛	0				1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	3	1
筋肉痛	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
筋痙攣	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
背部痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
筋骨格系胸痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
肩回旋筋腱板症候群	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
四肢痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
側腹部痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:52 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mod_ot_3623.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
変形性関節症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.3)	4	5	3	(2.3)	4	5	5	(3.9)	6	7	11	(2.8)	14	6
疲労	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	3	(2.3)	3	4	7	(1.8)	7	3
末梢性浮腫	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
疼痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
胸痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
胸部不快感	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
小結節	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.3)	4	5	3	(2.3)	3	4	4	(3.1)	4	5	10	(2.6)	11	5
咳嗽	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
口腔咽頭痛	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
いびき	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
呼吸障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
上気道の炎症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
鼻漏	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
喘息	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
喘鳴	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神障害	2	(1.6)	3	4	4	(3.1)	5	6	2	(1.6)	2	2	8	(2.1)	10	4
うつ病	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
不眠症	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
ストレス	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
神経過敏	0				1	(0.8)	2	2	0				1	(0.3)	2	1
睡眠障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
大うつ病	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
欲求不満	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	4	(3.1)	5	6	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	7	(1.8)	8	3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:52 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mod_ot_3623.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
挫傷	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
歯牙破折	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
処置による疼痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
処置後血腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
節足動物咬傷	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
創傷	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
肉離れ	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
裂傷	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
代謝および栄養障害	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	6	7	3	(2.3)	3	4	7	(1.8)	10	4
高血糖	0				1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	4	(1.0)	4	2
高コレステロール血症	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
高脂血症	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
食欲減退	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
肝胆道系障害	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	5	(1.3)	5	2
胆石症	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	0				3	(0.8)	3	1
肝障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
脂肪肝	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
皮膚および皮下組織障害	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	5	(1.3)	5	2
多汗症	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
乾癬	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
冷汗	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
蕁麻疹	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心臓障害	1	(0.8)	3	4	1	(0.8)	2	2	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	7	3
動悸	0				0				2	(1.6)	2	2	2	(0.5)	2	1
左室肥大	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
上室性期外収縮	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心筋虚血		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心不全		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
心膜炎		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
腎および尿路障害		1	(0.8)	1	1	0				3	(2.3)	4	5	4	(1.0)	5	2
ミクロアルブミン尿		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
蛋白尿		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
尿失禁		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
白血球尿		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腹圧性尿失禁		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
生殖系および乳房障害		2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
外陰嚢胞		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
月経過多		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
閉経後出血		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血管障害		1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
高血圧		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
低血圧		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
耳および迷路障害		1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
耳痛		1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
眼障害		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
白内障		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血液およびリンパ系障害		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
貧血		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:52 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mod_ot_3623.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
皮膚有棘細胞癌	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:29:52 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mod_ot_3623.txt

表 2.7.6.18.2- 6 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	128				130				129				387			
Exposure time (year)	80.4				82.0				81.4				243.9			
Events	71	(55.5)	249	310	60	(46.2)	177	216	58	(45.0)	139	171	189	(48.8)	565	232
胃腸障害	38	(29.7)	107	133	41	(31.5)	78	95	16	(12.4)	31	38	95	(24.5)	216	89
悪心	20	(15.6)	36	45	23	(17.7)	32	39	9	(7.0)	10	12	52	(13.4)	78	32
下痢	12	(9.4)	21	26	10	(7.7)	14	17	1	(0.8)	1	1	23	(5.9)	36	15
消化不良	7	(5.5)	10	12	3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	13	(3.4)	16	7
便秘	5	(3.9)	6	7	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	2	2	10	(2.6)	12	5
嘔吐	4	(3.1)	9	11	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	1	1	9	(2.3)	14	6
腹痛	4	(3.1)	7	9	2	(1.5)	3	4	1	(0.8)	2	2	7	(1.8)	12	5
腹部不快感	1	(0.8)	1	1	4	(3.1)	4	5	2	(1.6)	2	2	7	(1.8)	7	3
おくび	4	(3.1)	4	5	2	(1.5)	2	2	0				6	(1.6)	6	2
上腹部痛	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	2	2	6	(1.6)	6	2
胃食道逆流性疾患	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	0				4	(1.0)	4	2
口内乾燥	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	0				4	(1.0)	4	2
放屁	1	(0.8)	1	1	0				2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	3	1
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
胃腸障害	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
下腹部痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
過敏性腸症候群	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
空気嚥下	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
歯痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
痔出血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
大腸ポリープ	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
大腸炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
軟便	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腹部圧痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
裂孔ヘルニア	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
肛門直腸不快感	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
脾臓障害	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
齲歯	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
感染症および寄生虫症	21	(16.4)	27	34	14	(10.8)	17	21	18	(14.0)	23	28	53	(13.7)	67	27
鼻咽頭炎	5	(3.9)	5	6	3	(2.3)	5	6	6	(4.7)	8	10	14	(3.6)	18	7
胃腸炎	5	(3.9)	5	6	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	7	(1.8)	7	3
上気道感染	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	2	2	7	(1.8)	7	3
インフルエンザ	3	(2.3)	3	4	2	(1.5)	2	2	0				5	(1.3)	5	2
ウイルス性気道感染	2	(1.6)	2	2	3	(2.3)	3	4	0				5	(1.3)	5	2
尿路感染	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	1	(0.8)	2	2	4	(1.0)	5	2
副鼻腔炎	0				1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	3	1
咽頭炎	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
気管支炎	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
結膜炎	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
ウイルス感染	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
咽頭扁桃炎	0				0				1	(0.8)	2	2	1	(0.3)	2	1
外耳炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
急性副鼻腔炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
細菌性気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
歯膿瘍	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
精巣炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
膿瘍	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
麦粒腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
膀胱炎	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
臨床検査	15	(11.7)	18	22	13	(10.0)	17	21	13	(10.1)	17	21	41	(10.6)	52	21
リパーゼ増加	7	(5.5)	8	10	5	(3.8)	5	6	5	(3.9)	5	6	17	(4.4)	18	7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	6	(1.6)	6	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 (%)	mg E	R	N	Sema 1.0 (%)	mg E	R	N	Placebo			N	Total		
										(%)	E	R		(%)	E	R
アミラーゼ増加	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	5	2
肝酵素上昇	3	(2.3)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	4	(1.0)	4	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血圧異常	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血圧上昇	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血小板数減少	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
血中カルシウム増加	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血中カルシウム減少	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
血中クレアチニン増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血中コレステロール増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血中トリグリセリド増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
好中球数増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
体重減少	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
低比重リポ蛋白増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿中アルブミン	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿中アルブミン陽性	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
尿中蛋白陽性	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
白血球数増加	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
神経系障害	16	(12.5)	36	45	10	(7.7)	21	26	9	(7.0)	16	20	35	(9.0)	73	30
頭痛	10	(7.8)	28	35	8	(6.2)	17	21	7	(5.4)	11	14	25	(6.5)	56	23
浮動性めまい	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	7	(1.8)	7	3
灼熱感	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
感覚鈍麻	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
蟻走感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
傾眠	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
錯感覚	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
小脳性運動失調	1	(0.8)	1	1	0				0		1	1	1	(0.3)	1	0
片頭痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
末梢性ニューロパチー	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
味覚異常	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
代謝および栄養障害	6	(4.7)	8	10	9	(6.9)	9	11	11	(8.5)	14	17	26	(6.7)	31	13
脂質異常症	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	5	(3.9)	5	6	9	(2.3)	9	4
高コレステロール血症	0				2	(1.5)	2	2	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
食欲減退	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	2	4	(1.0)	5	2
高血糖	1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
高脂血症	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
食欲亢進	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
高カルシトニン血症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
高トリグリセリド血症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
高リパーゼ血症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
多飲症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(3.9)	8	10	7	(5.4)	9	11	5	(3.9)	5	6	17	(4.4)	22	9
疲労	2	(1.6)	2	2	4	(3.1)	4	5	1	(0.8)	1	1	7	(1.8)	7	3
発熱	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
早期満腹	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
インフルエンザ様疾患	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
倦怠感	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
注射部位紅斑	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
注射部位内出血	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
注射部位不快感	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
注射部位疼痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
末梢性浮腫	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
薬物不耐性	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
疼痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	5	(3.9)	7	9	5	(3.8)	6	7	7	(5.4)	8	10	17	(4.4)	21	9
四肢痛	1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	4	5	5	(1.3)	7	3
筋肉痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
筋痙攣	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
背部痛	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
変形性関節症	2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
関節痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格系胸痛	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
筋骨格硬直	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
頸部痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
足底筋膜炎	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(6.3)	10	12	2	(1.5)	3	4	6	(4.7)	6	7	16	(4.1)	19	8
口腔咽頭痛	4	(3.1)	5	6	0				2	(1.6)	2	2	6	(1.6)	7	3
咳嗽	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
鼻出血	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
しゃっくり	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
呼吸障害	1	(0.8)	2	2	0				0				1	(0.3)	2	1
慢性閉塞性肺疾患	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
皮膚および皮下組織障害	6	(4.7)	7	9	2	(1.5)	3	4	1	(0.8)	3	4	9	(2.3)	13	5
そう痒症	3	(2.3)	3	4	0				0				3	(0.8)	3	1
多汗症	0				1	(0.8)	2	2	1	(0.8)	3	4	2	(0.5)	5	2
日光角化症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
発疹	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚炎		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
皮膚乾燥		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
嵌入爪		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
眼障害		0				3	(2.3)	3	4	3	(2.3)	3	4	6	(1.6)	6	2
霧視		0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
眼乾燥		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
眼刺激		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
光輪視		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
流涙増加		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血管障害		2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	6	(1.6)	6	2
高血圧		0				0				3	(2.3)	3	4	3	(0.8)	3	1
ほてり		1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
大血管障害		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
精神障害		4	(3.1)	4	5	0				2	(1.6)	2	2	6	(1.6)	6	2
不眠症		1	(0.8)	1	1	0				2	(1.6)	2	2	3	(0.8)	3	1
うつ病		2	(1.6)	2	2	0				0				2	(0.5)	2	1
リビドー減退		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
生殖系および乳房障害		1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	4	1	(0.8)	1	1	5	(1.3)	5	2
勃起不全		0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
月経困難症		0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
不正子宮出血		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
卵巣嚢胞		1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
耳および迷路障害		1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	2	(1.6)	2	2	4	(1.0)	4	2
耳痛		1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				2	(0.5)	2	1
耳鳴		0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
頭位性回転性めまい	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
腎および尿路障害	2	(1.6)	2	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	4	(1.0)	4	2
ミクロアルブミン尿	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
腎仙痛	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
多尿	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
糖尿病性腎症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.6)	2	2	2	(1.5)	2	2	0				4	(1.0)	4	2
基底細胞癌	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
子宮平滑筋腫	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心線維腫	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
乳癌	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
肝胆道系障害	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
肝硬変	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
脂肪肝	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
胆嚢ポリープ	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
血液およびリンパ系障害	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
低色素性貧血	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
白血球減少症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
貧血	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
心臓障害	2	(1.6)	3	4	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	4	2
徐脈	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
上室性期外収縮	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
洞性徐脈	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(0.3)	1	0
慢性心不全	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(1.6)	2	2	0				1	(0.8)	1	1	3	(0.8)	3	1
2型高脂血症	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	2	(0.5)	2	1
4型高脂血症	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	0				2	(1.5)	2	2	0				2	(0.5)	2	1
挫傷	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
処置による疼痛	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(0.3)	1	0
外科および内科処置	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0
爪手術	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(0.3)	1	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:30:18 - t_summary_ae_3623.sas/t_sum_mild_ot_3623.txt

2.7.6.18.3. 有害事象（日本人集団）

表 2.7.6.18.3- 1 有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	19				19				23				61			
Exposure time (year)	12.3				12.4				15.5				40.2			
Events	9	(47.4)	28	227	11	(57.9)	26	210	9	(39.1)	19	123	29	(47.5)	73	182
感染症および寄生虫症	6	(31.6)	6	49	3	(15.8)	4	32	6	(26.1)	8	52	15	(24.6)	18	45
詳細不明な感染体による感染症	6	(31.6)	6	49	2	(10.5)	3	24	6	(26.1)	8	52	14	(23.0)	17	42
鼻咽頭炎	1	(5.3)	1	8	1	(5.3)	2	16	5	(21.7)	7	45	7	(11.5)	10	25
胃腸炎	2	(10.5)	2	16	1	(5.3)	1	8	1	(4.3)	1	6	4	(6.6)	4	10
咽頭炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
結膜炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
麦粒腫	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
ウイルス感染症	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
ウイルス性腸炎	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
胃腸障害	3	(15.8)	11	89	10	(52.6)	14	113	1	(4.3)	1	6	14	(23.0)	26	65
消化管徴候および症状	2	(10.5)	6	49	9	(47.4)	9	73	1	(4.3)	1	6	12	(19.7)	16	40
悪心	2	(10.5)	2	16	5	(26.3)	5	40	0				7	(11.5)	7	17
腹部不快感	0				3	(15.8)	3	24	0				3	(4.9)	3	7
心窩部不快感	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
軟便	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
嘔吐	1	(5.3)	4	32	0				0				1	(1.6)	4	10
消化管運動および排泄障害	1	(5.3)	3	24	3	(15.8)	5	40	0				4	(6.6)	8	20
下痢	1	(5.3)	3	24	3	(15.8)	5	40	0				4	(6.6)	8	20
消化管炎症性疾患	1	(5.3)	2	16	0				0				1	(1.6)	2	5
胃炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食道炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	6	(31.6)	8	65	2	(10.5)	2	16	3	(13.0)	5	32	11	(18.0)	15	37
消化管検査	5	(26.3)	7	57	2	(10.5)	2	16	1	(4.3)	1	6	8	(13.1)	10	25
リパーゼ増加	4	(21.1)	5	41	2	(10.5)	2	16	1	(4.3)	1	6	7	(11.5)	8	20
アミラーゼ増加	2	(10.5)	2	16	0				0				2	(3.3)	2	5
酵素検査N E C	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
肝胆道系検査	0				0				1	(4.3)	2	13	1	(1.6)	2	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
血液学的検査（血液型検査を含む）	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
血小板数減少	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				2	(10.5)	3	24	1	(4.3)	1	6	3	(4.9)	4	10
呼吸器系障害N E C	0				2	(10.5)	3	24	1	(4.3)	1	6	3	(4.9)	4	10
咳嗽	0				1	(5.3)	2	16	0				1	(1.6)	2	5
口腔咽頭痛	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
上気道の炎症	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
全身障害N E C	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
末梢性浮腫	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
体温異常	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
発熱	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(5.3)	1	8	1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
筋骨格系および結合組織障害N E C	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:31:42 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3623_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
背部痛	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
筋障害	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
筋痙縮	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
神経系障害	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
神経学的障害 NEC	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
感覚鈍麻	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
頭痛	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
片頭痛	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
血管障害	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
高血圧性血管障害	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
高血圧	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
損傷 NEC	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
挫傷	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
代謝および栄養障害	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食欲および総合的な栄養摂取障害	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食欲減退	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
皮膚および皮下組織障害	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
表皮および皮膚異常	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
皮膚炎	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:31:42 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3623_jpn.txt

表 2.7.6.18.3- 2 重篤な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	19				19				23				61			
Exposure time (year)	12.3				12.4				15.5				40.2			
Events	1	(5.3)	2	16	0				0				1	(1.6)	2	5
胃腸障害	1	(5.3)	2	16	0				0				1	(1.6)	2	5
消化管炎症性疾患	1	(5.3)	2	16	0				0				1	(1.6)	2	5
胃炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食道炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:32:07 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_gen_sae_ot_3623_jpn.txt

表 2.7.6.18.3- 3 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（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	19				19				23				61			
Exposure time (year)	12.3				12.4				15.5				40.2			
Events	4	(21.1)	15	122	10	(52.6)	13	105	2	(8.7)	3	19	16	(26.2)	31	77
胃腸障害	2	(10.5)	9	73	9	(47.4)	11	89	0				11	(18.0)	20	50
悪心	2	(10.5)	2	16	4	(21.1)	4	32	0				6	(9.8)	6	15
下痢	1	(5.3)	3	24	2	(10.5)	3	24	0				3	(4.9)	6	15
腹部不快感	0				3	(15.8)	3	24	0				3	(4.9)	3	7
心窩部不快感	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
嘔吐	1	(5.3)	4	32	0				0				1	(1.6)	4	10
臨床検査	3	(15.8)	5	41	2	(10.5)	2	16	2	(8.7)	3	19	7	(11.5)	10	25
リパーゼ増加	3	(15.8)	4	32	2	(10.5)	2	16	1	(4.3)	1	6	6	(9.8)	7	17
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
アミラーゼ増加	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
代謝および栄養障害	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食欲減退	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

表 2.7.6.18.3- 4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

No data available

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:32:51 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_sev_ot_3623_jpn.txt

表 2.7.6.18.3- 5 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	19				19				23				61			
Exposure time (year)	12.3				12.4				15.5				40.2			
Events	1	(5.3)	2	16	6	(31.6)	8	65	0				7	(11.5)	10	25
胃腸障害	1	(5.3)	2	16	4	(21.1)	5	40	0				5	(8.2)	7	17
悪心	0				2	(10.5)	2	16	0				2	(3.3)	2	5
下痢	0				2	(10.5)	2	16	0				2	(3.3)	2	5
胃炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食道炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
心窩部不快感	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
感染症および寄生虫症	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
ウイルス性腸炎	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
背部痛	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
上気道の炎症	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:33:05 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_mod_ot_3623_jpn.txt

表 2.7.6.18.3- 6 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	19				19				23				61			
Exposure time (year)	12.3				12.4				15.5				40.2			
Events	9	(47.4)	26	211	8	(42.1)	18	145	9	(39.1)	19	123	26	(42.6)	63	157
感染症および寄生虫症	6	(31.6)	6	49	2	(10.5)	3	24	6	(26.1)	8	52	14	(23.0)	17	42
鼻咽頭炎	1	(5.3)	1	8	1	(5.3)	2	16	5	(21.7)	7	45	7	(11.5)	10	25
胃腸炎	2	(10.5)	2	16	1	(5.3)	1	8	1	(4.3)	1	6	4	(6.6)	4	10
咽頭炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
結膜炎	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
麦粒腫	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
臨床検査	6	(31.6)	8	65	2	(10.5)	2	16	3	(13.0)	5	32	11	(18.0)	15	37
リパーゼ増加	4	(21.1)	5	41	2	(10.5)	2	16	1	(4.3)	1	6	7	(11.5)	8	20
アミラーゼ増加	2	(10.5)	2	16	0				0				2	(3.3)	2	5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
血小板数減少	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
胃腸障害	2	(10.5)	9	73	7	(36.8)	9	73	1	(4.3)	1	6	10	(16.4)	19	47
悪心	2	(10.5)	2	16	3	(15.8)	3	24	0				5	(8.2)	5	12
下痢	1	(5.3)	3	24	2	(10.5)	3	24	0				3	(4.9)	6	15
腹部不快感	0				3	(15.8)	3	24	0				3	(4.9)	3	7
軟便	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
嘔吐	1	(5.3)	4	32	0				0				1	(1.6)	4	10

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:33:30 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_mild_ot_3623_jpn.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
発熱	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
末梢性浮腫	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(5.3)	2	16	1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	3	7
咳嗽	0				1	(5.3)	2	16	0				1	(1.6)	2	5
口腔咽頭痛	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
神経系障害	1	(5.3)	1	8	0				1	(4.3)	1	6	2	(3.3)	2	5
感覚鈍麻	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
片頭痛	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
筋骨格系および結合組織障害	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
筋痙攣	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
血管障害	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
高血圧	0				0				1	(4.3)	1	6	1	(1.6)	1	2
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
挫傷	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
代謝および栄養障害	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
食欲減退	1	(5.3)	1	8	0				0				1	(1.6)	1	2
皮膚および皮下組織障害	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2
皮膚炎	0				1	(5.3)	1	8	0				1	(1.6)	1	2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:33:30 - t_summary_ae_3623_jpn.sas/t_sum_mild_ot_3623_jpn.txt

2.7.6.19 NN9535-3627

2.7.6.19.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02305381	UTN：U1111-1149-3738 IND number：79,754 EudraCT number：2013-004502-26 Japanese registration number：JapicCTI-142729
治験の標題： Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンの併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした、プラセボに対するセマグルチドの週 1 回投与の有効性及び安全性の検討	
治験責任医師名： 治験実施施設（全 90 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 	
治験実施施設： 本試験は以下の 5 カ国 90 施設において実施された：ドイツ（10 施設）、日本（6 施設）、セルビア（4 施設）、スロバキア（5 施設）及び米国（65 施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014 年 12 月 1 日 終了日：2015 年 11 月 21 日	開発のフェーズ： 第 3a 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2016 年 1 月 21 日の時点での臨床データベースに基づいている。	
報告書作成日： 2016 年 6 月 29 日	
目的： <u>主要目的</u>： - Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、血糖コントロールにおけるセマグルチド（2 用量：0.5 mg 及び 1.0 mg、週 1 回投与）のプラセボに対する優越性を検証する。 <u>副次的目的</u>： Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、以下の項目に対するセマグルチド（2 用量：0.5 mg 及び 1.0 mg、週 1 回投与）の効果をプラセボと比較検討する。 - 体重減少の誘導及び維持 - 有効性、安全性及び忍容性及び患者報告アウトカム（PRO）に関するその他のパラメータ	

治験方法：

本試験は、成人 2 型糖尿病患者を対象として、Basal インスリン療法に加えてセマグルチドを週 1 回投与した時の有効性及び安全性を比較検討する、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、多国籍試験であった。本試験は 2 週間のスクリーニング期間、30 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンの併用療法で十分なコントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を、前治療に加えてセマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg を週 1 回投与する群、もしくはそれらの相当量のプラセボを投与する群のいずれかに、2:2:1:1 の割合で無作為に割り付けた。無作為割り付けでは、スクリーニング時の HbA1c 値 (8.0%以下又は 8.0%超) 及びメトホルミンの使用 (あり又はなし) で層別した。

無作為割り付け後、規定の用量漸増法に従いセマグルチド又はプラセボの維持用量 0.5 mg 又は 1.0 mg に到達させた。維持用量に到達した後、残りの試験期間中において用量変更は行わないこととした。

ノボ ノルディスク社は盲検化された安全性データの継続的な安全性審査を行う、社内のセマグルチド安全性委員会を設置した。外部のデータモニタリング委員会 (DMC) が、本試験を含む第 3a 相開発プログラム全体で認められたすべての主要な心血管イベント (盲検化データ) を評価した。また、特定の事象の継続的な判定、標準化及び評価を行うため、独立した外部のイベント判定委員会が設立された。

計画及び解析された被験者数：

無作為割り付けする予定症例数として 390 例が計画され、534 例がスクリーニングされた。うち 397 例が無作為割り付けされた。

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened				534
Screening failures				137 (25.7)
Randomised	132	132	133	397
Exposed/FAS/SAS	132 (100)	131 (99.2)	133 (100)	396 (99.7)
Treatment completers [1]	118 (89.4)	115 (87.8)	120 (90.2)	353 (89.1)
Premature treatment discontinuation [2]	14 (10.6)	16 (12.2)	13 (9.8)	43 (10.9)
Pregnancy	1 (0.8)			1 (0.3)
Protocol violation	1 (0.8)		2 (1.5)	3 (0.8)
Adverse event	6 (4.5)	10 (7.6)	1 (0.8)	17 (4.3)
Other	6 (4.5)	6 (4.6)	10 (7.5)	22 (5.6)
Trial completers [3]	127 (96.2)	127 (96.2)	126 (94.7)	380 (95.7)

FAS: full analysis set, SAS: safety analysis set, N: Number of subjects, %: For treatment completers and treatment non-completers percentages are based on exposed subjects. For trial completers and withdrawals percentages are based on randomised subjects. [1]: Completion of treatment according to end-of-trial form. [2]: Includes only exposed subjects and is based on the primary reason for treatment discontinuation according to the end-of-trial form. [3]: Subjects with a follow-up visit.

診断及び主要な組入れ基準：**主な選択基準：**

性別不問、年齢が 18 歳以上 (日本のみ：20 歳以上)、スクリーニングの 90 日以上前から Basal インスリンの単独療法、もしくは Basal インスリンとメトホルミンの併用療法による安定した糖尿病治療を受けている、HbA1c 7.0%以上 10.0%以下 (53~86 mmol/mol) の 2 型糖尿病患者。

主な除外基準：

妊婦、授乳婦、妊娠を希望している、又は妊娠する可能性のある女性で 5 週間の事後調査期間を含めた試験期間中に適切な避妊法を受け入れられない被験者。被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があるとして治験責任医師により判断された慢性疾患や重度の疾患を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内に選択基準に示された糖尿病治療薬以外の血糖降下薬の投与を受けた被験者 (ただし、併発疾患のための短期間の Bolus インスリン投与を除く)。スクリーニング前 6 ヶ月以内

に、重大な低血糖を4回以上、及び／又は無自覚性低血糖を発現した被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。スクリーニング時のカルシトニン濃度が 50 ng/L (pg/mL) 以上の被験者。本人又は家族が甲状腺髄様癌 (MTC) 又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型 (MEN-2) の既往歴を有する被験者。重度腎機能障害〔推算糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/min/1.73 m²未満と定義〕を有する被験者。無作為割り付け前 90 日以内に急性冠動脈疾患又は脳血管疾患を発現した被験者。心不全 (NYHA 分類クラス IV) を有する被験者。緊急の処置を有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)。過去 5 年以内に悪性腫瘍 (ただし皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌を除く) の診断を受けた被験者。

ドイツ：有効性の高い避妊法 (インプラント、注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正確に使用した場合の年間失敗率が 1%未満の避妊法)、もしくは性的禁欲又は精管切除術 (パートナーによる) が許容される。日本：適切な避妊法としては、性的禁欲、ペッサリー、コンドーム (パートナーによる)、子宮内避妊器具、避妊スポンジ、殺精子剤又は経口避妊薬がある。

投与中止基準：

安全性の懸念又は受け入れがたい非忍容性が認められる場合は、治験責任医師の判断において治験薬の投与を中止することが可能であった。選択基準／除外基準のいずれかに違反して治験に組み入れられた場合、被験者が妊娠した場合及び被験者が妊娠を希望した場合は、治験薬の投与を中止しなければならなかった。

中止・脱落基準：

被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液 (1.34 mg/mL) [PDS290 ペン型注入器 (1.5 mL) と一体化したプレフィルド製剤] を、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において 0.5 mg 又は 1.0 mg を大腿部、腹部又は上腕部のいずれかに週 1 回皮下投与した。セマグルチドのロット番号 (有効期限)：DV40174 (2016 年 2 月 13 日)。

投与期間：

30 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチドプラセボは、PDS290 ペン型注入器 (1.5 mL) に充填された状態で提供され、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg と同量を皮下投与した。プラセボの組成は、有効成分が含まれていないことを除き、セマグルチド治験薬の組成と同じであった。プラセボのロット番号 (有効期限)：DV40008 (2016 年 2 月 13 日)。

評価基準：有効性

HbA1c、体重、空腹時血糖値、インスリン投与量、収縮期及び拡張期血圧、ならびに患者報告アウトカム [糖尿病治療満足度質問票 (DTSQs)]

評価基準：安全性

治験薬投与下で発現した有害事象 [(Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする)：これには、独立した外部のイベント判定委員会に判定される、事前に規定した特に注目すべき医学的事象が含まれる]、低血糖、脈拍数及び安全性に関する臨床検査項目。

統計手法：

検出力の算出

被験者数は、プライマリーエンドポイント (投与後 30 週までの HbA1c の変化量) 及び検証的セカンダリーエンドポイント (投与後 30 週までの体重の変化量) に基づいて算出した。投与後 30 週までの HbA1c の変化量とプラセボの液量には相関がないと仮定し、プラセボ群を併合すると事前に規定した。計 390 例を 2:2:1:1 の割合で無作為に割り付けることとした (すなわち統計解析では 3 群のそれぞれにつき 130 例)。被験者数は、4 つの検証的仮説すべて、つまり HbA1c 及び体重の変化量 (ベースラインから投与後 30 週まで) における、セマグルチド両用量のプラセボに対する優越性を同時に達成するように算出された。すべての検証的試験は互いに独立と仮定し、それぞれの仮説に関し、検出力の算出は有意水準 2.5% の片側検定を仮定した t 統計量に基づいた。HbA1c の変化量について、真の群間差 (セマグルチドープラセボ) を

-0.5%、SD を 1.1%と仮定した。さらに、20%と予想した無作為割り付けされた治療の中止例に 50%の有効性の維持を仮定すると、期待される群間差は-0.45%であり、検出力の算出にはこの値を用いた。各群の被験者数が 130 例であれば、1 つのセマグルチド用量とプラセボの比較で HbA1c に関する優越性を結論するための検出力は 91%となる。体重の変化量について、真の群間差を-2.5 kg、SD を 4.0 kg、上述と同様の中止率及び有効性の維持を仮定すると、-2.25 kg の群間差が期待された。上述の仮定のもと、各群の被験者数が 130 例であれば、1 つのセマグルチド用量とプラセボの比較で体重に関する優越性を結論するための検出力は 99%超となる。HbA1c 及び体重について、セマグルチドの 2 用量に同様の効果を仮定すると、HbA1c 及び体重についてセマグルチドの 2 用量のプラセボに対する優越性を同時に検証するための全体の検出力は 82%となる。

日本人被験者数の検討

「国際共同試験に関する基本的な考え方について」に基づき、日本人と全集団、及びすべての地域で一貫した結果が得られる確率を評価した。各地域からの組み入れ予定被験者の割合は、15.2%（日本）、39.1%（欧州）及び 45.7%（北米）であった。確率の算出に用いた仮定は、試験の総例数の決定に用いた仮定と同じとした（すなわち、1 群 130 例の割り付け被験者数、HbA1c の真の差及び SD を-0.45%及び 1.1%、体重の真の差及び SD を-2.25 kg 及び 4.0 kg）。また、治療と地域の間には交互作用はないと仮定した。確率の算出に用いた一貫性の基準を以下に示す：

基準 1

$D_{\text{Japan}} < 0.5 D_{\text{all}}$ ：ここで、 D_{Japan} 及び D_{all} を、それぞれ日本人集団及び全集団における群間差（セマグルチドープラセボ）の推定値とする。

基準 2

すべての地域で群間差（セマグルチドープラセボ）の推定値が 0 未満。

それぞれの群間比較について、全集団で統計的に有意な結果が得られたという条件の下で、これらの基準を満たす条件付き確率を算出した。確率は、HbA1c の比較については 76.8%（基準 1）及び 90.7%（基準 2）、体重の比較については 82.9%（基準 1）及び 96.0%（基準 2）であった。

解析対象集団の定義

最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕の両集団には、無作為割り付けされてセマグルチド又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けたすべて被験者が含まれた。FAS 及び SAS に含まれた被験者はそれぞれ「無作為割り付けされたとおり (as randomised)」及び「治療されたとおり (as treated)」の評価に寄与した。

観察期間

In-trial 期間：被験者が試験参加者とみなされ、データが系統的に収集される、無作為割り付け後の観察期間。この期間は有効性及び安全性の補足的解析に用いられた。

On-treatment 期間：In-trial 期間の一部であり、被験者が試験薬に曝露されていると考えられる観察期間。この期間は、判定されたイベント、心電図及び低血糖を含む有害事象等の安全性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

レスキュー治療を伴わない **on-treatment 期間**：糖尿病治療薬によるレスキュー後に収集された情報をこの観察期間から除外した。具体的には、試験薬の初回投与日以降に記録され、**on-treatment 期間**の終了日とレスキュー治療の開始日のうち早い日付までに記録された観測値を含めた。この期間は有効性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

統計解析

プライマリーエンドポイントである HbA1c 及び検証的セカンダリーエンドポイントである体重について、セマグルチドの各用量（0.5 mg 及び 1.0 mg）のプラセボに対する優越性を検証することを計画した。4 つの検証的仮説の検定に対して、検定全体の第一種の過誤を強い意味で制御した（両側 5%）。投与後 30 週のプラセボ群に対するセマグルチド 2 用量各群の優越性の結論については、あらかじめ定義した順序に従って階層的に検定した。HbA1c 又は体重の変化量について、群差の推定値の両側 95%信頼区間の上限がそれぞれ 0%又は 0 kg 未満の場合に優越性と結論することとした。

プライマリーエンドポイント：

ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量：

解析は FAS に基づいて行った。プライマリーエンドポイントは、繰り返し測定に対する混合モデル

(MMRM) を用いて解析した。MMRM では、治療、国及び層別因子（スクリーニング時の HbA1c 及びメトホルミン使用の有無）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含め、すべての効果と共変量を来院内で入れ子にした。同一被験者内において無構造共分散行列を仮定し、これによって異なる被験者の測定値は互いに独立と仮定した。欠測データは missing at random (MAR) に従うと仮定した。

主要解析の結論の安定性、すなわち欠測データにより起こりうる影響を評価するため、FAS を用いて、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーポイントに対して、事前規定した 4 つの感度分析を実施した：完了例に対して MMRM。糖尿病患者を対象とした過去の臨床試験と比較評価するために行う last observation carried forward (LOCF) 法に基づく解析。Pattern mixture モデル (PMM) に基づく解析では、セマグルチド両用量群の欠測データの推移がプラセボ群の推移に従うと仮定して欠測データを補完することにより、セマグルチドの効果が徐々に取り除かれた。最後に、被験者が治療を受けていたか否か、又はレスキュー治療を受けていたか否かに関わらず、無作為割り付け後に収集されたすべてのデータを含む、in-trial 期間を用いた MMRM による解析を行った。この解析は、本試験で定義された主要 estimand (de-jure の効果) について推定された結果を有用性 (de facto) の結果と比較するために含められた。

検証的セカンダリーエンドポイント：

ベースラインから投与後 30 週までの体重の変化量：

このエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、共変量としてベースラインの体重を含めた。

有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイント：

以下の項目のベースラインから投与後 30 週までの変化量：

- 空腹時血糖値
- 収縮期及び拡張期血圧

上記エンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、共変量として対応するベースライン値を含めた。

- DTSQs

患者報告アウトカムエンドポイントは、ベースラインと最終投与の来院時のみ評価されたため、MMRM モデルではなく共分散分析を用いて解析した。

- インスリン投与量

インスリン投与量は共分散分析を用いて解析し、治療、国及び層別因子〔スクリーニング時の HbA1c (8.0%以下又は 8.0%超) 及びメトホルミンの使用 (あり又はなし) の 2×2 水準〕を固定効果とし、ベースラインのインスリン投与量を共変量として含めた。

投与後 30 週に被験者が以下の項目を達成したかどうか (はい/いいえ)：

- 米国糖尿病学会 (ADA) の目標値：HbA1c 7.0% (53 mmol/mol) 未満
- 米国臨床内分泌学会 (AACE) の目標値：HbA1c 6.5% (48 mmol/mol) 以下

上記エンドポイントのそれぞれについて、同様のロジスティック回帰モデルで解析し、オッズ比及び 95%信頼区間を用いて提示した。このモデルには、治療、国及び層別因子を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた。投与後 30 週の欠測データは、HbA1c の主要解析に用いた MMRM に基づいて補完した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

すべての安全性エンドポイントは、SAS を用いて要約及び解析した。

治験薬投与下で発現した有害事象は記述的に要約した。事前に規定した特に注目すべき有害事象については MedDRA 検索 (MedDRA Ver.18.0) に基づき評価した。これらはノボ ノルディスク社 Global Safety により定義され、事前に規定した基本語で構成された。

低血糖は、ノボ ノルディスク社及び ADA の低血糖の分類に基づいて分類した。治験薬投与下で発現した

低血糖 (Treatment Emergent hypoglycaemic episode、以下、低血糖とする) は記述的に要約し、100 人・年あたりの発現件数として示した。
 脈拍は、プライマリーエンドポイントと同様の方法を用いて個別に解析した。ただし、ベースライン時の脈拍を共変量として含めた。
 すべての臨床検査項目を、SAS を用いて記述統計量により要約して評価した。
 重要なこととして、すべてのエンドポイントに関するデータの提示にあたり、「有意」という表現は統計解析により裏付けられる場合にのみ用いる。

被験者背景：

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	132	131	133	396
Sex				
Female	58 (43.9)	54 (41.2)	62 (46.6)	174 (43.9)
Male	74 (56.1)	77 (58.8)	71 (53.4)	222 (56.1)
Age (years)				
Mean (SD)	59.1 (10.3)	58.5 (9.0)	58.8 (10.9)	58.8 (10.1)
Body weight (kg)				
Mean (SD)	92.74 (19.57)	92.49 (22.23)	89.88 (21.06)	91.70 (20.97)
Body mass index (kg/m ²)				
Mean (SD)	32.77 (6.01)	32.00 (6.41)	31.77 (6.05)	32.18 (6.16)
Race				
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	19 (14.4)	23 (17.6)	24 (18.0)	66 (16.7)
Black or African American	4 (3.0)	9 (6.9)	8 (6.0)	21 (5.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
White	108 (81.8)	98 (74.8)	101 (75.9)	307 (77.5)
Other	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
Smoker status				
Current smoker	28 (21.2)	25 (19.1)	23 (17.3)	76 (19.2)
Never smoked	60 (45.5)	65 (49.6)	69 (51.9)	194 (49.0)
Previous smoker	44 (33.3)	41 (31.3)	41 (30.8)	126 (31.8)
Renal function				
Normal	65 (49.2)	70 (53.4)	66 (49.6)	201 (50.8)
Mild Renal Impairment	55 (41.7)	49 (37.4)	56 (42.1)	160 (40.4)
Moderate Renal Impairment	12 (9.1)	12 (9.2)	11 (8.3)	35 (8.8)
Severe Renal Impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
End stage Renal Impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HbA1c (%)				
N	132	131	133	396
Mean (SD)	8.36 (0.83)	8.31 (0.82)	8.42 (0.88)	8.37 (0.84)
Fasting plasma glucose (mmol/L)				
N	130	130	132	392
Mean (SD)	8.94 (3.46)	8.46 (2.83)	8.55 (2.59)	8.65 (2.98)
Duration of Diabetes (years)				
N	132	131	132	395
Mean (SD)	12.91 (7.59)	13.74 (7.82)	13.30 (7.98)	13.32 (7.79)
MDRD eGFR (mL/min/1.73 m ²)				
N	132	131	133	396
Mean (SD)	91.88 (26.30)	91.06 (23.41)	90.97 (25.37)	91.30 (25.00)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

有効性の結果：

2 型糖尿病患者を対象とした 30 週間の本試験では、Basal インスリンに加えてセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg を週 1 回皮下投与した時の血糖コントロール及び体重に対する効果をプラセボと比較検討した。HbA1c (プライマリーエンドポイント) の低下及び体重 (検証的セカンダリーポイント) の減少について、セマグルチド両用量の優越性が示された。これにより本試験は主要目的を達成した。

プライマリーエンドポイント：HbA1c の変化量

- 投与後 30 週の HbA1c の低下量について、セマグルチド両用量群のプラセボ群に対する優越性が検証された。
 - － セマグルチド 0.5 mg 群とプラセボ群の比較：群差の推定値-1.35% (95%信頼区間：-1.61; -1.10)
 - － セマグルチド 1.0 mg 群とプラセボ群の比較：群差の推定値-1.75% (95%信頼区間：-2.01; -1.50)
- いずれの感度分析も統計的に有意であった。治療効果は各解析で同様であり、主要解析で確認された治療効果と同程度であった。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重の変化量

- 投与後 30 週の体重の減少量について、セマグルチド両用量群のプラセボ群に対する優越性が検証された。
 - － セマグルチド 0.5 mg 群とプラセボ群の比較：群差の推定値-2.31 kg (95%信頼区間：-3.33; -1.29)
 - － セマグルチド 1.0 mg 群とプラセボ群の比較：群差の推定値-5.06 kg (95%信頼区間：-6.08; -4.04)
- 主要解析の結果は 4 つのすべての感度分析により裏付けられた。いずれの感度分析においても統計的に有意であり、その治療効果は各解析で同様であった。

補足的セカンダリーエンドポイント

HbA1c 目標値：

- HbA1c の治療目標値を達成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両用量群で有意に高かった。
 - － HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 群で 61%、セマグルチド 1.0 mg 群で 79%及びプラセボ群で 11%であり、オッズ比の推定値はセマグルチド 0.5 mg 群で 14.68 (95%信頼区間：7.43; 29.02)、セマグルチド 1.0 mg 群で 34.28 (95%信頼区間：16.59; 70.83) であった。
 - － HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.5 mg 群で 41%、セマグルチド 1.0 mg 群で 61%及びプラセボ群で 5%であり、オッズ比の推定値はセマグルチド 0.5 mg 群で 15.61 (95%信頼区間：6.47; 37.64)、セマグルチド 1.0 mg 群で 35.84 (95%信頼区間：14.72; 87.27) であった。
- すべての HbA1c エンドポイントにおいて、セマグルチド 0.5 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群でより大きな反応がみられた。

糖代謝：

- 投与後 30 週の空腹時血糖値について、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意な低下を示した。
 - － セマグルチド 0.5 mg 群とプラセボ群の比較：群差の推定値-1.14 mmol/L (95%信頼区間：-1.75; -0.54) [-20.62 mg/dL (95%信頼区間：-31.45; -9.80)]
 - － セマグルチド 1.0 mg 群とプラセボ群の比較：群差の推定値-1.88 mmol/L (95%信頼区間：-2.48; -1.28) [-33.87 mg/dL (95%信頼区間：-44.69; -23.06)]

Basal インスリン投与量：

- 投与後 30 週のインスリン投与量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で 6%及びセマグルチド 1.0 mg 群で 12%少なく、その違いは有意であった。

血圧：

- － 収縮期血圧は、プラセボ群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有意な低下を示し、プラセボ群との群差の推定値は-6.29 mmHg (95%信頼区間：-9.91; -2.66) であった。
- － 拡張期血圧について、セマグルチド投与による有意な違いは認められなかった。

患者報告アウトカム：

- DTSQs：治療満足度の総スコアはプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高く、プラセボ群との群差の推定値はセマグルチド 0.5 mg 群で 1.48 (95%信頼区間：0.14; 2.82)、セマグルチド 1.0 mg 群で 2.22 (95%信頼区間：0.87; 3.56) であった。

- DTSQスコアは、セマグルチド1.0 mg群では8項目中7項目で、セマグルチド0.5 mg群では8項目中3項目で有意な改善が見られた。

安全性の結果：

セマグルチドは全般的に安全で忍容性も良好であり、安全性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

全体的な有害事象プロファイル

- 死亡は報告されなかった。
- 試験期間中に何らかの有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象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 0.5 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で高かった：
 - セマグルチド 0.5 mg 群：被験者の割合 68.9%、単位時間あたりの発現件数 370.5 件／100 人・年
 - セマグルチド 1.0 mg 群：被験者の割合 64.1%、単位時間あたりの発現件数 298.0 件／100 人・年
 - プラセボ群：被験者の割合 57.9%、単位時間あたりの発現件数 265.2 件／100 人・年
- 有害事象の大部分（96%）が軽度又は中等度であり、少数（4%）が重度であった。報告された有害事象の 81%超が、試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であった。
- セマグルチド 1.0 mg 群で最も高頻度で報告された有害事象は、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一方、セマグルチド 0.5 mg 群及びプラセボ群で最も高頻度で報告された有害事象は、器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される有害事象であった。
- セマグルチド 1.0 mg 群でより多くの重篤な有害事象が報告された。
 - セマグルチド 0.5 mg 群：被験者の割合 6.1%、単位時間あたりの発現件数 11.9 件／100 人・年
 - セマグルチド 1.0 mg 群：被験者の割合 9.2%、単位時間あたりの発現件数 20.8 件／100 人・年
 - プラセボ群：被験者の割合 6.8%、単位時間あたりの発現件数 13.1 件／100 人・年
 - 特定の器官別大分類に分類される有害事象が多く発現したということとはなかった。
- 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低かったが、プラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で高かった。
 - セマグルチド 0.5 mg 群で 4.5%、セマグルチド 1.0 mg 群で 6.1%、プラセボ群で 0.8%であった。
 - 投与中止は主に胃腸障害の有害事象に起因していた。

低血糖

- 重大な低血糖は、セマグルチド 1.0 mg 群で 2 件、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の単位時間あたりの発現件数について、セマグルチド群とプラセボ群の間で有意な違いはみられなかった〔セマグルチド 0.5 mg 群とプラセボ群の比の推定値：2.08（95%信頼区間：0.67; 6.51）、セマグルチド 1.0 mg 群とプラセボ群の比の推定値：2.41（95%信頼区間：0.84; 6.96）〕。重大な又は血糖値確定症候性低血糖を発現した被験者の割合は、スクリーニング時の HbA1c が 8%以下の被験者では、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高く、スクリーニング時の HbA1c が 8%超の被験者では、その割合は同程度であった。
 - スクリーニング時の HbA1c が 8%以下：セマグルチド 0.5 mg 群で 8.2%、セマグルチド 1.0 mg 群で 16.3%、プラセボ群で 4.1%
 - スクリーニング時の HbA1c が 8%超：セマグルチド 0.5 mg 群で 8.4%、セマグルチド 1.0 mg 群で 7.3%、プラセボ群で 6.0%

注目すべき安全性領域

- 胃腸障害の有害事象
 - 最も高頻度（いずれかの群において被験者の 5%以上）で報告された胃腸障害の有害事象は、悪心、嘔吐及び下痢であった。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両用量群で高かった。
 - 悪心：セマグルチド 0.5 mg 群で 11.4%、セマグルチド 1.0 mg で 16.8%、プラセボ群で 4.5%
 - 嘔吐：セマグルチド 0.5 mg 群で 6.1%、セマグルチド 1.0 mg で 11.5%、プラセボ群で 3.0%

- 下痢：セマグルチド 0.5 mg 群で 4.5%、セマグルチド 1.0 mg で 6.9%、プラセボ群で 1.5%
- すべての有害事象は軽度又は中等度であり、重度な有害事象は報告されなかったが、重篤な胃腸障害の有害事象が 1 件報告された。
- 胃腸障害の有害事象を発現した被験者の大部分が、投与開始後 12～14 週間以内に最初の事象を発現した。最も多く報告された胃腸障害の有害事象の発現期間は、3 つの投与群内及び投与群間でばらつきがあったが、悪心及び下痢の発現期間の中央値はプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で長かった。
- 189 件の胃腸障害の有害事象のうち 13 件により 9 例が投与を中止した。すべての胃腸障害の有害事象が軽度又は中等度であり、重度な事象は報告されなかった。
- 心血管系事象
 - イベント判定委員会により、8 例 9 件（on treatment 期間中に 8 件、無作為割り付け前に 1 件）の心血管系事象が確認された：セマグルチド 0.5 mg 群で 4 例、セマグルチド 1.0 mg 群で 2 例及びプラセボ群で 2 例であった。9 件のうち 2 件は急性冠動脈症候群、4 件は冠動脈血行再建、残りは脳血管性事象、心不全及び一過性脳虚血発作（無作為割り付けの 2 日前に報告された）がそれぞれ 1 件ずつであった。これらの事象の転帰はみな「回復」であった。
 - ベースラインから投与終了時にかけて脈拍数は、プラセボ群（-0.79 拍/分）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（+3.95 拍/分）で有意に増加した一方、セマグルチド 0.5 mg 群とプラセボ群の間では有意な違いはみられなかった。
 - ベースライン、投与後 30 週及び 35 週において、すべての投与群の心電図測定結果の大部分は「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」であった。心電図測定により特定された 4 件の心電図異常がイベント判定委員会に送られ、うち 1 件が心血管系事象として確認された。
- 膵炎
 - イベント判定委員会により膵炎は確認されなかった。
 - セマグルチドの投与により、リパーゼ及びアミラーゼの平均値は増加し、その増加量はプラセボ群と比較してセマグルチド両用量群で有意に大きかった（アミラーゼ：プラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で 15%、セマグルチド 1.0 mg 群で 18%大きかった。リパーゼ：プラセボ群と比較してセマグルチド 0.5 mg 群で 35%、セマグルチド 1.0 mg 群で 28%大きかった）。
 - 試験期間中に、11 例で 1 回以上リパーゼ活性が基準範囲上限の 5 倍超を示し、9 例で 1 回以上アミラーゼ活性が基準範囲上限の 2 倍超を示した。これらの被験者の大部分では、ベースラインの値が高値であった。
- 肝胆道系障害
 - セマグルチド投与群の 4 例（セマグルチド 0.5 mg 群で 3 例、セマグルチド 1.0 mg 群で 1 例）で胆嚢に関連する事象が報告され、プラセボ群では報告されなかった。これら 4 例では、いずれも事象発現時の急激な体重減少は認められなかった。
 - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリフォスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンについて、ベースラインからの平均変化量はセマグルチド群及びプラセボ群で同程度であり、臨床的に問題となる変化とは考えられなかった。
- 新生物
 - イベント判定委員会により、本試験では 8 件（on-treatment 期間中に 6 件、無作為割り付け前に 1 件、試験終了後に 1 件）の新生物が確認された。イベント判定委員会により確認された甲状腺新生物（遠隔転移を伴う甲状腺癌）が、プラセボ群で無作為割り付け前に報告された。この 8 件のうち、5 件がセマグルチド 0.5 mg 群、1 件がセマグルチド 1.0 mg 群、2 件がプラセボ群での発現であった。
 - イベント判定委員会により確認された新生物のうち 5 件は良性、3 件は悪性（基底細胞癌、遠隔転移を伴う甲状腺癌及び遠隔転移を伴う膵癌）であった。

- 有害事象のうち1件（遠隔転移を伴う肺癌）は、治験責任医師より治験薬との因果関係が「あり」と判定された。事象の発現時期は試験終了後23日であった。
- 新生物を発現した8例のうち4例は、試験開始時に、発現した新生物と同じ種類の新生物の既往歴があった。
- 甲状腺障害
 - イベント判定委員会により、2件の甲状腺疾患が確認された〔プラセボ群で1件の遠隔転移を伴う甲状腺癌（「新生物」にて提示済み）及びセマグルチド1.0 mg群で1件の甲状腺切除を要する甲状腺腫〕。
 - 試験期間中、カルシトニンの平均変化量は小さく、3つの投与群間で同様であった。カルシトニンの平均及び個々のカルシトニン値について、投与期間を通じて投与群内又は投与群間で臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 腎障害
 - 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、プラセボ群で3例の腎障害の有害事象が報告された。1件（セマグルチド1.0 mg群の急性腎不全）は重度で、1件（セマグルチド1.0 mg群の血中クレアチニン増加）は投与の中止に至った。
 - セマグルチド両用量群で同様のクレアチニン増加がみられた。その他の腎機能に関連する臨床検査項目及び尿検査について、投与群内及び投与群間で臨床的に問題となる経時的変化は認められなかった。
- 免疫原性に関連する有害事象及び注射部位反応
 - セマグルチド0.5 mg群で3例、セマグルチド1.0 mg群で7例、プラセボ群で1例のアレルギー反応が報告された。
 - 2件（セマグルチド0.5 mg群の発疹、セマグルチド1.0 mg群の蕁麻疹）は、治験責任医師より治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定され、投与の中止に至った。
 - 抗セマグルチド抗体は認められなかった。
- 投薬過誤、過量投与、治験薬による病原体感染の疑い及び稀な事象
 - セマグルチド0.5 mg群で2例2件の投薬過誤が報告された（いずれも、セマグルチドを週1回ではなく1日1回投与した。この投薬過誤による低血糖は報告されなかった。うち1件は過量投与としても報告された）。
 - 本試験で治験薬による病原体感染の疑いは報告されなかった。
 - 稀な事象において、臨床的に問題となる所見は報告されなかった。

その他の臨床検査項目、身体所見及び妊娠

- 注目すべき安全性領域に記載されていない血液生化学的検査又は血液学的検査に関するパラメータについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 身体所見について、投与群間に臨床的に問題となる違いは認められなかった。
- セマグルチド0.5 mg群で1件の妊娠が報告された；投与は中止された。胎児の曝露期間は約9週間と推定された。被験者は先天性異常のない健康な乳児を出産した。

全体の結論：

- HbA1cの低下（プライマリーエンドポイント）を指標とした血糖コントロールについて、セマグルチド両用量のプラセボに対する優越性が検証された。HbA1cの目標値（ADA：7%未満及びAACE：6.5%以下）を達成した被験者の割合はプラセボと比較してセマグルチド両用量で有意に高かった。
- 体重減少（検証的セカンダリーエンドポイント）について、セマグルチド両用量の優越性が検証された。
- セマグルチド投与によるHbA1c及び体重の改善に伴い、その他のパラメータ〔空腹時血糖値、Basalインスリン投与量、収縮期血圧（セマグルチド1.0 mg群のみ）及びDTSQの治療満足度総スコア〕の有意な変化が認められた。
- 2型糖尿病患者において、Basalインスリン療法に加えてセマグルチド0.5 mg及び1.0 mgを週1回投与した時の忍容性は良好で、予期しない安全性の問題は認められなかった。
 - － セマグルチド投与下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り、事象はいずれも軽度又は中等度であった。
 - － 重大な又は血糖値確定症候性低血糖を発現した被験者の割合は、スクリーニング時のHbA1cが8%以下の被験者では、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高く、スクリーニング時のHbA1cが8%超の被験者では、その割合は同程度であった。
- 本試験の結果により、セマグルチドにおけるベネフィットとリスクのプロファイルが良好であることが裏付けられた。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神及びICH-GCPを遵守して実施された。

2.7.6.19.2. 有害事象（全集団）

表 2.7.6.19.2- 1 有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo			Total		
	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	91	(68.9)	312	370.5	84	(64.1)	244	298.0	77	(57.9)	223	265.2
感染症および寄生虫症	37	(28.0)	55	65.3	29	(22.1)	34	41.5	41	(30.8)	60	71.3
詳細不明な感染体による感染症	36	(27.3)	48	57.0	25	(19.1)	29	35.4	35	(26.3)	49	58.3
鼻咽喉頭炎	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
胃腸炎	4	(3.0)	4	4.8	3	(2.3)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2
気管支炎	5	(3.8)	5	5.9	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
咽頭炎	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
副鼻腔炎	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2
中耳炎	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.7	0		3	3.6
憩室炎	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2
歯肉炎	0				0				2	(1.5)	2	2.4
爪囲炎	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2
肺炎	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0		2	2.4
膀胱炎	0				0				2	(1.5)	2	2.4
感染性大腸炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0		1	1.2
感染性腸炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2
気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2
急性副鼻腔炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	1.2
結膜炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	1.2
骨髄炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2
菌感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	1.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																	
High level group term																	
Preferred term		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
歯	膿瘍	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
	耳下腺炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	耳感染	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	腎盂腎炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	皮膚感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	鼻炎	1	(0.8)	2	2.4	0				0				1	(0.3)	2	0.8
	無菌性髄膜炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
	扁桃炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	ウイルス感染症	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	5	(3.8)	6	7.1	8	(2.0)	9	3.6
	インフルエンザ	1	(0.8)	1	1.2	0				4	(3.0)	5	5.9	5	(1.3)	6	2.4
	带状疱疹	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
	ウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	細菌感染症	3	(2.3)	4	4.8	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.6	8	(2.0)	9	3.6
	ヘリコバクター感染	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
	蜂巣炎	1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	3	1.2
	せつ	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
	クロストリジウム・ディフィシレ	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	大腸炎																
	レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	毛包炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
真菌感染症	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	5	2.0	
外陰腔真菌感染	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8	
カンジダ感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4	
真菌感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4	
爪真菌症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4	
胃腸障害		36	(27.3)	72	85.5	45	(34.4)	80	97.7	21	(15.8)	37	44.0	102	(25.8)	189	75.5
消化管徴候および症状		26	(19.7)	52	61.8	35	(26.7)	56	68.4	14	(10.5)	19	22.6	75	(18.9)	127	50.8
悪心		15	(11.4)	21	24.9	22	(16.8)	23	28.1	6	(4.5)	6	7.1	43	(10.9)	50	20.0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
嘔吐	8	(6.1)	9	10.7	15	(11.5)	17	20.8	4	(3.0)	4	4.8	27	(6.8)	30	12.0
腹痛	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	4	4.8	7	(1.8)	8	3.2
腹部不快感	4	(3.0)	14	16.6	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	7	(1.8)	17	6.8
消化不良	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	6	(1.5)	6	2.4
上腹部痛	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	4	4.9	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	7	2.8
放屁	0				4	(3.1)	4	4.9	0				4	(1.0)	4	1.6
おくび	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
呼気臭	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
消化管運動および排泄障害	11	(8.3)	13	15.4	13	(9.9)	16	19.5	5	(3.8)	5	5.9	29	(7.3)	34	13.6
下痢	6	(4.5)	6	7.1	9	(6.9)	9	11.0	2	(1.5)	2	2.4	17	(4.3)	17	6.8
便秘	5	(3.8)	5	5.9	3	(2.3)	3	3.7	3	(2.3)	3	3.6	11	(2.8)	11	4.4
胃食道逆流性疾患	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	4	4.9	0				5	(1.3)	6	2.4
歯牙および歯肉の状態	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	5	5.9	5	(1.3)	7	2.8
歯痛	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	5	5.9	4	(1.0)	6	2.4
齦歯	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.6
裂孔ヘルニア	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
大腿ヘルニア	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
消化管の状態NEC	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
胃障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
機能性胃腸障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
食中毒	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
消化管炎症性疾患	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	3	3.6	3	(0.8)	5	2.0
胃炎	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	2	(0.5)	3	1.2
クローン病	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
食道炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
唾液腺疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
口内乾燥	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
憩室疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腸憩室	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
口腔内軟部組織疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
口唇腫脹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
消化管血行障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
痔核	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
消化管出血NEC	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血便排泄	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
舌疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
舌腫脹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
良性消化管新生物	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
胃ポリープ	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
膵外分泌障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
急性膵炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	13	(9.8)	20	23.8	16	(12.2)	21	25.6	16	(12.0)	18	21.4	45	(11.4)	59	23.6
筋骨格系および結合組織障害NEC	9	(6.8)	14	16.6	8	(6.1)	8	9.8	7	(5.3)	8	9.5	24	(6.1)	30	12.0
背部痛	5	(3.8)	6	7.1	4	(3.1)	4	4.9	5	(3.8)	5	5.9	14	(3.5)	15	6.0
四肢痛	2	(1.5)	5	5.9	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	8	3.2
筋骨格痛	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
筋骨格硬直	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
頸部痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
側腹部痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肩胛部痛	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
関節障害	2	(1.5)	2	2.4	5	(3.8)	6	7.3	4	(3.0)	4	4.8	11	(2.8)	12	4.8
関節痛	1	(0.8)	1	1.2	5	(3.8)	6	7.3	4	(3.0)	4	4.8	10	(2.5)	11	4.4
変形性脊椎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
筋障害	1	(0.8)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	4	(3.0)	4	4.8	7	(1.8)	8	3.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
筋痙攣	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	3	(0.8)	3	1.2
筋肉痛	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
筋炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
筋硬化症	1	(0.8)	2	2.4	0				0				1	(0.3)	2	0.8
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.9	2	(1.5)	2	2.4	6	(1.5)	7	2.8
椎間板突出	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
腰部脊柱管狭窄症	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
脊椎すべり症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
椎間板障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
腱、靱帯および軟骨障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
腱炎	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
臨床検査	20	(15.2)	35	41.6	13	(9.9)	22	26.9	9	(6.8)	21	25.0	42	(10.6)	78	31.2
消化管検査	14	(10.6)	20	23.8	8	(6.1)	9	11.0	5	(3.8)	7	8.3	27	(6.8)	36	14.4
リパーゼ増加	12	(9.1)	15	17.8	7	(5.3)	7	8.5	4	(3.0)	4	4.8	23	(5.8)	26	10.4
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	7	(1.8)	8	3.2
リパーゼ異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
酵素増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
蛋白および化学的検査NEC	3	(2.3)	3	3.6	1	(0.8)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	6	(1.5)	7	2.8
Cー反応性蛋白異常	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(1.5)	2	2.4	3	(0.8)	3	1.2
Cー反応性蛋白増加	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
血中アルブミン減少	0				1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.3)	2	0.8
酵素検査NEC	3	(2.3)	3	3.6	0				2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	5	2.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	R	E	N	Sema 1.0 mg (%)	R	E	N	Placebo (%)	R	E	N	Total (%)	R	E
血液学的検査（血液型検査を含む）	1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	5	6.1	2	(1.5)	3	3.6	4	(1.0)	10	4.0
白血球数増加	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	4	1.6
ヘモグロビン減少	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
好中球数増加	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
ヘマトクリット増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
赤血球数増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
水分、電解質および無機質検査	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	4	(1.0)	4	1.6
血中カルシウム増加	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
血清フェリチン減少	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中カリウム増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系検査	1	(0.8)	3	3.6	0				2	(1.5)	3	3.6	3	(0.8)	6	2.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	3	1.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肝機能検査異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肝酵素上昇	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
腎尿路系検査および尿検査	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
血中クレアチニン増加	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
血中尿素異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
心血管系検査（酵素検査を除く）	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
血圧上昇	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心カテーテル検査	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
身体的診察および器官系の状態に関する事項	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
体重減少	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
代謝、栄養学および血液ガス検査	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
血中ブドウ糖増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血中尿酸増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血中カルシトニン増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
代謝および栄養障害	9	(6.8)	13	15.4	20	(15.3)	24	29.3	8	(6.0)	11	13.1	37	(9.3)	48	19.2
食欲および総合的な栄養摂取障害	6	(4.5)	6	7.1	8	(6.1)	8	9.8	1	(0.8)	1	1.2	15	(3.8)	15	6.0
食欲減退	5	(3.8)	5	5.9	7	(5.3)	7	8.5	1	(0.8)	1	1.2	13	(3.3)	13	5.2
栄養障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
電解質および水分バランス異常	2	(1.5)	2	2.4	5	(3.8)	8	9.8	1	(0.8)	2	2.4	8	(2.0)	12	4.8
高カリウム血症	2	(1.5)	2	2.4	4	(3.1)	5	6.1	1	(0.8)	1	1.2	7	(1.8)	8	3.2
低カリウム血症	0				2	(1.5)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	4	1.6
骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害	1	(0.8)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0				4	(1.0)	5	2.0
高カルシウム血症	1	(0.8)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0				4	(1.0)	5	2.0
糖代謝障害（糖尿病を含む）	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.8	4	(1.0)	5	2.0
高血糖	0				0				2	(1.5)	3	3.6	2	(0.5)	3	1.2
コントロール不良の糖尿病	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
低血糖症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
ビタミン関連障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
ビタミンD欠乏	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
ビタミンB12欠乏	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
プリンおよびピリミジン代謝障害	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	3	(0.8)	4	1.6
痛風	0				0				2	(1.5)	3	3.6	2	(0.5)	3	1.2
高尿酸血症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
脂質代謝障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
高トリグリセリド血症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
高脂血症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
代謝障害NEC	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
高アマラーゼ血症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
高リパーゼ血症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
神経系障害	13	(9.8)	25	29.7	8	(6.1)	10	12.2	11	(8.3)	17	20.2	32	(8.1)	52	20.8
頭痛	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	7	(5.3)	8	9.5	11	(2.8)	12	4.8
頭痛	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	6	(4.5)	7	8.3	10	(2.5)	11	4.4
副鼻腔炎に伴う頭痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
神経学的障害 NEC	5	(3.8)	9	10.7	3	(2.3)	3	3.7	2	(1.5)	3	3.6	10	(2.5)	15	6.0
浮動性めまい	3	(2.3)	5	5.9	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	7	2.8
感覚鈍麻	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
錯感覚	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
ヘルペス後神経痛	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
下肢静止不能症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
低血糖性意識消失	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
肋間神経痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
末梢性ニューロパチー	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	2	2.4	4	(3.0)	4	4.8	7	(1.8)	8	3.2
手根管症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
多発ニューロパチー	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
神経圧迫	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
末梢性ニューロパチー	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
中枢神経系血管障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.6
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頸動脈狭窄	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
頸動脈硬化症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
脊髄および神経根障害	2	(1.5)	4	4.8	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	5	2.0
頸腕症候群	2	(1.5)	4	4.8	0				0				2	(0.5)	4	1.6
坐骨神経痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
運動障害（パーキンソニズムを含む）	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
振戦	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
脳神経障害（新生物を除く）	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
三叉神経痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
第7脳神経麻痺	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
精神的機能障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
記憶障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
脳器質性疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
大脳萎縮	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
発作（亜型を含む）	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
痙攣発作	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	8	(6.1)	11	13.1	7	(5.3)	8	9.8	5	(3.8)	5	5.9	20	(5.1)	24	9.6
表皮および皮膚異常	5	(3.8)	7	8.3	4	(3.1)	4	4.9	3	(2.3)	3	3.6	12	(3.0)	14	5.6
発疹	3	(2.3)	4	4.8	0				1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	5	2.0
そう痒症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
乾癬	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
湿疹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
接触性皮膚炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
全身性そう痒症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
膿疱性乾癬	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚臭異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
皮膚病変	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚変色	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚付属器状態	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	5	2.0
汗疹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
汗腺炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
脱毛症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
爪破損	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
嵌入爪	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血管浮腫および蕁麻疹	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
蕁麻疹	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
皮膚および皮下組織障害NEC	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
糖尿病性足病変	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
糖尿病性潰瘍	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
角化および皮膚異栄養性障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
日光角化症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(5.3)	7	8.3	7	(5.3)	8	9.8	5	(3.8)	5	5.9	19	(4.8)	20	8.0
全身障害NEC	6	(4.5)	6	7.1	5	(3.8)	5	6.1	4	(3.0)	4	4.8	15	(3.8)	15	6.0
疲労	3	(2.3)	3	3.6	2	(1.5)	2	2.4	0				5	(1.3)	5	2.0
末梢性浮腫	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
インフルエンザ様疾患	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
悪寒	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
炎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
胸痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
倦怠感	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
無力症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
疼痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
体温異常	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	0				2	(0.5)	3	1.2
発熱	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	0				2	(0.5)	3	1.2
治療の効果および非治療の効果（毒性を除く）	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
薬物不耐性	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
投与部位反応	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
注射部位疼痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	11	(8.3)	12	14.3	3	(2.3)	3	3.7	4	(3.0)	5	5.9	18	(4.5)	20	8.0
損傷 N E C	4	(3.0)	5	5.9	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	4	4.8	9	(2.3)	11	4.4
挫傷	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
四肢損傷	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	2	2.4	2	(0.5)	3	1.2
歯牙破折	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
節足動物刺傷	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
創傷	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
転倒	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腱損傷	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
靱帯捻挫	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
骨および関節損傷	3	(2.3)	3	3.6	0				1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.6
手骨折	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
足骨折	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
膝蓋骨骨折	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肋骨骨折	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
投薬過誤	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
偶発的過量投与	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
不適切な投与計画での薬剤の投与	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
処置による損傷および合併症 N E C	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
処置による疼痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
曝露、化学的損傷および中毒	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
毒性物質曝露	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
物理的要因による損傷	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
電撃熱傷	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
眼障害	11	(8.3)	17	20.2	0				3	(2.3)	3	3.6	14	(3.5)	20	8.0
眼前方部構造変化、沈着および変性	3	(2.3)	4	4.8	0				2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	6	2.4
白内障	2	(1.5)	3	3.6	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	4	1.6
後囊部混濁	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
翼状片	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
視覚障害	4	(3.0)	5	5.9	0				0				4	(1.0)	5	2.0
視力低下	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
複視	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
片側失明	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
霧視	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
老視	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼部出血および血管障害NEC	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
結膜出血	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
眼部感染、刺激症状および炎症	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
黄斑浮腫	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼充血	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
糖尿病網膜症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
網膜静脈閉塞	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼部構造変化、沈着および変性NEC	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
網膜剥離	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼部障害NEC	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼乾燥	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	4	(3.0)	5	5.9	3	(2.3)	4	4.9	6	(4.5)	6	7.1	13	(3.3)	15	6.0
非溶血性貧血と骨髓抑制	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.6	7	(1.8)	7	2.8
貧血	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.6	7	(1.8)	7	2.8
白血球障害	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
白血球減少症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
白血球障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
白血球増加症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Placebo			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
赤血球障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0		2	(0.5)
赤血球増加症	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0		2	(0.5)
脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	0				0				2	(1.5)	2	2.4
リンパ節炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2
リンパ節症	0				0				1	(0.8)	1	1.2
血小板障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	(0.3)
血小板減少症	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(3.8)	7	8.3	5	(3.8)	8	9.8	3	(2.3)	4	4.8
呼吸器系障害 N E C	3	(2.3)	4	4.8	2	(1.5)	3	3.7	2	(1.5)	2	2.4
咳嗽	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4
口腔咽頭痛	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0		3	(0.8)
しゃっくり	1	(0.8)	1	1.2	0				0		1	(0.3)
湿性咳嗽	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	(0.3)
上気道障害（感染を除く）	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0		5	(1.3)
副鼻腔うつ血	0				2	(1.5)	2	2.4	0		2	(0.5)
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0		1	(0.3)
喉頭の炎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0		1	(0.3)
副鼻腔ポリープ	1	(0.8)	1	1.2	0				0		1	(0.3)
気管支障害（新生物を除く）	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	3	(0.8)
喘息	0				1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	2	(0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				0		1	(0.3)
下気道障害（閉塞および感染を除く）	0				0				1	(0.8)	1	1.2
肺肉芽腫	0				0				1	(0.8)	1	1.2
腎および尿路障害	3	(2.3)	3	3.6	5	(3.8)	6	7.3	5	(3.8)	5	5.9
腎障害（腎症を除く）	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	3	(2.3)	3	3.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
急性腎不全	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
腎嚢胞	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
腎不全	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
水腎症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
慢性腎臓病	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
尿路系徴候および症状	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	5	2.0
血尿	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
蛋白尿	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
尿失禁	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
排尿困難	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
腹圧性尿失禁	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
尿石症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
腎結石症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血管障害	3	(2.3)	3	3.6	4	(3.1)	4	4.9	4	(3.0)	7	8.3	11	(2.8)	14	5.6
高血圧性血管障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	5	(1.3)	6	2.4
高血圧	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	5	2.0
高血圧クレーゼ	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	3	(0.8)	4	1.6
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
大腿動脈閉塞	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
末梢静脈疾患	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
リンパ管障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
リンパ浮腫	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
低血圧	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
静脈瘤	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
静脈瘤	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
瘤および動脈解離	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
大動脈瘤	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
精神障害	4	(3.0)	4	4.8	1	(0.8)	1	1.2	5	(3.8)	7	8.3	10	(2.5)	12	4.8
睡眠障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
不眠症	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
抑うつ性気分障害	0				0				3	(2.3)	3	3.6	3	(0.8)	3	1.2
うつ病	0				0				3	(2.3)	3	3.6	3	(0.8)	3	1.2
不安障害および不安症状	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
ストレス	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
不安	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
自殺および自傷行動N E C	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
自殺念慮	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
統合失調症およびその他の精神障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
統合失調症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
譫妄（錯乱を含む）	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
譫妄	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
躁病と双極性気分障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
双極性障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
心臓障害	5	(3.8)	5	5.9	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	3	3.6	9	(2.3)	9	3.6
冠動脈障害	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
冠動脈疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
急性冠動脈症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
不整脈	3	(2.3)	3	3.6	0				0				3	(0.8)	3	1.2
心房細動	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
第一度房室ブロック	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頻脈	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心不全	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
うっ血性心不全	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
心不全	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
心臓弁膜障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
僧帽弁閉鎖不全症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
外科および内科処置	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	3	(2.3)	3	3.6	8	(2.0)	8	3.2
血管治療手技	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	6	2.4
冠動脈バイパス	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
冠動脈ステント挿入	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頸動脈内膜剥離術	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈ステント挿入	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈形成	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
骨および関節治療手技	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
指切断	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
脊髄手術	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
耳および迷路障害	5	(3.8)	6	7.1	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	8	(2.0)	10	4.0
内耳および第8脳神経障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	5	(1.3)	6	2.4
回転性めまい	0				0				2	(1.5)	3	3.6	2	(0.5)	3	1.2
頭位性回転性めまい	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
前庭障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
耳部障害NEC	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
耳痛	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
外耳障害（先天性障害を除く）	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
外耳痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系障害	3	(2.3)	4	4.8	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	7	2.8

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝および肝胆道系障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.6
脂肪肝	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
急性肝炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
胆嚢障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
急性胆嚢炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
胆石症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
胆嚢障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
免疫系障害	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0				5	(1.3)	5	2.0
アレルギー性疾患	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0				5	(1.3)	5	2.0
季節性アレルギー	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
植物アレルギー	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
薬物過敏症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
消化器の良性新生物	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
大腸腺腫	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
悪性および詳細不明の皮膚新生物	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
基底細胞癌	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
生殖系および乳房障害	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
前立腺障害（感染および炎症を除く）	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
良性前立腺肥大症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
乳房異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
乳房嚢胞	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class																
High level group term																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 (%)	mg E	R	N	Sema 1.0 (%)	mg E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
内分泌障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
甲状腺障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
甲状腺機能亢進症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
甲状腺腫	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:13 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_ot_3627.txt

表 2.7.6.19.2- 2 重篤な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	8	(6.1)	10	11.9	12	(9.2)	17	20.8	9	(6.8)	11	13.1	29	(7.3)	38	15.2
感染症および寄生虫症	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	3	3.7	4	(3.0)	4	4.8	8	(2.0)	8	3.2
詳細不明な感染体による感染症	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	4	(3.0)	4	4.8	7	(1.8)	7	2.8
気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
憩室炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
腎盂腎炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
肺炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
副鼻腔炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
無菌性髄膜炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
細菌感染症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
クロストリジウム・ディフィシレ	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
大腸炎																
外科および内科処置	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	6	2.4
血管治療手技	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	6	2.4
冠動脈バイパス	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
冠動脈ステント挿入	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頸動脈内膜剥離術	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈ステント挿入	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈形成	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心臓障害	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
冠動脈障害	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:37 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_sae_ot_3627.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
冠動脈疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
急性冠動脈症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心不全	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
心不全	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
神経系障害	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	0				3	(0.8)	3	1.2
中枢神経系血管障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頸動脈狭窄	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
神経学的障害 NEC	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
低血糖性意識消失	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	0				2	(1.5)	3	3.7	0				2	(0.5)	3	1.2
筋骨格系および結合組織障害 NEC	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
背部痛	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	0				1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.3)	2	0.8
腰部脊柱管狭窄症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
脊椎すべり症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血管障害	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
大腿動脈閉塞	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
精神障害	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
統合失調症およびその他の精神障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
統合失調症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:37 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_sae_ot_3627.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
抑うつ性気分障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
うつ病	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
代謝および栄養障害	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
糖代謝障害（糖尿病を含む）	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
コントロール不良の糖尿病	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
低血糖症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
臨床検査	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
心血管系検査（酵素検査を除く）	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血圧上昇	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
身体的診察および器官系の状態に関する事項	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
体重減少	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
胃腸障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
消化管運動および排泄障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
胃食道逆流性疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
体温異常	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
発熱	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
胆嚢障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
急性胆嚢炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
眼障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
眼前方部構造変化、沈着および変性	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:37 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_sae_ot_3627.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term																
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
白内障	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
非溶血性貧血と骨髓抑制	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
貧血	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
処置による損傷および合併症 NEC	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
処置による疼痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
免疫系障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
アレルギー性疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
薬物過敏症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:41:37 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_gen_sae_ot_3627.txt

表 2.7.6.19.2- 3 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（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	40	(30.3)	94	111.6	45	(34.4)	76	92.8	17	(12.8)	28	33.3	102	(25.8)	198	79.1
胃腸障害	23	(17.4)	51	60.6	34	(26.0)	55	67.2	8	(6.0)	10	11.9	65	(16.4)	116	46.4
悪心	13	(9.8)	19	22.6	21	(16.0)	22	26.9	4	(3.0)	4	4.8	38	(9.6)	45	18.0
嘔吐	7	(5.3)	8	9.5	10	(7.6)	11	13.4	3	(2.3)	3	3.6	20	(5.1)	22	8.8
下痢	3	(2.3)	3	3.6	3	(2.3)	3	3.7	0				6	(1.5)	6	2.4
腹部不快感	3	(2.3)	13	15.4	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	16	6.4
便秘	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.6
おくび	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
消化不良	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
放屁	0				3	(2.3)	3	3.7	0				3	(0.8)	3	1.2
胃食道逆流性疾患	0				2	(1.5)	3	3.7	0				2	(0.5)	3	1.2
上腹部痛	0				2	(1.5)	4	4.9	0				2	(0.5)	4	1.6
腹痛	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
胃障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
機能性胃腸障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
急性脾炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
呼気臭	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
臨床検査	13	(9.8)	19	22.6	7	(5.3)	7	8.5	5	(3.8)	12	14.3	25	(6.3)	38	15.2
リパーゼ増加	10	(7.6)	12	14.3	4	(3.1)	4	4.9	3	(2.3)	3	3.6	17	(4.3)	19	7.6
アミラーゼ増加	3	(2.3)	3	3.6	0				2	(1.5)	3	3.6	5	(1.3)	6	2.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:02 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_relate_ot_3627.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
体重減少	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
C-反応性蛋白異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肝機能検査異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中クレアチニン増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血中尿素異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
膵酵素増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
代謝および栄養障害	6	(4.5)	6	7.1	9	(6.9)	9	11.0	0				15	(3.8)	15	6.0
食欲減退	5	(3.8)	5	5.9	6	(4.6)	6	7.3	0				11	(2.8)	11	4.4
高カルシウム血症	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
高アミラーゼ血症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
低血糖症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(3.0)	4	4.8	0				2	(1.5)	2	2.4	6	(1.5)	6	2.4
疲労	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
倦怠感	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
注射部位疼痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
発熱	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
無力症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
神経系障害	1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	4	(1.0)	6	2.4
感覚鈍麻	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
錯感覚	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
低血糖性意識消失	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
頭痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:02 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_relate_ot_3627.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term		Sema 0.5 mg E				Sema 1.0 mg E				Placebo				Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
浮動性めまい	1	(0.8)	2	2.4	0				0				1	(0.3)	2	0.8
感染症および寄生虫症	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
インフルエンザ	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
筋炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
鼠径部痛	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
赤血球増加症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
貧血	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血管障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
リンパ浮腫	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
低血圧	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
発疹	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
蕁麻疹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
急性肝炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
しゃっくり	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:02 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_relate_ot_3627.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頭位性回転性めまい		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
偶発的過量投与		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心臓障害		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頻脈		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
生殖系および乳房障害		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
良性前立腺肥大症		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
精神障害		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
不眠症		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:02 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_relate_ot_3627.txt

表 2.7.6.19.2- 4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	5	(3.8)	10	11.9	10	(7.6)	13	15.9	6	(4.5)	10	11.9	21	(5.3)	33	13.2
心臓障害	2	(1.5)	2	2.4	0				3	(2.3)	3	3.6	5	(1.3)	5	2.0
冠動脈疾患	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
急性冠動脈症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心不全	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
僧帽弁閉鎖不全症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
外科および内科処置	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
冠動脈バイパス	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
冠動脈ステント挿入	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
感染症および寄生虫症	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
耳下腺炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.7	0				3	(0.8)	4	1.6
背部痛	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
腰部脊柱管狭窄症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
脊椎すべり症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
神経系障害	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
頸動脈狭窄	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
低血糖性意識消失	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:27 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_sev_ot_3627.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
頭痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
歯牙破折	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
処置による疼痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
代謝および栄養障害	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
コントロール不良の糖尿病	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
低血糖症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
免疫系障害	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
薬物過敏症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
臨床検査	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
C-反応性蛋白異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心カテーター検査	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
体重減少	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
急性胆嚢炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
眼障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
結膜出血	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
貧血	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
副鼻腔ポリープ	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:27 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_sev_ot_3627.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎および尿路障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
急性腎不全	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
精神障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
統合失調症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:27 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_sev_ot_3627.txt

表 2.7.6.19.2- 5 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	42	(31.8)	84	99.8	32	(24.4)	57	69.6	28	(21.1)	55	65.4	102	(25.8)	196	78.3
感染症および寄生虫症	10	(7.6)	11	13.1	11	(8.4)	12	14.7	14	(10.5)	15	17.8	35	(8.8)	38	15.2
鼻咽頭炎	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	2	(1.5)	2	2.4	7	(1.8)	7	2.8
気管支炎	3	(2.3)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2	0				4	(1.0)	4	1.6
尿路感染	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.8	4	(1.0)	5	2.0
胃腸炎	2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
インフルエンザ	0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
上気道感染	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
肺炎	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
副鼻腔炎	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
せつ	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
カンジダ感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
咽頭炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
外陰腔真菌感染	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
憩室炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
真菌感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
腎盂腎炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
帯状疱疹	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
中耳炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
爪囲炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
無菌性髄膜炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
胃腸障害	11	(8.3)	15	17.8	15	(11.5)	24	29.3	4	(3.0)	9	10.7	30	(7.6)	48	19.2
悪心	5	(3.8)	6	7.1	6	(4.6)	7	8.5	1	(0.8)	1	1.2	12	(3.0)	14	5.6
嘔吐	2	(1.5)	2	2.4	6	(4.6)	7	8.5	0				8	(2.0)	9	3.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:52 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mod_ot_3627.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腹痛	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	5	2.0
下痢	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	0				3	(0.8)	3	1.2
胃炎	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	2	(0.5)	3	1.2
消化不良	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
腹部不快感	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
便秘	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
胃ポリープ	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
胃食道逆流性疾患	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
急性膵炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
食中毒	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
食道炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
大腿ヘルニア	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
裂孔ヘルニア	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
歯菌	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	8	(6.1)	10	11.9	8	(6.1)	10	12.2	3	(2.3)	3	3.6	19	(4.8)	23	9.2
関節痛	1	(0.8)	1	1.2	4	(3.1)	4	4.9	1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	6	2.4
背部痛	2	(1.5)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	4	1.6
筋骨格痛	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
筋肉痛	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
椎間板突出	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
筋硬化症	1	(0.8)	2	2.4	0				0				1	(0.3)	2	0.8
筋痙縮	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
頸部痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腰部脊柱管狭窄症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
側腹部痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
腱炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
臨床検査	7	(5.3)	13	15.4	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	5	5.9	12	(3.0)	20	8.0
リバーゼ増加	5	(3.8)	5	5.9	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	8	(2.0)	8	3.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:52 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mod_ot_3627.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アミラーゼ増加	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	3	1.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肝機能検査異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血圧上昇	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中尿素異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
神経系障害	5	(3.8)	5	5.9	0				4	(3.0)	4	4.8	9	(2.3)	9	3.6
頭痛	0				0				3	(2.3)	3	3.6	3	(0.8)	3	1.2
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
手根管症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
大脳萎縮	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
糖尿病性ニューロパチー	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肋間神経痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
痙攣発作	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	5	(3.8)	6	7.1	0				1	(0.8)	1	1.2	6	(1.5)	7	2.8
偶発的過量投与	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
挫傷	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
手骨折	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
節足動物刺傷	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
転倒	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
膝蓋骨骨折	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腱損傷	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	5	2.0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:52 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mod_ot_3627.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
炎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
倦怠感	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
発熱	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
疲労	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
薬物不耐性	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
眼障害	5	(3.8)	7	8.3	0				0				5	(1.3)	7	2.8
黄斑浮腫	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼充血	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
結膜出血	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
後囊部混濁	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
糖尿病網膜症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
霧視	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
網膜剥離	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	3	(2.3)	4	4.8	0				1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	5	2.0
リンパ節炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
赤血球増加症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
白血球減少症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
白血球増加症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
貧血	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血管障害	2	(1.5)	2	2.4	0				2	(1.5)	3	3.6	4	(1.0)	5	2.0
高血圧	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
高血圧クレーゼ	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
大腿動脈閉塞	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈閉塞性疾患	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
代謝および栄養障害	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	4	(1.0)	5	2.0
高アマラーゼ血症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:52 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mod_ot_3627.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
高リパーゼ血症		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
高血糖		0				0				1	(0.8)	2	2.4	1	(0.3)	2	0.8
食欲減退		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	5	2.0
蕁麻疹		0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
そう痒症		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
糖尿病性足病変		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
嵌入爪		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
外科および内科処置		1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
頸動脈内膜剝離術		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
指切断		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈形成		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腎および尿路障害		0				1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	3	(0.8)	3	1.2
急性腎不全		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
腎嚢胞		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
尿失禁		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
精神障害		0				0				3	(2.3)	5	5.9	3	(0.8)	5	2.0
うつ病		0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
自殺念慮		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
双極性障害		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
譫妄		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
口腔咽頭痛		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
慢性閉塞性肺疾患		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:52 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mod_ot_3627.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 (%)	mg E	R	N	Sema 1.0 (%)	mg E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
耳および迷路障害	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
回転性めまい	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
頭位性回転性めまい	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
急性肝炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心臓障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
頻脈	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
生殖系および乳房障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
乳房嚢胞	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
内分泌障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
甲状腺腫	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:42:52 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mod_ot_3627.txt

表 2.7.6.19.2- 6 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				131				133				396			
Exposure time (year)	84.2				81.9				84.1				250.2			
Events	81	(61.4)	218	258.9	68	(51.9)	174	212.5	64	(48.1)	158	187.9	213	(53.8)	550	219.8
胃腸障害	29	(22.0)	57	67.7	35	(26.7)	56	68.4	18	(13.5)	28	33.3	82	(20.7)	141	56.4
悪心	11	(8.3)	15	17.8	16	(12.2)	16	19.5	5	(3.8)	5	5.9	32	(8.1)	36	14.4
嘔吐	6	(4.5)	7	8.3	9	(6.9)	10	12.2	4	(3.0)	4	4.8	19	(4.8)	21	8.4
下痢	5	(3.8)	5	5.9	7	(5.3)	7	8.5	2	(1.5)	2	2.4	14	(3.5)	14	5.6
便秘	3	(2.3)	3	3.6	3	(2.3)	3	3.7	3	(2.3)	3	3.6	9	(2.3)	9	3.6
上腹部痛	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	4	4.9	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	7	2.8
腹部不快感	3	(2.3)	13	15.4	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	15	6.0
胃食道逆流性疾患	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	3	3.7	0				4	(1.0)	5	2.0
歯痛	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	5	5.9	4	(1.0)	6	2.4
消化不良	2	(1.5)	2	2.4	0				2	(1.5)	2	2.4	4	(1.0)	4	1.6
放屁	0				4	(3.1)	4	4.9	0				4	(1.0)	4	1.6
おくび	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
腹痛	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(1.5)	2	2.4	3	(0.8)	3	1.2
口内乾燥	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
裂孔ヘルニア	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
クローン病	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
胃障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
機能性胃腸障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血便排泄	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
呼気臭	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
口唇腫脹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
痔核	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
舌腫脹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
腸憩室	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
感染症および寄生虫症	30	(22.7)	44	52.3	18	(13.7)	20	24.4	32	(24.1)	44	52.3	80	(20.2)	108	43.2
鼻咽頭炎	9	(6.8)	12	14.3	3	(2.3)	3	3.7	12	(9.0)	14	16.6	24	(6.1)	29	11.6
上気道感染	8	(6.1)	10	11.9	0				3	(2.3)	3	3.6	11	(2.8)	13	5.2
尿路感染	2	(1.5)	3	3.6	3	(2.3)	4	4.9	6	(4.5)	7	8.3	11	(2.8)	14	5.6
胃腸炎	2	(1.5)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0				5	(1.3)	5	2.0
咽頭炎	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	4	1.6
気管支炎	2	(1.5)	2	2.4	0				2	(1.5)	2	2.4	4	(1.0)	4	1.6
インフルエンザ	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(1.5)	3	3.6	3	(0.8)	4	1.6
中耳炎	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	0				3	(0.8)	3	1.2
ヘリコバクター感染	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
歯肉炎	0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
副鼻腔炎	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
蜂巣炎	1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	3	1.2
膀胱炎	0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
ウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
外陰陰真菌感染	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
感染性大腸炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
感染性腸炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
気管気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
急性副鼻腔炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
憩室炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
結膜炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
骨髓炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
歯感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
歯膿瘍	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
耳感染	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
带状疱疹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
爪囲炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
爪真菌症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
皮膚感染	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
鼻炎	1	(0.8)	2	2.4	0				0				1	(0.3)	2	0.8
毛包炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
扁桃炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
臨床検査	14	(10.6)	19	22.6	12	(9.2)	20	24.4	8	(6.0)	16	19.0	34	(8.6)	55	22.0
リパーゼ増加	8	(6.1)	10	11.9	5	(3.8)	5	6.1	3	(2.3)	3	3.6	16	(4.0)	18	7.2
アミラーゼ増加	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	3	3.6	5	(1.3)	6	2.4
白血球数増加	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	4	1.6
C-反応性蛋白異常	0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
C-反応性蛋白増加	2	(1.5)	2	2.4	0				0				2	(0.5)	2	0.8
ヘモグロビン減少	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
血中カルシウム増加	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
血中クレアチニン増加	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
好中球数増加	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
ヘマトクリット増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
リパーゼ異常	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肝酵素上昇	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血清フェリチン減少	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中アルブミン減少	0				1	(0.8)	2	2.4	0				1	(0.3)	2	0.8
血中カリウム増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血中カルシウム増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
血中ブドウ糖増加	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
血中尿酸増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
赤血球数増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
体重減少	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脛酵素増加	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
代謝および栄養障害	8	(6.1)	11	13.1	18	(13.7)	22	26.9	6	(4.5)	8	9.5	32	(8.1)	41	16.4
食欲減退	4	(3.0)	4	4.8	7	(5.3)	7	8.5	1	(0.8)	1	1.2	12	(3.0)	12	4.8
高カリウム血症	2	(1.5)	2	2.4	4	(3.1)	5	6.1	1	(0.8)	1	1.2	7	(1.8)	8	3.2
高カルシウム血症	1	(0.8)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.7	0				4	(1.0)	5	2.0
低カリウム血症	0				2	(1.5)	3	3.7	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	4	1.6
ビタミンD欠乏	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
栄養障害	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
痛風	0				0				2	(1.5)	3	3.6	2	(0.5)	3	1.2
ビタミンB12欠乏	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
高トリグリセリド血症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
高血糖	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
高脂血症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
高尿酸血症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	6	(4.5)	9	10.7	7	(5.3)	8	9.8	13	(9.8)	15	17.8	26	(6.6)	32	12.8
背部痛	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	5	(3.8)	5	5.9	9	(2.3)	9	3.6
四肢痛	2	(1.5)	5	5.9	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	8	3.2
関節痛	0				1	(0.8)	2	2.4	3	(2.3)	3	3.6	4	(1.0)	5	2.0
筋痙攣	0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
筋炎	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
筋骨格硬直	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
筋骨格痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
椎間板障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
椎間板突出	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
変形性脊椎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
腱炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
鼠径部痛	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
神経系障害	10	(7.6)	20	23.8	6	(4.6)	8	9.8	8	(6.0)	12	14.3	24	(6.1)	40	16.0
頭痛	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	3	3.6	6	(1.5)	7	2.8
浮動性めまい	3	(2.3)	5	5.9	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	5	(1.3)	7	2.8
感覚鈍麻	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
頸腕症候群	2	(1.5)	4	4.8	0				0				2	(0.5)	4	1.6
錯感覚	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
振戦	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
多発ニューロパチー	0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
ヘルペス後神経痛	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
下肢静止不能症候群	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
記憶障害	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
頸動脈硬化症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
坐骨神経痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
三叉神経痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
手根管症候群	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
神経圧迫	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
第7脳神経麻痺	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
副鼻腔炎に伴う頭痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
末梢性ニューロパチー	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	7	(5.3)	10	11.9	5	(3.8)	5	6.1	4	(3.0)	4	4.8	16	(4.0)	19	7.6
発疹	3	(2.3)	4	4.8	0				1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	5	2.0
乾癬	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
汗疹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
汗腺炎	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
湿疹	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
接触性皮膚炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
全身性そう痒症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脱毛症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
爪破損	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
糖尿病性潰瘍	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
日光角化症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
膿疱性乾癬	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚臭異常	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
皮膚病変	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
皮膚変色	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(3.8)	5	5.9	6	(4.6)	6	7.3	4	(3.0)	4	4.8	15	(3.8)	15	6.0
疲労	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	0				4	(1.0)	4	1.6
末梢性浮腫	0				2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
発熱	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
インフルエンザ様疾患	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
悪寒	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
胸痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
注射部位疼痛	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
無力症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
疼痛	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
眼障害	9	(6.8)	10	11.9	0				2	(1.5)	2	2.4	11	(2.8)	12	4.8
白内障	2	(1.5)	3	3.6	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	4	1.6
眼乾燥	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
結膜出血	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
視力低下	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
複視	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
片側失明	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
網膜静脈閉塞	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
翼状片	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
老視	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.3)	4	4.8	5	(3.8)	8	9.8	3	(2.3)	4	4.8	11	(2.8)	16	6.4
咳嗽	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	4	(1.0)	4	1.6
口腔咽頭痛	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
副鼻腔うっ血	0				2	(1.5)	2	2.4	0				2	(0.5)	2	0.8
喘息	0				1	(0.8)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	3	1.2
しゃっくり	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
喉頭の炎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
湿性咳嗽	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
肺肉芽腫	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	5	(3.8)	5	5.9	3	(2.3)	3	3.7	2	(1.5)	3	3.6	10	(2.5)	11	4.4
四肢損傷	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	2	2.4	2	(0.5)	3	1.2
挫傷	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
創傷	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
足骨折	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
電撃熱傷	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
毒性物質曝露	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
不適切な投与計画での薬剤の投与	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
肋骨骨折	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
靱帯捻挫	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
血管障害	1	(0.8)	1	1.2	4	(3.1)	4	4.9	4	(3.0)	4	4.8	9	(2.3)	9	3.6
高血圧	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	3	(0.8)	3	1.2
リンパ浮腫	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
静脈瘤	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
大動脈瘤	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
低血圧	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
末梢静脈疾患	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
末梢動脈閉塞性疾患		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
腎および尿路障害	腎不全	3	(2.3)	3	3.6	3	(2.3)	4	4.9	3	(2.3)	3	3.6	9	(2.3)	10	4.0
	血尿	1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
	腎結石症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	腎嚢胞	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	水腎症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	蛋白尿	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	排尿困難	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
	腹圧性尿失禁	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
	慢性腎臓病	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
	血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	1	1.2	3	(2.3)	4	4.9	4	(3.0)	4	4.8	8	(2.0)	9	3.6
貧血	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	2	(1.5)	2	2.4	5	(1.3)	5	2.0	
リンパ節症	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4	
血小板減少症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4	
赤血球増加症	0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4	
白血球障害	0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4	
耳および迷路障害	回転性めまい	4	(3.0)	5	5.9	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	7	(1.8)	8	3.2
	耳痛	0				0				2	(1.5)	2	2.4	2	(0.5)	2	0.8
	外耳痛	2	(1.5)	3	3.6	0				0				2	(0.5)	3	1.2
	前庭障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
	頭位性回転性めまい	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
精神障害	不眠症	3	(2.3)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2	2	(1.5)	2	2.4	6	(1.5)	6	2.4
	うつ病	2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ストレス不安		10	(0.8)	1	1.2	0				0	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
肝胆道系障害		20	(1.5)	3	3.6	1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	4	(1.0)	5	2.0
脂肪肝						1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
胆石症		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
胆嚢障害		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
非アルコール性脂肪性肝炎		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
心臓障害		20	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
うつ血性心不全						1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
心房細動		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
第一度房室ブロック		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
免疫系障害		2	(1.5)	2	2.4	1	(0.8)	1	1.2	0				3	(0.8)	3	1.2
季節性アレルギー		1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	0				2	(0.5)	2	0.8
植物アレルギー		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2	(1.5)	2	2.4	0				1	(0.8)	1	1.2	3	(0.8)	3	1.2
大腸腺腫		1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
基底細胞癌		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
外科および内科処置		0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.8)	1	1.2	2	(0.5)	2	0.8
脊髄手術		0				0				1	(0.8)	1	1.2	1	(0.3)	1	0.4
末梢動脈ステント挿入		0				1	(0.8)	1	1.2	0				1	(0.3)	1	0.4
生殖系および乳房障害		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
良性前立腺肥大症		1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
内分泌障害	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4
甲状腺機能亢進症	1	(0.8)	1	1.2	0				0				1	(0.3)	1	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:43:17 - t_summary_ae_3627.sas/t_sum_mild_ot_3627.txt

2.7.6.19.3. 有害事象（日本人集団）

表 2.7.6.19.3- 1 有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	17				22				22				61			
Exposure time (year)	10.6				12.9				14.1				37.6			
Events	11	(64.7)	27	254.8	14	(63.6)	22	170.7	16	(72.7)	27	191.5	41	(67.2)	76	202.2
感染症および寄生虫症	6	(35.3)	10	94.4	3	(13.6)	3	23.3	11	(50.0)	12	85.1	20	(32.8)	25	66.5
詳細不明な感染体による感染症	6	(35.3)	9	84.9	2	(9.1)	2	15.5	9	(40.9)	10	70.9	17	(27.9)	21	55.9
鼻咽頭炎	4	(23.5)	6	56.6	0				6	(27.3)	6	42.6	10	(16.4)	12	31.9
咽頭炎	1	(5.9)	1	9.4	0				1	(4.5)	1	7.1	2	(3.3)	2	5.3
膀胱炎	0				0				2	(9.1)	2	14.2	2	(3.3)	2	5.3
胃腸炎	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
感染性腸炎	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
結膜炎	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
鼻炎	1	(5.9)	2	18.9	0				0				1	(1.6)	2	5.3
ウイルス感染症	0				1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	2	(3.3)	2	5.3
インフルエンザ	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
帯状疱疹	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
細菌感染症	1	(5.9)	1	9.4	0				1	(4.5)	1	7.1	2	(3.3)	2	5.3
ヘリコバクター感染	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
毛包炎	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
胃腸障害	7	(41.2)	9	84.9	7	(31.8)	8	62.1	3	(13.6)	5	35.5	17	(27.9)	22	58.5
消化管徴候および症状	3	(17.6)	3	28.3	6	(27.3)	6	46.5	3	(13.6)	3	21.3	12	(19.7)	12	31.9
悪心	3	(17.6)	3	28.3	2	(9.1)	2	15.5	1	(4.5)	1	7.1	6	(9.8)	6	16.0
腹部不快感	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
嘔吐	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
消化不良	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
上腹部痛	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
消化管運動および排泄障害	3	(17.6)	5	47.2	2	(9.1)	2	15.5	2	(9.1)	2	14.2	7	(11.5)	9	23.9
下痢	2	(11.8)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	4	(6.6)	4	10.6
便秘	2	(11.8)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	4	(6.6)	4	10.6
胃食道逆流性疾患	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
裂孔ヘルニア	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.9)	1	9.4	0				2	(9.1)	2	14.2	3	(4.9)	3	8.0
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	0				0				2	(9.1)	2	14.2	2	(3.3)	2	5.3
椎間板障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
椎間板突出	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
筋骨格系および結合組織障害 NEC	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
背部痛	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
神経系障害	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	3	(4.9)	3	8.0
神経学的障害 NEC	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
ヘルペス後神経痛	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
脊髄および神経根障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
坐骨神経痛	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
脳神経障害（新生物を除く）	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
三叉神経痛	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
代謝および栄養障害	0				2	(9.1)	2	15.5	1	(4.5)	2	14.2	3	(4.9)	4	10.6
食欲および総合的栄養摂取障害	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
食欲減退	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
プリンおよびピリミジン代謝障害	0				0				1	(4.5)	2	14.2	1	(1.6)	2	5.3
痛風	0				0				1	(4.5)	2	14.2	1	(1.6)	2	5.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:44:43 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3627_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Placebo (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	1	(5.9)	1	9.4	2	(9.1)	2	15.5	0				3	(4.9)	3	8.0
表皮および皮膚異常	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	2	5.3
湿疹	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
発疹	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
皮膚付属器状態	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
汗疹	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
臨床検査	2	(11.8)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	0				3	(4.9)	3	8.0
消化管検査	2	(11.8)	2	18.9	0				0				2	(3.3)	2	5.3
リパーゼ異常	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
リパーゼ増加	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
身体的診察および器官系の状態に関する事項	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
体重減少	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	2	5.3
全身障害 NEC	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
末梢性浮腫	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
体温異常	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
発熱	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
眼障害	0				0				2	(9.1)	2	14.2	2	(3.3)	2	5.3
眼前方部構造変化、沈着および変性	0				0				2	(9.1)	2	14.2	2	(3.3)	2	5.3
白内障	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
翼状片	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	3	8.0
上気道障害（感染を除く）	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	2	5.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
High level group term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Preferred term																
アレルギー性鼻炎	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
喉頭の炎症	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
呼吸器系障害 N E C	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
口腔咽頭痛	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
肝胆道系障害	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
肝および肝胆道系障害	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
脂肪肝	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
血管障害	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
血圧低下、非特異的血圧障害および	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
ショック	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
低血圧	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
耳および迷路障害	0				0				1	(4.5)	2	14.2	1	(1.6)	2	5.3
内耳および第8脳神経障害	0				0				1	(4.5)	2	14.2	1	(1.6)	2	5.3
回転性めまい	0				0				1	(4.5)	2	14.2	1	(1.6)	2	5.3
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
損傷 N E C	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
靱帯捻挫	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
精神障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
抑うつ性気分障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
うつ病	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:44:43 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3627_jpn.txt

表 2.7.6.19.3- 2 重篤な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	17				22				22				61			
Exposure time (year)	10.6				12.9				14.1				37.6			
Events	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
眼障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
眼前方部構造変化、沈着および変性	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
白内障	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:45:07 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_gen_sae_ot_3627_jpn.txt

表 2.7.6.19.3- 3 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（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	17				22				22				61			
Exposure time (year)	10.6				12.9				14.1				37.6			
Events	5	(29.4)	7	66.0	8	(36.4)	11	85.3	1	(4.5)	1	7.1	14	(23.0)	19	50.5
胃腸障害	4	(23.5)	5	47.2	6	(27.3)	7	54.3	1	(4.5)	1	7.1	11	(18.0)	13	34.6
悪心	3	(17.6)	3	28.3	2	(9.1)	2	15.5	0				5	(8.2)	5	13.3
便秘	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	3	(4.9)	3	8.0
下痢	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	2	5.3
腹部不快感	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
嘔吐	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
代謝および栄養障害	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
食欲減退	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
発熱	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
血管障害	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
低血圧	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
皮膚および皮下組織障害	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
発疹	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
臨床検査	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
体重減少	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er

11JAN2017:15:45:32 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_relate_ot_3627_jpn.txt

表 2.7.6.19.3- 4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

No data available

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:45:52 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_sev_ot_3627_jpn.txt

表 2.7.6.19.3- 5 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	17				22				22				61			
Exposure time (year)	10.6				12.9				14.1				37.6			
Events	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	2	(9.1)	2	14.2	4	(6.6)	4	10.6
胃腸障害	1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	2	5.3
悪心	1	(5.9)	1	9.4	0		0		0				1	(1.6)	1	2.7
腹部不快感	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
感染症および寄生虫症	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
インフルエンザ	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
耳および迷路障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
回転性めまい	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:46:15 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_mod_ot_3627_jpn.txt

表 2.7.6.19.3- 6 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	17				22				22				61			
Exposure time (year)	10.6				12.9				14.1				37.6			
Events	11	(64.7)	26	245.3	13	(59.1)	21	162.9	15	(68.2)	25	177.3	39	(63.9)	72	191.6
感染症および寄生虫症	6	(35.3)	10	94.4	3	(13.6)	3	23.3	10	(45.5)	11	78.0	19	(31.1)	24	63.9
鼻咽頭炎	4	(23.5)	6	56.6	0				6	(27.3)	6	42.6	10	(16.4)	12	31.9
咽頭炎	1	(5.9)	1	9.4	0				1	(4.5)	1	7.1	2	(3.3)	2	5.3
膀胱炎	0				0				2	(9.1)	2	14.2	2	(3.3)	2	5.3
ヘリコバクター感染	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
胃腸炎	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
感染性腸炎	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
結膜炎	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
帯状疱疹	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
鼻炎	1	(5.9)	2	18.9	0				0				1	(1.6)	2	5.3
毛包炎	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
胃腸障害	6	(35.3)	8	75.5	6	(27.3)	7	54.3	3	(13.6)	5	35.5	15	(24.6)	20	53.2
悪心	2	(11.8)	2	18.9	2	(9.1)	2	15.5	1	(4.5)	1	7.1	5	(8.2)	5	13.3
下痢	2	(11.8)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	4	(6.6)	4	10.6
便秘	2	(11.8)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	4	(6.6)	4	10.6
嘔吐	0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
胃食道逆流性疾患	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
消化不良	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
上腹部痛	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
腹部不快感	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
裂孔ヘルニア	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.9)	1	9.4	0				2	(9.1)	2	14.2	3	(4.9)	3	8.0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:46:40 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_mild_ot_3627_jpn.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term		N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
椎間板障害		0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
椎間板突出		0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
背部痛		1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
神経系障害		1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	1	(4.5)	1	7.1	3	(4.9)	3	8.0
ヘルペス後神経痛		0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
坐骨神経痛		0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
三叉神経痛		1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
代謝および栄養障害		0				2	(9.1)	2	15.5	1	(4.5)	2	14.2	3	(4.9)	4	10.6
食欲減退		0				2	(9.1)	2	15.5	0				2	(3.3)	2	5.3
痛風		0				0				1	(4.5)	2	14.2	1	(1.6)	2	5.3
皮膚および皮下組織障害		1	(5.9)	1	9.4	2	(9.1)	2	15.5	0				3	(4.9)	3	8.0
汗疹		0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
湿疹		0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
発疹		1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
臨床検査		2	(11.8)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	0				3	(4.9)	3	8.0
リパーゼ異常		1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
リパーゼ増加		1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
体重減少		0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(5.9)	1	9.4	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	2	5.3
発熱		1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
末梢性浮腫		0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
眼障害		0				0				2	(9.1)	2	14.2	2	(3.3)	2	5.3
白内障		0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
翼状片		0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.

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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Placebo				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)	2	18.9	1	(4.5)	1	7.8	0				2	(3.3)	3	8.0
アレルギー性鼻炎	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
口腔咽頭痛	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
喉頭の炎症	1	(5.9)	1	9.4	0				0				1	(1.6)	1	2.7
肝胆道系障害	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
脂肪肝	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
血管障害	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
低血圧	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
耳および迷路障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
回転性めまい	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
靱帯捻挫	0				1	(4.5)	1	7.8	0				1	(1.6)	1	2.7
精神障害	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7
うつ病	0				0				1	(4.5)	1	7.1	1	(1.6)	1	2.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event.
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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:46:40 - t_summary_ae_3627_jpn.sas/t_sum_mild_ot_3627_jpn.txt

2.7.6.20 NN9535-3626

2.7.6.20.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
試験番号： NN9535-3626	
Trial Registration ID-number： NCT01930188	UTN： U1111-1135-8730 IND number： 79,754 EudraCT number： 2012-004827-19 Japanese registration number： JapicCTI-132366
治験の標題： SUSTAIN 2：メトホルミン又はチアゾリジン薬の単独療法あるいはその併用療法を実施中の2型糖尿病患者を対象とした、セマグルチドの週1回投与とシタグリプチンの1日1回投与による有効性及び安全性の比較検討	
治験責任医師名： 治験実施施設（全124施設）ごとに1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 	
治験実施施設： 本試験は以下の18カ国124施設において実施された：アルゼンチン（4施設）、ブルガリア（10施設）、チェコ（5施設）、香港（1施設）、ハンガリー（4施設）、インド（11施設）、日本（14施設）、メキシコ（5施設）、ノルウェー（5施設）、ポルトガル（6施設）、ルーマニア（5施設）、ロシア（17施設）、南アフリカ（7施設）、スペイン（7施設）、スウェーデン（4施設）、タイ（4施設）、トルコ（9施設）及びウクライナ（6施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013年12月2日 終了日：2015年10月12日	開発のフェーズ： 第3a相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2015年11月24日の時点での臨床データベースに基づいている。	
報告書作成日： 2016年7月20日	
目的： 主要目的： 投与後56週の血糖コントロールに対するセマグルチド（2用量、週1回投与）の効果を、シタグリプシン（100mg、1日1回投与）と比較検討する。 副次的目的： 投与後56週の以下の項目に対するセマグルチド（2用量、週1回投与）の効果を、シタグリプシン（100	

mg、1日1回投与)と比較検討する。

- 体重減少の誘導及び維持
- 有効性、安全性及び忍容性に関するその他のパラメータ

治験方法：

本試験は、メトホルミン又はチアゾリジン薬の単独療法あるいはその併用療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象とした、セマグルチド（0.5 mg 及び 1.0 mg）の週1回投与とシタグリブチン（100 mg）の1日1回投与による有効性及び安全性を比較検討する56週間投与、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群、多施設、多国籍、4群試験であった。本試験は2週間のスクリーニング期間、56週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間（4～8週間の用量漸増期間及び48～52週間の用量維持期間を含む）及び実際の最終投与来院日から5週間後以降に設定された事後調査来院で構成された。スクリーニング来院後、適格例は以下の4並行群いずれかの治療に2:2:1:1の割合で無作為に割り付けられた。

- セマグルチド0.5 mg週1回＋シタグリブチンプラセボ1日1回
- セマグルチド1.0 mg週1回＋シタグリブチンプラセボ1日1回
- シタグリブチン100 mg 1日1回＋セマグルチドプラセボ1.0 mg週1回
- シタグリブチン100 mg 1日1回＋セマグルチドプラセボ0.5 mg週1回

解析では、HbA1c 又は体重の投与後56週までの変化量とセマグルチドプラセボの液量には関連がなかったことから、2つのシタグリブチン＋セマグルチドプラセボ（0.5 mg 及び 1.0 mg）群を併合した。以降、この併合された群を「シタグリブチン群」とする。無作為割り付け後、被験者は規定された用量漸増法に従って用量を増加した。セマグルチド0.5 mg 群では、0.25 mg を4回（4週間）投与した後に0.5 mg の維持用量へ増量した。セマグルチド1.0 mg 群では、0.25 mg を4回（4週間）、続いて0.5 mg を4回（4週間）投与した後、1.0 mg の維持用量へ増量した。維持用量に到達した後、残りの試験期間中において用量変更は行わないこととした。シタグリブチン及びシタグリブチンプラセボ（いずれも錠剤）は食事時間に関係なく1日のいずれかの時点において1日1回経口投与した。治験薬に起因すると疑われる安全性の理由により必要に応じて治療を中止できることとし、その場合には急性膵炎の疑いが否定された場合を除き、投与を再開しないこととした。治験薬の投与は投与後56週である来院13まで継続した。各被験者の最終予定来院は、実際の最終投与来院日から5週間後の事後調査来院であった。

ノボ ノルディスク社は、盲検化された安全性データの継続的な安全性審査を行う、社内のセマグルチド安全性委員会を設置した。このセマグルチド安全性委員会は、本試験の全体的な安全性審査の責任を負った。進行中のセマグルチドの心血管系アウトカム試験（NN9535-3744）から得られる非盲検化された安全性データを独立して確認し、評価するために設立された外部のデータモニタリング委員会（DMC）が、本試験で認められたすべての主要な心血管イベント（MACE）を評価した。

また、特定の事象の継続的な判定、標準化及び評価を行うため、独立した外部のイベント判定委員会が設立された。当該判定は、独立した外部の医学専門家が統一基準に基づいて一貫性を持って事象を確認することを目的とした。

計画及び解析された被験者数：

無作為割り付けする予定症例数を 1200 例として、計 2000 例のスクリーニングが計画された。実際には、1796 例がスクリーニングされ、うち 1231 例が無作為割り付けされた。

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Sitagliptin N (%)	Total N (%)
Screened				1796
Screening failures				565 (31.5)
Randomised	410	410	411	1231
Exposed/FAS/SAS	409 (99.8)	409 (99.8)	407 (99.0)	1225 (99.5)
Treatment completers[1]	356 (87.0)	348 (85.1)	375 (92.1)	1079 (88.1)
Trial completers[2]	387 (94.4)	388 (94.6)	388 (94.4)	1163 (94.5)
Premature treatment discontinuers	53 (13.0)	61 (14.9)	32 (7.9)	146 (11.9)
Other	16 (3.9)	16 (3.9)	14 (3.4)	46 (3.8)
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol violation	4 (1.0)	4 (1.0)	6 (1.5)	14 (1.1)
Due to adverse event	33 (8.1)	41 (10.0)	12 (2.9)	86 (7.0)

Sema: semaglutide, N: Number of subjects, %: Percentages of randomised subjects, FAS: Full Analysis Set, SAS: Safety Analysis Set. [1] Subjects who completed treatment according to end-of-trial eCRF form. [2] Subjects with a follow-up visit.

診断及び主要な組入れ基準：**主な選択基準：**

スクリーニングの時点で、以下のいずれかにより 90 日以上安定した治療を受けている 2 型糖尿病患者：メトホルミン 1500 mg 以上（又は最大耐用量）、ピオグリタゾン 30 mg 以上（又は最大耐用量）、ロシグリタゾン 4 mg 以上（又は最大耐用量）、もしくはメトホルミン及びピオグリタゾン、又はメトホルミン及びロシグリタゾンの組み合わせによる併用療法（併用療法の投与量も、それぞれ単独療法の条件に基づくものとする）。HbA1c 7.0 以上 10.5%以下（53～91 mmol/mol）の被験者。日本のみ：同意取得時点で 20 歳以上の被験者。

主な除外基準：

妊婦、授乳婦、妊娠を希望している、又は妊娠する可能性のある女性で 5 週間の事後調査期間を含めた試験期間中に適切な避妊法（各国の規制又は慣習に基づく）を受け入れられない被験者。被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があると言明された慢性疾患や重度の疾患を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬の投与を受けた被験者（ただし、併発疾患のための短期間のインスリン投与は除く）。慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する被験者。スクリーニング時のカルシトニン濃度 50 ng/L (pg/mL) 以上の被験者。甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴を有する被験者。腎機能障害〔推算糸球体濾過量 (eGFR) 60 mL/min/1.73 m²未満と定義〕を有する被験者。無作為割り付け前 90 日以内に急性冠動脈疾患又は脳血管疾患を発現した被験者。心不全 (NYHA 分類クラス IV) を有する被験者。

投与中止基準：

治験薬との関連が疑われる安全性の懸念がある場合、又は治験薬投与に受け入れがたい非忍容性が認められる場合。

中止・脱落基準：

被験者は、同意を撤回することにより、いつでも自由意思により試験を中止することができた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕を、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において 0.5 mg 又は 1.0 mg を大腿部、腹部又は上腕部のいずれかに週 1 回皮下投与した。セマグルチドのロット番号及び有効期限は以下のとおりであった：

治験薬	投与量	ロット番号	有効期限
セマグルチド	0.5 又は 1.0 mg	CV40201	2015 年 2 月 19 日

1.34 mg/mL (1.5 mL)	週 1 回	CV40205	2016 年 2 月 19 日
		CV40206	2015 年 8 月 19 日
		CV40259	2015 年 8 月 21 日
		DV40092	2016 年 5 月 7 日
投与期間： 56 週間			
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： シタグリブチンの実薬及びシタグリブチンプラセボ（いずれも錠剤）は、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において 1 日 1 回経口投与した。シタグリブチンのロット番号及び有効期限は以下のとおりであった：			
治験薬	投与量	ロット番号	有効期限
セマグルチドプラセボ	0 mg	CV40204	2015 年 1 月 29 日
0 mg/mL (1.5 mL)	週 1 回	CV40231	2016 年 1 月 29 日
		DV40008	2016 年 2 月 13 日
シタグリブチン	100 mg	A000677	2016 年 3 月
	1 日 1 回		
シタグリブチンプラセボ	0 mg	C1304027	2016 年 5 月 14 日
	1 日 1 回		
評価基準：有効性 HbA1c、体重、空腹時血糖値、収縮期及び拡張期血圧ならびに患者報告アウトカム（PRO）質問票：糖尿病治療満足度質問票（status version、DTSQs）			
評価基準：安全性 治験薬投与下で発現した有害事象〔（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）これには、独立した外部のイベント判定委員会により判定される、事前に規定した特に注目すべき医学的事象（MESI）が含まれる〕、低血糖、脈拍数及び安全性に関する臨床検査項目。			
統計手法： 検出力の算出 被験者数は、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに基づいて算出した。プライマリーエンドポイントについて、信頼係数を 97.5%とした片側信頼区間及び非劣性マージン 0.3%を用い、投与後 56 週の HbA1c の変化量の真の群間差を 0%、SD を 1.1%と仮定した。各投与群の被験者数が 279 例であれば、2 群間の比較において非劣性を結論付けるための検出力は 90%である。一方、真の効果がセマグルチド両用量群で 0.3%優れている場合、各投与群の被験者が 279 例であれば、投与後 56 週の HbA1c の変化量に関する優越性を結論付けるための検出力は 90%である。投与後 56 週の体重の変化量の SD を 4 kg と仮定した場合、同じ被験者数であれば、真の群間差 1.5 kg を検出するための検出力は 99%超である。 治験薬の投与を中止する被験者の割合の予想が 30%であることを考慮し、さらにこれらの被験者が治験実施計画書に適合した対象集団〔per protocol (PP) analysis set〕から除外されると（保守的に）仮定し、各投与群に 399 例の被験者を組み入れることとした。合計 1200 例を無作為割り付けすることとした。40%のスクリーニング不適格例を仮定し、合計 2000 例をスクリーニングする計画とした。			
日本人被験者数の検討 「国際共同治験に関する基本的な考え方について」に基づき、日本人と全集団、及びすべての地域で一貫した結果が得られる確率を評価した。各地域からの組み入れ予定被験者の割合は、11.7%（日本）、58.2%（欧州）、13.3%（日本を除くアジア）及び 16.8%（他地域）であった。確率の算出に用いた仮定は、試験の総例数の決定に用いた仮定と同じとした（すなわち、1 群 279 例の完了予定例数、HbA1c の真の差及び SD を 0.0%及び 1.1%、体重の真の差及び SD を -1.5 kg 及び 4.0 kg）。また、治療と地域の間交互作用は			

ないと仮定した。確率の算出に用いた一貫性の基準を以下に示す：

基準 1

$D_{\text{Japan}} - \Delta < 0.5 (D_{\text{all}} - \Delta)$ ：ここで、 D_{Japan} 及び D_{all} を、それぞれ日本人集団及び全集団における群間差（セマグルチド－シタグリブチン）の推定値とする。 Δ は、HbA1c については 0.3% の非劣性マージン、体重については 0 kg である。

基準 2

すべての地域で群間差（セマグルチド－シタグリブチン）の推定値が Δ 未満。 Δ は、HbA1c については 0.3% の非劣性マージン、体重については 0 kg である。

それぞれの群間比較について、全集団で統計的に有意な結果が得られたという条件の下で、これらの基準を満たす条件付き確率を算出した。確率は、HbA1c の比較については 73.5%（基準 1）及び 73.2%（基準 2）、体重の比較については 79.1%（基準 1）及び 85.8%（基準 2）であった。

解析対象集団の定義

最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕の両集団には、無作為割り付けされてセマグルチド又はシタグリブチン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。SAS の被験者は「治療されたとおり (as treated)」の評価に寄与した。Per protocol (PP) analysis set には FAS の被験者のうち、選択基準違反／除外基準抵触がなく、スクリーニング及び無作為割り付け時に HbA1c の測定値を有し、投与期間が少なくとも 23 週であり、23 週の投与以降に少なくとも 1 つの HbA1c の測定値を有するすべての被験者が含まれた。PP analysis set の被験者は「治療されたとおり (as treated)」の評価に寄与した。

観察期間

In-trial 期間：被験者が試験参加者とみなされ、データが系統的に収集される観察期間。この期間は有効性及び安全性の補足的解析に用いられた。

On-treatment 期間：In-trial 期間の一部であり、被験者が投与を受け治験薬に曝露されていると考えられる観察期間。この期間は、判定されたイベント、心電図及び低血糖を含む有害事象等、安全性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間：on-treatment 期間の一部であり、レスキューとして用いる糖尿病治療薬によって起こりうる有効性エンドポイントへの交絡を避けるため、糖尿病治療薬によるレスキュー後に収集された情報をこの観察期間から除外した。具体的には、治験薬の初回投与日以降に記録され、on-treatment 期間の終了日とレスキュー治療の開始日のうち早い日付までに記録された観測値を含めた。この期間は有効性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

統計解析

プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量

解析は FAS に基づいて行い、標準的な繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を用いて解析した。無作為割り付けされた治療の中止又はレスキュー治療薬の投与開始前までの予定来院時に得られたすべてのベースライン後の HbA1c の測定値を目的変数、来院、治療及び国を固定効果及びベースラインの HbA1c を共変量として含めた。さらに、来院と治療、来院と国及び来院とベースラインの HbA1c の交互作用項を含めることとした。同一被験者内の HbA1c の測定値に対し、無構造共分散行列を仮定した。

検証的セカンダリーエンドポイント：ベースラインから投与後 56 週までの体重の変化量

このエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析したが、共変量としてベースラインの体重を含めた。欠測データは missing at random (MAR) に従うと仮定した。

仮説

2 つの非劣性及び 4 つの優越性の仮説を階層的に検定した：

1. HbA1c の変化量におけるセマグルチド 1.0 mg のシタグリブチンに対する非劣性
2. HbA1c の変化量におけるセマグルチド 0.5 mg のシタグリブチンに対する非劣性
3. HbA1c の変化量におけるセマグルチド 1.0 mg のシタグリブチンに対する優越性

4. 体重の変化量におけるセマグルチド 1.0 mg のシタグリブチンに対する優越性
5. 体重の変化量におけるセマグルチド 0.5 mg のシタグリブチンに対する優越性
6. HbA1c の変化量におけるセマグルチド 0.5 mg のシタグリブチンに対する優越性

HbA1c の変化量において、セマグルチドとシタグリブチンの群間差の両側 95%信頼区間の上限が 0.3%未満の場合に非劣性と結論づけることとした。非劣性の検証は、FAS に基づいて解析を行い、PP analysis set で解析は補足的エビデンスの位置づけとして行われた。HbA1c 又は体重の変化量において、群間差の両側 95%信頼区間の上限がそれぞれ 0%又は 0 kg 未満の場合に優越性と結論づけることとした。

感度分析

主要解析の安定性（例えば欠測データに関して）を検討するため、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、それぞれ 6 つ及び 4 つ感度分析を実施した。

有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイント

1. 投与後 56 週に以下の HbA1c の目標値を達成した被験者の割合〔米国臨床内分泌学会（AACE）：HbA1c 6.5%（48 mmol/mol）以下、米国糖尿病学会（ADA）：HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満〕
2. ベースラインから投与後 56 週までの空腹時血糖値の変化量
3. ベースラインから投与後 56 週までの収縮期及び拡張期血圧の変化量
4. ベースラインから投与後 56 週までの DTSQs スコアの変化量

補足的セカンダリーエンドポイント 1 については、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。56 週の欠測データは、投与後 56 週の HbA1c の主要解析に用いた MMRM に基づいて補完した。補足的セカンダリーエンドポイント 2、3 及び 4 については、プライマリーエンドポイントと同様のモデルにより、対応するベースライン値を共変量として解析した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント

すべての安全性エンドポイントは、SAS を用いて要約し解析した。治験薬投与下で発現した有害事象は記述的に要約した。事前に規定した注目すべき安全性領域については、特定の事象に対する外部のイベント判定及び報告されたすべての有害事象に対して行った事前に規定した MedDRA 検索（以降、MedDRA 検索）に基づき評価した。注目すべき安全性領域はノボ ノルディスク社 Global Safety により定義された。低血糖は、ノボ ノルディスク社及び ADA の低血糖の分類に基づいて分類した。低血糖に関するエンドポイントは、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。脈拍数は、プライマリーエンドポイントと同様の方法により、ベースライン時の脈拍数を共変量として解析した。すべての臨床検査項目を、SAS を用いて記述統計量により要約して評価した。重要なこととして、すべてのエンドポイントに関するデータの提示にあたり、「有意」という表現は統計解析により裏付けられる場合にのみ用いる。

被験者背景：

	Sema 0.5 mg N (%)	Sema 1.0 mg N (%)	Sitagliptin N (%)	Total N (%)
Number of subjects	409	409	407	1225
Sex				
Female	202 (49.4)	204 (49.9)	199 (48.9)	605 (49.4)
Male	207 (50.6)	205 (50.1)	208 (51.1)	620 (50.6)
Age group				
18-64 years	333 (81.4)	332 (81.2)	328 (80.6)	993 (81.1)
65-74 years	69 (16.9)	70 (17.1)	71 (17.4)	210 (17.1)
75-84 years	7 (1.7)	7 (1.7)	8 (2.0)	22 (1.8)
>= 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Body weight (kg)				
Mean (SD)	89.93 (20.39)	89.21 (20.74)	89.29 (19.67)	89.48 (20.26)
Body mass index (kg/m ²)				
Mean (SD)	32.43 (6.22)	32.50 (6.61)	32.45 (5.81)	32.46 (6.22)
Race				
White	279 (68.2)	279 (68.2)	281 (69.0)	839 (68.5)

Black or African American	18 (4.4)	24 (5.9)	17 (4.2)	59 (4.8)
Asian	106 (25.9)	99 (24.2)	102 (25.1)	307 (25.1)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	6 (1.5)	7 (1.7)	7 (1.7)	20 (1.6)
Smoker status				
Current smoker	86 (21.0)	55 (13.4)	77 (18.9)	218 (17.8)
Never smoked	238 (58.2)	257 (62.8)	238 (58.5)	733 (59.8)
Previous smoker	85 (20.8)	97 (23.7)	92 (22.6)	274 (22.4)
Renal function				
Normal	260 (63.6)	268 (65.5)	275 (67.6)	803 (65.6)
Mild renal impairment	149 (36.4)	139 (34.0)	130 (31.9)	418 (34.1)
Moderate renal impairment	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.2)
Severe renal impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
End stage renal impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not known	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
HbA1c (%)				
Mean (SD)	8.01 (0.92)	8.04 (0.93)	8.17 (0.92)	8.07 (0.93)
Fasting plasma glucose (mmol/L)				
N	395	390	379	1164
Mean (SD)	9.33 (2.38)	9.29 (2.22)	9.60 (2.16)	9.40 (2.26)
Duration of Diabetes (years)				
Mean (SD)	6.44 (4.66)	6.70 (5.56)	6.60 (5.08)	6.58 (5.11)
MDRD GFR (mL/min/1.73 m ²)				
N	409	408	407	1224
Mean (SD)	99.12 (24.87)	99.86 (21.65)	100.9 (22.73)	99.96 (23.12)

N: Number of subjects exposed, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, SD: standard deviation

有効性の結果：

ベースラインから投与後56週までのHbA1c及び体重の変化量について、セマグルチド0.5 mg及びセマグルチド1.0 mgのシタグリブチンに対する優越性が検証された。さらに、いくつかの補足的セカンダリーエンドポイントにおける改善はシタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で大きかった。

プライマリーエンドポイント：HbA1cの変化量

- ベースラインから投与後56週までのHbA1cの低下量について、セマグルチド両用量のシタグリブチンに対する優越性が検証された。シタグリブチン群との群差の推定値は、セマグルチド0.5 mg群で-0.77% (95%信頼区間：-0.92; -0.62)、セマグルチド1.0 mg群で-1.06% (95%信頼区間：-1.21; -0.91)であった。ベースラインから投与後56週までのHbA1cの低下量は、シタグリブチン群 (-0.55%) と比較してセマグルチド0.5 mg群 (-1.32%) 及びセマグルチド1.0 mg群 (-1.61%) で大きかった。
- 6つの異なる感度解析すべてにおいて、セマグルチドの血糖コントロールがシタグリブチンと比較して有意に改善しており、主要解析の頑健性が裏付けられた。6つの感度解析によるシタグリブチン群との群差の推定値は同様に、範囲はセマグルチド0.5 mg群では-0.58% (95%信頼区間：-0.71; -0.44) ~ -0.76% (95%信頼区間：-0.91; -0.61)、セマグルチド1.0 mg群では-0.79% (95%信頼区間：-0.92; -0.65) ~ -1.06% (95%信頼区間：-1.21; -0.91) であり、血糖コントロールにおける有効性の優越性が裏付けられた。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重の変化量

- ベースラインから投与後56週までの体重の減少量について、セマグルチド両用量のシタグリブチンに対する優越性が検証され、シタグリブチン群との群差の推定値はセマグルチド0.5 mg群で-2.35 kg (95%信頼区間：-3.06; -1.63)、セマグルチド1.0 mg群で-4.20 kg (95%信頼区間：-4.91; -3.49)であった。体重減少量は、セマグルチド0.5 mg群で-4.28 kg (-4.89%)、セマグルチド1.0 mg群で-6.13 kg (-6.82%) 及びシタグリブチン群で-1.93 kg (-1.87%) であった。

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、すべての感度解析で有意差が得られたことによりMMRMを用いた主要解析の頑健性が裏付けられた。

主な補足的セカンダリーエンドポイント

- HbA1cの目標値を達成した被験者の割合は、シタグリブチン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群で高く、3つの治療目標達成に関するオッズはシタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で有意に高かった。

- HbA1c 6.5%以下（AAACEの目標値）を達成した被験者の割合は、セマグルチド0.5 mg群で53%、セマグルチド1.0 mg群で66%及びシタグリブチン群で20%であり、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で4.39（95%信頼区間：3.15; 6.12）、セマグルチド1.0 mg群で8.99（95%信頼区間：6.36; 12.72）であった。
- HbA1c 7.0%未満（ADAの目標値）を達成した被験者の割合は、セマグルチド0.5 mg群で69%、セマグルチド1.0 mg群で78%及びシタグリブチン群で36%であり、オッズ比の推定値はセマグルチド0.5 mg群で4.16（95%信頼区間：3.02; 5.74）、セマグルチド1.0 mg群で7.92（95%信頼区間：5.59; 11.22）であった。
- 空腹時血糖値はシタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で有意な低下を示した。シタグリブチン群との群差の推定値は、セマグルチド0.5 mg群で-0.97 mmol/L（95%信頼区間：-1.26; -0.69）、セマグルチド1.0 mg群で-1.49 mmol/L（95%信頼区間：-1.77; -1.21）であった。mg/dLで示した場合の群差の推定値は、セマグルチド0.5 mg群で-17.53mg/dL（95%信頼区間：-22.62; -12.45）、セマグルチド1.0 mg群で-26.87 mg/dL（95%信頼区間：-31.95; -21.79）であった。
- 投与後56週の収縮期血圧は、シタグリブチンと比較してセマグルチドにおいて有意な低下を示した。シタグリブチン群との群差の推定値は、セマグルチド0.5 mg群で-2.78 mmHg（95%信頼区間：-4.59; -0.97）、セマグルチド1.0 mg群で-3.32 mmHg（95%信頼区間：-5.13; -1.52）であった。
- 投与後56週の拡張期血圧は、すべての投与群で低下を示したが、投与群間で有意な違いはなかった。
- 投与後56週のDTSQs質問票の全項目について、すべての投与群で改善が認められた。セマグルチド1.0 mg群では、大部分の改善はシタグリブチン群と比較して有意であった。治療満足度に関するサマリードメインスコアのシタグリブチンとの群差の推定値はセマグルチド0.5 mg群で0.83（95%信頼区間：0.18;1.48）、セマグルチド1.0 mg群で1.46（95%信頼区間：0.81;2.11）であった。

安全性の結果：

56週間の投与期間において、セマグルチド及びシタグリブチンは全般的に安全で忍容性も良好であった。

全体的な有害事象プロファイル

- 試験期間中に以下の6件の死亡が報告された：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）及びシタグリブチン群で3例（虚血性脳卒中、交通事故及び死亡）。いずれの死亡も治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。
- On-treatment期間において何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド両用量群とシタグリブチン群で同程度であった一方、有害事象の単位時間あたりの発現件数はシタグリブチン群（71.7%、234.8件/100人・年）と比較してセマグルチド両用量群で多かった（セマグルチド0.5 mg群：74.8%、333.7件/100人・年、セマグルチド1.0 mg群：71.4%、315.2件/100人・年）。この差は主に、シタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。
 - すべての投与群において有害事象の95%超は軽度又は中等度であり、80%超の有害事象が試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であった。
 - 最も高頻度で報告された有害事象は、セマグルチド両用量群で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のに対し、シタグリブチン群では器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される有害事象であった。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群においても低かった（セマグルチド0.5 mg群：30例55件、セマグルチド1.0 mg群：30例37件及びシタグリブチン群：29例39件）。報告された重篤な有害事象について、投与群及び基本語を通じて一定の傾向は認められなかった。
 - 器官別大分類の胃腸障害に分類される重篤な有害事象は、セマグルチド1.0 mg群又はシタグリブチン群と比較してセマグルチド0.5 mg群で多かった。器官別大分類の神経系障害に分類される重篤な有害事象（主に虚血性脳卒中）は、セマグルチド両用量群と比較してシタグリブチン群で多かったが、発現件数は少なかった。残りの重篤な有害事象について、投与群及び基本語を通じて

一定の傾向は認められなかった。

- 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、シタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で高かった（セマグルチド0.5 mg群：8.1%、セマグルチド1.0 mg群：9.5%、シタグリブチン群：2.9%）。この差は主に、シタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群において投与の中止に至った胃腸障害の有害事象が多く報告されたことに起因していた。
- セマグルチド1.0 mg群ではセマグルチド0.5 mg群と比較して維持用量が高かったが、高い維持用量の投与を受けた被験者において、全体的な安全性プロファイルの悪化は認められなかった。

低血糖

- 重大な低血糖は、セマグルチド両用量群では報告されなかったがシタグリブチン群で2件報告された。
- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖は、セマグルチド1.0 mg群（2件）と比較してセマグルチド0.5 mg群（7件）及びシタグリブチン群（5件）で多く報告された。
- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現に関するオッズ比について、セマグルチド両用量群とシタグリブチン群の間に有意な違いは認められなかった。

注目すべき安全性領域

- 胃腸障害の有害事象
 - － 胃腸障害の有害事象は、本試験において最も高頻度で認められた有害事象であった。最も高頻度（いずれかの群において被験者の5%以上）で認められた有害事象は、多い順に悪心、下痢、嘔吐、消化不良及び便秘であった。これらの事象を発現した被験者の割合は、シタグリブチン群（被験者の2.0～7.4%）と比較してセマグルチド0.5 mg群（被験者の4.4～17.8%）及びセマグルチド1.0 mg群（被験者の4.9～17.6%）で高かった。
 - － 有害事象は主に軽度又は中等度であったが、18例25件（セマグルチド0.5 mg群：11例に16件、セマグルチド1.0 mg群：4例に5件及びシタグリブチン群：3例に4件）の重篤な胃腸障害の有害事象が報告された。
 - － 大部分の事象は投与開始後12～14週間以内に発現した。胃腸障害の有害事象である悪心、下痢及び嘔吐の発現期間の中央値はいずれの投与群でも1～8日であった。
 - － 急性腎不全に対するMedDRA検索により、セマグルチド0.5 mg群及びセマグルチド1.0 mg群で胃腸障害の有害事象を発現した被験者から腎機能障害につながる脱水は報告されなかった。
- 心血管系事象
 - － イベント判定委員会により、11例に16件の心血管系事象が確認された。うち9例に13件がon-treatment期間、1例に2件がセマグルチド1.0 mg群のin-trial期間、1例に1件がセマグルチド1.0 mg群で試験終了後に報告された。心血管系事象を発現した被験者の割合及び発現した心血管系事象の傾向について、投与群間で偏りはなかった。
 - － 16件はすべて重篤で、うち5件は転帰が「死亡」であった。1件（うっ血性心筋症）が治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定され、投与の中止に至った。残りの有害事象はすべて治験薬との因果関係が「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。大部分の有害事象では治験薬の投与の変更はなかった。
 - － ベースラインから投与終了時にかけて脈拍数は、シタグリブチン群と比較してセマグルチド1.0 mg群で有意に増加〔群差の推定値：1.27拍/分（95%信頼区間：0.11; 2.42）〕した。セマグルチド0.5 mg群とシタグリブチン群では有意な差は認められなかった〔群差の推定値：1.02拍/分（95%信頼区間：-0.12; 2.17）〕。
 - － 血圧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1.0 mg群又はシタグリブチン群と比較してセマグルチド0.5 mg群で高かった（高血圧を発現した被験者の割合は0.5 mg群：4.2%、セマグルチド1.0 mg群：2.9%及びシタグリブチン群：2.9%、低血圧を発現した被験者の割合はセマグルチド0.5 mg群：1.2%、セマグルチド1.0 mg群：0.5%及びシタグリブチン群：0.2%）。
 - － ベースライン及び投与後56週において、各投与群の心電図測定結果の大部分（89～93%）は「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」であった。6例（セマグルチド0.5 mg群の2例、セマグルチド1.0 mg群の4例）は「異常、臨床的に問題あり」と判定された。

ド1.0mg群の3例及びシタグリブチン群の1例)がベースライン時「正常」から投与終了の来院(投与後56週)時「異常、臨床的に問題あり」へ変化した。また、7例(セマグルチド0.5 mg群の1例、セマグルチド1.0mg群の6例及びシタグリブチン群はなし)がベースライン時「正常」から試験終了の来院(投与後61週)時「異常、臨床的に問題あり」へ変化した。

- 膵炎

- － 膵炎が疑われる有害事象について、セマグルチド0.5 mg群で3件が軽度の急性膵炎、1件が慢性膵炎、セマグルチド1.0 mg群で1件が慢性膵炎と確認された。うち2件(両用量群の1例ずつ)は投与の中止に至った。シタグリブチン群で膵炎が疑われる有害事象は確認されなかった。
- － セマグルチドの投与により、リパーゼ及びアミラーゼの平均値は増加し、その増加量はシタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で有意に大きかった。被験者の大部分において、リパーゼ及びアミラーゼは試験期間中を通じて基準範囲上限の2倍未満であり、リパーゼ又はアミラーゼが基準範囲上限のそれぞれ5倍超及び2倍超を示した被験者のほとんどで、外れ値を示したのは1回のみであった(リパーゼの外れ値を示した被験者の76%及びアミラーゼの外れ値を示した被験者の53%)。試験期間中、リパーゼが基準範囲上限の5倍超の被験者(38例)及びアミラーゼが基準範囲上限の2倍超の被験者(34例)のうち、それぞれ12例及び8例から、肝胆道系又は膵炎に関連した有害事象あるいは胃腸障害の有害事象が報告された。この所見の臨床的な意味は現時点では不明である。

- 肝胆道系障害

- － MedDRA検索により、23例に24件(セマグルチド0.5 mg群、セマグルチド1.0 mg群及びシタグリブチン群でそれぞれ4件、11件及び9件)の胆嚢に関連する有害事象が特定された。大部分(24件中14件)が胆石症として報告された。7件の重篤な肝胆道系障害(胆石症が4件、急性胆嚢炎が2件、胆嚢炎が1件)が報告されたが、投与の中止に至った有害事象はなかった。胆石症を発現した4例で、事象発現時に急激な体重減少が認められた(範囲: -7.0 ~ -12 kg、発現: day 88 ~ 198)。
- － 概して肝機能検査値には変動する傾向が認められた: 2例でアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が、2例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)が、1例でアルカリフォスファターゼ(ALP)が基準範囲上限の5倍超となった。一方、総ビリルビンについては外れ値を認めなかった。ベースラインから投与後56週までのALT及びASTの平均減少量は、シタグリブチン群と比較してセマグルチド両用量群で大きかった。ベースラインから投与後56週までのALP及び総ビリルビンの平均変化量はセマグルチド両用量群とシタグリブチン群で同程度であった。

- 新生物

- － イベント判定委員会により、26例に29件〔セマグルチド0.5 mg群: 4例に4件、セマグルチド1.0 mg群: 11例に12件(1件は試験終了後に報告された)及びシタグリブチン群: 11例に13件〕の新生物(甲状腺新生物を含む)が確認された。セマグルチド1.0 mg群の3件及びシタグリブチン群の2件の新生物は悪性と分類された(セマグルチド0.5 mg群で悪性と分類された新生物はなかった)。シタグリブチン群の1件の新生物が前悪性と分類された。
- － MedDRA検索で特定されたすべての新生物(セマグルチド0.5 mg群: 16件、セマグルチド1.0 mg群: 26件及びシタグリブチン群: 22件)において、特定の器官に多く認められたということはない。

- 甲状腺障害

- － イベント判定委員会により、1件(セマグルチド0.5 mg群)の甲状腺切除を必要とする甲状腺疾患及び3件(セマグルチド1.0 mg群で2件及びシタグリブチン群で1件)の甲状腺新生物が確認された。
- － カルシトニンについて、投与期間を通じて投与群内又は投与群間で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

- 腎障害

- － 試験期間中、MedDRA検索により11件の急性腎不全に関連する有害事象が報告された(セマグルチド0.5 mg群、セマグルチド1.0 mg群及びシタグリブチン群でそれぞれ6件、1件及び4件)。1例

- (セマグルチド0.5 mg群の腎不全)を除いてすべての事象が非重篤で、投与の中止には至らなかった。
- その他の腎機能に関連する臨床検査項目には、投与群内及び投与群間で臨床的に問題となる経時的変化は認められなかった。
 - 免疫原性に関連する有害事象及び注射部位反応
 - MedDRA検索により、48例に58件（セマグルチド0.5 mg群、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24件、12件及び22件）のアレルギー反応が特定された。基本語は様々な器官別大分類にわたって報告されたが、大部分は皮膚又は呼吸障害に関連する有害事象であった。3例に4件（いずれもセマグルチド両用量群）は重篤な有害事象であったが、投与の中止には至らなかった。以下の5件の非重篤な有害事象により、投与の中止に至った：眼瞼浮腫及び過敏症（いずれもシタグリプチン群の同一被験者から報告された）、顔面腫脹及び2件の皮膚炎。
 - セマグルチドの投与を受けた6例が抗セマグルチド抗体陽性となり、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となった被験者のうち1例を除いて、試験期間を通した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の存在に起因するHbA1cの上昇は認められなかった。
 - MedDRA検索により、9例に10件（セマグルチド0.5 mg群、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3件、2件及び5件）の免疫複合体疾患が特定された。報告された事象の種類又は発現頻度に明らかな傾向は認められなかった。いずれの事象も非重篤で、投与の中止には至らなかった。
 - MedDRA検索により、5例に5件（セマグルチド0.5 mg群、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件、1件及び2件）の注射部位反応が特定された。いずれの事象も非重篤で、投与の中止には至らなかった。
 - 投薬過誤
 - MedDRA検索により12件（セマグルチド0.5 mg群、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5件、5件及び2件）の投薬過誤が特定された。いずれの事象も非重篤で、投与の中止には至らなかった。
 - 過量投与
 - MedDRA検索により、9件（セマグルチド0.5 mg群、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5件、3件及び1件）の過量投与に関連する有害事象が特定された。いずれの事象も非重篤で、投与の中止には至らなかった。
 - 治験薬による病原体感染の疑いに該当する事象は報告されなかった。稀な事象において、臨床的に問題となる所見は報告されなかった。
- その他の臨床検査項目、身体所見及び妊娠
- 注目すべき安全性領域に記載されていない血液生化学的検査又は血液学的検査に関するパラメータについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
 - 身体所見について、投与群間に臨床的に問題となる違いは認められなかった。
 - 試験期間中に妊娠は報告されなかった。

全体の結論：

2 型糖尿病患者におけるセマグルチド（0.5mg 及び 1.0mg）の週 1 回投与とシタグリプチン（100 mg）の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を 56 週間の投与後に評価した：

- 血糖コントロールについてセマグルチド両用量のシタグリプチンに対する優越性が検証された。
- 体重減少についてセマグルチド両用量のシタグリプチンに対する優越性が検証された。
- セマグルチド両用量及びシタグリプチンの忍容性は良好で、予期しない安全性の問題は認められなかった：
 - － 有害事象を発現した被験者の割合はすべての投与群で同程度であった。一方、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、胃腸障害の有害事象がセマグルチド両用量群で多く報告されたことから、シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で多かった。シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で悪心、下痢及び嘔吐が多く報告された。
 - － 重篤な有害事象を発現した被験者の割合はすべての投与群で同程度であった。
 - － 有害事象により投与を中止した被験者は、シタグリプチン群と比較してセマグルチド両用量群で多かった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神及び ICH-GCP を遵守して実施された。

2.7.6.20.2. 有害事象（全集団）

表 2.7.6.20.2- 1 有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	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	306	(74.8)	1453	333.7	292	(71.4)	1358	315.2	292	(71.7)	1064	234.8
胃腸障害	178	(43.5)	462	106.1	163	(39.9)	549	127.4	96	(23.6)	175	38.6
消化管徴候および症状	128	(31.3)	261	59.9	121	(29.6)	375	87.0	60	(14.7)	99	21.8
悪心	73	(17.8)	110	25.3	72	(17.6)	140	32.5	30	(7.4)	38	8.4
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
上腹部痛	16	(3.9)	21	4.8	12	(2.9)	17	3.9	10	(2.5)	11	2.4
腹部膨満	11	(2.7)	11	2.5	12	(2.9)	13	3.0	5	(1.2)	5	1.1
腹痛	13	(3.2)	13	3.0	9	(2.2)	24	5.6	4	(1.0)	5	1.1
腹部不快感	13	(3.2)	15	3.4	7	(1.7)	11	2.6	1	(0.2)	1	0.2
おくび	3	(0.7)	7	1.6	7	(1.7)	9	2.1	2	(0.5)	2	0.4
放屁	3	(0.7)	3	0.7	6	(1.5)	12	2.8	3	(0.7)	7	1.5
軟便	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4
下腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
空気嚥下	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
嚥下障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管運動および排泄障害	73	(17.8)	120	27.6	79	(19.3)	129	29.9	37	(9.1)	46	10.2
下痢	54	(13.2)	92	21.1	53	(13.0)	85	19.7	29	(7.1)	35	7.7
便秘	18	(4.4)	20	4.6	23	(5.6)	29	6.7	8	(2.0)	9	2.0
胃食道逆流性疾患	7	(1.7)	7	1.6	9	(2.2)	10	2.3	1	(0.2)	1	0.2
十二指腸胃逆流	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
排便回数減少	0				2	(0.5)	2	0.5	0			
胃食道括約筋機能不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
過敏性腸症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
排便回数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0			

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
消化管炎症性疾患	19	(4.6)	21	4.8	9	(2.2)	9	2.1	6	(1.5)	6	1.3	34	(2.8)	36	2.7
胃炎	12	(2.9)	12	2.8	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4	18	(1.5)	18	1.4
慢性胃炎	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	8	0.6
食道炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
逆流性胃炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
小腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
大腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
胃十二指腸炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
歯牙および歯肉の状態	12	(2.9)	16	3.7	4	(1.0)	6	1.4	8	(2.0)	8	1.8	24	(2.0)	30	2.3
歯痛	8	(2.0)	11	2.5	3	(0.7)	5	1.2	5	(1.2)	5	1.1	16	(1.3)	21	1.6
齦炎	5	(1.2)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	9	(0.7)	9	0.7
消化管の状態 N E C	15	(3.7)	16	3.7	7	(1.7)	8	1.9	2	(0.5)	2	0.4	24	(2.0)	26	2.0
胃酸過多	6	(1.5)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	9	(0.7)	10	0.8
胃腸障害	3	(0.7)	3	0.7	4	(1.0)	5	1.2	0				7	(0.6)	8	0.6
食中毒	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(0.3)	4	0.3
胃障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
機能性胃腸障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
痔瘻	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腹部ヘルニアおよびその他の	7	(1.7)	7	1.6	6	(1.5)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2	14	(1.1)	15	1.1
腹壁状態																
裂孔ヘルニア	4	(1.0)	4	0.9	3	(0.7)	3	0.7	0				7	(0.6)	7	0.5
臍ヘルニア	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
串径ヘルニア	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
横隔膜ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腹部ヘルニア	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化管血行障害	6	(1.5)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	9	(0.7)	9	0.7
痔核	6	(1.5)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	9	(0.7)	9	0.7
膵外分泌障害	3	(0.7)	4	0.9	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	9	(0.7)	10	0.8
慢性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
膵炎	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
壊死性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
急性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膵臓障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膵嚢胞	0				1				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
良性消化管新生生物	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	7	0.5
大腸ポリープ	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
胃ポリープ	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
食道ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
口腔内軟部組織疾患	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	3	0.7	6	(0.5)	7	0.5
嚥下痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
アフタ性口内炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
口蓋浮腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化管潰瘍および穿孔	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	7	0.5
びらん性胃炎	0				1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	3	0.2
びらん性十二指腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
胃潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
十二指腸潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
消化性潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
憩室疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
憩室	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腸憩室	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
消化管狭窄および閉塞	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
ファーター乳頭狭窄	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腸閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
消化管出血NEC	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
マロリー・ワイス症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
舌疾患	1	(0.2)	3	0.7	0				0				1	(0.1)	3	0.2
舌腫脹	1	(0.2)	3	0.7	0				0				1	(0.1)	3	0.2
唾液腺疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
口内乾燥	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
感染症および寄生虫症	142	(34.7)	245	56.3	118	(28.9)	183	42.5	140	(34.4)	214	47.2	400	(32.7)	642	48.7
詳細不明な感染体による感染症	126	(30.8)	197	45.2	98	(24.0)	139	32.3	116	(28.5)	159	35.1	340	(27.8)	495	37.5
鼻咽頭炎	50	(12.2)	63	14.5	29	(7.1)	33	7.7	42	(10.3)	51	11.3	121	(9.9)	147	11.1
上気道感染	15	(3.7)	22	5.1	15	(3.7)	16	3.7	13	(3.2)	16	3.5	43	(3.5)	54	4.1
咽頭炎	7	(1.7)	7	1.6	10	(2.4)	12	2.8	18	(4.4)	21	4.6	35	(2.9)	40	3.0
尿路感染	11	(2.7)	14	3.2	14	(3.4)	16	3.7	8	(2.0)	9	2.0	33	(2.7)	39	3.0
胃腸炎	12	(2.9)	14	3.2	12	(2.9)	14	3.2	8	(2.0)	10	2.2	32	(2.6)	38	2.9
気管支炎	14	(3.4)	14	3.2	6	(1.5)	7	1.6	11	(2.7)	13	2.9	31	(2.5)	34	2.6
鼻炎	8	(2.0)	10	2.3	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	14	(1.1)	16	1.2
扁桃炎	5	(1.2)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	6	1.3	13	(1.1)	15	1.1
膀胱炎	5	(1.2)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	10	(0.8)	11	0.8
菌膿瘍	3	(0.7)	3	0.7	4	(1.0)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.4	9	(0.7)	11	0.8
肺炎	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	8	(0.7)	8	0.6
副鼻腔炎	4	(1.0)	4	0.9	4	(1.0)	4	0.9	0				8	(0.7)	8	0.6
急性扁桃炎	3	(0.7)	3	0.7	0				2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
結膜炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.4	4	(0.3)	5	0.4
喉頭炎	4	(1.0)	4	0.9	0				0				4	(0.3)	4	0.3
外耳炎	1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	4	0.3
気道感染	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
菌感染	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	4	0.3
虫垂炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
下気道感染	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
感染性皮膚炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
気管炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
急性副鼻腔炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
耳感染	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
尿路性敗血症	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
腹膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
腔感染	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
異型肺炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
咽頭扁桃炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
會陰膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感染性下痢	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感染性皮膚潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
眼感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼瞼感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
氣管氣管支炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
急性中耳炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
頸部膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
限局性感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
喉頭蓋炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
骨盤內炎症性疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
四肢膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
菌周炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
術後創感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
精巢炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
穿孔性虫垂炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
蓄膿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
爪囲炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膿皮症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
皮下組織膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腹部敗血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腹壁膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
慢性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
膵臓癌	1	(0.2)	1	0.2	0		0		0				1	(0.1)	1	0.1
ウイルス感染症	26	(6.4)	32	7.3	26	(6.4)	30	7.0	34	(8.4)	39	8.6	86	(7.0)	101	7.7
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	67	(5.5)	78	5.9
带状疱疹	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	0				5	(0.4)	5	0.4
ウイルス性胃腸炎	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	0				4	(0.3)	4	0.3
ウイルス感染	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
ウイルス性気道感染	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	3	0.7	3	(0.2)	4	0.3
ウイルス性気管支炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ウイルス性上気道感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
デング熱	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
口腔ヘルペス	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
単純ヘルペス	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
慢性C型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
真菌感染症	6	(1.5)	7	1.6	6	(1.5)	7	1.6	9	(2.2)	10	2.2	21	(1.7)	24	1.8
カンジダ感染	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
真菌感染	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
外陰部腔カンジダ症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
外陰腔真菌感染	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	3	0.2
股部白癬	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
足部白癬	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
皮膚真菌感染	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
癬風	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
口腔カンジダ症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
食道カンジダ症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
体部白癬	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
中咽頭カンジダ症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
爪真菌症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
細菌感染症	9	(2.2)	9	2.1	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	6	1.3	20	(1.6)	21	1.6
ヘリコバクター感染	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.4	7	(0.6)	8	0.6
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
せつ	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
毛包炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
ガードネレラ菌性膣炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ボレリア感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
細菌性関節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
丹毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
マイコバクテリア感染症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肺結核腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
臨床検査	78	(19.1)	130	29.9	72	(17.6)	107	24.8	73	(17.9)	115	25.4	223	(18.2)	352	26.7
消化管検査	41	(10.0)	61	14.0	37	(9.0)	53	12.3	34	(8.4)	51	11.3	112	(9.1)	165	12.5
リパーゼ増加	33	(8.1)	41	9.4	32	(7.8)	38	8.8	29	(7.1)	33	7.3	94	(7.7)	112	8.5
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	33	(2.7)	39	3.0
膵酵素増加	4	(1.0)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	8	(0.7)	10	0.8
アミラーゼ減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
リパーゼ異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
便検査異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
便潜血陽性	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
酵素検査NEC	11	(2.7)	13	3.0	18	(4.4)	18	4.2	17	(4.2)	20	4.4	46	(3.8)	51	3.9
血中クレアチンホスホキナ	10	(2.4)	12	2.8	17	(4.2)	17	3.9	16	(3.9)	18	4.0	43	(3.5)	47	3.6
ーゼ増加																
血中アルカリホスファター	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
ーゼ増加																
トロポニンI増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血中クレアチンホスホキナ	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ーゼMB増加																
肝胆道系検査	8	(2.0)	13	3.0	2	(0.5)	2	0.5	6	(1.5)	9	2.0	16	(1.3)	24	1.8
アラニンアミノトランスフ	6	(1.5)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	10	(0.8)	10	0.8
ェラーゼ増加																

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加	3	(0.7)	3	0.7	0				3	(0.7)	3	0.7	6	(0.5)	6	0.5
肝酵素上昇	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
アラニンアミノトランスフ ェラーゼ異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
肝機能検査異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血中ビリルビン増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心血管系検査（酵素検査を除 く）	10	(2.4)	11	2.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	14	(1.1)	15	1.1
血圧上昇	3	(0.7)	4	0.9	0				2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	6	0.5
心拍数増加	3	(0.7)	3	0.7	0				0				3	(0.2)	3	0.2
QRS軸異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心筋虚血の心電図所見	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心雑音	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心電図ST部分下降	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心電図T波逆転	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心電図異常Q波	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血液学的検査（血液型検査を 含む）	5	(1.2)	7	1.6	5	(1.2)	7	1.6	3	(0.7)	7	1.5	13	(1.1)	21	1.6
白血球数増加	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
好中球数増加	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
血小板数増加	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
好塩基球数増加	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
フィブリンDダイマー増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ヘモグロビン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
リンパ球数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血小板クリット増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血沈亢進	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
好酸球百分率増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
白血球数減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
身体的診察および器官系の状態に関する事項	4	(1.0)	4	0.9	8	(2.0)	8	1.9	0				12	(1.0)	12	0.9
体重減少	4	(1.0)	4	0.9	7	(1.7)	7	1.6	0				11	(0.9)	11	0.8
呼吸数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腎尿路系検査および尿検査	5	(1.2)	9	2.1	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	11	(0.9)	15	1.1
血中クレアチニン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
血中尿素増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
尿蛋白	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
尿中アルブミン陽性	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
血中クレアチニン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血中尿素減少	1	(0.2)	2	0.5	0				0				1	(0.1)	2	0.2
糸球体濾過率減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
代謝、栄養学的および血液ガス検査	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	8	1.8	9	(0.7)	11	0.8
グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(1.0)	6	1.3	5	(0.4)	7	0.5
血中ブドウ糖減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血中ブドウ糖増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中尿酸増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
尿中ケトン体陽性	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
蛋白および化学的検査NEC	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.1	9	(0.7)	9	0.7
Cー反応性蛋白増加	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.1	9	(0.7)	9	0.7
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.2	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	8	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血中カルシウム増加	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
インスリンCペプチド増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血中グルカゴン増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脂質検査	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	7	0.5
血中トリグリセリド増加	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
血中コレステロール増加	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
高比重リポ蛋白減少	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
水分、電解質および無機質検査	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	6	0.5
血中カリウム減少	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
血中カリウム増加	2	(0.5)	3	0.7	0				0				2	(0.2)	3	0.2
血中カルシウム減少	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
検査、画像および病理組織学的検査NEC	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
検査結果偽陽性	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
臨床検査異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
微生物学および血清学的検査	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
ヘリコバクター検査陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
細菌検査	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
細菌検査陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経学、特殊感覚および精神医学的検査	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
眼圧上昇	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
代謝および栄養障害	66	(16.1)	81	18.6	53	(13.0)	59	13.7	63	(15.5)	76	16.8	182	(14.9)	216	16.4
食欲および総合的な栄養摂取障害	28	(6.8)	31	7.1	29	(7.1)	31	7.2	15	(3.7)	15	3.3	72	(5.9)	77	5.8
食欲減退	27	(6.6)	29	6.7	27	(6.6)	29	6.7	11	(2.7)	11	2.4	65	(5.3)	69	5.2
食欲亢進	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
過食	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
食欲障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肥満	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脂質代謝障害	24	(5.9)	25	5.7	19	(4.6)	20	4.6	28	(6.9)	29	6.4	71	(5.8)	74	5.6
脂質異常症	14	(3.4)	14	3.2	13	(3.2)	13	3.0	16	(3.9)	16	3.5	43	(3.5)	43	3.3
高トリグリセリド血症	2	(0.5)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	6	(1.5)	6	1.3	11	(0.9)	12	0.9
高脂血症	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.1	9	(0.7)	10	0.8
高コレステロール血症	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	9	0.7
糖代謝障害 (糖尿病を含む)	8	(2.0)	9	2.1	3	(0.7)	3	0.7	19	(4.7)	23	5.1	30	(2.4)	35	2.7
高血糖	4	(1.0)	5	1.1	0				12	(2.9)	16	3.5	16	(1.3)	21	1.6
コントロール不良の糖尿病	0				2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.1	7	(0.6)	7	0.5
糖尿病	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	7	0.5
電解質および水分バランス異常	5	(1.2)	5	1.1	1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	9	0.7
低カリウム血症	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	2	0.5	0				4	(0.3)	5	0.4
高カリウム血症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
脱水	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
電解質失調	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
プリンおよびピリミジン代謝障害	3	(0.7)	4	0.9	0				3	(0.7)	3	0.7	6	(0.5)	7	0.5
痛風	3	(0.7)	4	0.9	0				2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	6	0.5
高尿酸血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ビタミン関連障害	3	(0.7)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	7	0.5
ビタミンD欠乏	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
ニコチン酸欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ビタミンB12欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ビタミンB群欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ビタミン欠乏症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
葉酸欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.7	4	(0.3)	5	0.4
高カルシウム血症	0				0				2	(0.5)	3	0.7	2	(0.2)	3	0.2
低カルシウム血症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
鉄および微量金属代謝障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
鉄欠乏	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
筋骨格系および結合組織障害	61	(14.9)	96	22.0	49	(12.0)	68	15.8	61	(15.0)	90	19.9	171	(14.0)	254	19.3
筋骨格系および結合組織障害 NEC	40	(9.8)	53	12.2	23	(5.6)	25	5.8	34	(8.4)	39	8.6	97	(7.9)	117	8.9
背部痛	16	(3.9)	24	5.5	8	(2.0)	9	2.1	17	(4.2)	21	4.6	41	(3.3)	54	4.1
四肢痛	12	(2.9)	12	2.8	6	(1.5)	7	1.6	7	(1.7)	7	1.5	25	(2.0)	26	2.0
筋骨格痛	6	(1.5)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	12	(1.0)	12	0.9
筋骨格系胸痛	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.2	0				8	(0.7)	8	0.6
筋骨格硬直	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
頸部痛	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	6	(0.5)	6	0.5
筋肉拘縮	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
筋骨格不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
足底筋膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
瘻孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
鼠径部痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
関節障害	10	(2.4)	12	2.8	22	(5.4)	23	5.3	19	(4.7)	24	5.3	51	(4.2)	59	4.5
関節痛	8	(2.0)	10	2.3	15	(3.7)	15	3.5	11	(2.7)	12	2.6	34	(2.8)	37	2.8
変形性関節症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	6	1.3	6	(0.5)	9	0.7
変形性脊椎症	0				4	(1.0)	4	0.9	0				4	(0.3)	4	0.3
顎関節症候群	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
関節炎	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
関節腫脹	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
乾癬性関節症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
関節周囲炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
脊椎炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
筋障害	14	(3.4)	18	4.1	6	(1.5)	7	1.6	9	(2.2)	11	2.4	29	(2.4)	36	2.7
筋肉痛	6	(1.5)	8	1.8	6	(1.5)	7	1.6	6	(1.5)	8	1.8	18	(1.5)	23	1.7
筋痙縮	3	(0.7)	3	0.7	0				2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
筋炎	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
筋緊張	2	(0.5)	3	0.7	0				0				2	(0.2)	3	0.2
筋肉疲労	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
線維筋痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む)	5	(1.2)	5	1.1	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	6	1.3	13	(1.1)	14	1.1
椎間板突出	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
椎間板変性症	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
頸椎平坦化	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
足変形	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
骨障害 (先天性障害および骨折を除く)	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	7	(1.7)	8	1.8	12	(1.0)	13	1.0
骨粗鬆症	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
顎痛	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
骨減少症	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
脊椎痛	0				0				2	(0.5)	3	0.7	2	(0.2)	3	0.2
外骨腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
骨炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
滑膜および滑液包障害	3	(0.7)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	8	0.6
滑液嚢腫	3	(0.7)	4	0.9	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
滑膜炎	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
腱、靱帯および軟骨障害	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	4	0.9	0				6	(0.5)	7	0.5
腱炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
弾発指	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腱障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
腱鞘炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腱石灰化	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
靱帯炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	43	(10.5)	112	25.7	50	(12.2)	83	19.3	47	(11.5)	74	16.3	140	(11.4)	269	20.4
頭痛	26	(6.4)	83	19.1	30	(7.3)	43	10.0	18	(4.4)	30	6.6	74	(6.0)	156	11.8
頭痛	26	(6.4)	81	18.6	29	(7.1)	42	9.7	17	(4.2)	29	6.4	72	(5.9)	152	11.5
片頭痛	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
緊張性頭痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
神経学的障害 NEC	16	(3.9)	19	4.4	17	(4.2)	23	5.3	19	(4.7)	26	5.7	52	(4.2)	68	5.2
浮動性めまい	6	(1.5)	8	1.8	11	(2.7)	11	2.6	11	(2.7)	15	3.3	28	(2.3)	34	2.6
錯覚	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.2	0				6	(0.5)	6	0.5
感覚鈍麻	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
傾眠	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
失神	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
味覚異常	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	5	0.4
下肢静止不能症候群	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
灼熱感	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
意識消失	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
感覚障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
神経痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
体位性めまい	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
低血糖性意識消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肋間神経痛	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
嗜眠	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
脊髄および神経根障害	3	(0.7)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	8	(2.0)	9	2.0	13	(1.1)	17	1.3
坐骨神経痛	2	(0.5)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.1	7	(0.6)	11	0.8
頸腕症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
頸髄神経根障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腰髄神経根障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
神経根障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
馬尾症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
末梢性ニューロパチー	2	(0.5)	2	0.5	6	(1.5)	8	1.9	4	(1.0)	4	0.9	12	(1.0)	14	1.1
糖尿病性ニューロパチー	0				4	(1.0)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	6	0.5
手根管症候群	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
感覚異常性大腿神経痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
神経炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
多発ニューロパチー	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
中枢神経系血管障害	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.1	5	(0.4)	6	0.5
虚血性脳卒中	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
椎骨脳底動脈不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脳血管障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
精神的功能障害	0				2	(0.5)	5	1.2	0				2	(0.2)	5	0.4
注意力障害	0				2	(0.5)	5	1.2	0				2	(0.2)	5	0.4
脳症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脳症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
発作（亜型を含む）	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
全身性强直性間代性発作	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
良性神経系新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経周囲嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
一般・全身障害および投与部位 の状態	33	(8.1)	39	9.0	36	(8.8)	56	13.0	31	(7.6)	34	7.5	100	(8.2)	129	9.8
全身障害 N E C	26	(6.4)	30	6.9	33	(8.1)	52	12.1	26	(6.4)	28	6.2	85	(6.9)	110	8.3
無力症	10	(2.4)	12	2.8	13	(3.2)	15	3.5	3	(0.7)	3	0.7	26	(2.1)	30	2.3
疲労	3	(0.7)	3	0.7	11	(2.7)	16	3.7	3	(0.7)	3	0.7	17	(1.4)	22	1.7
倦怠感	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	12	0.9
末梢性浮腫	4	(1.0)	4	0.9	0				3	(0.7)	3	0.7	7	(0.6)	7	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
空腹	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
早期満腹	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
悪寒	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
胸痛	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
胸部不快感	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
口渴	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
末梢腫脹	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
疼痛	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
重力性浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
非心臓性胸痛	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
不快感	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
乾燥症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
顔面痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
局所腫脹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
状態悪化	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肉芽腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
歩行障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
体温異常	6	(1.5)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	11	(0.9)	11	0.8
発熱	6	(1.5)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	11	(0.9)	11	0.8
投与部位反応	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
血管穿刺部位血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
注射部位そう痒感	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
注射部位発疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
注射部位不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
注射部位疼痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
組織障害 NEC	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
小結節	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
石灰沈着症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
致命的転帰	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
死亡	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	(7.6)	38	8.7	19	(4.6)	23	5.3	24	(5.9)	27	6.0	74	(6.0)	88	6.7
呼吸器系障害 N E C	26	(6.4)	30	6.9	15	(3.7)	17	3.9	18	(4.4)	19	4.2	59	(4.8)	66	5.0
咳嗽	13	(3.2)	14	3.2	6	(1.5)	6	1.4	7	(1.7)	8	1.8	26	(2.1)	28	2.1
口腔咽頭痛	4	(1.0)	4	0.9	4	(1.0)	4	0.9	3	(0.7)	3	0.7	11	(0.9)	11	0.8
呼吸困難	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
上気道の炎症	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
鼻漏	3	(0.7)	3	0.7	0				0				3	(0.2)	3	0.2
呼吸障害	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
睡眠時無呼吸症候群	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
あくび	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
いびき	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
咽喉乾燥	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
咽喉絞扼感	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
呼吸器振盪音	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
息詰まり	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
発声障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
喀血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
上気道障害（感染を除く）	5	(1.2)	7	1.6	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.1	13	(1.1)	15	1.1
アレルギー性鼻炎	3	(0.7)	5	1.1	0				3	(0.7)	3	0.7	6	(0.5)	8	0.6
鼻出血	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
アレルギー性咽頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
咽頭浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
鼻中隔彎曲	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
気管支障害（新生物を除く）	0				3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
アレルギー性気管支炎	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
気管支拡張症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
喘息	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
下気道障害（閉塞および感染を除く）	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
間質性肺疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
胸膜障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
胸水	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	20	(4.9)	23	5.3	30	(7.3)	31	7.2	24	(5.9)	25	5.5	74	(6.0)	79	6.0
損傷 N E C	6	(1.5)	7	1.6	17	(4.2)	17	3.9	15	(3.7)	16	3.5	38	(3.1)	40	3.0
挫傷	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	7	(0.6)	7	0.5
靱帯捻挫	0				2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	6	(0.5)	6	0.5
転倒	0				5	(1.2)	5	1.2	0				5	(0.4)	5	0.4
創傷	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
裂傷	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
交通事故	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
四肢損傷	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
動物咬傷	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
外傷性血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
筋断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
擦過傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
節足動物咬傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
軟部組織損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肉離れ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
咬刺傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腱断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
骨および関節損傷	6	(1.5)	6	1.4	6	(1.5)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	15	(1.2)	15	1.1
関節損傷	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
半月板損傷	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
足骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
関節脱臼	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
手骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
上肢骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脊椎骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
足関節部骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
剥離骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
投薬過誤	4	(1.0)	4	0.9	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	9	(0.7)	9	0.7
偶発的過量投与	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	0				6	(0.5)	6	0.5
誤用量投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
投薬過誤	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
不適切な投与計画での薬剤 の投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
処置による損傷および合併症	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	7	0.5
NEC																
処置による疼痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
処置後不快感	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
処置後甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
処置後出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
瘢痕ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
物理的要因による損傷	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
熱傷	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
熱中症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
製品使用に関する問題	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
過量投与	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
曝露、化学的損傷および中毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ガス中毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	20	(4.9)	25	5.7	23	(5.6)	25	5.8	30	(7.4)	37	8.2	73	(6.0)	87	6.6
表皮および皮膚異常	16	(3.9)	18	4.1	14	(3.4)	16	3.7	25	(6.1)	30	6.6	55	(4.5)	64	4.9
そう痒症	4	(1.0)	4	0.9	4	(1.0)	4	0.9	7	(1.7)	7	1.5	15	(1.2)	15	1.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
湿疹	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	7	(0.6)	7	0.5
皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
紅斑	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
全身性そう痒症	0				1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	4	0.9	3	(0.2)	6	0.5
発疹	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
紅斑性皮膚疹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
接触性皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
斑状丘疹状皮膚疹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
皮膚乾燥	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
皮膚病変	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
そう痒性皮膚疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
アトピー性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
黄色板腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
貨幣状湿疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
乾癬様皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
間擦疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
水疱	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
全身性皮膚疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚灼熱感	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮膚剥脱	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
薬疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮膚付属器状態	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	7	0.5
多汗症	0				4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
酒さ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脱毛症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血管浮腫および蕁麻疹	2	(0.5)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	2	0.4	6	(0.5)	8	0.6
顔面腫脹	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	3	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
寒冷蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血管浮腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
角化および皮膚異栄養性障害	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
過角化	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
苔癬様角化症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮膚血管異常	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
点状出血	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
色素沈着性疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尋常性白斑	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害 N E	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
C																
皮膚潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腎および尿路障害	23	(5.6)	29	6.7	20	(4.9)	24	5.6	29	(7.1)	34	7.5	72	(5.9)	87	6.6
尿路系徴候および症状	14	(3.4)	16	3.7	9	(2.2)	12	2.8	13	(3.2)	15	3.3	36	(2.9)	43	3.3
ミクロアルブミン尿	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.1	8	(0.7)	8	0.6
糖尿	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	7	0.5
血尿	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	0				5	(0.4)	5	0.4
ケトン尿	2	(0.5)	3	0.7	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	5	0.4
頻尿	0				1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	4	0.3
白血球尿	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
夜間頻尿	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
アルブミン尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腎仙痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腎臓痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
多尿	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
蛋白尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿失禁	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿流量減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
排尿困難	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膀胱痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿石症	7	(1.7)	8	1.8	4	(1.0)	4	0.9	7	(1.7)	7	1.5	18	(1.5)	19	1.4
腎結石症	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.1	11	(0.9)	11	0.8
尿路結石	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
尿管結石	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
腎石灰沈着症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
膀胱結石	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腎障害（腎症を除く）	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	6	1.4	7	(1.7)	7	1.5	14	(1.1)	14	1.1
腎嚢胞	0				5	(1.2)	5	1.2	3	(0.7)	3	0.7	8	(0.7)	8	0.6
腎機能障害	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
腎障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腎不全	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
水腎症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
閉塞性尿路疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腎症	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	9	(0.7)	9	0.7
糖尿病性腎症	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	7	(0.6)	7	0.5
腎症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
尿管障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿管ポリープ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膀胱および膀胱頸部障害（結石を除く）	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
神経因性膀胱	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血管障害	28	(6.8)	32	7.3	22	(5.4)	33	7.7	18	(4.4)	23	5.1	68	(5.6)	88	6.7
高血圧性血管障害	18	(4.4)	20	4.6	13	(3.2)	19	4.4	13	(3.2)	18	4.0	44	(3.6)	57	4.3
高血圧	17	(4.2)	19	4.4	12	(2.9)	17	3.9	12	(2.9)	17	3.8	41	(3.3)	53	4.0
高血圧クリーゼ	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
高血圧緊急症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血圧低下、非特異的血圧障害 およびショック	7	(1.7)	7	1.6	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4	12	(1.0)	12	0.9
低血圧	5	(1.2)	5	1.1	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	8	(0.7)	8	0.6
起立性低血圧	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
血液量減少性ショック	1	(0.2)	1	0.2	0		0		0		0		1	(0.1)	1	0.1
動脈硬化、狭窄、血流障害お よび壊死	2	(0.5)	2	0.5	7	(1.7)	8	1.9	2	(0.5)	2	0.4	11	(0.9)	12	0.9
末梢静脈疾患	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
末梢冷感	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0		0		3	(0.2)	3	0.2
虚血	0				2	(0.5)	2	0.5	0		0		2	(0.2)	2	0.2
間欠性跛行	0				0		0		1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
動脈不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0		1	(0.1)	1	0.1
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0		1	(0.1)	1	0.1
静脈瘤	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
静脈瘤	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
血管障害 N E C	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0		1	(0.1)	1	0.1
充血	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0		1	(0.1)	1	0.1
血管性出血障害	1	(0.2)	1	0.2	0		0		0		0		1	(0.1)	1	0.1
血腫	1	(0.2)	1	0.2	0		0		0		0		1	(0.1)	1	0.1
塞栓症および血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0		1	(0.1)	1	0.1
深部静脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0		1	(0.1)	1	0.1
心臓障害	17	(4.2)	22	5.1	24	(5.9)	31	7.2	16	(3.9)	18	4.0	57	(4.7)	71	5.4
不整脈	8	(2.0)	9	2.1	15	(3.7)	16	3.7	8	(2.0)	8	1.8	31	(2.5)	33	2.5
心房細動	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
頻脈	3	(0.7)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	6	0.5
心室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
右脚ブロック	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
期外収縮	0				3	(0.7)	3	0.7	0		0		3	(0.2)	3	0.2
第一度房室ブロック	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		0		2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
第二度房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
左脚ブロック	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
徐脈	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
上室性期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心停止	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心肺停止	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
洞性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
両側性脚ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心筋障害	4	(1.0)	5	1.1	5	(1.2)	6	1.4	4	(1.0)	4	0.9	13	(1.1)	15	1.1
左室機能不全	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	6	0.5
左室肥大	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	0				5	(0.4)	5	0.4
うっ血性心筋症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
虚血性心筋症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心室壁運動低下	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
非閉塞性心筋症	0				4				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
冠動脈障害	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	5	1.2	5	(1.2)	5	1.1	11	(0.9)	12	0.9
心筋虚血	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
狭心症	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
心筋梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
冠動脈疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
無症候性心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心障害徴候および症状	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
動悸	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
心炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心血管障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心不全	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0				4	(0.3)	4	0.3
心不全	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
慢性心不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心臓弁膜障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
僧帽弁逸脱	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
肝胆道系障害	13	(3.2)	17	3.9	21	(5.1)	23	5.3	20	(4.9)	25	5.5	54	(4.4)	65	4.9
肝および肝胆道系障害	12	(2.9)	14	3.2	11	(2.7)	11	2.6	15	(3.7)	16	3.5	38	(3.1)	41	3.1
脂肪肝	8	(2.0)	8	1.8	7	(1.7)	7	1.6	13	(3.2)	13	2.9	28	(2.3)	28	2.1
肝嚢胞	0				4	(1.0)	4	0.9	0				4	(0.3)	4	0.3
黄疸	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
肝機能異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肝硬変	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肝腫大	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
中毒性肝炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
門脈圧亢進症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
薬物性肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
胆嚢障害	2	(0.5)	3	0.7	11	(2.7)	12	2.8	9	(2.2)	9	2.0	22	(1.8)	24	1.8
胆石症	1	(0.2)	1	0.2	7	(1.7)	7	1.6	6	(1.5)	6	1.3	14	(1.1)	14	1.1
胆嚢ポリープ	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
慢性胆嚢炎	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
急性胆嚢炎	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼障害	17	(4.2)	22	5.1	9	(2.2)	10	2.3	20	(4.9)	25	5.5	46	(3.8)	57	4.3
眼部感染、刺激症状および炎症	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.2	5	(1.2)	5	1.1	13	(1.1)	13	1.0
眼瞼炎	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
眼そう痒症	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
眼瞼浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼充血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼瞼湿疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
潰瘍性角膜炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
霰粒腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
眼前方部構造変化、沈着および変性	5	(1.2)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.1	10	(0.8)	11	0.8
白内障	2	(0.5)	2	0.5	0				4	(1.0)	5	1.1	6	(0.5)	7	0.5
眼球乾燥症	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
角膜ひらん	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
嚢下白内障	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼部障害 N E C	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	8	0.6
眼痛	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
流涙増加	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
眼乾燥	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
涙器障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
視覚障害	1	(0.2)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	7	1.5	8	(0.7)	12	0.9
霧視	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
老視	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
遠視	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
光視症	1	(0.2)	4	0.9	0				0				1	(0.1)	4	0.3
視力障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
乱視	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	3	(0.7)	3	0.7	0				4	(1.0)	5	1.1	7	(0.6)	8	0.6
糖尿病網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.7	4	(0.3)	4	0.3
動脈硬化性網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
高血圧性網膜症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼部構造変化、沈着および変性 N E C	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
黄斑症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
硝子体剥離	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
眼部出血および血管障害 NE C	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
眼出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
結膜出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
緑内障および高眼圧症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
緑内障	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血液およびリンパ系障害	8	(2.0)	11	2.5	14	(3.4)	18	4.2	13	(3.2)	15	3.3	35	(2.9)	44	3.3
非溶血性貧血と骨髓抑制	6	(1.5)	7	1.6	11	(2.7)	12	2.8	9	(2.2)	10	2.2	26	(2.1)	29	2.2
貧血	5	(1.2)	6	1.4	9	(2.2)	10	2.3	8	(2.0)	8	1.8	22	(1.8)	24	1.8
鉄欠乏性貧血	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
大球性貧血	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
白血球障害	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
白血球増加症	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0				4	(0.3)	4	0.3
白血球減少症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脾臓、リンパ節および細網内 皮系障害	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	6	0.5
リンパ節炎	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
リンパ節症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
腹部リンパ節腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脾臓病変	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血小板障害	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
血小板減少症	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
赤血球障害	0				1	(0.2)	2	0.5	0				1	(0.1)	2	0.2
赤血球増加症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
大赤血球症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
精神障害	16	(3.9)	20	4.6	6	(1.5)	6	1.4	11	(2.7)	13	2.9	33	(2.7)	39	3.0
抑うつ性気分障害	4	(1.0)	4	0.9	4	(1.0)	4	0.9	6	(1.5)	7	1.5	14	(1.1)	15	1.1
うつ病	3	(0.7)	3	0.7	4	(1.0)	4	0.9	3	(0.7)	3	0.7	10	(0.8)	10	0.8

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
抑うつ気分	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
気分変調性障害	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
睡眠障害	5	(1.2)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	10	(0.8)	10	0.8
不眠症	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	9	(0.7)	9	0.7
睡眠障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
不安障害および不安症状	7	(1.7)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	10	(0.8)	10	0.8
不安	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	7	0.5
ストレス	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
神経過敏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
気分障害N E C	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
感情的苦悩	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
身体表現性障害および虚偽性 障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
身体表現性障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
性障害および性同一性障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
リビドー減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
譫妄（錯乱を含む）	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
錯乱状態	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
生殖系および乳房障害	11	(2.7)	24	5.5	6	(1.5)	7	1.6	10	(2.5)	12	2.6	27	(2.2)	43	3.3
性機能および生殖能障害	3	(0.7)	13	3.0	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	7	(0.6)	17	1.3
勃起不全	3	(0.7)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	7	(0.6)	10	0.8
性機能不全	1	(0.2)	7	1.6	0				0				1	(0.1)	7	0.5
月経周期および子宮出血障害	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
月経困難症	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
希発月経	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
前立腺障害（感染および炎症 を除く）	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
良性前立腺肥大症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
前立腺石灰化	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
前立腺痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
子宮、骨盤および広間膜障害	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	3	0.7	3	(0.2)	6	0.5
骨盤癒着症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
子宮出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
子宮内膜増殖症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
性器脱	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
膀胱瘤	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
陰瘤	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
乳房異常	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
線維嚢胞性乳腺疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
乳房痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
乳房不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
外陰腔障害（感染および炎症を除く）	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
外陰腔そう痒症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腔分泌物	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
子宮頸部障害（感染および炎症を除く）	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
子宮頸部嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
卵巣および卵管障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
卵巣嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
陰囊および陰茎障害（感染および炎症を除く）	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
陰茎痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
生殖器系障害NEC	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
陰部そう痒症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
男性生殖器系感染および炎症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
亀頭包皮炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%) E	R	N	Sema 1.0 mg (%) E	R	N	Sitagliptin (%) E	R	N	Total (%) E	R				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	(1.2)	5	1.1	8	(2.0)	8	1.9	12	(2.9)	12	2.6	25	(2.0)	25	1.9
悪性および詳細不明の内分泌新生物	0			3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3	
甲状腺新生物	0			2	(0.5)	2	0.5	0			2	(0.2)	2	0.2		
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
乳頭様甲状腺癌	0			1	(0.2)	1	0.2	0			1	(0.1)	1	0.1		0.1
良性女性生殖器系新生物	0			0			4	(1.0)	4	0.9	4	(0.3)	4	0.3		0.3
子宮平滑筋腫	0			0			4	(1.0)	4	0.9	4	(0.3)	4	0.3		0.3
良性皮膚新生物	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2		0.2
メラノサイト性母斑	0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2	0.2
皮膚良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0		0			1	(0.1)	1	0.1		0.1	0.1
その他および部位不明の良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0		1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2		0.2
血管腫	1	(0.2)	1	0.2	0		1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2		0.2
良性内分泌新生物	0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2	0.2
甲状腺腺腫	0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2	0.2
良性軟部組織新生物	0			0			2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2		0.2
血管筋脂肪腫	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
脂肪腫	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
遠隔転移を伴う新生物	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
外陰部扁平上皮癌	0			0			1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1		0.1
悪性および詳細不明の腎尿路系新生物	0			1	(0.2)	1	0.2	0			1	(0.1)	1	0.1		0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
膀胱癌	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼球新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼瞼の良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化器の良性新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
大腸腺腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
良性肝胆道系新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肝臓血管腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
良性呼吸器系および縦隔新生物（中皮腫を除く）	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
肺の良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
良性男性生殖器新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
前立腺腺腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
耳および迷路障害	7	(1.7)	12	2.8	9	(2.2)	11	2.6	8	(2.0)	10	2.2	24	(2.0)	33	2.5
内耳および第8脳神経障害	4	(1.0)	7	1.6	8	(2.0)	8	1.9	6	(1.5)	7	1.5	18	(1.5)	22	1.7
回転性めまい	4	(1.0)	5	1.1	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.1	15	(1.2)	16	1.2
耳鳴	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
頭位性回転性めまい	1	(0.2)	2	0.5	0				1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	4	0.3
外耳障害（先天性障害を除く）	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
耳垢栓塞	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
耳部障害NEC	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
耳痛	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
聴覚障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
難聴	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
老人性難聴	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
免疫系障害	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.1	9	(0.7)	9	0.7
アレルギー性疾患	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.1	9	(0.7)	9	0.7
季節性アレルギー	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	6	(0.5)	6	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
過敏症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
家塵アレルギー	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
内分泌障害	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(1.0)	4	0.9	5	(0.4)	5	0.4
甲状腺障害	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.7	4	(0.3)	4	0.3
甲状腺腫	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
甲状腺機能低下症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
副腎障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
副腎嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
外科および内科処置	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
骨および関節治療手技	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
半月板手術	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
消化管治療手技	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
痔核手術	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
頭頸部治療手技	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
拔牙	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
社会環境	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
加齢因子	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
閉経	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
閉経後	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
先天性、家族性および遺伝性障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
先天性代謝および栄養障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
5型高脂血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
妊娠時母体合併症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%) E	R	N	Sema 1.0 mg (%) E	R	N	Sitagliptin (%) E	R	N	Total (%) E	R	
妊娠嘔吐	1	(0.2)	1	0.2	0		0			1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:34:55 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_ot_3626.txt

表 2.7.6.20.2- 2 重篤な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	30	(7.3)	55	12.6	30	(7.3)	37	8.6	29	(7.1)	39	8.6	89	(7.3)	131	9.9
胃腸障害	11	(2.7)	16	3.7	4	(1.0)	5	1.2	3	(0.7)	4	0.9	18	(1.5)	25	1.9
腹部ヘルニアおよびその他の	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
腹壁状態																
臍ヘルニア	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
臍径ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膵外分泌障害	3	(0.7)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(0.3)	5	0.4
膵炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
壊死性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
急性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膵臓障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
消化管炎症性疾患	1	(0.2)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	4	0.3
胃炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
小腸炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
大腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
慢性胃炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
消化管狭窄および閉塞	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
ファーター乳頭狭窄	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腸閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
消化管血行障害	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
痔核	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
消化管徴候および症状	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
下腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
上腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化管運動および排泄障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
下痢	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化管出血NEC	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
マロリー・ワイス症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化管潰瘍および穿孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
びらん性胃炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
舌疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
舌腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
良性消化管新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
大腸ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感染症および寄生虫症	5	(1.2)	7	1.6	3	(0.7)	3	0.7	6	(1.5)	7	1.5	14	(1.1)	17	1.3
詳細不明な感染体による感染	5	(1.2)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	6	1.3	13	(1.1)	15	1.1
虫垂炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
肺炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
腹膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
下気道感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
会陰膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
喉頭蓋炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
穿孔性虫垂炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
尿路性敗血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
副鼻腔炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
慢性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ウイルス感染症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
細菌感染症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
細菌性関節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心臓障害	4	(1.0)	5	1.1	4	(1.0)	6	1.4	4	(1.0)	4	0.9	12	(1.0)	15	1.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
冠動脈障害	0				2	(0.5)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	5	(0.4)	6	0.5
心筋虚血	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
心筋梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
冠動脈疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
狭心症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
不整脈	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
心停止	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心肺停止	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心房細動	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
第二度房室ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心筋障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
うつ血性心筋症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
虚血性心筋症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
心不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
心障害徴候および症状	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心血管障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
肝胆道系障害	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	8	0.6
胆嚢障害	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	7	0.5
胆石症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
急性胆嚢炎	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肝および肝胆道系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
薬物性肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	7	(0.6)	7	0.5
筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む)	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
椎間板突出	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
腰部脊柱管狭窄症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
NEC																
筋骨格系胸痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
背部痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
骨炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腱、靱帯および軟骨障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
靱帯炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	7	(0.6)	7	0.5
悪性および詳細不明の内分泌新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
乳頭様甲状腺癌	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
悪性および詳細不明のその他	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
および部位不明新生物																
遠隔転移を伴う新生物	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
悪性および詳細不明の腎尿路系新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膀胱癌	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼球新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼瞼の良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
良性女性生殖器系新生物	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
子宮平滑筋腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
良性内分泌新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
甲状腺腺腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	6	(0.5)	6	0.5
中枢神経系血管障害	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	4	(0.3)	4	0.3
虚血性脳卒中	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
神経学的障害 N E C	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
失神	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
低血糖性意識消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
一般・全身障害および投与部位 の状態	3	(0.7)	3	0.7	0				2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
全身障害 N E C	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
肉芽腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
疲労	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
非心臓性胸痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
体温異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
発熱	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
致命的転帰	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
死亡	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	0				2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	5	(0.4)	5	0.4
損傷 N E C	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
交通事故	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
骨および関節損傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
手骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
処置による損傷および合併症 N E C	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
処置後出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
曝露、化学的損傷および中毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
ガス中毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腎および尿路障害	3	(0.7)	3	0.7	0				2	(0.5)	3	0.7	5	(0.4)	6	0.5
腎障害（腎症を除く）	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
腎不全	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
水腎症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
尿石症	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
腎結石症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膀胱結石	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿路系徴候および症状	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
ケトン尿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
糖尿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.5)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	0				4	(0.3)	5	0.4
気管支障害（新生物を除く）	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
気管支拡張症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
上気道障害（感染を除く）	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
咽頭浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
鼻出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
呼吸器系障害 N E C	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
呼吸困難	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
代謝および栄養障害	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
糖代謝障害（糖尿病を含む）	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
高血糖	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
食欲および総合的栄養摂取障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
食欲減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	5	0.4
非溶血性貧血と骨髓抑制	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
貧血	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
脾臓、リンパ節および細網内	1	(0.2)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	3	0.2
皮系障害																
リンパ節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腹部リンパ節腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脾臓病変	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血管障害	1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	4	0.3
血圧低下、非特異的血圧障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
およびショック									0							
血液量減少性ショック	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
高血圧性血管障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
高血圧緊急症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
塞栓症および血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
深部静脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
動脈硬化、狭窄、血流障害お	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
および壊死																
末梢静脈疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
表皮および皮膚異常	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
黄色板腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血管浮腫および蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血管浮腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
外科および内科処置	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
骨および関節治療手技	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
半月板手術	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
消化管治療手技	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
痔核手術	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
生殖系および乳房障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
前立腺障害（感染および炎症を除く）	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
良性前立腺肥大症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
卵巣および卵管障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
卵巣嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
臨床検査	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
血液学的検査（血液型検査を含む）	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ヘモグロビン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
酵素検査NEC	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
トロポニンI増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼前方部構造変化、沈着および変性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
白内障	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
精神障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
抑うつ性気分障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
うつ病	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
内分泌障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
甲状腺障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
甲状腺腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:08 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626.txt

表 2.7.6.20.2- 3 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（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg E				Sema 1.0 mg E				Sitagliptin (%) E				Total (%) E			
	N		R		N		R		N		R		N		R	
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	168	(41.1)	455	104.5	176	(43.0)	657	152.5	82	(20.1)	157	34.6	426	(34.8)	1269	96.2
胃腸障害	120	(29.3)	285	65.5	127	(31.1)	436	101.2	34	(8.4)	51	11.3	281	(22.9)	772	58.5
悪心	62	(15.2)	95	21.8	66	(16.1)	126	29.2	14	(3.4)	16	3.5	142	(11.6)	237	18.0
下痢	34	(8.3)	65	14.9	39	(9.5)	66	15.3	6	(1.5)	6	1.3	79	(6.4)	137	10.4
嘔吐	25	(6.1)	36	8.3	34	(8.3)	106	24.6	6	(1.5)	8	1.8	65	(5.3)	150	11.4
消化不良	14	(3.4)	15	3.4	15	(3.7)	22	5.1	6	(1.5)	6	1.3	35	(2.9)	43	3.3
便秘	9	(2.2)	9	2.1	13	(3.2)	18	4.2	1	(0.2)	1	0.2	23	(1.9)	28	2.1
腹部膨満	10	(2.4)	10	2.3	9	(2.2)	10	2.3	3	(0.7)	3	0.7	22	(1.8)	23	1.7
上腹部痛	9	(2.2)	11	2.5	8	(2.0)	13	3.0	1	(0.2)	1	0.2	18	(1.5)	25	1.9
腹痛	8	(2.0)	8	1.8	8	(2.0)	22	5.1	2	(0.5)	3	0.7	18	(1.5)	33	2.5
腹部不快感	11	(2.7)	12	2.8	7	(1.7)	11	2.6	0				18	(1.5)	23	1.7
おくび	3	(0.7)	7	1.6	6	(1.5)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.4	11	(0.9)	15	1.1
放屁	0				6	(1.5)	9	2.1	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	11	0.8
胃酸過多	5	(1.2)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	8	0.6
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	7	1.6	0				7	(0.6)	8	0.6
胃腸障害	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	4	0.9	0				6	(0.5)	7	0.5
胃炎	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	0				5	(0.4)	5	0.4
軟便	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
膝炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
びらん性胃炎	0				1	(0.2)	2	0.5	0				1	(0.1)	2	0.2
胃障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
胃食道括約筋機能不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
胃潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
口内乾燥	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
痔核	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
十二指腸胃逆流	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
十二指腸潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
排便回数減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
排便回数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
裂孔ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
臍臓障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
臨床検査	41	(10.0)	71	16.3	43	(10.5)	68	15.8	32	(7.9)	53	11.7	116	(9.5)	192	14.6
リパーゼ増加	21	(5.1)	27	6.2	26	(6.4)	31	7.2	17	(4.2)	20	4.4	64	(5.2)	78	5.9
アミラーゼ増加	10	(2.4)	11	2.5	8	(2.0)	10	2.3	9	(2.2)	11	2.4	27	(2.2)	32	2.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.2	6	(1.5)	6	1.3	14	(1.1)	14	1.1
体重減少	4	(1.0)	4	0.9	7	(1.7)	7	1.6	0				11	(0.9)	11	0.8
C-反応性蛋白増加	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
血中カルシウム増加	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	0				5	(0.4)	5	0.4
酵素増加	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	0				5	(0.4)	5	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
グリコヘモグロビン増加	0				0				2	(0.5)	4	0.9	2	(0.2)	4	0.3
好塩基球数増加	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
好中球数増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
尿蛋白	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
尿中アルブミン陽性	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
白血球数増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
アミラーゼ減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
インスリンCペプチド増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
ヘモグロビン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血小板数増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ 増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血中カリウム減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血中クレアチニン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血中クレアチンホスホキナー ゼMB増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中グルカゴン増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中トリグリセリド増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中ブドウ糖減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血中ブドウ糖増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中尿素減少	1	(0.2)	2	0.5	0				0				1	(0.1)	2	0.2
検査結果偽陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
呼吸数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
高比重リボ蛋白減少	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心拍数増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿中アルブミン/クレアチニ ン比増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
代謝および栄養障害	27	(6.6)	30	6.9	27	(6.6)	28	6.5	13	(3.2)	13	2.9	67	(5.5)	71	5.4
食欲減退	24	(5.9)	25	5.7	25	(6.1)	26	6.0	8	(2.0)	8	1.8	57	(4.7)	59	4.5
脂質異常症	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
食欲亢進	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
高カルシウム血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
高血糖	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
食欲障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
痛風	1	(0.2)	2	0.5	0				0				1	(0.1)	2	0.2
低カルシウム血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(2.7)	12	2.8	21	(5.1)	33	7.7	3	(0.7)	3	0.7	35	(2.9)	48	3.6
無力症	4	(1.0)	4	0.9	9	(2.2)	10	2.3	0				13	(1.1)	14	1.1
疲労	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	9	2.1	0				7	(0.6)	10	0.8
倦怠感	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	6	1.4	0				4	(0.3)	9	0.7
早期満腹	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
不快感	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
悪寒	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
胸痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
空腹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
注射部位そう痒感	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
注射部位疼痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
発熱	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
末梢腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	9	(2.2)	10	2.3	19	(4.6)	33	7.7	5	(1.2)	8	1.8	33	(2.7)	51	3.9
頭痛	7	(1.7)	7	1.6	11	(2.7)	15	3.5	2	(0.5)	2	0.4	20	(1.6)	24	1.8
浮動性めまい	1	(0.2)	1	0.2	7	(1.7)	7	1.6	3	(0.7)	5	1.1	11	(0.9)	13	1.0
傾眠	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
失神	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
注意力障害	0				2	(0.5)	5	1.2	0				2	(0.2)	5	0.4
錯感覚	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
手根管症候群	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
味覚異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
嗜眠	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感染症および寄生虫症	5	(1.2)	5	1.1	11	(2.7)	14	3.2	5	(1.2)	8	1.8	21	(1.7)	27	2.0
胃腸炎	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	8	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
上気道感染	0				3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	3	0.7	5	(0.4)	6	0.5
インフルエンザ	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
鼻咽頭炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
咽頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
感染性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
気管支炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
爪囲炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
尿路感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
慢性C型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
癬風	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	7	(1.7)	7	1.6	8	(2.0)	8	1.9	2	(0.5)	3	0.7	17	(1.4)	18	1.4
そう痒症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
紅斑	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
多汗症	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
そう痒性皮疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
寒冷蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
紅斑性皮疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
湿疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
酒さ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
水泡	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
全身性そう痒症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
点状出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮膚病変	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	7	(1.7)	8	1.8	4	(1.0)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.4	13	(1.1)	16	1.2
筋肉痛	1	(0.2)	2	0.5	3	(0.7)	4	0.9	0				4	(0.3)	6	0.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
背部痛	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
四肢痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.5	0				2	(0.2)	3	0.2
筋炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
筋痙攣	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
骨粗鬆症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血管障害	2	(0.5)	2	0.5	9	(2.2)	9	2.1	2	(0.5)	2	0.4	13	(1.1)	13	1.0
高血圧	0				4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	6	0.5
低血圧	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
起立性低血圧	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
虚血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
充血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
末梢冷感	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心臓障害	3	(0.7)	4	0.9	6	(1.5)	7	1.6	2	(0.5)	2	0.4	11	(0.9)	13	1.0
心房細動	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
頻脈	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
うつ血性心筋症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
冠動脈疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
狭心症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
左室肥大	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心筋虚血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腎および尿路障害	3	(0.7)	3	0.7	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	8	(0.7)	8	0.6
血尿	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
腎嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
糖尿	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
尿路結石	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
白血球尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	7	0.5
偶発的過量投与	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(0.3)	4	0.3
過量投与	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
誤用量投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肝胆道系障害	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	6	(0.5)	6	0.5
脂肪肝	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
黄疸	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
急性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
薬物性肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	7	0.5
リンパ節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
リンパ節症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血小板減少症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
白血球増加症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
貧血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腹部リンパ節腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脾臓病変	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
眼障害	3	(0.7)	4	0.9	0				2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	6	0.5
眼瞼浮腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
結膜出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
光視症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
白内障	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
霧視	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
流涙増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
あくび	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
アレルギー性咽頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
咳嗽	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
口腔咽頭痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
生殖系および乳房障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
勃起不全	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
免疫系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
家塵アレルギー	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
過敏症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
血管腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
甲状腺新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
耳および迷路障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
回転性めまい	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
精神障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
うつ病	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
妊娠嘔吐	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:35:35 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_relate_ot_3626.txt

表 2.7.6.20.2- 4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	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	26	(6.4)	42	9.6	21	(5.1)	31	7.2	21	(5.2)	27	6.0
胃腸障害	13	(3.2)	18	4.1	11	(2.7)	17	3.9	4	(1.0)	6	1.3
下痢	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2
悪心	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	4	0.9	1	(0.2)	2	0.4
上腹部痛	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4
便秘	0				2	(0.5)	2	0.5	0		2	0.2
嘔吐	0				2	(0.5)	3	0.7	0		2	0.2
おくび	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
下腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
壊死性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
急性膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
小腸炎	0				0				1	(0.2)	1	0.1
消化不良	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
腹痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
膵炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
膵臓障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
膵痿	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
感染症および寄生虫症	3	(0.7)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.5	6	(1.5)	6	1.3
インフルエンザ	0				0				2	(0.5)	2	0.4
胃腸炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
虫垂炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
腹膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
デング熱	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
丹毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2
尿路性敗血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:00 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_sev_ot_3626.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腹部敗血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脾膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心臓障害	4	(1.0)	5	1.1	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	9	0.7
虚血性心筋症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
狭心症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心筋虚血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心筋梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心血管障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心停止	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心肺停止	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心不全	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
第二度房室ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
関節痛	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
筋骨格痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腰部脊柱管狭窄症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
椎間板突出	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
背部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(1.0)	4	0.9	5	(0.4)	5	0.4
虚血性脳卒中	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
失神	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
低血糖性意識消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.7	4	(0.3)	4	0.3
高カルシウム血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
高トリグリセリド血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
高血糖	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
痛風	0				0				1	(0.2)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
死亡	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肉芽腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0
無力症	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0
肝胆道系障害	0				2	(0.5)	2	0.5	0		0	0
急性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0
胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0
血液およびリンパ系障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
リンパ節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
貧血	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0
血管障害	2	(0.5)	3	0.7	0				0		0	0
血液量減少性ショック	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0
高血圧	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0
高血圧緊急症	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
交通事故	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0				0				2	(0.5)	2	0.4
遠隔転移を伴う新生物	0				0				1	(0.2)	1	0.2
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
臨床検査	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:00 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_sev_ot_3626.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
トロポニン I 増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
ヘモグロビン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
耳および迷路障害	1	(0.2)	2	0.5	0				0				1	(0.1)	2	0.2
頭位性回転性めまい	1	(0.2)	2	0.5	0				0				1	(0.1)	2	0.2
腎および尿路障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
閉塞性尿路疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
精神障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
うつ病	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
内分泌障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
甲状腺腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:00 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_sev_ot_3626.txt

表 2.7.6.20.2- 5 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	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	122	(29.8)	290	66.6	109	(26.7)	300	69.6	114	(28.0)	219	48.3
											345	(28.2)
											809	61.3
胃腸障害	56	(13.7)	99	22.7	50	(12.2)	132	30.6	22	(5.4)	36	7.9
悪心	19	(4.6)	22	5.1	21	(5.1)	33	7.7	6	(1.5)	6	1.3
下痢	14	(3.4)	20	4.6	12	(2.9)	20	4.6	8	(2.0)	9	2.0
嘔吐	11	(2.7)	12	2.8	13	(3.2)	19	4.4	3	(0.7)	3	0.7
腹痛	4	(1.0)	4	0.9	6	(1.5)	17	3.9	2	(0.5)	3	0.7
上腹部痛	5	(1.2)	5	1.1	3	(0.7)	5	1.2	2	(0.5)	2	0.4
便秘	3	(0.7)	3	0.7	6	(1.5)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2
腹部膨満	4	(1.0)	4	0.9	3	(0.7)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.4
胃炎	5	(1.2)	5	1.1	3	(0.7)	3	0.7	0		8	(0.7)
胃腸障害	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	0		6	(0.5)
歯痛	4	(1.0)	5	1.1	2	(0.5)	4	0.9	0		6	(0.5)
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0		4	(0.3)
消化不良	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
痔核	3	(0.7)	3	0.7	0		0	0	0		3	(0.2)
食中毒	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0		3	(0.2)
おくび	0		0	0	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
腹部不快感	2	(0.5)	2	0.5	0		0	0	0		2	(0.2)
慢性膵炎	0		0	0	0		0	0	2	(0.5)	2	(0.2)
膵ヘルニア	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0	1	(0.2)	1	0.2
びらん性胃炎	0		0	0	0		0	0	1	(0.2)	1	0.2
びらん性十二指腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0	1	(0.2)	1	0.2
胃食道括約筋機能不全	0		0	0	1	(0.2)	1	0.2	0		1	(0.1)
胃潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0	0		1	(0.1)
機能性胃腸障害	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0	0		1	(0.1)
口蓋浮腫	0		0	0	1	(0.2)	1	0.2	0		1	(0.1)

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
十二指腸胃逆流	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
十二指腸潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
舌腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
大腸ポリリープ	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腸閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
軟便	0				0				1	(0.2)	1	0.2
放屁	0				1	(0.2)	4	0.9	0			
慢性胃炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
裂孔ヘルニア	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
嚥下痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腭炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
鼠径ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
感染症および寄生虫症	40	(9.8)	49	11.3	23	(5.6)	32	7.4	31	(7.6)	38	8.4
気管支炎	8	(2.0)	8	1.8	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9
鼻咽頭炎	6	(1.5)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.1
インフルエンザ	4	(1.0)	4	0.9	5	(1.2)	5	1.2	4	(1.0)	4	0.9
胃腸炎	5	(1.2)	5	1.1	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	3	0.7
上気道感染	0				4	(1.0)	4	0.9	4	(1.0)	4	0.9
尿路感染	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2
咽頭炎	0				3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.4
肺炎	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4
扁桃腺炎	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0			
副鼻腔炎	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0			
扁桃炎	1	(0.2)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4
膀胱炎	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2
ヘリコバクター性胃炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
喉頭炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0			
帯状疱疹	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
ウイルス感染	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total		
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ウイルス性気道感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
異型肺炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
下気道感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
会陰膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
気道感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
急性副鼻腔炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
急性扁桃炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
頸部膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
喉頭蓋炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
細菌性関節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
耳感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
食道カンジダ症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
穿孔性虫垂炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
中咽頭カンジダ症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
虫垂炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
爪囲炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膿皮症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
鼻炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
慢性C型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
慢性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
癬風	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
臨床検査	23	(5.6)	31	7.1	16	(3.9)	20	4.6	14	(3.4)	19	4.2	53	(4.3)	70	5.3
リパーゼ増加	5	(1.2)	5	1.1	5	(1.2)	6	1.4	6	(1.5)	6	1.3	16	(1.3)	17	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.5)	2	0.5	6	(1.5)	6	1.4	4	(1.0)	5	1.1	12	(1.0)	13	1.0
アミラーゼ増加	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
酵素増加	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0				4	(0.3)	4	0.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血圧上昇	2	(0.5)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	4	0.3
白血球数増加	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
アスパラギン酸アミノトラン	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
スフェラーゼ増加																
アラニンアミノトランスフェ	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
ラーゼ増加																
グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
好中球数増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
C-反応性蛋白増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
アスパラギン酸アミノトラン	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
スフェラーゼ異常																
アミラーゼ減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
アラニンアミノトランスフェ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ラーゼ異常																
フィブリンDダイマー増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
γ-グルタミルトランスフェ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ラーゼ増加																
眼圧上昇	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
増加																
血中カルシトニン増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血中トリグリセリド増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
検査結果偽陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心筋虚血の心電図所見	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心電図異常Q波	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
体重減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿蛋白	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
尿中アルブミン/クレアチニ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ン比増加																
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	18	(4.4)	21	4.8	12	(2.9)	12	2.8	20	(4.9)	23	5.1	50	(4.1)	56	4.2
背部痛	4	(1.0)	5	1.1	3	(0.7)	3	0.7	7	(1.7)	7	1.5	14	(1.1)	15	1.1
関節痛	3	(0.7)	3	0.7	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	8	(0.7)	8	0.6
四肢痛	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	7	0.5
筋肉痛	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
筋骨格痛	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
椎間板突出	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
変形性関節症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	3	0.7	2	(0.2)	4	0.3
顎痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
滑液囊腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
滑膜炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
乾癬性関節症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
頸部痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
骨炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
骨粗鬆症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
線維筋痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
弾発指	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
変形性脊椎症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
瘻孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
靱帯炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
代謝および栄養障害	14	(3.4)	15	3.4	11	(2.7)	11	2.6	19	(4.7)	22	4.9	44	(3.6)	48	3.6
食欲減退	7	(1.7)	7	1.6	6	(1.5)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	14	(1.1)	14	1.1
脂質異常症	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.1	9	(0.7)	9	0.7
高血糖	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(1.0)	5	1.1	5	(0.4)	6	0.5
コントロール不良の糖尿病	0				0				4	(1.0)	4	0.9	4	(0.3)	4	0.3
高コレステロール血症	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
高トリグリセリド血症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
高脂血症	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
ビタミンB12欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
過食	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
高カルシウム血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
低カルシウム血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
電解質失調	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
糖尿病	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肥満	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
葉酸欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	4	(1.0)	5	1.1	19	(4.6)	26	6.0	15	(3.7)	18	4.0	38	(3.1)	49	3.7
頭痛	3	(0.7)	3	0.7	6	(1.5)	6	1.4	7	(1.7)	10	2.2	16	(1.3)	19	1.4
坐骨神経痛	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	4	(0.3)	4	0.3
浮動性めまい	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
錯覚	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
糖尿病性ニューロパチー	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
下肢静止不能症候群	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感覚異常性大腿神経痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感覚鈍麻	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
傾眠	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
頸腕症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腰髄神経根障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
失神	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
手根管症候群	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
神経炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
全身性強直性間代性発作	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
多発ニューロパチー	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
注意力障害	0				1	(0.2)	4	0.9	0				1	(0.1)	4	0.3
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
馬尾症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
嗜眠	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
一般・全身障害および投与部位 の状態	9	(2.2)	10	2.3	10	(2.4)	13	3.0	6	(1.5)	8	1.8	25	(2.0)	31	2.3
無力症	2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.2	1	(0.2)	1	0.2	8	(0.7)	8	0.6
疲労	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	6	1.4	0				6	(0.5)	9	0.7
発熱	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
非心臓性胸痛	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
悪寒	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
顔面痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
局所腫脹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
空腹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
倦怠感	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
末梢腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
末梢性浮腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血管障害	5	(1.2)	7	1.6	11	(2.7)	13	3.0	6	(1.5)	6	1.3	22	(1.8)	26	2.0
高血圧	3	(0.7)	5	1.1	5	(1.2)	7	1.6	3	(0.7)	3	0.7	11	(0.9)	15	1.1
起立性低血圧	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
虚血	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
高血圧クリーゼ	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
低血圧	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
間欠性跛行	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
深部静脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
末梢静脈疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心臓障害	5	(1.2)	5	1.1	9	(2.2)	9	2.1	5	(1.2)	6	1.3	19	(1.6)	20	1.5
頻脈	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
期外収縮	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
心房細動	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
動悸	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
うつ血性心筋症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
冠動脈疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2
狭心症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
左室機能不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
左室肥大	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
心筋虚血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
第二度房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.2	5	(1.2)	5	1.1
ガス中毒	0				0				1	(0.2)	1	0.2
関節損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
関節脱臼	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
筋断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
偶発的過量投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
挫傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2
四肢損傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2
処置による疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
上肢骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
軟部組織損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
熱傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
剥離骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2
裂傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
腱断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
靱帯捻挫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腎および尿路障害	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.2	4	(1.0)	6	1.3
腎結石症	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
腎嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
糖尿病性腎症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total		
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ケトン尿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ミクロアルブミン尿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
血尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腎不全	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
糖尿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
尿路結石	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
白血球尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膀胱結石	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.2	7	(1.7)	8	1.8	15	(1.2)	16	1.2
皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
多汗症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	3	0.2
そう痒症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
アトピー性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血管浮腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
水泡	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
全身性皮疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
発疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
薬疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(1.0)	5	1.1	4	(1.0)	5	1.2	6	(1.5)	6	1.3	14	(1.1)	16	1.2
咳嗽	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
呼吸困難	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
呼吸障害	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
口腔咽頭痛	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
いびき	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
アレルギー性鼻炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
咽頭浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
間質性肺疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
気管支拡張症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
睡眠時無呼吸症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
喘息	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肝胆道系障害	5	(1.2)	5	1.1	2	(0.5)	3	0.7	4	(1.0)	4	0.9	11	(0.9)	12	0.9
脂肪肝	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
胆石症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
黄疸	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
急性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
中毒性肝炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
慢性胆嚢炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
薬物性肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
生殖系および乳房障害	3	(0.7)	5	1.1	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	8	(0.7)	10	0.8
月経困難症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
勃起不全	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
子宮出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
性機能不全	1	(0.2)	3	0.7	0				0				1	(0.1)	3	0.2
卵巣嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
良性前立腺肥大症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
精神障害	5	(1.2)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	9	0.7
うつ病	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
睡眠障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
不安	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
不眠症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
抑うつ気分	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
眼障害	2	(0.5)	6	1.4	0				3	(0.7)	4	0.9	5	(0.4)	10	0.8
白内障	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	3	0.2
結膜出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
光視症	1	(0.2)	4	0.9	0				0				1	(0.1)	4	0.3
硝子体剥離	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
霧視	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
耳および迷路障害	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	5	0.4
回転性めまい	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
耳痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
耳鳴	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0				4	(0.3)	4	0.3
甲状腺新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
大腸腺腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肺の良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膀胱癌	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
貧血	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
リンパ節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
外科および内科処置	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
痔核手術	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
半月板手術	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
免疫系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
家塵アレルギー	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
季節性アレルギー	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
先天性、家族性および遺伝性障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			N	Sema 1.0 mg			N	Sitagliptin			N	Total		
	N	(%)	E		N	(%)	E		(%)	E	R		(%)	E	R
5 型高脂血症	0			1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:14 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mod_ot_3626.txt

表 2.7.6.20.2- 6 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg E				Sema 1.0 mg E				Sitagliptin E				Total E			
	N	(%)		R	N	(%)		R	N	(%)		R	N	(%)		R
Number of subjects	409				409				407				1225			
Exposure time (year)	435.4				430.8				453.2				1319.4			
Events	268	(65.5)	1121	257.4	265	(64.8)	1027	238.4	260	(63.9)	818	180.5	793	(64.7)	2966	224.8
胃腸障害	152	(37.2)	345	79.2	144	(35.2)	400	92.8	83	(20.4)	133	29.3	379	(30.9)	878	66.5
悪心	57	(13.9)	85	19.5	60	(14.7)	103	23.9	25	(6.1)	30	6.6	142	(11.6)	218	16.5
下痢	42	(10.3)	66	15.2	42	(10.3)	60	13.9	22	(5.4)	25	5.5	106	(8.7)	151	11.4
嘔吐	25	(6.1)	37	8.5	34	(8.3)	97	22.5	8	(2.0)	13	2.9	67	(5.5)	147	11.1
消化不良	25	(6.1)	27	6.2	17	(4.2)	24	5.6	8	(2.0)	10	2.2	50	(4.1)	61	4.6
便秘	15	(3.7)	17	3.9	16	(3.9)	20	4.6	7	(1.7)	8	1.8	38	(3.1)	45	3.4
上腹部痛	11	(2.7)	14	3.2	9	(2.2)	11	2.6	7	(1.7)	7	1.5	27	(2.2)	32	2.4
腹部不快感	11	(2.7)	13	3.0	7	(1.7)	11	2.6	1	(0.2)	1	0.2	19	(1.6)	25	1.9
腹部膨満	7	(1.7)	7	1.6	9	(2.2)	9	2.1	3	(0.7)	3	0.7	19	(1.6)	19	1.4
腹痛	8	(2.0)	8	1.8	4	(1.0)	7	1.6	2	(0.5)	2	0.4	14	(1.1)	17	1.3
胃食道逆流性疾患	6	(1.5)	6	1.4	6	(1.5)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2	13	(1.1)	14	1.1
歯痛	6	(1.5)	6	1.4	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	1.1	12	(1.0)	12	0.9
放屁	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	8	1.9	3	(0.7)	7	1.5	11	(0.9)	18	1.4
おくび	3	(0.7)	6	1.4	6	(1.5)	8	1.9	1	(0.2)	1	0.2	10	(0.8)	15	1.1
胃炎	7	(1.7)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	10	(0.8)	10	0.8
胃酸過多	6	(1.5)	7	1.6	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	9	(0.7)	10	0.8
歯菌	5	(1.2)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	9	(0.7)	9	0.7
慢性胃炎	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	7	0.5
痔核	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
裂孔ヘルニア	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	0				6	(0.5)	6	0.5
軟便	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
食道炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
大腸ポリープ	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
嚥下痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
胃ポリープ	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
胃腸障害	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
逆流性胃炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
大腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
排便回数減少	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
臍ヘルニア	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
びらん性胃炎	0				1	(0.2)	2	0.5	0				1	(0.1)	2	0.2
アフタ性口内炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ファーター乳頭狭窄	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
マロリー・ワイス症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
胃十二指腸炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
横隔膜ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
下腹部痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
過敏性腸症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
空気嚥下	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
憩室	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
口内乾燥	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
十二指腸胃逆流	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
小腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
消化性潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
食中毒	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
食道ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
舌腫脹	1	(0.2)	2	0.5	0				0				1	(0.1)	2	0.2
腸憩室	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
排便回数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腹部ヘルニア	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
慢性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
嚥下障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
膵嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
鼠径ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感染症および寄生虫症	111	(27.1)	190	43.6	101	(24.7)	149	34.6	115	(28.3)	170	37.5	327	(26.7)	509	38.6
鼻咽喉炎	44	(10.8)	57	13.1	26	(6.4)	30	7.0	39	(9.6)	46	10.2	109	(8.9)	133	10.1
インフルエンザ	15	(3.7)	19	4.4	17	(4.2)	20	4.6	22	(5.4)	24	5.3	54	(4.4)	63	4.8
上気道感染	15	(3.7)	22	5.1	11	(2.7)	12	2.8	9	(2.2)	12	2.6	35	(2.9)	46	3.5
咽頭炎	7	(1.7)	7	1.6	8	(2.0)	9	2.1	17	(4.2)	19	4.2	32	(2.6)	35	2.7
尿路感染	9	(2.2)	12	2.8	11	(2.7)	13	3.0	7	(1.7)	8	1.8	27	(2.2)	33	2.5
胃腸炎	8	(2.0)	9	2.1	10	(2.4)	11	2.6	6	(1.5)	6	1.3	24	(2.0)	26	2.0
気管支炎	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.2	7	(1.7)	9	2.0	18	(1.5)	20	1.5
鼻炎	7	(1.7)	9	2.1	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	3	0.7	13	(1.1)	15	1.1
扁桃炎	4	(1.0)	4	0.9	3	(0.7)	3	0.7	3	(0.7)	4	0.9	10	(0.8)	11	0.8
膀胱炎	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	8	(0.7)	8	0.6
ヘリコバクター感染	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.4	7	(0.6)	8	0.6
歯膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.2	2	(0.5)	2	0.4	7	(0.6)	8	0.6
副鼻腔炎	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7	0				5	(0.4)	5	0.4
急性扁桃炎	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
結膜炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	2	0.4	4	(0.3)	5	0.4
肺炎	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
カンジダ感染	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
外耳炎	1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	4	0.3
菌感染	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	4	0.3
真菌感染	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
带状疱疹	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.2)	3	0.2
せつ	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
ウイルス感染	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
ウイルス性気道感染	0				0				2	(0.5)	3	0.7	2	(0.2)	3	0.2
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
外陰部腔カンジダ症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
外陰腔真菌感染	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.4	2	(0.2)	3	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
感染性皮膚炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
気管炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
気道感染	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
股部白癬	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
喉頭炎	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
足部白癬	0				2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
皮膚真菌感染	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
毛包炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
腔感染	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
ウイルス性気管支炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ウイルス性上気道感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
ガードネレラ菌性腔炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
ボレリア感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
咽頭扁桃炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
下気道感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
感染性下痢	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
感染性皮膚潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
眼感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼瞼感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
気管気管支炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
急性中耳炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
急性副鼻腔炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
限局性感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
口腔カンジダ症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
口腔ヘルペス	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
骨盤内炎症性疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
四肢膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
歯周炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
耳感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
術後創感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
精巣炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
体部白癬	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
単純ヘルペス	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
蓄膿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
中耳炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
爪真菌症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
尿路性敗血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肺結核腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
皮下組織膿瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腹壁膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
癩風	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
臨床検査	66	(16.1)	98	22.5	61	(14.9)	86	20.0	63	(15.5)	96	21.2	190	(15.5)	280	21.2
リパーゼ増加	32	(7.8)	36	8.3	29	(7.1)	32	7.4	23	(5.7)	27	6.0	84	(6.9)	95	7.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(2.2)	10	2.3	11	(2.7)	11	2.6	12	(2.9)	13	2.9	32	(2.6)	34	2.6
アミラーゼ増加	10	(2.4)	11	2.5	9	(2.2)	10	2.3	11	(2.7)	14	3.1	30	(2.4)	35	2.7
体重減少	3	(0.7)	3	0.7	7	(1.7)	7	1.6	0				10	(0.8)	10	0.8
C-反応性蛋白増加	0				3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.1	8	(0.7)	8	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.2)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	8	(0.7)	8	0.6
血中カルシトニン増加	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	0				5	(0.4)	5	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(0.3)	4	0.3
膵酵素増加	3	(0.7)	5	1.1	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	6	0.5
グリコヘモグロビン増加	0				0				3	(0.7)	5	1.1	3	(0.2)	5	0.4
肝酵素上昇	0				0				3	(0.7)	3	0.7	3	(0.2)	3	0.2
血小板数増加	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
血中クレアチニン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
血中トリグリセリド増加	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
心拍数増加	3	(0.7)	3	0.7	0				0				3	(0.2)	3	0.2
血圧上昇	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血中カリウム減少	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
血中カリウム増加	2	(0.5)	3	0.7	0				2	(0.2)	3	0.2
血中コレステロール増加	0				2	(0.5)	2	0.5	0		2	0.2
血中尿素増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.2
好塩基球数増加	2	(0.5)	2	0.5	0				2	(0.2)	2	0.2
好中球数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.2
尿中アルブミン陽性	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.2
白血球数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.2
QRS軸異常	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
インスリンCペプチド増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
ヘリコバクター検査陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
リパーゼ異常	0				0				1	(0.2)	1	0.1
リンパ球数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
肝機能検査異常	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼圧上昇	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血小板クリット増加	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血中カルシウム減少	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血中クレアチニン減少	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血中グルカゴン増加	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血中ビリルビン増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
血中ブドウ糖減少	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血中ブドウ糖増加	0				0				1	(0.2)	1	0.1
血中尿酸増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
血中尿素減少	1	(0.2)	2	0.5	0				1	(0.1)	2	0.2
血沈亢進	0				0				1	(0.2)	1	0.1
検査結果偽陽性	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
呼吸数増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
好酸球百分率増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
高比重リポ蛋白減少	0				0				1	(0.2)	1	0.2
細菌検査	0				0				1	(0.2)	1	0.2
細菌検査陽性	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
糸球体濾過率減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
心雑音	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
心電図S T 部分下降	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心電図T 波逆転	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
尿蛋白	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
尿中ケトン体陽性	0				0				1	(0.2)	1	0.2
白血球数減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
便検査異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2
便潜血陽性	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
臨床検査異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
代謝および栄養障害	55	(13.4)	65	14.9	43	(10.5)	48	11.1	43	(10.6)	51	11.3
食欲減退	21	(5.1)	22	5.1	21	(5.1)	23	5.3	10	(2.5)	10	2.2
脂質異常症	12	(2.9)	12	2.8	11	(2.7)	11	2.6	11	(2.7)	11	2.4
高血糖	3	(0.7)	4	0.9	0				7	(1.7)	10	2.2
高トリグリセリド血症	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	5	(1.2)	5	1.1
高脂血症	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	1.1
高コレステロール血症	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
糖尿病	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
食欲亢進	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
痛風	3	(0.7)	4	0.9	0				1	(0.2)	1	0.2
低カリウム血症	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	2	0.5	0		4	0.9
コントロール不良の糖尿病	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
ビタミンD欠乏	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.4
高カリウム血症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
鉄欠乏	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.4
ニコチン酸欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ビタミンB群欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
ビタミン欠乏症	0				0				1	(0.2)	1	0.1
高カルシウム血症	0				0				1	(0.2)	1	0.1
高尿酸血症	0				0				1	(0.2)	1	0.1
食欲障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
脱水	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
低カルシウム血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	48	(11.7)	72	16.5	43	(10.5)	54	12.5	47	(11.5)	66	14.6
背部痛	12	(2.9)	18	4.1	6	(1.5)	6	1.4	12	(2.9)	14	3.1
関節痛	4	(1.0)	6	1.4	11	(2.7)	11	2.6	10	(2.5)	10	2.2
四肢痛	8	(2.0)	8	1.8	5	(1.2)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.1
筋肉痛	6	(1.5)	7	1.6	5	(1.2)	5	1.2	5	(1.2)	7	1.5
筋骨格系胸痛	3	(0.7)	3	0.7	5	(1.2)	5	1.2	0		8	1.8
筋骨格痛	3	(0.7)	3	0.7	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7
筋骨格硬直	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	6	1.3
筋痙縮	3	(0.7)	3	0.7	0				2	(0.5)	2	0.4
頸部痛	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
変形性関節症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7
滑液嚢腫	3	(0.7)	4	0.9	0				0		3	0.7
筋炎	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2
骨粗鬆症	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
椎間板突出	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0		3	0.7
変形性脊椎症	0				3	(0.7)	3	0.7	0		3	0.7
顎関節症候群	0				0				2	(0.5)	2	0.4
滑膜炎	0				2	(0.5)	2	0.5	0		2	0.4
関節炎	0				0				2	(0.5)	2	0.4
関節腫脹	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
筋緊張	2	(0.5)	3	0.7	0				0		2	0.4
骨減少症	0				2	(0.5)	2	0.5	0		2	0.4
脊椎痛	0				0				2	(0.5)	3	0.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
椎間板変性症	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
腱炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
外骨腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
顎痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
関節周囲炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
筋拘縮	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
筋骨格不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
筋肉疲労	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
頸椎平坦化	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
腰部脊柱管狭窄症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脊椎炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
足底筋膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
足変形	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
腱障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腱鞘炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
腱石灰化	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
鼠径部痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	40	(9.8)	106	24.3	38	(9.3)	57	13.2	34	(8.4)	52	11.5	112	(9.1)	215	16.3
頭痛	23	(5.6)	78	17.9	24	(5.9)	36	8.4	11	(2.7)	19	4.2	58	(4.7)	133	10.1
浮動性めまい	6	(1.5)	8	1.8	9	(2.2)	9	2.1	10	(2.5)	13	2.9	25	(2.0)	30	2.3
錯感覚	0				4	(1.0)	4	0.9	0				4	(0.3)	4	0.3
感覚鈍麻	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
傾眠	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
坐骨神経痛	2	(0.5)	5	1.1	0				1	(0.2)	2	0.4	3	(0.2)	7	0.5
糖尿病性ニューロパチー	0				2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	4	0.3
味覚異常	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	5	0.4
灼熱感	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
手根管症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
片頭痛	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
意識消失	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
下肢静止不能症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
感覚障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
緊張性頭痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
頸髄神経根障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
頸腕症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
失神	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経根障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
神経周囲囊胞	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
体位性めまい	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
注意力障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
椎骨脳底動脈不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脳血管障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
脳症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
肋間神経痛	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
一般・全身障害および投与部位 の状態	23	(5.6)	28	6.4	29	(7.1)	42	9.7	24	(5.9)	25	5.5	76	(6.2)	95	7.2
無力症	8	(2.0)	10	2.3	8	(2.0)	9	2.1	2	(0.5)	2	0.4	18	(1.5)	21	1.6
疲労	0				8	(2.0)	10	2.3	3	(0.7)	3	0.7	11	(0.9)	13	1.0
発熱	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	7	(0.6)	7	0.5
倦怠感	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	6	1.4	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	11	0.8
末梢性浮腫	4	(1.0)	4	0.9	0				2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	6	0.5
早期満腹	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	5	0.4
胸痛	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
胸部不快感	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
空腹	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
口渴	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
悪寒	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
重力性浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
不快感	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
末梢腫脹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0.2
疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
乾燥症	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
血管穿刺部位血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.1
小結節	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0.1
状態悪化	0				0				1	(0.2)	1	0.1
石灰沈着症	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
注射部位そう痒感	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0.1
注射部位発疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
注射部位不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.1
注射部位疼痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
歩行障害	0				0				1	(0.2)	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	(6.6)	33	7.6	15	(3.7)	18	4.2	18	(4.4)	21	4.6
咳嗽	11	(2.7)	12	2.8	6	(1.5)	6	1.4	6	(1.5)	7	1.5
口腔咽頭痛	4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7
アレルギー性鼻炎	2	(0.5)	4	0.9	0				3	(0.7)	3	0.7
鼻出血	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2
上気道の炎症	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
鼻漏	3	(0.7)	3	0.7	0				0		0	0.2
アレルギー性気管支炎	0				0				2	(0.5)	2	0.4
呼吸困難	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.5	0		0	0.2
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0.2
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		0	0.2
あくび	0				1	(0.2)	1	0.2	0		0	0.1
アレルギー性咽頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
咽喉乾燥	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
咽喉絞扼感	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胸水	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
呼吸器振盪音	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
睡眠時無呼吸症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.1
息詰まり	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
発声障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0		0	0.1
鼻中隔彎曲	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
咯血	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
腎および尿路障害	19	(4.6)	23	5.3	15	(3.7)	18	4.2	26	(6.4)	60	5.2
ミクロアルブミン尿	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	7	0.5
腎結石症	2	(0.5)	2	0.5	0				4	(1.0)	6	0.5
腎嚢胞	0				4	(1.0)	4	0.9	2	(0.5)	6	0.5
糖尿	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.9	1	(0.2)	5	0.5
糖尿病性腎症	3	(0.7)	3	0.7	0				2	(0.5)	5	0.4
血尿	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0		4	0.3
ケトン尿	2	(0.5)	3	0.7	0				1	(0.2)	3	0.3
頻尿	0				1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	3	0.3
腎機能障害	0				0				2	(0.5)	2	0.2
腎症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.2
尿管結石	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.2
尿路結石	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.2
夜間頻尿	0				0				2	(0.5)	2	0.2
アルブミン尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
神経因性膀胱	0				0				1	(0.2)	1	0.1
腎障害	0				0				1	(0.2)	1	0.1
腎石灰沈着症	0				0				1	(0.2)	1	0.1
腎仙痛	0				0				1	(0.2)	1	0.1
腎臓痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
水腎症	0				0				1	(0.2)	1	0.1
多尿	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
蛋白尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
尿異常	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total		
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿管ポリープ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿失禁	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尿流量減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
排尿困難	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
白血球尿	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
膀胱痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	18	(4.4)	22	5.1	18	(4.4)	20	4.6	24	(5.9)	29	6.4	60	(4.9)	71	5.4
そう痒症	4	(1.0)	4	0.9	3	(0.7)	3	0.7	7	(1.7)	7	1.5	14	(1.1)	14	1.1
湿疹	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	4	(1.0)	4	0.9	7	(0.6)	7	0.5
紅斑	3	(0.7)	3	0.7	0				1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
過角化	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
全身性そう痒症	0				1	(0.2)	2	0.5	2	(0.5)	4	0.9	3	(0.2)	6	0.5
多汗症	0				3	(0.7)	3	0.7	0				3	(0.2)	3	0.2
顔面腫脹	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	3	0.2
紅斑性皮疹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
接触性皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
点状出血	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
発疹	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
皮膚乾燥	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
皮膚病変	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
そう痒性皮疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
黄色板腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
貨幣状湿疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
乾癬様皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
寒冷蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
間擦疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
酒さ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
尋常性白斑	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
水泡	0				0				1	(0.2)	1	0.2
苔癬様角化症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脱毛症	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
皮膚灼熱感	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
皮膚症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
皮膚潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
皮膚剥脱	0				0				1	(0.2)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	15	(3.7)	17	3.9	25	(6.1)	25	5.8	18	(4.4)	19	4.2
挫傷	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	3	0.7
偶発的過量投与	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	0		5	0.4
転倒	0				5	(1.2)	5	1.2	0		5	0.4
靱帯捻挫	0				2	(0.5)	2	0.5	3	(0.7)	5	0.4
過量投与	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	3	0.2
創傷	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	3	0.2
半月板損傷	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0		3	0.2
関節損傷	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0		2	0.2
処置後不快感	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.2
足骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.2
損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.2
動物咬傷	0				0				2	(0.5)	2	0.2
熱傷	0				0				2	(0.5)	2	0.2
裂傷	0				2	(0.5)	2	0.5	0		2	0.2
外傷性血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.1
誤用量投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
擦過傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
四肢損傷	0				0				1	(0.2)	1	0.1
手骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.1
処置による疼痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
処置後甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
処置後出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
脊椎骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
節足動物咬傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
足関節部骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
投薬過誤	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肉離れ	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
熱中症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
不適切な投与計画での薬剤の 投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
咬刺傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
瘢痕ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
血管障害	21	(5.1)	22	5.1	14	(3.4)	20	4.6	12	(2.9)	17	3.8	47	(3.8)	59	4.5
高血圧	13	(3.2)	13	3.0	8	(2.0)	10	2.3	9	(2.2)	14	3.1	30	(2.4)	37	2.8
低血圧	4	(1.0)	4	0.9	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	6	(0.5)	6	0.5
静脈瘤	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
末梢静脈疾患	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
末梢冷感	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	0				3	(0.2)	3	0.2
起立性低血圧	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
高血圧クリーゼ	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
充血	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
動脈不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
肝胆道系障害	9	(2.2)	12	2.8	17	(4.2)	18	4.2	16	(3.9)	21	4.6	42	(3.4)	51	3.9
脂肪肝	6	(1.5)	6	1.4	6	(1.5)	6	1.4	11	(2.7)	11	2.4	23	(1.9)	23	1.7
胆石症	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	6	1.4	5	(1.2)	5	1.1	12	(1.0)	12	0.9
肝嚢胞	0				4	(1.0)	4	0.9	0				4	(0.3)	4	0.3
胆嚢ポリープ	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
慢性胆嚢炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
肝機能異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝硬変	0				0				1	(0.2)	1	0.1
肝腫大	1	(0.2)	1	0.2	0				0	(0.1)	1	0.1
肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0	(0.1)	1	0.1
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0	(0.1)	1	0.1
門脈圧亢進症	0				0				1	(0.2)	1	0.1
眼障害	15	(3.7)	16	3.7	9	(2.2)	10	2.3	17	(4.2)	21	4.6
眼瞼炎	0				2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.4
糖尿病網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.7
白内障	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.7
眼痛	2	(0.5)	2	0.5	0				1	(0.2)	1	0.2
流涙増加	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	0		3	0.7
眼そう痒症	0				2	(0.5)	2	0.5	0		2	0.5
眼球乾燥症	2	(0.5)	2	0.5	0				0		2	0.5
眼瞼浮腫	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
動脈硬化性網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
霧視	0				0				2	(0.5)	2	0.4
老視	0				0				2	(0.5)	2	0.4
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
遠視	0				0				1	(0.2)	1	0.2
黄斑症	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
角膜びらん	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
眼乾燥	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
眼充血	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
眼出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
眼瞼湿疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
高血圧性網膜症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
視力障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0		1	0.1
潰瘍性角膜炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
囊下白内障	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1
網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				0		1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class		Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total		
Preferred term	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
乱視	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
緑内障	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
涙器障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
霰粒腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心臓障害	9	(2.2)	12	2.8	16	(3.9)	19	4.4	10	(2.5)	11	2.4	35	(2.9)	42	3.2
左室機能不全	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	5	(0.4)	5	0.4
左室肥大	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	0				4	(0.3)	4	0.3
心房細動	2	(0.5)	2	0.5	2	(0.5)	2	0.5	0				4	(0.3)	4	0.3
右胸ブロック	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.2)	3	0.2
心筋虚血	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
心室性期外収縮	0				2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	3	0.2
第一度房室ブロック	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
動悸	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
狭心症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
左胸ブロック	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
徐脈	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
上室性期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
心炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
心筋梗塞	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心室壁運動低下	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
心不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
僧帽弁逸脱	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
洞性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
非閉塞性心筋症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
頻脈	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
慢性心不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
無症候性心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
両側性脚ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary includes treatment-emergent adverse events with onset at or after the date of the first trial product dose and before or on 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term																
	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	8	(2.0)	10	2.3	13	(3.2)	17	3.9	10	(2.5)	12	2.6	31	(2.5)	39	3.0
貧血	4	(1.0)	5	1.1	8	(2.0)	9	2.1	7	(1.7)	7	1.5	19	(1.6)	21	1.6
鉄欠乏性貧血	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
白血球増加症	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	0				4	(0.3)	4	0.3
リンパ節症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
血小板減少症	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
赤血球増加症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
大球性貧血	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
大赤血球症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
白血球減少症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
腹部リンパ節腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
脾臓病変	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
精神障害	11	(2.7)	14	3.2	5	(1.2)	5	1.2	8	(2.0)	10	2.2	24	(2.0)	29	2.2
不眠症	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	8	(0.7)	8	0.6
不安	3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	6	(0.5)	6	0.5
うつ病	0				3	(0.7)	3	0.7	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
ストレス	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
抑うつ気分	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
リビドー減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
感情的苦悩	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
気分変調性障害	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
錯乱状態	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
神経過敏	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
身体表現性障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
耳および迷路障害	6	(1.5)	8	1.8	8	(2.0)	10	2.3	6	(1.5)	8	1.8	20	(1.6)	26	2.0
回転性めまい	4	(1.0)	4	0.9	6	(1.5)	6	1.4	3	(0.7)	3	0.7	13	(1.1)	13	1.0
耳垢栓塞	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(0.3)	4	0.3
耳痛	1	(0.2)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.2)	4	0.3
耳鳴	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
頭位性回転性めまい	0				0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.1)	2	0.2
難聴	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
老人性難聴	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
生殖系および乳房障害	9	(2.2)	19	4.4	4	(1.0)	5	1.2	7	(1.7)	9	2.0	20	(1.6)	33	2.5
勃起不全	2	(0.5)	5	1.1	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(0.4)	8	0.6
子宮頸部嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.2)	2	0.2
陰茎痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
陰部そう痒症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
外陰陰そう痒症	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
希発月経	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
亀頭包皮炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
月経困難症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
骨盤癒着症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
子宮内膜増殖症	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
性器脱	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
性機能不全	1	(0.2)	4	0.9	0				0				1	(0.1)	4	0.3
線維嚢胞性乳腺疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
前立腺石灰化	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
前立腺痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
乳房痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
乳房不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
卵巣嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
良性前立腺肥大症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
膀胱瘤	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
陰分泌物	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
陰瘤	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新 生物（嚢胞およびポリー プを含む）	4	(1.0)	4	0.9	5	(1.2)	5	1.2	10	(2.5)	10	2.2	19	(1.6)	19	1.4

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
子宮平滑筋腫	0				0				4	(1.0)	4	0.9	4	(0.3)	4	0.3
メラノサイト性母斑	0				0	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
血管腫	1	(0.2)	1	0.2	1				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
甲状腺腺腫	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
外陰部扁平上皮癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
肝臓血管腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
眼瞼の良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
血管筋脂肪腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
甲状腺新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
脂肪腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
前立腺腺腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
乳頭様甲状腺癌	0				1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.1)	1	0.1
皮膚良性新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
免疫系障害	2	(0.5)	2	0.5	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.9	7	(0.6)	7	0.5
季節性アレルギー	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.7	5	(0.4)	5	0.4
過敏症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.2)	2	0.2
内分泌障害	0				0				4	(1.0)	4	0.9	4	(0.3)	4	0.3
甲状腺腫	0				0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.2)	2	0.2
甲状腺機能低下症	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
副腎嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
社会環境	2	(0.5)	2	0.5	0				0				2	(0.2)	2	0.2
閉経	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
閉経後	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1
外科および内科処置	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
抜歯	0				0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.1)	1	0.1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
妊娠嘔吐	1	(0.2)	1	0.2	0				0				1	(0.1)	1	0.1

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:36:38 - t_summary_ae_3626.sas/t_sum_mild_ot_3626.txt

2.7.6.20.3. 有害事象（日本人集団）

表 2.7.6.20.3- 1 有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	48				43				49			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6			
Events	40	(83.3)	150	274.8	35	(81.4)	160	356.3	39	(79.6)	109	192.7
感染症および寄生虫症	27	(56.3)	42	76.9	21	(48.8)	28	62.4	24	(49.0)	32	56.6
詳細不明な感染体による感染症	24	(50.0)	33	60.5	18	(41.9)	22	49.0	22	(44.9)	27	47.7
症												
鼻咽頭炎	20	(41.7)	25	45.8	13	(30.2)	15	33.4	17	(34.7)	20	35.3
胃腸炎	1	(2.1)	1	1.8	3	(7.0)	3	6.7	0		4	(2.9)
気管支炎	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8
咽頭炎	0				0				2	(4.1)	2	3.5
扁桃炎	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0		2	(1.4)
感染性皮膚炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	(0.7)
急性扁桃炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	(0.7)
菌膿瘍	0				0				1	(2.0)	1	1.8
上気道感染	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	(0.7)
蓄膿	0				0				1	(2.0)	1	1.8
中耳炎	0				0				1	(2.0)	1	1.8
虫垂炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)
肺炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	(0.7)
副鼻腔炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)
膀胱炎	0				0				1	(2.0)	1	1.8
ウイルス感染症	6	(12.5)	6	11.0	4	(9.3)	4	8.9	4	(8.2)	5	8.8
インフルエンザ	3	(6.3)	3	5.5	3	(7.0)	3	6.7	3	(6.1)	3	5.3
带状疱疹	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0		3	(2.1)
ウイルス性胃腸炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	(0.7)
単純ヘルペス	0				0				1	(2.0)	2	3.5
細菌感染症	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	2	4.5	0		4	(2.9)

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
ヘリコバクター感染	1	(2.1)	1	1.8	2	(4.7)	2	4.5	0				3	(2.1)	3	1.9
ヘリコバクター性胃炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
真菌感染症	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
体部白癬	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
胃腸障害	20	(41.7)	47	86.1	22	(51.2)	81	180.4	14	(28.6)	25	44.2	56	(40.0)	153	98.0
消化管徴候および症状	16	(33.3)	26	47.6	13	(30.2)	58	129.2	11	(22.4)	16	28.3	40	(28.6)	100	64.1
悪心	6	(12.5)	8	14.7	7	(16.3)	8	17.8	6	(12.2)	6	10.6	19	(13.6)	22	14.1
嘔吐	5	(10.4)	5	9.2	7	(16.3)	44	98.0	2	(4.1)	4	7.1	14	(10.0)	53	34.0
消化不良	4	(8.3)	6	11.0	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	2	3.5	9	(6.4)	11	7.0
上腹部痛	2	(4.2)	2	3.7	0				2	(4.1)	2	3.5	4	(2.9)	4	2.6
腹部不快感	3	(6.3)	3	5.5	1	(2.3)	1	2.2	0				4	(2.9)	4	2.6
腹部膨満	2	(4.2)	2	3.7	0				2	(4.1)	2	3.5	4	(2.9)	4	2.6
おくび	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
軟便	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
消化管運動および排泄障害	9	(18.8)	10	18.3	10	(23.3)	12	26.7	5	(10.2)	7	12.4	24	(17.1)	29	18.6
下痢	4	(8.3)	5	9.2	5	(11.6)	5	11.1	3	(6.1)	4	7.1	12	(8.6)	14	9.0
便秘	4	(8.3)	4	7.3	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	3	5.3	9	(6.4)	10	6.4
胃食道逆流性疾患	1	(2.1)	1	1.8	3	(7.0)	4	8.9	0				4	(2.9)	5	3.2
歯牙および歯肉の状態	4	(8.3)	5	9.2	1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	7	(5.0)	8	5.1
齦歯	4	(8.3)	4	7.3	1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	7	(5.0)	7	4.5
歯痛	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
消化管炎症性疾患	3	(6.3)	4	7.3	2	(4.7)	2	4.5	0				5	(3.6)	6	3.8
慢性胃炎	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	0				5	(3.6)	5	3.2
胃炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
腹部ヘルニアおよびその他の	1	(2.1)	1	1.8	2	(4.7)	2	4.5	0				3	(2.1)	3	1.9
腹壁状態																
裂孔ヘルニア	1	(2.1)	1	1.8	2	(4.7)	2	4.5	0				3	(2.1)	3	1.9
良性消化管新生物	0				3	(7.0)	3	6.7	0				3	(2.1)	3	1.9
胃ポリープ	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:05 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3626_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
食道ポリープ	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
大腸ポリープ	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
消化管の状態 N E C	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
胃酸過多	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
消化管狭窄および閉塞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
腸閉塞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
消化管潰瘍および穿孔	0				1	(2.3)	2	4.5	0				1	(0.7)	2	1.3
びらん性胃炎	0				1	(2.3)	2	4.5	0				1	(0.7)	2	1.3
臨床検査	12	(25.0)	16	29.3	8	(18.6)	12	26.7	5	(10.2)	7	12.4	25	(17.9)	35	22.4
消化管検査	9	(18.8)	13	23.8	5	(11.6)	7	15.6	2	(4.1)	4	7.1	16	(11.4)	24	15.4
リパーゼ増加	8	(16.7)	10	18.3	4	(9.3)	4	8.9	2	(4.1)	3	5.3	14	(10.0)	17	10.9
アミラーゼ増加	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	1	(2.0)	1	1.8	6	(4.3)	6	3.8
便潜血陽性	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
身体的診察および器官系の状態に関する事項	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	3	1.9
体重減少	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	3	1.9
血液学的検査（血液型検査を含む）	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
好酸球百分率増加	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
白血球数減少	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
腎尿路系検査および尿検査	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
尿中アルブミン陽性	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
蛋白および化学的検査 N E C	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
Cー反応性蛋白増加	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
肝胆道系検査	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
微生物学および血清学的検査	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:05 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3626_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
ヘリコバクター検査陽性	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	5	(10.4)	5	9.2	4	(9.3)	4	8.9	8	(16.3)	12	21.2	17	(12.1)	21	13.5
筋骨格系および結合組織障害	3	(6.3)	3	5.5	3	(7.0)	3	6.7	4	(8.2)	4	7.1	10	(7.1)	10	6.4
NEC																
筋骨格硬直	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	4	(2.9)	4	2.6
筋骨格系胸痛	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
筋骨格痛	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
背部痛	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
関節障害	2	(4.2)	2	3.7	0				4	(8.2)	5	8.8	6	(4.3)	7	4.5
関節炎	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
関節痛	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
顎関節症候群	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
関節周囲炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
変形性関節症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む)	0				1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
椎間板突出	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
腰部脊柱管狭窄症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
筋障害	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
筋痙攣	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.1)	1	1.8	6	(14.0)	6	13.4	7	(14.3)	8	14.1	14	(10.0)	15	9.6
損傷 NEC	0				5	(11.6)	5	11.1	4	(8.2)	5	8.8	9	(6.4)	10	6.4
挫傷	0				1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
創傷	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
擦過傷	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
節足動物咬傷	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
動物咬傷	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
裂傷	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
靱帯捻挫	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
骨および関節損傷	0				0				3	(6.1)	3	5.3	3	(2.1)	3	1.9
手骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
足骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
剥離骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
処置による損傷および合併症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
NEC																
瘢痕ヘルニア	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
物理的要因による損傷	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
熱中症	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
代謝および栄養障害	7	(14.6)	8	14.7	4	(9.3)	4	8.9	2	(4.1)	2	3.5	13	(9.3)	14	9.0
食欲および総合的な栄養摂取障害	5	(10.4)	5	9.2	4	(9.3)	4	8.9	1	(2.0)	1	1.8	10	(7.1)	10	6.4
害																
食欲減退	5	(10.4)	5	9.2	3	(7.0)	3	6.7	1	(2.0)	1	1.8	9	(6.4)	9	5.8
食欲障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
プリンおよびピリミジン代謝障害	2	(4.2)	3	5.5	0				0				2	(1.4)	3	1.9
痛風	2	(4.2)	3	5.5	0				0				2	(1.4)	3	1.9
脂質代謝障害	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
脂質異常症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	6	(12.2)	6	10.6	11	(7.9)	11	7.0
表皮および皮膚異常	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	2	4.5	6	(12.2)	6	10.6	10	(7.1)	10	6.4
そう痒症	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
湿疹	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
発疹	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
アトピー性皮膚炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
接触性皮膚炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
皮膚乾燥	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:05 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3626_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
皮膚剥脱	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
血管浮腫および蕁麻疹	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
寒冷蕁麻疹	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
神経系障害	5	(10.4)	5	9.2	4	(9.3)	4	8.9	0				9	(6.4)	9	5.8
神経学的障害 N E C	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	2	4.5	0				4	(2.9)	4	2.6
浮動性めまい	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
体位性めまい	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
味覚異常	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
頭痛	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	2	4.5	0				4	(2.9)	4	2.6
頭痛	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	3	1.9
片頭痛	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
脊髄および神経根障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
頸腕症候群	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
腎および尿路障害	2	(4.2)	3	5.5	4	(9.3)	5	11.1	3	(6.1)	3	5.3	9	(6.4)	11	7.0
尿路系徴候および症状	0				1	(2.3)	2	4.5	3	(6.1)	3	5.3	4	(2.9)	5	3.2
頻尿	0				1	(2.3)	2	4.5	2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	4	2.6
ミクロアルブミン尿	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
尿石症	2	(4.2)	3	5.5	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	4	2.6
尿管結石	1	(2.1)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	3	1.9
尿路結石	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
腎障害（腎症を除く）	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
腎嚢胞	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
一般・全身障害および投与部位 の状態	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	3	(6.1)	3	5.3	8	(5.7)	8	5.1
全身障害 N E C	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	3	(6.1)	3	5.3	8	(5.7)	8	5.1
口渇	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
疲労	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:05 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3626_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
末梢性浮腫	2	(4.2)	2	3.7	0				0				2	(1.4)	2	1.3
空腹	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
倦怠感	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(8.3)	7	12.8	1	(2.3)	1	2.2	3	(6.1)	3	5.3	8	(5.7)	11	7.0
呼吸器系障害 N E C	2	(4.2)	3	5.5	1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	5	(3.6)	6	3.8
上気道の炎症	1	(2.1)	1	1.8	0				2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
咳嗽	1	(2.1)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	3	1.9
上気道障害（感染を除く）	2	(4.2)	4	7.3	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	5	3.2
アレルギー性鼻炎	2	(4.2)	4	7.3	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	5	3.2
眼障害	3	(6.3)	3	5.5	1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	6	(4.3)	6	3.8
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	1	(2.1)	1	1.8	0				2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
糖尿病網膜症	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
網膜症	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
眼前方部構造変化、沈着および変性	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
白内障	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
眼部感染、刺激症状および炎症	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
眼瞼浮腫	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
眼部障害 N E C	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
眼乾燥	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
生殖系および乳房障害	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	3	6.7	1	(2.0)	1	1.8	5	(3.6)	6	3.8
子宮頸部障害（感染および炎症を除く）	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
子宮頸部嚢胞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
性機能および生殖能障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:05 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3626_jpn.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
勃起不全	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
生殖器系障害 N E C	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
陰部そう痒症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
前立腺障害（感染および炎症を除く）	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
前立腺石灰化	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
乳房異常	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
乳房痛	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
卵巣および卵管障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
卵巣嚢胞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
肝胆道系障害	0				4	(9.3)	4	8.9	0				4	(2.9)	4	2.6
胆嚢障害	0				3	(7.0)	3	6.7	0				3	(2.1)	3	1.9
胆嚢ポリープ	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
胆石症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
肝および肝胆道系障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
脂肪肝	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
血管障害	2	(4.2)	2	3.7	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	3	1.9
高血圧性血管障害	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
高血圧	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
血圧低下、非特異的血圧障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
およびショック																
起立性低血圧	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
精神障害	2	(4.2)	2	3.7	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	3	1.9
抑うつ性気分障害	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
うつ病	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
気分障害 N E C	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
感情的苦悩	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
良性、悪性および詳細不明の新 生物（嚢胞およびポリ プを含む）	1	(2.1)	1	1.8	0				2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
良性女性生殖器系新生物	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
子宮平滑筋腫	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
良性内分泌新生物	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
甲状腺腺腫	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
良性皮膚新生物	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
皮膚良性新生物	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
血液およびリンパ系障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
非溶血性貧血と骨髓抑制	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
鉄欠乏性貧血	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
心臓障害	0				1	(2.3)	2	4.5	0				1	(0.7)	2	1.3
心筋障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
うつ血性心筋症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
心不全	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
慢性心不全	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
免疫系障害	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
アレルギー性疾患	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
季節性アレルギー	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:05 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_ot_3626_jpn.txt

表 2.7.6.20.3- 2 重篤な有害事象（器官別大分類、高位グループ語及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class High level group term Preferred term	Sema 0.5 mg				Sema 1.0 mg				Sitagliptin				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	48				43				49				140			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6				156.1			
Events	2	(4.2)	2	3.7	4	(9.3)	4	8.9	2	(4.1)	2	3.5	8	(5.7)	8	5.1
感染症および寄生虫症	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
詳細不明な感染体による感染症	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
虫垂炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
肺炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
椎間板突出	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
胃腸障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
消化管狭窄および閉塞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
腸閉塞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
眼障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
眼前方部構造変化、沈着および変性	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
白内障	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
骨および関節損傷	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
手骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:30 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626_jpn.txt

Serious adverse events by system organ class, high level group term and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class High level group term Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%) E	R	N	Sema 1.0 mg (%) E	R	N	Sitagliptin (%) E	R	N	Total (%) E	R
心臓障害	0			1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)	0.6
心筋障害	0			1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)	0.6
うっ血性心筋症	0			1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:30 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_gen_sae_ot_3626_jpn.txt

表 2.7.6.20.3- 3 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（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 - 安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	48				43				49			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6			
Events	22	(45.8)	53	97.1	21	(48.8)	85	189.3	9	(18.4)	15	26.5
											52	(37.1)
											153	98.0
胃腸障害	13	(27.1)	28	51.3	16	(37.2)	68	151.4	6	(12.2)	9	15.9
悪心	5	(10.4)	7	12.8	6	(14.0)	7	15.6	3	(6.1)	3	5.3
嘔吐	3	(6.3)	3	5.5	7	(16.3)	44	98.0	1	(2.0)	1	1.8
下痢	2	(4.2)	3	5.5	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	2	3.5
消化不良	2	(4.2)	3	5.5	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	2	3.5
便秘	3	(6.3)	3	5.5	3	(7.0)	3	6.7	0		6	(4.3)
腹部不快感	3	(6.3)	3	5.5	1	(2.3)	1	2.2	0		4	(2.9)
腹部膨満	2	(4.2)	2	3.7	0		1	2.0	1	(2.0)	1	1.8
胃食道逆流性疾患	0				2	(4.7)	3	6.7	0		2	(1.4)
上腹部痛	2	(4.2)	2	3.7	0		0		0		2	(1.4)
びらん性胃炎	0				1	(2.3)	2	4.5	0		1	(0.7)
胃炎	1	(2.1)	1	1.8	0		0		0		1	(0.7)
胃酸過多	1	(2.1)	1	1.8	0		0		0		1	(0.7)
軟便	0				1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)
裂孔ヘルニア	0				1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)
臨床検査	11	(22.9)	15	27.5	6	(14.0)	9	20.0	3	(6.1)	5	8.8
リパーゼ増加	8	(16.7)	10	18.3	4	(9.3)	4	8.9	2	(4.1)	3	5.3
アミラーゼ増加	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	1	(2.0)	1	1.8
体重減少	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0		3	(2.1)
尿中アルブミン陽性	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8
C-反応性蛋白増加	0				1	(2.3)	1	2.2	0		1	(0.7)
代謝および栄養障害	6	(12.5)	7	12.8	4	(9.3)	4	8.9	1	(2.0)	1	1.8
											11	(7.9)
											12	7.7

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term – summary – on-treatment – safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
食欲減退	5	(10.4)	5	9.2	3	(7.0)	3	6.7	1	(2.0)	1	1.8	9	(6.4)	9	5.8
食欲障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
痛風	1	(2.1)	2	3.7	0				0				1	(0.7)	2	1.3
感染症および寄生虫症	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
胃腸炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
感染性皮膚炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
一般・全身障害および投与部位 の状態	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
疲労	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
眼障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
白内障	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
心臓障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
うつ血性心筋症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
生殖系および乳房障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
勃起不全	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
寒冷蕁麻疹	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:44 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_relate_ot_3626_jpn.txt

表 2.7.6.20.3- 4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
Number of subjects	48				43				49				140			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6				156.1			
Events	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
椎間板突出	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:38:57 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_sev_ot_3626_jpn.txt

表 2.7.6.20.3- 5 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg E				Sema 1.0 mg E				Sitagliptin E				Total			
	N	(%)		R	N	(%)		R	N	(%)		R	N	(%)		R
Number of subjects	48				43				49				140			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6				156.1			
Events	5	(10.4)	8	14.7	7	(16.3)	8	17.8	4	(8.2)	5	8.8	16	(11.4)	21	13.5
胃腸障害	3	(6.3)	4	7.3	4	(9.3)	4	8.9	1	(2.0)	1	1.8	8	(5.7)	9	5.8
悪心	1	(2.1)	1	1.8	2	(4.7)	2	4.5	0				3	(2.1)	3	1.9
嘔吐	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
上腹部痛	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
腸閉塞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
腹部不快感	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
腹部膨満	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
一般・全身障害および投与部位 の状態	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
疲労	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
筋骨格系および結合組織障害	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
椎間板突出	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
背部痛	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
代謝および栄養障害	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
食欲減退	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
感染症および寄生虫症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
虫垂炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
剥離骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
心臓障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
うっ血性心筋症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
精神障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
うつ病	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
アトピー性皮膚炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
臨床検査	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
リパーゼ増加	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:39:22 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_mod_ot_3626_jpn.txt

表 2.7.6.20.3- 6 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 期間 -安全性解析対象集団

System organ class Preferred term	Sema 0.5 mg			Sema 1.0 mg			Sitagliptin			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	48				43				49			
Exposure time (year)	54.6				44.9				56.6			
Events	39	(81.3)	142	260.1	35	(81.4)	151	336.3	39	(79.6)	104	183.8
113											113	
(80.7)											397	254.4
感染症および寄生虫症	27	(56.3)	42	76.9	21	(48.8)	27	60.1	24	(49.0)	32	56.6
鼻咽頭炎	20	(41.7)	25	45.8	13	(30.2)	15	33.4	17	(34.7)	20	35.3
インフルエンザ	3	(6.3)	3	5.5	3	(7.0)	3	6.7	3	(6.1)	3	5.3
胃腸炎	1	(2.1)	1	1.8	3	(7.0)	3	6.7	0		4	7.3
気管支炎	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8
ヘルピコバクター感染	1	(2.1)	1	1.8	2	(4.7)	2	4.5	0		3	5.5
帯状疱疹	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0		3	5.5
咽頭炎	0				0				2	(4.1)	2	3.5
扁桃炎	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0		2	3.5
ウイルス性胃腸炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
ヘルピコバクター性胃炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
感染性皮膚炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
急性扁桃炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
歯膿瘍	0				0				1	(2.0)	1	1.8
上気道感染	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
体部白癬	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
単純ヘルペス	0				0				1	(2.0)	2	3.5
蓄膿	0				0				1	(2.0)	1	1.8
中耳炎	0				0				1	(2.0)	1	1.8
肺炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0		1	1.8
副鼻腔炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0		1	1.8
膀胱炎	0				0				1	(2.0)	1	1.8
胃腸障害	19	(39.6)	43	78.8	22	(51.2)	77	171.5	14	(28.6)	24	42.4
悪心	5	(10.4)	7	12.8	6	(14.0)	6	13.4	6	(12.2)	6	10.6
											17	29.7
											144	92.3
											19	12.2

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
嘔吐	4	(8.3)	4	7.3	7	(16.3)	43	95.8	2	(4.1)	4	7.1	13	(9.3)	51	32.7
下痢	4	(8.3)	5	9.2	5	(11.6)	5	11.1	3	(6.1)	4	7.1	12	(8.6)	14	9.0
消化不良	4	(8.3)	6	11.0	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	2	3.5	9	(6.4)	11	7.0
便秘	4	(8.3)	4	7.3	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	3	5.3	9	(6.4)	10	6.4
齲齒	4	(8.3)	4	7.3	1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	7	(5.0)	7	4.5
慢性胃炎	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	0				5	(3.6)	5	3.2
胃食道逆流性疾患	1	(2.1)	1	1.8	3	(7.0)	4	8.9	0				4	(2.9)	5	3.2
上腹部痛	1	(2.1)	1	1.8	0				2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
腹部不快感	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	3	1.9
腹部膨満	2	(4.2)	2	3.7	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	3	1.9
裂孔ヘルニア	1	(2.1)	1	1.8	2	(4.7)	2	4.5	0				3	(2.1)	3	1.9
おくび	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
びらん性胃炎	0				1	(2.3)	2	4.5	0				1	(0.7)	2	1.3
胃ポリープ	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
胃炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
胃酸過多	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
歯痛	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
食道ポリープ	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
大腸ポリープ	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
軟便	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
臨床検査	12	(25.0)	16	29.3	8	(18.6)	12	26.7	5	(10.2)	6	10.6	25	(17.9)	34	21.8
リパーゼ増加	8	(16.7)	10	18.3	4	(9.3)	4	8.9	1	(2.0)	2	3.5	13	(9.3)	16	10.3
アミラーゼ増加	3	(6.3)	3	5.5	2	(4.7)	2	4.5	1	(2.0)	1	1.8	6	(4.3)	6	3.8
体重減少	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	3	1.9
C-反応性蛋白増加	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
尿中アルブミン陽性	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
ヘリコバクター検査陽性	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
好酸球百分率増加	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
白血球数減少	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
便潜血陽性	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	5	(10.4)	5	9.2	3	(7.0)	3	6.7	7	(14.3)	10	17.7	15	(10.7)	18	11.5
筋骨格硬直	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	4	(2.9)	4	2.6
関節炎	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
関節痛	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
筋骨格系胸痛	1	(2.1)	1	1.8	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	2	1.3
筋骨格痛	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
顎関節症候群	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
関節周囲炎	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
筋痙攣	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
腰部脊柱管狭窄症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
背部痛	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
変形性関節症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.1)	1	1.8	6	(14.0)	6	13.4	6	(12.2)	7	12.4	13	(9.3)	14	9.0
挫傷	0				1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
創傷	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
擦過傷	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
手骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
節足動物咬傷	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
足骨折	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
動物咬傷	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
熱中症	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
裂傷	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
瘢痕ヘルニア	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
靱帯捻挫	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
代謝および栄養障害	6	(12.5)	7	12.8	3	(7.0)	3	6.7	2	(4.1)	2	3.5	11	(7.9)	12	7.7
食欲減退	4	(8.3)	4	7.3	2	(4.7)	2	4.5	1	(2.0)	1	1.8	7	(5.0)	7	4.5

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
痛風	2	(4.2)	3	5.5	0				0				2	(1.4)	3	1.9
脂質異常症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
食欲障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	2	4.5	6	(12.2)	6	10.6	10	(7.1)	10	6.4
そう痒症	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
湿疹	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
発疹	0				1	(2.3)	1	2.2	1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
寒冷蕁麻疹	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
接触性皮膚炎	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
皮膚乾燥	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
皮膚剥脱	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
神経系障害	5	(10.4)	5	9.2	4	(9.3)	4	8.9	0				9	(6.4)	9	5.8
頭痛	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				3	(2.1)	3	1.9
浮動性めまい	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
頸腕症候群	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
体位性めまい	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
片頭痛	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
味覚異常	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
腎および尿路障害	2	(4.2)	3	5.5	4	(9.3)	5	11.1	3	(6.1)	3	5.3	9	(6.4)	11	7.0
頻尿	0				1	(2.3)	2	4.5	2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	4	2.6
腎嚢胞	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
尿管結石	1	(2.1)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	3	1.9
ミクロアルブミン尿	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
尿路結石	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(8.3)	7	12.8	1	(2.3)	1	2.2	3	(6.1)	3	5.3	8	(5.7)	11	7.0
アレルギー性鼻炎	2	(4.2)	4	7.3	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	5	3.2
上気道の炎症	1	(2.1)	1	1.8	0				2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
咳嗽	1	(2.1)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	0				2	(1.4)	3	1.9
一般・全身障害および投与部位 の状態	2	(4.2)	2	3.7	1	(2.3)	1	2.2	3	(6.1)	3	5.3	6	(4.3)	6	3.8
口渇	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
末梢性浮腫	2	(4.2)	2	3.7	0				0				2	(1.4)	2	1.3
空腹	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
倦怠感	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
眼障害	3	(6.3)	3	5.5	1	(2.3)	1	2.2	2	(4.1)	2	3.5	6	(4.3)	6	3.8
糖尿病網膜症	0				0				2	(4.1)	2	3.5	2	(1.4)	2	1.3
眼乾燥	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
眼瞼浮腫	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
白内障	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
網膜症	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
生殖系および乳房障害	2	(4.2)	2	3.7	2	(4.7)	3	6.7	1	(2.0)	1	1.8	5	(3.6)	6	3.8
陰部そう痒症	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
子宮頸部嚢胞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
前立腺石灰化	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
乳房痛	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
勃起不全	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
卵巣嚢胞	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
肝胆道系障害	0				4	(9.3)	4	8.9	0				4	(2.9)	4	2.6
胆嚢ポリープ	0				2	(4.7)	2	4.5	0				2	(1.4)	2	1.3
脂肪肝	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
胆石症	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
血管障害	2	(4.2)	2	3.7	0				1	(2.0)	1	1.8	3	(2.1)	3	1.9
高血圧	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

System organ class																
Preferred term	N	Sema 0.5 mg (%)	E	R	N	Sema 1.0 mg (%)	E	R	N	Sitagliptin (%)	E	R	N	Total (%)	E	R
起立性低血圧	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.1)	1	1.8	0				2	(4.1)	2	3.5	3	(2.1)	3	1.9
甲状腺腺腫	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
子宮平滑筋腫	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
皮膚良性新生物	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
精神障害	1	(2.1)	1	1.8	0				1	(2.0)	1	1.8	2	(1.4)	2	1.3
うつ病	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
感情的苦悩	1	(2.1)	1	1.8	0				0				1	(0.7)	1	0.6
血液およびリンパ系障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
鉄欠乏性貧血	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
心臓障害	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
慢性心不全	0				1	(2.3)	1	2.2	0				1	(0.7)	1	0.6
免疫系障害	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6
季節性アレルギー	0				0				1	(2.0)	1	1.8	1	(0.7)	1	0.6

MedDRA version 18.0. Note: The 'on-treatment' summary 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. Table is sorted in descending order by system organ class, preferred term based on the total percentage of subjects experiencing at least one event. 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.

nn9535/nn9535-country/japan_japanese_meddra_freeze_20170110_er
11JAN2017:15:39:48 - t_summary_ae_3626_jpn.sas/t_sum_mild_ot_3626_jpn.txt

2.7.6.21 NN9535-3624

2.7.6.21.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT01885208	UTN： U1111-1135-8647 IND number： 79,754 EudraCT number： 2012-004826-92 Japanese registration number： 該当なし
治験の標題： SUSTAIN 3：2型糖尿病患者を対象とした、1～2種類の経口糖尿病薬（OAD）の併用下におけるセマグルチドの週1回投与と持続性エキセナチド2.0 mgの週1回投与による有効性及び安全性の比較検討	
治験責任医師名： 治験実施施設（全138施設）ごとに1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 	
治験実施施設： 本試験は以下の12ヵ国138施設において実施された：アルゼンチン（4施設）、クロアチア（5施設）、フィンランド（5施設）、フランス（7施設）、ドイツ（7施設）、ギリシャ（5施設）、イタリア（6施設）、オランダ（8施設）、セルビア（5施設）、スイス（5施設）、英国（6施設）及び米国（75施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013年12月2日 終了日：2015年7月13日	開発のフェーズ： 第3a相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2016年1月15日の時点での臨床データベースに基づいている。	
報告書作成日： CTR Version 1.0：2016年3月18日 CTR Version 2.0：2016年6月28日 CTR Version 3.0：2016年7月5日	
目的： 主要目的： 投与後56週の血糖コントロールに対するセマグルチド（1.0 mg、週1回投与）の効果を、持続性エキセナチド（2.0 mg、週1回投与）と比較検討する。 副次的目的： 投与後56週の以下の項目に対するセマグルチド（1.0 mg、週1回投与）の効果を、持続性エキセナチド（2.0 mg、週1回投与）と比較検討する。 ● 体重減少の誘導及び維持 ● 有効性、安全性及び忍容性に関するその他のパラメータ	

治験方法：

- 本試験は、セマグルチド1.0 mgの週1回投与と持続性エキセナチド2.0 mgの週1回投与による有効性及び安全性を比較する、56週間、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多国籍、多施設、2群試験であった。被験者は2型糖尿病と診断された成人男性及び女性であった。
- 本試験は、2週間のスクリーニング期間、56週間の治験薬投与期間（セマグルチド1.0 mg投与に割り付けられた被験者への8週間の用量漸増期間含む）及び5週間の事後調査期間で構成された。スクリーニング終了後、適格例はセマグルチド1.0 mg又は持続性エキセナチド2.0 mgのいずれかの56週間の週1回皮下投与に1:1の割合で無作為に割り付けられた。無作為割り付け後、セマグルチド群に割り付けられた被験者は、規定された用量漸増法に従い用量を維持用量の1.0 mgまで増量し、維持用量到達後は用量を変更しないこととした。持続性エキセナチド群に割り付けられた被験者は全試験期間を通して用量2.0 mgの投与を実施した。治験薬に起因すると疑われる安全性の理由により必要に応じて投与を中止できることとした；その場合は投与を再開しないこととした。治験薬の投与は投与後56週の来院14まで継続した。各被験者の最終予定来院は、実際の最終投与来院日から5週間後の事後調査来院であった。
- ノボ ノルディスク社は、盲検化された安全性データの継続的な安全性審査を行う、社内のセマグルチド安全性委員会を設置した。セマグルチド安全性委員会は、本試験の全体的な安全性審査の責任を負った。
- 進行中のセマグルチドの心血管系アウトカム試験（NN9535-3744）から得られる非盲検化された安全性データを独立して確認し評価するために設立された、外部のデータモニタリング委員会（DMC）が、本試験で認められたすべての主要な心血管イベント（MACE）を評価した。
- 特定の有害事象の継続的な判定、標準化及び評価を行うため、独立した外部のイベント判定委員会が設立された。当該判定は、独立した外部の医学専門家が統一基準に基づいて一貫性を持って有害事象を確認することを目的とした。

計画及び解析された被験者数：

無作為割り付けする予定症例数は 798 例とした。1171 例がスクリーニングを受け、うち 813 例が無作為割り付けされた。

	Sema 1.0 mg N (%)	Exenatide ER N (%)	Total N (%)
Screened			1171
Screening failures			358 (30.6%)
Randomised	406	407	813
Exposed (FAS and SAS)	404 (99.5%)	405 (99.5%)	809 (99.5%)
Treatment completers [1]	322 (79.7%)	320 (79.0%)	642 (79.4%)
Trial completers [2]	374 (92.1%)	369 (90.7%)	743 (91.4%)
Premature treatment discontinuers	84 (20.3%)	85 (21.0%)	167 (20.6%)
Other	27 (6.7%)	34 (8.4%)	61 (7.5%)
Pregnancy		1 (0.2%)	1 (0.1%)
Protocol violation	15 (3.7%)	21 (5.2%)	36 (4.4%)
Due to adverse event	39 (9.7%)	29 (7.2%)	68 (8.4%)

Sema: semaglutide, N: Number of subjects, %: Percentages of randomised subjects, FAS: Full Analysis Set, SAS: Safety Analysis Set.

[1] Subjects who completed treatment according to the end-of-trial eCRF.

[2] Subjects for whom date of withdrawal was blank.

診断及び主要な組入れ基準：**主な選択基準：**

2型糖尿病と診断され、スクリーニングの時点で、1～2種類の経口糖尿病薬〔メトホルミン（1500 mg 以上又は最大耐用量）、チアゾリジン薬（TZD）及びスルホニルウレア薬（SU）（いずれも各国の承認最大用量の半量以上）〕による安定した治療を 90 日以上受けている、HbA1c 7.0%以上 10.5%以下（53～

91mmol/mol) の被験者。

主な除外基準：

妊婦、授乳婦、妊娠を希望している、又は妊娠する可能性のある女性で 5 週間の事後調査期間を含めた試験期間中に適切な避妊法を受け入れられない被験者。被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があるとして治験責任医師により判断された慢性疾患や重度の疾患を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内に選択基準に記載した薬剤以外の血糖降下薬の投与を受けた被験者（ただし、併発疾患のための短期間のインスリン投与は除く）。慢性又は特発性急性膵炎の既往歴を有する被験者。スクリーニング時のカルシトニン濃度 50 ng/L (pg/mL) 以上の被験者。甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴を有する被験者。腎機能障害〔推算糸球体濾過量 (eGFR) 60 mL/min/1.73 m²未満と定義〕を有する被験者。無作為割り付け前 90 日以内に急性冠動脈疾患又は脳血管疾患を発現した被験者。心不全 (NYHA 分類クラス IV) を有する被験者。

主な投与中止基準：

治験薬との関連が疑われる安全性の懸念がある場合、又は治験薬投与に受け入れがたい非忍容性が認められる場合。

中止・脱落基準：

被験者は、同意を撤回することにより、いつでも自由意思により試験を中止することができた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液 (1.34 mg/mL)〔PDS290 ペン型注入器 (1.5 mL) と一体化したプレフィルド製剤〕1.0 mg を、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において大腿部、腹部又は上腕部のいずれかに週 1 回皮下投与した。ロット番号 (有効期限)：CV40205 (2015 年 2 月 19 日) 及び CV40259 (2016 年 2 月 21 日)

投与期間：

56 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

持続性エキセナチド〔ビデュリオン®；持続性エキセナチド皮下注射用 2 mg バイアル 1 本、専用懸濁用液 0.65 mL プレフィルドシリンジ 1 本、バイアルコネクター 1 個及び注射針 2 本（うち 1 本予備用）を使用〕2.0 mg を食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において大腿部、腹部又は上腕部のいずれかに週 1 回皮下投与した。ロット番号 (有効期限)：CV180565 (2015 年 9 月 30 日) 及び 73260 (2016 年 2 月 29 日)

評価基準：有効性

HbA1c、体重、HbA1c 6.5% (48mmol/mol) 以下を達成した被験者の割合、空腹時血糖値、収縮期及び拡張期血圧ならびに患者報告アウトカム質問票：糖尿病治療満足度質問票 (status version、DTSQs)；これらの項目についてベースラインから投与後 56 週の変化量を評価した。

評価基準：安全性

治験薬投与下で発現した有害事象〔(Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする)これには、独立した外部のイベント判定委員会により判定される、事前に規定した特に注目すべき医学的事象が含まれる〕、低血糖、脈拍数及び安全性に関する臨床検査項目。

統計手法：

検出力の算出

被験者数は、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに基づいて算出した。プライマリーエンドポイントについて、信頼係数を 97.5%とした片側信頼区間及び非劣性マージン 0.3%を用い、投与後 56 週の HbA1c の変化量の真の群間差を 0%、SD を 1.1%と仮定すると、各投与群の被験者数が 279 例であれば、2 群間の比較において非劣性を結論付けるための検出力は 90%であった。一方、真の効果はセマグルチド群で 0.3%優れている場合、各投与群の被験者が 279 例であれば、投与後 56 週の HbA1c の変化量に関する優越性を結論付けるための検出力は 90%である。

治験薬の投与を中止する被験者の割合の予想が 30%であることを考慮し、さらにこれらの被験者が治験実施計画書に適合した対象集団〔per protocol (PP) analysis set〕から除外されると (保守的に)と仮定し、

各投与群に 399 例の被験者を組み入れることとした。

要約すると、798 例の無作為割り付けを計画し、スクリーニング不適格例を 40%と仮定して 1330 例をスクリーニングすることとした。

解析対象集団の定義

最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕の両集団には、無作為割り付けされてセマグルチド 1.0 mg 又は持続性エキセナチド 2.0 mg 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。PP analysis set には FAS の被験者のうち、選択基準違反／除外基準抵触がなく、スクリーニング及び無作為割り付け時に HbA1c の測定値を有し、投与期間が少なくとも 23 週あり、23 週の投与以降に少なくとも 1 つの HbA1c の測定値を有するすべての被験者が含まれた。PP analysis set の被験者は「治療されたとおり (as treated)」の評価に寄与した。

観察期間

In-trial 期間：被験者が試験参加者とみなされ、データが系統的に収集される観察期間。この期間は有効性及び安全性の補足的解析に用いられた。

On-treatment 期間：In-trial 期間の一部であり、被験者が投与を受け治験薬に曝露されていると考えられる観察期間。この期間は、判定されたイベント、心電図及び低血糖を含む有害事象等、安全性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

レスキュー治療を伴わない on-treatment 期間：糖尿病治療薬によるレスキュー後に収集された情報をこの観察期間から除外した。具体的には、治験薬の初回投与日以降に記録され、on-treatment 観察期間の終了日とレスキュー治療の開始日のうち早い日付までに記録された観測値を含めた。この期間は有効性エンドポイントの評価における主要観察期間であった。

統計解析

プライマリーエンドポイント：ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量

解析は FAS に基づいて行い、標準的な繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を用いて解析した；無作為割り付けされた治療の中止前、又はレスキュー治療薬の投与開始前までの予定来院時に得られたすべてのベースライン後の HbA1c の測定値を目的変数、来院、治療及び国を固定効果及びベースラインの HbA1c を共変量として含めた。さらに、来院と治療、来院と国及び来院とベースラインの HbA1c の交互作用項を含めることとした。同一被験者内の HbA1c の測定値に対し、無構造共分散行列を仮定した。欠測データは missing-at-random (MAR) に従うと仮定した。

検証的セカンダリーエンドポイント：ベースラインから投与後 56 週までの体重の変化量

このエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、共変量としてベースラインの体重を含めた。

仮説

1 つの非劣性及び 2 つの優越性についての仮説を階層的に検証した。

1. 投与後 56 週までの HbA1c の変化量におけるセマグルチド 1.0 mg の持続性エキセナチド 2.0 mg に対する非劣性
2. 投与後 56 週までの HbA1c の変化量におけるセマグルチド 1.0 mg の持続性エキセナチド 2.0 mg に対する優越性
3. 投与後 56 週までの体重の変化量におけるセマグルチド 1.0 mg の持続性エキセナチド 2.0 mg に対する優越性

投与後 56 週までの HbA1c の変化量において、セマグルチド 1.0 mg と持続性エキセナチド 2.0 mg の群間差の両側 95%信頼区間の上限が 0.3%未満及び 0%の場合に、それぞれ非劣性及び優越性と結論づけることとした；体重の変化量においては優越性のマージンを 0 kg とした。

感度分析

主要解析の安定性（例えば欠測データに関して）を検討するため、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、それぞれ 6 つ及び 4 つの感度分析を実施した。

有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイント

1. 投与後 56 週に HbA1c の目標値 [米国臨床内分泌学会 (AACE) 目標値 : HbA1c 6.5% (48 mmol/mol) 以下] を達成した被験者の割合
2. ベースラインから投与後 56 週までの空腹時血糖値の変化量
3. ベースラインから投与後 56 週までの収縮期及び拡張期血圧の変化量
4. ベースラインから投与後 56 週までの DTSQs スコアの変化量

補足的セカンダリーエンドポイント 1 については、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。56 週の欠測データは、HbA1c の主要解析に用いた MMRM に基づいて補完した。補足的セカンダリーエンドポイント 2、3 及び 4 については、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析し、対応するベースライン値を共変量として含めた。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント

すべての安全性エンドポイントは、SAS を用いて要約し解析した。有害事象は記述的に要約した。事前に規定した注目すべき安全性領域については、特定の事象に対する外部のイベント判定及び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 (以降、MedDRA 検索) に基づき評価した。注目すべき安全性領域はノボ ノルディスク 社 Global Safety により定義された。低血糖は、ノボ ノルディスク 社及び米国糖尿病学会 (ADA) の低血糖の分類に基づいて分類した。低血糖に関するエンドポイントは、治療及び国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。脈拍は、プライマリーエンドポイントと同様の方法により、ベースラインの脈拍を共変量として解析した。すべての臨床検査項目を、SAS を用いて記述統計量により要約して評価した。

被験者背景 :

	Sema 1.0 mg	Exenatide ER	Total
Total number of subjects	404	405	809
Sex, N (% of total number of subjects)			
Female	185 (45.8)	177 (43.7)	362 (44.7)
Male	219 (54.2)	228 (56.3)	447 (55.3)
Age group, N (% of total number of subjects)			
18-64 years	316 (78.2)	298 (73.6)	614 (75.9)
65-74 years	78 (19.3)	90 (22.2)	168 (20.8)
75-84 years	10 (2.5)	17 (4.2)	27 (3.3)
Race, N(% of total number of subjects)			
White	341 (84.4)	338 (83.5)	679 (83.9)
Black or African American	28 (6.9)	30 (7.4)	58 (7.2)
Asian	8 (2.0)	6 (1.5)	14 (1.7)
American Indian or Alaska Native	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.2)
Other	3 (0.7)	5 (1.2)	8 (1.0)
NA	22 (5.4)	23 (5.7)	45 (5.6)
Renal function, N (% of total number of subjects)			
Normal	249 (61.6)	269 (66.4)	518 (64.0)
Mild renal impairment	154 (38.1)	136 (33.6)	290 (35.8)
Moderate renal impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe renal impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
End stage renal impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NA	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Age, mean (SD), years	56.4 (10.3)	56.7 (11.1)	56.6 (10.7)
Body weight, mean (SD), kg	96.21 (22.50)	95.37 (20.46)	95.79 (21.49)
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	33.97 (7.23)	33.57 (6.23)	33.76 (6.75)
Waist circumference, mean (SD), cm	111.3 (15.01)	111.0 (14.08)	111.2 (14.55)
HbA1c, mean (SD), %	8.36 (0.95)	8.33 (0.95)	8.35 (0.95)
Fasting plasma glucose, mean (SD), mmol/L	10.57 (2.67)	10.40 (2.74)	10.49 (2.70)
Fasting plasma glucose, mean (SD), mg/dL	190.5 (48.06)	187.5 (49.41)	189.0 (48.74)
Duration of diabetes, mean (SD), years	9.02 (5.95)	9.40 (6.71)	9.21 (6.34)

Abbreviations: NA = not available; N = number of subjects; SD = standard deviation; sema = semaglutide

有効性の結果：

ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c 及び体重の変化量について、セマグルチド 1.0 mg の持続性エキセナチド 2.0 mg に対する優越性が検証された。さらに、複数の補足的セカンダリーエンドポイントにおいて、持続性エキセナチド 2.0 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有意な改善がみられた。

プライマリーエンドポイント：HbA1c の変化量

ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量について、セマグルチド 1.0 mg (-1.54%) の持続性エキセナチド 2.0 mg (-0.92%) に対する優越性が示された。群差の推定値は-0.62% (95%信頼区間：-0.80; -0.44) であった。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重の変化量

ベースラインから投与後 56 週までの体重の変化量について、セマグルチド 1.0 mg [-5.59 kg (-5.93%)] の持続性エキセナチド 2.0 mg [-1.85 kg (-1.79%)] に対する優越性が示された。群差の推定値は-3.78 kg (95%信頼区間：-4.58; -2.98) [-4.19% (95%信頼区間：-5.02; -3.36)] であった。

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、いずれの感度分析においても有意差が示されたことにより MMRM 法を用いた主要解析の安定性が裏付けられた。

有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイント（投与後 56 週）

- セマグルチド 1.0 mg 群及びエキセナチド 2.0 mg 群の被験者のそれぞれ 47.0% 及び 22.0% が AACE の治療目標である HbA1c 6.5% (45 mmol/mol) 以下を達成した。治療目標達成に関するオッズ (推定値) は、持続性エキセナチド 2.0 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有意に高かった；オッズ比の推定値は 3.73 (95%信頼区間：2.66; 5.23) であった。
- 空腹時血糖値の低下量はセマグルチド 1.0 mg 群及び持続性エキセナチド 2.0 mg 群でそれぞれ 2.8 mmol/L (51.2 mg/dL) 及び 2.0 mmol/L (36.1 mg/dL) であった；持続性エキセナチド 2.0 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群において有意な低下を示した。群差の推定値は-0.84 mmol/L (95%信頼区間：-1.21; -0.47) [-15.12 mg/dL (95%信頼区間：-21.78; -8.46)] であった。
- 収縮期血圧の低下量は、セマグルチド 1.0 mg 群及び持続性エキセナチド 2.0 mg 群でそれぞれ 4.60 mmHg 及び 2.23 mmHg であった；持続性エキセナチド 2.0 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有意な低下を示した。群差の推定値は-2.37 mmHg (95%信頼区間：-4.29; -0.45) であった。
- 拡張期血圧の低下量は、セマグルチド 1.0 mg 群及び持続性エキセナチド 2.0 mg 群でそれぞれ 1.0 mmHg 及び 0.10 mmHg であった；低下量において 2 つの投与群間で有意な差は認められなかった。群差の推定値は-0.90 mmHg (95%信頼区間：-2.16; 0.36) であった。
- 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、投与後 56 週の DTSQs 質問票の全項目に改善が認められた；それらの大部分で、持続性エキセナチド 2.0 mg 群と比較してセマグルチド 1.0 mg 群で有意な改善がみられた。治療満足度に関するサマリードメインスコアについて、セマグルチド 1.0 mg 群及び持続性エキセナチド 2.0 mg 群でそれぞれ 4.98 ポイント及び 3.96 ポイントのスコア改善がみられた。群差の推定値は 1.02 (95%信頼区間：0.28; 1.76) であった。

安全性の結果：

56 週間の投与期間において、セマグルチド 1.0 mg 及び持続性エキセナチド 2.0 mg は全般的に忍容性が良好であり、安全性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同程度であった。

全体的な有害事象プロファイル

- 有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 1.0 mg 群 (75.0%、374.7 件/100 人・年) 及び持続性エキセナチド 2.0 mg 群 (76.3%、370.4 件/100 人・年) で同様であった。
- いずれの投与群においても有害事象の大部分は軽度又は中等度であった；セマグルチド 1.0 mg 群及び持続性エキセナチド 2.0 mg 群でそれぞれ 3.5% 及び 3.0% の有害事象が重度であった。有害事象の大部分 (各投与群の 80% 超) の転帰が「回復」であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は、いずれの投与群においても胃腸障害の有害事象 (器官別大分類の胃腸障害) であった (セマグルチド 1.0 mg 群：41.8%、持続性エキセナチド 2.0 mg 群：33.3%)。概し

て、胃腸障害の有害事象は一時的であり、軽度又は中等度であった。

- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、持続性エキセナチド2.0 mg群（5.9%）と比較してセマグルチド1.0 mg群（9.4%）で高かった；この差は、胃腸障害及び新生物の重篤な有害事象を含む複数の種類の事象での差に起因するものであった。
- 試験期間中に2件の死亡（いずれもセマグルチド1.0 mg群）が報告された；2件とも非心血管死であることが確認され、死亡に関連した事象は悪性新生物と判定された。
- 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1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ9.4%及び7.2%であった；この差は主に、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が、持続性エキセナチド2.0 mg群と比較してセマグルチド1.0 mg群で高かったことに起因していた（後述「胃腸障害の有害事象」の項参照）。

低血糖

- 治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖は、セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ41件及び61件報告された。いずれの投与群においても、これらの低血糖の大部分〔セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ35件（85%）及び45件（98%）〕及びADA分類による低血糖の大部分は、SUを併用した被験者で報告されたものあった。
- 治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖の単位時間あたりの発現件数（推定値）に、2つの投与群間で有意な違いは認められなかった。比の推定値は0.90（95%信頼区間：0.47; 1.72）であった。
- 治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現に関するオッズ（推定値）について、2つの投与群間で有意な違いは認められなかった。オッズ比の推定値は1.07（95%信頼区間：0.63; 1.82）であった。

注目すべき安全性領域

胃腸障害の有害事象

- 胃腸障害の有害事象（器官別大分類の胃腸障害）は、最も高頻度で認められた有害事象であった；各投与群の被験者の5%以上が悪心、下痢、嘔吐、便秘及び消化不良の事象を発現した。これらの事象を発現した被験者の割合は、持続性エキセナチド2.0 mg群（被験者の5.2～11.9%）と比較してセマグルチド1.0 mg群（被験者の6.4～22.3%）で高かった。
- いずれの投与群においても、胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。セマグルチド1.0 mg群で7件（3件は膵炎の疑いがあり、そのうち1件がイベント判定委員会により膵炎と判定された）、持続性エキセナチド2.0 mg群で3件の重篤な胃腸障害の有害事象が報告された。
- 全般的に胃腸障害の有害事象は一時的であり、主に最初の12週間に発現したものであった。投与後30週以降に胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。

心血管系事象

- イベント判定委員会により、セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ4件及び5件の心血管系事象が確認された。
- ベースラインから投与後56週までの脈拍数は、いずれの投与群においても増加した（セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ2.11拍/分及び1.08拍/分の増加）；しかしながら、その増加量について、2つの投与群間で有意な違いは認められなかった〔群差の推定値は1.03拍/分（95%信頼区間：-0.19; 2.25）であった〕。
- 心電図異常がみられた被験者の割合はいずれの投与群においても低く、特定の心電図異常分類について投与群間で問題となる違いは認められなかった。

膵炎

- 膵炎が疑われる有害事象について、セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群で報告されたそれぞれ2件及び3件は、イベント判定委員会により軽度の急性膵炎と確認された；5件の転帰はいずれも「回復」と報告された。
- 投与後56週において、リパーゼ及びアミラーゼの平均値は増加した（セマグルチド1.0 mg群及び持続性

エキセナチド2.0 mg群でそれぞれリパーゼ19%及び15%、アミラーゼ29%及び32%の増加) ; その増加量について、2つの投与群間で有意な違いは認められなかった。

- 投与後56週を含む試験期間中に、リパーゼ及びアミラーゼが基準範囲上限のそれぞれ5倍超及び2倍超を1回以上示した被験者の数はいずれの投与群においても低く、投与群間で同程度であった。

肝胆道系障害

- セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ8件及び5件の胆嚢障害の有害事象が特定された ; そのうち各投与群1件ずつが重篤な有害事象であった。これらの有害事象は投与の中止に至らなかった。これら有害事象の発現はいずれも被験者一人あたり1件であり、大部分は胆石症であった。
- 試験期間中にHy's lawの定義に合致する被験者は認められなかった。
- 試験期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準範囲上限の5倍超を1回以上示した被験者数は少なかった (各投与群で1~2例) ; これらの発現は1回のみであり、いずれの被験者も治験薬の投与を継続し試験を完了した。

新生物

- イベント判定委員会により、セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ15例17件及び10例10件の新生物が確認された ; そのうちそれぞれ9件及び2件が悪性と分類された。セマグルチド1.0 mg群のうち1件で、微小浸潤型濾胞癌に関連するC細胞過形成が確認された。甲状腺髄様癌は報告されなかった。
- 報告されたすべての新生物 (セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ26件及び22件) において、特定の器官に多く認められたということとはなかった。
- セマグルチド1.0 mg群で確認された新生物のうち2件の転帰が「死亡」であった :
 - 50歳女性被験者の肝細胞癌
 - 62歳女性被験者の乳腺浸潤性小葉癌

甲状腺障害

- セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ9件及び3件の甲状腺に関連する疾患の有害事象が報告された。
- カルシトニンの平均値について、いずれの投与群においてもベースラインから問題となる変化は認められなかった。
- 試験期間中に、8例 (セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ5例及び3例) でカルシトニン濃度20 ng/L超が1回以上示された : そのうち6例はベースライン時のカルシトニン濃度が20 ng/L超であった。投与後56週のカルシトニン濃度20 ng/L超である被験者の割合は、セマグルチド1.0 mg群 (1.0%) 及び持続性エキセナチド2.0 mg群 (0.25%) でともに低かった。

腎障害

- セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ10件及び3件の急性腎不全に関連する有害事象が報告されたが、いずれも非重篤であった。これらの有害事象はいずれも被験者1例あたり1件であった。セマグルチド1.0 mg群で報告された1件の事象 (腎不全、一時的に胃腸障害の有害事象である下痢を併発) により治験薬の投与が中止された。
- 投与後56週において、腎機能の指標であるeGFR値は、セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ6%及び5%の減少がみられた。
- 試験期間を通して、いずれの投与群においてもクレアチニンがベースライン値の3倍超を示した被験者はみられなかった。
- すべての尿検査項目に関して、2つの投与群間又は投与群内で問題となる違いは認められなかった。尿検査に関連する有害事象の発現件数はいずれの投与群においても低く、投与群間で違いは認められなかった。

免疫原性に関連する有害事象及び注射部位反応

- セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ23件 (被験者の5.2%) 及び33件 (被験者の4.4%) のアレルギー反応に関連する有害事象が報告された ; いずれの事象も非重篤であった

が、これらのうち3件（セマグルチド1.0 mg群）及び4件（持続性エキセナチド2.0 mg群）の事象の発現により治験薬の投与が中止された。

- 試験期間を通じて、抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者の割合は低かった；投与後61週に内因性GLP-1又はセマグルチドに対する中和作用のある抗セマグルチド抗体を有する被験者はみられなかった。抗エキセナチド抗体を有する被験者の割合は、0週時点の5.5%から投与後16週及び61週でそれぞれ83.7%及び68.9%に増加した；投与後61週において、中和作用の検査を行った1例の被験者では内因性GLP-1に対する中和作用のある抗体は認められなかったが、持続性エキセナチド2.0 mg群の15.4%の被験者で*in vitro*においてエキセナチドに対する中和作用のある抗体が認められた。
- セマグルチド1.0 mg群及び持続性エキセナチド2.0 mg群でそれぞれ4件及び1件の免疫複合体疾患が報告された；いずれの事象も非重篤で、投与の中止には至らなかった。
- 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、持続性エキセナチド2.0 mg群（22.0%）と比較してセマグルチド1.0 mg群（1.2%）で低かった。持続性エキセナチド2.0 mg群では、注射部位結節の報告が多かった（被験者の12.1%にあたる55例で報告）。

その他の注目すべき安全性領域

- その他の注目すべき安全性領域（投薬過誤、治験薬による病原体感染の疑い、過量投与及び稀な事象）において、2つの投与群内又は投与群間で問題となる違いは認められなかった。

その他の臨床検査項目、身体所見及び妊娠

- 血液生化学的検査及び血液学的検査に関するパラメータ又は身体所見について、投与群内又は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。
- 本試験中に妊娠が1件報告された（持続性エキセナチド2.0 mg群）；被験者は治験薬の投与を中止し、その後人工妊娠中絶手術を実施した。

全体の結論：

結論として、本試験により持続性エキセナチド 2.0 mg に対するセマグルチド 1.0 mg の血糖コントロール及び体重に対する効果の優越性が検証された：

- ベースラインから投与後56週のHbA1c及び体重の変化量において、持続性エキセナチド2.0 mgに対するセマグルチド1.0 mgの優越性が検証された。
- 複数の有効性に関するセカンダリーエンドポイントにおいて、持続性エキセナチド2.0 mgと比較してセマグルチド1.0 mgで統計的に有意な改善がみられた。
- セマグルチド1.0 mg及び持続性エキセナチド2.0 mgの忍容性は概して良好で、2つの投与群間で全般的な安全性プロファイルに違いは認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神及びICH-GCPを遵守して実施された。